

Licenciatura en Medicina Humana

Materia:

Farmacología

Trabajo:

Resumen Farmacología Gastrointestinal 2.

Docente:

Dr. Alfredo López López.

Alumno:

Carlos Alfredo Solano Díaz.

Semestre y Grupo:

3° "A"

Tuxtla Gutiérrez, Chiapas a; 28 de Junio de 2020.

REGULADORES DE MOTILIDAD INTESTINAL

El tracto GI está en un continuo estado de contractilidad, absorción y secreción. El control de este estado es complejo, con contribuciones del músculo y el epitelio, y del sistema nervioso entérico (ENS), el sistema nervioso autónomo (ANS), y las hormonas locales y circulantes. De estos, quizás el regulador más importante de la función fisiológica del intestino sea el ENS. Generación y regulación de la actividad motora GI.

El ENS es responsable de la naturaleza en gran parte autónoma de la mayor parte de la actividad del tracto GI. Esta actividad se organiza en programas relativamente distintos que responden a las aportaciones del ambiente local del intestino, así como del ANS y del CNS.

Cada programa consiste en una serie de complejos, pero coordinados, patrones de secreción y movimiento que muestran variación regional y temporal (DeLoose et al., 2012). El programa de ayuno de la actividad motora en el intestino se denomina MMC (complejo mioeléctrico migratorio [migrating myoelectric complex] cuando se refiere a la actividad eléctrica, y complejo motor migratorio [migrating motor complex] cuando se refiere a las contracciones acompañantes) y consiste en una serie de cuatro actividades fásicas: I, estado de reposo; II, incremento de las frecuencias de los potenciales de acción y de las contracciones del músculo liso; III, actividad contráctil máxima, y IV, declinación de la actividad hacia una renovación de la fase I. La fase II del MMC se asocia con la liberación de la hormona peptídica motilina. Los agonistas de la motilina estimulan la motilidad en el intestino proximal. La fase más característica, la III, consiste en un grupo de contracciones rítmicas que ocupan segmentos cortos del intestino por un periodo de 6-10 minutos antes de proceder en sentido caudal (hacia el ano)

Acoplamiento de la excitación y la contracción en el músculo liso GI

El control de la tensión en el músculo liso GI depende de la concentración de Ca^{2+} intracelular (Sanders et al., 2012). Existen básicamente dos tipos de acoplamiento de la excitación y la contracción en estas células. Los receptores ionotrópicos pueden mediar cambios del potencial de la membrana, que por su parte activan los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje para provocar un influjo de Ca^{2+} (unión electromecánica); los receptores metabotrópicos activan varias vías de señales de transducción para liberar el Ca^{2+} desde los depósitos intracelulares (acoplamiento farmacomecánico). Los receptores inhibidores actúan a través de la proteína cinasa A (PKA, protein kinase A) y la proteína cinasa G (PKG, protein kinase G) y llevan a la hiperpolarización, la disminución del $[\text{Ca}^{2+}]$ citosólico y la reducción de la interacción de la actina y la miosina.

Agentes procinéticos y otros estimulantes de la motilidad GI

Los agentes procinéticos son medicaciones que mejoran de forma coordinada la motilidad y el tránsito del material en el tracto GI (Acosta y Camilleri, 2015; Altan et al., 2012; Corsetti y Tack, 2014; Tack y Zaninotto, 2015). Estos agentes parecen mejorar la liberación de neurotransmisores excitadores en la unión del nervio y el músculo sin interferir con el modelo fisiológico normal y el ritmo de la motilidad.

Antagonistas del receptor de la dopamina

La dopamina está presente en cantidades significativas en el tracto GI y tiene varios efectos inhibidores en la motilidad, incluso la reducción de las presiones del esfínter esofágico inferior e intragástricas. Estos efectos, que resultan de la supresión de la liberación de la ACh de las neuronas motoras mientéricas, son mediados por los receptores dopaminérgicos D2. Los antagonistas del receptor de la dopamina son efectivos como agentes procinéticos; ellos tienen la ventaja

adicional de aliviar las náuseas y los vómitos por el antagonismo de los receptores de la dopamina en la CTZ del tallo cerebral.

Metoclopramida

Mecanismo de acción y farmacología. La metoclopramida y otras benzamidas sustituidas son derivados del ácido para-aminobenzoico y están estructuralmente relacionadas con la procainamida. Los mecanismos de acción de la metoclopramida son complejos e involucran el agonismo del receptor 5HT₄, el antagonismo vagal y central de la 5HT₃ y la posible sensibilización de los receptores muscarínicos en el músculo liso, además del antagonismo del receptor de la dopamina.

ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción). La metoclopramida se absorbe rápidamente después de la ingestión oral, se somete a conjugación con sulfato y glucurónido por el hígado, y se excreta principalmente en la orina, con una t_{1/2} de 4-6 h.

Usos terapéuticos y efectos adversos. La metoclopramida está indicada en pacientes con gastroparesia, en quienes el medicamento puede causar mejoría moderada del vaciamiento gástrico. La inyección de metoclopramida se usa como medida complementaria en procedimientos médicos o de diagnóstico, como la endoscopia superior o la radiografía de contraste del tracto GI (dosis IV única de 10 mg).

Domperidona

Mecanismo de acción y farmacología. A diferencia de la metoclopramida, la domperidona antagoniza predominantemente el receptor D₂ sin mayor

participación de otros receptores, pero, por lo demás, su mecanismo de acción es similar

ADME. La domperidona se absorbe rápidamente y produce concentraciones máximas en 30 minutos. El medicamento experimenta metabolización a través del CYP3A4 hepático, N-desalquilación e hidroxilación; tiene una $t_{1/2}$ de 7 h. Se excreta en las heces (~ dos tercios) y en la orina (~ un tercio).

Usos terapéuticos y efectos adversos. La domperidona está disponible para su uso en Estados Unidos sólo a través de un acceso ampliado a medicamentos en investigación con la FDA, pero está fácilmente disponible en muchos otros países. Tiene una actividad procinética moderada en dosis de 10 mg tres veces al día. Aunque no atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica para causar efectos secundarios extrapiramidales, la domperidona ejerce efectos en las partes del CNS que carecen de esta barrera, como las que regulan la emesis, la temperatura y la liberación de prolactina.

Agonistas del receptor de la serotonina

La serotonina (5HT) desempeña un rol importante en la función normal motora y secretora del intestino (véase capítulo 13) (Gershon y Tack, 2007). De hecho, más de 90% del total de la 5HT en el cuerpo existe en el tracto GI. La célula enterocromafín produce la mayor parte de esta 5HT y la libera rápidamente en respuesta a la estimulación química y mecánica (p. ej., bolos de alimentos, agentes quimioterapéuticos tales como el cisplatino, ciertas toxinas microbianas, agonistas de los receptores adrenérgicos, colinérgicos y purinérgicos).

Cisaprida

Mecanismo de acción y farmacología. La cisaprida es un agonista 5HT₄ que estimula la actividad de la adenilciclase en las neuronas. También tiene

propiedades antagonistas 5HT₃ débiles y puede estimular directa mente el músculo liso.

ADME. La cisaprida se metaboliza en el hígado por el CYP3A4. Tiene un inicio de acción a los 30-60 min y una t_{1/2} de 6-12 h.

Usos terapéuticos y efectos adversos. La cisaprida está disponible sólo a través de un programa de investigación de acceso limitado para pacientes con GERD, gastroparesia, pseudoobstrucción intestinal, estreñimiento crónico refractario intenso e intolerancia a la alimentación enteral neonatal que han fallado con todas las modalidades terapéuticas estándar y que han sido sometidos a una exhaustiva evaluación diagnóstica, incluido un ECG.

Prucaloprida

Mecanismo de acción y farmacología. La prucaloprida es un agonista específico del receptor 5HT₄ (véase figura 50-2) que facilita la neurotransmisión colinérgica. Actúa a lo largo del intestino, aumentando el tránsito oral-cecal y el tránsito colónico sin afectar el vaciamiento gástrico en voluntarios sanos.

ADME. La prucaloprida tiene un tiempo para alcanzar una acción máxima de 2-3 horas y una t_{1/2} de 24 h. Se excreta principalmente en la orina sin cambios.

Usos terapéuticos y efectos adversos. Administrado en dosis de 1-4 mg por vía oral, una vez al día, el medicamento mejoró los hábitos intestinales, aumentó significativamente la cantidad de deposiciones espontáneas y completas, redujo la gravedad de los síntomas y mejoró la calidad de vida en pacientes con estreñimiento crónico intenso.

ANTIESPASMODICOS

Los agentes anticolinérgicos (“espasmolíticos” o “antiespasmódicos”) a menudo se usan en pacientes con SBI. Los agentes más comunes de esta clase disponibles en Estados Unidos son los antagonistas inespecíficos del receptor muscarínico e incluyen las aminas terciarias dicyclomina e hiosciamina y los compuestos de amonio cuaternario glicopirrolato y metescopolamina (uso fuera de etiqueta). La ventaja de los dos últimos compuestos es que tienen una propensión limitada a cruzar la barrera hematoencefálica y, por tanto, un menor riesgo de efectos secundarios neurológicos como aturdimiento, somnolencia o nerviosismo. Estos agentes generalmente se administran según sea necesario o antes de las comidas para prevenir el dolor y la urgencia fecal que se producen en algunos pacientes con IBS.

La dicyclomina se administra en dosis de 20 mg por vía oral cada 6 h, y se aumenta a 40 mg cada 6 h a menos que esté limitada por los efectos secundarios. La hiosciamina está disponible en tabletas sublinguales, tabletas de desintegración oral, cápsulas orales de liberación inmediata, tabletas, elixir y gotas (todas administradas como 0.125-0.25 mg cada 4 horas, según sea necesario) y formas de liberación prolongada para uso oral (0.25-0.375 mg cada 12 h, o 0.375 mg cada 8 h, según sea necesario), y como inyección para uso intramuscular, intravenoso o subcutáneo (0.25-0.5 mg cada 4 horas según sea necesario). El glicopirrolato se usa con poca frecuencia, pero está disponible como tabletas de liberación inmediata, como solución oral e inyectable; la dosis oral es de 1-2 mg dos o tres veces al día, sin exceder los 6 mg/d. La metescopolamina se proporciona en tabletas de 2.5 mg y 5 mg; la dosis es de 2.5 mg media hora antes de las comidas y 2.5-5 mg al acostarse.

Otros medicamentos

El cimetropro y la acotiamida son antagonistas muscarínicos efectivos en pacientes con IBS pero que no están disponibles en Estados Unidos. La acotiamida parece ser un agente prometedor para el tratamiento del síndrome de dificultad posprandial, una de las dos formas principales de dispepsia funcional (Zala et al., 2015). El bromuro de otilonio es una sal de amonio cuaternario con efectos antimuscarínicos que también parece bloquear los canales de Ca^{2+} y los receptores de la neurocinina NK2; no está disponible en Estados Unidos. El clorhidrato de mebeverina, un derivado de la hidroxibenzamida, parece tener un efecto directo sobre la célula muscular lisa, al bloquear los canales de K^{+} , Na^{+} y Ca^{2+} . La mebeverina se usa fuera de Estados Unidos como agente antiespasmódico. Se administra por vía oral, 100-135 mg tres veces al día o 200 mg dos veces al día, antes de las comidas.

LAXANTES

Descripción del flujo de agua y de electrolitos GI

Normalmente el agua representa 70-85% del peso total de las heces. El contenido neto de líquido de las heces refleja un equilibrio entre la entrada luminal (ingestión de fluidos y la secreción de agua y electrolitos dirigida hacia el lumen) y la salida (absorción) a lo largo del tracto GI. El desafío diario para el intestino es extraer agua, minerales y nutrientes del contenido luminal, y dejar atrás un conjunto manejable de fluidos para la expulsión adecuada del material de desecho a través del proceso de defecación.

Laxantes estimulantes (irritantes)

Los laxantes estimulantes tienen efectos directos sobre los enterocitos, las neuronas entéricas y el músculo liso GI y probablemente inducen inflamación limitada de bajo grado en los intestinos delgado y grueso para promover la acumulación de agua y electrolitos y estimular la motilidad intestinal

Derivados del difenilmetano. Bisacodilo. El bisacodilo se comercializa como tabletas regulares con recubrimiento entérico y como supositorio para la administración rectal. La dosis diaria oral habitual de bisacodilo es de 10 a 30 mg para los adultos y de 5 a 10 mg para los niños de entre 6 y 12 años. El medicamento requiere hidrólisis por esterasas endógenas en el intestino para la activación, por lo que los efectos laxantes después de una dosis oral generalmente se producen en 6-10 h. Los supositorios (10 mg) funcionan en 15-60 min.

Picosulfato de sodio. El picosulfato de sodio es un derivado del difenilmetano que se hidroliza por bacterias colónicas a su forma activa y actúa localmente sólo en el colon. Las dosis efectivas de los derivados del difenilmetano varían de 4 a 8 veces en pacientes individuales. Este agente sólo se usa para limpiar el intestino antes de la colonoscopia. Las reacciones adversas significativas incluyen la hiper magnesemia y reducción de la tasa de filtración glomerular.

Laxantes de antraquinona. Estos derivados de plantas tales como el aloe, la cáscara sagrada y el senna comparten un núcleo tricíclico de antraceno modificado con los grupos hidroxilo, metilo o carboxilo para formar monoantronas, tales como reína y frángula. Para uso medicinal, las monoantronas (irritantes de la mucosa oral) se convierten en formas dimericas (diantronas) o glucósidas más inocuas. Este proceso se revierte mediante la acción bacteriana en el colon para generar las formas activas.

Referencias bibliográficas

- Brunton, L., Hilal, R., & Knollmann, B. Las Bases Farmacologicas de la Terapeutica (13a Edicion. ed.). Mexico: Mc Graw Hill.