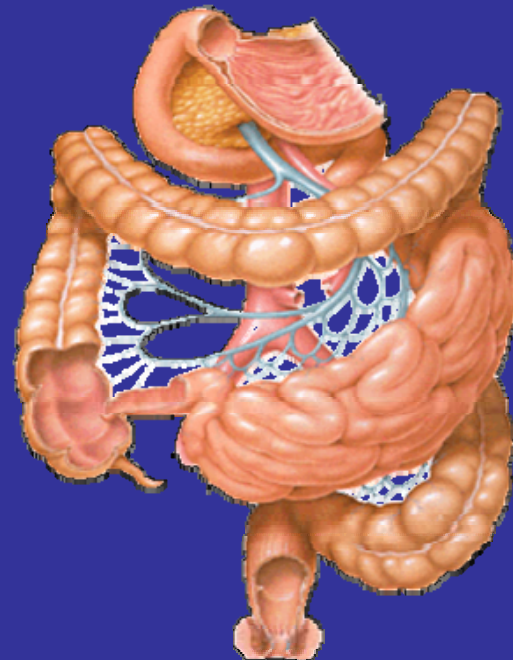
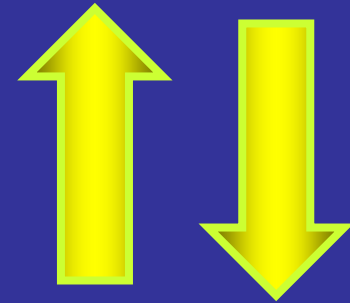


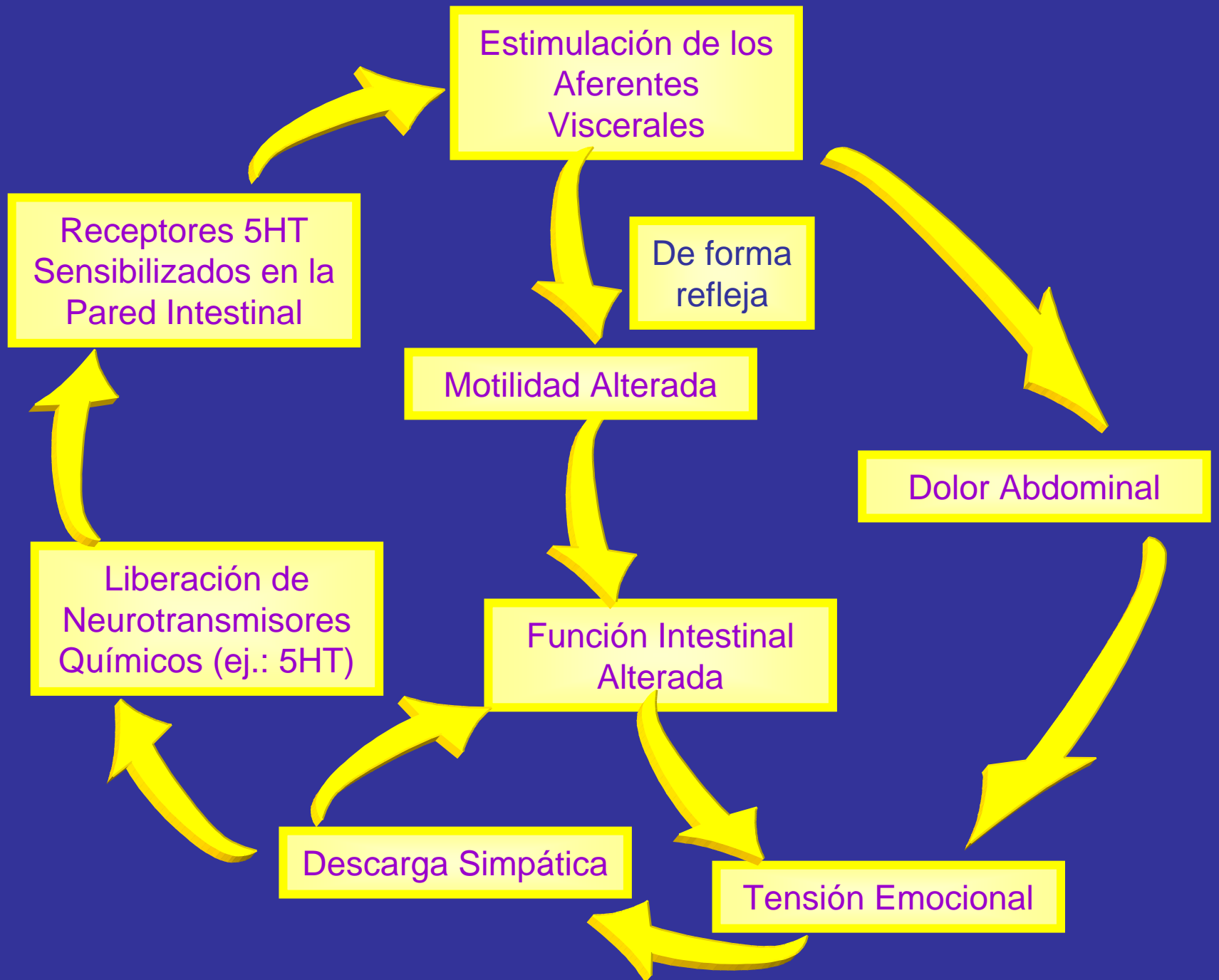


Farmacoterapia de los trastornos funcionales del estómago y duodeno

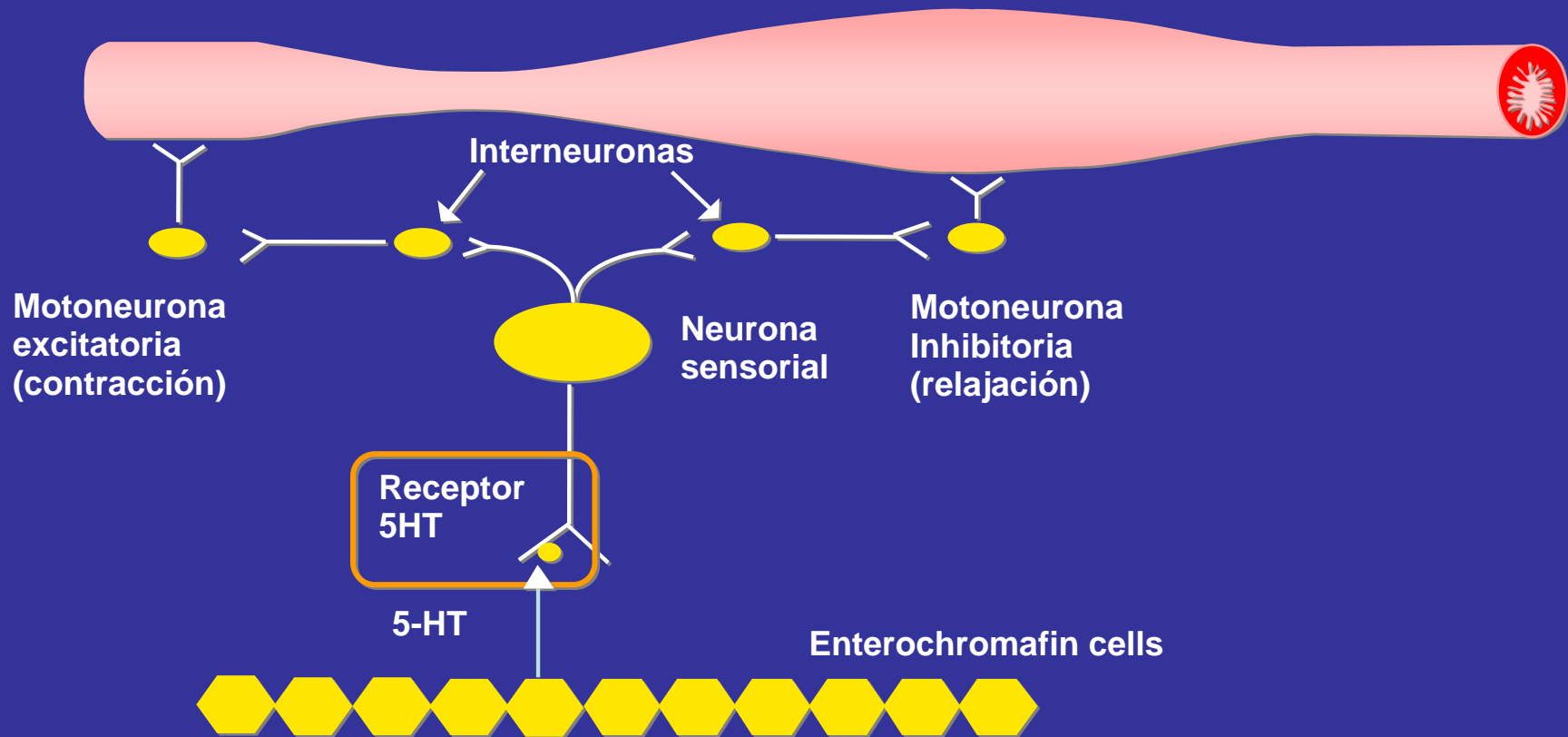
Dr. Guido IANTORNO
Unidad de Motilidad
Digestiva



Eje Cerebro-intestino



Actividad motora GI



La serotonina y otros mediadores de la función intestinal

Sensibilidad visceral:

- Serotonina
- Taquiquininas
- Péptido relacionado con el gen de la calcitonina
- Neuroquinina A
- Encefalinas

Secreción:

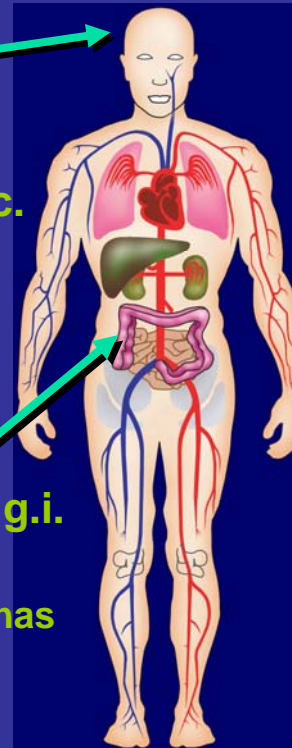
- Serotonina
- Acetilcolina
- Péptido intestinal vasoactivo

3%: SNC

2%: plaquetas, etc.

95%: tracto g.i.

- 90% ECs
- 10% neuronas



Motilidad:

- Serotonina
- Acetilcolina
- Óxido nítrico
- Sustancia P
- Péptido intestinal vasoactivo
- Colecistoquinina

Kim et al. Am J Gastroenterol 2000;95:2698

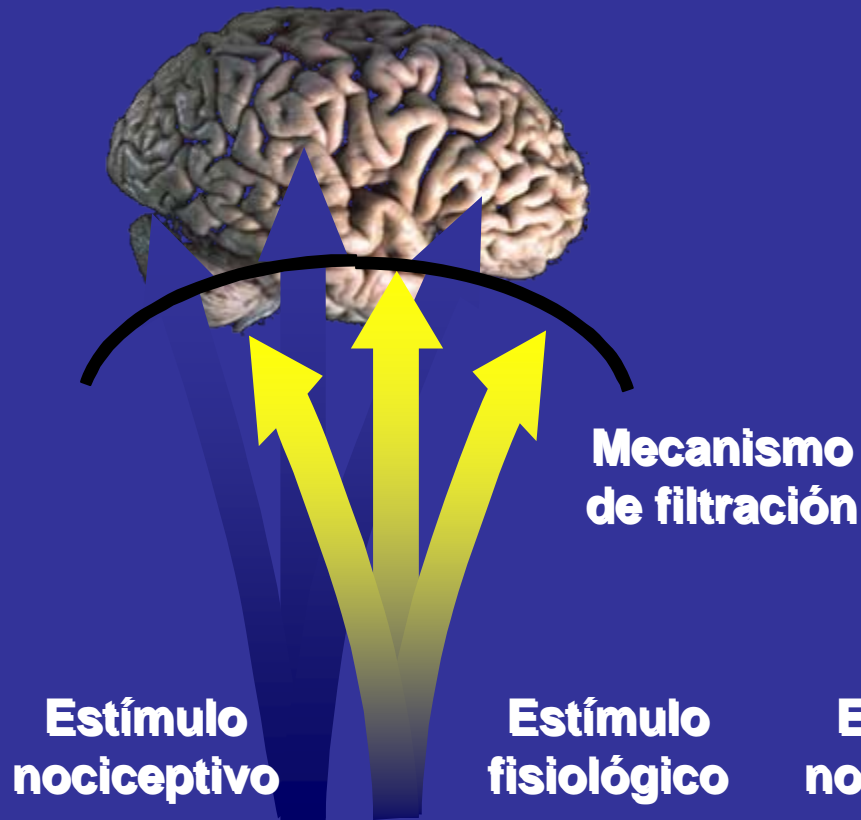
Grider et al. Gastroenterology 1998;115:370

After Wood. Gastroenterology Endosc News 2000;suppl:S1

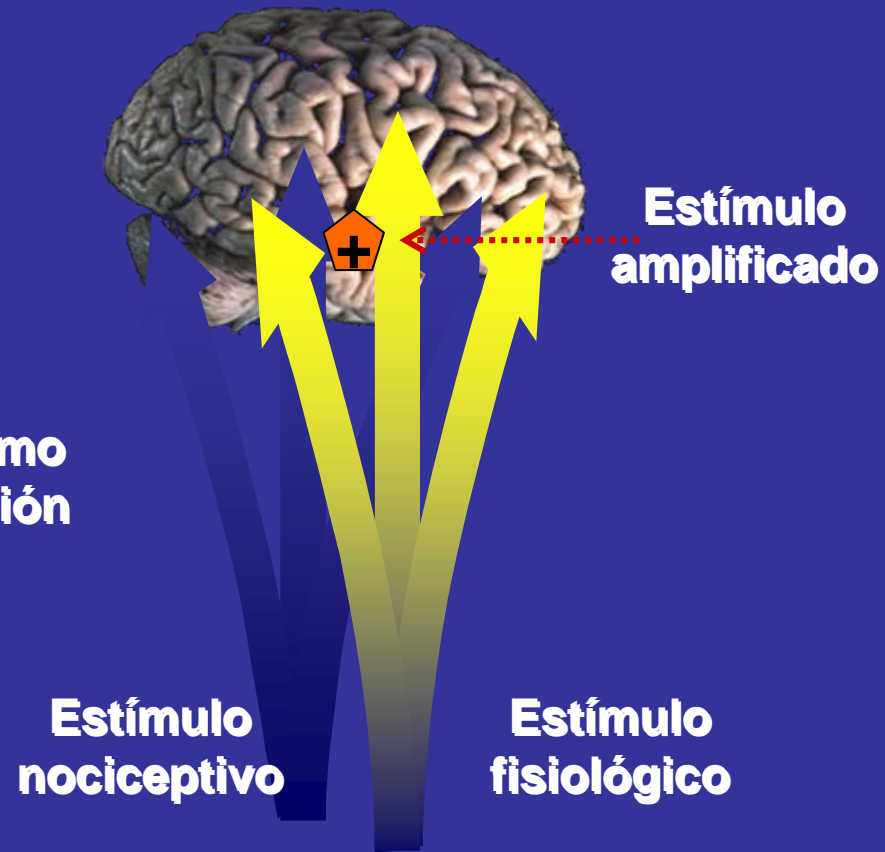
Cooke. Ann N Y Acad Sci 2001;915:77

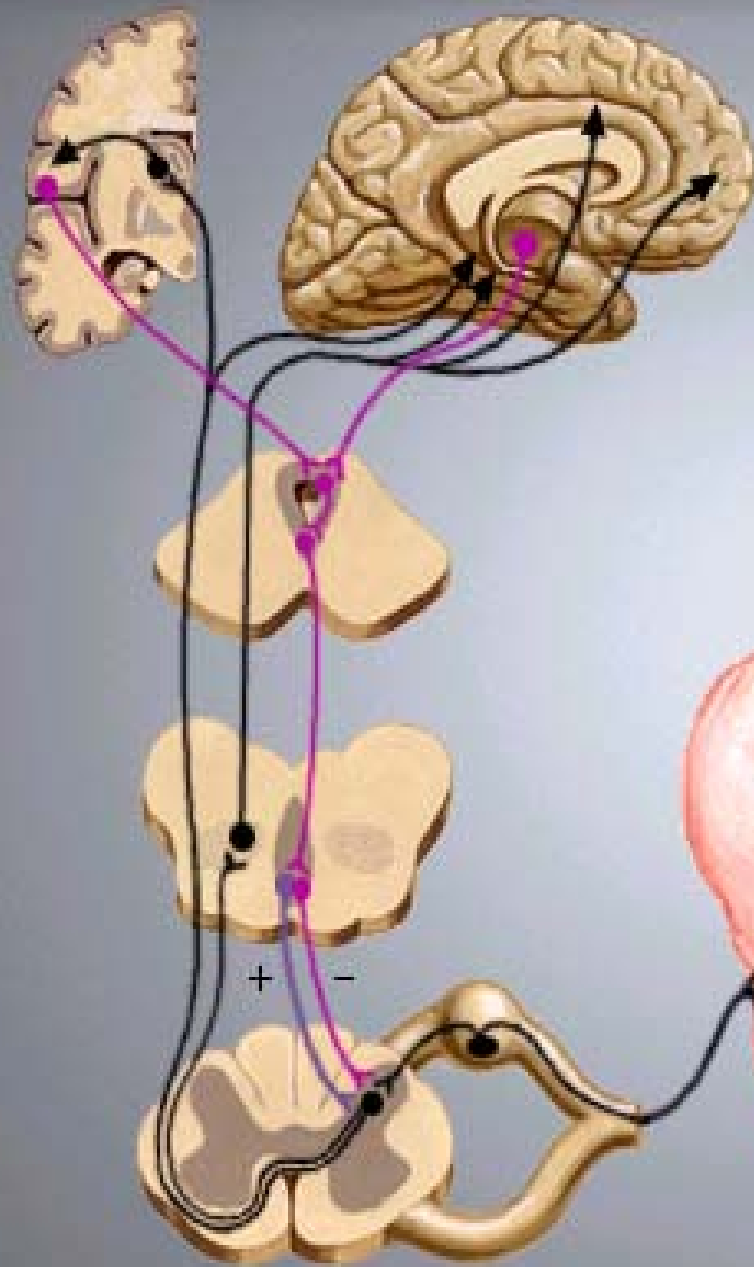
Hipersensibilidad Visceral

NORMAL

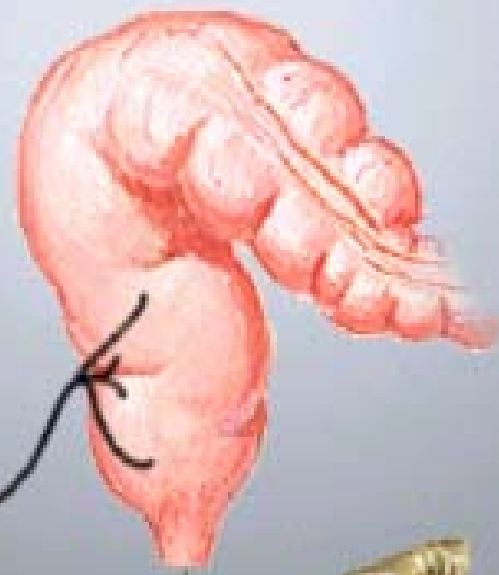
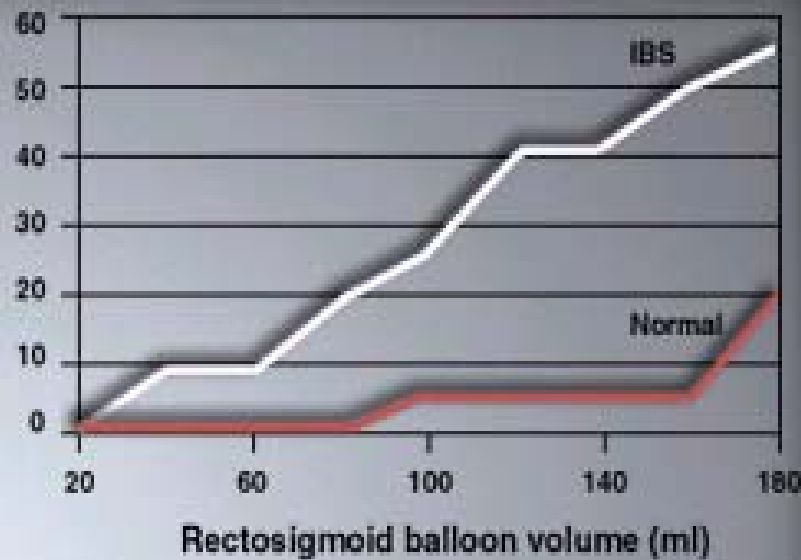


TGIF





%
Reporting
Pain



IBS Patient



Dispepsia Funcional

Definición



Dolor o Discomfort (Malestar) localizado en abdomen medio superior en ausencia de alteraciones bioquímicas o estructurales

(Examen físico/laboratorio/Rx/Endoscopía)

■ Discomfort o Malestar incluye:

plenitud, náuseas, hinchazón, saciedad, eructos, vómitos

DISPEPSIA: DIMENSION DEL PROBLEMA

Trastorno muy comun en la población general. Aunque en muchos paises menos del 50% de los pacientes recurre al medico: la dispepsia representa 2-5% de todas las consultas medicas

DISPEPSIA FUNCIONAL

Alteraciones motoras

Alteraciones perceptivas

Hipomotilidad antral

Escasa relajación de fundus

**Retraso del vaciamiento
gástrico**



Estímulos mecánicos

Estímulos químicos

Percepción normal de fenómenos anormales



Percepción anormal de fenómenos normales

DISPEPSIA FUNCIONAL

Impacto sanitario

**Visitas médicas
Estudios
Tramamientos**



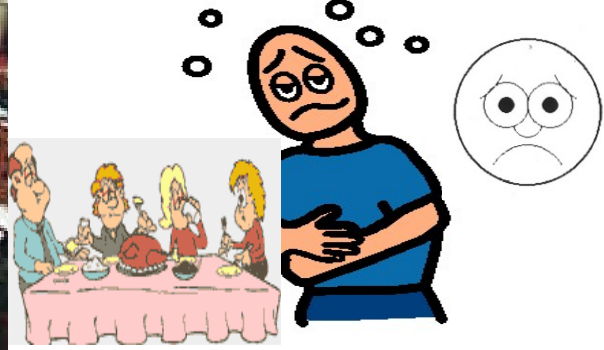
Impacto social

**Ausentismo
Productividad
Recursos**

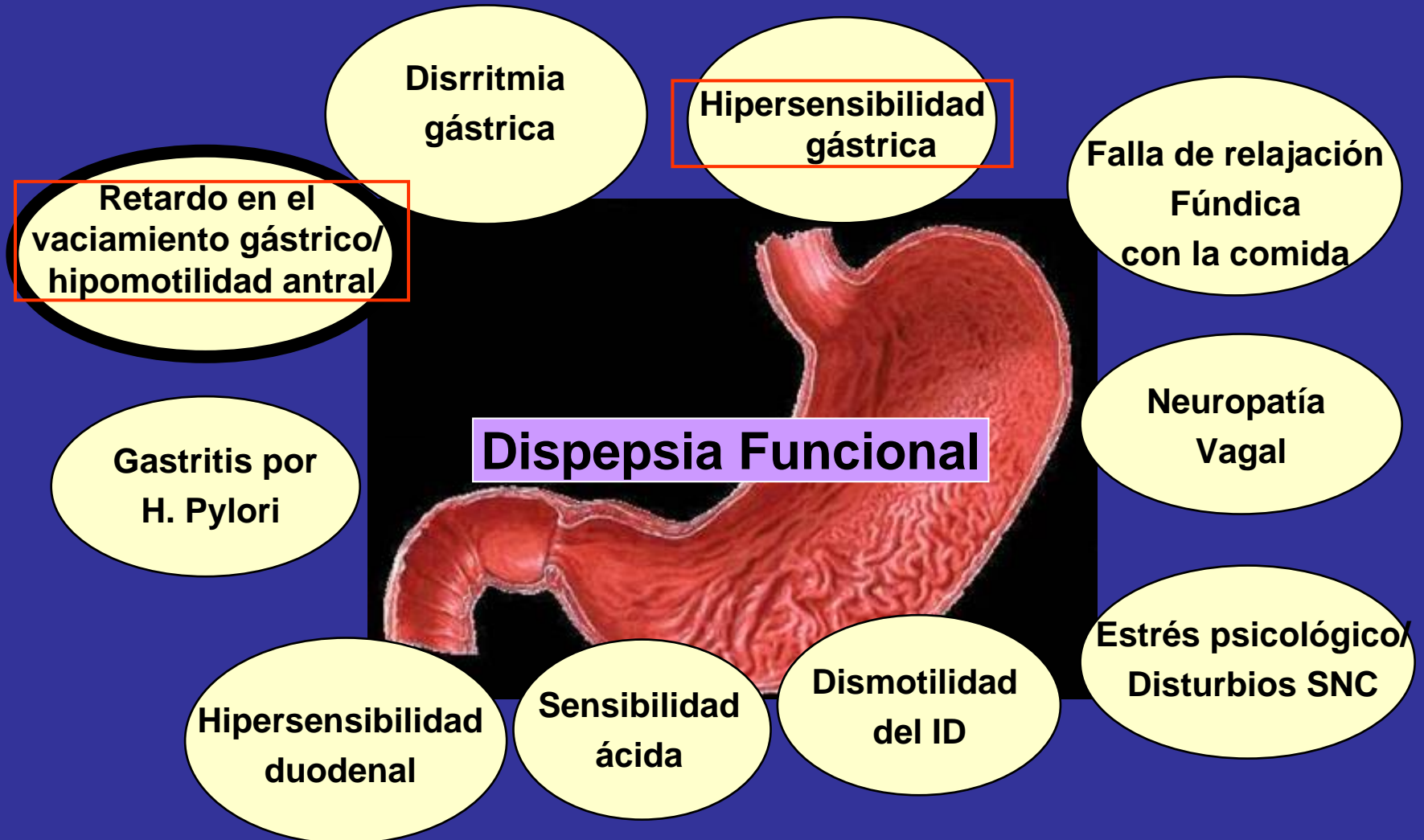


Impacto personal

**Calidad de vida
Repercusión psicológica
Repercusión familiar**



Fisiopatogenia de DF



HIPERSENSIBILIDAD VISCERAL

- Hiperalgesia visceral (menor umbral de dolor cuando se realiza la prueba de distensión con balón en intestino).
- Alodinia: Percepción de dolor frente a un estímulo que habitualmente no produce dolor.

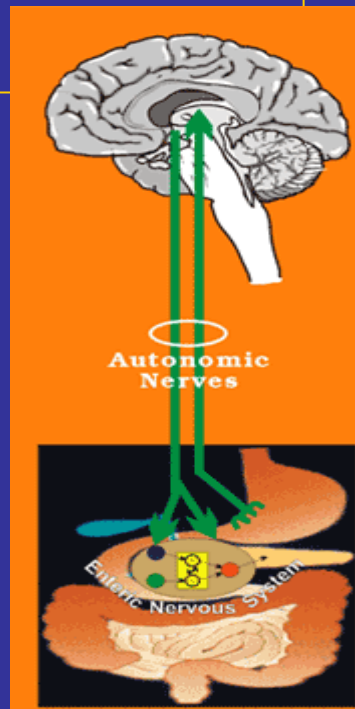
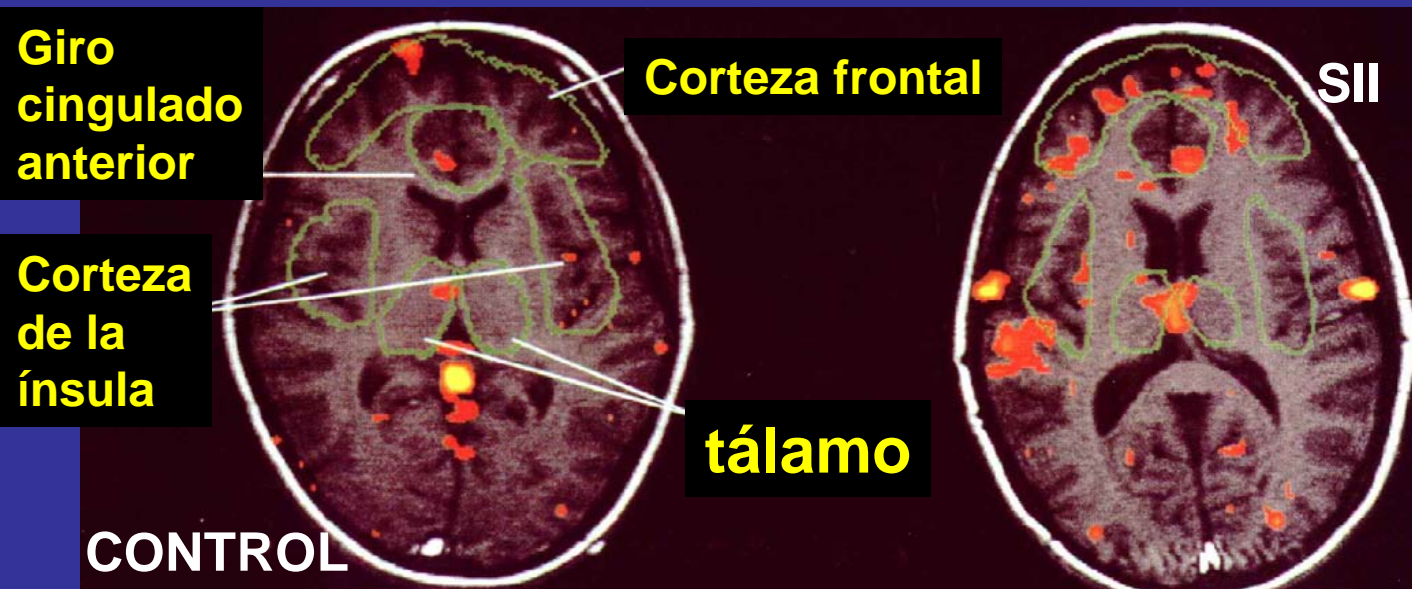
POSIBLES MECANISMOS

- a) Sensibilidad alterada a nivel de los receptores de la víscera .
- b) Incremento de la excitabilidad de las neuronas de las astas posteriores de la médula.
- c) Alteración central en la modulación de la sensibilidad.

DISPEPSIA FUNCIONAL

Se desconoce si la hipersensibilidad visceral se debe a umbrales alterados a nivel del tracto gastrointestinal o del procesamiento de señales a nivel de la médula o en el cerebro.

Estudios con PET han demostrado diferencias en la actividad regional del cerebro en los pacientes con SII. Probablemente sucede lo mismo en los pacientes con dispepsia funcional



Principales síntomas de DF

Dolor epigástrico, malestar, náuseas, vómitos, eructos, saciedad temprana, plenitud, hinchazón

Saciedad temprana

Sensación de saciedad inmediata al comenzar la ingesta, no pudiendo terminar la comida

Plenitud

Sensación de estómago lleno que puede ocurrir o no luego de comer

Hinchazón

Inflamación/ presión en la parte superior del abdomen, sensación de distensión

DISPEPSIA TIPO DISMOTILIDAD

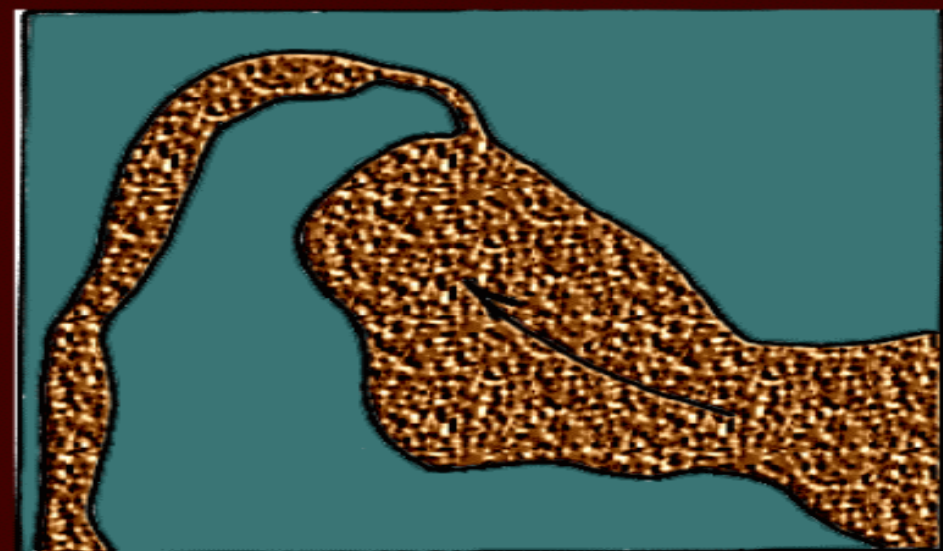
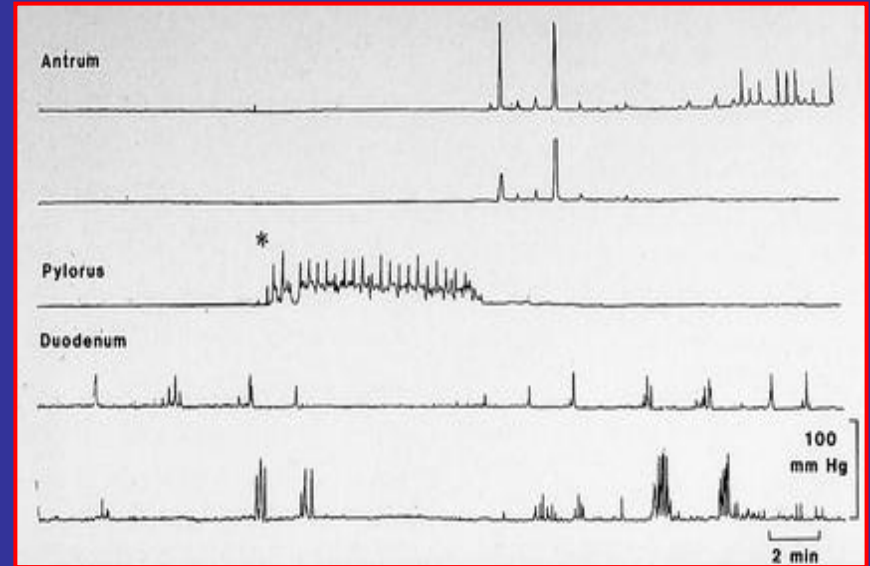
- ✓ **Saciedad precoz**
- ✓ **Sensación de plenitud post-prandial**
- ✓ **Nausea**
- ✓ **Distensión abdominal (no acompañado de ... signos visibles de distension)**
- ✓ **Malestar a nivel del abdomen superior a menudo agravado por las comidas**

DISPEPSIA TIPO ULCEROSA

- **Dolor epigástrico, a veces aliviado por la comida, antiácidos o anti-secretorios.**
- **Puede presentarse antes de las comidas o en ayunas y tal vez durante el sueño**

DISPEPSIA FUNCIONAL

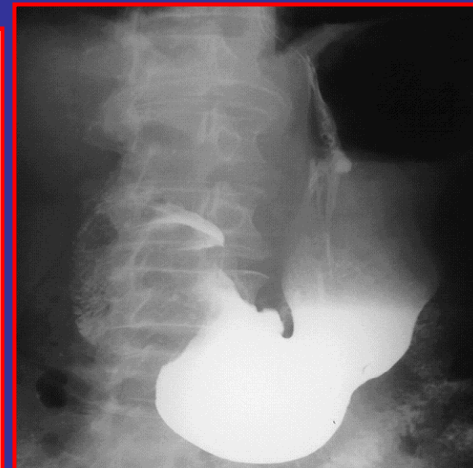
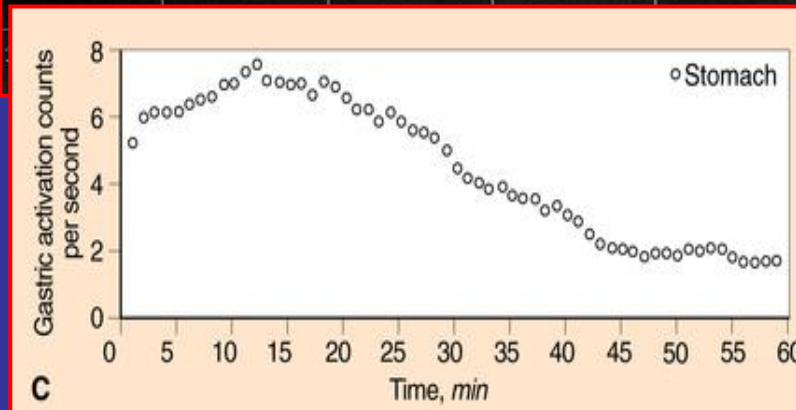
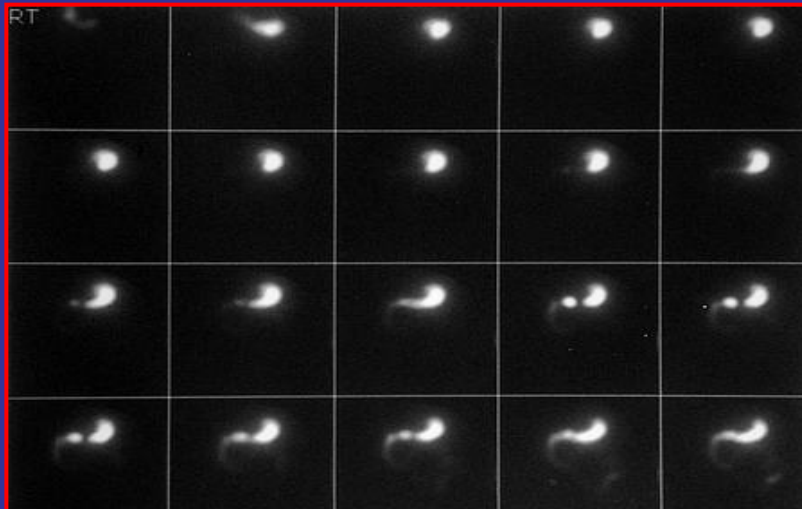
Alteraciones motoras



DF

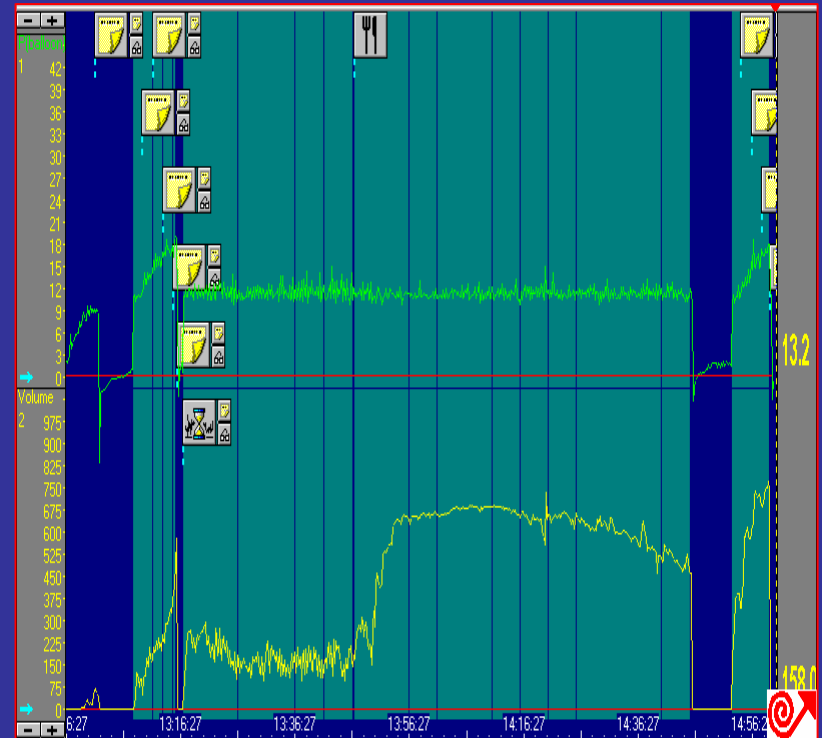
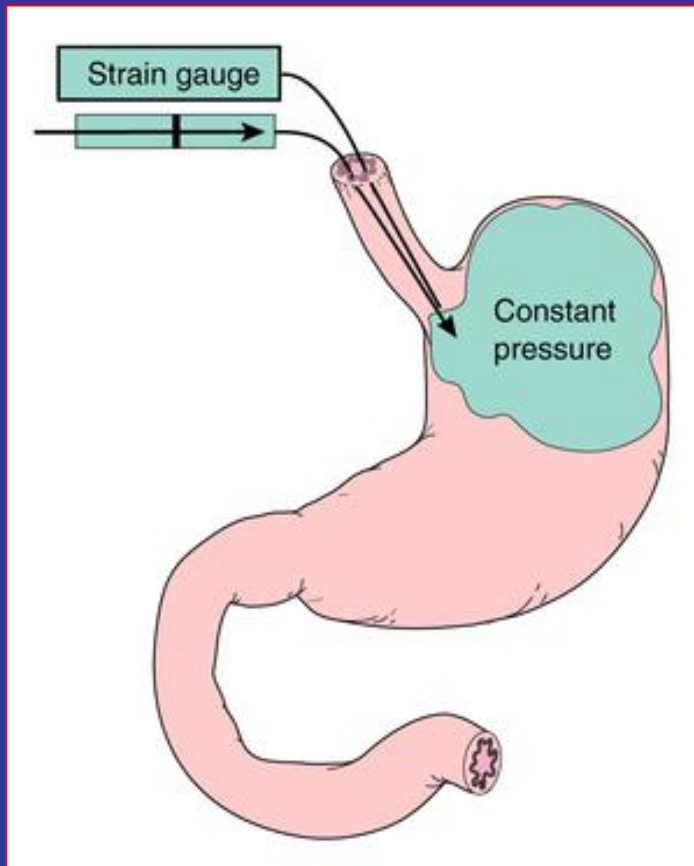
Alteraciones motoras

Cerca del 50% de los pacientes con DF presentan un retardo del vaciamiento gástrico



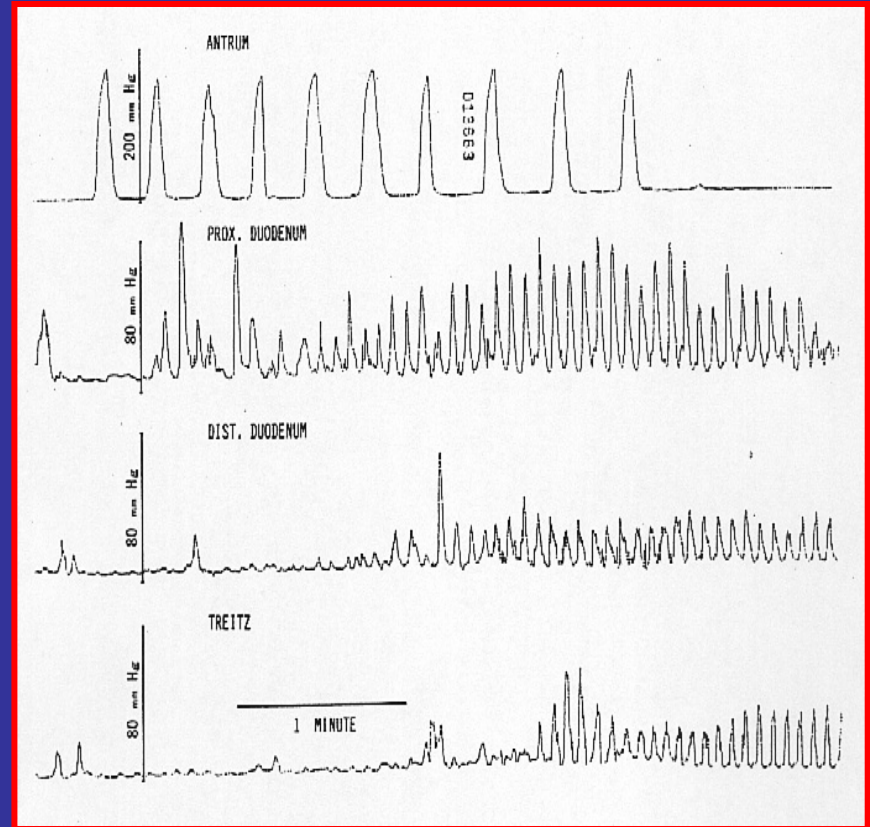
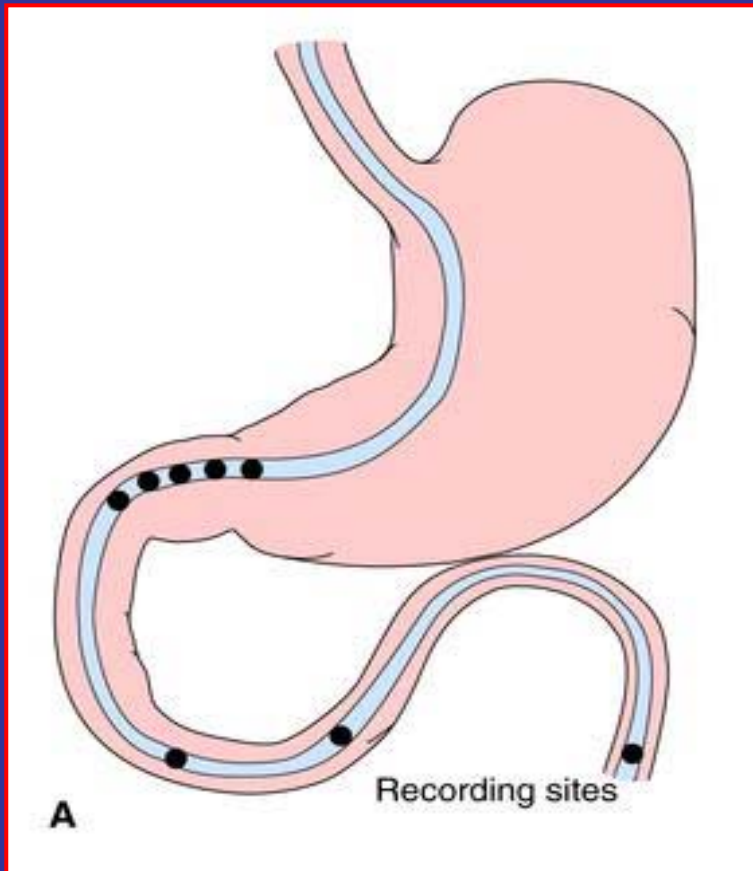
DISPEPSIA FUNCIONAL

Alteraciones de la percepción visceral
Diminución del umbral perceptivo a la distension
gástrica, especialmente del fundus



DISPEPSIA FUNCIONAL

En alrededor del 50% de los casos pueden evidenciarse anomalías motoras del estómago



DISPEPSIA FUNCIONAL

Rol de la acidez gástrica

- La acidez gástrica basal y el pico máximo son similares en pacientes y en controles
- La mucosa gástrica en los dispépticos podría ser mas sensible al ácido (especialmente en pacientes HP+)

DISPEPSIA FUNZIONAL

Rol de la inflamación de la mucosa

- La infección por HP es la causa mas comun de gastritis histológica (Ormand & Talley 1990);
- Una gastritis HP+ se encuentra en 40-80% de casos de dispepsia funcional (Greenberg & Bank, 1990);
- Una gastritis crónica HP+ es frecuente aún en sugetos asintomáticos (Dooley et al, 1989);
- Los datos actualmente disponibles no pueden establecer una relación causal entre colonización gástrica por HP y dispepsia funcional (Holtmann et al, 2000);
- De todas maneras no es posible excluir que el HP puede actuar como un elemento desencadenante en un subgrupo de pacientes

CAUSAS ORGANICAS DE DISPEPSIA

- Alteraciones estructurales

ulcera péptica, ERGE, patologías biliares, pancreatitis, s. malabsorción, patologías vasculares

- Fármacos

AINES, antibióticos orales teofilina, digital, potasio, hierro

- Miscelaneas

alcohol, diabetes, tiroideopatías, hiperparatiroidismo, isquemia cardíaca, conectivopatías, etc.

A Venn diagram consisting of three overlapping circles on a dark blue background. The top circle is labeled 'DISPEPSIA'. The bottom-left circle is labeled 'REFLUJO GASTROESOFAGICO'. The bottom-right circle is labeled 'SINDROME DE INTESTINO IRRITABLE'. The circles overlap in the center and at the intersections between pairs of circles.

DISPEPSIA

**REFLUJO
GASTROESOFAGICO**

**SINDROME
DE
INTESTINO IRRITABLE**

Criterios de Roma

1988 - Criterios de Roma: uniformar los conocimientos y clasificación de los trastornos funcionales del aparato digestivo en un lenguaje único y globalizado

1995 a 1999 - Revisión : Consenso Roma II = Criterios Roma II (Gut set 99 y presentado en la 7ª Semana Europea -1999)

Manejo de la dispesia funcional

- **Relación médico-paciente**
- **Explicar el diagnóstico**
- **Resolver dudas (cancerofobia)**
- **Reaseguro**
- **Medidas generales/ Hábitos alimentarios**
- **Terapia farmacológica. Uso racional**
- **Psicoterapia**
- **Terapias alternativas**

Agentes utilizados en los trastornos Gastrointestinales Funcionales

1- Agentes que modifican la motilidad

```
graph TD; A[1- Agentes que modifican la motilidad] --> B[Específicos]; A --> C[Inespecíficos]
```

Específicos

Inespecíficos

2-Agentes que alteran la percepción de los síntomas

Agentes que modifican la Motilidad

INESPECÍFICOS

Aumentan o atenúan la contracción del m. Liso

PROQUINETICOS

ANTIESPASMODICOS

ESPECÍFICOS

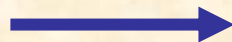
Se dirigen a un patrón motor específico (MMC) o RTEEI

ERITROMICINA:



Agonista de la motilina, inicia los MMC. Utilidad en el tratamiento de la gastroparesis al acelerar el vaciamiento gástrico

BACLOFENO



Agonista y aminobutírico (GABA). Inhibe específicamente las relajaciones transitorias del EEI. Utilidad en la enfermedad por reflujo.

Fármacos que modifican la percepción visceral

*ANTIDEPRESIVOS

-Tricíclicos: -Nortriptilina -Desipramina -Doxepina
-Amitriptilina -Imipramina- Amoxapina

-Inhibidores de la recaptación de serotonina:

-Fluoxetina -Paroxetina
-Sertralina - Citalopram

***ANALOGOS DE LA SOMATOSTATINA : Octreotide**

-Trazodone

***AGONISTAS RECEPTORES OPIOIDES KAPPA : Fedotozina**

*** AGONISTAS de los ADRENORRECEPTORES : Clonidina**

*** BENZAMIDAS:Levosulpirida**



**EXPLICAR
TRANQUILIZAR**



**Dispepsia tipo
ulcerosa**

**Dispepsia tipo
dismotilidad**

**Predominio de
ansiedad/depresión**

Antisecretores

Proquinéticos

**Ansilíticos /
antidepresivos**

Sin
respuesta
a las 6 a 8
semanas

Proquinéticos

Antisecretores

Sin
respuesta
a las 6 a 8
semanas

Antidepresivos



Abordaje farmacológico

- Proquinéticos:

metoclopramida, cisaprida, bromoprida, tegaserod, levosulpirida, mosapride, cinitapride

- Anti-espasmódicos:

hioscina, pinaverio, mebeverina, trimebutina

- Bloqueantes H2:

ranitidina, famotidina, cimetidina

- IBP

omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol

DISPEPSIA FUNCIONAL TRATAMIENTO

- **Tratamientos con eficacia comprobada:**
proquinéticos, PPI, antagonistas H2
- **Tratamientos con eficacia limitada:**
antiácidos, erradicación de HP, eritromicina, antiespasmódicos
- **Tratamientos potenciales (eficacia a establecer):**
asociación de proquinéticos, antidepresivos, sucralfato, fármacos que inducen relajación del fundus (nitratos, sumatriptan, buspirona, etc)
- **Tratamientos futuros:**
analgésicos viscerales (agonistas opioides, agonistas yantagonistas 5-HT3 y 5-HT4, antagonistas de la CCK)

TRATAMIENTO

Dispepsia funcional

```
graph TD; Sintomático --> Dispepsia[Dispepsia funcional]; Según_el_tipo[Según el tipo] --> Dispepsia; Etiológico --> Dispepsia; Fisiopatológico --> Dispepsia;
```

Sintomático

Según el tipo

Etiológico

Fisiopatológico

TRATAMIENTO DE LA DF SEGUN LOS PRINCIPALES SÍNTOMAS

Dolor epigástrico

Malestar

Antiespasmódicos

Anticolinérgicos

Bloqueantes cálcicos

Agonistas opiodes

Derivados de la papaverina

Antidepresivos

Tricíclicos

IRS

Bloquantes H2

Bloqueantes de bomba

Antiácidos

Náuseas

Vómitos

Eructos

Plenitud

Saciedad temprana

Proquinéticos:

Metoclopramida

Cisapride

Cinitapride

Mosapride

Levosulpirida

Hinchazón

Simeticona

REFLUJO GASTROESOFAGICO

Agentes que estimulan
La motilidad esofágica

Metoclopramida
Domperidona
Cisapride

Mosapride
Cinitapride
Levosulpirida
Tegaseod

Agentes que
↓
RTEEI

* Morfina

* Loxiglumida:

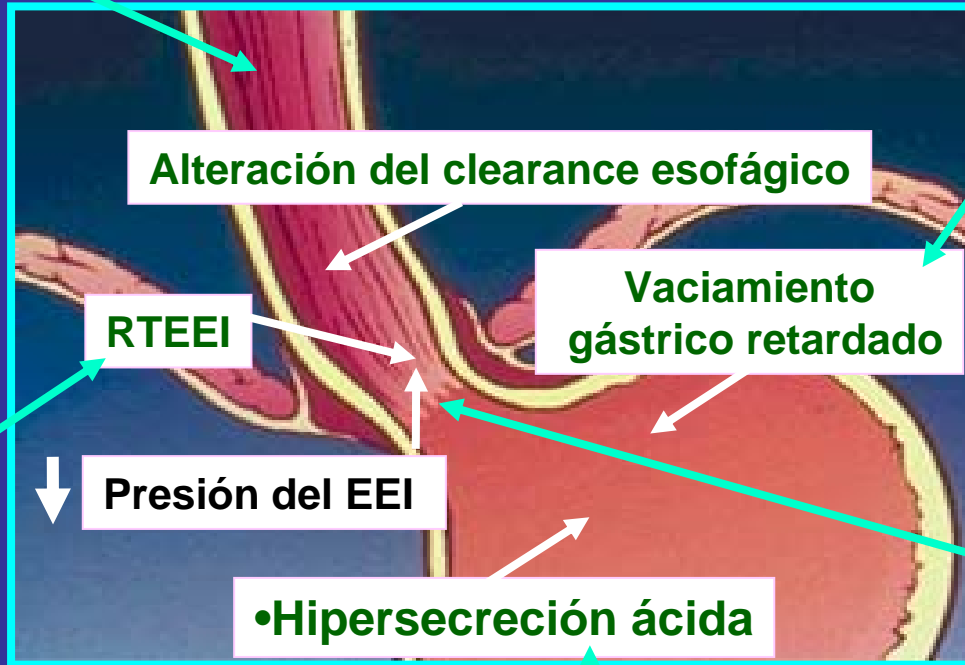
* Atropina

Antag. CCK

* Inhibidores de ON sintasa:

- N -monometil-arginina:

* Baclofeno: Ag. Recep. GABA.



Agentes que aceleran
el vaciamiento gástrico

Metoclopramida
Domperidona
Cisapride

Mosapride
Cinitapride
Levosulpirida
Tegaseod

Agentes que aumentan
la presión del EEI

Metoclopramida
Domperidona
Cisapride

Mosapride
Cinitapride
Levosulpirida
Tegaseod

Fármacos que actúan sobre
la hipersecreción ácida

Bloqueantes H2

IBP

TRATAMIENTO SEGUN FACTORES ETIOLOGICOS

Antidepresivos
Tricíclicos
IRS

- **Hipersensibilidad a la distensión gástrica**
- **Retardo del vaciamiento gástrico**
- **Alteración de la acomodación gástrica a la alimentación**
- **Infección por H. pylori**

IBP
Antibióticos

Proquinéticos:
Metoclopramida
Cisapride
Cinitapride
Mosapride
Levosulpirida

Agonistas opioides
Fedotozina
Trimebutina

TRATAMIENTO SEGUN FACTORES FISIOPATOLOGICOS

Fármacos que actúan sobre el ácido gástrico

Bloqueantes H2

Cimetidina
Ranitidina
Famotidina

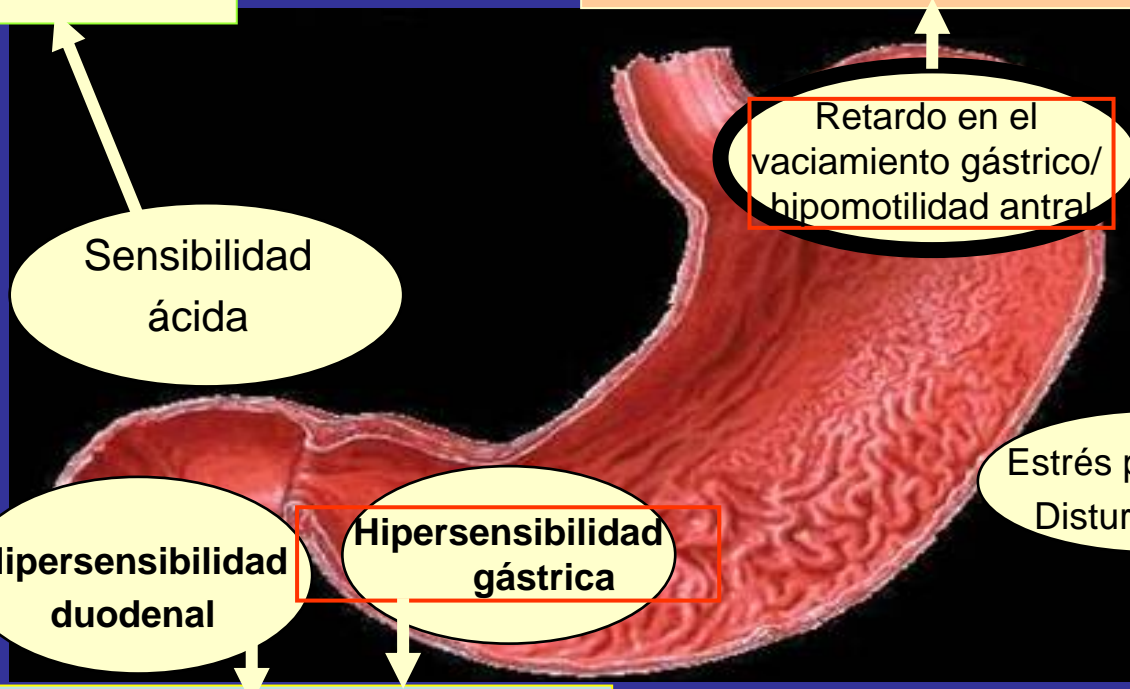
IPP

Omeprazol
Pantoprazol
Lanzoprazol
Rabeprazol

Fármacos que actúan sobre la motilidad

Metoclopramida
Domperidona
Cisapride

Mosapride
Cinitapride
Levosulpirida



Fármacos que Disminuyen la sensibilidad

Agentes serotoninérgicos: Ag.5HT4-Antag.HT3
Antidepresivos: Tricíclicos-I.R.S.
Agonistas Opioides: Fedotozina
Análogos de la somatostatina: Octreotide

Ansioalíticos

Clonazepan
Bromazepan
Alprazolam
Lorazepan

Agentes que aumentan la contractilidad para acelerar la fase sólida del vaciamiento gástrico

* Metoclopramida:

- Puede ↑ frecuencia y amplitud de las contracciones antrales.
- Mejora la coordinación antroduodenal.
- Mejora la actividad de la fase III del estómago.
- Efectos antieméticos

* Cisapride:

-Acelera el vaciamiento gástrico.

↑ contractilidad antral.

-Probablemente ↓ la transmisión nitrérgica inhibitoria.

Agentes que aumentan la contractilidad para acelerar la fase sólida del vaciamiento gástrico

* **Loxiglumida:** Antagonista de la CCK

Acelera el vaciamiento gástrico

* **Trimebutina:** Agonista de los receptores opioides μ , K y δ

-Produce liberación de motilina y VIP.

-Se desconoce si sus efectos en la motilidad están relacionados con su actividad agonista de los receptores opioides o por el incremento en la secreción de motilina.

* **Fedotozina:** Agonista de los receptores opioides Kappa.

-Puede estimular o inhibir el vaciamiento gástrico de modo relacionado con la dosis

Agentes que estimulan el MMC para acelerar el vaciamiento gástrico

* Motilina:

- Dispara la actividad del MMC Fase III en el estómago
- Estimula la actividad colinérgica.
- Bloqueada por la atropina

• Eritromicina:

• Agonista de la motilina

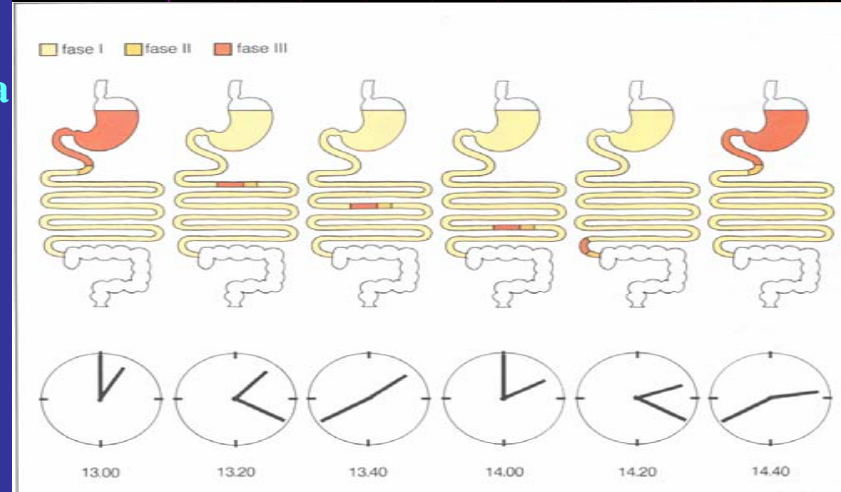
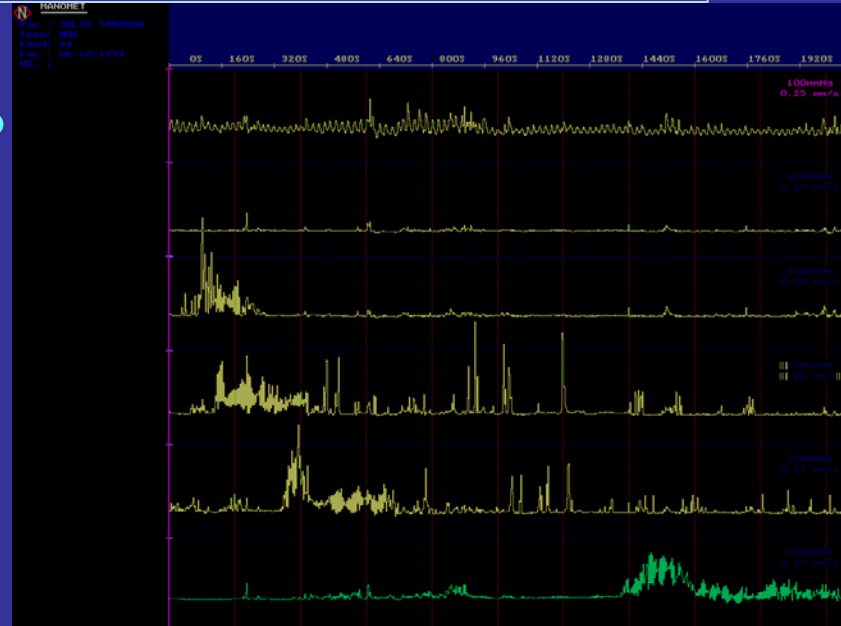
- ↑ amplitud y frecuencia de las contracciones antrales
- Inicia las contracciones gástricas de fase III.
- Acelera el vaciamiento gástrico.

-Dosis: 250mg/día – Puede incrementarse a 750 mg /día

* Agentes en desarrollo:

Son agonista de la motilina

- EM - 574 (Takeda)
- KC – 11458 (Solvay)
- KW – 5139 (Kyowa – Hakko)
- Carecen de actividad antimicrobiana.





GRACIAS POR SU ATENCION