



CEU

*Universidad
San Pablo*

BLOQUE V: FARMACOLOGÍA DEL DOLOR Y LA INFLAMACIÓN

TEMA 25. SEROTONINA. FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA. ANTIEMÉTICOS.

TEMA 25. SEROTONINA

- 1. Serotonina**
- 2. Tratamiento farmacológico de la migraña**
 - Tratamiento sintomático
 - Tratamiento preventivo
- 3. Fármacos antieméticos**

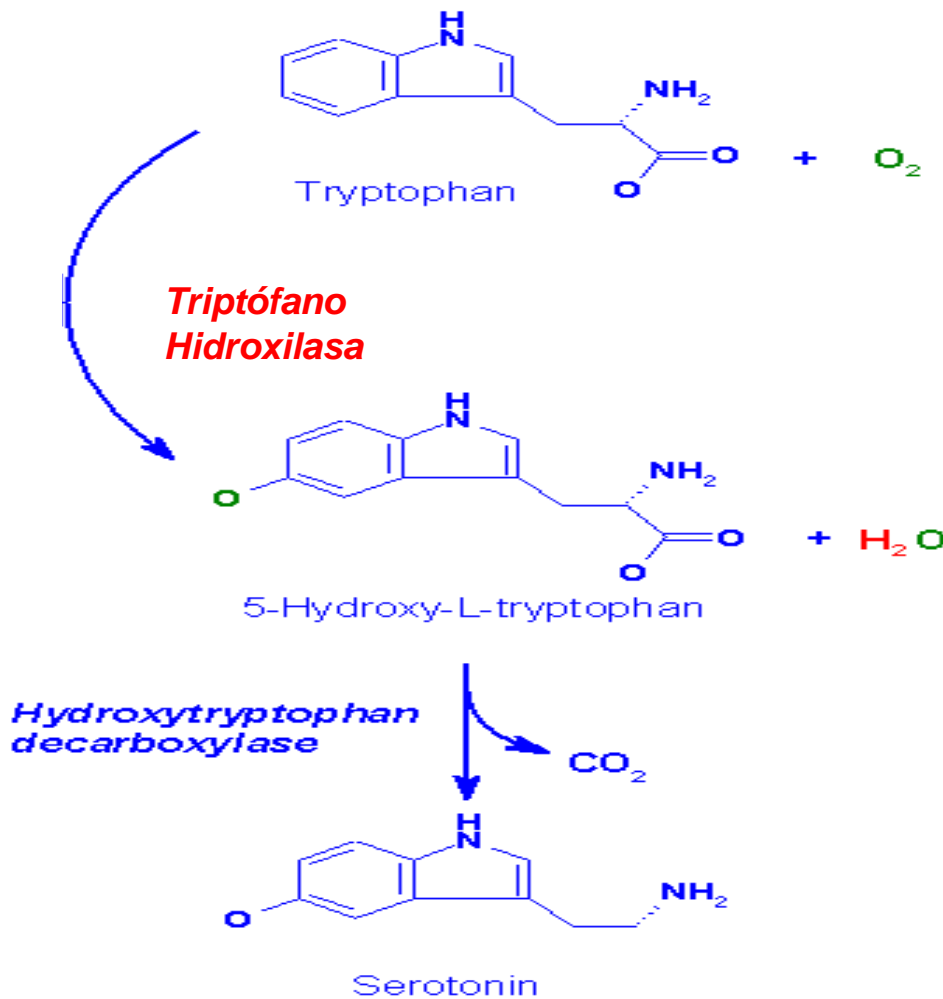
BIBLIOGRAFÍA:

- Flórez J. Armijo J.A., Mediavilla A. Farmacología Humana. 6ª ed., Ed Elsevier. Barcelona, 2013
- Irimia Seira P, Martínez Vila E. Terapéutica de la migraña y de otras cefaleas. En: Terapéutica de los trastornos del sistema nervioso . Programa de actualización en Farmacología y Farmacoterapia. Madrid. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2012, pp: 109-22

BIOSÍNTESIS Y LIBERACIÓN DE SEROTONINA

Síntesis de serotonina:

- Células enterocromafines del tracto gastrointestinal (90%)
- En el SNC (neuronas del sistema serotoninérgico)
- Glándula pineal (síntesis de melatonina)



EFFECTOS FISIOLÓGICOS DE LA SEROTONINA

- Agregación plaquetaria
- Estimulación de la motilidad gastrointestinal
- Modulación de la contracción del ML vascular: vasoconstricción en la mayoría de los lechos vasculares
- Contracción de la mayoría de los ML
- En el SNC participa en la regulación de: estado de ánimo, el apetito, el sueño, el procesamiento emocional y el procesamiento del dolor.

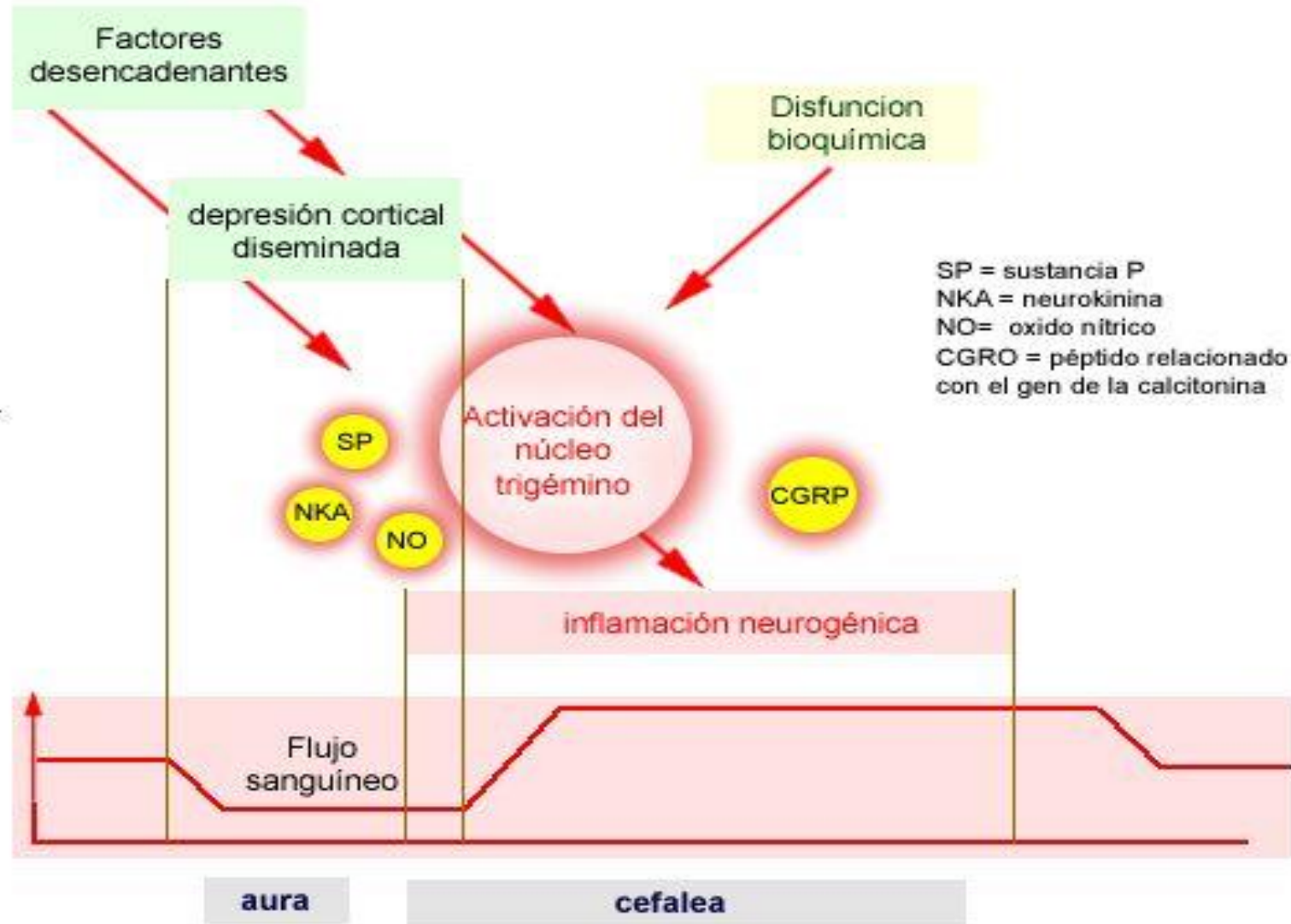


CARACTERÍSTICAS Y PATOGENÍA DE LA MIGRAÑA

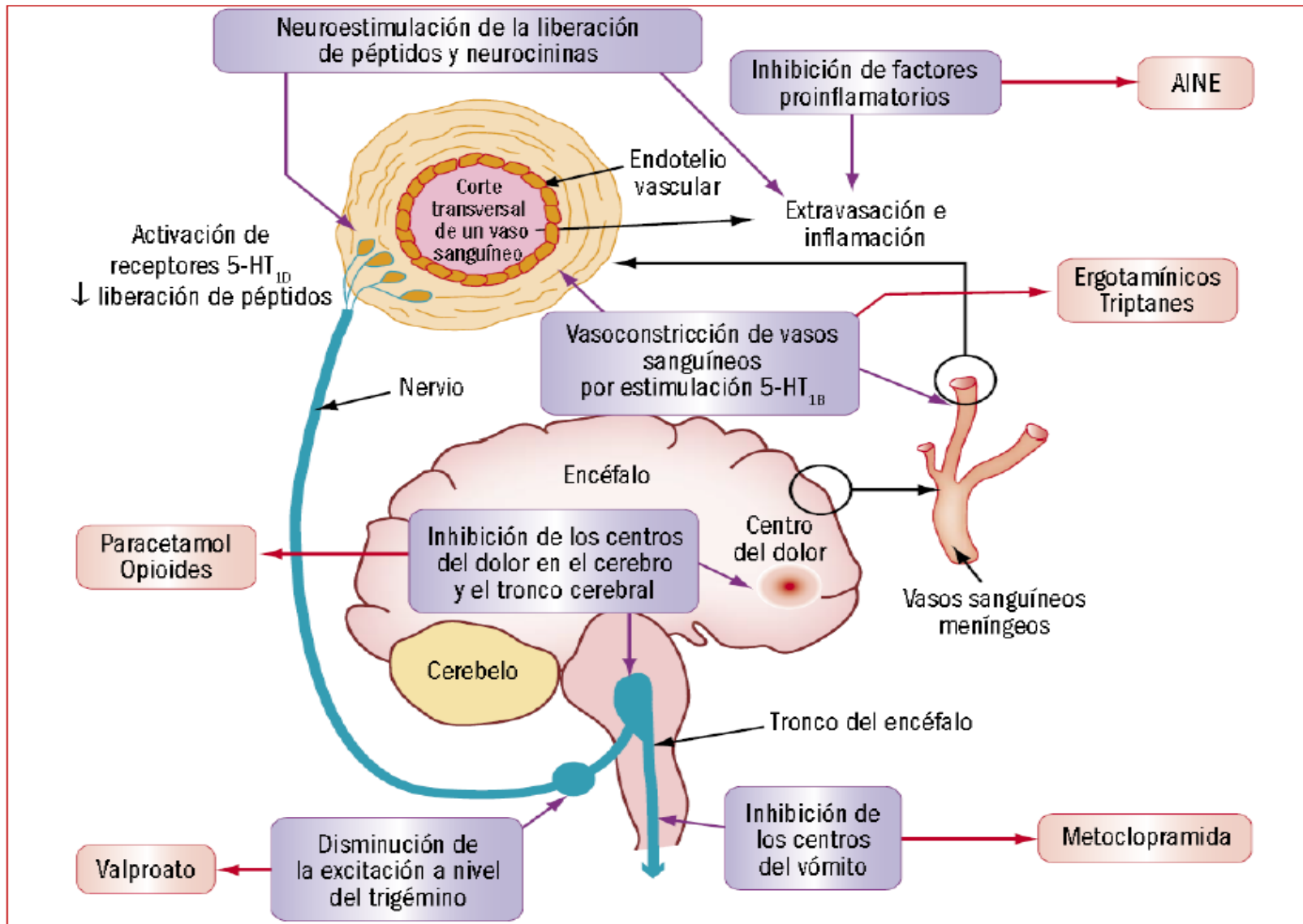
- **Alta prevalencia (3.10⁶ afectados). Afecta dos veces más a mujeres que a hombres.** Se inicia antes de los 30 años (en la infancia tardía o en la juventud)
- **Los ataques duran entre 4-72 h (promedio 24 h)**
- **Se repiten mensualmente**
- Síntomas:
 - **Puede aparecer aura** (15% pacientes, dura 15-20 min): i) aura visual (destellos brillantes, imágenes ondulantes (teicopsias), ii) aura sensorial (parestesias que afectan al brazo y la cara)
 - **Migraña sin aura** se acompaña de fotofobia, fonofobia, náuseas y vómitos
- Factores desencadenantes:
 - Hormonas (menstruación)
 - Cambios en el ritmo sueño-vigilia, estrés, hambre, dieta
 - Actividad física, consumo de alcohol, fármacos



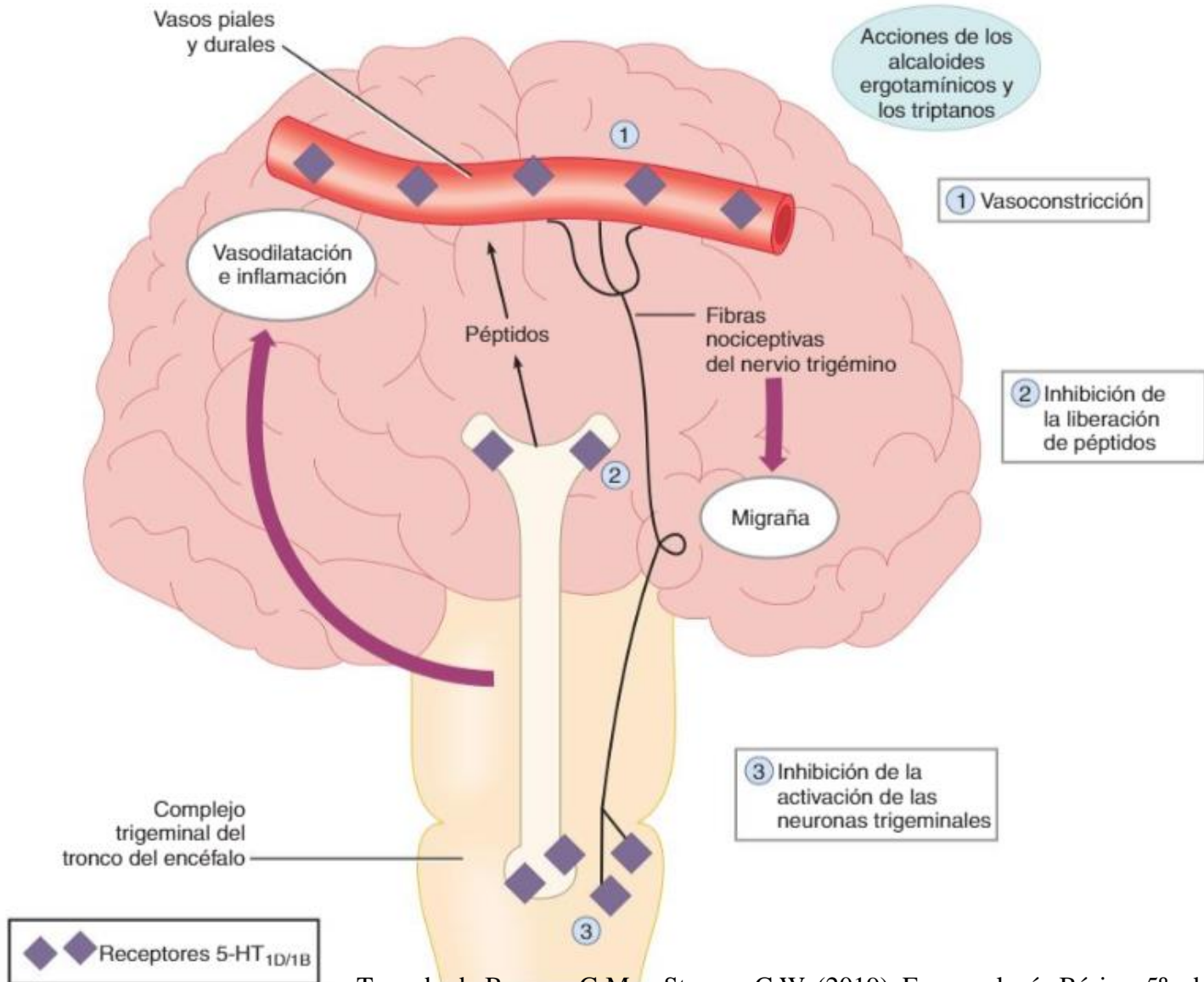
CRISIS DE MIGRAÑA



TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA



FÁRMACOS ESPECÍFICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA



Tomado de Brenner G.M. y Stevens C.W. (2019). Farmacología Básica. 5º ed. Ed. Elsevier



TRATAMIENTO DE LA CRISIS AGUDA DE MIGRAÑA

ANALGÉSICOS:

- PARACETAMOL Ó AINEs
- OPIÁCEOS

TRIPTANES

Agonistas 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}:

- SUMATRIPTÁN (nasal y oral)

tratamiento de urgencia (administración s.c.)

- ALMOTRIPTÁN (oral)
- RIZATRIPTÁN (oral)
- ZOLMITRIPTÁN (nasal)

Presentan mejor biodisponibilidad oral

- Útiles en crisis de migraña leves o moderadas
- Sólo indicados en dolores muy intensos

- Indicados como tratamiento de primera elección en las crisis de migraña de moderada a grave

EFECTOS ADVERSOS:

- Vasoconstricción coronaria (raro)
 - No administrar nunca a pacientes previamente tratados con ergotamina
 - **Contraindicados en pacientes con enfermedad vascular** (cardiopatía isquémica, ictus, enfermedad arterial periférica) **y HTA mal controlada**
 - **No se utilizan en > 65 años**
- Náuseas y vómitos

ALCALOIDES DEL CORNEZUELO DE CENTENO:

- **ERGOTAMINA** (Hemicraneal®)
(oral, rectal)
 - DIHIDROERGOTAMINA (Tonopan®)
(oral)
 - Agonista 5-HT_{1B} y HT_{1D}
 - Agonista D₂ y 5-HT_{1A}
 - Agonista α₁-adrenérgicos
- + CAFEINA/+ PARACETAMOL
- **CORTICOIDES** (metilprednisolona)

- Indicados en pacientes en los que se ha demostrado su eficacia
- Son útiles en pacientes con crisis prolongadas e infrecuentes

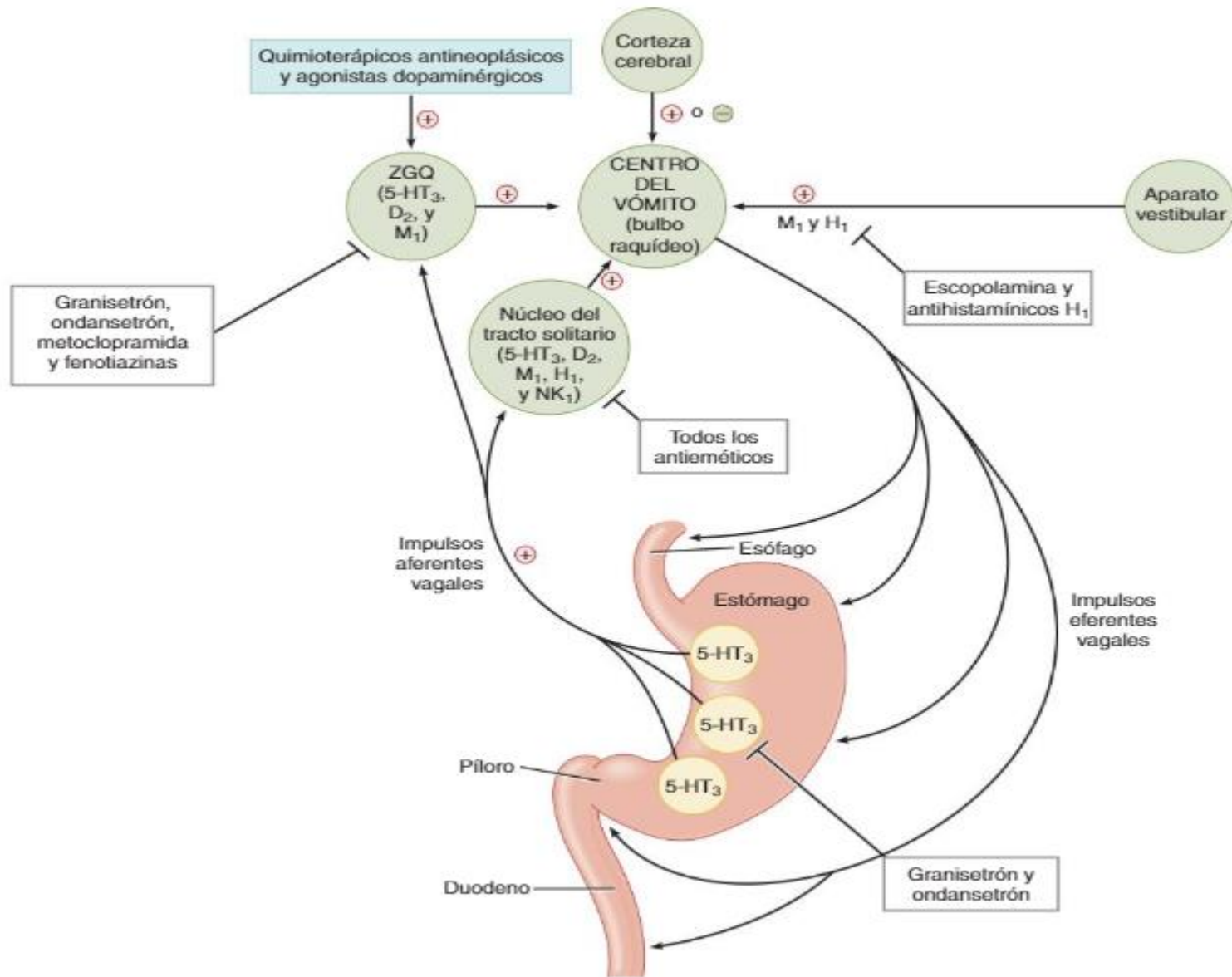
EFFECTOS ADVERSOS:

- **Intensa vasoconstricción** (calambres musculares, crisis anginosas)
 - Totalmente contraindicados en pacientes con antecedentes de patología cardiovascular
 - Nunca deben combinarse con triptanes
- Náuseas y vómitos
- **Toxicidad grave: ergotismo** (cefaleas, frialdad de las extremidades, náuseas, vómitos y diarrea),
No repetir tratamiento antes de haber transcurrido 3 días
- Cefaleas (por vasodilatación de rebote)
- **Estado migrañoso** (crisis que se prolonga más de 72h, con náuseas y vómitos)

FÁRMACOS PROFILÁCTICOS PARA LA MIGRAÑA

<p>Reducir a menos de la mitad la frecuencia de los ataques.</p> <p>Se aplica a pacientes que sufran 3 o más ataques al mes</p>	
<ul style="list-style-type: none">• BETABLOQUEANTES (propranolol, atenolol)• Antagonistas de los receptores de serotonina (pizotifeno, ciproheptadina)• ANTAGONISTAS DE CALCIO (flunarizina)• ÁCIDO VALPROICO• TOPIRAMATO• ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (amitriptilina)• ISRS (fluoxetina)• AINEs (<u>naproxeno, ketoprofeno</u>; 250 mg/2-3 veces al día)	<ul style="list-style-type: none">• Se puede ir aumentando la dosis hasta conseguir eficacia• Tardan 6-8 semanas en hacer efecto,• Disminuyen la frecuencia de los ataques pero no la intensidad• Se suelen asociar con betabloqueantes• Especialmente útiles en migraña+cefalea tensional o en pacientes que abusen de AINEs o ergotamina• <u>Migraña menstrual</u> (comenzar 3 días antes y continuar durante la misma)

MECANISMOS INDUCTORES DEL VÓMITO Y DE LA EMESIS



ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES SEROTONINÉRGICOS 5-HT₃

ONDANSETRÓN (oral, rectal, i.m. e IV en bolo lento o perfusión):

1. Tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia emetógena o altamente emetógena o radioterapia
2. Prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios y provocados por fármacos

Semivida de eliminación 4-6 h

PALONOSETRÓN (sólo IV en bolo rápido):

1. Tratamiento de las náuseas y vómitos agudos asociados a la quimioterapia oncológica altamente y moderadamente emetógena.

Semivida de eliminación 40 h

Indicados en pediatría >1 mes (dosificación según superficie corporal)

EFECTOS ADVERSOS:

- **Cefalea**

- Sensación de calor y sofocos

- **Estreñimiento**

- Reacciones locales en el lugar de inyección IV

- **ALERTA AEMPS (10-agosto-2012):** el ondansetrón prolongación del intervalo QT cuando se administran dosis únicas > 16 mg

COMBINACIONES DE FÁRMACOS en las náuseas/vómitos agudos y tardíos asociados a quimioterapia oncológica moderadamente y altamente emetógena:

- Se asocian con **DEXAMETASONA**

- Palonosetrón + **NETUPITANT** (misma cápsula, 1 h antes de comenzar cada ciclo)

Netupitant: antagonistas del receptor taquicinina-NK1 para la sustancia P

METOCLOPRAMIDA

- Presentan **actividad procinética y antiemética** (antagonista de los receptores D₂ y a dosis altas de los receptores 5-HT₃).
- Presentaciones farmacéuticas: orales (comprimidos y solución oral) y parenterales (i.m. e IV en bolo lento)

INDICACIONES:

- Patología digestiva (ERGE, dispepsia, y otros trastornos funcionales de la motilidad del tracto digestivo)
- Prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios, inducidos por radioterapia y vómitos retardados inducidos por quimioterapia

Siempre como tratamiento de segunda línea

- Tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por migraña

EFFECTOS ADVERSOS:

- Trastornos extrapiramidales (especialmente en niños y adultos cuando se usan a dosis altas).

METOCLOPRAMIDA

ALERTA AEMPS (27-octubre-2011): contraindicado en niños < 1 año, uso no recomendado entre 1-18 años por **riesgo de reacciones extrapiramidales**

ALERTA AEMPS (30-julio-2013): restringir su uso en niños y adolescentes 1-18 años:

- tratamiento de segunda línea en la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios y los inducidos por quimioterapia
- **restringir su uso en adultos** para prevención y tratamiento de náuseas y vómitos por quimioterapia, radioterapia, cirugía y migraña
- limitar la duración del tratamiento a un **máximo de 5 días**

DOMPERIDONA

- Presentan actividad antiemética (antagonista de los receptores D₂).
- Presentaciones farmacéuticas: orales (comprimidos, cápsulas y suspensión oral)
- Indicado en el alivio de los síntomas de náuseas y vómitos

El tratamiento no debe exceder de 1 semana

ALERTA AEMPS (02/12/2011):

- Prolongación del intervalo QT (precaución en pacientes con alteraciones en las propiedades eléctricas del corazón, en presencia de trastornos electrolíticos o ICC.
 - Precaución en ancianos o cuando se utilicen dosis altas

ALERTA AEMPS (10 /03/2014):

- **Interacciones importantes** con otros fármacos que prolonguen el intervalo QT o que se comporten como inhibidores del CYP3A4.
- **Contraindicado en:** pacientes con alteraciones en la conducción o el ritmo cardíaco, o con insuficiencia hepática moderada/severa.

