

Farmacología de la patología gastroduodenal

Mariano G. Blake, MD

Carlos M. Baratti, PhD

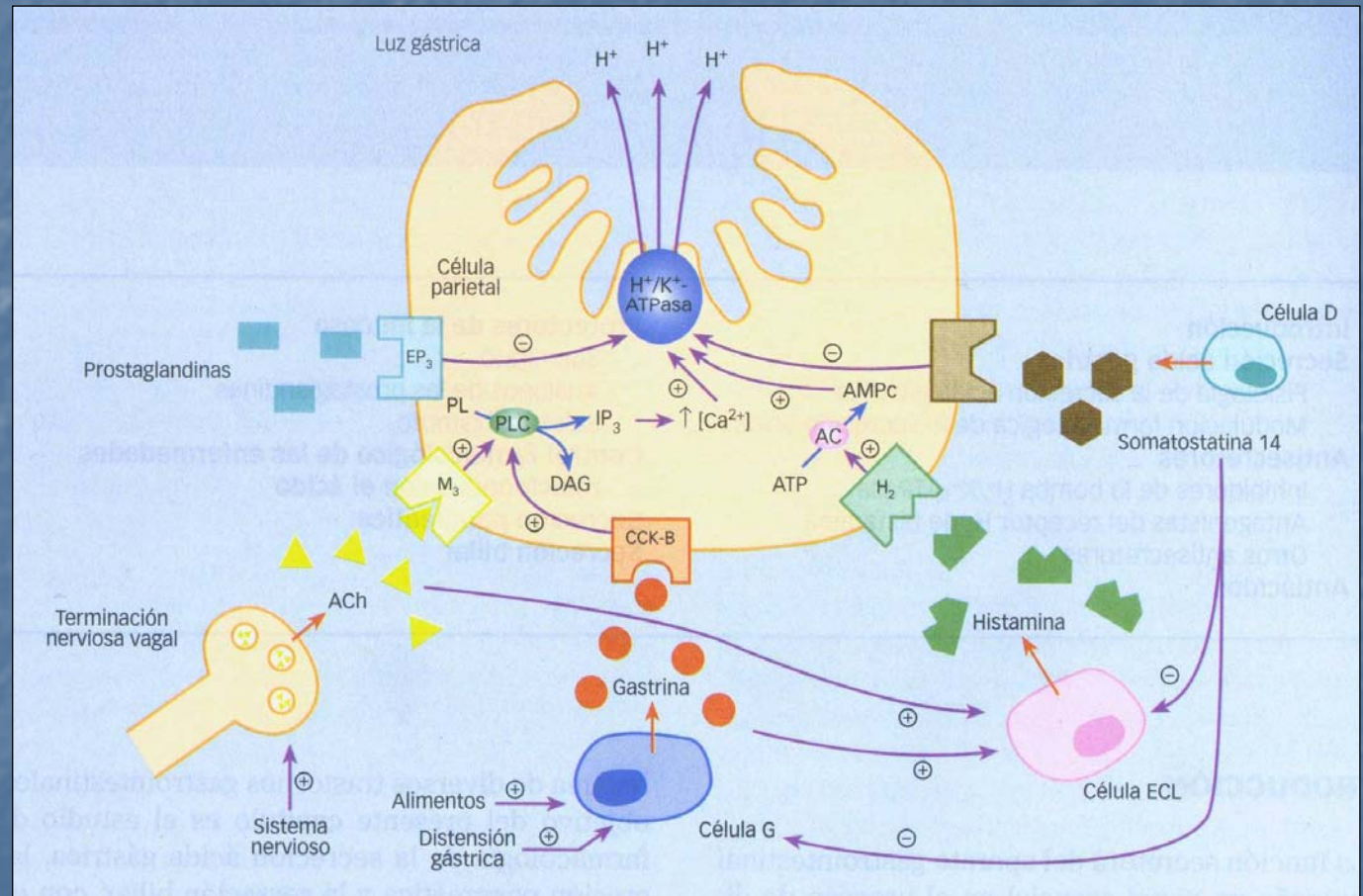
Cátedra de Farmacología – FFyB - UBA

Farmacología de la patología gastroduodenal

- Modulación farmacológica de la secreción ácida
- Modulación farmacológica de la motilidad del tracto digestivo superior

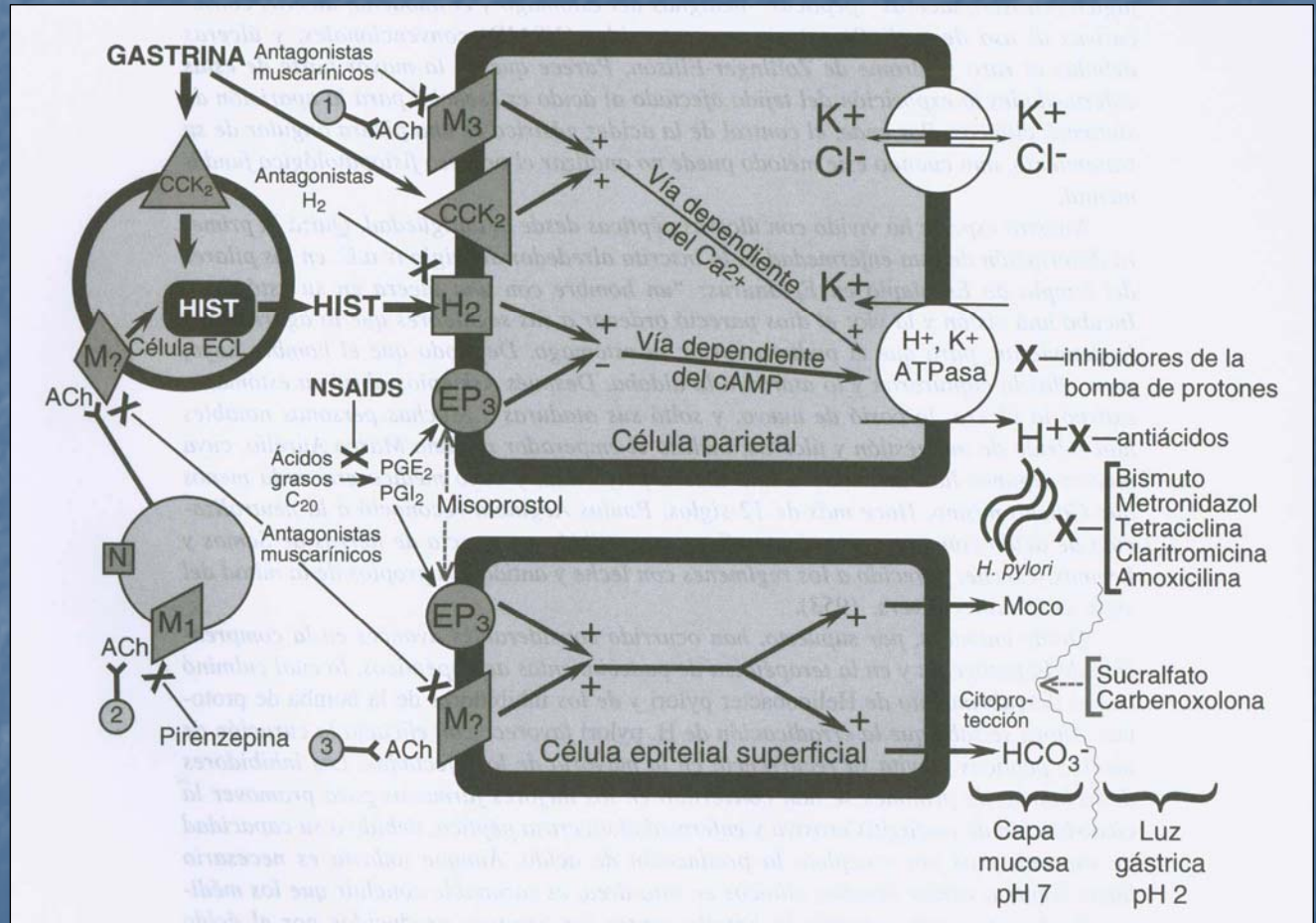
Farmacología de la patología gastroduodenal

Fisiología de la secreción ácida



Farmacología de la patología gastroduodenal

Farmacología de la secreción ácida



Farmacología de la patología gastroduodenal

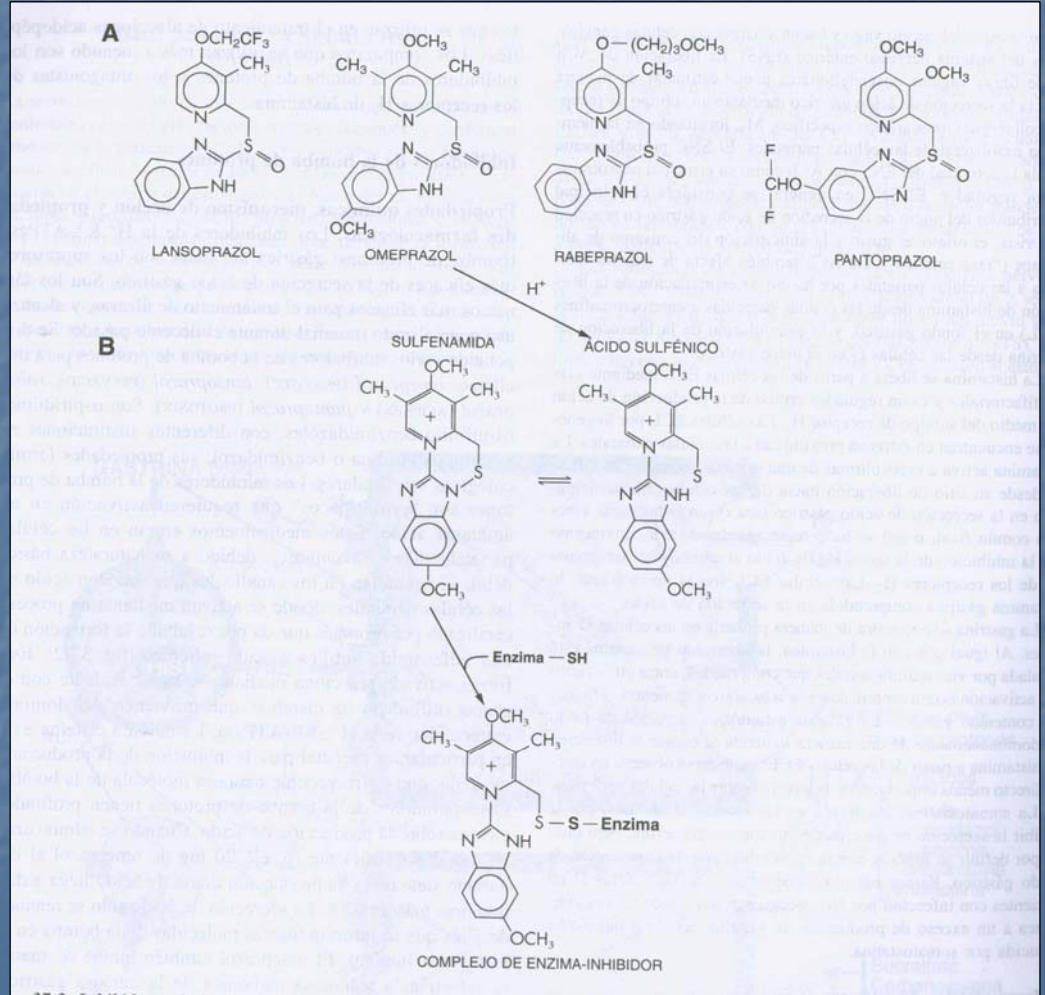
Modulación farmacológica de la secreción ácida

Grupos farmacológicos:

- Antisecretores
 - Inhibidores de la bomba H⁺/K⁺ ATPasa
 - Antagonistas del receptor H₂
- Antiácidos
- Protectores de la mucosa

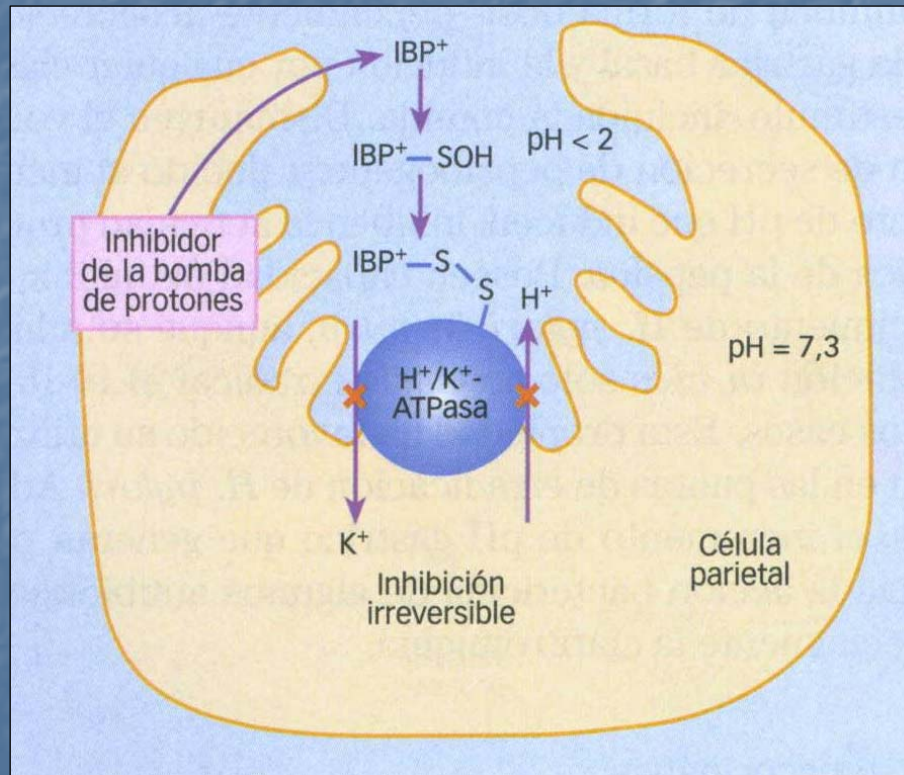
Farmacología de la patología gastroduodenal

Inhibidores de la bomba H^+/K^+ ATPasa



Farmacología de la patología gastroduodenal

Inhibidores de la bomba H^+ / K^+ ATPasa



Farmacología de la patología gastroduodenal

Inhibidores de la bomba H⁺/K⁺ ATPasa

Propiedades farmacocinéticas de los IBP

| Fármaco | Absorción | | Distribución | | Metabolismo | Eliminación | |
|-------------|----------------------|--------|-------------------|-----------------------|---|----------------------|--------------------|
| | t _{máx} (h) | BD | Unión a proteínas | V _D (l/kg) | | t _{1/2} (h) | Clearance (l/kg/h) |
| Omeprazol | 1-3 | 35-65% | 95% | 0.31-0.34 | Citocromo P450 (CYP 2C19, CYP 3A4/5) | 0.6-1 | 0.45 |
| Pantoprazol | 2-4 | 77% | 97% | 0.13-0.17 | | 0.9-1.9 | 0.08-0.13 |
| Lansoprazol | 1.5-2.2 | 80-91% | 98% | 0.4-0.5 | | 0.9-1.6 | 0.2-0.28 |
| Esomeprazol | 1-2 | 50-68% | 97% | 0.22 | | 1.3 | 0.24 |
| Rabeprazol | 3.1 | 52% | 97% | - | Citocromo P450 Reacciones no enzimáticas | 0.8 | 0.5 |

Farmacología de la patología gastroduodenal

Inhibidores de la bomba H⁺/K⁺ ATPasa

Interacciones

- Por interacción con el citocromo P450.
- Por aumento del pH gástrico.
- La administración conjunta de claritromicina duplica el ABC de omeprazol y esomeprazol.
- Su clearance se reduce en ancianos y en la insuficiencia hepática.

Farmacología de la patología gastroduodenal

Inhibidores de la bomba H⁺/K⁺ ATPasa

Interacciones

- Omeprazol: alprazolam, ampicilina, atazanavir, carbamacepina, cianocobalamina, ciclosporina, cilostazol, claritromicina, clorazepato, diazepam, digoxina, disulfiram, fenitoína, fluvastatina, hierro, indinavir, itraconazol, ketoconazol, metotrexate, midazolam, olanzapina, tacrolimus, ticlopidina, triazolam, voriconazol, warfarina.
- Pantoprazol: ampicilina, atazanavir, hierro, itraconazol, ketoconazol.
- Lansoprazol: ampicilina, antiácidos, atazanavir, claritromicina, digoxina, hierro, itraconazol, ketoconazol, sucralfato, teofilina.
- Rabeprazol: ampicilina, atazanavir, digoxina, itraconazol, ketoconazol, sulfato ferroso, warfarina.

Farmacología de la patología gastroduodenal

Inhibidores de la bomba H⁺/K⁺ ATPasa Efectos Adversos

- Acción sobre bombas H⁺/K⁺ renal y colónica.
- Náuseas, vómitos.
- Cefalea
- Dolor abdominal
- Hipergastrinemia

Farmacología de la patología gastroduodenal

Inhibidores de la bomba H⁺/K⁺ ATPasa

Contraindicaciones y precauciones

- Omeprazol: Hipersensibilidad. Enmascaramiento de síntomas de cáncer gástrico. A largo plazo aumenta el riesgo de gastritis atrófica.
- Pantoprazol: Hipersensibilidad. Insuficiencia hepática severa.
- Lansoprazol: Hipersensibilidad. Insuficiencia hepática.
- Rabeprazol: Hipersensibilidad. Enfermedad hepática.
- Esomeprazol: Hipersensibilidad. Hepatotoxicidad.

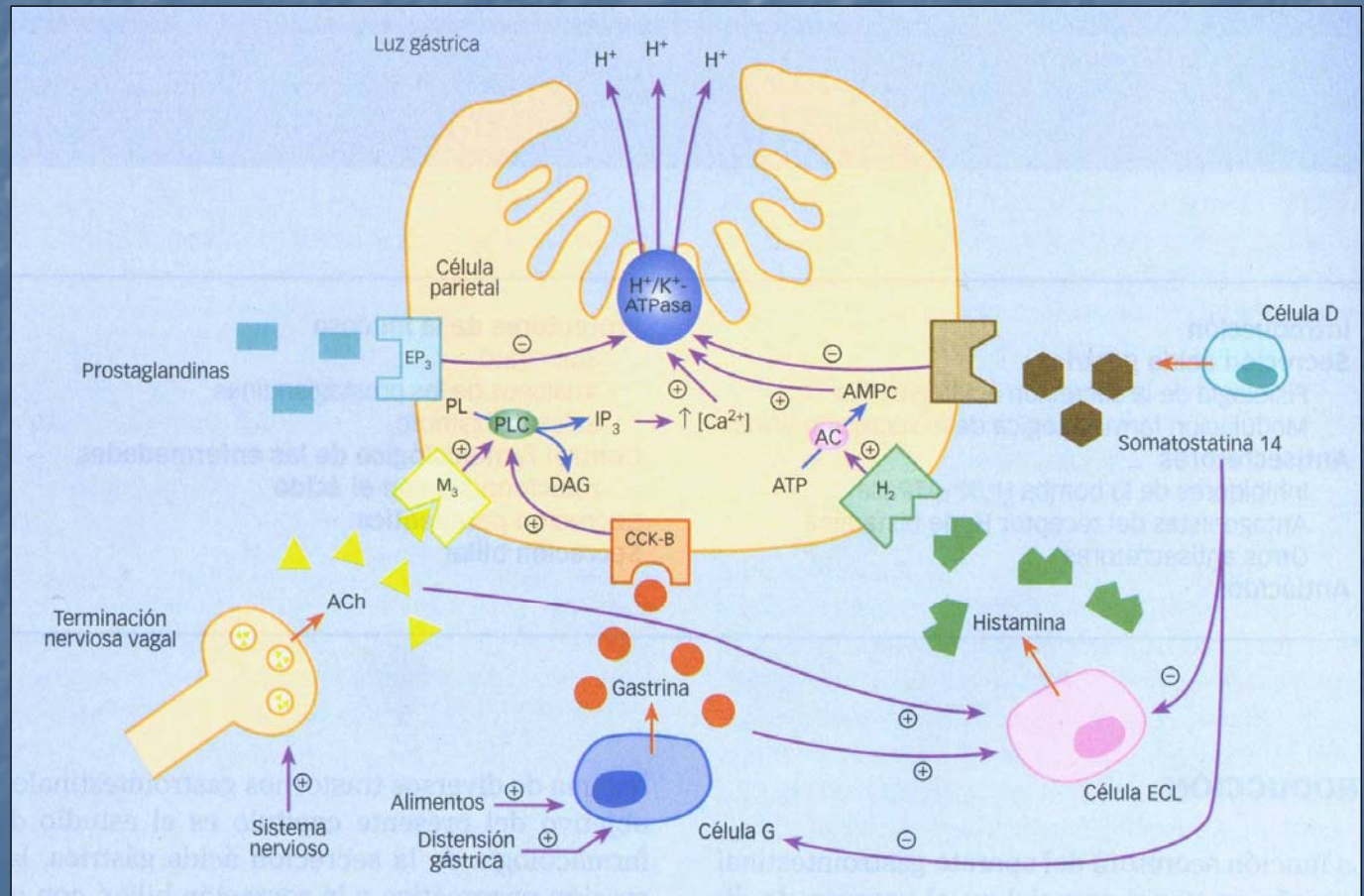
Farmacología de la patología gastroduodenal

Inhibidores de la bomba H^+/K^+ ATPasa

- Son prodrogas (requieren un medio ácido para su activación)
- Inhiben la bomba en forma irreversible
- Se administran en una dosis única en ayunas o dos dosis, antes del desayuno y antes de la cena
- No administrar con fármacos que alteran el pH gástrico
- Alto IS (no requieren ajuste de dosis en casos de reducción del clearance)
- Pueden provocar hipergastrinemia

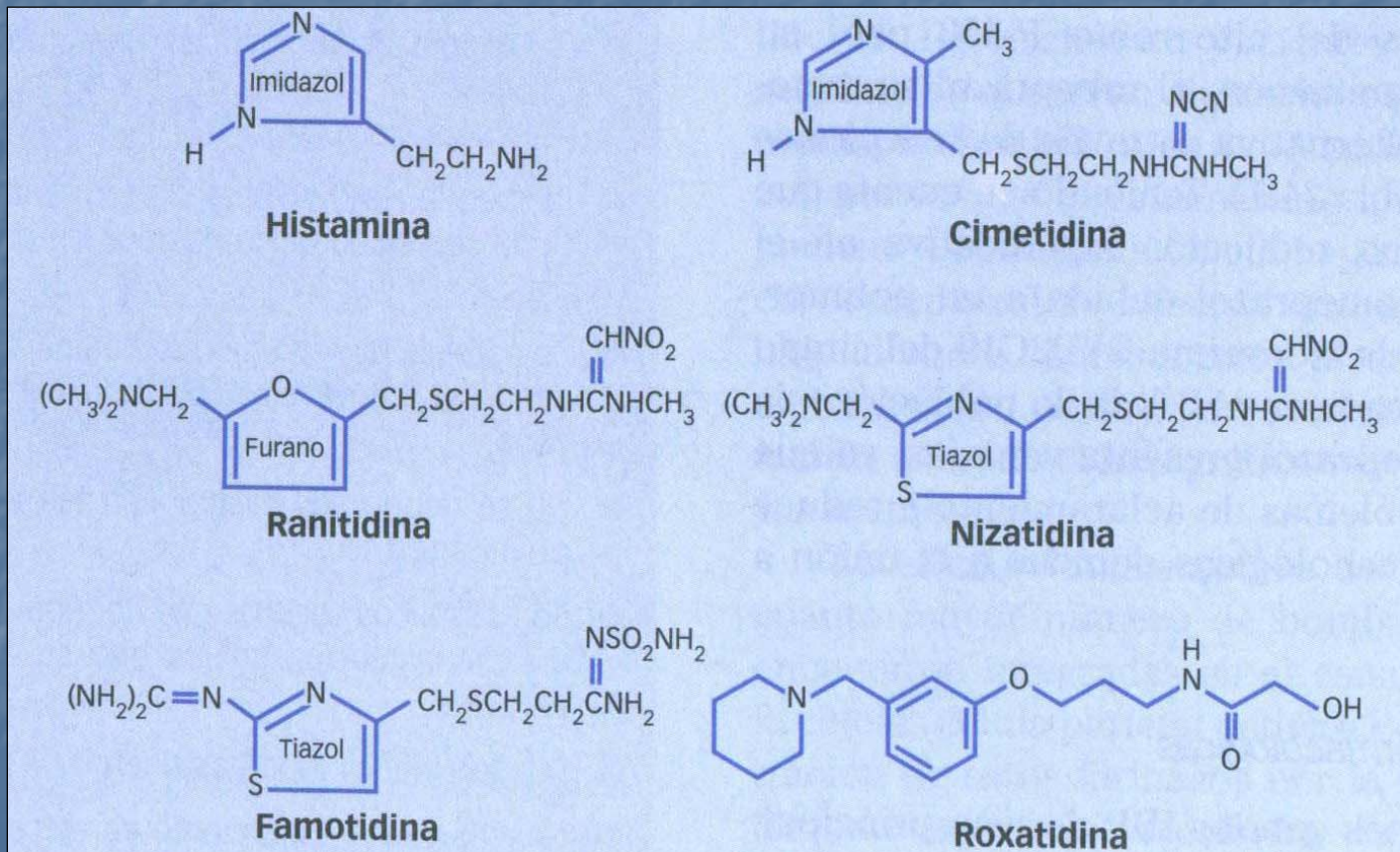
Farmacología de la patología gastroduodenal

Antagonistas H_2



Farmacología de la patología gastroduodenal

Antagonistas H₂



Farmacología de la patología gastroduodenal

Antagonistas H₂

Propiedades farmacocinéticas

| Fármaco | Absorción | | Distribución | | Eliminación | | |
|------------|----------------------|-----|-------------------|-----------------------|----------------------|-----------------|--------------------|
| | t _{máx} (h) | BD | Unión a proteínas | V _D (l/kg) | t _{1/2} (h) | Clearance renal | Clearance hepático |
| Cimetidina | 1-2 | 60% | 13-26% | 0.8-1.2 | 1.5-2.3 | 40% | 60% |
| Ranitidina | 1-3 | 50% | 15% | 1.2-1.9 | 1.6-2.4 | 27% | 73% |
| Nizatidina | 1-3 | 98% | 26-35% | 1.2-1.6 | 1.1-1.6 | 57-65% | 22% |
| Famotidina | 1-3.5 | 43% | 16% | 1.1-1.4 | 2.5-4 | 25-30% | 50-80% |
| Roxatidina | 2.5-3 | 85% | 5-7% | - | 6 | 60% | 40% |

Farmacología de la patología gastroduodenal

Antagonistas H₂

Interacciones

- Por metabolismo a través del citocromo P450
- Inhibición sobre la alcohol deshidrogenasa (cimetidina)
- Por incremento del pH intraluminal
- Por competición con compuestos catiónicos en el sistema de secreción tubular renal (reduce el clearance de creatinina)

Farmacología de la patología gastroduodenal

Antagonistas H₂

Interacciones

- **Cimetidina:** acenocumarol, ác. acetilsalicílico, albendazol, alcohol, alfuzosina, alprazolam, amiodarona, amitriptilina, amprenavir, antiácidos, atazanavir, azelastina, bisacodilo, bromacepam, bupropión, cafeína, captopril, carbamacepina, carmustina, carvedilol, cianocobalamina, ciclosporina, cisapride, claritromicina, comipramina, clonacepam, cloranfenicol, cloracepato, clordiacepóxido, cloroquina, clorpromacina, clozapina, dapsona, diacepam, digoxina, diltiacem, dobutamina, dolasetrón, dopamina, doxepina, enoxacina, epirrubicina, estradiol, etinilestradiol, fenitoína, flecainida, fleroxacina, fluconazol, fluorouracilo, fluoxetina, fluracepam, fluvastatina, galantamina, glibenclamida, gliciacida, glipicida, hidrocodona, hierro, itraconazol, ketoconazol, labetalol, lidocaína, lomustina, loratadina, mebendazol, melfalano, mementine, meperidina, metformina, metoclopramida, metoprolol, motronidazol, midazolam, mirtazapina, morfina, naproxeno, nevirapina, nicotina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, nortriptilina, paroxetina, pefloxacina, penicilina G, pentoxifilina, pramipexol, praziquantel, propranolol, quinidina, quinina, saquinavir, sertralina, sildenafil, sirolimus, succinilcolina, sucralfato, sulfadiazina, tacrina, tacrolimus, tamsulosina, teofilina, terbinafina, ticlopidina, timolol, tretinoína, tubocurarina, valaciclovir, venlafaxina, verapamilo, warfarina, zalcitabina, zaleplón, zolmitriptán.

Farmacología de la patología gastroduodenal

Antagonistas H₂

Interacciones

- Ranitidina: alcohol, atazanavir, atracurio, cianocobalamina, delavirdine, enoxacina, fenitoína, fluvastatina, glipicida, itraconazol, ketoconazol, memantine, metformina, midazolam, pancuronio, teofilina, triamtirene, warfarina.
- Famotidina: atazanavir, bisacodilo, itraconazol, ketoconazol, teofilina.

Farmacología de la patología gastroduodenal

Antagonistas H₂

Contraindicaciones. Precauciones. Efectos adversos

- Los más comunes son: diarrea, fatiga, estreñimiento, cefalea y dolor muscular.
- En edades extremas debe reducirse la dosis (por menor clearance renal)
- Provocan hiperprolactinemia en dosis elevadas (la cimetidina además, inhibe la unión de la DHT a su receptor)
- Desarrollan tolerancia y efecto de rebote.

Farmacología de la patología gastroduodenal

Antagonistas H₂

- Inhiben la secreción ácida basal (son especialmente eficaces en el control de la secreción ácida nocturna)
- Se administran en dosis única (antes de acostarse) o en dos dosis (al despertarse y antes de acostarse)
- Requieren ajuste de dosis (por edad y por función renal)
- Forman parte de regímenes terapéuticos para úlcera duodenal no relacionada con *H. pylori*

Farmacología de la patología gastroduodenal

Antiácidos

- Compuestos de Magnesio: $\text{Mg}(\text{OH})_2$, MgO , trisilicato de Mg.
- Compuestos de Aluminio: $\text{Al}(\text{OH})_3$, $\text{Al}_2(\text{CO}_3)_3$.
- Combinaciones Mg/Al: magaldrato (también tiene efecto citoprotector) y almagato (también tiene efecto laxante).
- Bicarbonato de sodio
- Carbonato de calcio

Farmacología de la patología gastroduodenal

Antiácidos

Interacciones

- Por adsorción de fármacos y formación de compuestos de coordinación (Al, Mg y Ca)
- Por cambios en el pH intraluminal.
- Por cambios en el pH urinario

Farmacología de la patología gastroduodenal

Antiácidos

Contraindicaciones. Precauciones. Efectos adversos

- Compuestos de Magnesio: Diarrea osmótica. Depresión del SNC. Arritmias cardíacas.
- Compuestos de Aluminio: Hipofosfatemia (anorexia, malestar y debilidad muscular; osteoporosis). Neurotoxicidad por aluminio (demencia).
- Bicarbonato de sodio: Alcalosis metabólica. Distensión abdominal y flatulencia. Incrementa la carga de sodio.
- Carbonato de calcio: Estreñimiento. Distensión abdominal y flatulencia.

Farmacología de la patología gastroduodenal

Antiácidos

- Elevan el pH intragástrico en forma inmediata.
- Presentan una duración de acción escasa.
- Administrados con los alimentos, tienen una duración de acción de unas 3 horas; con el estómago vacío, unos 20-60 minutos.
- Aún se los utiliza por su fácil disponibilidad y alivio sintomático inmediato.

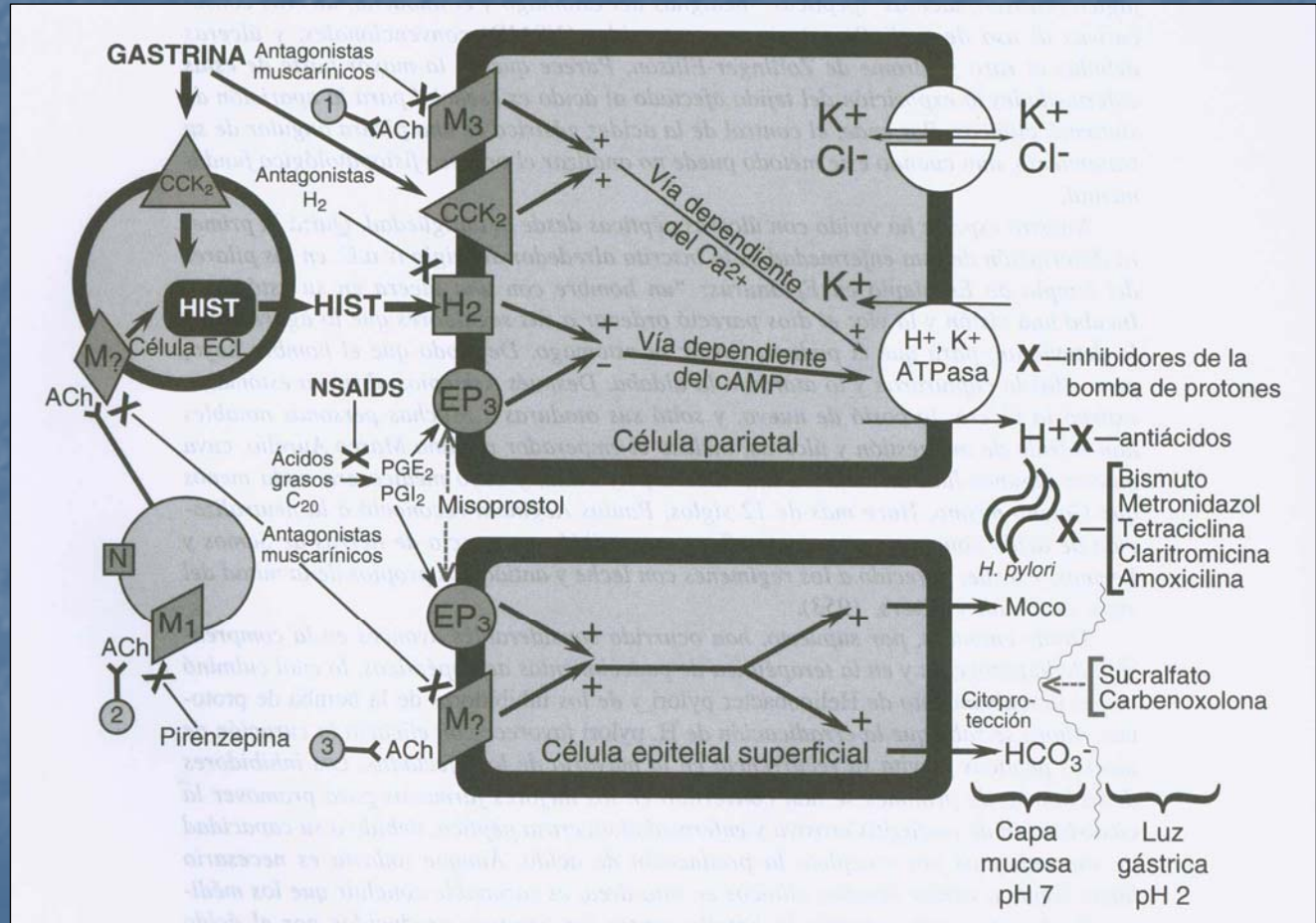
Farmacología de la patología gastroduodenal

Protectores de la mucosa

- Sucralfato
- Análogos de las prostaglandinas
- Sales de bismuto

Farmacología de la patología gastroduodenal

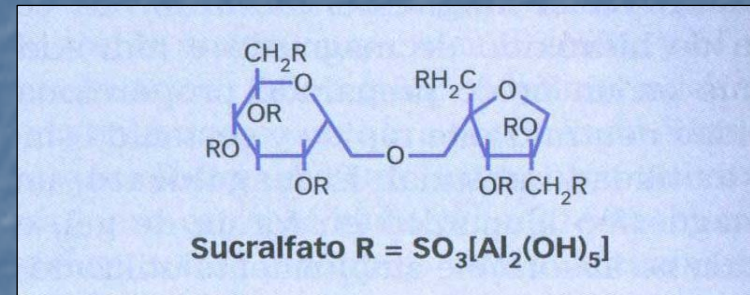
Protectores de la mucosa



Farmacología de la patología gastroduodenal

Protectores de la mucosa

Sucralfato

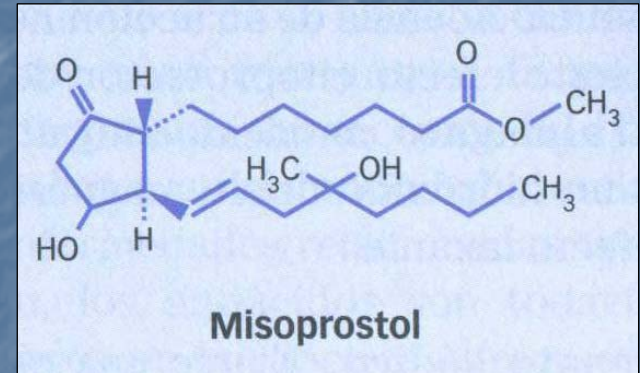


- Acción local y prolongada
- La mayor parte se excreta por heces (sólo se absorbe un 5%)
- Requiere medio ácido para su activación (administrar antes de las comidas y evitar uso concomitante con antiácidos)
- Disminuye la BD de quinolonas, fenitoína, quinidina, propranolol, digoxina, teofilina y ketoconazol
- Estreñimiento (2%)
- Precaución en insuficiencia renal

Farmacología de la patología gastroduodenal

Protectores de la mucosa

Análogos de las PGs: misoprostol



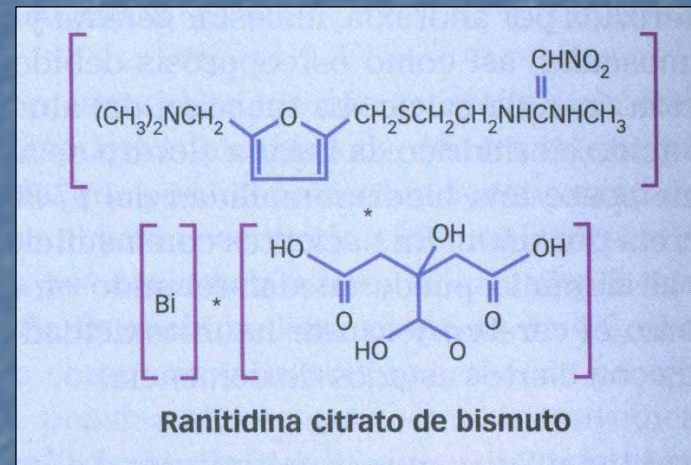
- Las PGs participan en el mantenimiento de la integridad de la mucosa.
- Inducen VD en la microcirculación mucosa gástrica.
- Inhiben la secreción ácida gástrica basal y estimulada.
- Estimulan la secreción de moco y bicarbonato.
- Tras la administración oral se desesterifica y actúa desde los 30 min hasta las 3 h. Se excreta por vía renal.
- Reacciones adversas frecuentes: diarrea y dolor abdominal.

Farmacología de la patología gastroduodenal

Protectores de la mucosa

Sales de bismuto

- Subcitrato de bismuto coloidal, subsalicilato de bismuto y ranitidina citrato de bismuto.
- Utilizado en regímenes de erradicación de *H. pylori*
- Acción local por formación de una capa protectora sobre la mucosa.
- Es quelante de aminoácidos y proteínas en el nicho ulceroso (forma un coágulo que evita la acción de irritantes)
- Se absorbe en muy pequeña proporción.
- La acción de bacterias colónicas forma compuestos que tiñen las heces de negro.
- No se han descrito efectos adversos en las dosis recomendadas.

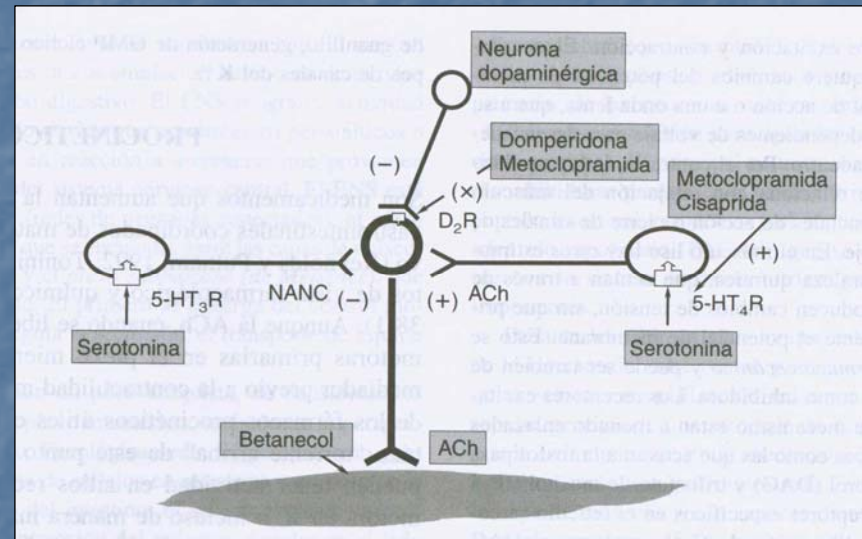


Farmacología de la patología gastroduodenal

Procinéticos

Mecanismos de acción

- Aumento del tono colinérgico gastrointestinal
- Antagonismo de la inhibición de la motilidad por DA y 5-HT
- Modulación de la actividad de otros NT y hormonas



Farmacología de la patología gastroduodenal

Procinéticos

Grupos Farmacológicos

- Benzamidas sustituidas
 - Metoclopramida
 - Cleboprida
 - Cisaprida
 - Cinitaprida
 - Alizaprida
- Butirofenonas
 - Domperidona
- Betanecol
- Tegaserod
- Macrólidos
- Antagonistas de la CCK

Farmacología de la patología gastroduodenal

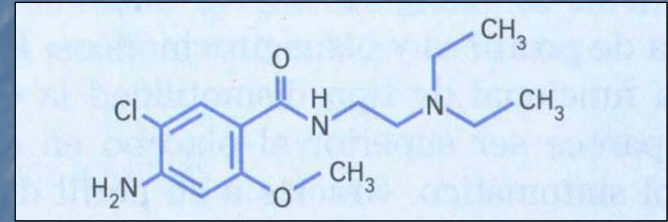
Procinéticos

| Grupo Farmacológico | Receptor | Mecanismo de acción | Indicaciones |
|------------------------|--|--|---|
| Benzamidas sustituidas | D ₂ 5-HT ₃ 5-HT ₄ | ↑ Motilidad esofágica ↑ Vaciado gástrico ↑ Tránsito intestinal | Reflujo gastroesofágico Dispepsia funcional Intestino irritable Gastroparesia Vómitos |
| Butirofenonas | D ₂ | ↑ Motilidad gastrointestinal | Gastroparesia diabética |
| Tegaserod | 5-HT ₄ | ↑ Motilidad en todos los niveles | En investigación |
| Macrólidos | Motilina | ↑ Vaciado gástrico | Gastroparesia |

Farmacología de la patología gastroduodenal

Procinéticos

Benzamidas sustituidas



- Su actividad se relaciona principalmente con su acción sobre los receptores serotoninérgicos de los plexos mientéricos.
- El bloqueo D₂ aumenta el tono del EEI y acelera el vaciamiento gástrico (y es responsable de los efectos extrapiramidales e hipofisarios).
- Existe correlación entre el agonismo 5-HT₄ (estimula la liberación de ACh) y la actividad procinética.
- El antagonismo 5-HT₃ es responsable del efecto antiemético.
- Se elimina por metabolismo hepático.
- Tiempo medio de eliminación entre 2-5 h (metoclopramida) a 10 h para la cisaprida.
- No son frecuentes los efectos adversos. Se describen sedación leve, reacciones extrapiramidales (disonías faciales y cervicales, parkinsonismo y discinesia tardía), hiperprolactinemia. La cisaprida provoca arritmias graves. Puede desencadenar crisis hipertensivas en feocromocitomas. Pueden acelerar la absorción de muchos fármacos y reducir la de otros.

Farmacología de la patología gastroduodenal

Procinéticos

Butirofenonas: domperidona

- Ejerce su acción por bloqueo D₂
- Su actividad procinética es menor que la de las benzamidas (no tienen efecto 5-HT)
- BD oral baja (15%) por efecto de primer paso hepático e intestinal.
- T_{1/2}: 7-8 horas. Fármaco y metabolitos se eliminan por heces.
- Efectos adversos poco frecuentes (7%): cefaleas, hiperprolactinemia, reacciones extrapiramidales.
- Por vía iv causa arritmias graves y crisis convulsivas.
- Por su elevado IS, es una buena opción terapéutica en tratamientos prolongados.
- También se emplea como antiemético.

Farmacología de la patología gastroduodenal

Procinéticos

Tegaserod

- Ejerce su acción por agonismo parcial 5-HT₄ altamente selectivo.
- Incrementa la motilidad en todos los niveles del tracto digestivo.
- Su BD es baja (10%) y se reduce con los alimentos.
- Se excreta como glucurónido por vía biliar.
- T_{1/2}: 11 horas
- Sólo se ha descrito diarrea transitoria.
- También disminuye la hipersensibilidad colónica y aumenta la secreción de agua y sodio en el colon.