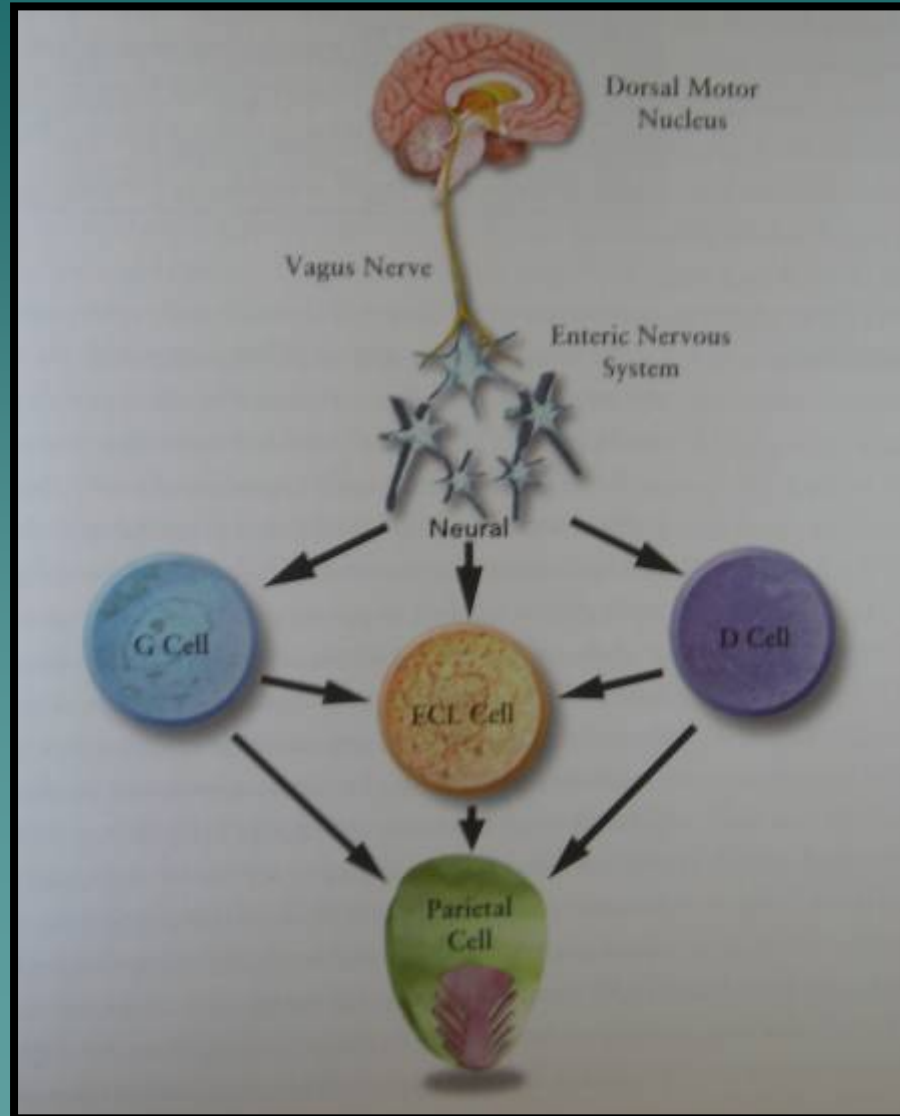


# FARMACOLOGIA CLINICA DE LA PATOLOGIA GASTRICA

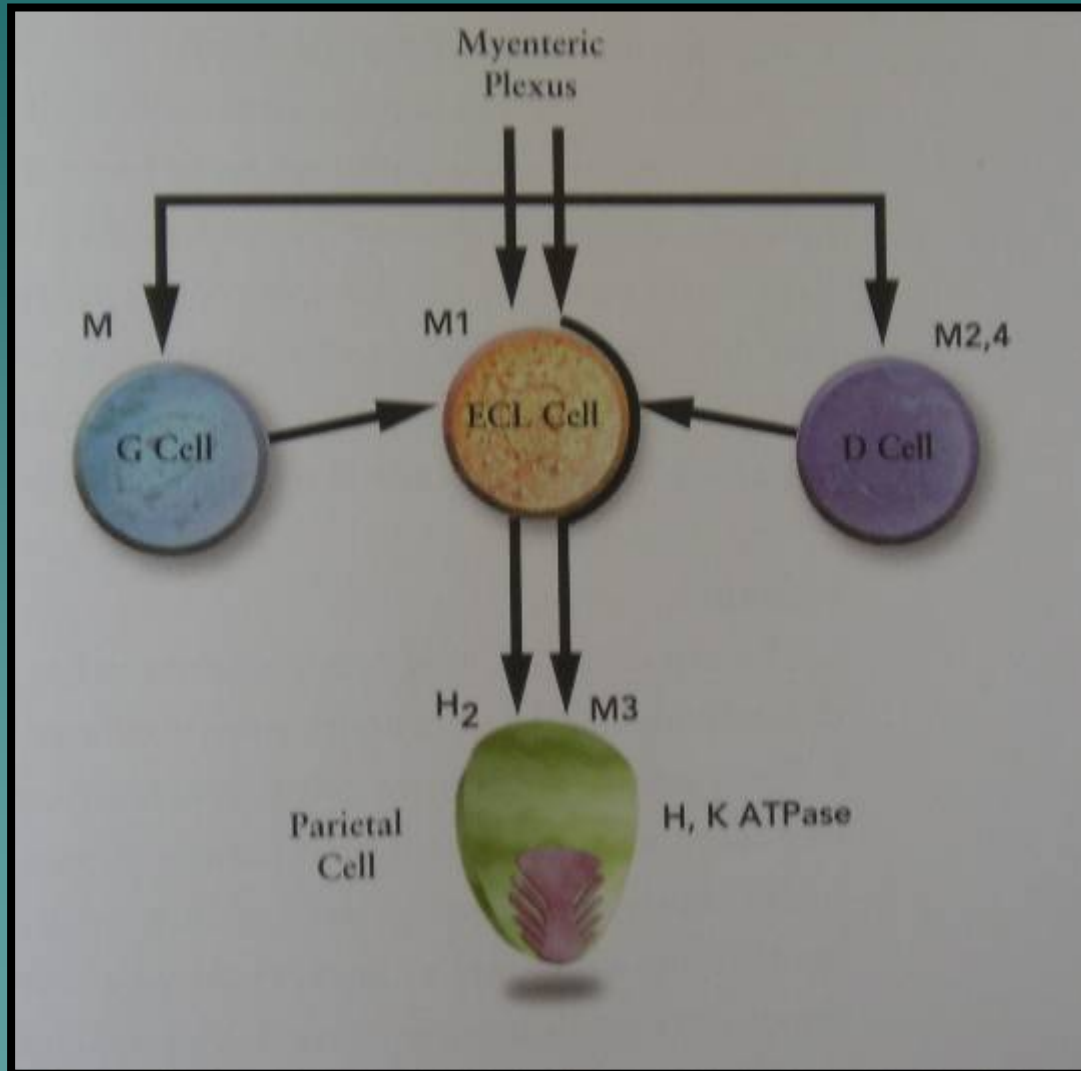
# FISIOLOGIA DE LA SECRECION ACIDA



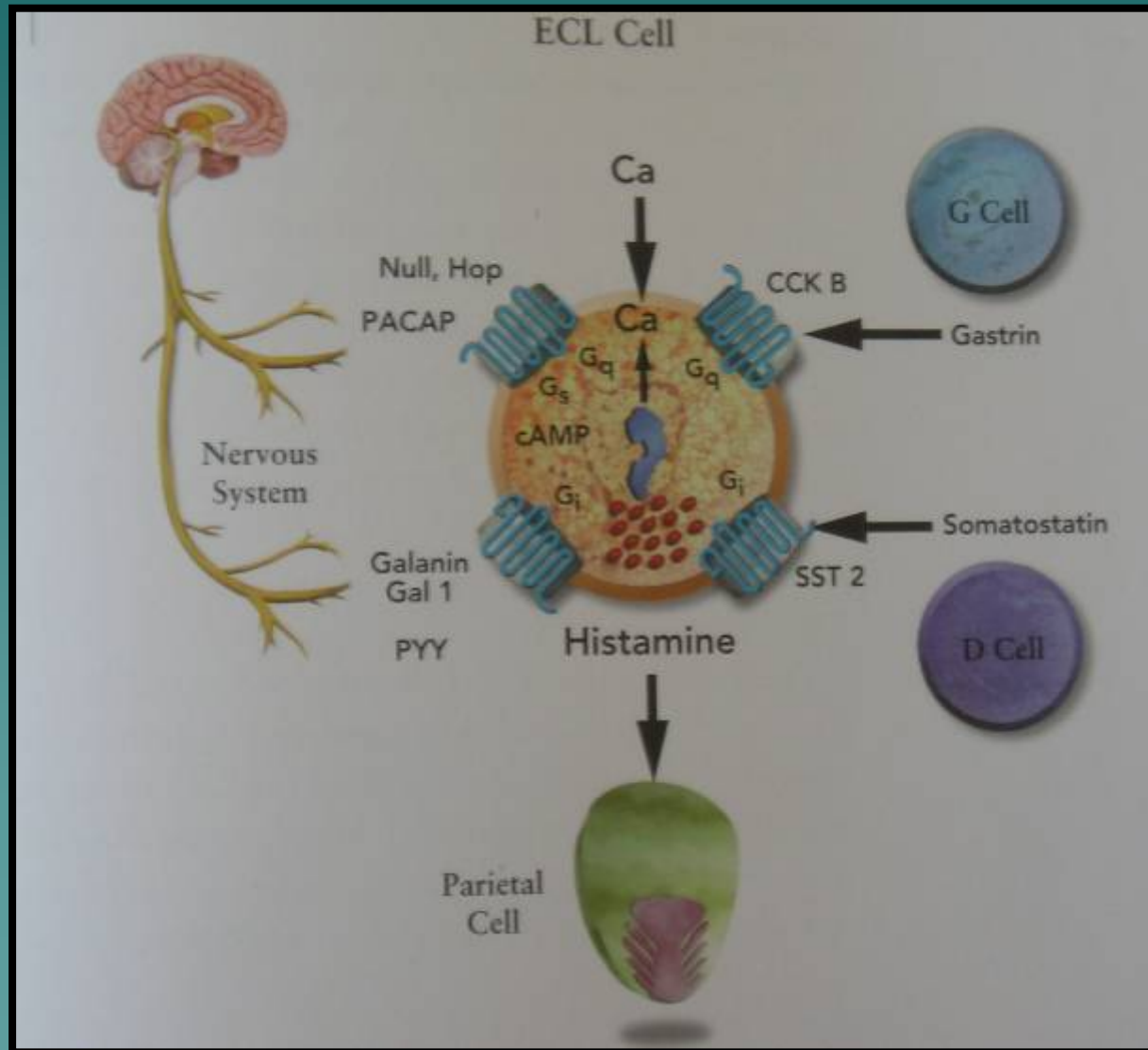
# REGULACION ACIDA NEUROENDOCRINA



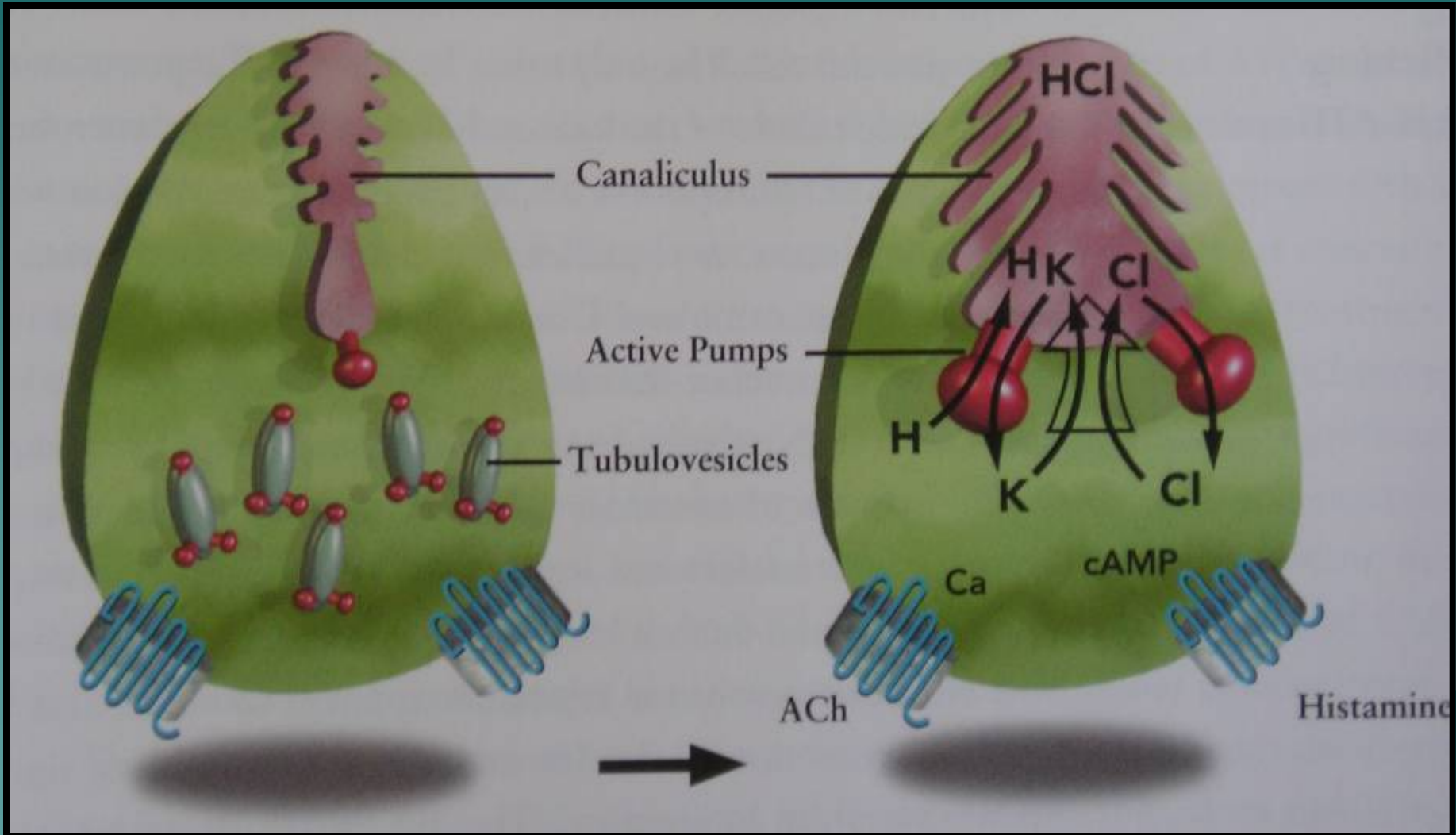
# ACCION DE ACETILCOLINA EN REGULACION ACIDA



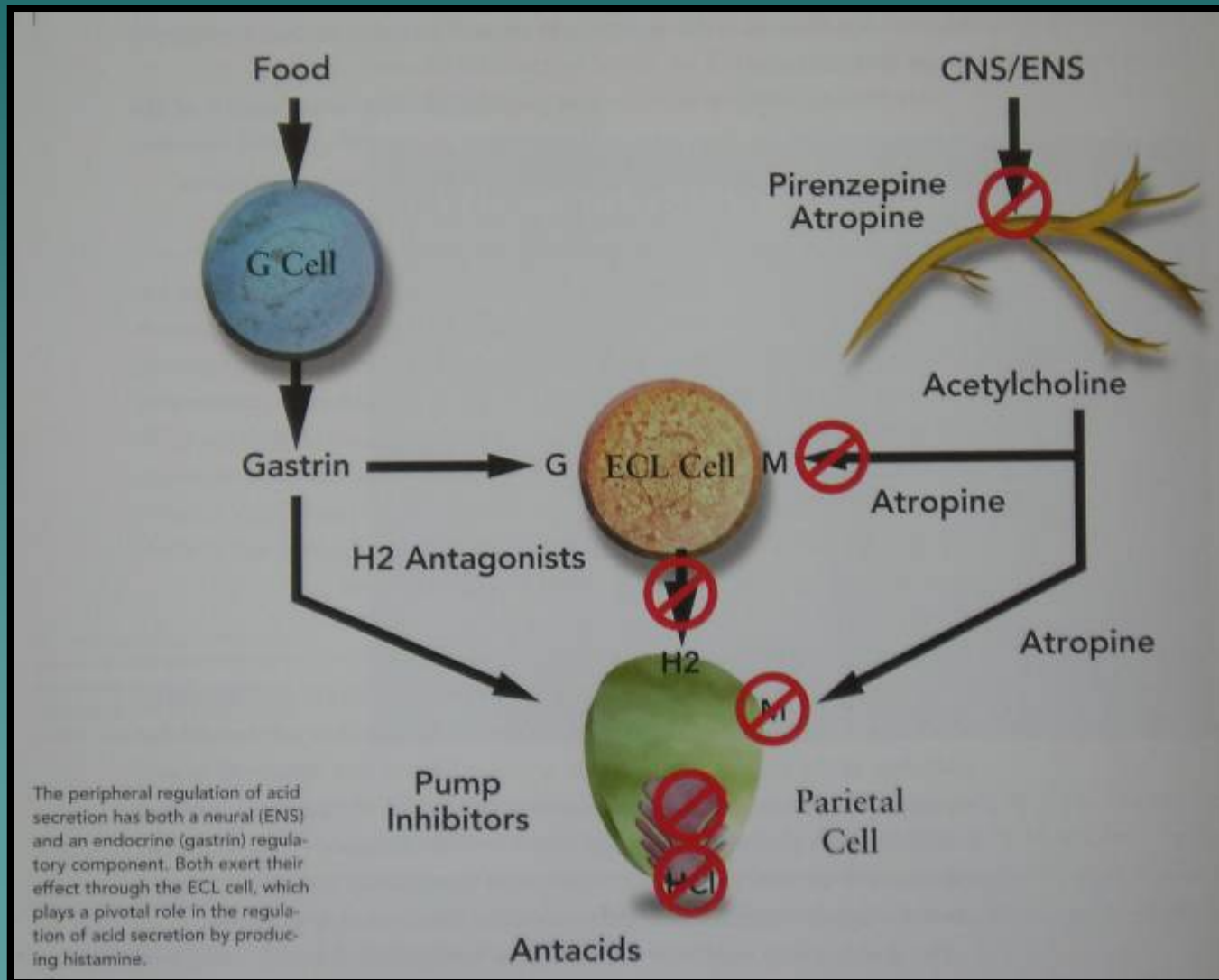
# Regulacion de ECL liberadoras de Histamina



# Activacion de H<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPasa



# TARGETS FARMACOLOGICOS PARA CONTROL ACIDO



# PREGUNTAS DE COMIENZO

# ¿CUAL ES LA PATOLOGIA A TRATAR?

- ◆ Enfermedad por Reflujo

- NERD
- Esofagitis Erosiva
- Barrett
- DRNC

- ❖ Úlcera Gástrica

- ❖ Úlcera Duodenal

- ❖ Gastritis por AINE

- ❖ Gastritis por H Pylori

- ❖ Gastritis de otro origen

- ❖ ¿Prevención de ADK cardíaco y ADK de Esófago?

# ¿Qué me interesa de los Farmacos?

- ◆ ¿Cuál es el fármaco de mayor rendimiento en la patología que trato?
- ◆ ¿Cuál es la dosis óptima?
- ◆ ¿Cuánto tarda en dar respuesta clínica?
- ◆ ¿Cuál es la eficacia?
- ◆ ¿Tiene interferencias conocidas con otros fármacos?
- ◆ Mecanismos de absorción y eliminación
- ◆ ¿Cuánto es el tiempo máximo que puede utilizarse?
- ◆ ¿Cuáles son los efectos tóxicos?
- ◆ ¿Qué debo conocer en mecanismo de acción y farmacocinética? Biodisponibilidad

# Farmacologia Gastrica

- ◆ **Farmacos que Inhiben el Acido**
- ◆ **Farmacos que modifican la motilidad**
- ◆ **Farmacos Citoprotectores**

# Inhibidores del Acido IBP

- ◆ Los IBP son los farmacos de mayor rendimiento,electivos en RGE: NERD,Erosiva,Barrett y DTNC.
- ◆ Tienen alto rendimiento en Enfermedad ulcerosa y gastritis.
- ◆ Son electivos en la triple terapia del HPylori donde se precisa supresion maxima.
- ◆ Son electivos en sindromes de hipersecrecion de Gastrina(Z.Ellison).
- ◆ Tienen alto rendimiento por via EV en la HDA.

# TIEMPO DE RESPUESTA CLINICA

- ◆ A las 24 Hs. De una dosis terapeutica de un IBP hay una inhibicion del 51-56% de la secrecion acida.
- ◆ Despues de 5-7 dias la inhibicion llega al 85-99%.
- ◆ Esto se debe a su modo de accion pues actua solo en las bombas activadas.
- ◆ Despues de lograr el estado de supresion, una dosis de IBP la mantiene al 66% durante 25 Hs..
- ◆ Al suspender el IBP el estado secretorio basal se recupera a los 7 dias.
- ◆ A mayor dosis mas rapido efecto supresor.
- ◆ La accion del IBP es mucho menor si el paciente tratado usa Ranitidina (¡Hay menos bombas activadas!)

# DOSIS EFICAZ

- ◆ La dosis eficaz para elevar el Ph gastrico es Omeprazol 20 mg/Pantoprazol 40mg.
- ◆ La mitad de estas dosis fue de efecto significativamente menor.
- ◆ El incremento de la dosis por 2 ó 3 no produjo diferencia significativa con la dosis standard.
- ◆ Se produce paralelamente un incremento de la Gastrina serica.

# Tiempo de Tratamiento

## ◆ *Úlcera Duodenal:*

*A las 2 semanas el 70-80% tienen alivio sintomático y curación endoscópica.*

*A las 4 semanas la mejoría se produce en el 90-96%.*

# Tiempo de Tratamiento

## ◆ *Úlcera Gastrica*

*Hay curacion en el 85% a las 4  
semanas*

*En el 97% a las 8 semanas*

# Tiempo de Tratamiento

## ◆ *Enfermedad por Reflujo*

*Los IBP son superiores a otros recursos terapéuticos.*

*Dosis standard es altamente efectiva.*

*El end point primario es el alivio sintomático.*

*La curación de erosiones se produce a las 4-8 semanas.*

*Los NERD exigen dosis dobles en la mayoría de los casos y son menos respondedores.*

# Tiempo de Tratamiento

## ❖ *Enfermedad por Reflujo*

- *Uso prolongado para evitar recaídas: Puede usarse media dosis luego de la curación.*
- ◆ *Uso "A demanda" también con media dosis se puede lograr el control sintomático con pulsos de tratamiento no menores a 4 semanas.*

# Uso Prolongado de IBP

- ◆ Uso durante mas de 6 meses en forma continua.
- ◆ Pacientes monitoreados RGE II ó III tratados por mas de 5 años con dosis de mantenimiento de 40mg de Pantoprazol con incremento a 80-120 mg si hubo recaidas.

# Efectos Adversos en uso Prolongado

- ◆ No se observaron efectos tóxicos en relación al uso prolongado.
- ◆ Los eventuales efectos adversos específicos decrecen con la duración del tratamiento.
- ◆ Hay moderada hipergastrinemia y cambios leves en la población de CEL

# EFECTOS TOXICOS

- ◆ *Toxicidad aguda:*
- ◆ *En ratas 700mg Kg por via oral ó 370 mg/Kg EV.*
- ◆ *Toxicidad Cronica:*
- ◆ *Ligada a la hiperplasia de celulas parietales. Con altas dosis se observo incremento del peso gastrico y hepatico en perros y ratas, reversible con la supresion del IBP. Hipertrofia tiroidea y reduccion de la degradacion del Colesterol (Reversible)*

# EFECTOS TOXICOS

- ◆ *En el Feto:*

  - A dosis muy altas de 450mg/Kg hubo deficit de desarrollo fetal.*

  - Con dosis de 15mg/Kg hubo deficit del desarrollo oseo.*

- ◆ *No se observo genotoxicidad*

- ◆ *Carcinogenesis:*

  - Tumores de Estomago, Hígado y Tiroides se vieron en ratas tratadas con altas dosis por mas de 2 años.*

- ◆ *No tuvo equivalencia en humanos.*

# Proton pump inhibitors and gastric neoplasia

EJ Kuipers

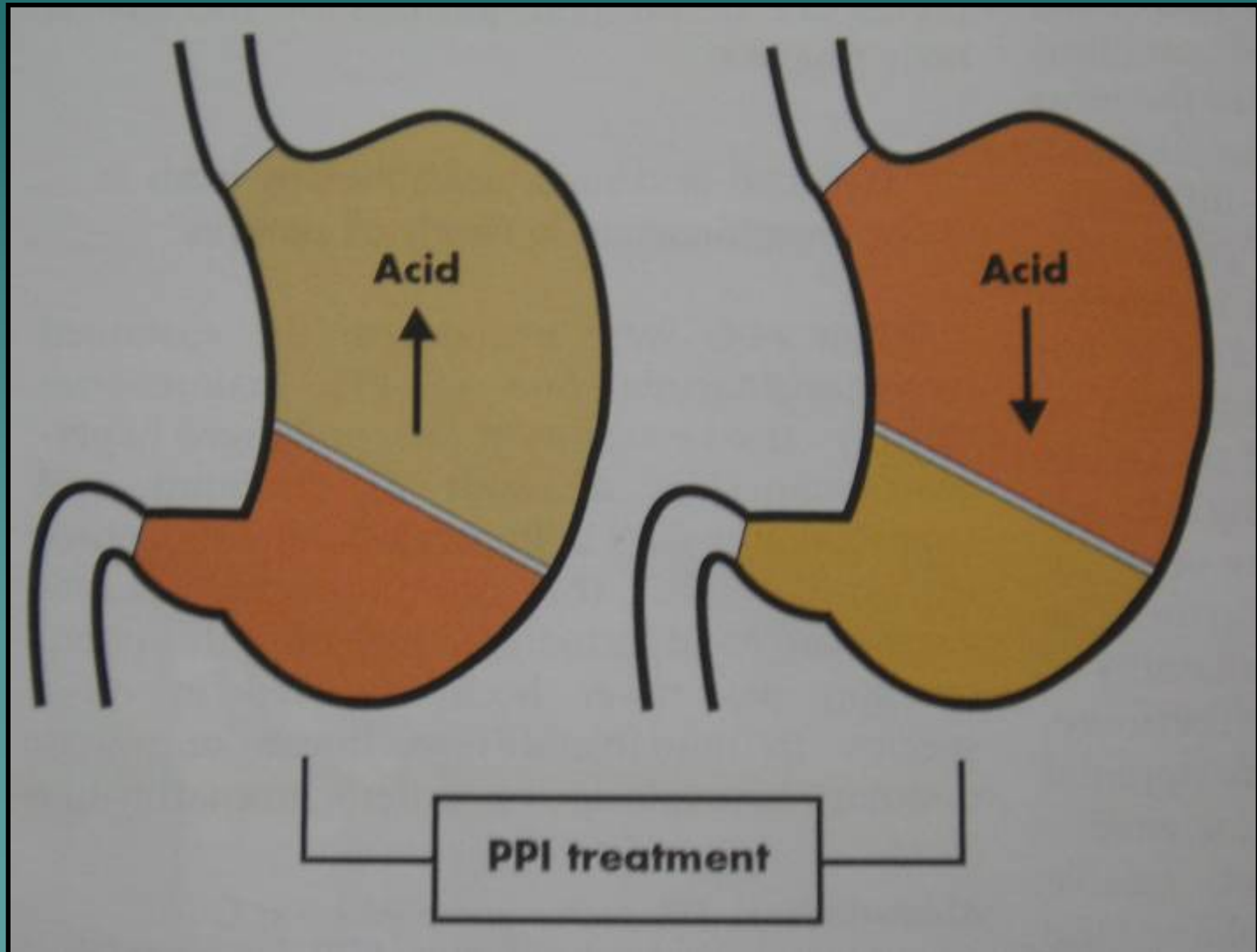
Leading Article

GUT 2006;55:1217-1221

# IBP, Hipergastrinemia y Cancer Gastrico

- ◆ *La mayoría de los pacientes con IBP tienen aumento moderado de Gastrina (<440 ng/l, <4 veces lo normal)*
- ◆ *Al retirar el IBP hay rapida normalizacion de la Gastrina.*
- ◆ *Hay algunos que incrementan por 10 ó mas y no decrecen al retirar el IBP.*
- ◆ *Este grupo frecuentemente tiene HP asociado a alta prevalencia de Atrofia Gastrica Corporal.*
- ◆ *El 10-30% de los consumidores cronicos pueden presentar Hiperplasia Nodular, en especial los HP(\*) con altos niveles de G..*
- ◆ *La mayoría de este grupo tiene inflamacion moderada a severa del cuerpo.*
- ◆ *No hay descripcion de Displasia o Carcinoide invasor asociado a consumo prolongado de IBP.*

# Patron de Gastritis en HP (+) en uso de IBP



# IBP y Polipos Fundicos

- ◆ Hay asociacion entre consumo cronico de IBP y la aparici3n de polipos fundicos asociados a la Hipergastrinemia.
- ◆ Estos polipos se localizan en el area secretora, son multiples y sesiles.
- ◆ Histologicamente son glandulas quisticas con celulas fundicas.
- ◆ La displasia es excepcional
- ◆ No es necesario removerlos o hacer un plan de vigilancia

# IBP y Gastritis

- ◆ En Gastritis HP(+) se desarrolla una Gastritis Corporal.
- ◆ Hay incremento de Atrofia Gástrica en este grupo de pacientes.
- ◆ Los HP(-) sufren mucho menos Atrofia.

# IBP y Sobrecrecimiento Bacteriano

- ◆ Puede haber desarrollo bacteriano no HP en supresión prolongada.
- ◆ Esto es mas comun en presencia de Atrofia.
- ◆ Este pool bacteriano parece empeorar la Gastritis y aumentar las citoquinas.

# CONCLUSIONES

- ◆ *El desarrollo de G.Atrofica en HP(+) con supresion acida prolongada es un hecho comprobado.*
- ◆ *El desarrollo de G.Corporal en HP(+) con supresion esta comprobado.*
- ◆ *La hipergastrinemia es asociada frecuente al uso prolongado de IBP.*
- ◆ *Es muy probable un aumento de polipos fundicos en IBP prolongado.*
- ◆ *El desarrollo de bacterias no HP en estomago tambien se ve en estos paciente.*
- ◆ *No hay evidencia actual de incremento de la carcinogenesis*

# CONCLUSIONES

- ◆ *La presencia de gastritis corporal y atrofia incrementa el riesgo de cancer.*
- ◆ *Esta combinación se da en HP(+) con supresion prolongada.*
- ◆ *Deberia erradicarse el HP en aquellos pacientes consumidores cronicos de IBP por esta razones.*

*GUT 2006;55:1217-18*

# EFFECTOS INDESEABLES

- ◆ *En Sangre* *Leucopenia* *Muy Raro*
- ◆ *En GI*
  - D. Abdominal*
  - Diarrea*
  - Flatulencia* *Comun*
  - Constipacion*
  
  - Nauseas*
  - Vomitos* *Poco Comun*
  
  - Boca Seca* *Raro*

# EFFECTOS INDESEABLES

◆ <i>En Hígado</i>	<i>D.H.Celular</i>	<i>Muy Raro</i>
◆ <i>S.Inmune</i>	<i>Anafilaxia</i>	<i>Muy Raro</i>
◆ <i>M.Esqueletico</i>	<i>Mialgias</i>	<i>Muy raro</i>
	<i>Artralgias</i>	<i>Raro</i>
◆ <i>S.Nervioso</i>	<i>Cefaleas</i>	<i>Comun</i>
	<i>V.Borrosa</i>	<i>Raro</i>
◆ <i>Psiquiatrico</i>	<i>Depresion</i>	<i>Muy Raro</i>
◆ <i>Piel</i>	<i>Prurito</i>	
	<i>Alergia</i>	<i>Raro</i>
	<i>Urticaria</i>	<i>Muy Raro</i>

# PARTICULARIDADES CLINICAS

- ◆ Reacciones Adversas:

Las mas comunes son las GI ,cefaleas y la vision borrosa.

- ◆ Metabolizadores Pobres:

El 3% de los caucasicos y el 20% de los asiaticos muestran lenta eliminacion de los prazoles.

- ◆ Se debe a alteracion del gen de la en-zima CYP2C19, que produce deficit de la misma, con acumulacion de la droga.

- ◆ Pacientes con Daño Hepatico:

No es necesario ajustar dosis en Child A y B

En daño severo se aconseja ½ dosis o dosis standard dia por medio.

Se deben monitorear las enzimas en estos pacientes en uso prolongado.

No usarlos en triple terapia en estos pacientes

# PARTICULARIDADES CLINICAS

- ◆ En deficit Renal:

No sobrepasar la dosis standard ni usarlo en triple terapia en IR moderada ó severa.

- ◆ Uso Pediatrico

Estudios de fase I en niños ó jovenes de 5 a 15 años en ½ dosis es comparable a los adultos.

- ◆ Embarazo y Lactancia

No hay informacin disponible

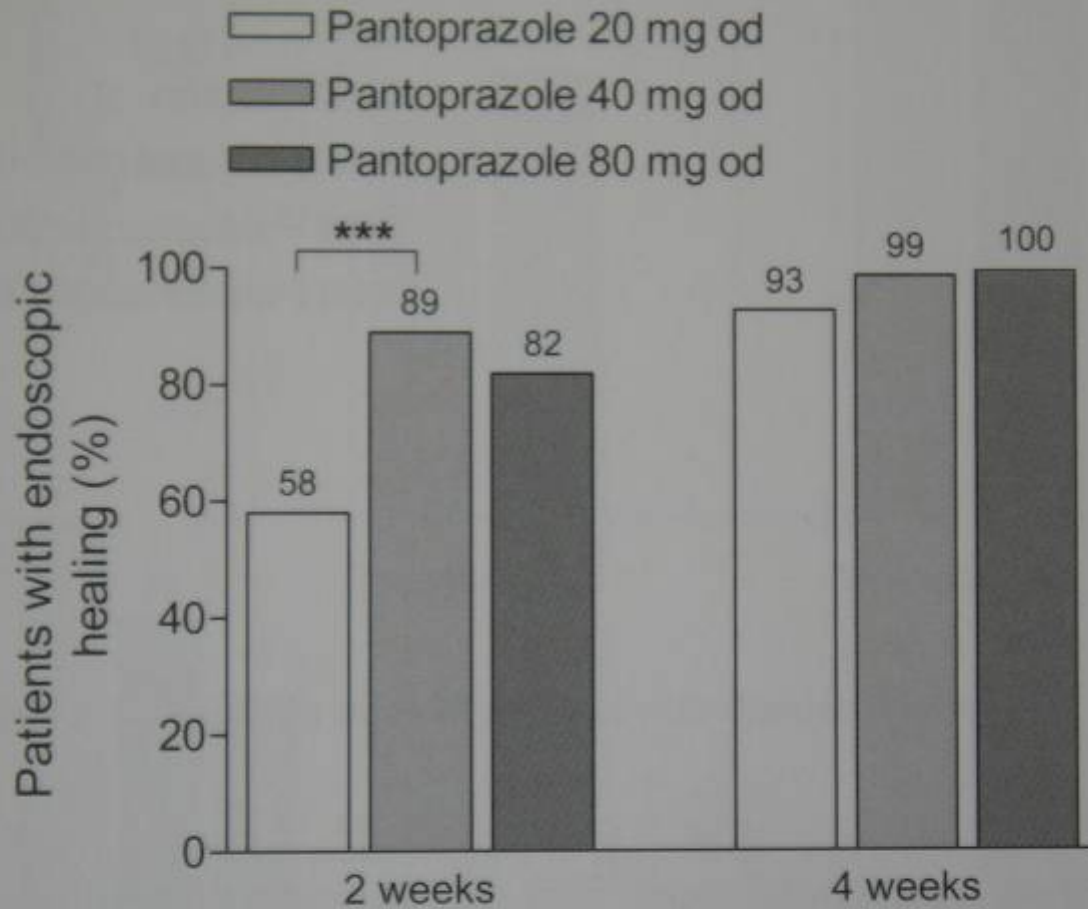
- ◆ Uso en ancianos

No exceder la dosis standard, con excepcion de la triple terapia por una semana.

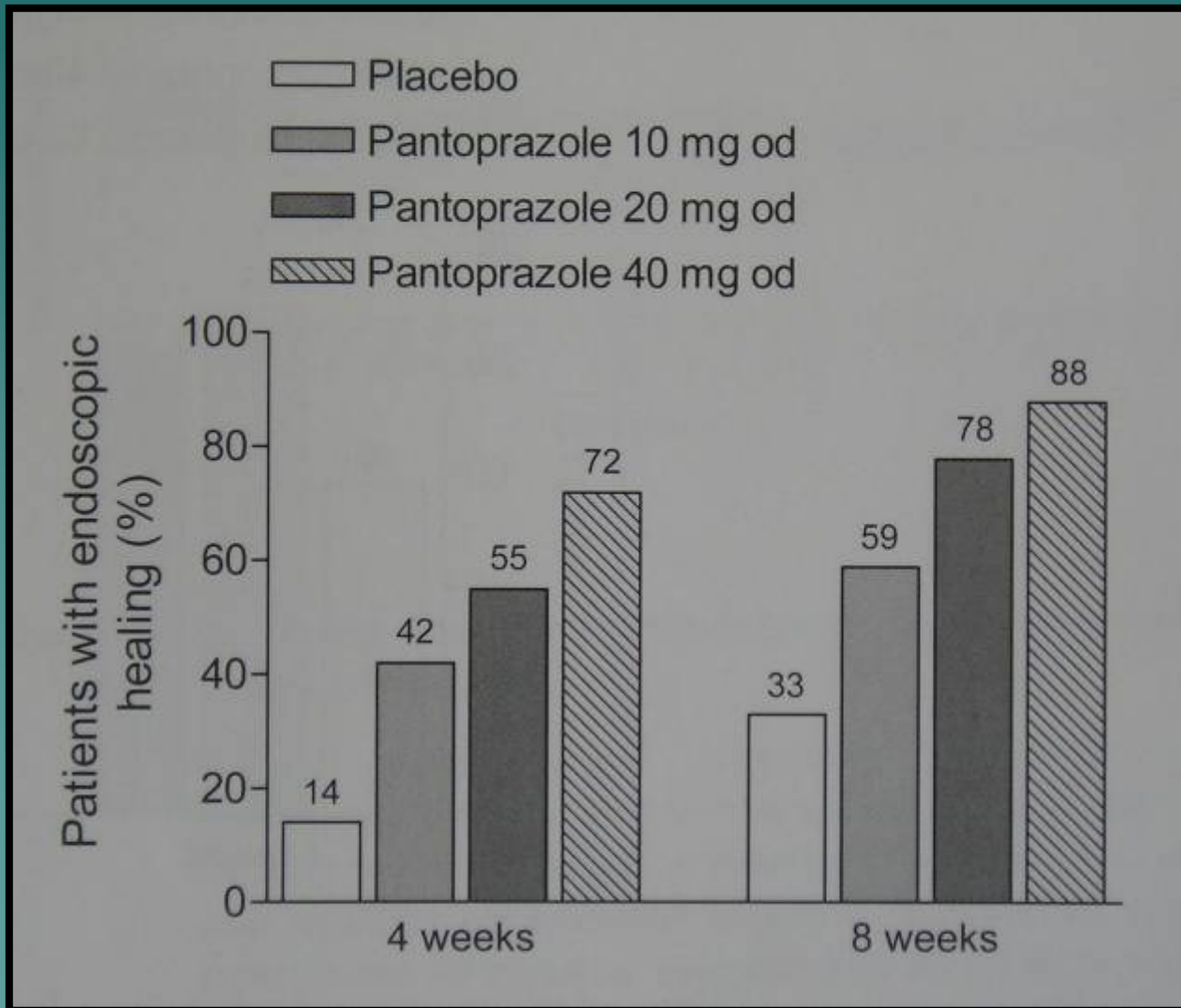
# INTERACCIONES CON DROGAS

- ◆ Puede modificar la absorcion de farmacos que dependen del acido en su absorcion ,Ej.:Ketaconazol.
- ◆ Se metaboliza con el C450 por lo tanto pueden afectarse en su metabolismo.
- ◆ No hay evidencias relevantes de esta influencia
- ◆ Pacientes tratados con Warfarina ó cumarinicos deben monitorearse el RIN durante el tratamiento con para-zoles.
- ◆ Puede reducirse la absorcion de B12 por hipoclorhidia.

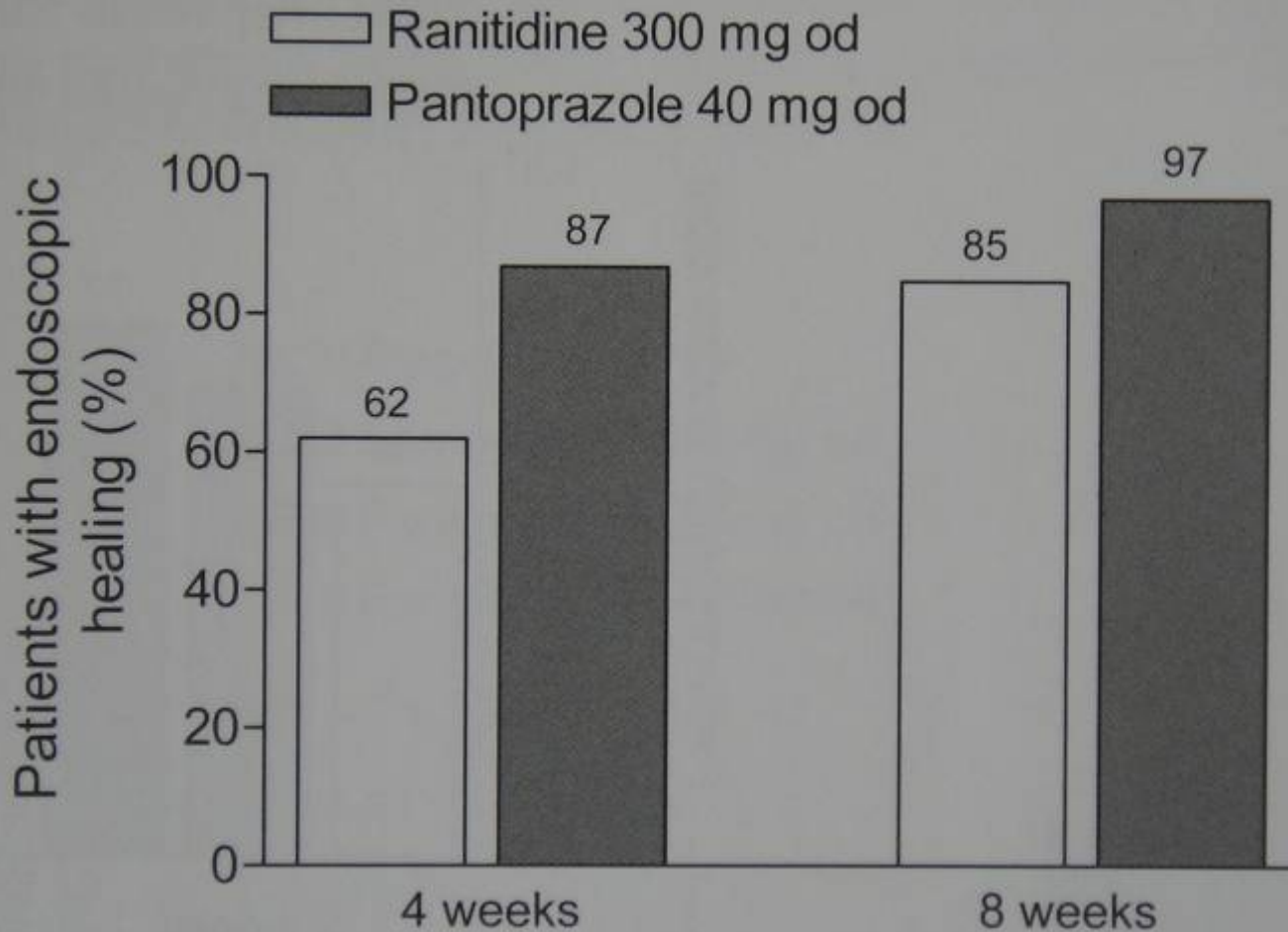
# EFICACIA EN ULCERA DUODENAL



# EFICACIA EN RGE



# EFICACIA EN ULCERA GASTRICA



# ANTIACIDOS

- ◆ Los mas usados son Hidroxido de Mg y de Ca y el Carbonato de Calcio.
- ◆ Actuan en la luz gastrica
- ◆ Todos se absorben!!
- ◆ No tienen influencia directa en la secrecion acida
- ◆ No tienen actividad neurogenica
- ◆ Tienen menos de 6 Hs. de actividad terapeutica
- ◆ El Hidroxido de Aluminio y Magnesio pueden producir aumento de Gastrina

# ANTIACIDOS

## ◆ Mecanismos de Accion:

- *Poder Buffer*
- *Accion Citoprotectora*
- *Incrementa la fijacion de EGF en la lesion.*
- *Promueven la angiogenesis*
- *Quelantes de sales biliares (Los derivados del Aluminio)*
- *Inhiben la actividad de la pepsina*

# ANTIACIDOS

- ◆ *Efectos indeseados:*
- ◆ *Diarrea por consumo de Hidroxido de Mg, es una diarrea osmotica dosis dependiente.*
- ◆ *Hipermagnesemia*
- ◆ *Sobrecarga de Na*
- ◆ *Alcalosis por hipercalcemia (Carbonato de calcio)*
- ◆ *Efecto de "Rebote Acido" en los que contienen Calcio*
- ◆ *Deposito de Al en SNC y osteopatía aluminica*

# SUCRALFATO

- ◆ Es un disacarido sulfatado complejo con Hidroxido de Aluminio.
- ◆ Este complejo se fija en la base de ulcera a Ph menor de 3.5.
- ◆ Tambien forma complejos con pepsina y otorga algun grado de citoproteccion.
- ◆ ¿Estimla sintesis de Pgl.?
- ◆ 1g 4 veces por dia es tan efectivo como la Cimetidina en UD.

# Metabolismo del Aluminio ingerido en Antiácidos

- ◆ Los AA que contienen Aluminio y el Sucralfato, producen absorción de Al significativa.
- ◆ El Al sufre excreción renal que puede disminuir si hay Irenal.
- ◆ Los niveles urinarios de Al están elevados por 2-3 semanas después de suspendido el tratamiento.
- ◆ En la Irenal puede haber neurotoxicidad por inadecuada eliminación del Al.
- ◆ El uso simultáneo de Ácido Cítrico incrementa la absorción de Al hasta 50 veces!
- ◆ No usar AA con Al con cítricos!!
- ◆ El H de Al bloquea la absorción intestinal de fosfatos.
- ◆ En 2 semanas de tratamiento puede haber hipofosfatemia.

# Mirando el Futuro

## ◆ Cannabinoides

- ◆ *Hay evidencias recientes del efecto citoprotector de C. en el daño producido por stress.*
- ◆ *Dos agonistas C.-receptores sinteticos (Win 55212-2 y HU-210) reducen la secrecion acida inducida por pentagastrina*
- ◆ *El HU-210 fue 10 veces mas potente que el Win.*
- ◆ *Hay inmunoreactividad intensa para CB1 en fondo, cuerpo y antro. No se observo CB2 en estomago.*
- ◆ *El suministro de CB1 a altas dosis tiene efectos cardiovasculares severos en ratas*
- ◆ *Tambien tienen efecto inhibidor de la motilidad intestinal*
- ◆ *No frena la secrecion estimulada por Histamina*
- ◆ *Parecen estar presentes en receptores vagales de la mucosa*

*Adami M et al Gastric antisecretory role of cannabinoid receptor in rat stomach  
British Journal of Pharmacology(2002), 1598-1606*