



FARMACOLOGIA GASTROINTESTINAL

DRA VERONICA VEGA



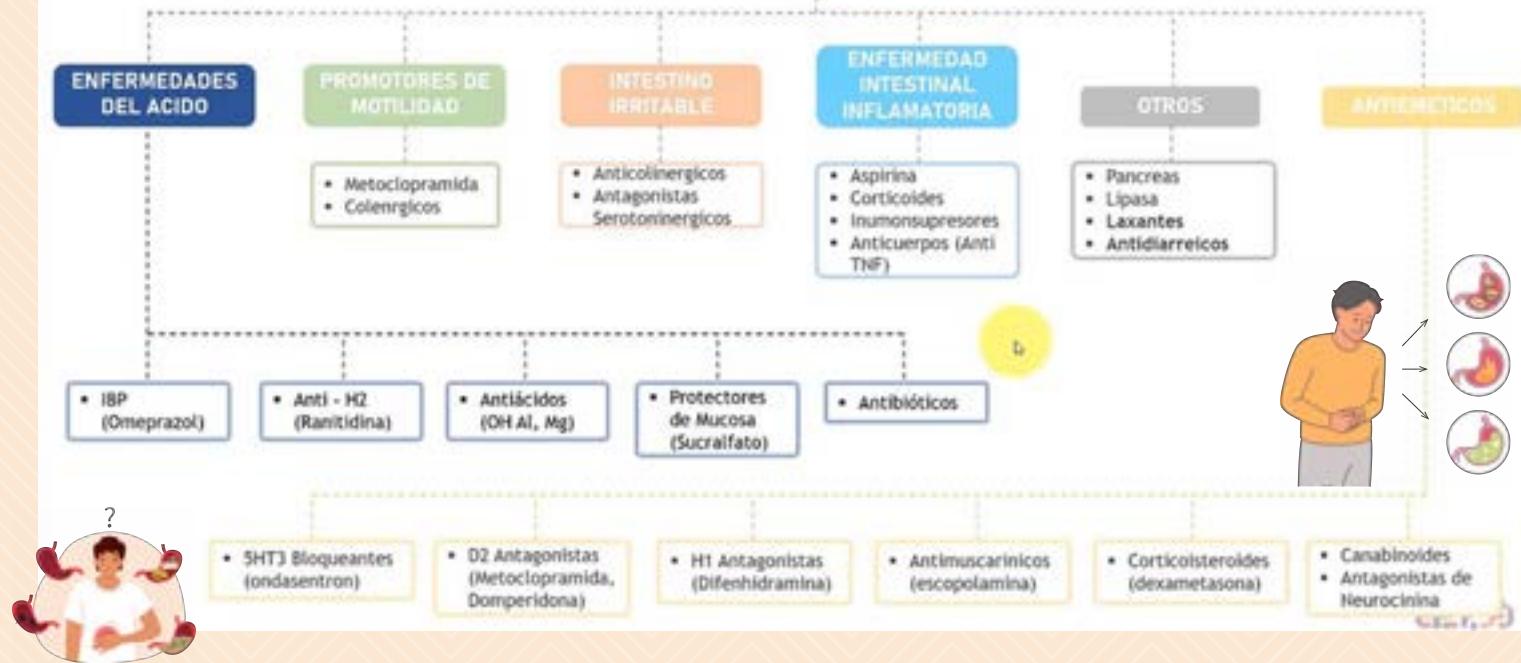
Fisiología de la Secrección de Ácido Gástrico

- **Célula Parietal:** Es la protagonista en la producción de ácido. Su función principal es secretar ácido clorhídrico (HCl) al lumen gástrico a través de un mecanismo clave: la bomba de protones (H⁺/K⁺ ATPasa). En su membrana posee tres tipos de receptores que estimulan su actividad: el receptor CCK para la gastrina, el receptor H₂ para la histamina y el receptor M₃ para la acetilcolina.
- **Célula G:** Se localiza en el antrum gástrico y secreta la hormona gastrina en respuesta a la presencia de péptidos (procedentes de la digestión de proteínas) en el estómago.
- **Célula Enterocromafín (ECL):** Sintetiza y libera histamina. Es estimulada por la gastrina y la acetilcolina, y su liberación de histamina actúa potenteamente sobre los receptores H₂ de la célula parietal, amplificando la secreción de ácido.
- **Célula D:** Produce somatostatina, que funciona como un freno fisiológico. Cuando el pH gástrico se vuelve excesivamente ácido, la somatostatina se libera e inhibe la secreción de gastrina por parte de las células G, estableciendo un mecanismo de retroalimentación negativa.
- **Células Mucosas y Epiteliales:** Cumplen una función eminentemente protectora. Las células mucosas producen moco y las epiteliales secretan bicarbonato. Ambas son estimuladas por las prostaglandinas, las cuales, además, ejercen un efecto inhibidor directo sobre la bomba de protones en la propia célula parietal, completando así su rol multifactorial de protección gástrica.

- Durante la alimentación, múltiples vías convergen para estimular la secreción ácida. Los péptidos de los alimentos estimulan a las células G para que liberen gastrina.
- A su vez, el sistema parasimpático libera acetilcolina.
- Tanto la gastrina como la acetilcolina actúan sobre las células ECL para liberar histamina y, al mismo tiempo, las tres moléculas (gastrina, acetilcolina e histamina) estimulan directamente a la célula parietal, activando la bomba de protones y culminando en una robusta secreción de HCl.
- Este conocimiento de las vías fisiológicas permite clasificar los fármacos según el mecanismo que modulan.



FARMACOLOGIA GASTROINTESTINAL



ANTIULCEROSOS

Los fármacos antiulcerosos se clasifican en cuatro categorías principales: reductores de la secreción ácida, citoprotectores, antiácidos y terapias para la erradicación de *H. pylori*. Los **Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP)**, como el **Omeprazol**, son la **terapia de primera línea y los más potentes**, logrando una **supresión de la secreción ácida de hasta un 95%** mediante el **bloqueo irreversible de la bomba H⁺/K⁺-ATPasa**. Su administración correcta —en ayunas, **30 a 60 minutos antes de la primera comida**— es fundamental para **maximizar su eficacia**.



- Los **Antagonistas de los receptores H2** son una **alternativa menos potente**.
- Los **citoprotectores**, como el **Sucralfato** y el **Misoprostol**, refuerzan las defensas de la **mucosa**.
- Es crucial destacar la interacción farmacológica entre el **Omeprazol** y el **Clopidogrel** a través de la **enzima CYP2C19**, que **reduce la eficacia antiagregante del segundo**, **recomendándose el Pantoprazol como alternativa**.
- Dado que ***H. pylori*** es la **causa de más del 80% de las úlceras**, su erradicación con terapias **combinadas de un IBP y antibióticos** es **esencial para la curación y prevención de recidivas**.



La comprensión de la fisiopatología de la enfermedad ulcerosa péptica es fundamental para establecer una farmacoterapia racional y efectiva. Esta condición, de alta prevalencia clínica, se origina a partir de un **desequilibrio fundamental entre los factores que protegen la integridad de la mucosa gástrica** (producción de moco y bicarbonato, prostaglandinas) y aquellos que actúan como agentes agresivos (producción de HCl, Pepsina y presencia de ***Helicobacter pylori***). Cuando los mecanismos de defensa se ven superados por los factores lesivos, se produce un daño epitelial que puede progresar hasta la formación de una úlcera.

Es frecuente recidivas de las úlceras, lo que motiva el empleo **profiláctico** a largo plazo de Antagonistas H2 o inhibidores de la bomba de protones

La terapia farmacológica busca reestablecer este equilibrio, ya sea reduciendo la agresión ácida o reforzando los mecanismos de defensa de la mucosa.

Dyennemouras

• Factores Protectores:

- Secreción de moco y bicarbonato por las células epiteliales.
- Producción de prostaglandinas (PGE₂ y PGI₂), que estimulan la secreción de moco y bicarbonato, inhiben la secreción de ácido y aumentan el flujo sanguíneo de la mucosa.
- Un adecuado riego sanguíneo en la mucosa.

• Factores Agresivos:

- Producción de ácido clorhídrico (HCl) y pepsina por las células parietales.
- Infección por la bacteria *Helicobacter pylori*, responsable de más del 90% de las úlceras duodenales y del 80-85% de las gástricas.
- Uso de Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs), que inhiben la síntesis de prostaglandinas protectoras.
- Otros factores como el tabaco, el alcohol y la comida picante.

Factores Protectores	Factores Agresivos
Secreción de moco	Ácido clorhídrico (HCl)
Secreción de bicarbonato	Pepsina
Síntesis de prostaglandinas	Infección por <i>Helicobacter pylori</i>
Flujo sanguíneo adecuado en la mucosa	Uso de Antiinflamatorios no Esteroideos (AINEs)

TIPOS



- Tipo I:** Localización gástrica, que se caracteriza por **una disminución de la barrera protectora estomacal** y una producción **normal** de ácido.
- Tipo II:** Puede localizarse en el Estómago o en el Intestino y se caracteriza por **hiperproducción de ácido**.

Las causas más frecuentes son las infecciones por **Helicobacter pylori**, el uso de **AINES** y las **lesiones malignas**.

En las duodenales las causas más frecuentes son infecciones por Helicobacter pylori, el uso de AINES.

GENERALIDADES

- Antiulcerosos** son aquellos fármacos que se emplean por sus características para **reducir y neutralizar la secreción gástrica** o por poseer efecto citoprotector en el tratamiento de entidades como la **úlcera péptica, reflujo gastroesofágico y el Síndrome Zollinger Ellison.(gastrina)**
- Epidemiológicamente la infección por **Helicobacter pylori**, es la responsable de más del **90%** de las úlceras duodenales y del **80-85 %** de las gástricas, lo que ha modificado el tratamiento.
- Aún cuando los Antihistamínicos H2 y los Inhibidores de la Bomba de Protones son de utilidad, **la terapia erradicadora con combinación de fármacos antisecretor y antimicrobiano, son los que logran la curación y la disminución de las recidivas**.



SECRECIÓN GASTRICA

FACTORES LESIVOS

- HCl
- H. Pylori
- AINES
- Estrés
- Tabaco
- Alcohol



SECRECIÓN GASTRICA

FACTORES LESIVOS

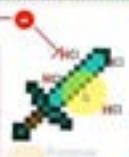
- HCl
- H. Pylori
- AINES
- Estrés
- Tabaco
- Alcohol



MECANISMO DE ACCION

ANTIACIDOS

- ABSORBIBLES
 - Carbonato de Na
 - Carbonato de Ca
- NO ABSORBIBLES
 - Magnesio
 - Almidón



Burroto Coloidal

Sucralfato

EEI, Producción PG
Factores de Crecimiento

PROTECTORES DE LA MUCOSA GASTRICA

Misoprostol

Pronstaglandinas

INHIBIDORES de la BOMBA de PROTONES

Omeprazol

Pantoprazol

Esomeprazol

Rabeprazol

- Dependiente de Secrección -PPI -↓↓↓
-Irreversible
-V % = 24-48 h
-90% de inhibición

BLOQUEANTE de RECEPTOR H2

Ranitidina

Cimetidina

Famotidina

Nizatidina

Mejor de Noche

-Reversible

-V % = 8-10 h

-50-70% de inhibición

MECANISMO DE ACCIÓN

ANTIACIDOS

PROTECTORES

IBP

ANTI H2

HCl

CO₂

H₂O

CLASIFICACION

reducen la secrecion de acido

- Las estrategias farmacológicas para el tratamiento de los trastornos relacionados con el ácido gástrico se centran en distintas dianas terapéuticas.
- Los enfoques van desde la potente supresión de la producción de ácido hasta el fortalecimiento de las barreras protectoras naturales de la mucosa y la erradicación de agentes infecciosos causales.
- La selección del agente adecuado depende de la etiología y la gravedad de la patología.



Los fármacos antiulcerosos se clasifican en los siguientes grupos principales:



- Fármacos que Reducen la Secreción de Ácido Gástrico
 - PROFARMACO - IBP:Inhibidores de la Bomba de Protones:** Omeprazol, Lansoprazol y Pantoprazol
 - Antagonistas de los Receptores H2 (Antihistamínicos H2):** Cimetidina, Ranitidina, Nizatidina y Femotidina
- Fármacos Citoprotectores
 - Análogos de las Prostaglandinas
 - Sucralfato
 - Subsalicilato de bismuto coloidal
- Antiácidos
 - Hidróxido de Aluminio
 - Hidróxido de Magnesio
 - Carbonato de calcio
 - Bicarbonato de Sodio
- Fármacos para la Erradicación de Helicobacter pylori
 - Metronidazol
 - Amoxicilina
 - Tetraciclinas
 - Clarithromicina



Categoría	Subcategoría	Fármacos de Ejemplo
Reductores de la Secreción Ácida	Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP)	PROFARMACOS: Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Esomeprazol
	Antagonistas de Receptores H ₂ (Anti-H ₂)	Ranitidina, Cimetidina, Famotidina, Nizatidina
Citoprotectores	Análogos de Prostaglandinas	Misoprostol
	Protectores de la Mucosa	Sucralfato
	Sales de Bismuto	Subsalicilato de Bismuto, Subcitrat de Bismuto
Antiácidos	Neutralizadores Directos	Bicarbonato de Sodio, Carbonato de Calcio, Hidróxido de Aluminio/Magnesio
Erradicación de <i>H. pylori</i>	Antibióticos (en combinación)	Amoxicilina, Claritromicina, Tetraciclina, Metronidazol



INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (IBP)

SABER

Mecanismo de Acción: IRREVERSIBLE

Los **Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP)** representan la clase de fármacos más potentes para la supresión de la secreción ácida, capaces de **inhibir hasta un 80-95% de la producción diaria de ácido clorhídrico**. Debido a su alta eficacia, constituyen la **terapia de primera línea** y el pilar del tratamiento moderno para la mayoría de las enfermedades relacionadas con el ácido, desplazando a otras clases farmacológicas.



- Los IBP son **PROFARMACOS** que, para ejercer su efecto, requieren una **activación dependiente del ácido**.
- Tras su absorción sistémica, el **profármaco inactivo se difunde hacia las células parietales gástricas** y se acumula selectivamente en los **canalículos secretores**, donde el **pH es extremadamente bajo (<2)**.
- En este entorno, el fármaco se protona y se convierte rápidamente en su metabolito activo, una **sulfonamida tetracíclica**.
- Esta **forma activada** se **une entonces** de manera **irreversible** a la **bomba de protones** (la **enzima H⁺,K⁺-ATPasa**) a través de un **enlace covalente con sus grupos sulfhidrilo**, inactivándola permanentemente.
- La secreción de ácido solo se reanuda cuando la célula parietal sintetiza y despliega **nuevas moléculas de H⁺,K⁺-ATPasa**, un proceso que toma entre **24 a 48 horas. (36 hrs tbm)**
- Debido a que bloquean el paso final en la producción de ácido, los PPI suprimen de manera efectiva la producción de ácido estimulado.
- Esto explica la prolongada duración del efecto del fármaco, a pesar de su corta vida media plasmática (**30 a 90 minutos**), (**24hr/48hr tiempo que tarda la celula para se activar, inhibicion irreversible**) se excreta por vía renal.



PROFESSORA GOSTA MUITO DE MECANISMO DE ACCION





Los supresores más potentes de la secreción de ácido gástrico son inhibidores de la bomba de protones o H⁺,K⁺-ATPasa gástrica.

Dyennemouras



INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (IBP)

- OMEPRAZOL,
- LANSOPRAZOL
- PANTOPRAZOL

PROVA:
CITE



EM RESUMEN - MECANISMO DE ACCIÓN:



Mecanismo de Acción Detallado

- **Profármacos:** Los IBP son profármacos inactivos que requieren activación en un ambiente con pH ácido.
- **Activación Selectiva:** Tras su absorción sistémica, se difunden a las células parietales y se acumulan en los canalículos secretores ácidos. Allí, son activados por protones, transformándose en una sulfonamida tetracíclica.
- **Inhibición Irreversible:** La forma activa del fármaco se une de manera irreversible a la bomba de protones (H⁺/K⁺-ATPasa) a través de enlaces covalentes con grupos sulfhidrilo de sus cisteínas.
- **Potencia y Duración:** Al bloquear el paso final de la producción de ácido, inhiben la secreción en un **80-95%**. El efecto dura entre **24 y 48 horas**, que es el tiempo que tarda la célula en sintetizar y insertar nuevas moléculas de la bomba en su membrana.



Farmacocinética y Protocolo de Administración

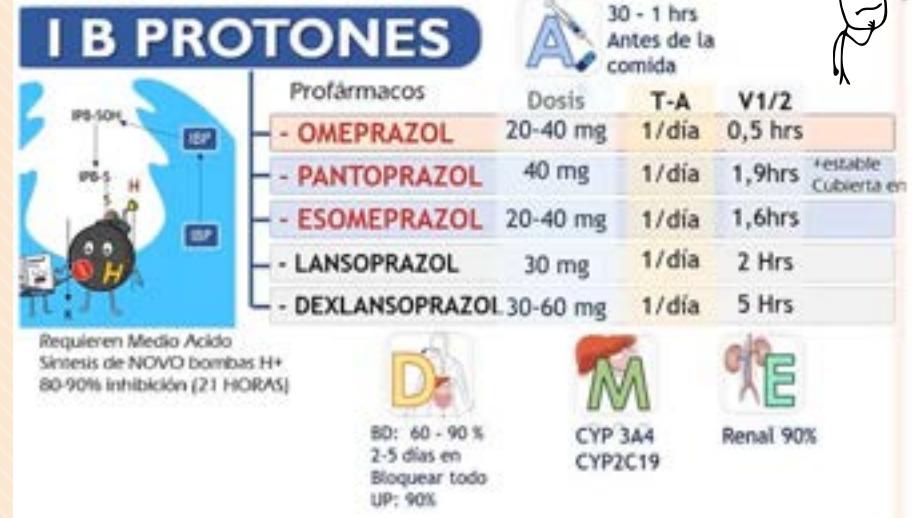


La administración correcta es crucial para la eficacia de los IBP.

- **Protección Gástrica:** Se administran en formulaciones con **recubrimiento entérico** (cápsulas con gránulos, tabletas de liberación retardada) para evitar su degradación por el ácido del estómago. La cubierta se disuelve a un **pH alcalino** en el duodeno, donde el **fármaco se absorbe**.
- **Momento de la Dosis:** Deben administrarse **en ayunas**, aproximadamente **30 a 60 minutos antes de la primera comida del día**. Esto se debe a que el ayuno aumenta la cantidad de bombas de protones expresadas en la célula parietal. La posterior ingestión de alimentos estimula estas bombas (**expresión del mayor número de bombas de H⁺,K⁺-ATPasa activas**), creando el ambiente ácido necesario en el canalículo para la activación del fármaco.
- **Instrucciones al Paciente:** El paciente no debe masticar, cortar o triturar las cápsulas o tabletas, ya que esto rompería la cubierta protectora, exponiendo el fármaco a una degradación prematura en el estómago e invalidando su efecto.
- **Metabolismo:** A pesar de su larga duración de acción, tienen una vida media plasmática corta (30-90 minutos). Se metabolizan en el hígado por las enzimas del citocromo P450, principalmente **CYP2C19** y **CYP3A4**, y se excretan por vía renal.

En la mayoría de los individuos, la dosificación una vez al día es suficiente para lograr un nivel eficaz de inhibición de los ácidos, y una segunda dosis, que en ocasiones es necesaria, puede administrarse antes de la cena.

Dyennemouras



PARA EVITAR LA DEGRADACIÓN DE LOS IBP POR ACIDO EN LA LUZ GÁSTRICA SE SUMINISTRAN EN DIFERENTES FORMULACIONES:

- Gránulos con recubrimiento entérico dentro de cápsulas de gelatina (omeprazol, dexlansoprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol).
- Tabletas de liberación retardada (formulaciones de omeprazol).
- Omeprazol en polvo combinado con bicarbonato de sodio (cápsulas y suspensión oral).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

- Se administran por vía oral.
- Son estables a pH neutro
- **Son destruidos por jugo gástrico.**
- Si su microencapsulación se trastorna antes de la deglución (**se rompe la cápsula**), el pH de la boca y el esófago desintegran la microencapsulación y el fármaco queda expuesto a la degradación por el jugo gástrico en el estómago
- **La cápsula de liberación retrasada descarga el Omeprazol o el Lanzoprazol en el Intestino delgado, donde se absorben con rapidez**

Las tabletas de liberación retardada y con recubrimiento entérico se disuelven Debido a que se requiere un sólo a pH alcalino. pH acido en el canalículo acido parietal para la activación del fármaco y los alimentos estimulan la producción de acido, estos fármacos se deben administrar aproximadamente minutos antes de las comidas.

Una vez en el intestino delgado, los PPI se absorben rápido. Su biodisponibilidad depende de la dosis y del pH gástrico. Se fija en más del 95% a las proteínas plasmáticas.



Aplicaciones Terapéuticas	Efectos Adversos Relevantes
• Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE)	A corto plazo: Generalmente bien tolerados. Pueden presentarse náuseas, dolor abdominal, estreñimiento o malestar gastrointestinal general.
• Tratamiento y prevención de úlceras pépticas (gástricas y duodenales)	Asociados al uso crónico:
• Síndrome de Zollinger-Ellison (hipersecreción ácida por un gastrinoma)	Deficiencias nutricionales: Hipomagnesemia, hipocalcemia (que aumenta el riesgo de fracturas y osteoporosis) y disminución de la absorción de vitamina B12.
• Profilaxis de gastritis por AINEs (Nota: omeprazol y esomeprazol están específicamente aprobados para esta indicación)	Aumento del riesgo de infecciones: La reducción del ácido gástrico, una barrera natural, impide la eliminación completa de microorganismos ingeridos. Esto se ha asociado con un mayor riesgo de neumonía adquirida en la comunidad e infecciones gastrointestinales.
• Erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> (como parte de la terapia combinada)	



Aplicaciones Terapéuticas e Interacciones Clave



- Los IBP son la **terapia de elección** para la **cicatrización de úlceras gástricas y duodenales** y el manejo de la **enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)**.
- Además, son indispensables en condiciones de **hipersecreción patológica** como el **síndrome de Zollinger-Ellison** y en la profilaxis de úlceras inducidas por AINES. (enfermedad caracterizada por un tumor de células no beta del páncreas que produce gastrina en cantidad suficiente para estimular la secreción de ácido gástrico hasta niveles peligrosos para la vida).
- Constituyen también un **componente clave** en los regímenes de erradicación de *H. pylori*.
- En cuanto a las interacciones medicamentosas, la principal preocupación radica en el **metabolismo a través del sistema del citocromo P450**, específicamente la **enzima CYP2C19**.
- El omeprazol inhibe esta enzima (enzima CYP2C19) y puede reducir significativamente la conversión del antiagregante plaquetario clopidogrel a su forma activa, disminuyendo su efecto terapéutico, aumentando el riesgo de eventos trombóticos.**
- Por el contrario, el **pantoprazol** tiene una **menor probabilidad de generar esta interacción clínicamente relevante**, convirtiéndolo en una opción más segura para pacientes que requieren **terapia antiagregante concomitante**.



PROVA: ENTRE LOS IBP SOLO EL OMEPRAZOL INHIBE EL CYP2C19



El lansoprazol, el pantoprazol y el esomeprazol están **aprobados para el tratamiento y prevención de la recurrencia de ulceras gástricas asociadas a NSAID** en pacientes que continúan con el uso de NSAID. Todos los PPI están aprobados para **reducir el riesgo de recurrencia de la ulcer duodenal asociada a las infecciones por *H. pylori***

La infección por la bacteria gramnegativa *Helicobacter pylori* es la causa subyacente de la mayoría de las úlceras duodenales y gástricas. Por lo tanto, su erradicación no solo trata el episodio agudo, sino que es fundamental para lograr una cura definitiva de la enfermedad y prevenir las recidivas. Los regímenes de tratamiento combinan un fármaco antisecretor (generalmente un IBP) con dos o más agentes antimicrobianos.



ERRADICACIÓN DE HELICOBACTER PYLORI

Este organismo grannegativo coloniza el moco y se encuentra en la superficie luminal del epitelio gástrico. La infección por este causa gastritis inflamatoria y es un factor contribuyente a la enfermedad ulcerosa péptica, el linfoma gástrico y el adenocarcinoma. **Entre el 80 90% de los pacientes con úlceras duodenales y gástricas tiene Helicobacter Pylori.** En la actualidad se utilizan antimicrobianos dobles o triples en combinación con fármacos antisecretores (Antagonistas H - 2 o inhibidores de la Bomba de protones)



Terapia de Erradicación de Helicobacter pylori

La erradicación de esta bacteria es fundamental para la curación de la úlcera y la prevención de recurrencias. Los esquemas de tratamiento combinan un IBP con antibióticos.

- **Terapia Triple (Primera Línea):**
 - Un Inhibidor de la Bomba de Protones (IBP).
 - Claritromicina (inhibidor de la síntesis de proteínas, subunidad 50S).
 - Amoxicilina (un betalactámico que inhibe la síntesis de la pared celular).
 - Duración: 14 días.
- **Terapia Cuádruple (Segunda Línea, para recidivas o resistencia):**
 - Un IBP.
 - Tetraciclina (inhibidor de la síntesis de proteínas).
 - Metronidazol.
 - Subcitrato de Bismut



El éxito de estas terapias ha transformado el manejo de la enfermedad ulcerosa péptica de una condición crónica a una curable.



Efectos Adversos

GASTRICAS: Nauseas, dolor abdominal, estreñimiento, flatulencia, pólipos fundicos, AST ALT altas, astenia, fatiga
Miopatias, Artralgias, Cefalea
OSEO: Riesgo de Fracturas
Hipomagnesemia, Hipocalcemia,
[>] RIESGO: Salmonella
 Camylobacter, C Difficile
 Lupus eritematoso cutaneo
Efecto rebote (Hipergastrinemia)



Este es el régimen estándar más utilizado y tiene una duración de 10 a 14 días.



Esquema de Triple Terapia (Primera Línea)

- **Inhibidor de la Bomba de Protones (IBP):** Para suprimir la secreción ácida y mejorar la eficacia de los antibióticos.
- **Clarithromicina:** Antibiótico macrólido que inhibe la síntesis de proteínas bacterianas al unirse a la subunidad ribosomal 50S.
- **Amoxicilina:** Antibiótico betalactámico que inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana.

Esquema de Cuádruple Terapia (Para Casos de Resistencia o Recidivas)

Este esquema se utiliza como segunda línea, especialmente en áreas con alta resistencia a la claritromicina o tras el fracaso de la triple terapia. Su racionalidad estratégica consiste en superar la resistencia a la claritromicina mediante el uso de dos clases diferentes de antibióticos y añadir el efecto antibacteriano y citoprotector único de las sales de bismuto.

- **Inhibidor de la Bomba de Protones (IBP)**
- **Sales de Bismuto:** Aportan su efecto citoprotector y antibacteriano.
- **Metronidazol:** Antibiótico que daña el ADN bacteriano.
- **Tetraciclina:** Antibiótico que inhibe la síntesis de proteínas.



ANTIHISTAMÍNICOS H2

Los **antagonistas de los receptores H2** (o **antihistamínicos H2**) fueron una clase revolucionaria en el tratamiento de la enfermedad ulcerosa y, aunque en gran medida han sido desplazados por los IBP, **siguen siendo una opción terapéutica relevante**. Son **menos potentes** que los IBP, logrando una supresión de la secreción ácida de aproximadamente el **70%** en 24 horas.

- **RANITIDINA**
- **FAMITIDINA**
- **CIMETIDINA**
- **NIZATIDINA**

PROVA:
CITE

INHIBEN DE MANERA COMPETITIVA LA INTERACCIÓN DE LA HISTAMINA CON LOS RECEPTORES H2, SITUADOS EN LA CELULAS PARIETAL



Dyennemouras

Son la terapia de segunda línea, menos potentes que los IBP pero aún eficaces.

- **Mecanismo de Acción:** Inhiben de manera competitiva la **acción de la histamina** en los **receptores H2** de las células parietales. Por esto **inhiben la secreción de ácido gástrico**. Agonistas H2, por la gastrina y en menor grado por los agonistas muscarínicos (Acetilcolina).
- **Eficacia:** Suprinen la secreción de ácido en un **60-70%** durante **24 horas**. Tienen un inicio de acción más rápido que los IBP, pero una duración de efecto más corta.
- **Interacciones:** La **Cimetidina** es un inhibidor de varias enzimas CYP (CYP450,CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6) y presenta numerosas interacciones farmacológicas. La **Famotidina** y la **Nizatidina** son más seguras en este aspecto, ya que no interactúan significativamente con el sistema CYP450.

PROFESSORA GOSTA MUITO DE MECANISMO DE ACCAO



ANTIHISTAMÍNICOS H2- FARMACOCINETICA

- Se absorben con rapidez y eficiencia después de la administración oral.
- Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas en 1 a 2 horas.
- La administracion intravenosa y se mantienen durante 4-5 h (cimetidina), 6-8 h (ranitidina) o 10-12 h (famotidina).
- Se excretan por la orina (ajuste de dosis en la Insuficiencia Renal).
- Son bien tolerados

USOS TERAPÉUTICOS Y EFECTOS ADVERSOS

- Promover la cicatrización de las úlceras gástricas y duodenales
- Tratar la GERD no complicada
- Prevenir la aparición de úlceras por estrés.
- **En todos los casos debe llevarse tratamiento dirigido a erradicar el Helicobacter Pylori**



EFFECTOS ADVERSOS

Menos comunes: confusión, delirio, alucinaciones, dificultad para hablar y dolores de cabeza.
Los **antagonistas del receptor H2** atraviesan la placenta y se excretan en la leche materna. Aunque no se ha asociado ningún riesgo teratogénico importante, a considerar.

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos secundarios son menores:

- Diarrea
- Dolor de cabeza
- Somnolencia
- Fatiga
- Dolor muscular
- estreñimiento



TODOS LOS AGENTES QUE INHIBEN LA SECRECIÓN DE ACIDO GÁSTRICO PUEDEN ALTERAR LA VELOCIDAD DE ABSORCIÓN Y LA POSTERIOR BIODISPONIBILIDAD DE LOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H₂

- Las interacciones medicamentosas con los antagonistas del receptor H₂ se producen principalmente con **cimetidina**, y su **uso ha disminuido de forma marcada**.
- La cimetidina inhibe los CYP (**CYP450, CYP1A2, CYP2C9 y CYP2D6**) y por tanto puede **aumentar** los niveles de sus trastornos para estas enzimas. **una variedad de fármacos** que
- La ranitidina, solo 10% con respecto a la cimetidina.
- **La famotidina y la nizatidina son mas seguras en este sentido.**

Fármaco	Potencial de Interacción (Inhibición de CYP)
Cimetidina	Alto. Inhibe CYP450, CYP1A2, CYP2C9 y CYP2D6.
Ranitidina (NO SE USA MAS)	Bajo. Aproximadamente un 10% del potencial de la cimetidina.
Famotidina / Nizatidina	Nulo o insignificante. No interactúan de forma significativa, considerándose las opciones más seguras en este aspecto.



- En contraste con las estrategias de supresión ácida, los fármacos citoprotectores operan bajo un paradigma terapéutico diferente: **el fortalecimiento directo de las defensas intrínsecas de la mucosa gástrica.**
- Su acción se dirige a aumentar la producción de moco y bicarbonato o a crear una barrera física sobre el tejido lesionado.

ANÁLOGO DE PROSTAGLANDINA (MISOPROSTOL)

El misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina E1 (PGE1) que ejerce un efecto protector multimodal:

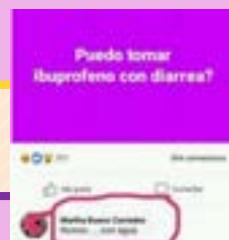


Es un análogo sintético de la Prostaglandina E1 (PGE1). Actúa estimulando la secreción de moco y bicarbonato, aumentando el flujo sanguíneo y, adicionalmente, inhibiendo la bomba de protones.

- **Uso:** Principalmente para **prevenir úlceras gástricas en pacientes que requieren uso crónico de AINEs** y que se encuentran con gran riesgo de desarrollar enfermedad ulcerosa complicada. Ej. Artritis
- **Efectos Adversos:** La **diarrea es muy común**, ocurriendo **hasta en el 30% de los pacientes**. Aparentemente relacionada con la dosis, por lo general **comienza dentro de las primeras 2 semanas después de que se inicia** la terapia y a menudo, se resuelve de manera espontánea en una semana. Casos mas graves pueden requerir la interrupción del medicamento.

 **Contraindicación Absoluta:** Está firmemente contraindicado durante el **embarazo** y en **mujeres en edad fértil** (a menos que el paciente tenga un alto riesgo de complicaciones por úlceras gástricas asociadas con el uso de NSAID) sin un método anticonceptivo seguro, ya que **aumenta la contractilidad uterina y puede inducir el aborto**.

VAI CAIR NA PROVA



MECANISMO DE ACCIÓN

- La prostaglandina E2 y la prostaciclin (PGI2) **son las principales PG sintetizadas por la mucosa gástrica**, se unen al **receptor celulas EP3 en celulas parietales** y estimulan la vía G1, **disminuyendo así** el AMP cíclico intracelular y la secreción de ácido gástrico.
- La **PGE2** también **puede prevenir la lesión gástrica** por los **efectos citoprotectores**: la estimulación de la secreción de mucina y bicarbonato y el aumento del flujo sanguíneo de la mucosa. La supresión acida parece ser el efecto clínico más importante.

PROFESSORA GOSTA MUITO DE MECANISMO DE ACCAO

- ## USOS TERAPÉUTICOS
- El ácido de misoprostol, el principal metabolito activo del medicamento.
 - **Una sola dosis inhibe la producción de ácido en 30 minutos; el efecto terapéutico máximo.**
 - El grado de inhibición de la secreción de ácido gástrico por misoprostol está relacionado de forma directa con la dosis.
 - V/O 100-200 µg
 - Inhibe la secreción de ácido basal (hasta 85-95%).
 - Lo alcanza a los 60-90 minutos y dura hasta 3 horas.
 - **El misoprostol rara vez se usa debido a sus efectos secundarios.**



SUCRALFATO

- Debido a que se activa con el ácido, el sucralfato proctitis por debe tomarse con el estomago vacío 1 hora antes de las comidas.

Inhiben la hidrólisis de las proteínas de la mucosa gástrica mediada por la pepsina.

Es un compuesto formado por octasulfato de sacarosa e hidróxido de Aluminio

El sucralfato posee **un mecanismo de acción único.**

- En un **entorno ácido ($\text{pH} < 4$)**, este compuesto de sacarosa y aluminio se polimeriza para formar un **gel viscoso y adherente**.
- Este polímero se une selectivamente a las proteínas del cráter de la úlcera, formando una barrera física que lo protege del ataque del ácido y la pepsina durante un período de **hasta 6 horas, facilitando así la cicatrización**.

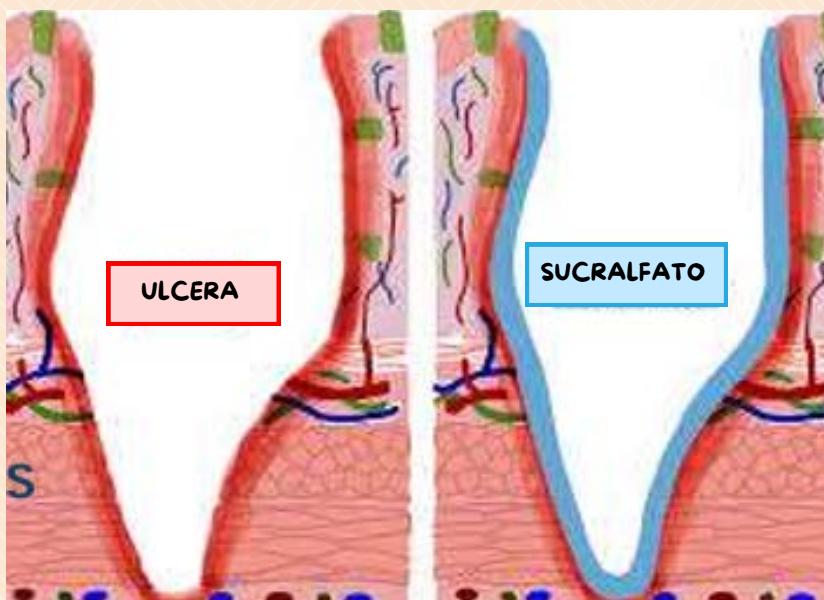


- Debido a su capacidad para formar esta **capa protectora**, el sucralfato puede **inhibir la absorción de otros fármacos**.
- Debe tomarse con el estómago vacío, al menos 1 hora antes de las comidas.
- Por ello, se recomienda administrar otros medicamentos al menos **2 horas antes** de la ingesta de sucralfato.

BENEFICIOS:

- ULCERAS AGUDAS Y RECIDIVAS
- ALIVIAN DOLOR PREVIENEN
- ULCERAS DE ESTRÉS EFICACIA SE MANTIENE EN FUMADORES
- DOSIS 1 g 4 v / día

Dyennemouras



- El sucralfato también se ha usado en afecciones asociadas con inflamacion/ ulceracion de la mucosa que pueden no responder a la supresión acida, incluida la **mucositis oral (radiación y ulceras aftosas) y la gastropatía por reflujo biliar**.
- Administrado por enema rectal, el sucralfato se ha usado además para la **proctitis** por radiacion y las **ulceras rectales solicitairas**.



El sucralfato forma una capa viscosa en el estomago que puede inhibir la absorción de otros medicamentos: **fenitoína, digoxina, cimetidina, ketoconazol y antibióticos del grupo de las fluoroquinolonas**.
Debe ser tomado al **menos 2 h** después de la administración de otros fármacos.

La incidencia y gravedad de los efectos adversos de estos fármacos es muy baja.

- Estreñimiento 
- Sensación de boca seca (por el aluminio)
- Malestar abdominal importante

Dosis a razón de 1 gr una hora antes de cada comida y a la hora de acostarse durante 4 – 8 semanas. Promueve la cicatrización de las úlceras duodenales y gástricas casi con la misma eficacia que los Antagonistas H2.



Se puede utilizar también para tratar la úlcera por estrés.

SALES DE BISMUTO

NO NEUTRALIZAN EL ACIDO ESTOMACAL

Las sales de bismuto tienen un mecanismo de acción distinto al de otros citoprotectores. Es crucial destacar que **no inhiben la secreción de ácido clorhídrico**.



Sus efectos beneficiosos se deben a tres acciones principales:



1. Aumentan la secreción de moco y bicarbonato.
2. Inhiben la actividad de la pepsina.
3. Se asientan de preferencia en los cráteres de las úlceras (poseen un efecto antibacteriano directo contra Helicobacter pylori en la mucosa gastroduodenal.)

- **Los de mayor uso son:** Subsalicilato denol de Bismuto coloidal (pepto bismol) y el subcitrato de bismuto (denol)
- Solo se absorbe un 1% de una dosis de bismuto, el resto se excreta en forma de sales insolubles por las heces
- Su uso se asocia con dos **efectos adversos** característicos e **inofensivos**: La reacción de bismuto con el Sulfuro de hidrógeno bacteriano provoca la formación de sulfuro de bismuto que imparte un color negro a la cavidad bucal y a las heces (ennegrecimiento de la mucosa oral y de las heces).
- Este fenómeno se debe a la reacción del bismuto con el sulfuro de hidrógeno bacteriano, que provoca la formación de sulfuro de bismuto.
- **Precaución:** Los pacientes **alérgicos a los salicilatos (aspirina)** pueden ser **hipersensibles a las sales de bismuto**.

OTROS

PROTECTORES DE MUCOSA

- SUCRALFATO
- BISMUTO
- PROSTAGLANDINAS

ANTIACIDOS

Mg(OH)2: Diáreas
Al(OH)3: Estreñimiento
NO ABSORBIBLES.

ABSORBIBLES

- MAGALDRATO
- CARBONATOS



PG: 5/Alimentos
SCRIF BISMUTO: 1 Hora antes
AGDTO: 1 Hora Despues

Dosis

T-A

V1/2

GEL, dep o, ÁCIDO,
Trafico, HCO3
Mucina HCO3, PG
ANTIBACTERIANO

"Adyuvantes"



ERGE
Esofagitis

Prostaglandinas

**GASTROPATHIA
POR AIRES**



Sucralfato
Bismuto

**SINDROME
ULCEROSE
PEPTICO**

- Tratamiento
- Prevención de recaídas

Sucralfato
Bismuto

**PROFILAXIS
POR ESTRES**



2% de absorción
PG: BD 85 %



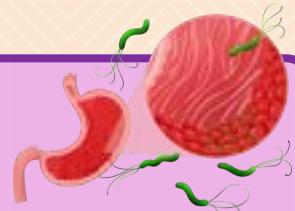
-



Renal



HDA
ULCEROSA



SUBCITRATO DE BISMUTO COLOIDAL

- **BACTERICIDA FRENTE AL H. PYLORIS**
- CAPA PROTECTORA (estimula secreción de mucina)
- TASA DE RECURRENCIA MENOR QUE CON ANTI- H2
- EFECTOS INDESEABLES: ENCEFALOPATIA (altas dosis)
- Nauseas, vómitos, ennegrecimiento de las heces Sobredosis: insuficiencia renal con neurotoxicidad
- Dosis 2 tabletas 4 v / día
- CONTRIND.: Insuf. Renal, Embarazo, Lactancia



BISMUTO (SUBSALICILATO DE BISMUTO)

- **BACTERICIDA FRENTE A H. PYLORIS, AUMENTA MUCUS**
- EFECTOS INDESEABLES: náuseas, vómitos, heces oscuras Encefalopatía (uso crónico)
- CONTRAINDICACIONES: Insuficiencia renal crónica Embarazo y Lactancia.
- DOSIS: 2 tabletas 4 v/ día

Antiácidos

Actúan neutralizando de forma directa el ácido ya presente en el lumen gástrico, proporcionando un alivio rápido de los síntomas.

- **Mecanismo:** Son bases débiles que reaccionan con el HCl gástrico para formar sal y agua.
- **Ejemplos:** Bicarbonato de Sodio, Carbonato de Calcio, Hidróxido de Aluminio, Hidróxido de Magnesio.

Uso: Tratamiento sintomático y a corto plazo. No curan la úlcera, solo alivian el malestar.

Fármaco	Mecanismo de Acción	Enzimas/ Moléculas Relacionadas	Lo que Inhibe	Efectos Adversos Comunes	Contraindicaciones/ Precauciones Clave
ANÁLOGO DE PROSTAGLANDINA E1 (MISOPROSTOL)	Es un análogo sintético de la Prostaglandina E1 (PGE1) . Actúa estimulando la secreción de moco y bicarbonato, aumentando el flujo sanguíneo , y adicionalmente, inhibiendo la bomba de protones (efecto protector multimodal) .	Se une al receptor celular EP3 en células parietales para disminuir el AMP cíclico . Inhibe la bomba de protones (H⁺,K⁺-ATPasa) .	La secreción de ácido clorhídrico (HCl) (inhibición de la producción de ácido basal hasta en 85-95% con dosis de 100-200 µg).	La diarrea es muy común, ocurriendo hasta en el 30% de los pacientes; es dosis-dependiente y puede requerir la interrupción del medicamento en casos graves.	Contraindicación Absoluta durante el embarazo y en mujeres en edad fértil sin un método anticonceptivo seguro, ya que aumenta la contractilidad uterina y puede inducir el aborto.
SUCRALFATO	En un entorno ácido (pH < 4) , se polimeriza para formar un gel viscoso y adherente . Se une selectivamente a las proteínas del cráter de la úlcera , formando una barrera física que protege del ataque del ácido y la pepsina.	Inhibe la hidrólisis de las proteínas de la mucosa gástrica mediada por la pepsina .	La Pepsina . La absorción de otros medicamentos (como fenitoína, digoxina, cimetidina, ketoconazol y fluoroquinolonas).	Estreñimiento . Sensación de boca seca (debido al aluminio). Malestar abdominal.	Debe tomarse con el estómago vacío , al menos 1 hora antes de las comidas. Se recomienda administrar otros fármacos al menos 2 horas antes de la ingesta de sucralfato para evitar interacciones .
SALES DE BISMUTO	Aumentan la secreción de moco y bicarbonato . Inhiben la actividad de la pepsina. Se asientan de preferencia en los cráteres de las úlceras. Poseen un efecto antibacteriano directo contra Helicobacter pylori .	Inhiben la actividad de la pepsina . Ejercen un efecto antibacteriano.	La Pepsina . El crecimiento de la bacteria Helicobacter pylori .	Ennegrecimiento de la mucosa oral y de las heces . Esto es inofensivo y se debe a la formación de sulfuro de bismuto.	Precaución en pacientes alérgicos a los salicilatos (aspirina) . NO neutralizan el ácido estomacal .

Pregunta 1: ¿Cuál es el riesgo del uso continuo de IBP y por cuánto tiempo se recomienda su uso?

- **Respuesta y Justificación:** El uso recomendado de los IBP es generalmente por períodos cortos, de dos a tres meses. Aunque algunas fuentes literarias mencionan un posible riesgo de cáncer asociado al uso crónico, no existen estudios detallados en humanos que confirmen de manera concluyente esta asociación. El principal problema derivado del uso incorrecto o excesivamente prolongado es el desarrollo de tolerancia, lo que puede disminuir la eficacia del tratamiento.

Pregunta 2: ¿Por qué se receta un protector gástrico cuando un paciente toma antiinflamatorios (AINEs)?

- **Respuesta y Justificación:** Los AINEs actúan inhibiendo la producción de prostaglandinas. En el estómago, las prostaglandinas ejercen una triple función protectora: estimulan la secreción de moco, aumentan la liberación de bicarbonato e inhiben directamente la actividad de la bomba de protones en la célula parietal. Al inhibir las prostaglandinas, los AINEs provocan un "doble golpe": no solo debilitan la barrera defensiva de la mucosa, sino que también eliminan un freno fisiológico natural de la secreción de ácido. Esto genera un profundo desequilibrio, dejando a la mucosa vulnerable. Por ello, se prescribe un fármaco como un IBP para reducir drásticamente el principal factor agresivo (el ácido) y restaurar el equilibrio para prevenir lesiones.

Pregunta 3: Si un paciente toma un IBP para reducir el ácido, ¿por qué un médico podría recetar también pepsina?

- **Respuesta y Justificación:** El objetivo principal del tratamiento con un IBP es reequilibrar la relación entre los factores protectores y los agresivos, disminuyendo la secreción de ácido que estaba causando el daño. Sin embargo, una reducción significativa del ácido gástrico puede afectar secundariamente la digestión de los alimentos, especialmente de las proteínas. En este contexto, un médico puede recetar pepsina como suplemento para ayudar en el proceso digestivo, sin que esto interfiera con el objetivo principal del tratamiento, que es permitir la sanación de la mucosa gástrica al controlar la acidez.

Pregunta 1: ¿Cuál de los inhibidores de la bomba de protones se relaciona significativamente con la enzima citocromo CYP2C19, causando interacciones importantes?

- **Respuesta:** El omeprazol.
- **Justificación:** El omeprazol es metabolizado por la enzima CYP2C19. Esta misma enzima es necesaria para activar el antiagregante clopidogrel. Al competir por la enzima, el omeprazol reduce la eficacia del clopidogrel, lo que representa un riesgo para pacientes que lo necesitan. Por esta razón, se prefieren otros IBP como el pantoprazol en estos casos.

Pregunta 2: ¿Por qué está contraindicado el uso de misoprostol en mujeres embarazadas?

- **Respuesta:** Porque es un análogo de la prostaglandina que induce contracciones uterinas.
- **Justificación:** Las prostaglandinas aumentan el tono y la frecuencia de las contracciones del útero. La administración de misoprostol a una mujer embarazada puede provocar un aborto. Por ello, su uso está estrictamente contraindicado en el embarazo y se debe tener precaución en mujeres en edad fértil, descartando un embarazo antes de su uso.

Pregunta 3: ¿Cuál es la principal diferencia en el mecanismo de acción de las sales de bismuto en comparación con otros citoprotectores como el misoprostol o el sucralfato?

- **Respuesta:** Las sales de bismuto no inhiben la secreción de ácido clorhídrico (HCl).
- **Justificación:** Mientras que el misoprostol inhibe directamente la secreción de HCl, el sucralfato lo hace de forma indirecta: estimula la producción local de prostaglandinas, y son estas prostaglandinas las que a su vez inhiben la secreción de HCl. En contraste, el mecanismo de las sales de bismuto se centra en aumentar las defensas de la mucosa (moco, bicarbonato), inhibir la pepsina y ejercer un efecto antibacteriano, pero no afecta directamente la producción de ácido.



Puntos Clave Finales para el Examen



Esta sección final es una lista de repaso rápido, diseñada para reforzar los conceptos de mayor relevancia y probabilidad de ser evaluados en un examen de farmacología.

Resumen de Alta Rentabilidad

1. **Mecanismo de los IBP:** Son profármacos que inhiben de forma **irreversible** la bomba de protones (H^+/K^+ -ATPasa), requiriendo la síntesis de nuevas bombas para reanudar la secreción de ácido.
2. **Administración de los IBP:** Deben tomarse **en ayunas, 30 minutos antes de la primera comida**, para maximizar la cantidad de bombas activas a inhibir.
3. **Diferencia de Potencia:** Los IBP son los más potentes (reducen la secreción ácida hasta un 95%) porque inhiben la vía final común, mientras que los Antagonistas H₂ son menos potentes (alrededor del 70%).
4. **Interacción de Cimetidina:** La cimetidina es un **inhibidor significativo de enzimas CYP**, lo que provoca numerosas interacciones farmacológicas. Famotidina y nizatidina son más seguras.
5. **Contraindicación del Misoprostol:** El Misoprostol está **absolutamente contraindicado en el embarazo** por su efecto de aumento de la contractilidad uterina.
6. **Tratamiento de H. pylori:** La erradicación de H. pylori es clave para la curación y requiere una terapia combinada de un antisecretor (IBP) más dos o tres antibióticos.

