



TOLERANCIA Y REBOTE CON FARMACOS SUPRESORES DE ACIDO

Integrantes.

- Pérez Nuricumbo Yereni Monserrat.
- Huacash Méndez Sonia Araceli.
- Najera Carpio Karen Lizeth.
- Saragos Jiménez Zenaida.



tolerancia - efectos supresores de A. Antagonistas del receptor H_2 D.3 días de inic. Tx y puede ser resistente al  de las dosis de los medicamentos.

↓ sensibilidad a estos fármacos P. consecuencia del efecto de la hipergastrinemia sec. para estimular la liberación de histamina de las células.



MISOPROSTOL

(15-desoxi-16-hidroxi-16-metil-PGE₁)

Análogo Sintético De PGE1



Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA)

NSAID.





prostaglandina E2 y la prostaciclina (PGI2)



principales PG sintetizadas x mucosa gastrica.

efectos cíclicos de ↑ del AMP en ++ celulas traves (recep. EP₂ y EP₄),
prostanoides unen al rec. EP₃ (celulas parietales)
Estimulan via G₁, ↓ asi el AMP ciclico intracelular y secreción A.G.





PGE₂ → prevenir lesión gástrica * efectos citoprotectores
Estimulación de la secreción de mucina y bicarbonato
Aumento del flujo sanguíneo de la mucosa.

Supresión ácida → efecto clínico + importante Debido a NSAID formación de PG
al inhibir la
ciclooxigenasa, los análogos de PG sintéticos ofrecen un enfoque lógico para
contrarrestar el daño inducido * NSAID.



ADME



Abs. Rapido-despues



desesterifica de manera extensa y acelerada → formar el A. Misoprostol, 1º metabolito act. del medicamento

1 sola dosis inhibe la producción de A. en 30 min;

Efecto terapéutico max → A. 60-90 min

Dura H → 3 horas.

alimentos y antiácidos ↓ tasa de absorción de misoprostol.

El A. libre se excreta principalmente en **O**, con una eliminación $t_{1/2}$ de 20-40 min.



Rara vez → Uso → secundarios

Dosificación: **0**100-200 μg inhibiendo de manera significativa la secreción de A.Basal

D.H.R. → profilaxis de la ulcera es 200 μg 4 v al día

- Diarrea (con o sin dolor abdominal)
- Calambres

***exacerbaciones clínicas
de la enfermedad inflamatoria intestinal***



*riesgo de úlcera inducida por NSAID en M
en edad fértil → px tenga un alto riesgo de complicaciones*

- *úlceras gástricas asociadas con el uso de NSAID.*
- *Durante el embarazo (A contractilidad uterina)*



SULFACRATO



presencia de daño inducido * ácido, la hidrólisis mediada * pepsina de las proteínas de la mucosa contribuye a la erosión y ulceraciones de M.

Cont. octasulfato de sacarosa al que se le ha añadido $\text{Al}(\text{OH})_3$.

entorno ácido ($\text{pH} < 4$), el sucralfato experimenta extensos enlaces para producir un polímero viscoso y pegajoso que se adhiere a las células epiteliales y cráteres ulcerosos hasta 6 h D. Primera dosis.

- Inhibir la hidrólisis de las proteínas de la mucosa por la pepsina.
- Estimulación de la producción local de PG y el factor de crecimiento epidérmico

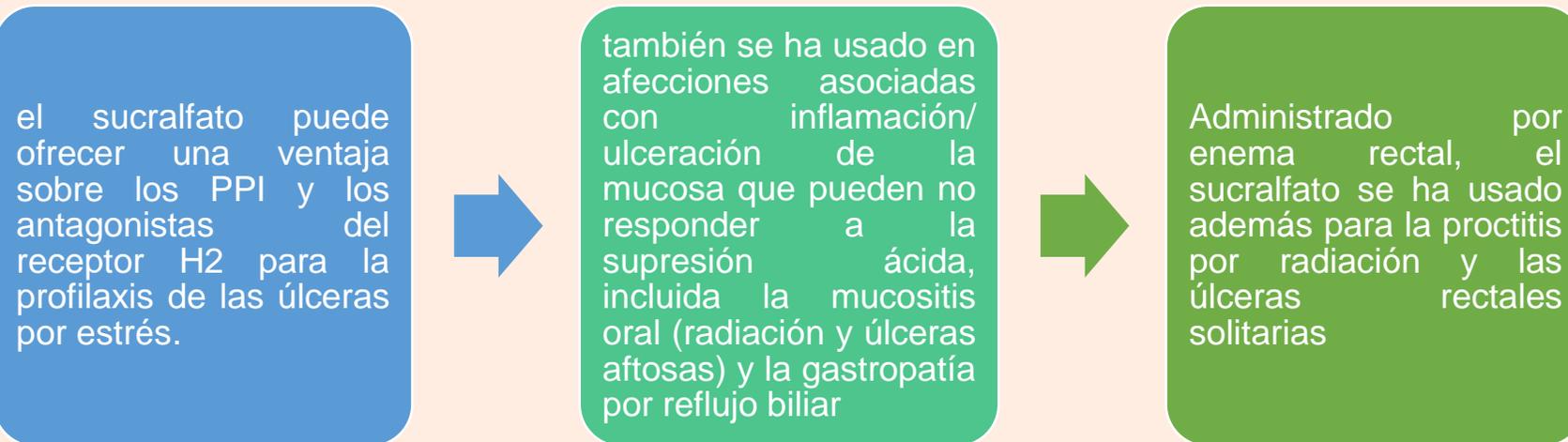


sales biliares

síndromes de esofagitis biliar o gastritis (cuya existencia es controversial).



Usos terapéuticos





- Debe tomarse con el estómago vacío 1 hora antes de las comidas.
- El uso de antiácidos dentro de los 30 min de una dosis de sucralfato debe evitarse.
- La dosis es de 1 g cuatro veces al día (para la úlcera duodenal activa) o 1 g dos veces al día (para la terapia de mantenimiento).
- Para los niños, se administran 40-80 mg/kg/d en dosis divididas cada 6 h.



Efectos adversos.

El efecto secundario más común del sucralfato es el estreñimiento (alrededor del 2%).

La administración de sucralfato debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal que están en riesgo de sobrecarga de aluminio

Del mismo modo, los antiácidos que contienen aluminio no deben combinarse con sucralfato en estos pacientes.



Antiácidos



- pueden usarse para el tratamiento agudo del reflujo ácido (“acidez estomacal”) y la esofagitis.
- Aunque el bicarbonato de sodio neutraliza de forma eficaz el ácido.
 - soluble en agua.
 - se absorbe rápido desde el estómago.
 - las cargas alcalinas y de sodio pueden suponer un riesgo para los pacientes con insuficiencia cardiaca o renal.



se administran por vía oral 1 y 3 h después de las comidas y antes de acostarse.

Para los síntomas intensos o reflujo incontrolado, los antiácidos pueden administrarse cada 30 a 60 minutos.

la mayoría de los antiácidos pueden elevar el pH urinario alrededor de 1 unidad de pH.



- Los antiácidos que contienen Al^{3+} , Ca^{2+} o Mg^{2+} se absorben menos que los que contienen NaHCO_3 .
- Con insuficiencia renal, el Al^{3+} absorbido puede contribuir a la osteoporosis, la encefalopatía y la miopatía proximal.
- Alrededor del 15% del Ca^{2+} administrado por vía oral se absorbe, causando hipercalcemia transitoria.
- La hipercalcemia de tan sólo 3-4 g de CaCO_3 por día puede ser problemática en pacientes con uremia

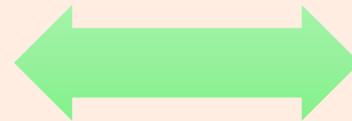


- Los receptores antagonistas muscarínicos M1 pirenzepina y telenzepina pueden reducir la producción de ácido basal en un 40-50%.
- El receptor de ACh en la célula parietal en sí es del subtipo M3, y se cree que estos fármacos suprimen la estimulación neuronal de la producción de ácido a través de acciones en los receptores M1 de los ganglios intramurales.
- Debido a su pobre eficacia relativa, a los efectos colaterales anticolinérgicos significativos e indeseables, y al riesgo de trastornos sanguíneos (pirenzepina), rara vez se usan en la actualidad.

El ecabet, que parece aumentar la formación de PGE2 y PGI2, también se usa para la terapia de úlceras, muy común en Japón.



La rebamipida se usa para la terapia de úlceras en partes de India y Asia.
Sus efectos citoprotectores se ejercen al aumentar la generación de PG en la mucosa gástrica y al atrapar especies reactivas de oxígeno.



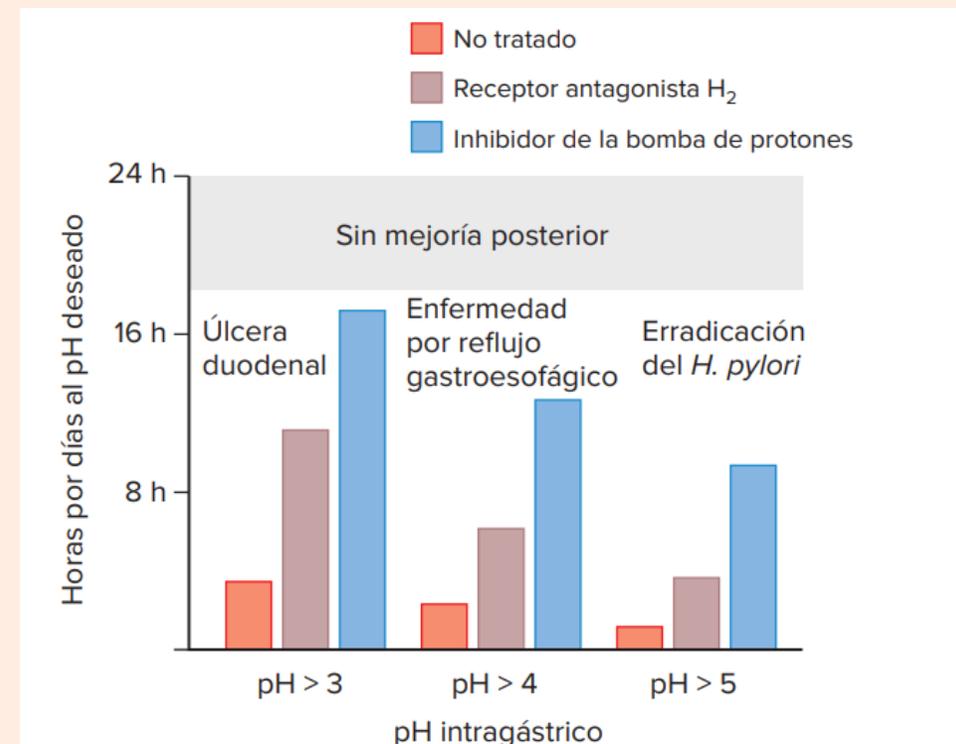
La carbenoxolona, un derivado del ácido glicirrónico que se encuentra en la raíz de regaliz, se ha utilizado con moderado éxito para la terapia de úlceras en Europa



Estrategias terapéuticas para trastornos acidopépticos específicos

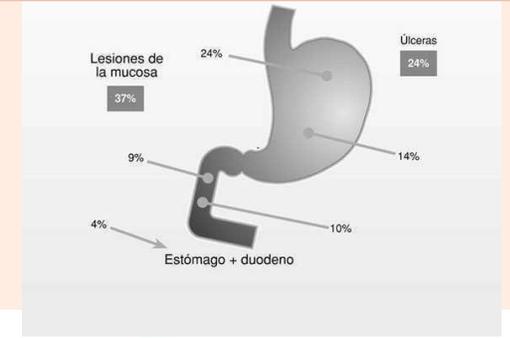


- La GERD más grave es la esofagitis erosiva, caracterizada por daño de la mucosa visible endoscópicamente. Esto puede conducir a la formación de estenosis y metaplasia de Barrett (reemplazo del epitelio escamoso intestinal por epitelio columnar), que se asocia con un riesgo pequeño pero significativo de adenocarcinoma.
- Objetivo: resolución completa de los síntomas y la curación de la esofagitis
- Dosis óptima para cada paciente se determina con base en el control de los síntomas.
- Una de las complicaciones de la GERD, el esófago de Barrett, parece ser más refractaria a la terapia porque no se ha demostrado que la supresión del ácido ni la cirugía antirreflujo produzcan regresión





- **Otros ácidos supresores y citoprotectores:** Los receptores antagonistas muscarínicos M1 pirenzepina y telenzepina (véase capítulo 9) pueden reducir la producción de ácido basal en un 40- 50%. El receptor de ACh en la célula parietal en sí es del subtipo M3.
- **GERD y embarazo:** Se estima que el reflujo ácido ocurre en 30-50% de los embarazos, con una incidencia cercana al 80% en algunas poblaciones (Richter, 2003). En la gran mayoría de los casos, la GERD termina poco después del parto y, por tanto, no representa una exacerbación de una afección preexistente.
- **GERD pediátrico:** La enfermedad por reflujo en bebés y niños está aumentando a un ritmo alarmante (Vandenplas, 2014). Los niños mayores de 10 años pueden ser diagnosticados y tratados de manera similar a los adultos, pero los bebés y los niños muy pequeños requieren un diagnóstico cuidadoso para descartar la alergia a la leche de vaca o la esofagitis eosinofílica.

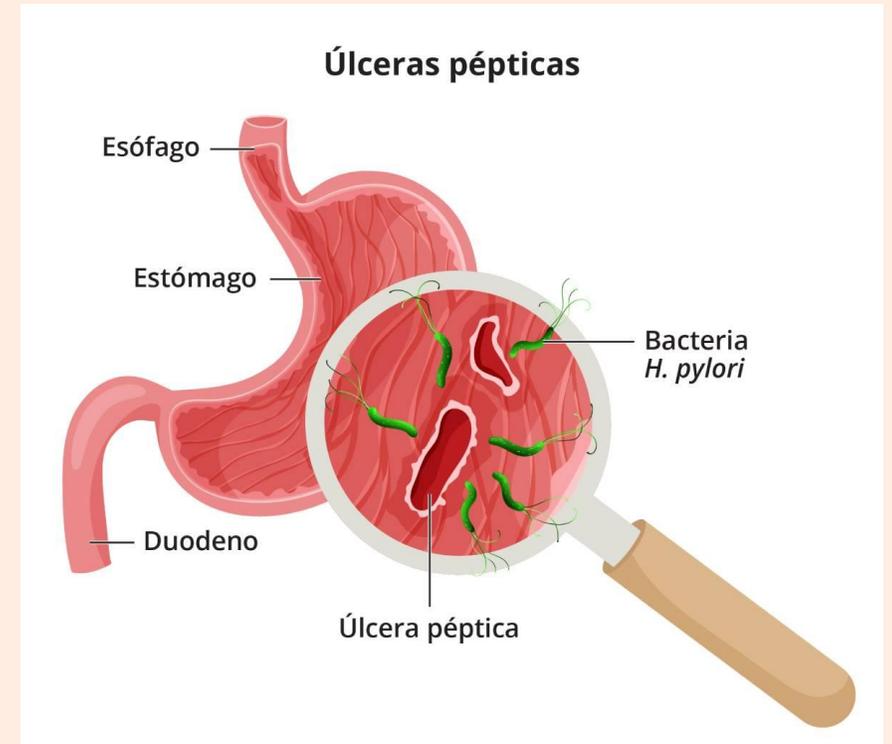




Úlcera péptica

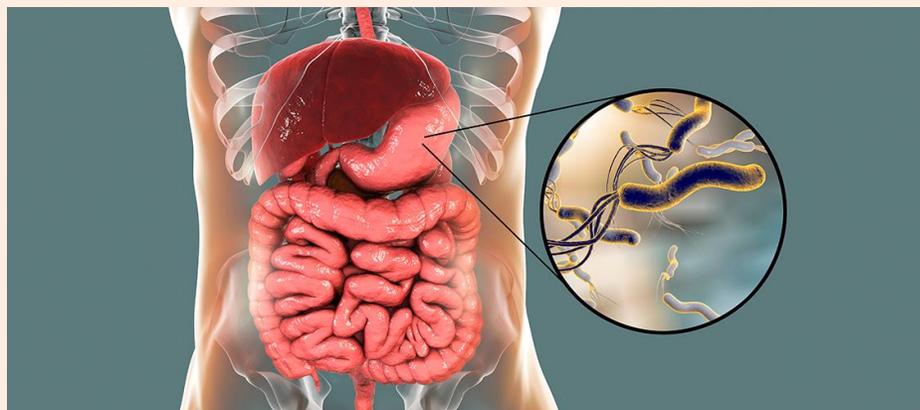


- Desequilibrio entre los factores de defensa de la mucosa (bicarbonato, mucina, PG, NO y otros péptidos y factores de crecimiento) y los factores perjudiciales (ácido y pepsina)
- los pacientes con úlceras duodenales producen más ácido que los sujetos control, de manera particular durante la noche (secreción basal).
- El *Helicobacter pylori* y agentes exógenos como los NSAID interactúan de formas complejas para causar una úlcera. Hasta un 60% de las úlceras pépticas está asociado con la infección del estómago por *H. pylori*.
- representa una enfermedad crónica, y se espera una recurrencia dentro de un año en la mayor parte de los pacientes que no reciben supresión profiláctica del ácido





- Es un bastón gramnegativo, se ha asociado con gastritis y el posterior desarrollo de úlceras gástricas y duodenales, adenocarcinoma gástrico y linfoma de células B gástricas.
- En la patogenia de las úlceras pépticas, la erradicación de esta infección es una atención estándar en pacientes con úlceras gástricas o duodenales.
- La erradicación: asociada al tejido linfoide en el linfoma de estómago, que puede retroceder de manera significativa después de dicho tratamiento.





Los regímenes de un solo antibiótico son ineficaces para erradicar la infección por *H. pylori* y conducen a la resistencia microbiana. La terapia de combinación con dos o tres antibióticos

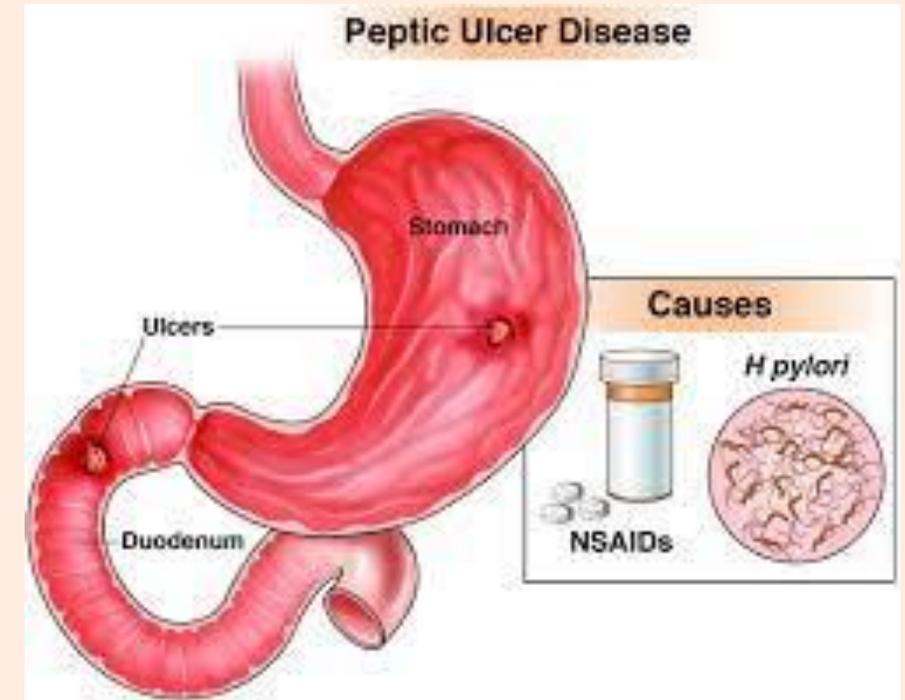
Un PPI mejora de forma significativa la eficacia de los regímenes de antibióticos del *H. pylori* que contienen amoxicilina y claritromicina

Un PPI mejora de forma significativa la eficacia de los regímenes de antibióticos del *H. pylori* que contienen amoxicilina y claritromicina

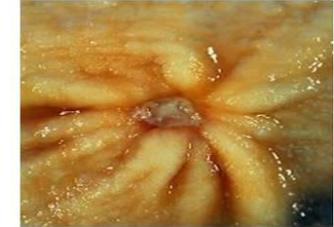
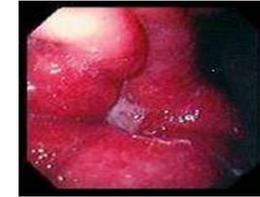
Un PPI mejora de forma significativa la eficacia de los regímenes de antibióticos del *H. pylori* que contienen amoxicilina y claritromicina



- Los px con uso crónico de NSAID tienen un riesgo del 2-4% de desarrollar una úlcera sintomática, sangrado gastrointestinal o perforación. Idealmente, los NSAID deben suspenderse en pacientes con úlcera si es posible.
- La cicatrización de úlceras a pesar del uso continuo de NSAID es posible con el uso de agentes supresores de ácido, de manera usual a dosis más altas y durante una duración considerablemente más larga que los regímenes estándar.



- Los PPI son superiores a los antagonistas del receptor H2 y al misoprostol para promover la curación de úlceras activas y prevenir la recurrencia de úlceras gástricas y duodenales en el contexto de la administración continua de NSAID



Imágenes endoscópicas de úlcera péptica

- La FDA ha aprobado combinaciones de dosis fija de NSAID con un antagonista de PPI o H2; estas combinaciones tienen la intención de reducir el riesgo de úlceras en pacientes que de forma regular usan NSAID para el dolor artrítico





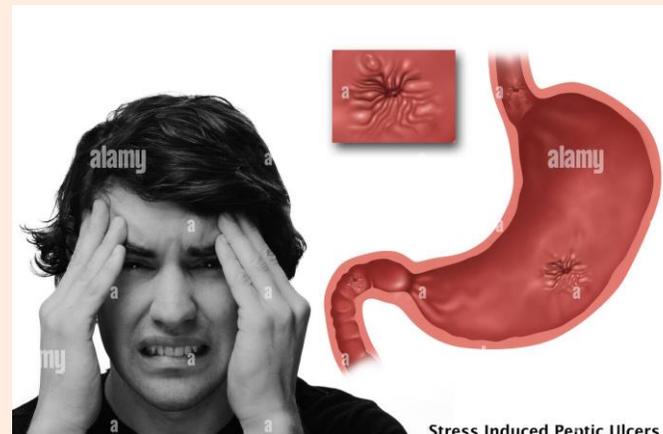
Úlceras relacionadas con el estrés



- Son del estómago o el duodeno
ocurren en el contexto de una enfermedad profunda o trauma que requieren cuidados intensivos

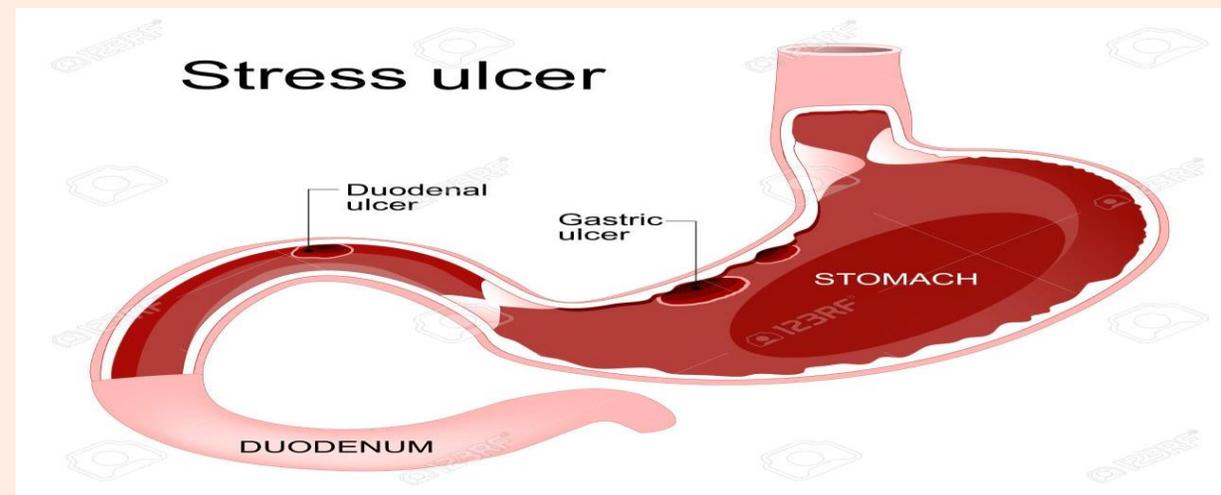
Etiología

- difiere algo de las otras úlceras pépticas, que incluyen la acida y la isquemia de la mucosa.





- Debido a las limitaciones en la administración oral de fármacos en muchos pacientes con úlceras relacionadas con el estrés, los antagonistas del receptor H₂ intravenoso se han usado de manera vasta para reducir la incidencia de hemorragia gastrointestinal debido a las úlceras por estrés.
- Ahora que las preparaciones intravenosas de PPI están disponibles, son apropiadas para considerarlas.
- Sin embargo, existe cierta preocupación sobre el riesgo de neumonía secundaria a la colonización gástrica por bacterias en un medio alcalino. En este contexto, el sucralfato parece proporcionar una profilaxis razonable contra el sangrado sin aumentar el riesgo de neumonía por aspiración.

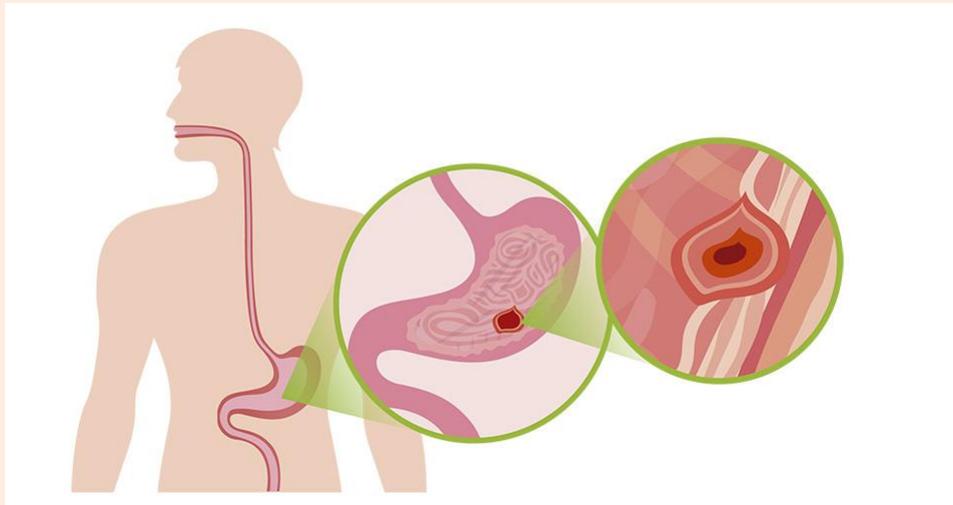




Síndrome de Zollinger Ellison



- Desarrollan gastrinomas pancreáticos o duodenales que estimulan la secreción de grandes cantidades de ácido, a veces en el marco de una neoplasia endocrina múltiple, tipo I





- Esto puede provocar una ulceración gastroduodenal grave y otras consecuencias de la hiperclorhidria no controlada.
- Los PPI son los fármacos de elección, por lo general dos veces mas que la dosis de rutina para úlceras pépticas
- omeprazol 60 mg diarios, esomeprazol 80 mg diarios, lansoprazol 60 mg diarios, rabeprazol 60 mg diarios o pantoprazol 120 mg diarios





- Algunos pacientes necesitan de dos a tres veces estas dosis para controlar la secreción de ácido. Sin embargo, una vez que se ha logrado el control de la secreción ácida, generalmente es posible reducir la dosis.
- Los PPI son bien tolerados y seguros, incluso a dosis muy altas. Si los PPI no pueden controlar la secreción de ácido gástrico, se puede administrar el octreotido análogo de somatostatina de acción prolongada (indicación no mostrada en la etiqueta) para inhibir la secreción de gastrina. No es de primera línea





- Se puede subdividir en síndrome de angustia posprandial y síndrome de dolor epigástrico, de acuerdo con la presencia de síntomas relacionados con las comidas.
- Se define como la presencia de uno o más de los siguientes rasgos: llenura posprandial, saciedad temprana, dolor o ardor epigástrico y sin evidencia de enfermedad estructural. Puede estar asociado con gastritis (con o sin *H. pylori*) o con el uso de NSAID, pero la patogenia de este síndrome sigue siendo controvertida.





- Los PPI parecen ser moderadamente efectivos en el tratamiento de pacientes con dispepsia funcional
- En general, los PPI dos veces al día no son mejores que los PPI una vez al día. La dosificación es como para GERD
- Los antagonistas del receptor H2 son solo de manera marginal efectivos para el tratamiento de la dispepsia funcional.



- Debido a que los mecanismos centrales pueden contribuir a la dispepsia funcional ya sea por hipersensibilidad visceral u otros mecanismos, los antidepresivos tricíclicos como amitriptilina o desipramina (10 a 25 mg por la noche)
- Los agentes procinéticos como la metoclopramida no se consideran para la dispepsia funcional debido a su perfil de efectos secundarios.
- Los antiácidos de manera general no son útiles para el tratamiento de la dispepsia funcional.





- Trastornos que causan síntomas esofágicos y que se diagnostican sobre la base de resultados negativos
- en las pruebas esofágicas estándar, excluyendo así los trastornos estructurales, los trastornos de la motilidad como la acalasia y la GERD
- Hay cuatro de estos, igualmente conocidos como trastornos comunes:
 - 1) acidez de estomago funcional
 - 2) dolor de pecho funcional
 - 3) disfagia funcional
 - 4) globo.





- La terapia con PPI (uso no mostrado en la etiqueta) tal como se describió con anterioridad se usa de forma rutinaria para el tratamiento inicial de la acidez estomacal funcional, el dolor torácico funcional y el globo ocular.
- Como en la dispepsia funcional, los mecanismos centrales contribuyen a estos trastornos y se siguen enfoques similares para el tratamiento de la pirosis funcional y el dolor torácico funcional si la terapia con PPI es ineficaz, incluido el uso de antidepresivos tricíclicos o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Para el tratamiento del globo, se usa gabapentina o pregabalina.

