



43
2ej.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA

"REVISION BIBLIOGRAFICA DE LAS
INTERACCIONES FARMACOLOGICAS QUE
PRESENTAN LOS ANTIACIDOS RANITIDINA Y
OMEPRAZOL"

TRABAJO DE SEMINARIO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A
ARCELIA TERESA MEDINA MOLINA

ASESOR. O.F.B. MA. EUGENIA R. POSADA GALARZA

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO.

1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

265570



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de
Exámenes Profesionales

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
PRESENTE.

AT'N: Q. MA. DEL CARMEN GARCIA MIJARES
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES-C.

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Farmacia Hospitalaria y Comunitaria
"Revisión Bibliográfica de las Interacciones
Farmacológicas que presentan los antiácidos
Ranitidina y Omeprazol "

que presenta la pasante: Arcelia Teresa Medina Molina,
con número de cuenta: 8928969-5 para obtener el Título de:
Química Farmacéutica Bióloga.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

ATENTAMENTE.

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México, a 16 de Junio de 19 98.

MODULO:	PROFESOR:	FIRMA:
<u>I</u> Q.F.B.	<u>Ma. Eugenia R. Posada Galarza</u>	<u>[Firma]</u>
<u>II</u> M.enC.	<u>Beatriz de J. Maya Monroy</u>	<u>[Firma]</u>
<u>III</u> Q.F.B.	<u>Ricardo Oropeza Cornejo</u>	<u>[Firma]</u>

AGRADECIMIENTOS

A tí Señor:

Porque fuiste, eres y serás toda
mi esperanza, gracias por darme
la fortaleza necesaria para continuar.

A mi Madre:

Porque en todo momento has
estado conmigo, apoyándome
con tu gran amor para salir adelante.
Gracias, te quiero mucho.

A mi Abuelita Linda:

Gracias por tener siempre fé
y confianza en mí.

A Miquel Angel, Juan Carlos, Paty Omar y Erick:

Porque con su cariño y sonrisas
me alentaron a lucar por mis metas.

Para tí Claudia:

Con todo mi cariño, esperando
que nuestra amistad perdure.

**Para Angélica, Ofe, Mariela
Mary y Chamacona:**
Gracias por la valiosa amistad
que me han brindado.

**A mis compañeras y amigas
Chelo y Lupita :**
Gracias por su comprensión
y amistad sincera.

**Un agradecimiento especial para
Alejandro y su familia:**
Por su gran amistad y apoyo incondicional.

**A mis Profesores del Seminario de
Titulación, Maru, Ricardo, Bety y
Ceci:**
Porque gracias a sus experiencias y
enseñanzas logré mi objetivo.

INDICE

	Págs.
I.- Introducción	1
II.- Objetivo	3
III.-Generalidades	
3.1.-Definición de Interacciones Farmacológicas..	4
3.2.-Clasificación de Interacciones Farmacológicas.	5
3.3.-Descripción General de la Interacciones Farmacológicas	6
3.4.-Importancia de las Interacciones Farmacológicas en la Farmacia Clínica.....	16
3.5.-Descripción Farmacológica de los antiácidos:	
A) Ranitidina	18
B) Omeprazol.	25
3.6.- Diferencias Clínicas relevantes entre los Antagonistas de Receptores H2 y Omeprazol.....	31
3.7.- Ulcera Péptica	
A) Definición.....	35
B) Ulcera duodenal primaria.....	35
C) Cuadro Clínico.....	36
D) Diagnóstico.....	36
E) Tratamiento.....	37

IV.- Interacciones Farmacológicas de la Ranitidina

Antagonistas de los receptores H ₂	38
4.1 - Acenocumarol.....	40
4.2.- Acido Acetil Salicílico.....	41
4.3.- Alcohol etílico.....	42
4.4.- Antiácidos.....	44
4.5.- Vitamina B12.....	45
4.6.- Glibenclámda.....	47
4.7 - Metoprolol	48
4.8.- Cefpodoxima.....	49
4.9.- Morfina.....	50
4.10.- Procainamida.....	51
4.11.- Quinolona.....	53
4.12.- Sucralfato.....	54
4.13.- Triamtereno.....	55
4.14.- Teofilina.....	56

V.- Interacciones Farmacológicas del Omeprazol

Inhibidores de la Bomba de protones.....	57
5.1.- Cianocobalamina.....	58
5.2.- Claritromicina.....	60
5.3.- Clorazepato Dipotásico.....	61

5.4.- Diazepam.....	63
5.5.- Disulfiram.....	66
5.6 - Fenitoína.....	68
5.7.- Flurazepam y Triazolam.....	71
5.8.- Warfarina.....	72
5.9.- Ketoconazol	74
5.10.-Antipirina.....	75
5.11 -Digoxina.....	76
VI.- TABLAS (Resumen)	
6.1.- Fármacos que interactúan con Ranitidina	77
6.2.- Fármacos que interactúan con Omeprazol..	79
VII.- Análisis de Resultados	81
VIII.- Conclusiones	84
IX.- Bibliografía	85

INDICE DE FIGURAS

Figuras	Págs
Fig 1.- Ejemplos de desplazamientos de fármacos por su afinidad a Proteínas Plasmáticas.....	9
Fig 2.- Estructura química de la ranitidina	18
Fig. 3.- Características físicoquímicas de la ranitidina.....	19
Fig. 4.- Presentación farmacéutica de la ranitidina.	19
Fig. 5.- Perfil metabólico de la ranitidina en humanos	22
Fig. 6.- Estructura química del omeprazol.....	25
Fig. 7.- Características físicoquímicas del omeprazol.....	26
Fig. 8.- Presentación farmacéutica del omeprazol.....	26
Fig. 9.- Cuadro comparativo de Antagonistas de receptores H ₂	32
Fig. 10.- Cuadro comparativo entre cimetidina, ranitidina y omeprazol en el tratamiento de úlcera duodenal.	33
Fig. 11.- Causas de úlcera péptica.....	35
Fig. 12.- Mecanismo de regulación de la secreción del ácido clorhídrico en la célula parietal.....	39
Fig. 13.- Comparación de índices farmacocinéticos del diazepam en pacientes voluntarios después de un tratamiento con omeprazol.....	66

I.- INTRODUCCION

Durante mucho tiempo se ha estudiado con interés las acciones de los medicamentos sobre el organismo, pero relativamente poco las acciones de los fármacos entre sí. Casi únicamente se consideran las incompatibilidades galénicas, o sea las que ocurren dentro del preparado farmacéutico; éstas incompatibilidades se basaban en la posibilidad de reacciones fisicoquímicas, cambios de color, precipitaciones, entre otras, existiendo poca preocupación por lo ocurriera en el organismo. El desarrollo de la Farmacología Molecular introdujo los conceptos de sinergia y antagonismo, mientras que la evolución de la Farmacocinética puso de manifiesto las posibles interferencias a nivel de absorción, transporte, distribución, metabolismo y eliminación (2).

Una interacción farmacológica se puede definir simplemente como "La interrelación de los efectos de dos o más compuestos presentes en el organismo al mismo tiempo", ésta interacción puede desarrollarse si dos o más fármacos son administrados simultáneamente, o dentro de periodos cortos uno del otro y el fármaco que se administró primero no se ha eliminado por completo del cuerpo (44). La mayoría de los medicamentos son capaces de influenciar los sistemas fisiológicos, y al administrar a la vez dos fármacos, aumenta la posibilidad de afectar éstos sistemas (44). De ésta manera, cuanto mayor es el número de fármacos que recibe un paciente, mayor es la probabilidad de que aparezcan interacciones que modifiquen la actividad de alguno o varios de ellos y aumente las reacciones de tipo alérgico (2).

Las interacciones farmacológicas constituyen un problema clínico potencialmente importante debido a que en la actualidad la mayoría de los pacientes reciben más de un agente farmacológico (26).

Los riesgos de combinar medicamentos están bien documentados, sin embargo se han encontrado beneficios al prescribir un fármaco con el fin de modificar el efecto de otros o bien si se desea potencializar el efecto si es necesario. De tal manera que las interacciones farmacológicas no son siempre nocivas ni inesperadas, si bien pueden causar molestias al paciente y comprometer su vida, también pueden ayudarle a recuperar la salud (19).

Actualmente sabemos que la interacción entre distintos medicamentos puede ocasionar aumento ó disminución de la eficacia de unos de ellos, y la producción de fenómenos no deseados, cuya intensidad puede ser desde leves molestias hasta accidentes fatales; de ésta manera es fundamental el conocimiento de posibles interferencias para poder realizar una terapia correcta y evitar la aparición de una patología yatrógena (2).

Lo importante es estar concientes de que las interacciones farmacológicas pueden suceder cuando se administran juntos determinados medicamentos. Por lo tanto es responsabilidad del equipo de salud, es decir, el médico, el farmacéutico y la enfermera, anticipar, reconocer y prevenir las interacciones farmacológicas nocivas para garantizar un tratamiento farmacológico seguro y eficaz para el paciente (19).

Debido a que muchas enfermedades requieren un tratamiento múltiple, lo más conveniente es reducir al máximo el número de fármacos empleados simultáneamente (2) , o bien para evitar las interacciones se requiere un ajuste en la dosificación de uno o ambos medicamentos (26) .La posibilidad de interacciones farmacológicas exige que el equipo de salud conozca las posibles interferencias entre los medicamentos que toma el paciente, documentándose mediante una buena anamnesis de los fármacos que ingiere el paciente por su cuenta, o que le hayan sido recetados por otro Médico. Ya que no es raro que un enfermo hospitalario recibe un mínimo de cinco fármacos. La incidencia de interacciones farmacológicas aumenta con el número de fármacos empleados, siendo el 18% en los pacientes que toman a la vez de 2 a 5 fármacos y del 81% en los que toman de 6 ó más.

Usualmente una interacción farmacológica es clínicamente importante cuando el margen de seguridad entre los niveles terapéuticos y los requeridos es pequeño y da un aumento en los efectos tóxicos.

Las interacciones pueden ser clasificadas en dos grandes grupos, Interacciones Farmacocinéticas, donde existe una alteración en los sitios que son alcanzados por el fármaco (2), es decir, se alteran la absorción, distribución, metabolismo ó eliminación de un fármaco (19); y las Interacciones Farmacodinámicas, las cuales resultan de la alteración en la respuesta del órgano blanco (5) cuando éstos actúan en el mismo sitio receptor (19).

En éste trabajo se analizarán las principales interacciones farmacológicas de los antiácidos Ranitidina y Omeprazol, utilizados ampliamente en casos de irritación del estómago, gastritis, úlcera péptica e irritación del esófago (37). Debido a la alta incidencia de éstos padecimientos que se ven favorecidos por diversos factores como el estrés, la ingestión de cafeína y tabaco, así como la ingestión de alimentos altamente condimentados, hiperactividad de la corteza suprarrenal, administración de corticosteroides en dosis elevadas y por tiempos prolongados, congestión vascular, tensión y estados de apremio emocionales (12) y también debido a la fácil disposición de los antiácidos en el comercio es muy común la automedicación y la aparición de interacciones farmacológicas.

II.- OBJETIVO

Llevar a cabo la revisión bibliográfica de la interacciones farmacológicas que presentan los antiácidos Ranitidina y Omeprazol , y en base a ésto realizar una comparación para determinar cual de ellos presenta mayor seguridad, en el manejo de la terapia para el paciente con úlcera gástrica.

III.-GENERALIDADES

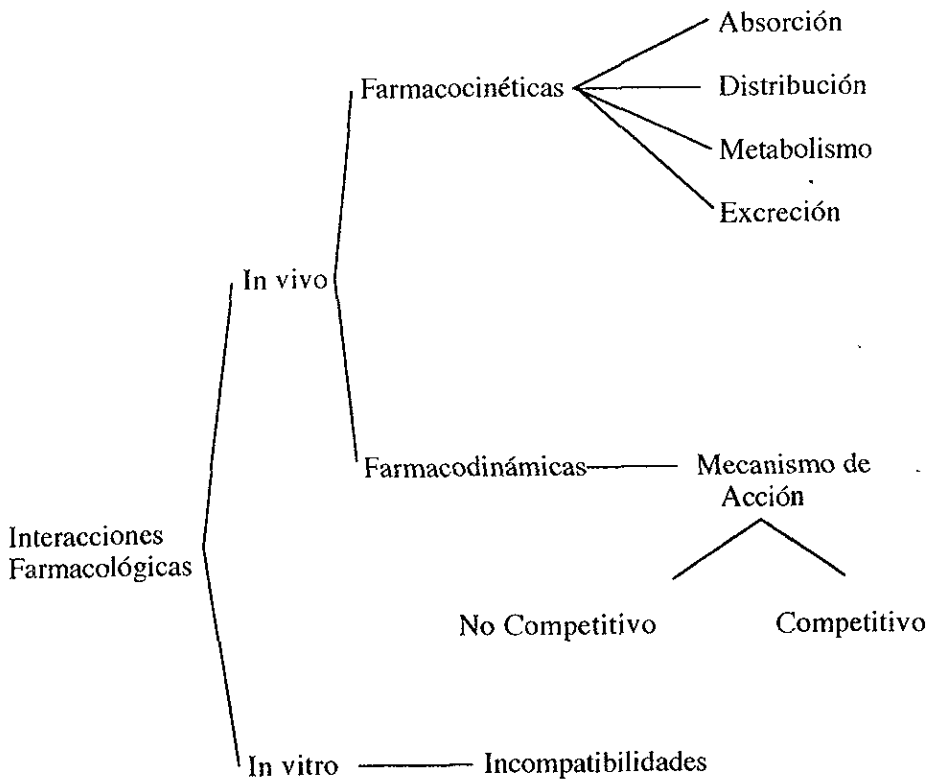
3.1 .- DEFINICION DE INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

Una Interacción Farmacológica es cuando el efecto terapéutico, profiláctico ó diagnóstico de un fármaco se modifica (dentro o fuera del organismo) por la acción de un segundo fármaco.

Fuera del organismo se consideran incompatibilidades (*in vitro*), cuando se mezclan uno ó más medicamentos con las soluciones Intravenosas de gran volúmen, alterándose las características fisicoquímicas de los componentes de la Mezcla Intravenosa. Y dentro del organismo se considera las Interacciones Farmacológicas (*in vivo*) que pueden ser Farmacocinéticas ó Farmacodinámicas, como lo veremos más adelante.

Debe considerarse Interacción Farmacológica, la modificación que experimenta la acción de un fármaco por la presencia simultánea de otro dentro del organismo. Estas interacciones pueden también producirse con sustancias fisiológicas endógenas , por ejemplo: hormonas, mediadores neurológicos, enzimas ó sustratos diversos; o bien ser producidas por sustancias exógenas no medicamentosas, por ejemplo: alimentos, bebidas, tabaco ó café. Estas últimas se pueden manifestar modificando la absorción de sustancias ingeridas por vía digestiva, induciendo la degradación de los fármacos o provocando reacciones tóxicas graves. (2)

3.2.- CLASIFICACION DE INTERACCIONES FARMACOLOGICAS



3.3.- DESCRIPCION GENERAL DE LAS INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

3.3.1.- INTERACCIONES IN VITRO O INCOMPATIBILIDADES

Estas se presentan cuando se mezclan dos o más medicamentos en una solución intravenosa de gran volumen, es posible que con el tiempo se alteren las características fisicoquímicas de los componentes de la mezcla intravenosa dando lugar a la incompatibilidad.

La posibilidad de producir una incompatibilidad en la fase farmacéutica se presenta al incorporar algunos fármacos a las soluciones para infusión o al administrar varias sustancias en una misma inyección. Frecuentemente se observa una gran cantidad de fármacos que se mezclan en un frasco para infusión, lo cual no es muy recomendable y entre otras complicaciones expone a pérdidas de actividad de los fármacos, por lo tanto corresponde al farmacéutico informar al médico sobre la compatibilidad y estabilidad de las sustancias mezcladas en las soluciones para infusión intravenosa, para evitar su administración sin control farmacéutico (2).

La incompatibilidad de los medicamentos puede ser:

a) Física : Se refiere a que si el estado físico de los fármacos individuales en una mezcla, cambia al entrar en contacto con los productos (26) . Este tipo de incompatibilidades pueden ser detectadas visualmente.

b) Química : Se presenta cuando interactúan por mecanismos químicos los componentes de la mezcla (26) , éstas implican la degradación irreversible de alguno de los componentes de la mezcla intravenosa.

3.3.2.- INTERACCIONES IN VIVO O FARMACOLOGICAS.

Este tipo de interacciones se presentan dentro del organismo, una vez que ha sido administrado el fármaco. Se clasifican en dos grupos:

a) Interacciones Farmacocinéticas:

Se presentan en el curso de los cambios que sufre el fármaco en su paso por el organismo, desde el momento en que se absorbe, hasta que se elimina en forma de metabolitos del organismo (2).

b) Interacciones Farmacodinámicas:

Se presentan en la acción del fármaco sobre los receptores celulares.

INTERACCIONES FARMACOCINETICAS

Estas interacciones pueden presentarse durante la absorción, distribución, metabolismo y eliminación del fármaco, produciendo una serie de alteraciones que pueden dificultar el efecto terapéutico esperado.

a) Alteraciones en la absorción gastrointestinal:

En general las interacciones entre fármacos a nivel de absorción digestiva se traducen a una disminución de la misma (2), y ésta reducción de la absorción del fármaco es clínicamente importante, ya que se tendrán niveles subterapéuticos del fármaco en suero, por lo tanto el efecto terapéutico se ve disminuído (1).

Algunos factores fisiológicos y fisicoquímicos pueden alterar la absorción del fármaco causando cambios durante el proceso (44):

1.- El pH gástrico :

La absorción de la mayoría de los medicamentos se presenta en el estómago y depende del pH, por lo que el uso concomitante de un agente que lo altere puede variar la velocidad de absorción y así aumentar o disminuir el efecto del medicamento (26) , las modificaciones del pH digestivo influyen sobre la absorción de los fármacos en función de su pka, como la fracción no ionizada se absorbe pasivamente, al aumentar la fracción ionizada disminuye la absorción (2).

2.- La motilidad gástrica:

Puesto que la absorción de los fármacos ocurre en el intestino, la modificación del vaciado gástrico puede influenciar marcadamente la velocidad de absorción del fármaco (44) .

Debido a que la motilidad gástrica e intestinal influyen en la absorción de los fármacos, todos los medicamentos que las modifican interferirían con la absorción de otras sustancias (2). Así por ejemplo, al aumentar la velocidad de vaciado gástrico con metoclopramina acelera la absorción del paracetamol ; y en cambio los anticolinérgicos que retardan el vaciamiento, disminuyen la absorción de ésta sustancia (2) .

3.- Formación de complejos:

La formación de quelatos provoca modificaciones en la absorción de los fármacos (2), los cuales pueden interactuar física o químicamente en el tracto gastrointestinal por la formación de dichos complejos que alteran la velocidad de absorción de éstos (32).

En el año de 1950 se descubrió la disminución en el efecto reductor de la absorción de las tetraciclinas inducida por el hidróxido de aluminio, preparados de hierro y calcio, debido a los quelatos insolubles que se forman, resultando una baja eficacia del antibiótico (44) . Estas interferencias pueden evitarse distanciando dos o tres horas las tomas de los distintos medicamentos (2) .

b) Alteraciones en la distribución.

La mayor parte de los fármacos circulan en la sangre unidos en cierta proporción a las proteínas plasmáticas, únicamente la fracción libre es activa y puede pasar a otros compartimientos. Por ejemplo, si el fármaco A es desplazado de su sitio de unión a proteínas plasmáticas por otro fármaco, aumenta la concentración de fármaco libre, y por lo tanto existe riesgo de aumentar su toxicidad y/o reacciones adversas (2). La velocidad de distribución depende de las propiedades fisicoquímicas del fármaco y del flujo sanguíneo de la región (44).

Los ejemplos de desplazamientos son numerosos, siendo los fármacos más afines los que desplazan a los de menor afinidad, o desplazándose entre sí en razón de sus respectivos niveles de afinidad por las proteínas sanguíneas, ejemplos: (2).

FIG. 1.- EJEMPLOS DE FARMACOS DESPLAZADOS POR AFINIDAD A PROTEINAS PLASMATICAS		
Fármaco de mayor afinidad	Fármaco de menor afinidad	Peligro de interacción
Fenilbutazona	Dicumarol	Hemorragias
Sulfafenazol	Tolbutamida	Hipoglucemia
Salicilatos	Metotrexao	Depresión de médula ósea.

Los fármacos no sólo pueden desplazar a otros, sino que pueden hacerlo también con sustancias fisiológicas que precisan ir transportadas para no ser tóxicas. Los sistemas de transporte activo a través de las membranas pueden ser modificados por ciertos fármacos, favoreciendo ó dificultando el paso de otros (2).

La distribución de los fármacos puede ser afectada por cambios en :

1. Unión a proteínas plasmáticas :

La competencia por la unión a proteínas plasmáticas puede aumentar la concentración del fármaco libre desplazado en el plasma y por lo tanto aumentar su efecto (22).

2.- Unión a los componentes del tejido:

Muchas macromoléculas pueden unirse a fármacos y contribuir a su localización en un cierto tejido. La unión a tejidos y el desplazamiento de la interacción pueden aumentar la acción del fármaco.

La albúmina es la principal proteína de unión en el plasma, pero otras macromoléculas pueden unirse a fármacos en algunos tejidos. Por ejemplo, la unión a la melanina es considerada una razón de acumulación de algunos fármacos en las estructuras pigmentadas del ojo. También se ha establecido que las tetraciclinas se acumulan en hueso y dientes y probablemente se unen al material calcificado (2).

3.-Flujo sanguíneo:

El fármaco en equilibrio entre el plasma y varios tejidos es a diferentes velocidades, dependiendo de la velocidad del flujo sanguíneo en el tejido.

Generalmente el equilibrio es más rápido entre el plasma y un tejido de elevado flujo sanguíneo, que entre el plasma y un tejido con poco flujo sanguíneo. Así cuando las concentraciones del fármaco en plasma son alteradas, se refleja inmediatamente en el tejido con mayor flujo sanguíneo (44).

El flujo sanguíneo hepático es un factor importante en la eliminación de algunos fármacos y la disposición de éstos fármacos puede ser afectada por cambios en el flujo sanguíneo del hígado (44).

c) Cambios en el Metabolismo:

Los fármacos son biotransformados en metabolitos polares los cuales son excretados. Las enzimas involucradas en éstos procesos se localizan en el retículo endoplásmico hepático y el metabolismo de los fármacos en la mayoría de los casos dan lugar a la detoxicación de los fármacos. Las alteraciones en la actividad de éstas enzimas pueden afectar la velocidad del metabolismo de los fármacos y consecuentemente la duración de la acción farmacológica (44).

Numerosas sustancias pueden modificar la transformación enzimática de los fármacos, que se realiza principalmente en el hígado, aunque también se metabolizan fármacos en los tejidos muscular, renal, pulmonar y otros (2).

Esta actividad enzimática también se puede ver alterada por muchas otras sustancias como insecticidas, herbicidas, colorantes e hidrocarburos, incluyendo los del tabaco, así como otras sustancias pueden inhibir su metabolismo, éstas posibles interferencias explican algunos fracasos en la terapia medicamentosa.

La biotransformación de un fármaco puede ser modificado por un segundo fármaco, el cual puede inhibir (inhibición enzimática) o estimular (inducción enzimática) el metabolismo del fármaco (44).

1.- Inducción enzimática :

Las sustancias inductoras son generalmente lipofílicas y su acción se asocia al aumento de la masa del hígado y de la síntesis microsómica de proteínas y del citocromo P450, así como a los cambios en la membrana del retículo endoplásmico (2).

Excepto en los casos en que la metabolización de un fármaco origina un derivado más activo, la inducción enzimática suele reducir la actividad terapéutica del compuesto afectado, en éste caso es necesario emplear dosis mayores, lo que explica la tolerancia a ciertos fármacos.

Por ejemplo los anticonceptivos orales resultan afectados por la acción inductora de fármacos como barbitúricos, tranquilizantes, antirreumáticos ó antibióticos como la rifampicina o ampicilina, lo cual puede tener como consecuencia un embarazo inesperado, flujo ó hemorragias que se atribuyen generalmente a la falta de eficacia del anticonceptivo, y generalmente no se considera la inducción enzimática como causa del fracaso (2).

Los insecticidas clorados son inductores potenciales cuyo efecto dura varios meses, ya que se almacenan en tejido adiposo, la utilización doméstica puede producir una inducción enzimática y reducir el efecto de antiepilépticos, anticoagulantes o contraceptivos.

Sin embargo, la inducción enzimática tiene múltiples aplicaciones terapéuticas , como por ejemplo el uso de fenobarbital para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia en el recién nacido.

2.- Inhibición enzimática:

Diversos compuestos pueden disminuir el metabolismo de los fármacos inhibiendo las enzimas microsómicas. Existen fármacos que son capaces de inhibir la degradación enzimática de otras sustancias, aumentando así su eficacia o toxicidad. Dentro de los inhibidores enzimáticos más potentes , son los inhibidores de la MAO, que pueden aumentar la toxicidad de muchas sustancias medicamentosas. Hasta la fecha no parece que la inhibición enzimática tenga aplicaciones terapéuticas, siendo sus consecuencias, en general, el dominio de la toxicología o de la patología iatrógena (2).

d) Cambios en la excreción:

Los factores que determinan la velocidad de excreción urinaria son filtración glomerular, reabsorción tubular y secreción tubular. Las interacciones de los fármacos involucran la eliminación renal y provocan interferencia en la secreción tubular ó cambios en la fracción reabsorbida del fármaco. Estas modificaciones son de importancia clínica, ya que la excreción renal constituye la mayor ruta de eliminación de los fármacos del organismo (44).

Los procesos que tienen lugar en el riñón para la eliminación de fármacos o de sus metabolitos pueden sufrir numerosas influencias. La filtración glomerular permite el paso al filtrado de la fracción libre de los fármacos o sus metabolitos, mientras que la fracción ligada a las proteínas no es filtrada. Si la sustancia filtrada es hidrosoluble, no se produce reabsorción pasiva en los túbulos, pues únicamente son reabsorbidas las sustancias lipofílicas (2).

Es importante conocer la constante de disociación en función del pH (pka), ya que una sustancia ácida, por ejemplo sulfamidas, está más ionizada a medida que el pH del medio es mayor que su pka; y una sustancia básica, como las anfetaminas, estará más ionizada a medida que el pH del medio sea menor que su pka. Como las sustancias ionizadas son más hidrosolubles, se reabsorben poco o nada en los túbulos y se eliminan más fácilmente en la orina. Entonces para facilitar la eliminación renal de sustancias ácidas, debemos alcalinizar la orina, en cambio para facilitar la eliminación de sustancias básicas, es preciso acidificar la orina (2).

La administración de neutralizantes gástricos de acción sistémica acelera la eliminación de sustancias ácidas y reduce su vida media, y medicamentos que producen acidosis, como el ácido acetilsalicílico o los diuréticos antialdosterónicos, aceleran la eliminación de los medicamentos básicos.

Una interacción farmacológica en los mecanismos de secreción activa tubular pueden tener una utilización clínica para prolongar la permanencia de un fármaco ácido, frenando su excreción tubular, por ejemplo: el empleo de Probenidol, el cual se elimina por mecanismos de transporte activo para sustancias ácidas, con lo que el sistema se satura y no deja disponible al transportador para las penicilinas, cuyo nivel sanguíneo se mantiene más tiempo. Esta administración es frecuente para tratar la gonococcia. Sin embargo no todas las interferencias con la eliminación de sustancias ácidas son beneficiosas, por ejemplo el dicumarol compite a nivel de eliminación con algunos antidiabéticos orales poniendo en peligro de hipoglucemia al paciente.

INTERACCIONES FARMACODINAMICAS

Una vez llegada la sustancia medicamentosa al lugar donde debe actuar (zona receptora o biofase), además de ejercer sus acciones específicas, puede experimentar la influencia de otros fármacos. Esta influencia puede aumentar o disminuir el efecto esperado. En el primer caso hablamos de sinergia y en el segundo de antagonismo, ambos de gran importancia porque pueden ser utilizados terapéuticamente ó pueden ser no deseados, ya sea por aumentar la toxicidad de una medicación o por disminuir su eficacia (44).

Mecanismos de las Interacciones Farmacológicas Farmacodinámicas:

Sinergismo: Se presenta cuando la interacción farmacológica aumenta la acción farmacodinámica en relación con el empleo de uno sólo de los componentes (2), es decir cuando el efecto de un fármaco se vé aumentado por otro.

La sinergia puede ser de cuatro tipos :

a) **Infraaditivo:**

Es aquel efecto que como consecuencia de la interacción de dos fármacos, obtenemos un efecto menor a la suma de los dos fármacos.

b) **Aditivo:**

Es aquel efecto que como consecuencia de la interacción de dos fármacos, obtenemos un resultado igual a la suma de los dos fármacos. Este efecto lo dan los fármacos que tienen los mismos receptores.

c) **Potenciación:**

Se presenta cuando el efecto obtenido es superior a la suma de los efectos producidos por cada uno de los componentes individualmente (2). En éste caso los fármacos que interactúan tienen receptores diferentes.

d) **Supersensibilización:**

Se presenta cuando el efecto obtenido es mayor que el efecto del segundo fármaco.

Antagonismo: Se presenta cuando la influencia mutua conduce a una disminución del efecto, éste puede ejercerse a diferentes niveles (2). El efecto terapéutico de uno ó ambos fármacos puede ser anulado ó disminuído (26) . El antagonismo puede ser de tres tipos:

a) Competitivo :

Se presenta cuando los efectos de los fármacos son opuestos o contrarios, los cuales inactúan con los mismos receptores, el efecto es menor a la suma de los efectos de los fármacos.

b) No competitivo:

Los efectos de ambos fármacos son contrarios, éstos tienen receptores diferentes, el efecto es menor a la suma de los dos fármacos, o bien éste efecto puede ser anulado.

c) Competitivo irreversible:

Se presenta cuando existe la posibilidad de que el fármaco A modifique al receptor del fármaco B e impida que actúe.

d) Dualismo:

El fármaco es dual, efecto obtenido depende de la concentración. Así las concentraciones elevadas causarán antagonismo (depresión) y a concentraciones bajas del fármaco se causará sinergismo (estimulación).

3.4.- IMPORTANCIA DE LAS INTERACCIONES FARMACOLOGICAS EN LA FARMACIA CLINICA

Hoy en día, se ha vuelto una necesidad el estudio sobre la interacción que se produce cuando se ingieren diferentes medicamentos simultáneamente, sobre todo porque la mayoría de los pacientes reciben más de un agente farmacológico y la posibilidad de que se presenten las interacciones farmacológicas es mayor.

Por lo tanto, desarrollar un plan para el cuidado de la salud y decidir que terapias son las adecuadas para incluir en éste, resulta una labor difícil, pues al considerar una opción debemos de tener en cuenta que no solamente cada terapia en particular puede tener efectos secundarios, sino que ésta puede aumentar ó disminuir el efecto de la otra.

Numerosos pacientes reciben varias terapias simultáneamente , desde medicamentos prescritos por el médico, hasta terapias complementarias y medicamentos que no requieren receta médica (OTC) o de venta libre.

Por lo tanto es importante educar al paciente y demás equipo de salud para reducir la posibilidad de interacciones farmacológicas no deseables y así asegurar el éxito de la terapia; para ello es importante que cada vez que el médico prescriba, el farmacéutico realice una revisión de los medicamentos indicados, como parte de la rutina de la cita médica e informarle al paciente como darle seguimiento a los posibles efectos que causan las interacciones de los fármacos.

La interacción de fármacos puede presentarse de diversas maneras y ocurrir en forma inmediata, días o quizá semanas después de haberlas ingerido. Aunque la posibilidad de la interacción puede recomendar que no se usen dos terapias simultáneamente, existen circunstancias en las que el control cuidadoso es suficiente para detectar si se están presentando emergencias y poder así evitar posibles complicaciones.

Las interacciones de los fármacos pueden dar como resultado el desarrollo de una enfermedad que no responda a los tratamientos conocidos, también es posible que la toxicidad acumulada al ingerir varios fármacos, disminuya su posible beneficio para prevenir una enfermedad.

Las interacciones clínicamente significativas pueden reducirse al mínimo evitando combinar fármacos cuya interacción es conocida. De ésta manera, dentro de las Farmacias Hospitalarias se deben elaborar sistemas que impidan la dispensación de fármacos que interactúen farmacológicamente (14) , así una herramienta útil para el farmacéutico es la revisión de la Orden médica y la realización del perfil terapéutico para detectar posibles interacciones farmacológicas en la prescripción médica.

Las reacciones causadas por interacciones farmacológicas no son siempre de origen yatrogénico. La automedicación con productos de venta libre pueden contribuir a que se produzcan, además los contaminantes ambientales, como los insecticidas clorados (DDT), pueden estimular el metabolismo de los fármacos por enzimas microsómicas hepáticas y contribuir probablemente a la aparición de interacciones farmacológicas (14).

Algunas interacciones pueden suponer un peligro para la vida del paciente, mientras que otras carecen de importancia y sólo requieren un simple ajuste de dosis. Un factor importante en cuanto a determinar la gravedad de una interacción es el margen de seguridad de los fármacos que intervienen en ella (14).

Es importante decir que no todos los pacientes experimentan éstos efectos y muchos de los problemas que surgen con la interacción farmacológica pueden ser manejados por medio de un seguimiento cuidadoso y un ajuste de dosis, o aún descontinuar la terapia ó quizá dando alguna alternativa si es necesario.

3.5 .- DESCRPCION FARMACOLOGICA DE LOS ANTIACIDOS

A) RANITIDINA

MECANISMO DE ACCION

La ranitidina es un antagonista del receptor H₂ que inhibe la secreción gástrica causada por la histamina, gastrina y acetilcolina, así como por alimento (45). Inhibe por competencia la acción de la histamina (H₂) en los receptores de las células parietales disminuyendo la secreción gástrica de ácido (46) , también la ranitidina es un poderoso inhibidor de la secreción de pepsina (21). Es más potente que la cimetidina y presenta menos reacciones adversas, tiene una acción más prolongada, lo que permite una administración menos frecuente. (45). Por lo tanto representa una buena alternativa en la eficacia de la terapia.

Fig. 2.- ESTRUCTURA QUIMICA

Clorhidrato de Ranitidina
C₁₃ H₂₂ N₄ O₃ S . HCl

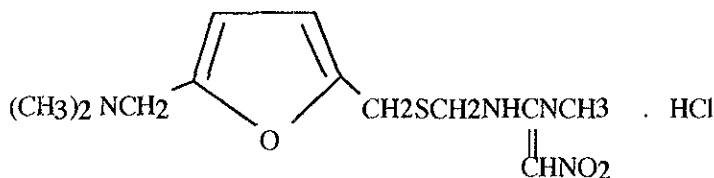


Fig. 3.- CARACTERISTICAS FISICOQUIMICAS DE LA RANITIDINA

Peso molecular (base libre)	350.9 (314.4)
pka	2.3 , 8.2
Solubilidad en agua	> 1 en 10
punto de fusión	133-134 ° C

Fig. 4.- PRESENTACION FARMACEUTICA DE RANITIDINA

Nombre Genérico	Nombre comercial	Forma farmacéutica	Dosis
Ranitidina	Azantac	Comprimidos de 150 mg y 300 mg.	Adultos 150 mg c/ 12 h
	Ranisen	Jarabe con 15 mg/ml. (17) Sol. inyectable 0.5 o 25 mg/ml.	300 mg c/ 24 h Niños 2 a 4 mg/kg/día

TOXICOLOGIA

No se han reportado anomalías toxicológicas significativas en ensayos. El medicamento ha probado no ser mutagénico ni teratogénico. No ha sido carcinogénico durante pruebas prolongadas con dosis altas, como de 200 mg/kg diariamente por 2 - 21/2 días en ratas y ratones (3).

FARMACOLOGIA

La Ranitidina es un potente antagonista de la histamina (H₂). Se ha demostrado éste efecto en experimentos in vitro con cerdos y en las trompas del útero de rata, los cuales poseen receptores H₂,

La curva dosis-respuesta indica que la ranitidina es un antagonista competitivo. Y es cinco veces más potente que la cimetidina, ésto se ha observado en varios modelos animales y en pruebas humanas (3,46). Además es un potente inhibidor de la secreción ácida inducida por la respuesta de histamina y gastrina (3).

FARMACOLOGIA CLINICA

El medicamento ha sido extensamente probado en humanos voluntarios y en pacientes con úlcera. Cuando es administrado en dosis I.V. de 216 a 260 mg/día muestra aproximadamente el 50% de inhibición del ácido inducido por la comida, histamina y gastrina (3).

La ranitidina tiende a formar un complejo con el citocromo P450 pero más débil que la cimetidina. Inhibe la eliminación de la warfarina, teofilina y fenitoína y medicamentos con estrecho margen entre dosis tóxica y terapéutica. Retarda el metabolismo de diazepam, propranolol, metoprolol y aminopirina, todos ellos son inactivados por el citocromo P450.

El aclaramiento renal de procainamida, carbamazepina y valproato de sodio es un poco reducido (3).

La ranitidina no bloquea receptores andrógenos ni causa ginecomastia ó impotencia (3,23), es decir no desplaza ninguna dihidrotestosterona de sitios unidos a receptores androgénicos (3) ni reduce el peso de la vesícula seminal cuando es administrado en dosis altas.

FARMACOCINETICA

La biodisponibilidad oral de la ranitidina es de un 50% después de la administración oral (3,46), existiendo variación entre cada individuo del 30% hasta un 75%.

La máxima concentración en plasma es alcanzada de 1-3 hrs. después de la administración oral con una dosis de 150 mg. El tiempo de vida media es aproximadamente de 1.7 a 3 hrs. en adultos. El volumen aparente de distribución es de 1.2 1.9 L/kg. Se une en un 15% proteínas plasmáticas (3).

La ranitidina experimenta un metabolismo de primer paso después de una administración oral (21). Es metabolizado en el hígado para ser inactivado farmacológicamente a sus metabolitos desmetilranitidina, ranitidina N-óxido y ranitidina S-óxido, los cuales son detectados en orina dentro de las 24hrs. después de la dosis. (Fig. 5).

La ranitidina tiene varias rutas de eliminación, pero la principal es la eliminación renal. Aproximadamente el 70% de la dosis intravenosa es excretada en la orina, con un 10% adicional de varios metabolitos excretados, un 20% de la dosis intravenosa todavía no ha sido identificada. En pacientes con cirrosis hepática, la fracción no identificada aumenta a un 40% (17,18).

Después de la administración oral únicamente el 30% de la dosis es excretado en la orina como compuesto mayor y un 7% adicional como metabolitos reconocidos.

El fármaco es detectable en fluido cerebroespinal, leche materna y semen. No afecta la motilidad de los espermatozoides (3).

USOS TERAPEUTICOS

La ranitidina está indicada en los siguientes casos:

- 1) Estados hipersecretores, como el Síndrome de Zollinger-Ellison .
- 2) Tratamientos a corto plazo de úlcera duodenal gástrica
- 3) Tratamiento prolongado para prevenir la recidiva de la úlcera duodenal.
- 4) Prevención de úlcera péptica en pacientes tratados por insuficiencia pancreática crónica.
- 5) Ulceración gástrica, duodenal o estomacal provocada por la profilaxis en periodos largos de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) (37,45).
- 6) Reducción de la secreción ácida en esofagitis de reflujo (3).
- 7) Prevención de ulceración péptica en pacientes con enfermedad renal después de un trasplante ó diálisis.(3)

Estos agentes se utilizan ampliamente en las unidades de cuidados intensivos para prevenir la ulceración inducida por estrés.

Ocasionalmente los médicos prescriben ranitidina para prevenir ciertos tipos de complicaciones respiratorias durante anestesia (37).

REACCIONES ADVERSAS

La frecuencia y severidad de éstos efectos adversos dependen de varios factores incluyendo la dosis, duración de la terapia y la susceptibilidad individual. Los posibles efectos son: (37)

- Tracto digestivo: dolor de estómago, diarrea, náusea (46), constipación, estreñimiento, pérdida del apetito(37), y letargia (33).
- Sistema nervioso: Confusión , dolor de cabeza (3,37,46) ,delirio, agitación , ansiedad y depresión (33,37)
- Sistema Circulatorio: palpitaciones (37).
- Piel: erupción, prurito ó comezón, piel reseca (37).
- Otros: fatiga, dificultad al orinar, visión borrosa (37). Raramente se vé asociada con hepatitis y toxicidad hematológica (33).

CONTRAINDICACIONES

No utilizar en pacientes con alergia a éste medicamento, no administrar durante el embarazo y la lactancia , ya que la ranitidina se ha detectado en leche materna (37). Utilizarse con precaución en insuficiencia hepática (46).

B) OMEPRAZOL

INHIBIDOR DE LA BOMBA DE PROTONES

El omeprazol inhibe la secreción del ácido por bloqueo de H^+ / K^+ ATPasa, la enzima que inicia la secreción ácida (45), inhibe la bomba de protones, reacciona covalentemente con H^+ / K^+ ATPasa formando un sulfidril que inhibe no competitivamente e irreversiblemente la actividad de ésta enzima (46,44).

El omeprazol actúan en la bomba de protones de la célula parietal, inhibiendo la secreción de iones hidrógeno en el interior del lumen gástrico. Al inhibir la bomba de protones alivia el dolor y sana las úlceras pépticas más rápidamente que los antagonistas H_2 (33).

El omeprazol produce una profunda, pero reversible acción de supresión del ácido gástrico, que persiste por tres días después de ser administrado el medicamento. La secreción del ácido requiere la síntesis de nueva K^+ / H^+ ATPasa.

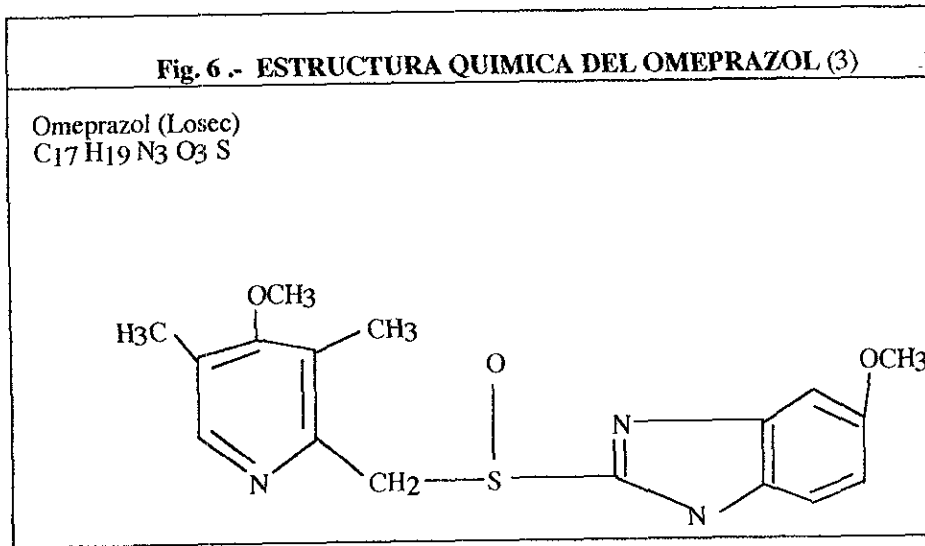


Fig. 7.- CARACTERISTICAS FISICOQUIMICAS DEL OMEPRAZOL

Peso molecular	345.4
pka (piridina, benzimidazol)	4.0 , 8.7
Solubilidad	
en alcohol	1 en 25
en agua	1 en 7700
Coefficiente de partición	
octanol / agua	log Kp 2.2

Fig. 8.-PRESENTACION FARMACEUTICA DEL OMEPRAZOL

Nombre genérico	Nombre comercial	Forma farmacéutica	Dosis
Omeprazol	Prilosec	Cápsulas c/ gránulos entéricos de liberación controlada.	20 mg al día.
	Losec	20 mg. (37,45)	(33)

Una dosis de 20 a 40 mg / día de omeprazol inhibe más del 90 % de secreción ácida en 24 hrs (23), comparada con el 50 a 80% de dosis estándar de antagonistas H₂ (33).

En un estudio comparativo de ranitidina y omeprazol, se observó una mejoría en el efecto del omeprazol en la curación de las úlceras gástricas y el alivio de los síntomas, sin embargo se sabe poco de los efectos a largo plazo del fármaco sobre la secreción ácida (45).

TOXICOLOGIA

La tolerancia en general es buena en periodos cortos, utilizando dosis de 138 mg/kg en perros y de 414 mg/kg en ratas y ratones (3). La hiperplasia en células de la mucosa gástrica se ha observado en animales con 3 meses de terapia a altas dosis. Tumores carcinoides e hiperplasia ha sido reportada en ratas tratadas por dos años con dosis de 14 a 140 mg/kg (3). Estos cambios en la mucosa gástrica se ha mostrado en ratas y perros, pero en humanos no ha sido claro el efecto.

FARMACOLOGIA CLINICA

La reducción de gastrina estimulada por secreción gástrica depende de la dosis entre 10 y 80 mg. La dosis de omeprazol produce una inhibición completa de la secreción gástrica, la duración y acción del omeprazol depende de la dosis y la inhibición significativa de la secreción de ácido gástrico dura 72 horas después de una dosis de 40 mg. La secreción gástrica normal retorna de 3 a 5 días después de una sola dosis oral y con una administración repetida de omeprazol incrementa la inhibición de secreción de ácido gástrico durante 7 días después de la administración oral.

Estudios en pacientes con úlcera gástrica han mostrado que la máxima inhibición de secreción de ácido gástrico ocurre en la mayoría de los pacientes que ingieren de 20 a 30 mg de omeprazol diariamente (3).

FARMACOCINETICA

El omeprazol es administrado en gránulos con capa entérica y son degradados a un pH bajo y posteriormente se absorbe en el intestino delgado (23); el omeprazol es degradado por ácido y los gránulos que contiene la cápsula son pH sensitivos que liberan el fármaco cuando es pH es menor a 6 (1). Después de la disolución de la capsula en el estómago, los gránulos pasan através de la capa entérica hacia el duodeno donde el fármaco es liberado para absorberse (1).

El omeprazol es un anfolito ($pka's$ 4.0 y 8.7), es poco soluble en agua pero se disuelve en soluciones alcalinas y es rápidamente activado a pH bajo. La formulación sufre cambios durante el proceso, la cual se debe a la combinación de omeprazol en metilcelulosa, con bicarbonato de sodio en los gránulos con capa entérica. Estos cambios proveen una mayor activación del fármaco en el lumen ácido del estómago. El fármaco es activado en el lumen y se une rápidamente a grupos sulfhidrilos de la mucosa gástrica.

El omeprazol tiene un tiempo de vida media de 1 hora, tiene un efecto antisecretorio que es prolongado si se emplea usualmente un régimen de dosificación diaria. Esta dosis es habitualmente administrada por la mañana, la cual suprime la secreción del ácido por 24 hrs (1).

La excreción fecal es de un 20 % y el resto es excretado en orina como metabolitos (3). Para evitar la hipoclorhidria inducida por el omeprazol en casos de hipergastrinemia, se ha resuelto discontinuar el medicamento para retornar a la secreción normal del ácido.

USOS TERAPEUTICOS

Se considera el tratamiento con omeprazol durante un periodo corto. En periodos largos no es recomendado (17). En un estudio clínico, el índice curativo de úlcera duodenal con omeprazol fué con 20 mg/día por 2 semanas, y los resultados son similares al índice curativo usualmente observado con dosis estándares de antagonistas H_2 durante un tratamiento de 4 semanas (46).

Aunque el omeprazol presenta un acelerado índice curativo de úlcera duodenal, en la mayoría de los pacientes, el porcentaje de curación varía según la localización de la úlcera, si fuma el paciente, si utiliza fármacos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo: indometacina), según la edad y severidad de la úlcera. Comparado con la dosis convencional de antagonistas H₂, usualmente el omeprazol provee una más rápida resolución de los síntomas.

Es indicado en los siguientes casos:

- 1.- Úlcera duodenal.
- 2.- Úlcera gástrica.
- 3.- Esofagitis y ulceración.
- 4.- Síndrome de Zollinger Ellison.
- 5.- Tratamiento de úlceras resistentes.

El omeprazol es altamente efectivo en esofagitis ulcerativa por reflujo en tratamientos de periodos cortos de 4 a 8 semanas (23,37,45) y Síndrome de Zollinger Ellison por periodos largos (produciendo tumores en el páncreas, causada por la hipersecreción de ácido gástrico y una severa ulceración péptica.) (23).

El omeprazol puede tener alguna actividad intrínseca in vitro contra *Helicobacter pylori*, el significado clínico de ésta actividad antibacteriana no es aún conocida (33).

REACCIONES ADVERSAS

La frecuencia y severidad de éstos efectos depende de factores como la dosis, duración de la terapia y susceptibilidad individual (37). Dentro de los posibles efectos tenemos:

- Tracto digestivo: diarrea, náusea, vómito, constipación, pérdida del apetito (37), dolor abdominal y flatulencia (33).
- Sistema Nervioso: mareos, dolor de cabeza y cansancio.

-Sistema Respiratorio: tos.

-Otros: erupción , dolor de espalda.La ginecomastia ocurre raramente. Miopatía subaguda, artralgias y nefritis (33).

Es importante si se utiliza en periodos largos, aunque es un antisecretor altamente efectivo, éste medicamento puede incrementar el riesgo de neoplasia gástrica. Se han propuesto diferentes mecanismos ; cuando la secreción del ácido es suprimida , la gastrina es liberada como una respuesta homeostática normal, la gastrina estimula el crecimiento del epitelio gástrico, incluyendo células enterocromafinas , las cuales se pueden transformar en tumores carcinoides, algunas ratas han desarrollado éstos tumores después de un uso prolongado con dosis altas de omeprazol. También la hipoclorhidria prolongada favorece la colonización en el estómago de bacterias con la capacidad de convertir nitratos ingeridos en nitrosaminas carcinogénicas. Algunos estudios no han mostrado una evidencia del peligro real de éstas reacciones , pero ciertamente debe utilizarse en periodos cortos (23).

CONTRAINDICACIONES

No utilizar en pacientes alérgicos a los componentes de la formulación. No utilizar en pacientes embarazadas, ya que el omeprazol atraviesa la placenta y posiblemente represente un peligro para el feto. No administrar durante la lactancia, pues se ha detectado omeprazol en leche materna. La seguridad y efectividad no ha sido establecida en niños (37).

Ya que se caracteriza por la duración de su efecto (2-3 días) y por su eficacia, es recomendable no utilizar dosis altas durante periodos prolongados, debido a que el omeprazol eleva los niveles de gastrina, lo que produce una hiperplasia reversible de la mucosa gástrica.

3.6 .- DIFERENCIAS CLINICAS RELEVANTES ENTRE ANTAGONISTAS DE RECEPTORES H2 Y EL OMEPRAZOL

La cimetidina , ranitidina, nizatidina y famotidina son antagonistas de receptores H2, en dosis equimolares éstos agentes han mostrado ser efectivos en el tratamiento de ulcera gástrica (10).

- La frecuencia de efectos adversos reportados es más común en pacientes con enfermedad hepática o renal y personas mayores de 60 años
- La alta incidencia de reacciones adversas que presentó la cimetidina dio lugar a su uso discontinuado. Se reportó confusión mental en pacientes que recibían altas dosis, posiblemente con un ajuste de dosis se prevendría la confusión mental en éstos pacientes.
- La ranitidina y la cimetidina incrementan los niveles de prolactina en suero.
- Efectos adversos como ginecomastia, impotencia y baja de la libido han sido reportados en pocos pacientes que reciben cimetidina, y usualmente en aquellos que reciben altas dosis en su terapia.
- En cuanto al número de interacciones que han sido reportadas entre los antagonistas de receptores H2 y otros agentes , la cimetidina es el agente mayormente implicado. Estas se basan en la unión de la cimetidina al citocromo P450 inhibiendo la función de las oxidasas en el metabolismo hepático de otros fármacos. Dentro de las interacciones farmacológicas de la cimetidina y otros agentes clínicamente importantes incluyen la teofilina, warfarina, fenitoína, fenobarbital y carbamazepina.
- Es más baja la frecuencia de interacciones de la ranitidina con éstos fármacos.

- La frecuencia de reacciones adversas reportadas con omeprazol, son comparables con cimetidina y ranitidina, ya que se presentan con menor frecuencia. La posible inducción del omeprazol a carcinomas gástricos en humanos, es un dato aún no comprobado. Los tumores carcinoides gástricos observados en animales , pueden ser resultado de la hipergrastrinemia inducida por el largo periodo de la supresión del ácido, por el efecto directo del omeprazol. No se han reportado tumores en pacientes que reciben omeprazol para el tratamiento de Síndrome de Zollinger-Ellison.

En conclusión , el omeprazol es tan efectivo como la ranitidina en el tratamiento de úlcera duodenal después de un tratamiento de 4 semanas. Además resuelve los síntomas más rápidamente. Ha mostrado ser clínicamente superior que los antagonistas de receptores H2 en el tratamiento de esofagitis por reflujo y Síndrome de Zollinger-Ellison.

Debido al costo relativamente alto del omeprazol y a la limitada experiencia clínica se debe reservar el uso del éste, sólo en las siguientes situaciones (10):

- Pacientes cuyas enfermedades son resistentes a altas dosis de antagonistas de receptores H2 ó pacientes que no toleran las reacciones adversas relacionadas con antagonistas de H2
- Pacientes con Síndrome de Zollinger-Ellison que requieren alta dosis de antagonistas de receptores H2.
- Pacientes con esofagitis de reflujo que no han sido controlados adecuadamente con antagonistas de receptores H2.

3.7 .- ULCERA PEPTICA

DEFINICION

Se caracteriza por la presencia de una o más ulceraciones ubicadas en aquellos segmentos del tubo digestivo, cuya mucosa está expuesta al ácido clorhídrico y a la pepsina. Las úlceras pueden ser primarias ó secundarias; gástricas o duodenales. Las más frecuentes se encuentran resumidas en el siguiente cuadro : (17,45)

Fig. 11 .- CAUSAS DE ULCERA PEPTICA	
Primaria	Secundaria
* Asociada a <i>Helicobacter pylori</i>	* Estrés : Enfermedad sistémica grave, traumatismo encéfalo-craneano, quemaduras extensas.
* Asociada a reflujo duodeno- gástrico	* Exceso de ácido: Síndrome de Zollinger Ellison
* Idiopática	* Fármacos antiinflamatorios no esteroidales
	* Corticosteroides.

ULCERA DUODENAL PRIMARIA:

Es más frecuente en el sexo masculino . Su causa es desconocida. En su patogenia hay numerosos factores involucrados, aunque se desconoce con exactitud el papel que juega cada uno de ellos . Entre los factores más relevantes, debemos destacar los siguientes : ácido clorhídrico , pepsina, barrera mucosa gástrica, bicarbonato, prostaglandinas, debido a la herencia , a fármacos, infección y factores psicológicos (4,38).

Al parecer la úlcera se produce por un desequilibrio entre los mecanismos de defensa de la mucosa (barrera mucosal, bicarbonato, prostaglandinas), y a factores agresivos endógenos (HCl, pepsina) y exógenos (fármacos , colonización de la mucosa por Helicobacter pylori , etc.). En los últimos años se han centrado en el papel que desempeña el H. pylori , el cual está presente en la mayoría de los pacientes con úlcera duodenal (4,38) , su erradicación disminuye las recidivas de la úlcera en forma notable, probablemente jugaría un papel importante en la úlcera duodenal, ya que altera la barrera de la mucosa, facilitando así la acción nociva del ácido y de la pepsina (4).

CUADRO CLINICO

En la mayoría de los casos, la enfermedad se inicia en la edad escolar (de 11 a 12 años) . Los síntomas más relevantes son:

- dolor abdominal: Está presente en el 90% de los casos. Se ubica en el epigastrio y suele ser intenso , generalmente se alivia con las comidas. En el adolescente puede adquirir las características del dolor intenso ulceroso típico y con perioricidad (45).
- Vómitos: acompañados de dolor abdominal. Son más frecuentes en niños menores de 6 años.
- Hemorragia digestiva: Ocurre en un 25-30% de los pacientes. La hemorragia es habitualmente intensa y provoca anemia aguda (17).
- Muy ocasionalmente la primera manifestación es una obstrucción píloro-duodenal o una perforación.

DIAGNOSTICO

- Anamnesis farmacológica , con datos como dolor abdominal, hemorragia digestiva e historia familiar de úlcera duodenal.
- Exámen físico . Existe dolor moderado con palpitación epigástrica.
- Exámen radiológico .
- Otros exámenes . Hemograma y exámen de hemorragias ocultas, con dieta previa. Determinación de Gastrinemia, para descartar el Síndrome de Zollinger Ellison . Determinación serológica de la infección por Helicobacter pylori.

TRATAMIENTO

- En casos de úlcera no complicada , los objetivos son calmar el dolor, acelerar la cicatrización, evitar complicaciones y disminuir las recidivas (38). Las medidas generales son reposo , evitar ejercicios físicos hasta que se produzca la cicatrización de la úlcera. Dieta adecuada, así como suprimir los condimentos, irritantes, bebidas ácidas, té, café, alcohol y jugos cítricos.

Interrumpir la administración de fármacos reconocidos como ulcerogénicos , como los derivados del ácido acetil salicílico, los antiinflamatorios no esteroideos, y los corticosteroides.

- Medicamentos antsecretorios:

a) Antagonistas de los receptores H₂ de la célula parietal.

Actualmente el más utilizado es la ranitidina en dosis hasta 150 mg c/ 12 hrs. por 8 semanas .En los niños que recaen se debe repetir el tratamiento, dejando una dosis nocturna de ranitidina (3 mg / kg cada 24 hrs) . La cimetidina ha dejado de utilizarse en niños , ya que puede producir efectos colaterales como ginecomastia, alteraciones del sistema nervioso central e ictericia (17).

b) Antagonistas de la H⁺/K⁺ ATPasa de la célula parietal. El más utilizado es el omeprazol. Dado su costo relativamente alto, su uso debe restringirse a aquellos casos de úlcera refractaria.

c) Protectores de la mucosa gastroduodenal: El más utilizado es el sucralfato (octosulfato de sacarosa e hidróxido de aluminio) . Este compuesto forma un gel, que se une a proteínas en el sitio de la úlcera y actúa neutralizando los iones hidrógenos y absorbiendo pepsina.

- Erradicación de *Helicobacter pylori*

Las evidencias obtenidas en estudios realizados en adultos y niños con úlcera duodenal , aconsejan erradicar el *Helicobacter pylori* en pacientes en los cuales se comprueba una infección por ésta bacteria, ya que así , el porcentaje de recidiva disminuye significativamente (4). Se han utilizado numerosos antibióticos como metronidazol, amoxicilina, tetraciclina y compuestos de bismuto ; asociados a antagonistas de receptores H₂ e Inhibidores de la bomba de protones.

- En casos de úlcera complicada el tratamiento es perforación aguda (quirúrgicamente), obstrucción del píloro-duodenal, cuando no responde a tratamiento médico, que incluye ayuno, hidratación parenteral, vaciamiento y aspiración gástrica, además de los bloqueadores H₂ por vía endovenosa.

IV.- INTERACCIONES FARMACOLOGICAS DE LA RANITIDINA

Los efectos mediados por los receptores mediados H₂ incluyen la aceleración cardíaca y en particular la estimulación a la secreción de ácido gástrico. Se ha demostrado que la secreción de ácido gástrico se ve inhibida por un grupo de compuestos con estructura cerrada relacionadas con la estructura de la histamina, llamados bloqueadores de los receptores H₂ de la Histamina o antagonistas H₂ de la Histamina. La síntesis de estos compuestos se logró modificando algunos pasos en la síntesis de la molécula de histamina, que unos 200 compuestos más tarde condujeron a la primera droga de potente actividad bloqueadora de H₂, la burimamida . La cual, como otros compuestos conserva el anillo imidazol pero posee una cadena lateral mucho más voluminosa. A diferencia de los bloqueadores H₁, que son típicamente aminas lipofílicas, los bloqueadores H₂ como la ranitidina son moléculas hidrofílicas muy polarizadas. El anillo de imidazol se considera importante para el reconocimiento de los receptores y la porción de cianoguanidina e imidazol de la molécula contribuyen a la afinidad.

La ranitidina es un antiulceroso y antisecretor gástrico que actúa reduciendo la secreción ácida gástrica inducida por histamina, mediante el bloqueo selectivo de los receptores H₂ de la histamina, en las células parietales gástricas.

La ranitidina se administra en forma de su clorhidrato tanto en tabletas como en solución inyectable y es entre 4 a 10 veces más potente que la Cimetidina .

Fig. 12 .- MECANISMO DE REGULACION DE LA SECRECION DEL ACIDO CLORHIDRICO EN LA CELULA PARIETAL (47)

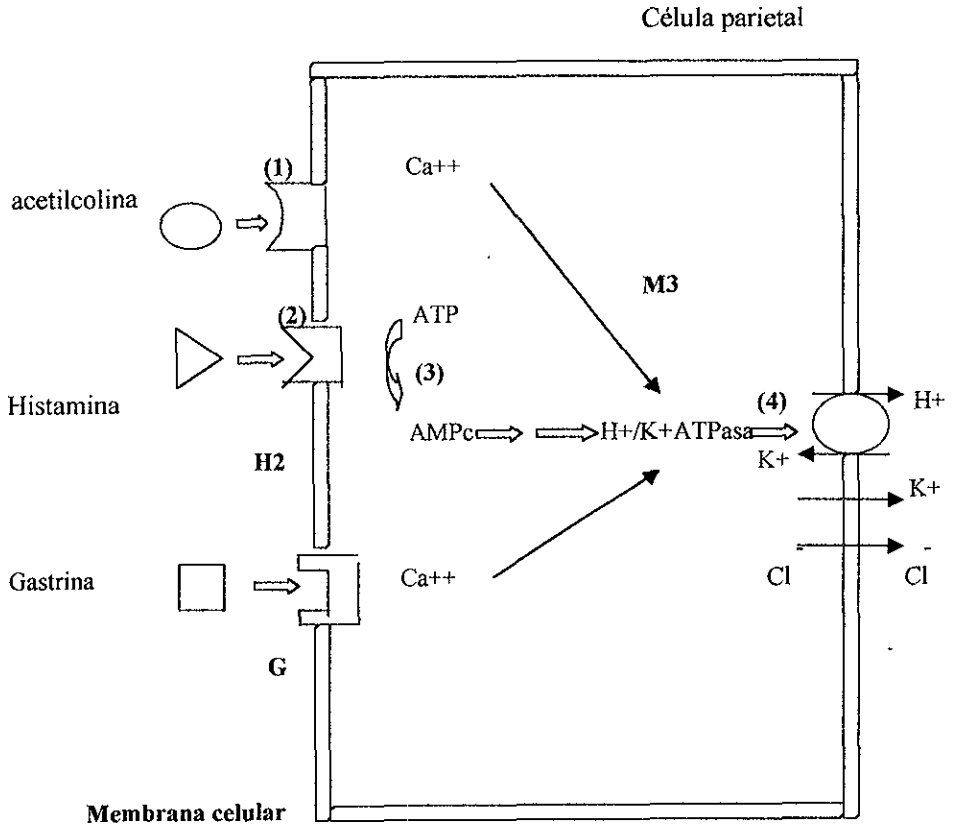


Diagrama del mecanismo de regulación del HCl por la célula parietal gástrica. Los receptores para acetilcolina, histamina y gastrina interactúan para incrementar la actividad del calcio y estimular a la H⁺/K⁺ ATPasa en la membrana. La secreción del ácido puede ser disminuído farmacológicamente por el bloqueo de los receptores M1 de acetilcolina (1), Receptores H2 de la histamina (2), adenilato ciclasa intracelular (3) ó la H⁺/K⁺ ATPasa (4)

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

En estudios *in vitro* se ha observado la unión de la ranitidina al citocromo micromosomal hepático P450 lo cual provoca una disminución en el metabolismo de algunos fármacos que utilizan éste sistema para su biotransformación (7).

4.1.-RANITIDINA => ACENOCUMAROL (anticoagulante oral)

ACTIVIDADES FARMACOLOGICAS

Es un anticoagulante de tipo cumarínico, afecta la síntesis hepática de protrombina y otros factores de la coagulación, aumentan el tiempo de protrombina al disminuir su concentración en la sangre circulante. Se utiliza en profilaxis y tratamiento de coagulación intravascular, tromboflebitis postoperatoria y embolias agudas de arterias periféricas (26).

NATURALEZA DE LA INTERACCION

Potenciación de la acción del anticoagulante y toxicidad del mismo. Es una interacción farmacológica de significación clínica. La administración de ranitidina u otros antiseoretos antagonistas de los receptores H2 de la histamina puede provocar un aumento de la acción de los anticoagulantes orales. Lo cual implica un riesgo de hemorragias en el paciente .

IMPORTANCIA CLINICA

En el caso de administración conjunta de antiseoretos gástricos y anticoagulantes orales, deberá vigilarse el tiempo de protrombina y se reajustará, si es necesario, la dosis de anticoagulante

MECANISMO

La administración de ranitidina a pacientes tratados con anticoagulantes orales provoca un aumento del tiempo de protrombina en un 20% o más. La causa no ha sido bien estudiada. Se produce aumento de la concentración plasmática de anticoagulante, la cual se debe a la inhibición de su metabolismo a nivel hepático, provocado por la ranitidina. Probablemente, la ranitidina también afecta al metabolismo de la warfarina. Algunos autores han demostrado que la ranitidina actúa inhibiendo el sistema enzimático citocromo P-450, implicado en ciertos procesos de biotransformación hepáticos, fundamentalmente por oxidación. Los anticoagulantes orales de tipo cumarínico son metabolizados parcialmente mediante esta vía, por lo que al ser inhibido por la ranitidina, se producirá un aumento de la vida media del anticoagulante. La interacción ha sido documentada para los siguientes anticoagulantes: warfarina, acenocumarol y fenidiona.

EVIDENCIAS CLINICAS

En un estudio sobre 5 sujetos sanos, se les administró ranitidina (300 mg/día) durante una semana, conjuntamente con 10 mg de warfarina (al final de la semana). Después de un periodo de 3 semanas sin medicación, se repitió la dosis de warfarina, seguida por cimetidina (1g/día) durante una semana. El aclaramiento de la warfarina descendió un 27 % con la ranitidina, y un 36 % con la cimetidina. A dos sujetos a los que se administró una dosis elevada de ranitidina (700 mg/día), el descenso fue más marcado. (9)

4.2 .- RANITIDINA => ACIDO ACETILSALICILICO (analgésico)

ACTIVIDADES FARMACOLOGICAS

Es un salicilato con efecto tanto depresor selectivo sobre el Sistema Nervioso Central, como depresor de los receptores periféricos al dolor, al cual se debe su actividad analgésica y antipirética.

A altas dosis posee un efecto antiinflamatorio. Se utiliza también contra el dolor de estructuras integumentales, mialgias, neuralgias, artralgiás, cefaleas y dismenorrea. Como antipirético y antiinflamatorio en artritis, lupus eritematoso sistémico y fiebre reumática (26).

NATURALEZA DE LA INTERACCION

Dá como resultado la potenciación de la acción analgésica y posible toxicidad. La significación clínica de la interacción es poco importante.

EFECTO PREVISIBLE

La administración conjunta de ácido acetilsalicílico con antagonistas de los receptores H₂ de la histamina, puede dar lugar a un aumento de la absorción del ácido acetilsalicílico. Por lo tanto existe un riesgo de intoxicación.

IMPORTANCIA CLINICA

La interacción esta documentada en términos farmacocinéticos, aunque es muy probable que no tenga una importancia clínica destacable. No obstante, en aquellos pacientes que estén tomando altas dosis de ácido acetilsalicílico, puede ser recomendable una reducción de la dosificación.

MECANISMO

La ranitidina reduce drásticamente la acidez del jugo gástrico. Cuando el pH gástrico asciende por encima de 3, la solubilidad del ácido acetilsalicílico aumenta considerablemente, y con ella la absorción gastrointestinal.

4.3.- RANITIDINA => ALCOHOL ETILICO

NATURALEZA DE LA INTERACCION

Existe potenciación de la acción del alcohol y existe riesgo de toxicidad en el paciente. La significación clínica de la interacción es potencialmente importante.

EFECTO PREVISIBLE

La administración conjunta de antisecretores gástricos con alcohol puede aumentar los niveles plasmáticos de alcohol. De ésta manera existe un riesgo de intoxicación etílica.

IMPORTANCIA CLINICA

La interacción está suficientemente documentada a nivel experimental. En cualquier caso, el uso de bebidas alcohólicas debe considerarse como contraindicado en estos pacientes.

MECANISMO

El efecto parece deberse a una reducción del metabolismo hepático de primer paso del alcohol, producida por los antisecretores gástricos. El hecho de que la ranitidina también incremente las tasas sanguíneas de alcohol puede interpretarse en el sentido de que la interacción no se debe tanto a un bloqueo enzimático, como quizá, a una reducción del flujo sanguíneo hepático, lo que limita la tasa de metabolización por este órgano.

EVIDENCIAS CLINICAS

Un grupo de 8 sujetos sanos fue tratado durante 7 días con cimetidina (1 g/día), ranitidina (30 mg/día) o placebo. A estos sujetos se les administró una solución de etanol al 20 % (0.8/kg). En los pacientes que habían recibido cimetidina, los niveles plasmáticos máximos de etanol fueron significativamente elevados (de 73 a 86 mg/dl: 18 % de aumento), así como el área bajo la curva concentración plasmática/tiempo, que paso de 304 a 350 mg/dl/hora (15 % de aumento). Ninguno de estos parámetros fueron afectados por la ranitidina (36)

Se administró una dosis oral de 0.3 g/kg de etanol a un conjunto de hombres sanos, antes y después de una semana de tratamiento con ranitidina (150 mg/12 h, 8 personas), cimetidina (400 + 600 mg/día, 6 personas) o famotidina (40

mg/día, 6 personas). Siete individuos con ranitidina recibieron alcohol tanto por vía oral como por vía IV. Tras el tratamiento antiulceroso, los niveles sanguíneos de alcohol aumentaron en un 92% con cimetidina, en un 29% con ranitidina y en un 8% con famotidina. El efecto fue similar cuando la administración del alcohol fue por vía IV (7)

4.4.- ALGEDRATO, ALUMINIO (FOSFATO), ALUMINIO-MAGNESIO (HIDROXIDO) Y CALCIO (HIDROXIDO) (antiácidos) => RANITIDINA

ACTIVIDAD FARMACOLOGICA

Se trata de antiácidos de acción sistémica que actúan a nivel local del tracto gastrointestinal. Se combinan con el ácido clorhídrico del estómago produciendo su neutralización total o parcial. De ésta forma se alivian los síntomas de hiperclorhidria y úlcera gastroduodenal, como ardor y dolor epigástrico (24).

NATURALEZA DE LA INTERACCION

Inhibición del efecto de la ranitidina. El significado clínico de la interacción es potencialmente importante, aunque no se han descrito efectos adversos. La interacción con algedrato ha sido ampliamente estudiada en clínica, mientras que la interacción con el aluminio ha sido descrita tan solo en casos aislados. Una de las medidas a tomar es modificar el intervalo de administración

EFECTO PREVISIBLE

La administración conjunta de antiácidos con ranitidina puede dar lugar a una reducción de la absorción oral de este último agente. Existe un riesgo de pérdida de control antiulceroso. Largas dosis de antiácidos de aluminio y magnesio pueden reducir la biodisponibilidad de la ranitidina (19)

IMPORTANCIA CLINICA

Aunque la interacción no parece presentar, en principio, una gran importancia; sin embargo, debido a que el efecto sobre la secreción gástrica depende de los niveles plasmáticos de ranitidina, se recomienda evitar el uso conjunto de esta con antiácidos, o al menos con altas dosis de estos.

MECANISMO

Se ha sugerido que el efecto de los antiácidos sobre el pH gástrico, daría lugar a un aumento del grado de ionización de la ranitidina, lo que haría que su absorción en el trato gastrointestinal fuese menor.

EVIDENCIAS CLINICAS

En un estudio sobre 6 sujetos sanos, la administración de ranitidina (150 mg) conjuntamente con un antiácido (30 ml de una suspensión de hidróxidos aluminico y magnésico), dio lugar a una reducción del máximo nivel plasmático y del área bajo la curva concentración plasmática vs. tiempo, de aproximadamente 1/3. La velocidad de eliminación de la ranitidina no fue afectada (31).

En 10 voluntarios sanos, la administración de 11 g de un antiácido conteniendo fosfato de aluminio, redujo la concentración máxima plasmática de ranitidina (150 mg, vía oral) en un 40% y el área bajo la curva concentración plasmática vs. tiempo en un 30% (20).

4.5 .-RANITIDINA => CIANOCOBALAMINA Y COBALAMINA

(VIT B12)

ACTIVIDADES FARMACOLOGICAS

La cianocobalamina (Vit B12) es una sustancia que contiene cobalto, producida por ciertos microorganismos como el *Streptomyces griseus*. Esta vitamina también se puede aislar del hígado. Su acción es idéntica a la del factor antianémico del hígado; ésta vitamina es esencial en la hematopoyesis, la

reproducción celular y síntesis de mielina. Se utiliza en anemia perniciosa, anemia macrolítica por deficiencia de vitamina B12 (26).

NATURALEZA DE LA INTERACCION

Inhibición del efecto de la vitamina. La significación clínica de la interacción es potencialmente importante. Una medida a tomar es modificar el intervalo de administración entre éstos dos fármacos. La producción de un factor intrínseco puede retardar la absorción de las cobalaminas (3).

EFECTO PREVISIBLE

La administración conjunta de antiseoretos gástricos con vitaminas B-12 puede dar lugar a una reducción de la absorción oral de la vitamina.

IMPORTANCIA CLINICA

Aunque la interacción es poco probable que tenga una importancia clínica destacable, cuando sea precisa la administración de suplementos vitamínicos con cobalaminas, se recomienda la administración parenteral.

MECANISMO

El pH gástrico parece ser un factor de importancia en el proceso de absorción de las vitaminas B-12. La modificación de la absorción oral de estas vitaminas no parece depender del factor intrínseco.

EVIDENCIAS CLINICAS

En un estudio sobre 9 pacientes y 4 voluntarios sanos, tratados con cimetidina (1 g), se observó que la absorción oral de cobalaminas descendió de 3,16 a 1,05 %. Asimismo, se pudo apreciar que con dosis de 400 mg de cimetidina este efecto no se producía. (43).

4.6 .-RANITIDINA => GLIBENCLAMIDA (hipoglucemiante)

ACTIVIDADES FARMACOLOGICAS

La glibenclamida es una hipoglucemiante oral, pertenece al grupo de las sulfonilureas, útiles para el tratamiento de diabetes mellitus que no puede controlarse sólo con la dieta.

NATURALEZA DE LA INTERACCION

Potenciación de la acción y toxicidad. La significación clínica de la interacción es importante y ampliamente estudiada en clínica .

EFECTO PREVISIBLE

La administración conjunta de ranitidina con determinados antidiabéticos orales puede dar lugar a un aumento de la actividad hipoglucemiante. Existiendo así un gran riesgo de hipoglucemia: aturdimiento, diaforesis, taquicardia, etc.

IMPORTANCIA CLINICA

Los datos clínicos recogidos en la literatura científica vienen a indicar la posible existencia de interacción entre ranitidina y glipizida, y quizás también con glibenclamida. En relación con glipizida, se han observado datos que sugieren alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, en tanto que con glibenclamida sólo se ha registrado algún caso aislado de hipoglucemia no asociada a la alteración de la farmacocinética del fármaco antidiabético. Hasta que se determine cuál es el o los mecanismos de esta posible interacción . Es imposible predecir si ésta puede ser generalizable al resto de los antidiabéticos, o bien sólo es específica para algunos derivados. Por todo lo anterior, deberá vigilarse estrechamente a los pacientes tratados con este tipo de asociaciones, determinando frecuentemente la glucemia.

MECANISMO

Desconocido. Se ha sugerido una alteración en la absorción oral de glipizida, que sería facilitada por el incremento del pH gástrico producido por ranitidina. También se ha especulado sobre el posible efecto hipoglucemiante intrínseco de ranitidina, aunque no existen hasta el momento datos concluyentes al respecto.

EVIDENCIA CLINICA

En un estudio sobre seis pacientes diabéticos (de tipo no insulino-dependiente) tratados con glipizida (2,5-30 mg/día) durante al menos dos meses, la administración de ranitidina (150 mg/día) incrementó la biodisponibilidad oral de glipizida en un 30%, lo cual fue asociado a un descenso del 20% en la glucemia postprandial observado en los pacientes. (27)

Lee describe el caso de un paciente diabético estabilizado anteriormente con glibenclamida (5 mg/día), que experimentó un episodio grave de hipoglucemia seis días después de comenzar un tratamiento con ranitidina (300 mg/día).

4.7.- RANITIDINA => METOPROLOL (Antihipertensivo)

ACTIVIDADES FARMACOLOGICAS

El metoprolol es un antihipertensivo beta bloqueador de los receptores adrenérgicos, que actúa de preferencia en los receptores localizados en el músculo cardiaco. Se utiliza en el tratamiento de la hipertensión, sólo o con otros fármacos antihipertensores ó diuréticos tiacídicos (26).

NATURALEZA DE LA INTERACCION

La ranitidina no afecta la disposición del atenolol y propanolol, pero probablemente puede afectar otros beta bloqueadores como el metoprolol, existe alguna evidencia de que su cinética puede ser alterada por la ranitidina.

MECANISMO

No establecido.

IMPORTANCIA CLINICA

Se debe tener especial precaución en pacientes que utilizan al mismo tiempo ranitidina y beta bloqueadores, en pacientes que reciben metoprolol y ranitidina se debe monitorear el incremento del efecto del beta bloqueador , para evitar un estado marcado de hipotensión en el paciente (19).

EVIDENCIAS CLINICAS

En ciertos pacientes que recibieron 300 mg/día de ranitidina , incrementaron substancialmente sus concentraciones plasmáticas de metoprolol (200 mg/día por una semana). En otro estudio las concentraciones máximas en plasma de metoprolol incrementaron por el efecto de la ranitidina y hubo cambios en el aclaramiento, posiblemente cambios en la absorción ó en la proteína que transporta al metoprolol (19).

4.8.- RANITIDINA => CEFPODOXIMA PROXETIL (cefalosporina)

ACTIVIDADES FARMACOLOGICAS

Es un antibiótico semisintético derivado de los cultivos de Cephalosporium acremonium . Su acción es principalmente bactericida ya que afectan la formación de la pared celular bacteriana. Es de amplio espectro y más efectiva contra bacterias gram positivas. Se utiliza en infecciones de tracto respiratorio, de la piel, de tejidos blandos y tracto genitourinario (26).

NATURALEZA DE LA INTERACCION

Las concentraciones en suero de cefpodoxima proxetil y axetil son reducidas por la administración concomitante de agentes que incrementan el pH gástrico.

MECANISMO

El incremento del pH gástrico producido por la ranitidina reduce la absorción de la cefpodoxima.

IMPORTANCIA CLINICA

Es importante determinar clínicamente la importancia de éstos cambios en la farmacocinética de la cefalosporina, como los cambios en la concentración plasmática en pacientes que reciben fármacos que incrementan el pH gástrico , como los beta bloqueadores H₂ ranitidina , cimetidina y famotidina (19).

EVIDENCIA CLINICA

En un estudio 27 pacientes recibieron dos tabletas de 200 mg de cefpodoxima proxetil seguido de una administración de 150 mg. de ranitidina El área bajo la curva de concentración vs. tiempo mostró una reducción del 29 % de la cefalosporina después de la administración de la ranitidina (19).

4.9.- RANITIDINA => MORFINA (analgésico narcótico)

ACTIVIDADES FARMACOLOGICAS

La morfina es un analgésico narcótico, efectivo contra dolores severos. Se utiliza en medicación pre y postoperatoria (10). Es un potente analgésico con acción agonista competitiva. Util para tratar dolor severo agudo, dolor relacionado con cáncer, para reducir la actividad peristáltica gastrointestinal (46)

NATURALEZA DE LA INTERACCION

La combinación de ranitidina y morfina puede tener como resultado una confusión y desorientación en el paciente, pero la importancia clínica de ésta interacción no ha sido establecida . (19)

Se ha reportado confusión, depresión respiratoria severa en algunos pacientes que reciben ambos fármacos (46).

IMPORTANCIA CLINICA

Es indispensable tener más información disponible y monitorear los efectos adversos en los pacientes que utilizan conjuntamente ranitidina y morfina.

MECANISMO

No establecido

EVIDENCIA CLINICA

Un hombre de 42 años con cáncer terminal de laringe recibió vía IV 150 mg de ranitidina cada 8 h. Posteriormente una infusión de morfina de 500 mg/día. La administración de la ranitidina fue asociada con confusión, agitación y desorientación. En tres ocasiones los síntomas mejoraron al discontinuar ó interrumpir la ranitidina. La relativa habilidad de los antagonistas de receptores H₂ con analgésicos narcóticos no se conoce aún (19).

4.10.- RANITIDINA => PROCAINAMIDA (antiarrítmico)

ACTIVIDADES FARMACOLOGICAS

Antiarrítmico con acción similar a la quinidina . Inhibe la entrada de sodio en la célula (canales rápidos) y prolonga el tiempo de recuperación post-repolarización Alarga el período refractario y la duración del potencial de acción de aurícula y ventrículo. Disminuye automatismo, excitabilidad, velocidad de conducción y contractilidad miocárdicas. Posee efecto anticolinérgico. Se utiliza en casos de arritmias auriculares y ventriculares (fibrilación auricular, taquicardia paroxística auricular, extrasistolia ventricular y taquicardia ventricular).

NATURALEZA DE LA INTERACCION

La ranitidina causa un pequeño incremento en la concentración plasmática de la procainamida en algunos pacientes

MECANISMO

La ranitidina interfiere con la secreción renal tubular de la procainamida y puede reducir la absorción del mismo (19).

Administrado con hipotensores potencia su efecto. Los bloqueadores de H₂ (cimetidina y ranitidina), especialmente el primero inhiben la secreción tubular renal de procainamida pudiendo aumentar su nivel. Prolonga los efectos de los relajantes musculares despolarizantes y no-despolarizantes.

Somoyi y colaboradores observaron en un estudio en pacientes que reciben 150 mg. de ranitidina, que es afectada la farmacocinética de la procainamida. Grandes dosis de ranitidina reducen la absorción de la procainamida de un 10 a 24%. La concentración plasmática de procainamida y N-acetilprocainamida incrementa significativamente, en cambio el aclaramiento renal de la procainamida disminuye en un periodo de 2 a 10 h. Y del N-acetilprocainamida disminuye de 6 a 8 h. Esta reducción del aclaramiento renal es probablemente mediado por competición en el túbulo renal proximal del transporte catiónico. Durante la administración de ranitidina el pH urinario incrementa .4 unidades (40)

IMPORTANCIA CLINICA

Los pacientes que reciben procainamida, requieren un ajuste de dosis cuando la ranitidina es adicionada a su régimen de terapia.

Debido a las complicaciones clínicas, se recomienda reducir la dosis de procainamida en pacientes que tienen concentraciones elevadas de ranitidina en plasma (40).

Ante una sobredosificación pueden aparecer hipotensión y arritmias, fibrilación ventricular. Letargia, confusión, nauseas y vómitos. En éste caso detener la perfusión del fármaco y iniciar tratamiento sintomático y de soporte. El nivel tóxico en suero es mayor a 16 µg/ml.

requieren una reducción de ácido gástrico (19).

MECANISMO

El efecto antibacteriano de los antibióticos como la quinolona está basado en la quelación de iones magnesio. Los antiácidos contienen magnesio y aluminio, y éstos iones se unen con las quinolonas, dando como resultado un decremento en la biodisponibilidad de éstos antibióticos. El mecanismo de interacción con la ranitidina no está establecido (19).

EVIDENCIA CLINICA

La ranitidina no afecta en la absorción de la enoxacina pero se ha reportado que causa de un 25 a 40 % de reducción e la biodisponibilidad de la enoxacina.. La reacidificación del estómago puede evitar ésta interacción (19)

4.12.- SUCRALFATO => RANITIDINA

ACTIVIDADES FARMACOLOGICAS

El sucralfato es un protector mucosal utilizado en el tratamiento de úlcera gástrica y duodenal y esofagitis (46).

NATURALEZA DE LA INTERACCION

Tratamientos largos de sucralfato pueden reducir la biodisponibilidad de la ranitidina. Se ha demostrado que fármacos capaces de reducir el pH gástrico , como la ranitidina , pueden interferir en la unión del sucralfato hacia el tejido ulcerado, evidencias experimentales no sugieren algún mecanismo.

IMPORTANCIA CLINICA

Aún no existe una evidencia de que el uso combinado de ranitidina y sucralfato es más eficaz que utilizar cualquiera de los dos fármacos solos, el costo sería incrementado y también el riesgo en la aparición de reacciones adversas Pero se sugiere un uso más racional de la combinación de antagonistas H2 con sucralfato (19).

EVIDENCIA CLINICA

En un estudio se administró 150 mg. de ranitidina a 12 pacientes y 2 mg. de sucralfato y se observó que la biodisponibilidad de la ranitidina se redujo en un 29%. La importancia clínica de ésta interacción no ha sido establecida

4.13.- RANITIDINA => TRIAMTERENO (diurético)

ACTIVIDADES FARMACOLOGICAS

El triamtereno es un diurético ahorrador de potasio. Se utiliza en el control de edema en falla cardiaca, en cirrosis del hígado ó síndrome nefrótico, también se utiliza en edema premenstrual. En combinación con hidroclorotiazida es también indicado en hipertensión moderada (46).

NATURALEZA DE LA INTERACCION

La ranitidina puede disminuir significativamente la respuesta del triamtereno, pero no se ve afectada la capacidad de ahorrador de potasio de éste potente diurético.

IMPORTANCIA CLINICA

Los pacientes que reciben en su terapia ranitidina y triamtereno deben ser monitoreados para evitar una disminución en el efecto del diurético. Un incremento del pH gástrico puede reducir la absorción del triamtereno, y otros antagonistas H₂, como la cimetidina pueden reducir la concentración plasmática del diurético(19).

MECANISMO

La vía metabólica del triamtereno involucra la formación de p-hidroxitriamtereno, el cual es conjugado y pasa a su forma activa de sulfato de p-hidroxitriamtereno. Los N-glucuronidos de triamtereno son excretados en la bilis (46). La ranitidina reduce el aclaramiento renal y metabólico, lo cual puede incrementar la concentración en plasma del diurético. Además la ranitidina puede reducir la absorción del triamtereno, lo cual puede dar como resultado un decremento en la concentración plasmática del diurético

Estos efectos pueden causar una reducción inducida por la ranitidina en el metabolismo del triamtereno, así como una inhibición del transporte renal y hepático, además de reducir la solubilidad del diurético al proporcionar un medio alcalino en el estómago después de una administración de ranitidina (19).

EVIDENCIAS CLINICAS

La coadministración de ranitidina y triamtereno dá como resultado una reducción del 51% del aclaramiento renal del diurético. Por otro lado la ranitidina puede reducir el metabolismo del triamtereno en un 21%. El efecto de la disminución de concentraciones plasmáticas del triamtereno está asociado con una baja reducción en la excreción urinaria de sodio (19).

4.14 .- RANITIDINA => TEOFILINA

ACTIVIDADES FARMACOLOGICAS

La teofilina relaja los músculos lisos de los bronquios y de los vasos sanguíneos pulmonares. También estimulan el Sistema Nervioso Central. Se utiliza en el alivio del asma bronquial agudo, broncoespasmos reversibles asociados con bronquitis crónica y efisema (46).

NATURALEZA DE LA INTERACCION

Se han reportado pocos casos en donde la ranitidina induce toxicidad de la teofilina, algunos estudios han mostrado que la ranitidina tiene un efecto mínimo en la eliminación de la teofilina.

MECANISMO

No establecido

EVIDENCIA CLINICA

La ranitidina ha mostrado incrementar los niveles plasmáticos de teofilina en algunos casos. Sin embargo en un estudio 30 adultos recibieron teofilina en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y ranitidina 150 mg dos veces al día por siete días y no se vio afectada la concentración de plasma de teofilina (19).

V.- INTERACCIONES FARMACOLOGICAS DEL OMEPRAZOL

Inhibidores de la bomba de ácido gástrico (protones).-

Las células parietales segregan ácido por medio de una bomba de membrana llamada H^+ , K^+ ATPasa, que intercambia iones H^+ por iones K^+ . Esta bomba de protones puede ser inhibida por una nueva familia de drogas: Los benzimidazoles sustituidos. El sitio de acción de esto involucra el proceso en la etapa final de la producción del ácido (29,42).

Así inhiben la secreción de ácido ya sea basal o estimulada. Son singularmente efectivos para suprimir secreciones gástricas ácidas y con ellos se puede lograr una virtual aclorhidria "in vivo". Son efectivos por vía oral e intravenosa con una prolongada duración de acción y son bien tolerados.

Como ejemplo de este tipo de droga se reporta el Omeprazol. Este compuesto bloquea la secreción gástrica ácida por inhibición de la $H(+)/K(+)$ ATPasa en la superficie secretora de la membrana de las células parietales. Es un benzimidazol sustituido extensamente metabolizado en el hígado a hidroxiomeprazol y omeprazol sulfonado(23). Aunque la droga se elimina del plasma en pocas horas, inhibe la secreción ácida in vivo por más tiempo. Aparentemente esto se debe a que el Omeprazol se concentra en las células parietales. Los niveles de gastrina aumentan en las dos primeras semanas de tratamiento y retornan a los niveles normales después de 1-2 semanas de suprimirlo.

En pacientes con úlcera duodenal una sola dosis oral de Omeprazol causa una reducción más marcada de la secreción diaria de ácido gástrico que la obtenida con la administración de Cimetidina o Ranitidina 2 ó 4 veces al día respectivamente.

El omeprazol es un antiulceroso de tipo benzimidazólico, con una intensa acción antisecretora ácida gástrica. Actúa bloqueando la bomba de hidrogeniones en las células parietales del estómago, reduciendo la secreción ácida inducida por cualquier tipo de estimulación (histaminérgica, gastrinérgica o colinérgica).

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

A continuación se presentan los fármacos que interaccionan farmacológicamente con el omeprazol, así como sus posibles mecanismos y el efecto clínico que tienen estas interacciones. El omeprazol inhibe fármacos metabolizados por el sistema hepático microsomal mono-oxidasa P450 y por lo tanto interfiere con la eliminación de fármacos que son metabolizados por este sistema.

Por su efecto inhibitor del citocromo P450 (dosis dependiente), los fármacos metabolizados por esta vía pueden ver alterada su biodisponibilidad (diazepam, fenitoína, warfarina). Al aumentar el pH gástrico pueden interferir en la absorción de algunos fármacos (ampicilina, ketoconazol), como lo analizaremos posteriormente.

5.1.- OMEPRAZOL => CIANOCOBALAMINA (vitamina B12)

ACTIVIDADES FARMACOLOGICAS

La cianocobalamina (Vit B12) es una sustancia que contiene cobalto, producida por ciertos microorganismos como el *Streptomyces griseus*. Esta vitamina también se puede aislar del hígado. Su acción es idéntica a la del factor antianémico del hígado; esta vitamina es esencial en la hematopoyesis,

la reproducción celular y síntesis de mielina. Se utiliza en anemia perniciosa, anemia macrolítica por deficiencia de vitamina B12 (26).

NATURALEZA DE LA INTERACCION

Inhibición del efecto con significación clínica, es una interacción potencialmente importante, aunque no se han descrito efectos adversos. Las medidas a tomar para evitar ésta interacción puede ser modificar el intervalo de administración

EFEECTO PREVISIBLE

La administración conjunta de antisecretores gástricos con vitaminas B-12 puede dar lugar a una reducción de la absorción oral de la vitamina.

IMPORTANCIA CLINICA

Aunque la interacción es poco probable que tenga una importancia clínica destacable, cuando se precisa la administración de suplementos vitamínicos con cobalaminas, se recomienda la administración parenteral.

MECANISMO

El pH gástrico parece ser un factor de importancia en el proceso de absorción de las vitaminas B-12. La modificación de la absorción oral de estas vitaminas no parece depender del factor intrínseco

EVIDENCIAS CLINICAS

Diez sujetos sanos voluntarios participaron en un test modificado de Schilling (cianocobalamina ligada a proteína). Cinco de ellos fueron asignados aleatoriamente a tomar 20 o 40 mg de omeprazol y dos semanas después se repitió el test. En los participantes que tomaron omeprazol 20 mg, la absorción de cianocobalamina se redujo de un 3,2% a un 0,9%, y en los que tomaron 40 mg la absorción fue reducida hasta un 0,4%. (28).

5.2 - OMEPRAZOL <=> CLARITROMICINA (antibiótico macrolido)

ACTIVIDADES FARMACOLÓGICAS

La claritromicina es un antibacteriano anti-gram positivos , pertenece al grupo de loa macrólidos , es un antibacteriano bacteriostático.

NATURALEZA DE LA INTERACCION

Potenciación de la acción y la toxicidad de ambos fármacos , la significación clínica de la interacción es poco importante, aunque ha sido ampliamente estudiada en clínica.

EFECTO PREVISIBLE

La administración conjunta de antibióticos macrólidos con omeprazol puede dar lugar a una acumulación orgánica de ambos medicamentos. Por lo tanto existe un riesgo de manifestaciones tóxica en el paciente.

IMPORTANCIA CLINICA

La interacción ha sido constatada en términos farmacocinéticos, habiéndose descrito un aumento de la biodisponibilidad del omeprazol del 90%, y de la claritromicina del 15%. Atendiendo a estas circunstancias, esta interacción puede ser empleada con fines terapéuticos, en el tratamiento de la úlcera péptica. No obstante se sugiere un control clínico de los pacientes, pudiendo ser conveniente una reducción de la dosis de omeprazol.

MECANISMO

Posible reducción del metabolismo hepático del omeprazol, como consecuencia del efecto inhibitor enzimático de la claritromicina. También existe un incremento de la absorción oral de claritromicina, de origen desconocido.

EVIDENCIAS CLINICAS

En un estudio, realizado sobre 20 voluntarios sanos, se les administró omeprazol (40 mg/día) y claritromicina (1,5 g/día), conjuntamente o por separado, durante un período de seis días. La claritromicina incrementó la biodisponibilidad media del omeprazol en un 91% (de 3,3 a 6,3 µg.h/ml), pero no modificó el efecto sobre el pH gástrico. Por su parte, la biodisponibilidad de la claritromicina aumentó en un 15,3% (de 22,9 a 26,4 µg.h/ml) (16)

5.3. OMEPRAZOL => CLORAZEPATO DIPOTASICO(Benzodiazepina)

ACTIVIDADES FARMACOLOGICAS

El clorazepato dipotásico es un ansiolítico que contiene en su estructura un núcleo de benzodiazepina es también hipnótico agonista . Esta indicado en el alivio de la ansiedad, en el tratamiento de insomnio, en premedicación anestésica y para el control de convulsiones (46).

NATURALEZA DE LA INTERACCION

Potenciación de la acción y la toxicidad de la benzodiazepina .La significación clínica de la interacción es potencialmente importante, aunque no se han descrito efectos adversos. Ha sido ampliamente estudiada en clínica

EFECTO PREVISIBLE

La administración conjunta de omeprazol con ciertas benzodiazepinas puede dar lugar a un aumento de los niveles plasmáticos de estas últimas, con el consiguiente riesgo de intoxicación.

IMPORTANCIA CLINICA

La interacción está documentada cinética y toxicológicamente. En cualquier caso, podría observarse un incremento de la duración de los efectos benzodiazepínicos, evitable fácilmente mediante el empleo de derivados no metabolizables vía citocromo P-450, como el lorazepam, oxazepam, etc. Se ha observado la existencia de dos fenotipos metabolizadores del omeprazol.

MECANISMO

En el metabolismo del clorazepato, éste es convertido en el estómago en el metabolito activo desmetildiazepam. Este es convertido por hidroxilación en oxacepam, éste es activo pero tiene un tiempo de vida media relativamente corto. Después es conjugado con el ácido glucurónico y es eliminado en la orina (46).

El mecanismo es la posible inhibición de éste metabolismo hepático del derivado benzodiazepínico, por parte de omeprazol, como consecuencia del bloqueo selectivo del citocromo P-450, implicado en numerosas reacciones de óxido-reducción desarrolladas en los procesos de desintoxicación hepática.

EVIDENCIAS CLINICAS

En un estudio sobre 8 sujetos sanos a los que se administró diazepam (0.1 mg/kg) por vía IV dos semanas antes y una semana después de iniciar un tratamiento con omeprazol (40 mg/día) de 9 días de duración. Se observó que el aclaramiento plasmático total del diazepam se reducía en un 54%, aumentando la semivida de eliminación en un 130% (15).

5.4 .-OMEPRAZOL => DIAZEPAM (benzodiazepina)

ACTIVIDADES FARMACOLOGICAS

El diazepam Es extensamente utilizado como ansiolítico y sedante, cuyo mayor metabolito producto de la N-desmetilación es el desmetildiazepam. Esto depende de la variabilidad individual en el metabolismo del diazepam dependiendo de la edad, embarazo, obesidad, enfermedad hepática y del consumo de éstos fármacos (5).

NATURALEZA DE LA INTERACCION

Potenciación de la acción del diazepam y toxicidad del mismo.. La significación clínica de la interacción es potencialmente importante, aunque no se han descrito efectos adversos Es ampliamente estudiada en clínica

EFECTO PREVISIBLE

El omeprazol incrementa la concentración plasmática del diazepam, el efecto de ésta interacción en la respuesta del diazepam no ha sido establecida (19). La administración conjunta de omeprazol con ciertas benzodiazepinas, como el diazepam puede dar lugar a un aumento de los niveles plasmáticos de estas últimas, con el consiguiente riesgo de intoxicación.

IMPORTANCIA CLINICA

La interacción está documentada cinética y toxicológicamente. En cualquier caso, podría observarse un incremento de la duración de los efectos benzodiazepínicos del diazepam, esto es evitable fácilmente mediante el empleo de derivados no metabolizables vía citocromo P-450, como el lorazepam, oxazepam, etc. Se ha observado la existencia de dos fenotipos metabolizadores del omeprazol.

MECANISMO

Posible inhibición del metabolismo hepático del derivado benzodiazepínico, por parte de omeprazol, como consecuencia del bloqueo selectivo del citocromo P-450, implicado en numerosas reacciones de óxido-reducción desarrolladas en los procesos de desintoxicación hepática (19)

EVIDENCIAS CLINICAS

En un estudio sobre 8 sujetos sanos a los que se administró diazepam (0.1 mg/kg) por vía IV dos semanas antes y una semana después de iniciar un tratamiento con omeprazol (40 mg/día) de 9 días de duración. Se observó que el aclaramiento plasmático total del diazepam se reducía en un 54%, aumentando la semivida de eliminación en un 130% (15).

En otro estudio sobre 10 pacientes, se les administró una dosis IV de diazepam (0.1 mg/kg.) antes y después de un tratamiento con omeprazol oral (20 mg/día) de una semana de duración. Al final de la misma, se observó una reducción del 26% en el aclaramiento total del diazepam en los pacientes metabolizadores rápidos de omeprazol, pero no se observó ninguna variación en los metabolizadores lentos (1).

Otro autor describe el caso de sendos pacientes tratados con triazolam y flurazepam que experimentaron alteraciones psicomotrices (dificultad para caminar), pocos días después de haber iniciado un tratamiento con omeprazol. Estos trastornos desaparecieron tras suspender el empleo de omeprazol (29).

Se analizó la respuesta en nueve pacientes a los cuales se les administró intravenosamente una dosis de 0.1 mg/kg. de diazepam y después 40 mg/día de omeprazol por siete días. EL omeprazol reduce el aclaramiento del diazepam en un 54% e incrementa la vida media de la fenitoína en un 130%. La concentración plasmática del desmetildiazepam, el mayor metabolito del diazepam, incrementa en un 34 % después de tomar omeprazol, éstos cambios farmacocinéticos incrementan la actividad del diazepam en el paciente (19).

Recientemente se ha mostrado que el diazepam es metabolizado in vivo por el citocromo P450, así la producción del desmetildiazepam es mediado principalmente por el éste sistema; Joseph C. y sus colaboradores observaron que ciertas personas de raza blanca (chinos) son metabolizadores lentos ó metabolizan poco la mefenitoína y al diazepam, lo cual disminuye el aclaramiento del diazepam y prolonga el tiempo de vida media así como su eliminación. Al administrar conjuntamente omeprazol se observó en éstas personas un incremento en las concentraciones plasmáticas del desmetildiazepam en un 42%, retardando la eliminación del desmetildiazepam. En este estudio se desmostró que el omeprazol inhibe el aclaramiento del diazepam en un 38% y retarda la eliminación, posiblemente por unirse al citocromo P450. (5).

Fig. 14 .- COMPARACION DE INDICES FARMACOCINETICOS DEL DIAZEPAM EN PACIENTES VOLUNTARIOS DESPUES DE UN TRATAMIENTO CON OMEPRAZOL (15)

	Antes de omeprazol	Después de omeprazol
Tiempo de vida media (h)	36.9	85
Aclaramiento total de plasma (ml/h/kg)	22.4	10.1
Vol. De distribución (mg/kg)	1017	1016

5.5 .- OMEPRAZOL => DISULFIRAM

ACTIVIDADES FARMACOLOGICAS

Es un medicamento útil en el tratamiento de la enfermedad del alcoholismo. Causando gran hipersensibilidad al alcohol. Al parecer la reacción tóxica se debe a la inhibición de las enzimas hepáticas que participan en la degradación normal del alcohol. Cuando ambos están en el organismo se acumula acetaldehído en la sangre (26).

NATURALEZA DE LA INTERACCION

Potenciación de la acción y toxicidad. La significación clínica de la interacción es importante, aunque sólo descrita en casos aislados.

EFECTO PREVISIBLE

La administración conjunta de disulfiram con omeprazol puede dar lugar a un incremento de los niveles séricos de disulfiram. Significando esto un riesgo de manifestaciones tóxicas

IMPORTANCIA CLINICA

La interacción ha sido constatada en términos clínicos, habiéndose descrito síntomas graves de intoxicación por disulfiram (confusión mental, rigidez muscular, etc.). Algunos pacientes han desarrollado confusión y desorientación (19).

Por otro lado, la recuperación de los síntomas puede ser bastante lenta (3 a 7 días). Por lo tanto es importante evitar ésta interacción.

MECANISMO

No establecido. El disulfiram y el omeprazol inhiben el metabolismo hepático de otros fármacos, probablemente el metabolismo de uno u el otro agente es inhibido por el otro (19).

Otro autor describe la posible inhibición del metabolismo hepático del disulfiram, por parte del omeprazol, como consecuencia del bloqueo del citocromo P-450.

EVIDENCIAS CLINICAS

Un paciente tratado con disulfiram comenzó un tratamiento con omeprazol (40 mg/día, oral). Al cabo de 9 días de tratamiento conjunto, el paciente comenzó a experimentar confusión mental, que obligó a la hospitalización del paciente. Durante las siguientes 60 h el paciente mostró rigidez muscular de tipo catatónico. Tras suspender los tratamientos, desaparecieron todos los síntomas al cabo de una semana. Al reinstaurar el tratamiento, el paciente mostró confusión y desorientación a las 72 h. Tres días después de suspender el tratamiento desaparecieron los síntomas (18).

Un paciente crónico es tratado con disulfiram 500 mg/día y recibe una terapia de omeprazol, cinco días después fue hospitalizado por confusión y desorientación que se fue desarrollando gradualmente hasta el noveno día a pesar de que el omeprazol y el disulfiram fueron descontinuados en el momento de la admisión del paciente al hospital, el paciente desarrolló rigidez muscular y una respuesta verbal confusa. Se requieren estudios posteriores para determinar el mecanismo de ésta interacción potencial tan importante clínicamente, ya que es un aviso de alerta por los efectos psiquiátricos observados (19).

5.6.- OMEPRAZOL => FENITOINA

ACTIVIDADES FARMACOLOGICAS

La fenitoína es un medicamento antiepiléptico y antiaritmico. Indicado en el tratamiento profiláctico de epilepsias, convulsiones, arritmias cardiacas y migraña (46).

NATURALEZA DE LA INTERACCION

Potenciación de la acción y toxicidad de la fenitoína. La significación clínica de la interacción es importante, aunque sólo descrita en casos aislados.

Medidas a tomar . Ajustar la dosis de fenitoína en algunos casos (19).

EFECTO PREVISIBLE

La administración conjunta de omeprazol y de fenitoína puede dar lugar a un aumento de los niveles plasmáticos de fenitoína. Lo cual significa que existe un riesgo de intoxicación fenitoínica en el paciente.

También el efecto hipotensor de la fenitoína puede ser aumentado y representar un riesgo para la salud del paciente.

Se ha observado que el omeprazol incrementa la concentración plasmática en pacientes que reciben dosis orales o intravenosas de fenitoína, pero la importancia de la interacción en pacientes con terapia crónica de fenitoína no ha sido establecido (19)

MECANISMO

El omeprazol es un inhibidor del citocromo P-450, implicado en el metabolismo hepático de la fenitoína. Por consiguiente, puede producir una acumulación orgánica de fenitoína.

Dave Seggato reporta que el omeprazol inhibe el metabolismo hepático de la fenitoína. Por lo tanto es conveniente monitorear a los pacientes que reciben éstos fármacos concomitantemente (10).

IMPORTANCIA CLINICA

La interacción está perfectamente documentada en el plano farmacocinético, con incrementos moderados de los niveles plasmáticos de fenitoína. No es probable que estos incrementos lleguen a tener repercusiones clínicas notables, aunque en algunos pacientes tratados con dosis elevadas podría ocurrir alguna manifestación tóxica. Por otro lado, en algunos pacientes se han registrado elevaciones muy importantes en los niveles de fenitoína.

EVIDENCIAS CLINICAS

En un estudio sobre 10 sujetos a los que se administró 40 mg de omeprazol o placebo por vía oral durante 9 días, se administró al séptimo fenitoína (300 mg/día, oral). A los dos días de tratamiento conjunto, el área concentración plasmática/tiempo de la fenitoína había aumentado en un 19%, mientras que la semivida de eliminación lo había hecho en un 20%. En uno de los sujetos se observó un incremento del 100% (35).

En otro estudio sobre 8 sujetos a los que se administró una infusión IV de 250 mg de fenitoína dos semanas antes y una semana después de haberse iniciado un tratamiento con omeprazol oral (40 mg, una vez al día) durante ocho días. Se observó una reducción del aclaramiento de la fenitoína en todos los sujetos del 15%. Asimismo, la semivida plasmática de la fenitoína aumentó en un 27%. (15).

Ocho pacientes que recibieron una dosis de 250 mg de fenitoína intravenosamente y después 40 mg/día de omeprazol por siete días, mostraron que el omeprazol reduce el aclaramiento de la fenitoína en un 15%, y se observó que la concentración de fenitoína incrementó en un 25% en presencia del omeprazol. (19)

5.7. - OMEPRAZOL => FLURAZEPAM Y TRIAZOLAM

(Benzodiazepinas)

ACTIVIDADES FARMACOLOGICAS

El flurazepam y el triazolam son benzodiazepinas utilizadas como un ansiolíticos. El flurazepam se utiliza solamente como hipnótico (10) Indicados en ansiedad, tensión, agitación, irritabilidad e insomnio (26).

NATURALEZA DE LA INTERACCION

Potenciación de la acción y toxicidad de las benzodiazepinas . La interacción que se presenta es de importante significación clínica y ha sido estudiada en la clínica

EFECTO PREVISIBLE

La administración conjunta de omeprazol con ciertas benzodiazepinas como el flurazepam y el triazolam pueden dar lugar a un aumento de los niveles plasmáticos de estas últimas, con el consiguiente riesgo de intoxicación.

IMPORTANCIA CLINICA

La interacción está documentada cinética y toxicológicamente. En cualquier caso, podría observarse un incremento de la duración de los efectos benzodiazepínicos, evitable fácilmente mediante el empleo de derivados no metabolizables vía citocromo P-450, como el lorazepam, oxazepam, etc. Se ha observado la existencia de dos fenotipos metabolizadores del omeprazol.

MECANISMO

Posible inhibición del metabolismo hepático del derivado benzodiazepínico, por parte de omeprazol, como consecuencia del bloqueo selectivo del citocromo P-450, implicado en numerosas reacciones de óxido-reducción desarrolladas en los procesos de desintoxicación hepática.

EVIDENCIAS CLINICAS

Massó describe el caso de ciertos pacientes tratados con triazolam y flurazepam que experimentaron alteraciones psicomotrices (dificultad para caminar), pocos días después de haber iniciado un tratamiento con omeprazol. Estos trastornos desaparecieron tras suspender el empleo de omeprazol (29).

5.8.- OMEPRAZOL => WARFARINA (Anticoagulante oral)

ACTIVIDADES FARMACOLOGICAS

La warfarina es un hipoprotrombinémico, anticoagulante oral.

NATURALEZA DE LA INTERACCION

Potenciación de la acción del anticoagulante y toxicidad. La significación clínica de la interacción es importante y ampliamente estudiada en la clínica.

EFEECTO PREVISIBLE

La administración conjunta de omeprazol con anticoagulantes orales puede dar lugar a una reducción de la eliminación del anticoagulante. Riesgo de hemorragia

IMPORTANCIA CLINICA

El omeprazol incrementa significativamente la respuesta hipoprotrombinémica de la warfarina en varios pacientes, pero la frecuencia con que se presenta éste incremento importantemente clínico no ha sido establecido. (19)

Se han descrito varios casos de potenciación del efecto hipoprotrombinémico de warfarina. La interacción está, por tanto, perfectamente establecida en términos clínicos. Posiblemente, la mejor opción es sustituir omeprazol por otro fármaco antiulceroso. Si ello no fuera posible, deberá controlarse con frecuencia la coagulabilidad sanguínea, siendo precisa, probablemente, una reducción de la dosis de anticoagulante.

MECANISMO

Posible inhibición del metabolismo hepático del anticoagulante, por parte de omeprazol (19). Este fármaco parece afectar más intensamente al metabolismo hepático del isómero R de warfarina (R-warfarina), que es 3-6 veces menos activo como anticoagulante que S-warfarina. La vida media de la warfarina es prolongada en pacientes tratados con omeprazol. Estudios *in vitro* han mostrado que el omeprazol inhibe el metabolismo de la cumarina, 7-toxicumarina (19).

EVIDENCIAS CLINICAS

En un estudio, realizado sobre 21 voluntarios sanos, la administración de omeprazol (20 mg/día) con warfarina (en dosis individualizadas) durante dos semanas causó un ligero incremento de los niveles sanguíneos de (R)-warfarina, sin afectar a los de (S)-warfarina. Se observó un ligero incremento de la actividad hipoprotrombinémica, medida en términos de Thrombotest. (15).

Ahmad describe la aparición de hematomas y hematuria, con un tiempo de protrombina de 48 segundos (cuatro veces superior al normal) en un hombre estabilizado con warfarina (5 mg/día), tras dos semanas de tratamiento con omeprazol (20 mg/día) Tras suspender la administración de warfarina, se tardaron cinco días en normalizar el tiempo de protrombina. Después de esto, se reinstauró la terapia con warfarina, con dosis de 2 mg/día, manteniéndose el tiempo de protrombina en los límites fisiológicos (41) .

El omeprazol produce un incremento significativo (12%) en las concentraciones plasmáticas del potente enantiómero de la warfarina, R-warfarina, pero no afecta significativamente al enantiómero más activo S-warfarina.(19)

5.9.- OMEPRAZOL => KETOCONAZOL (antifúngico)

ACTIVIDADES FARMACOLOGICAS

El ketoconazol pertenece al grupo de los azoles. Es un antimicótico de amplio espectro de acción sistémica

EFECTO PREVISIBLE

Inhibición del efecto, es una interacción con importancia clínica debido a que aumenta el efecto del ketoconazol.

IMPORTANCIA CLINICA

La admnistración conjunta de ketoconazol y omeprazol puede aumentar la absorción de éste último. El ketoconazol requiere un pH ácido y es más efectivo con el pH producido en pacientes tratados con omeprazol

MECANISMO

El pH ácido producido por la administración del omeprazol, aumenta la absorción del ketoconazol.

EVIDENCIAS

En un estudio sobre el efecto de una bebida acidificante pH= 2.5 (Coca-cola) en la absorción del ketoconazol en presencia de omeprazol indujo aclorhidria en nueve sujetos de entre 22 y 41 años de edad que recibieron una tableta oral de ketoconazol 200 mg y 60 mg. de omeprazol con coca-cola. Se mostró que la absorción del ketoconazol es reducida en presencia de aclorhidria, pero es incrementada en un 65% si es tomada con una bebida acidificante (19).

5.10.- OMEPRAZOL => ANTIPIRINA (analgésico)

ACTIVIDADES FARMACOLOGICAS

Analgésico y antiinfeccioso ótico

NATURALEZA DE LA INTERACCION

Largas dosis de omeprazol pueden inhibir significativamente la eliminación de la antipirina.

MECANISMO

Posiblemente el omeprazol inhibe el metabolismo microsomal hepático de la antipirina.(19)

EVIDENCIAS CLINICA

En un estudio se observó que 10 pacientes que recibían oralmente 1 g.de antipirina con un pretratamiento con omeprazol de 30 y 60 mg/día por 14 días. Con una dosis de 60 mg/ día de omeprazol, incrementó la vida media de la antipirina en un 10% y se redujo el aclaramiento en un 14% , pero con las dosis de 30 mg/la no afectó el metabolismo de la antipirina (19)

5.11.- OMEPRAZOL => DIGOXINA (digitálico cardiaco)

ACTIVIDADES FARMACOLOGICAS

La digoxina es un glucósido digitálico útil en el tratamiento de la hipertensión y arritmias cardíacas.

NATURALEZA DEL EFECTO

Potenciación del efecto de la digoxina. Las medidas a tomar en los pacientes que reciben digoxina es que deben ser monitoreados para determinar los cambios en las concentraciones de dogoxina y determinar un régimen de administración de omeprazol que no interfiera con el efecto de éste digitálico (19).

EFECTO PREVISIBLE

El omeprazol incrementa la concentración de la digoxina, aumentando así su efecto (19).

MECANISMO

La digoxina es hidrolizada por el ácido gástrico a metabolitos con cardioactividad limitada. Los fármacos que inhiben la secreción del ácido como el omeprazol, incrementan la biodisponibilidad de la digoxina (19).

IMPORTANCIA CLINICA

Algunos pacientes que reciben terapia crónica de digoxina pueden incrementar su respuesta después de la administración de omeprazol, pero el significado clínico de ésta interacción sugiere la realización de estudios posteriores.

EVIDENCIA CLINICA

En un estudio seis pacientes recibieron 1 mg. de digoxina con placebo , seguido de una administración por cinco días de omeprazol 40 mg/día Esta administración de omeprazol incrementó la excreción urinaria de la digoxina en un 39% (19).

**TABLA I.- FARMACOS QUE INTERACTUAN CON LA RANITIDINA
(RESUMEN)**

FARMACO	EFEECTO OBSERVADO	SECCION
Acenocumarol	Aumento en la acción del anticoagulante, con riesgo de hemorragia para el paciente.	4.1
Acido acetil salicílico	Potenciación del efecto del analgésico causado por un aumento en su absorción , existiendo riesgo de intoxicación para el paciente.	4.2
Alcohol etílico	Aumento de los niveles plasmáticos de alcohol, lo cual representa un riesgo de intoxicación etílica.	4.3
Antiácidos	Inhibición del efecto de la ranitidina provocado por una reducción en su absorción oral.	4.4
Vitamina B12	Inhibición del efecto, ya que se retarda la absorción de la vitamina.	4.5
Glibenclamida	Aumento de la actividad hipoglucemiante del antidiabético. Existiendo riesgo de shock hipoglucémico.	4.6
Metoprolol	Incremento del efecto del beta bloqueador por un aumento en las concentraciones plasmáticas del antihipertensivo.	4.7
Cefpodoxima	Reducción en la absorción de la cefalosporina por lo tanto su efecto disminuye.	4.8

**TABLA I.- FARMACOS QUE INTERACTUAN CON LA RANITIDINA
(RESUMEN)**

FARMACO	EFEECTO OBSERVADO	SECCION
Morfina	Posible disminución en el metabolismo del analgésico, provocando confusión y desorientación en el paciente	4.9
Procainamida	Pequeño incremento en las concentraciones plasmáticas .	4.10
Quinolona	Reducción de la biodisponibilidad de la enoxacina por una reducción en la concentración plasmática.	4 11
Sucralfato	Reducción en la biodisponibilidad de la ranitidina.	4 12
Triamtereno	Disminución significativa del triamtereno debido a una reducción en su absorción.	4.13
Teofilina	Toxicidad de la teofilina en pocos casos , debido a un incremento en los niveles plasmáticos de la teofilina.	4.14

**TABLA II.- FARMACOS QUE INTERACTUAN CON EL OMEPRAZOL
(RESUMEN)**

FARMACO	EFECTO OBSERVADO	SECCION
Cianocobalamina	Inhibición del efecto por una reducción en la absorción de la vitamina B12	5.1
Claritromicina	Potenciación de ambos efectos debido a una acumulación orgánica de ambos medicamentos.	5.2
Clorazepato dipotásico	Aumento de los niveles plasmáticos de la benzodiazepina , con un riesgo de intoxicación.	5.3
Diazepam	Potenciación de la acción del diazepam por un incremento en sus concentraciones plasmáticas	5.4
Disulfuram	Potenciación de la acción por un incremento en las concentraciones plasmáticas, existiendo un riesgo de intoxicación.	5.5
Fenitoína	Aumento en el efecto hipotensor de la fenitoína debido a un incremento en sus concentraciones plasmáticas.	5.6
Triazolam Flurazepam	Potenciación del efecto de las benzodiazepinas, con el riesgo de intoxicación del paciente.	5.7
Warfarina	Incremento de la respuesta hipoprotrombinémica del anticoagulante, por una reducción en su eliminación	5.8

**TABLA II.- FARMACOS QUE INTERACTUAN CON EL OMEPRAZOL
(RESUMEN)**

FARMACO	EFEECTO OBSERVADO	SECCION
Ketoconazol	Aumento del efecto del ketoconazol por un incremento en su absorción.	5 9
Antipirina	Inhibición del efecto de la antipirina, posiblemente por una disminución en su metabolismo hepático	5 10
Digoxina	Potenciación del efecto de la digoxina por un aumento en sus concentraciones plasmáticas.	5.11

VII.- ANALISIS DE RESULTADOS

De acuerdo a la revisión bibliográfica de las interacciones farmacológicas que presenta la ranitidina y omeprazol, podemos destacar la importancia de su estudio, ya que al existir una alta incidencia de padecimientos tales como gastritis y úlcera duodenal, es muy frecuente la administración de este tipo de medicamentos, ya sea por prescripción médica o en muchos de los casos por automedicación del paciente debido a su fácil disposición comercial, ya que los dependientes de la Farmacia Comunitaria no exigen la receta aunque de acuerdo a la ley si se requiere para su venta.

De ahí que la probabilidad de la aparición de una interacción farmacológica aumenta con el número de fármacos que ingiere un paciente. Por lo tanto es de vital importancia la colaboración del paciente y del equipo de salud el tratar de evitar en lo mayor posible la aparición de interacciones farmacológicas nocivas, para lograr el éxito de la terapia.

Es labor del farmacéutico detectar a tiempo posibles interacciones farmacológicas que ponen en riesgo la salud del paciente, mediante la revisión de la orden médica, así como la elaboración del perfil terapéutico dentro de la Farmacia Hospitalaria verificando que la terapia que recibe el paciente es la adecuada para el fin que buscamos, esto es el seguimiento farmacológico para la recuperación de la salud mediante un tratamiento seguro y eficaz.

El tratamiento no farmacológico juega un papel muy importante , ya que la ingestión de medicamentos con algunos alimentos y bebidas como alcohol, té, refrescos, leche y jugos cítricos alteran la absorción de los mismos , disminuyendo la eficacia terapéutica debido a la aparición de interacciones farmacológicas de tipo fármaco-alimento.

En el caso de la ranitidina y el omeprazol, encontramos interacciones farmacológicas con bajo significado clínico, ya que es suficiente un ajuste de dosis ó alejar el horario de administración, para evitar la interacción, tal es el caso de la administración de ranitidina con antiácidos, Vitamina B12, cefpodoxima y triamtereno y la administración de Omeprazol con cianocobalamina. En los casos anteriores, la ranitidina y omeprazol producen un aumento en el pH del

estómago , afectando el pKa de los fármacos estando éstos en estado ionizado, lo cual dificulta su absorción total y en consecuencia se vé disminuído el efecto terapéutico esperado. Por lo tanto se debe aumentar la dosis de los fármacos para obtener su efecto.

Existen interacciones farmacológicas de mayor valor clínico y que pueden conducir al paciente a un estado de intoxicación, como en los casos de la administración de ranitidina con ácido acetilsalicílico, alcohol etílico y teofilina, y de la administración de omeprazol con clorazepato dipotásico , diazepam, disulfiram, triazolam, flurazepam y digoxina. En estos casos la interacción farmacológica dá como resultado la potenciación del efecto de éstos fármacos, debido a un incremento en los niveles plasmáticos en el paciente , se vé alterada su farmacocinética en la fase de distribución, en éste caso los sitios de unión a las proteínas plasmáticas están ocupados por los fármacos de mayor afinidad, lo que permite que exista mayor fracción libre, recordemos que el fármaco libre es activo y al aumentar ésta, tiende a incrementar la concentración sanguínea del fármaco desplazado, dando como resultado un aumento en el efecto del fármaco y el paciente puede tener dosis tóxicas en su organismo.

Cabe mencionar que la ranitidina y el omeprazol actúan a nivel de citocromo P450, inhibiendo la vía oxidativa enzimática, por lo tanto los fármacos que utilizan ésta vía para biotransformarse, no lo hacen adecuadamente y aumenta su concentración y por consiguiente su efecto, alcanzando posiblemente concentraciones tóxicas,

En el caso de las benzodiazepinas , al administrar con éstos antiácidos aumenta su efecto , y a concentraciones terapéuticas para obtener un efecto sedante, podemos tener efectos hipnóticos , por lo cual se deben tomar medidas necesarias para prevenirlo . De ésta manera se deben disminuir las dosis del fármaco desplazado para que no incrementen sus concentraciones plasmáticas y evitar una posible intoxicación.

Una de las interacciones de mayor relevancia clínica son las que se dan a nivel del metabolismo de los fármacos cuyo fin sabemos es biotransformar a la molécula para modificar sus características y convertirla en polar e hidrosoluble para

facilitar así su excreción. También es finalidad de la biotransformación la activación (toxificar) y desactivación (detoxificar). Y dependiendo de éstas modificaciones que sufre el fármaco, el efecto observado. Así , la ranitidina aumenta el efecto anticoagulante del acenocumarol debido a que disminuye su metabolismo por inhibición enzimática, causando aumento del efecto tóxico con riesgo de hemorragia para el paciente.

La ranitidina también interfiere con el metoprolol aumentando su efecto beta bloqueador, así como con la glibenclamida incrementando su efecto hipogluceminante, ésto se debe a que inhibe su metabolismo, de tal manera que no se metaboliza todo el fármaco poniendo en riesgo al paciente , ya que permanece más tiempo en el organismo . Con el metoprolol existe riesgo de hipotensión y con la glibenclamida con riesgo de hipoglucemia.

El omeprazol disminuye el efecto de la antipirina debido a una inducción de su metabolismo, así las enzimas trabajan más rápido y se excreta más rápido del organismo por lo tanto tendremos niveles subterapéuticos y su efecto disminuirá,

La interacción farmacológica de la ranitidina con la procainamida se dá a nivel de excreción, ya que inhibe la secreción tubular renal aumentando sus concentraciones plasmáticas , dando como resultado una prolongación del efecto relajante muscular . Una sobredosificación puede causar hipotensión y arritmias en el paciente , así como confusión, náusea y vómito.

A pesar del gran número de fármacos que interactúan con éstos antiácidos, existen mecanismos aún desconocidos, como es el caso de la morfina con ranitidina, donde se han reportado casos de confusión mental y desorientación.

De ahí la importancia de la realización de estudios de investigación en éste campo de la Farmacología para tener acceso a información y contar con las herramientas necesarias para evitar al máximo interacciones farmacológicas dañinas para el paciente y proporcionarle así una terapia segura y eficaz.

VIII.- CONCLUSIONES

* Se revisó bibliográficamente las principales interacciones farmacológicas que presentan los antiácidos de acción sistémica ranitidina y omeprazol. Así como los mecanismos propuestos para algunos, en caso de estar reportados .

* Estos antiácidos interfieren en el metabolismo de algunos fármacos a nivel de citocromo P450, uniéndose de forma no competitiva para inhibir el metabolismo de algunos fármacos que utilizan ésta vía para biotransformarse.

* Al impedir el metabolismo de los fármacos , induce a un aumento en las concentraciones plasmáticas, lo cual tiene como consecuencia un aumento en el efecto e incluso tener niveles tóxicos de fármacos con estrecho índice terapéutico principalmente.

* Al aumentar el pH gástrico , disminuyen la absorción de algunos fármacos dando como resultado una disminución en el efecto terapéutico esperado.

*Es importante que se realicen estudios de interacciones farmacológicas ya que en la actualidad aún se desconocen algunos mecanismos de interacción y por lo tanto no se han determinado las medidas para prevenirlas y así asegurar al paciente una terapia adecuada .

* El omeprazol presenta ciertas ventajas sobre la ranitidina en el uso del tratamiento de úlcera duodenal , debido a que se requiere una menor dosis por menos tiempo de tratamiento, aliviando más rápidamente las ulceraciones de ésta patología. Además presenta menos interacciones farmacológicas y reacciones adversas.

* Sin embargo su uso debe ser limitado ya que por ser un fármaco de reciente introducción al mercado está sujeto a estudios para determinar su eficacia y seguridad biológica.

*Es indispensable la colaboración del Q.F.B. en el equipo de salud , para tener un uso racional del medicamento y educar al paciente con respecto a su tratamiento .

IX.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Andersson T. Br. J. Clinical Pharmacology . 1991 . vol 31: 275-278.
Internet. 194.179.119.44/farma/farma.htm
- 2.- Bada J.I.Ainsa et al. Reacciones adversas de los medicamentos y enfermedades iatrogenas. Ediciones Toray. Barcelona . 1980.
- 3.- Bobis R. Alan et al . Therapeutic Drugs. Vol.2. Edit. Board. Great Britain . 1991. Internet. 194.179.119.44/farma/farma.htm.
- 4.- Bourke B. et al. Peptic ulcer disease : What is the role for Helicobacter pylori Semin Gastrointest.Disease .1994 . vol 5 : 24-31.
- 5.- Caraco J .et al . Interethnic difference in omeprazole inhibition of diazepam metabolism.Clinica Pharmacology of Therapeutics ., 1995. vol 58:62-72.
- 6.- Carr S. J. Et al . Omeprazol and oesophageal stricture. Lancet . 1992.Vol 339. No 1 :316.
- 7.- Di Padova C. JAMA . 1992. vol. 267 (1) : 83-86. Internet. 194.179.119.44/farma/farma.htm
- 8.- De Giacomo Constantino et al . Ranitidine and loss of colour vision in a child. The Lancet . 1984. Vol 2 :47.
- 9.- Desmond P.V. Clin. Pharmacology .Therapy . 1984. vol 35 : 338-340. . Internet. 194.179.119.44/farma/farma.htm.
- 10.- Segatto Dove . Hospital Pharmacy .1992. vol. 27: 542-543,549. Internet. 194.179.119.44/farma/farma.htm.
- 11.- D.A.Henry et al. Inhibition on drug metabolism by omeprazole. The Lancet. 1984. Vol 2: 46-47.
- 12.- Falconer May , Sheridan Eleanor , Patterson Robert ,0. Gustafson Edward Farmacologia y Terapéutica . Nueva Edición Interamericana . 6a. edición. México D.F. 1981.
- 13.- Goodman & Gilmans . The Pharmacological Basis of Therapeutics. Vol. II Eighth edition. Maxwwel Mcmillan International Edition. Republic of Singapore. 1991.

- 14.- Goth C. Farmacología Clínica. Editorial Médica Panamericana. 12ª. México D.F. 1990. Internet. 194.179.119.44/farma/farma.htm.
- 15.- Gugler R. Gastroenterology . 1985. Vol 89 (1) :1235-1241. Internet. 194.179.119.44/farma/farma.htm.
- 16.- Gustavson L.E. Antimicrob Agents Chemoter . 1995 . vol 39 : 2078-2083. Internet. 194.179.119.44/farma/farma.htm.
- 17.- Gryboski J.D. et al . Peptic Ulcer in children. Pediatric Gastrointestinal Disease. Capítuo 33 . Philadelphia .1993.
- 18.- Hajela R. Med. Assoc. J. 1990. Vol 143 : 1207-1208. Internet. 194.179.119.44/farma/farma.htm.
- 19.- Hasten P. et al. Drug Interactions and Updates. 7th edition. Vancouver Wash., Applied Therapeutics . 1992.
- 20.- H. Albin . Eur. J. Clin.Pharmacology. 1987. vol 32 (1): 97-99. Internet. 194.179.119.44/farma/farma.htm.
- 21.- Kalant Harold et al . Principles of Medical Pharmacology . Fifth edition. Edit DC Decker Inc Toronto . 1989.
- 22.- Katzung B.G. Basic . Clinical Pharmacology. 2a. edition . Lange Medical Publications .Los Altos, Cal. 1984. 810-816.
- 23.- Lawrece D.R. et al. Clinical Pharmacology. 7a. edition . Edit. Churchill-Livingstone. Singapur 1992. 519-520.
- 24.- Litter ManUel . Compendio de Farmacología. 4a. edición . Editorial El Ateneo. Buenos Aires . 1992.
- 25.- Loebel M. Effects of on acidic beverage (coca-cola) on absortion of ketoconazole. Antimicrob Agents Chemotherpapy . 1995. vol.39 (1) :1671-1675.
- 26.- Loebel S. et al. Manual de Farmacología. Editores Noriega. México D.F. 1994.
- 27.- MacWalter R.S. Br. J.Clin. Pharmacology . 1985. vol.19 (1):121. Internet 194.179.119.44/farma/farma.htm

- 28.- Marcuard S.P. . Ann Intern Med .1994.Vol. 120 : 211-215. Internet 194.179.119.44/farma/farma.htm
- 29.- Martí Massó J.F. Ann Pharmacotherapy . 1992. vol 26 : 429-430. Internet 194.179.119.44/farma/farma.htm
- 30.- Meier Cristoph R. et al . Omeprazole, other antiulcer drugs and newly diagnoseg gout . Br J. Clin Pharmacology . 1997. Vol 44 : 175-178.
- 31.- Mihaly G.W. Br. Med. J. 1982 . vol. 285 :998-999. Internet 194.179.119.44/farma/farma.htm
- 32.- Mota Rodriguez Carmen et al. Farmacología Clínica. Ediciones Científicas y Técnicas. Barcelona , España . 1982.
- 33.- Medical Letter on drugs and Therapeutics . 1997 Vol 39 :1-4. Internet 194.179.119.44/farma/farma.htm
- 34.- M.J.Jessa et al . The effect of omeprazole on the pharmacokinetics of metronidazole and hydroxymetronidazole in human plasma , saliva and gastric juice . Br. J. Clin Pharmacology . 1997. Vol 44 : 245-253.
- 35.- Prichard P.J. Clinical Pharmacology. 1987. vol 24: 543-545. Internet 194.179.119.44/farma/farma.htm
- 36.- Seitz H.K. The Lancet , 1983. vol.1 :760. Internet. 194.179.119.44/farma/farma.htm
- 37.- Sewester Sue . Professionals guide to Patient Drug Facts. Edit Facts and comparasions. St. Louis Missouri . 1992.
- 38.- Sherman P. Peptic Ulcer disease in children. Diagnosis, treatment and the implication of Helicobacter pylori. Gastroenterol Clin North Am. 1994. 23: 707-24.
- 39.- Somerville K.W. et al . Omeprazole : Effects on oxidative drug metabolism . Br. J. Clin Pharmacology . 1984. Vol 18 :195-200.
- 40.- Somoyi A. et al . Dose and concentration depend effect of ranitidine on procainamide disposition and renal clearance in man. Br. J. Pharmacology. 1984. Vol 18 : 175-181.

41.- South Ahmad S. Med Journal . 1991. vol. 84 : 674-677 .Internet
194.179.119.44/farma/farma.htm

42.- Spannth F. Et al . Lack of effect of H2-receptor antagonists on the
pharmacokinetics of alcohol consumed after food at lunchtime. Br. J. Clin
Pharmacol. 1994. Vol 37 : 371-374.

43.- Streeter A.M. Digest Disease Science.. 1982. vol. 27 :13-15 .Internet
194.179.119.44/farma/farma.htm

44.- Tapen Kuman Babu . Clinical Implications of Drugs. Vol. II. CRC.
Press Inc. Boca Raton Florida, E.U. 1980.

45.- Wenger J. Hebel et al . Ulcera péptica en pediatría . Rev Chil Pediat
1985 56: 436-441.

46.- Wesley Clark. Farmacología Médica. 13a. edición. Edit. Mosby.
España . 1993. 192-202, 510.

47.- William Evans et al . Applied Pharmacokinetics. Principles of
Therapeutics Drug Monitoring . Second edition. E.U. 1986. 787-810.

48.- Wingard Lemuel et al . Human Pharmacology Molecular to Clinical.
Edit. M. Soly . 1997. 789-900.