

12



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN**

FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA.

“RIESGO POTENCIAL DE LOS ANTIACIDOS  
DE USO CLINICO”.

297980

**TRABAJO DE SEMINARIO**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**

**P R E S E N T A :**

**MARIELA CRUZ RODRIGUEZ**

ASESOR: M.FC MA. EUGENIA R. POSADA GALARZA



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

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



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA 14  
MEXICO



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán

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.

"Riesgo Potencial de los Antiácidos

de Uso Clínico".

que presenta la pasante: Mariela Cruz Rodríguez

con número de cuenta: 9012999-9 para obtener el título de:

Química Farmacéutica Bióloga

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

A T E N T A M E N T E

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 11 de Junio de 2001

MODULO	PROFESOR	FIRMA
<u>I</u>	<u>M. en F.C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza</u>	<u>[Firma]</u>
<u>II</u>	<u>M. en F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy</u>	<u>[Firma]</u>
<u>III</u>	<u>M. en F.C. Ricardo Oropeza Cornejo</u>	<u>[Firma]</u>

*El secreto de la vida  
es sacar el mejor partido posible  
de lo que acontece.  
Hacer de cada día algo nuevo y puro.  
Sal en busca del conocimiento  
y la experiencia.  
permite que tus preguntas  
y tus respuestas se reconcilien.  
Y haz cuanto esté a tu alcance  
para recordar...  
La hora más oscura  
es el mejor momento  
para ver las estrellas.  
La mejor clase de aprendizaje  
proviene de una sonrisa  
con conocimiento.*

## AGRADECIMIENTOS

*A ti ¡oh mi Dios!  
que siempre estás conmigo  
gracias por concederme la  
oportunidad de alcanzar la cúspide  
de la gran cima .*

*a mis padres:  
Javier y Yolanda gracias  
por su apoyo y confianza,  
sin la cual no hubiese  
alcanzado este triunfo.*

*A mi pequeño hijo:  
Espero no defraudarte,  
Doy gracias a Dios  
por permitirme llegar a este  
momento junto a ti.  
Esfuézate en la vida y  
trata de no sentir  
derrota alguna.*

*A mis hermanos:  
Lili, Gaby y Javier  
gracias hacerme sentir  
bien en todos los momentos  
de mi vida.*

*A mis grandes agimas:  
Angelica, Arcelia, Claudia,  
Chamacona, Erica, Ofelia  
Y Mary.  
Gracias por el apoyo  
y los consejos, por ayudarme  
alcanzar la meta.*

*Gracias a los profesores  
De l seminario por su entusiasmo  
que y dedicación:  
Bety, Ricardo Y Maru.*

# INDICE GENERAL

	pags
I. Introducción	1
II. Objetivo	3
III. Generalidades	
1.0 Definición de Riesgo Potencial.	4
2.0 Definición de Reacción Adversa.	6
3.0 Definición de Interacción Farmacológica.	7
4.0 Estomago	12
4.1 Regiones Anatómicas	13
5.0 Secreción Gástrica	15
5.1 Mucosa Gástrica	15
5.2 Secreción de Moco y bicarbonato	18
5.3 Mecanismo de la Secreción de HCl	19
5.4 Mecanismos humorales agonistas de la secreción del HCl	21
5.5 Mecanismos del control In Vivo del HCl	23
6.0 Patología	
6.1 Definición de Gastritis	25
6.2 Definición de Ulceras	26
6.3 Úlcera Péptica	26
6.4 Úlcera Gástrica	27
6.6 Úlcera duodenal	29
6.5 Síndrome de Zollinger – Ellison	31
6.6 Ulceras por Estrés	32
7.0 Antiácidos	
7.1 Clasificación de Antiácidos	34
7.2 Ranitidina	35
7.3 Omeprazol	39
7.4 Hidróxido de Aluminio	44
7.5 Hidróxido de Magnesio	46

	pags	
7.6	Compuesto de Hidróxido de Aluminio –Magnesio	48
7.7	Bicarbonato de Sodio	50
7.8	Carbonato de Calcio	52
IV.	Evaluación del Riesgo Potencial	
1.0	Interacciones Farmacológicas de la Ranitidina	53
2.0	Interacciones Farmacológicas del Omeprazol	67
3.0	Interacciones Farmacológicas del Hidróxido de Aluminio	79
4.0	Interacciones Farmacológicas del Hidróxido de magnesio	87
5.0	Interacciones Farmacológicas del compuesto H. de Al – Mg	92
6.0	Interacciones Farmacológicas del Bicarbonato de Sodio	101
7.0	Interacciones Farmacológicas del Carbonato de Calcio	105
8.0	Reacciones Adversas de la Ranitidina	107
9.0	Reacciones Adversas del Omeprazol	111
10.0	Reacciones Adversas del Hidróxido de Aluminio	115
11.0	Reacciones Adversas del Hidróxido de Magnesio	117
12.0	Reacciones Adversas del compuesto H. de Al – Mg	118
13.0	Reacciones Adversas del Bicarbonato de Sodio	119
14.0	Reacciones Adversas del Carbonato de Calcio	120
V.	Análisis de Resultados	121
VI.	Conclusiones	139
VII.	Bibliografía.	140

## INDICE DE FIGURAS

Figuras	pags
Fig. No.1 Esquema del Estómago	13
Fig. No. 2 Regiones Anatómicas del Estómago	14
Fig. No. 3 Estructura de la Mucosa Gástrica	17
Fig. No. 4 Bomba de Protones	20
Fig. No.5 Mecanismo de Estimulación del HCl por Hormonas.	22
Fig. No. 6 Estructura Química de la Ranitidina	35
Fig. No. 7 Estructura Química de la Omeprazol	39

INDICE DE TABLAS	pags
Tabla No. 1 Mecanismo de estimulación de la secreción ácida	24
Tabla No. 2 Inhibidores de los Receptores H <sub>2</sub>	30
Tabla No. 3 Fármacos que Interactúan con la Ranitidina	65
Tabla No. 4 Fármacos que Interactúan con el Omeprazol	77
Tabla No. 5 Fármacos que Interactúan con el Hidróxido de Aluminio	86
Tabla No. 6 Fármacos que Interactúan con el Hidróxido de Magnesio	91
Tabla No. 7 Fármacos que Interactúan con el Hidróxido de Aluminio –Magnesio	100
Tabla No. 8 Fármacos que Interactúan con el Bicarbonato de Sodio	104
Tabla No. 9 Fármacos que Interactúan con el Carbonato de Calcio	106
Tabla No. 10 Reacciones Adversas de la Ranitidina	110
Tabla No. 11 Reacciones Adversas del Omeprazol	114
Tabla No. 12 Reacciones Adversas del Hidróxido de Aluminio	116
Tabla No. 13 Reacciones Adversas del Hidróxido de Magnesio	117
Tabla No. 14 Reacciones Adversas del Hidróxido de Aluminio – Magnesio	118
Tabla No. 15 Reacciones Adversas del Bicarbonato de Sodio	119
Tabla No. 16 Reacciones Adversas del Carbonato de Calcio	120
Tabla No. 17 Riesgo Potencial de la Ranitidina	124
Tabla No. 18 Riesgo Potencial del Omeprazol	128
Tabla No. 19 Riesgo Potencial del Hidróxido de Aluminio	130
Tabla No. 20 Riesgo Potencial del Hidróxido de Magnesio	131
Tabla No. 21 Riesgo Potencial del Hidróxido de Aluminio – Magnesio	133
Tabla No. 22 Riesgo Potencial del Bicarbonato de Sodio	135
Tabla No. 23 Riesgo Potencial del Carbonato de Calcio	136

## I INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el aumento de personas con alteraciones en el metabolismo de la secreción gástrica ácida es constante, por tal motivo existe un abuso de los fármacos antiácidos, los cuales al no ser prescritos debidamente tienden a aumentar un riesgo en la salud de los pacientes.

El objetivo es realizar una recopilación de estudios clínicos ya existentes, con el fin de dar a conocer a los profesionales de la salud y a la población en general de los riesgos potenciales más frecuentes en el uso de antiácidos de acción selectiva y local.

Al hacer uso de los medicamentos siempre se esperan beneficios de salud, sin embargo en la mayoría de las ocasiones, no se consideran los efectos adversos que acompañan a la terapia farmacológica.

Muchos de estos efectos pueden ser potenciales, debido a dos factores principalmente: a) al estado de salud del paciente y b) el desconocer los mecanismos y manifestaciones clínicas de los fármacos.

La esencia para prescribir un medicamento o tratamiento terapéutico radica en que se genere la recuperación total del paciente con el mínimo de reacciones adversas.

El riesgo potencial, puede definirse como a la exposición del paciente a las reacciones adversas graves, así como de las interacciones farmacológicas dadas por el número de fármacos administrados simultáneamente.

Por otro lado la consideración de interacciones farmacológicas en el tratamiento farmacológico es importante ya que pueden generar reacciones adversas.

Si bien una interacción farmacológica, se presenta cuando un fármaco reacciona con otro o con algún componente de los líquidos del cuerpo, alimentos o preparados farmacéuticos (como compuestos, preservativos o de unión), estas interacciones pueden ser intencionales, produciendo un efecto deseable; o no intencionales produciendo un efecto indeseable, no terapéutico o posiblemente dañino.

Al indicar una terapia farmacológica siempre se debe tener presente todos los factores que involucren una interacción con los fármacos, es importante mencionar que el alcohol, tabaco y el consumo de algunos alimentos pueden ocasionar alteraciones en la respuesta farmacológica y por lo tanto hay que tener presente que:

En el caso del alcohol en la combinación con medicamentos que estimulan al sistema nervioso central puede provocar ; depresión, letargo.

El tabaco libera sustancias químicas que son inductoras potentes de la actividad de las enzimas hepáticas; la adicción de la nicotina, puede aumentar la cantidad de teofilina. La marihuana induce las enzimas que metabolizan a la teofilina.

Los alimentos y nutrientes al tomar medicamentos con una comida puede afectar drásticamente su absorción, pero los nutrientes individuales también pueden actuar con los fármacos de otras maneras. Los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) (isocarboxacida, pargilina y fenelcina) y fármacos que muestran la inhibición de MAO (Como anfetaminas, isoniazina y procaibacina) disminuyen el metabolismo de la tiramina y dopamina, presentes en muchos quesos, vinos rojos, cerezas, hígado de pollo, alubias, aguacate, plátanos y extractos de levaduras. Esta interacción puede conducir a hipertensión y accidente cerebrovascular que ponen en peligro la vida.(25)

## **II OBJETIVO GENERAL**

A través de una revisión bibliográfica, realizar una recopilación de información que permita conocer las reacciones adversas e interacciones farmacológicas que presentan los antiácidos selectivos (ranitidina y omeprazol) y los antiácidos locales (preparados de aluminio, magnesio, carbonato y bicarbonato de sodio) para conocer el riesgo potencial que estos pueden presentar al ser aplicados a una terapia en individuos.

### III GENERALIDADES

#### 1.0 DEFINICION DE RIESGO POTENCIAL

Riesgo potencial, es la exposición del paciente a las reacciones adversas graves a un fármaco o bien a un tratamiento farmacológico, así como de las interacciones farmacológicas dadas por el número de fármacos administrados simultáneamente, ambas situaciones están en función del estado de salud del organismo en tratamiento.

Antes de prescribir cualquier fármaco, se deben valorar los riesgos de salud que puede presentar el paciente. Por una parte se debe estudiar el índice terapéutico, factor que influye en la variación entre las concentraciones plasmáticas eficaces de los fármacos al mínimo y las tóxicas, las cuales determinan el margen de seguridad. Por ejemplo si el índice terapéutico de un fármaco es estrecho, es más difícil conservar las concentraciones terapéuticas dentro del límite de seguridad por lo tanto el riesgo de causar al organismo reacciones adversas graves es más probable.

Factores que indican el riesgo potencial en la administración de fármacos:

- Gravedad del estado del paciente; la aplicación de fármacos radica en la gravedad de la patología, es decir un fármaco que es potencial para provocar reacciones adversas graves, no se prescribirá para enfermedades menores.
- La intensidad de la reacción adversa: se requiere valorar cuan grande es la reacción adversa con relación a los beneficios obtenidos del fármaco.
- La capacidad del paciente para ajustarse a la reacción adversa, siempre y cuando no se lleguen a grados letales.
- Dosis de administración, cuando la dosis administrada, excede la dosis umbral para un efecto particular, estas reacciones desaparecen rápidamente si se suspende el medicamento o se reduce las dosis.

Los factores de riesgo que predisponen al paciente:

- Tratamiento con varios fármacos; cuando existe una polifarmacia la frecuencia de las reacciones adversas e interacciones farmacológicas, es proporcional al número de fármacos consumidos.
- Antecedentes de reacciones, pacientes que están predispuestos, con antecedentes de sensibilidad.
- Factores patológicos; enfermedades o las disfunciones sistemáticas (insuficiencia cardíaca, renal, hepática)
- Edad; los recién nacidos tienen sistemas deficientes para el metabolismo y excreción de los fármacos, con mecanismo homeostáticos potencialmente inestables. Los pacientes de edad avanzada, tienen disminuida la capacidad para metabolizar y excretar fármacos, lo que los hace vulnerables a la acumulación tóxica de los fármacos.
- Sexo: las acumulaciones de grasa del cuerpo y la influencia hormonal, estado embarazo.

## 2.0 REACCION ADVERSA FARMACOLOGICA

### DEFINICIÓN DE REACCION ADVERSA (OMS)

Todo efecto no intentado o no deseado que se observa después de la administración de un fármaco en la dosis comúnmente empleado en el hombre con fines de diagnostico, profilaxis o tratamiento.

### CLASIFICACION DE REACCION ADVERSA (OMS)

#### 1.Dosis dependiente (tipo 1 o A )

- Son las más comunes.
- Pueden reproducirse en animales de experimentación
- Es posible detectarse en estudios preclínicos o clínicos
- Estas reacciones se pueden evitar ajustando la dosis.

#### 2.Dosis independientes (Tipo 2 o B)

- Son menos comunes
- No están relacionados con las dosis.
- Es necesario conocer la historia de exposiciones previas al medicamento

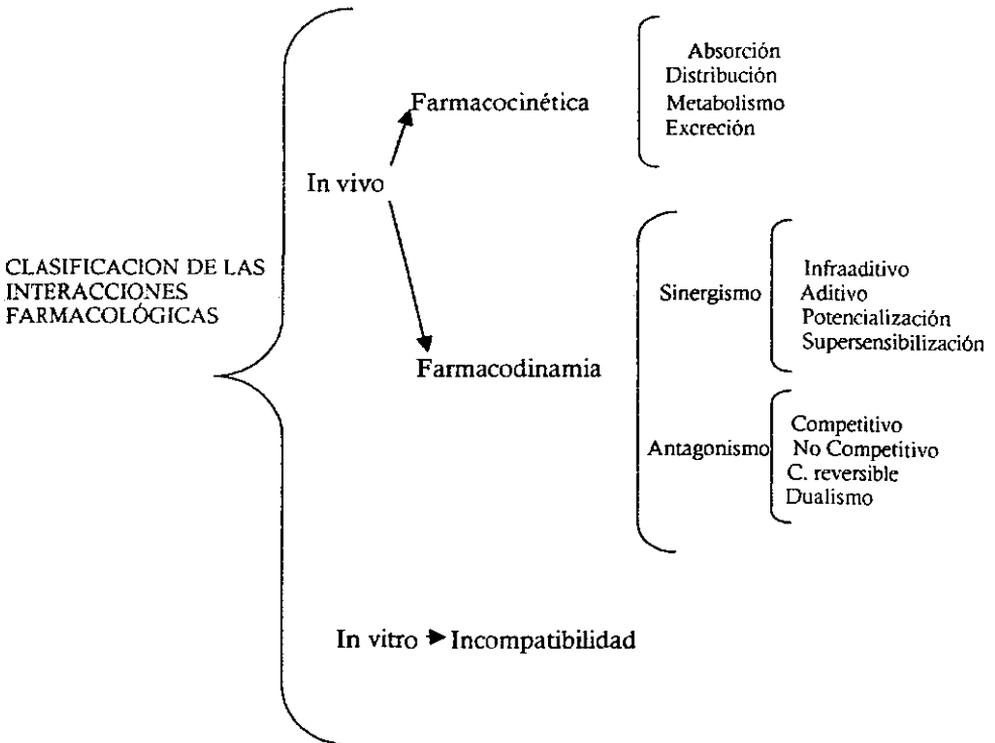
### 3.0 INTERACCION FARMACOLOGICA.

#### DEFINICION.

Cuando un fármaco reacciona con otro o con algún componente de los líquidos del cuerpo, alimentos o preparados farmacéuticos (como compuestos preservativos o de unión).

Estas interacciones pueden ser intencionales, produciendo un efecto deseable o uno terapéutico, o no intencionales, produciendo un efecto indeseable. El riesgo de una interacción farmacológica aumenta con el número de fármacos tomados simultáneamente. En ocasiones, las interacciones farmacológicas son confundidas con las reacciones adversas a fármacos; se dice, que hasta 25% de reacciones adversas resultan de dichas interacciones.

#### CLASIFICACION.



## INTERACCIONES FARMACOCINETICAS.

- Absorción alterada, se puede dar en cambios de pH, formación de complejos, incompatibilidades físicas o inactivación. Cualquier fármaco que altere el pH de vías gastrointestinal, cambia el patrón de absorción para otro que se tome después, también puede afectar su disolución. (Caso de tabletas entéricas, su disolución ocurre a nivel del estómago y no en el intestino).

Otros mecanismos de alteración pueden ser causados por medicamentos de uso concurrente los cuales pueden tener una gran superficie a través de la cual el medicamento puede ser absorbido, o bien se unen o forman quelatos, o alteran la movilidad gastrointestinal. Estos mecanismos tienen efectos sobre la *velocidad* de absorción y las acciones sobre el *grado* de absorción.

- Distribución alterada. Después de absorberse y llegar a la sangre, muchos fármacos se unen a las proteínas del plasma. Y como sólo el fármaco libre puede saturar los tejidos, las proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina (que une a fármacos ácidos) y la alfa-lipoproteínas (que une fármacos básicos), almacenan fármacos en exceso hasta que se necesita más.

Si se administran simultáneamente dos fármacos, puede competir por los sitios de unión en la misma proteína. El fármaco con la mayor afinidad desplazará al de menor afinidad, aumentando así la cantidad del fármaco disponible (libre) para actuar en el cuerpo. Por lo tanto la distribución se ve alterada por la competencia por el sitio de unión a las proteínas plasmáticas y el desplazamiento de los sitios tisulares de fijación.(27)

- Metabolismo alterado en el que interviene la inducción de enzimas o la inhibición de éstas.

En la inducción enzimática, un fármaco estimula a la producción de las enzimas que lo metabolizan. Si otro fármaco se metaboliza por el mismo sistema enzimático, la interacción farmacológica puede causar que los valores sanguíneos de uno de ellos bajen súbitamente a concentraciones subterapéuticas. La inducción enzimática no es inmediata; efectos máximos por lo general se producen después de 7-10 días y requieren tiempo igual o mayor para dispararse después de que el inductor ha sido suspendido.

En la inhibición enzimática, un fármaco disminuye la actividad enzimática, reduciendo en forma importante el metabolismo de otro fármaco y por tanto, usualmente prolongando sus efectos. Si no se hace un ajuste de la dosificación, el acumulo del fármaco puede producir efectos tóxicos, puede tener efectos benéficos, por ejemplo cuando existe una intoxicación por metanol, se administra etanol.

En la inhibición se presenta con mayor rapidez que la inducción enzimática y puede comenzar tan pronto como la concentración hepática del inhibidor alcance el nivel necesario. Sin embargo, si la vida media del medicamento afectado es prolongada, puede emplear una semana o más en alcanzar un nuevo equilibrio sérico.

- Excreción alterada renal se ve por dos mecanismos: cambios de pH y competencia para la eliminación.

La excreción renal de ciertos agentes que son ácidos o bases débiles pueden ser influida por otros agentes que afectan el pH urinario. Esto se debe a cambios en la ionización del medicamento, alterado así su liposolubilidad y por lo tanto su capacidad para ser reabsorbido a la sangre desde el túbulo renal que se ve incluido también por la competencia para su eliminación.(27)

## INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS

En esta categoría de interacciones farmacológicas un fármaco puede alterar la respuesta fisiológica a otro, con efectos similares y opuestos.

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, es decir cuando el efecto de un fármaco se ve aumentando por otro.

La sinergia puede ser de cuatro tipos:

1. **infraaditivo:** es aquel efecto que como consecuencia de la interacción de dos fármacos, obtenemos un efecto menor a la suma de los dos fármacos.
2. **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.
3. **Potenciación:** se presenta cuando el efecto obtenido es superior a la suma de los efectos producidos por cada uno de los componentes individualmente. En este caso los fármacos que interactúan tienen receptores diferentes.
4. **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. El efecto terapéutico de uno ó de ambos fármacos puede ser anulado ó disminuido. El antagonismo puede ser de cuatro tipos:

1. **Competitivo:** se presenta cuando los efectos de los fármacos son opuestos o contrarios, los cuales interactúan con los mismos receptores, el efecto es menor a la suma de los efectos de los fármacos.

2. No competitivo: los efectos de ambos fármacos son contrarios, éstos tienen receptores diferentes, el efecto es menor a la suma de los fármacos, o bien éste efecto puede ser anulado.
3. Competitivo irreversible: se presenta cuando existe la posibilidad de que el fármaco A modifique al receptor del fármaco B e impida que actúe.
4. Dualismo: el fármaco es dual, el efecto obtenido depende de la concentración. Así las concentraciones elevadas causarán antagonismo (depresión) y a concentraciones bajas del fármaco se causará sinergismo (estimulación). (27)

## 4.0 ESTOMAGO

El sistema digestivo transforma los alimentos complejos de modo que puedan absorberse y utilizarse por el organismo. Las funciones de dicho sistema se cumplen mediante tres procesos:

- La secreción de los jugos digestivos por las glándulas.
- La motilidad que se ejerce por la musculatura.
- La absorción de las sustancias desde la luz del tubo digestivo al torrente circulatorio.

El sistema digestivo se divide en tres partes:

- ⇒ El tubo o tracto digestivo -estómago, intestino delgado y grueso-
- ⇒ El hígado y las vías biliares
- ⇒ El páncreas exocrino.

El estómago es un órgano voluminoso y de configuraciones sacular, localizado en la parte superior y media de abdomen, que se comunica por arriba con la porción distal del esófago y por debajo con el duodeno (*como se observar en la figura No 1*). El estómago es la porción más dilatada del tracto gastrointestinal, aunque su configuración y capacidad varían sustancialmente según la edad; el hábito corporal y el grado de distensión. La capacidad del estómago en el adulto es aproximadamente 1500 a 2000 cm<sup>3</sup>.

Posee dos curvaturas: mayor y menor. La primera conforma el borde superior, izquierdo e inferior del estómago y se prolonga en la forma de una curvatura convexa que se extiende desde la unión gastroesofágica hasta el duodeno. La curvatura menor es cóncava y constituye el borde derecho del estómago.

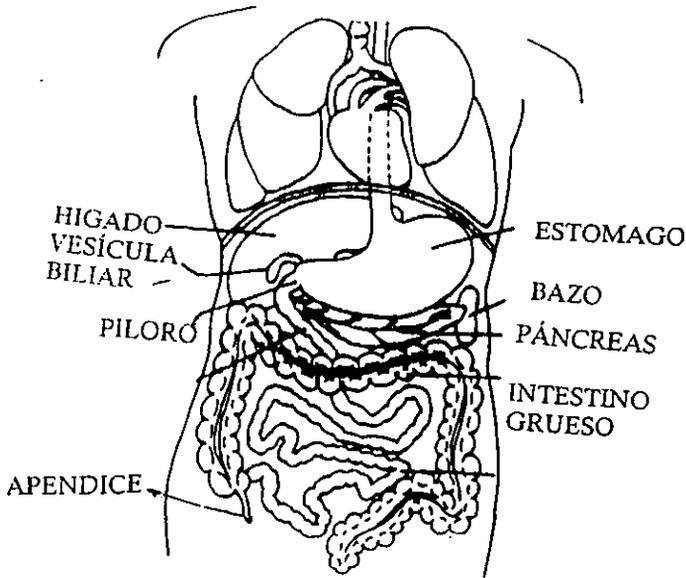


Figura No.1 Dibujo del estomago

#### 4.1 REGIONES ANATOMICAS DEL ESTOMAGO.

El estómago se divide en varias regiones anatómicas. La porción del estómago que continúa inmediatamente con el esófago es conocida con el nombre de *CARDIAS*. El *FONDO* o techo, es la porción con forma de cúpula la que se expande en dirección superior, ocupa una gran parte de la concavidad del diafragma izquierdo y se prolonga en forma imperceptible con la porción descendente de cuerpo del estómago. El *CUERPO* del estómago, que es la porción más voluminosa del órgano, se extiende hacia abajo desde el fondo y el cárdias la región de escotadura angular. El *ANTRO* fue definido en forma variable, generalmente corresponde a la porción distal del estómago, a veces se designa con el nombre de *ANTRO PILORICO*. La mucosa del antro, que se encuentra relativamente libre de células parietales, contiene glándulas pilóricas y las células que secretan la hormona gástrica (ver figura No 2).

La porción oxíntica (parietal) que contiene las células parietales secretadoras de ácido y la fracción principal de las células secretoras de cimógeno (células principales) abarca el cuerpo y el fondo del estómago.

El píloro, es la porción más distal y estrecha (tubular) del estómago, con una pared muscular muy engrosado que conforma el esfínger pilórico. La luz de menor calibre del esfínger pilórico, se conoce con el nombre de canal o conducto pilórico y mide unos 2.5 cm de longitud.

Las capas tisulares del estómago, están divididas en cuatro capas: mucosa, submucosa, muscular propia y serosa. La membrana mucosa, que reviste la luz del estómago, es gruesa, vascularizada y posee una superficie regular aterciopelada. La mucosa del cardias, antro y píloro es más pálida que la del cuerpo y fondo del estómago. La mucosa gástrica se invagina para formar numerosas fositas.

La submucosa contiene el tejido conectivo de sostén que separa la mucosa de la capa muscular principal subyacente de la pared gástrica.

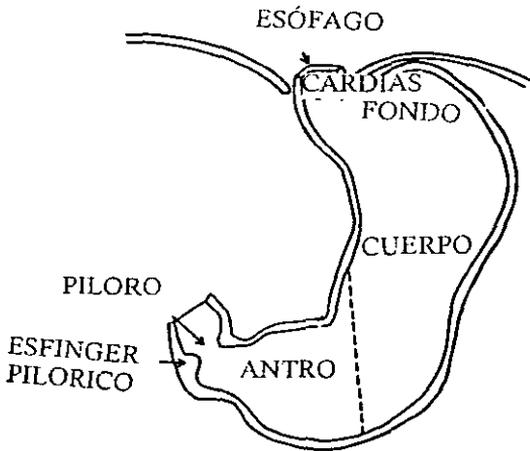


Figura No. 2 Regiones anatómicas del estomago: Cardias, fondo, cuerpo y antro

## 5.0 SECRECION GÁSTRICA

El líquido que se secreta en el estómago se denomina secreción gástrica. La secreción gástrica es una mezcla de las secreciones de las células epiteliales de superficie y de la secreción de las glándulas gástricas. Los componentes principales de la secreción gástrica son : Sales, agua, ácido clorhídrico, pepsinas, factor intrínseco y moco. La secreción de todos estos componentes aumenta después de las comidas.

Una de las funciones del ácido gástrico consiste en facilitar la hidrólisis péptica de las proteínas ingeridas con los alimentos, además inactiva microorganismos tales como bacterias ingeridas con los alimentos o a las bebidas. En condiciones basales (en ayuno), el ácido por lo general se secreta en bajas cantidades en relación con la capacidad máxima de secreción ácida del estómago.(3)

### 5.1 MUCOSA GASTRICA

La superficie de la mucosa gástrica está revestida por un epitelio cilíndrico simple tachonado de numerosas fositas o foveolas gástricas, las diferencias entre las glándulas gástricas permite la identificación histológica de tres regiones gástricas principales. La primera de ellas, de sólo 1.5 a 3 cm, contiene las *glándulas cardiales* y corresponde al área del cardias gástrico, la segunda región (la porción del estómago que contiene células oxínticas, parietales o segmento secretor de ácido incluye el fondo y el cuerpo del estómago y contiene *glándulas oxínticas*. La tercera región del estómago, que contiene las *glándulas pilóricas o antrales*, comprende las porciones distales del estómago, incluido el píloro y se extiende hasta un nivel más alto sobre la curvatura menor que sobre la curvatura mayor.(47)

#### *GLANDULAS CARDIALES:*

Están revestidas por células con semejanzas morfológicas a las células mucosas del cuello y a las epiteliales mucosas de las glándulas pilóricas. Las glándulas presentes en el cardias del estómago no contienen células parietales, ni principales, pero si numerosas células mucosas.

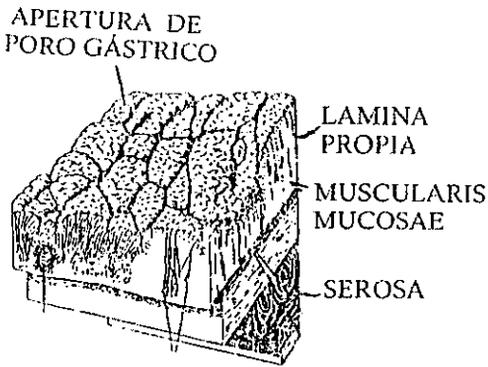
### *GLANDULAS OXÍTICAS:*

Llamadas también parietales o gástricas, son tubulares relativamente rectas, largas y simples, miden en promedio 1.2mm de largo, estas estructuras se encuentran estrechamente agrupadas y orientadas con sus ejes longitudinales perpendiculares a la superficie de la mucosa gástrica. Las glándulas oxínticas se dividen en tres regiones; el istmo, que contienen a las células parietales y las células mucosas superficiales; la región del cuello, que contiene sobre todo células parietales y células mucosas, y la base glandular que contiene sobre todo células principales y algunas células parietales. La porción estrechada que desemboca en la luz gástrica es el cuello de la glándula.

Se identificaron como mínimos cuatro tipos principales células componentes de las glándulas oxínticas: 1) mucosas del cuello, 2) zimógeno o principales, 3) oxínticas o parietales y 4) endocrinas (*figura No. 3*).

### *GLANDULAS ANTRALES:*

Son mucho más profundas que otras regiones del estómago; son tubulares, muy espiraladas y ramificadas, liberan la hormona gastrina, somatostatina y péptido intestinal.(12)



GLANDULA GÁSTRICA

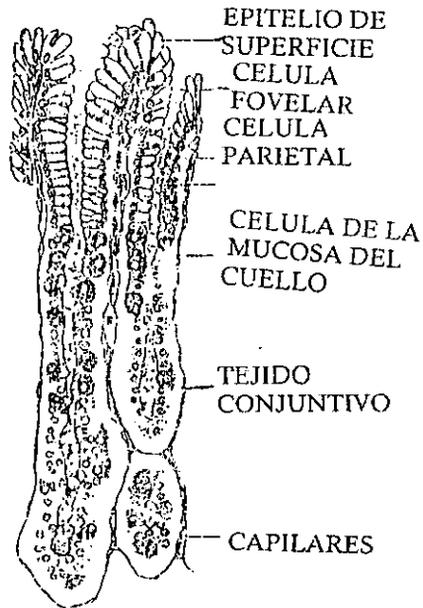


Figura No. 3 a) estructura de la mucosa gástrica y b) glándula gástrica u oxintica.

### 5.3 SECRECION DE MOCO Y BICARBONATO

Las mucinas glucoproteínas son secreciones viscosas y pegajosas que se denominan colectivamente moco. El moco es secretado por las células mucosas del cuello de las glándulas gástricas y en las células epiteliales de superficie del estómago. La secreción de moco es estimulada por la alimentación simulada y por algunos de los estímulos que aumentan la secreción ácida y de pepsinógeno especialmente por la acetilcolina liberada en las terminaciones nerviosas parasimpáticas, cerca de las glándulas gástricas.

Las células epiteliales de superficie también secretan líquido acuoso con unas concentraciones de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  similares a las plasmáticas, pero con concentraciones de  $\text{K}^+$  (cuatro veces) y  $\text{HCO}_3^-$  (tres veces) superiores a las plasmáticas. La alta concentración de  $\text{HCO}_3^-$  hace que el moco sea salino: EL moco es secretado por la mucosa en reposo y reviste al estómago con una cubierta pegajosa, viscosa y alcalina. Al comer, aumenta la velocidad de secreción de moco y  $\text{HCO}_3^-$ .

El moco forma un gel sobre la superficie luminal de la mucosa, que queda así protegida de daños que podrían producirle los fragmentos alimenticios. El líquido alcalino que contiene protege la mucosa del ácido clorhídrico y la pepsina. El moco y la secreción alcalina forman parte de la barrera mucosa gástrica, que evita que el contenido gástrico dañe la mucosa.

El  $\text{HCO}_3^-$  tampona los iones de  $\text{H}^+$  que difunden desde la luz hasta la superficie del epitelio. De esta forma, el pH casi neutro, pese a que el pH de la luz sea de aproximadamente 2. (3)

### 5.3 MECANISMO DE LA SECRECIÓN DEL ÁCIDO CLORHÍDRICO

Las células parietales producen una solución electrolítica que contiene 160 milimoles de ácido clorhídrico por litro. El pH de esta solución es aproximadamente 0.8 N. Existe varias suposiciones sobre el mecanismo de la formación del ácido clorhídrico. La velocidad a la que el estómago secreta el ácido varía de forma considerable de un individuo a otro, en parte por las grandes variaciones que se dan en el número de células parietales.

1. El ion de cloruro es transportado activamente del citoplasma de las células parietales a la luz de los canaliculos. Ello crea un potencial de  $-40$  a  $-70$  milivolts en los canaliculos, que a su vez causa una difusión pasiva de iones potasio con carga positiva del citoplasma celular. En conclusión entran a los canaliculos cloruro de potasio.

2. El agua es disociada en iones de hidrógeno e hidroxilo en el citoplasma celular. Este último es secretado enseguida activamente al interior de los canaliculos en intercambio por iones de potasio; este proceso activo es catalizado por  $H^+$  ATPasa. En consecuencia, se resorben la mayor parte de los iones de potasio que han sido secretados junto con los iones de cloruro y los iones de hidrógeno toman su lugar en los canículos.

3. El agua por ósmosis pasa a través de la célula hacia los canículos es una solución que contiene 160 milimoles por litro de ácido clorhídrico y 17 milimoles/litro de cloruro de potasio.

4. Finalmente, el dióxido de carbono, que se ha formado durante el metabolismo celular o ha pasado de la sangre a la célula, se combina con agua por influencia de la anhidrasa carbónica para formar ácido carbónico que, a su vez, se disocia en iones de bicarbonato e hidrógeno. Este último se combina con el ion hidroxilo que se ha liberado en la etapa 1 para formar agua. A su vez, el ion bicarbonato sale de la célula hacia la sangre. (como lo indica la figura No.4)

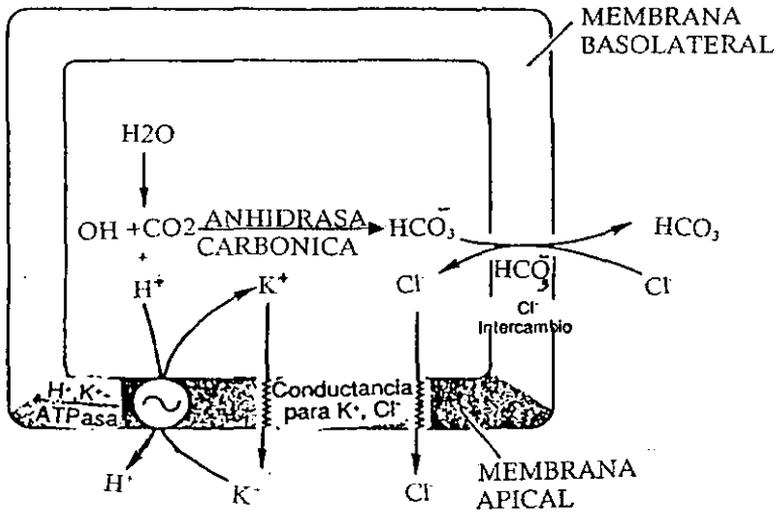


Figura No.4 : Bomba de protones.

#### 5.4 MECANISMOS HUMORALES AGONISTAS DE LA SECRECIÓN DEL HCl.

La acetilcolina estimula la secreción ácida al fijarse a los receptores muscarínicos de la membrana basal de la célula parietal. La unión de la acetilcolina a sus receptores abre los canales de  $Ca^{++}$  y permite que entre  $Ca^{++}$  en la célula. El aumento del nivel de  $Ca^{++}$  libre en el citosol aumenta la secreción de HCl.

La histamina se une a los receptores  $H_2$  de la membrana de la célula parietal, activando la adenilato ciclasa de la membrana plasmática. Este proceso aumenta el nivel de AMPc en el citosol, lo que lleva consigo el aumento de secreción de HCl.

La histamina es el principal mediador fisiológico de la secreción ácida: Los mastocitos, presentes en la mucosa gástrica, son células capaces de sintetizar y almacenar histamina. Al ser estimulados por la acetilcolina o por la gastrina, los mastocitos liberan histamina, que difunde hasta las células parietales vecinas y estimula la secreción de HCl.

La gastrina es un estimulador directo de las células parietales menos potente que la acetilcolina o la histamina. Las acciones directas de la gastrina no son bloqueadas por los antagonistas muscarínicos sino por los bloqueadores de los receptores  $H_2$ . Por lo tanto, es posible que los principales componentes de la respuesta fisiológica a la gastrina sea la liberación de la histamina estimulada por la gastrina.(3)

Acetilcolina, histamina y gastrina son importantes en la regulación del HCl. Los antagonistas específicos de la acetilcolina y de la histamina, no sólo bloquean los efectos de la acetilcolina y la histamina, respectivamente, sino que además inhiben la secreción ácida en respuesta a estímulos que normalmente serían eficaces. En numerosas circunstancias, cada uno de estos agonistas primarios (acetilcolina, histamina y gastrina) pueden potenciar la secreción ácida en respuesta a uno de los otros dos mediadores.(47) *(como se presenta en la figura No. 5).*

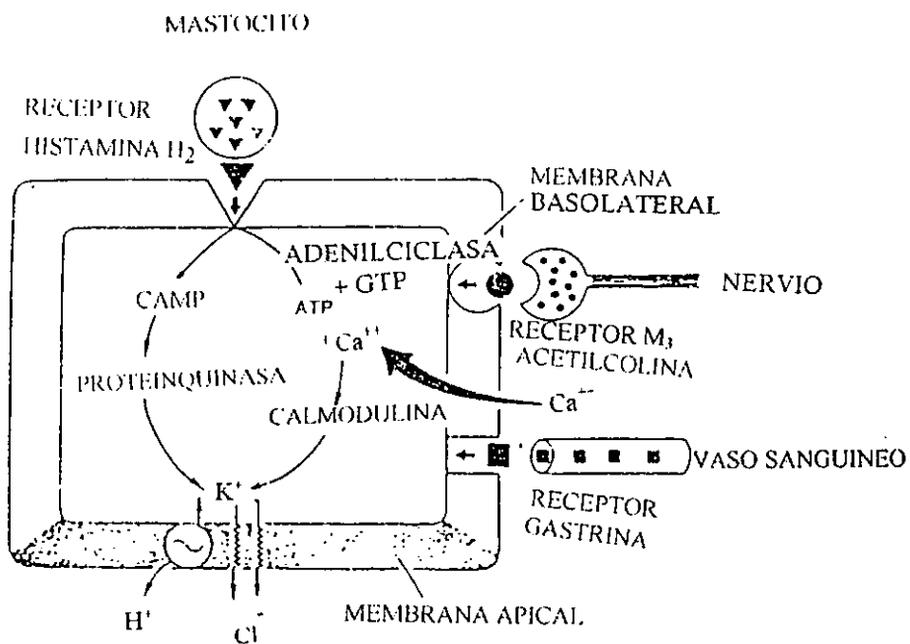


Fig. No.5 Mecanismos humorales para la secreción del HCl.

## 5.5 MECANISMO CONTROL IN VIVO DE LA SECRECIÓN DE ÁCIDO CLORHÍDRICO

Cuando el estómago lleva vacío varias horas el HCl se secreta a una velocidad basal, que supone aproximadamente el 10% de la velocidad máxima. La velocidad basal de secreción de HCl varía durante el día, siendo más alta por la tarde y más baja por la mañana. Después de comer, la velocidad de secreción de ácido aumenta rápidamente. El aumento de la secreción ácida en respuesta a la comida presenta tres fases: la fase cefálica, que se produce antes de que la comida alcance el estómago; la fase gástrica, producida al llegar la comida al estómago y la fase intestinal, originada por los mecanismos que parten del duodeno y yeyuno proximal

### FASE CEFÁLICA

La fase cefálica de la secreción gástrica está normalmente desencadenada por el aspecto visual, el olor y el sabor de la comida. Está mediada íntegramente por impulsos de los nervios vagos, al cortarse las ramas de los nervios vagos dirigidas al estómago se anula por completo la fase cefálica. La acetilcolina liberada por estas neuronas estimula directamente las células parietales para que secreten HCl, así como también estimula la secreción ácida indirectamente, liberando gastrina de las células G del antro y del duodeno e histamina de los mastocitos de la mucosa gástrica.

La presencia de un pH bajo en el antro disminuye la cantidad de HCl secretado durante la fase cefálica por efecto directo sobre las células parietales.

### FASE GÁSTRICA

Es desencadenada por la presencia de alimentos en el estómago. Los principales estímulos son la distensión del estómago y la presencia de aminoácidos y péptidos resultantes de la acción de las pepsinas.

La presencia de aminoácidos o péptidos en el estómago conlleva la secreción de ácido gástrico, al hacer que las células G liberen gastrina.

### FASE INTESTINAL

La presencia del quimo en el duodeno inicia respuestas nerviosas y endocrinas, que primero estimulan y después inhiben la secreción ácida del estómago. Al principio del vaciamiento gástrico, cuando el pH del quimo gástrico es superior a 3 predominan las influencias estimuladoras. (22)

TABLA No.1 mecanismos de estimulación de la secreción ácida.

*PRINCIPALES MECANISMOS DE ESTIMULACION DE LA SECRECION ACIDA GÁSTRICA*

FASE	ESTIMULO	VIA	ESTIMULO DE LA CELULA PARIETAL
Cefálica	Masticación, deglución, etc.	Nervio vago a: 1.Células parietales 2.Células G	Acetilcolina Gastrina
Gástrica	Distensión estómago	Reflejos locales y vago-vagales a: 1.Células parietales 2.Células G	Acetilcolina Gastrina
Intestinal	Productos de digestión de proteínas en el duodeno	1. Células G intestinal	Gastrina Enteroxantina

## 6.0 PATOLOGIA

### 6.1 DEFINICION DE GASTRITIS

#### GASTRITIS AGUDA.

Es un fenómeno agudo inflamatorio de la mucosa, por lo regular pasajero. Tiende a recurrir con frecuencia y se discute si la crisis repetidas de inflamación aguda originan gastritis crónica. Existen muchos agentes nocivos exógenos y endógenos, entre los exógenos; alcohol, salicilatos, digital, yodo, aureomicina, cafeína y fenilbutazona. También se le atribuye a la ingesta de alimentos condimentados o excesivamente calientes o fríos. Dentro de los agentes endógenos podemos mencionar la presencia de la bacteria *H. Pylori*.

#### GASTRITIS CRONICA.

Este estado está plenamente comprobado, y se subdivide en gastritis atrófica crónica y gastritis hipertrofia crónica. Los cuadros identificados por el gastroscopista como gastritis antral, gastritis superficial y gastritis zonal son únicamente variaciones de estas dos formas.

**Gastritis Atrófica Crónica:** Es la clase que se aprecia en pacientes de anemias perniciosas y en observación muy frecuente en ancianos. En pacientes de úlcera péptica, sobre todo pilórica o duodenal, se observa gastritis crónica en grado variable. Cabe señalar que la cicatrización alrededor de la úlcera disminuye la facultad del estómago para vaciarse normal, lo cual mantienen acidez gástrica e irritación, que originan gastritis.

La gastritis atrófica puede ser asintomática o manifestarse por trastornos abdominales inespecíficos, de la índole de sensación de plenitud, anorexia, náuseas, vómito y a veces dolor en la parte superior del abdomen. Puede haber hemorragias por erosiones gástricas superficiales. Guarda estrecha relación con la ulcera péptica y cáncer gástrico.

**Gastritis Hipertrofica Crónica.** Casos de engrosamiento de la mucosa gástrica, por motivos desconocidos, las arrugas gástricas llegan a tener incluso 1 cm de ancho y 3 cm de altura con engrosamiento notable de la mucosa, más bien esta patología guarda estrecha relación con una inflamación.(51)

## 6.2 ULCERAS

Fisiopatología de la enfermedad por ácido péptico puede considerarse como un desequilibrio entre los factores agresivos (ácido, pepsina, infección por *H.pylori*) y las defensas locales de la mucosa, constituidas por la secreción de bicarbonato, moco y prostaglandinas. Aunque el tratamiento tienen con mayor frecuencia la finalidad de reducir los factores agresivos, puede dirigirse también a reforzar las defensas de la mucosa gástrica y duodenal con los llamados agentes citoprotectores.

## 6.3 ULCERA PEPTICA

Las úlceras pépticas se originan en un desequilibrio de los mecanismos de secreción de ácido (factor agresivo) y los factores de la mucosa y su tratamiento racional tienen la finalidad de restaurar, este desequilibrio la pérdida del equilibrio entre la secreción de ácido y los factores protectores de la mucosa varía entre los tipos de úlcera péptica.

Úlceras de tipo 1: se producen en el estómago, hay poca o ninguna hiposecreción de ácido, lo que es más importante los factores de la mucosa.

Úlceras de tipo 2: Abarca úlceras gástricas, como antrales, distales (prepilóricas) y duodenales, y se caracterizan por hipersecreción de ácido y trastornos de los efectos de retroalimentación negativa de la acidificación en la descarga de gastrina y la secreción sostenida de ácido.(22)

### *DEFINICION:*

Es una lesión, que se localiza en aquellas partes del aparato digestivo que están expuestas a la acción del jugo gástrico o secreción gástrica, se considera como una enfermedad de tipo psicósomática en la que intervienen factores de tipo psicológico, fisiológico, hormonal y extrínseco.

Además esta ulceración puede ser benigna o crónica. La úlcera péptica puede ocurrir durante el curso de las terapias medicamentosas (salicilatos y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, reserpina). Puede ser el resultado de enfermedad crítica o de lesiones tisulares graves, como las quemaduras extensas y se puede asociar a tumores endocrinos que producen gastrina, la cual estimula la hipersecreción del ácido clorhídrico para inducir una diátesis ulcerosa.(50)

## 6.4 ULCERA GASTRICA

Aunque la mayoría de los pacientes presenta el típico síndrome ulceroso, las características clínicas pueden ser confusas e indefinidas: dolor, pirosis, náusea y vómito.

### *BASES PARA DIAGNOSTICO.*

- ❖ Malestar epigástrico en presencia de estómago e hígado vacío, que se alivia con la ingestión de alimentos alcalinos.
- ❖ Hipersensibilidad epigástrica y defensa muscular voluntaria.
- ❖ Anemia, sangre oculta en heces y ácido gástrico.
- ❖ Niño ulceroso demostrable radiológicamente o por gastroscopia.
- ❖ Presencia de ácido en el análisis gástrico.(12)

### *ANTECEDENTES Y EVALUACION DE LOS FACTORES PREDISPONENTES.*

Hábitos dietéticos y personales.

Se debe pedir una descripción completa de la cantidad y calidad e intervalos de ingestión de alimentos, así como de las cantidades de té, café, leche y de bebidas de cola, cerveza, vinos y otras bebidas alcohólicas que consume.

#### Fármacos

Los agresores más comunes como los salicilatos y otros antiinflamatorios como la indometacina, el ibuprofeno y otros derivados del ácido propiónico que interfieren con la producción de prostaglandinas.

Las prostaglandinas pueden desempeñar un papel inhibiendo la producción de ácido clorhídrico por la célula parietal y favoreciendo la producción de moco.

Aproximadamente el 60% de las úlceras gástricas benignas se localizan a menos de 6 cm del píloro, en la curvatura menor o cerca de ella. Un 25% de las úlceras se encuentran a niveles más altos en la curvatura menor.

### *DIAGNOSTICO DIFERENCIAL*

Los síntomas de úlcera gástrica especialmente si son atípicos, debe diferenciarse del colon irritable, gastritis y los trastornos gastrointestinales funcionales.

Una respuesta favorable al tratamiento hospitalario, constituye una prueba presuntiva de que la lesión no sea maligna. Las úlceras malignas pueden responder inicialmente, pero los cambios residuales en el sitio de la lesión habitualmente demuestran la naturaleza verdadera del proceso.

### *TRATAMIENTO*

Los antagonistas de los receptores  $H_2$  tienen la misma eficacia que los antiácidos en la curación del paciente con úlcera gástrica. Sin embargo, aún un carcinoma puede mostrar mejoría bajo un régimen de tratamiento de úlcera y la mejoría clínica no refleja necesariamente la benignidad de la lesión ulcerosa. Por lo tanto, están indicados los estudios ulteriores a los 3 y 6 meses después de la curación aparentemente completa.

Evitar el uso de aspirina y otros agentes antiinflamatorios no esteroides.(22)

### *PRONOSTICO.*

Las úlceras gástricas tienden a ser recurrentes. No existe evidencia de que pueda recurrirse a una degeneración maligna de una úlcera gástrica. La úlcera recurrente no es un evento grave y de hecho puede cicatrizar más fácilmente que la úlcera previa.

## 6.5 ULCERA DUODENAL

### *DEFINICION.*

Es la pérdida de solución de continuidad en la mucosa del duodeno. Comúnmente se da por sentado que una úlcera se inicia como una erosión superficial.

Se presenta con dolores después de comer o dolor nocturno, se alivian con la ingestión de alimentos, antiácidos o con el vómito. Más del 90% de las úlceras duodenales se presenta en el bulbo duodenal es decir, dentro de los primeros centímetros mas allá del píloro.

### *DIAGNOSTICO*

Con frecuencia coexisten las úlceras duodenal y gástrica. Dependiendo del método de diagnóstico, la frecuencia de las úlceras combinada se ha estimado entre 6 y 65 %. La úlcera duodenal generalmente precede a la úlcera gástrica, pero a veces ocurre lo inverso. Se confunde clínicamente con trastornos gastrointestinales de índole funcional, gastritis, carcinoma gástrico y con el síndrome de colon irritable. El diagnóstico definitivo se basa, por lo general, en los datos radiológicos o en la visualización endoscopia.

### *TRATAMIENTO*

Se ha demostrado que los antiácidos, los antagonistas del receptor  $H_2$  de histamina y el sucralfato son igual de eficaces en el tratamiento de úlceras duodenales. El factor limitante en todos los tratamientos actuales es que aunque las úlceras cicatrizan, permanece la diátesis ulcerógena y los índices de recurrencia son altos.

Reposo para el paciente, debe prohibirse rotundamente la ingestión de bebidas alcohólicas en virtud de que producen secreción e irritación gástricas. El paciente también debe suspender el tabaquismo, ya que se ha demostrado que disminuye la frecuencia de cicatrización de las úlceras duodenales aún cuando se administre un tratamiento óptimo.

Suspender los siguientes medicamentos: Rauwolfia, salicilatos, fenilbutazona, indometacina y otros analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos.(50)

## DIETA

Nutritiva, regularidad en la alimentación, restricción de café, té, bebidas de cola, bebidas descafeinadas y alcohol, evitar los alimentos que se sabe producen síntomas en un individuo dado.

Evitar grandes cantidades de leche y crema en la dieta, ya que se asocia a un alimento notable en los fallecimientos por infarto miocárdico en pacientes con úlcera para evitar el efecto secretagogo.

## ANTIACIDOS

La dosis de antiácidos deberá seleccionarse sobre la base de capacidad de neutralización, la respuesta a los antiácidos varía ampliamente, según la preparación usada, dosis y el paciente.

Las mezclas de hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio, son antiácidos eficaces que se utilizan en forma generalizada.

## SUCRALFATO

Sal de aluminio de octasulfato de sacarosa no es un agente absorbible, es un agente protector de la mucosa que tiene una actividad antipepsínica y tiende a adherirse a zonas lesionadas de la mucosa gástrica y duodenal.(27)

## ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H<sub>2</sub> DE HISTAMINA

### RANITIDINA

Es más potente que la cimetidina y no interfiere con el metabolismo de los medicamentos que utilizan el sistema citocromo P-450 del hígado, la dosificación es de 120 mg en 12 horas.(17)

TABLA No. 2 Inhibidores de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina

Inhibidor	Vida media (h)	Presentación Tab (mg)	Dosis / día (mg)
Cimetidina	2.0	300	1.200.
Ranitidina	2.1	150	300

## 6.6 SINDROME DE ZOLLINGER - ELLISON

### *DEFINICION*

Síndrome grave caracterizado por una elevada producción de ácido gástrico, enfermedad ulcerosa grave y producción de gastrina por un tumor pancreático.

Aunque el páncreas no secreta cantidades apreciables de gastrina gran parte de los tumores se localizan en este órgano, proponiéndose por este hecho su nombre de ectópicos, dado que el páncreas adulto normal no se detecta inmunoreactividad a gastrina.

Los gastrinomas, cuando se localizan en el páncreas son tumores de células no-beta en el 60% de los casos.

La mayor parte de los gastrinomas ocurre esporádicamente aunque en un 20 A 25% de los casos se han encontrado asociados al síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo I (tumores o hipertumores de los islotes pancreáticos).

La ulceración de la mucosa del aparato gastrointestinal superior permanece como característica de la enfermedad, ocurriendo en un 90% de pacientes en algún momento de su evolución.

Los síntomas son semejantes a aquellos en pacientes con enfermedad ulcerosa péptica común, pero pueden ser más persistentes y refractarios al tratamiento médico habitual.

La localización de las úlceras es también similar, con 75% de ellas en el duodeno proximal o menos a menudo en el estómago distal, aunque puede haber afección duodenal distal y yeyuno, lo cual sugiere el diagnóstico de gastrinoma.

La diarrea es la segunda manifestación más común, referida en un tercio a la mitad de los pacientes con gastrinoma y como único síntoma inicial hasta en un 40%. Esta se debe por un lado al daño a la mucosa y submucosa con células inflamatorias, erosiones epiteliales y edema submucosa con trastorno de la absorción de agua, sodio y grasas. Por otro lado, la precipitación de las sales biliares e inactivación de la lipasa pancreática agravan la esteatorrea.(50)

### *DIAGNOSTICO*

El diagnóstico en aquellos pacientes con sospecha de gastrinoma se basa generalmente en la demostración de hipergastrinemia en un paciente con enfermedad ulcerosa, características clínicas de gastrinoma o ambos.

El síndrome de Zollinger-Ellison debe distinguirse de otras enfermedades que cursan con hipergastrinemia como: anemia perniciosa, gastritis atrófica, insuficiencia renal, hiperplasia de células G, síndrome de antro residual. La determinación de anticuerpos contra células parietales, la prueba de estimulación con secretina y los estudios del estómago ayudarán a descartar estas patologías.

## MANIFESTACIONES CLINICAS

- ❖ Úlceras gastrointestinales múltiples
- ❖ Ulceración péptica en localización inusual (posbulbar)
- ❖ Frecuente y rápida revivida a úlceras después de suspender el tratamiento médico.
- ❖ Recidiva posoperatoria de la ulcera.
- ❖ Importantes antecedentes familiares de úlcera duodenal
- ❖ Hiperclorhidria basal
- ❖ Diarrea o esteatorrea prolongada inexplicada.
- ❖ Antecedentes familiares de adenoma paratiroideo, hipofisiario o de los islotes pancreáticos.
- ❖ Pliegues gástricos o duodenales hipertróficos asociados o enfermedad ulcerosa.(48)

## TRATAMIENTO

Fármacos anticolinérgicos selectivos y el inhibidor de la bomba de protones omeprazol, con el empleo de bloqueadores de  $H_2$  para el tratamiento del síndrome de Zollinger - Ellison, se ha informado un control inadecuado de la secreción ácida en un 0 a 65% y frecuentemente se desarrolla tolerancia referida en cada paciente.

El omeprazol, un bloqueador de la enzima  $H^+ /K^+$  ATPasa, es el más potente inhibidor de la secreción ácidogástrica, las dosis necesarias para un control adecuado en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison varían entre 20 y 120 mg tres veces al día. (27)

### 6.7 ULCERAS POR ESTRÉS.

#### DEFINICION

Es una ulceración superficial que no rebasa la *muscularis mucosae*, se presenta en sujetos sometidos a largos periodos de respuesta metabólica al traumatismo o estrés. Generalmente se localiza en el fondo y cuerpo gástrico, no dejando huellas de cicatrización.

### *CUADRO CLINICO*

Generalmente, las úlceras por estrés se presenta en pacientes con traumatismo o septicemia graves, quemaduras mayores del 20% de la superficie corporal, y que se manifiestan entre el tercero y séptimo día, con dolor abdominal, hemorragia del tubo digestivo alto, y que pueden llegar a perforarse, ocasionando patología peritoneal aguda. La manifestación de hemorragia aguda del estómago, en pacientes con insuficiencia orgánica múltiple, con septicemia, alteraciones de la coagulación, agravan el pronóstico de estos enfermos. Está se manifiesta por hematemesis y melena; el dolor en epigastico se presenta en un porcentaje bajo y la perforación ocurre en el 12%.

### *DIAGNOSTICO*

Los antecedentes y el cuadro clínico hacen sospechar esta lesión, la cual se confirma con el estudio endoscopio. En úlceras superficiales distribuidas en el fondo y cuerpo gástrico, él diagnostico se realiza en un 90% de los casos.

### *TRATAMIENTO*

Los lavados con antiácidos, para elevar el pH arriba de 4 o 5 para proteger la mucosa y el uso de los bloqueadores  $H_2$  en aplicación continua en la forma adecuada, ya que la administración, en bolos sé metaboliza rápidamente y no ofrece una protección continua.

Se recomienda 1200 mg de cimetidina en un litro de solución glucosada para 24 horas o 120 mg de ranitidina aplicados en la misma forma.(50)

## 7.0 ANTIACIDOS

La presencia del ácido es el elemento común en una serie de enfermedades ulcerativas del tracto gastrointestinal alto.

Desde un punto de vista clásico, las sustancias empleadas en su tratamiento, se pueden incluir en dos grandes grupos según su mecanismo de acción que esta encaminado a impedir la actuación del ácido a) antiácidos sistémicos y b) antiácidos no sistémicos o neutralizantes.

Los antiácidos locales que son un grupo de compuestos inorgánicos cuya característica común, y base de su acción terapéutica, es neutralizar el HCl en la luz gástrica. Han sido desplazados por los antiácidos sistémicos como agentes principales en el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el ácido, pero siguen jugando un importante papel en el control de su sintomatología. (8)

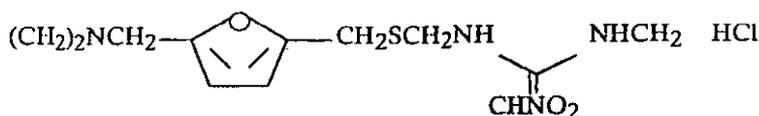
## 7.1 CLASIFICACION DE LOS ANTIÁCIDOS

De acuerdo con los mecanismos descritos a continuación, la acción farmacológica de los antiácidos se pueden clasificar de la siguiente manera:

- I) Antiácidos sistémicos inhibidores de la secreción ácida:
  - Antihistamínicos H<sub>2</sub>
  - Inhibidores de la bomba de protones (ATP<sub>asa</sub>)
  
- II) Antiácidos no sistémicos neutralizantes:
  - Hidróxido de aluminio
  - Hidróxido de magnesio
  - Compuesto de hidróxido de aluminio - magnesio
  - Bicarbonato de sodio
  - Carbonato de calcio.

### 7.3 RANITIDINA

#### FORMULA QUIMICA



#### PROPIEDADES FISICOQUIMICAS

Peso molecular fracción base	350.9 (314.4)
pKa	2.3 8.2
Solubilidad	-
en alcohol	-
en agua	menor 1 en 10
Coefficiente de partición octanol / agua	-

(23)

#### FARMACOCINETICA

Se absorbe bien después de la administración oral, la absorción es inhibida en un 10 a 20% por el empleo de antiácidos en forma concomitante, mientras que los alimentos no reducen la absorción. Las concentraciones séricas pico se alcanzan después de una a tres horas, en la mayoría de los órganos, incluido líquido cefalorraquídeo, también atraviesa barrera placentaria y es excretado por leche materna.

Metabolismo hepático: es eliminado por una combinación de metabolismo hepático, filtración glomerular y secreción tubular renal. La biodisponibilidad se reduce en el 30 al 60% por metabolismo hepático de primer paso, la biodisponibilidad en el caso de administración intravenosa se aproxima al 100%.

Excreción renal: compete con la creatinina por la excreción tubular renal, de modo que los bloqueantes H<sub>2</sub> provocan una ligera elevación de la creatinina, en general se reducen la dosis en un 50% en la insuficiencia renal a moderada a severa. La depuración, lo que insta a recomendar reducciones de la dosis en individuos mayores de 75 años. (47)

## FARMACODINAMIA

### MECANISMO DE ACCION

Compiten con la histamina de forma reversible y muy efectiva a nivel del receptor, pero la actuación primordial de las antagonistas H<sub>2</sub> consiste en inhibir la secreción ácida a nivel gástrico, siendo muy escasas sus acciones en otros territorios.

La potencia antisecretora varía bastante con los diferentes antagonistas H<sub>2</sub>. Pero todos inhiben la secreción ácida basal, la estimulada por secretagogos (gastrina, colinomiméticos, histamina) y la inducida por estímulos fisiológicos como los alimentos, la distensión gástrica, etc. No afecta la concentración de pepsina en la secreción gástrica, pero al reducir el volumen total de jugo gástrico, la secreción absoluta de pepsinógeno está disminuida y su activación reducida por el aumento del pH intragástrico.

La secreción de factor intrínseco está disminuida pero incluso con tratamientos prolongados con dosis elevadas, no existen problemas en la absorción de la vitamina B<sub>12</sub>. (12)

### INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

Las interacciones modifican la absorción de numerosas sustancias, un efecto compartido con todos los fármacos capaces de modificar la secreción ácida gástrica.

La ranitidina tiene una afinidad 5 -10 veces menor por el citocromo P<sub>-150</sub> que la cimetidina. Puede competir con otros compuestos catiónicos en el proceso de secreción del túbulo renal; esto ocurre con la creatinina, la procainamida y la teofilina.

Los antiácidos hidróxido de aluminio y de magnesio obstaculizan la absorción de este fármaco, reduciendo su biodisponibilidad en un 20 - 40 %.

## REACCIONES ADVERSAS

Frecuentes: náuseas, vómito, diarrea o estreñimiento, cefalea, visión borrosa.

Pocas frecuentes: mareo, malestar general, prurito y erupción cutánea, disminución de los glóbulos blancos y plaquetas. Aumento de creatinina en sangre, de las transaminasas y de la transpeptidasa de gamma-glutamil.

Raras: fiebre, broncopasmo. (41)

## APLICACIONES TERAPEUTICAS

- ◆ Úlcera duodenal. Promueve y acelera la cicatrización de la úlcera duodenal aguda con similar eficiencia, alcanzando el 92% de cicatrizaciones completas a las 8 semanas de tratamiento. Incluso las úlceras no cicatrizadas pueden volverse asintomáticas. Es preferible dar la dosis (o una de las dosis) por la noche al acostarse. No existe relación entre cicatrización y desaparición de los síntomas; éstos pueden desaparecer antes de que las úlceras hayan cicatrizado por completo, por lo que hay que insistir al paciente en que mantenga la administración aun cuando se encuentre sin síntomas. Es útil también para prevenir la aparición de úlceras duodenales en pacientes con artritis que se están tratando con AINE.
- ◆ Úlcera gástrica: cicatriza algo más lentamente que la duodenal, en parte porque su tamaño es mayor, pero la proporción de cicatrizaciones al cabo de 8 semanas de tratamiento es sólo ligeramente inferior.
- ◆ Síndrome de Zollinger- Ellison: como es necesario emplear dosis muy altas y durante períodos de tiempo prolongados, a la incidencia de reacciones adversas es muy elevada.(8)
- ◆ Úlceras y erosiones por estrés agudo. Aunque no se ha establecido una estricta relación entre el pH intragástrico y la prevalencia de úlcera por estrés, tanto la ranitidina es administrada a la dosis de 0.125mg/kg cada hora durante 12 horas, o bien 40 mg cada 6 horas. (12)

## INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

Contraindicada en casos de hipersensibilidad a la ranitidina, insuficiencia renal o hepática, úsese con precaución en niños y en ancianos, y durante el embarazo y la lactancia. Puede dar pruebas falsas positivas a proteínas en la orina.

Adultos: vía oral. 150 mg dos veces al día; o bien 300 mg al momento de acostarse. En los estados de hipersecreción gástrica, la dosis deberá ajustarse a la respuesta y condiciones del paciente.

Intravenosa directa: 50 mg diluidos en 20 ml de una solución de cloruro de sodio al 0.9% o de dextrosa a 5% y administrar lentamente (en un periodo no menor de 5 min). Si es necesario, se repetirá cada 6 a 8 h. Infusión continua 25 mg/h, por 2h, cada 6 a 8h, diluida en soluciones compatibles.

Adultos: síndrome de Zollinger-Ellison puede prescribirse dosis hasta de 6.3 g/día.  
Vía parenteral: 50 mg IV o IM cada 6 a 8 h.

Úlcera duodenal: adultos 150 mg por vía oral antes de acostarse.

Úlcera gástrica: adultos 150 mg al día antes de acostarse.(51)

#### PRESENTACIONES FARMACEUTICAS.

ACLORAL. Tabletas. Cada tableta contiene clorhidrato de ranitidina equivalente a 150 o 300 mg de ranitidina base. Caja con 20 y 10 tabletas, respectivamente. Solución inyectable. Cada ampollita de 2 ml contiene clorhidrato de ranitidina equivalente a 50 mg de ranitidina base. Caja con cinco ampollitas de 2 ml con 50 mg cada una. LIOMOT.

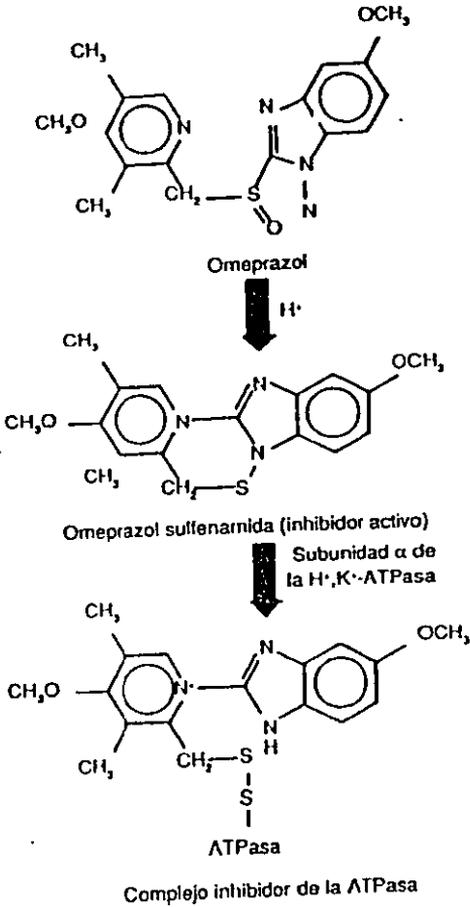
ANISTAL. Grageas. Cada gragea contiene 150 o 300 mg de clorhidrato de ranitidina, Caja con 24 grageas de 150 mg. Caja con 19 grageas de 300 mg. Solución inyectable. Cada ampollita de 5 ml contiene 50 mg de clorhidrato de ranitidina. Caja con cinco ampollitas de 5 ml GLAXO.

RANISEN. Comprimidos. Cada comprimido contiene 150 o 300 mg de ranitidina. Caja con 20 comprimidos de 150 mg. Caja con 19 comprimidos de 300 mg. Ampollitas. Cada ampollita contiene 50mg de clorhidrato de ranitidina. Caja con cinco ampollitas. SENOSLAIN

(41)

## 7.1 OMEPRAZOL

Estructura química del omeprazol y su metabolismo.





La efectividad del omeprazol, por lo menos cuando se le administra por vía oral refleja el área bajo la curva niveles séricos pico de omeprazol. La administración de omeprazol con alimentos demora la absorción del fármaco, pero no disminuye la dosis total absorbida y en consecuencia tampoco disminuye el aporte efectivo de omeprazol a la célula parietal.

Sé metaboliza en el hígado originándose dos metabolitos (sulfona e hidroxioimeprazol) sin efecto antiselector. Aproximadamente un 80% de la dosis es eliminada por orina y el 20% restante por bilis, su metabolización hepática juega un papel importante en el sistema enzimático del citocromo P<sub>450</sub>.

En los ancianos, la velocidad de eliminación está ligeramente alargada, situación que se exagera en pacientes con insuficiencia hepática. (43)

## FARMACODINAMIA

### MECANISMO DE ACCION

Es un benzimidazol sustituido con una acción antiselectora singular basada en la inhibición de la bomba de protones H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>,ATPasa de la célula parietal, que es responsable de la secreción ácida.

1. El omeprazol es una base débil que se encuentra en los comportamientos ácidos de la célula parietal por partición de pH, con un pKa de 4.0, el omeprazol penetra con rapidez las membranas plasmáticas a pH fisiológico, en cambio cuando se encuentra en medio ácido de los tubovesículas y los canaliculos de la célula parietal se ioniza, y por lo tanto, queda atrapado y concentrado en los compartimentos ácidos que contienen la H<sup>+</sup> K-ATPasa.
2. A pH ácido, el omeprazol es convertido de un profármaco a una sulfenamida intermedia con un grupo sulfhidrilo reactivo. Esta activación "en el sitio", explica la acción singular del omeprazol.
3. La sulfenamida y los derivados del ácido sulfénico activadas del omeprazol forman un enlace con los residuos de cisteína de la cadena α de la H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPasa lo que inactiva irreversible y es responsable de la acción prolongada del omeprazol. (47)

## INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

El omeprazol inhibe el metabolismo del isómero R (menos activo) de la warfarina, del diazepam y de la fenitoína es decir, fármacos metabolizados por la subfamilia II C del citocromo P-<sub>450</sub>. A pesar de reducir la acidez gástrica, no altera la absorción de los fármacos en forma clínicamente apreciable. (51)

## REACCIONES ADVERSAS

El omeprazol se une a los antihistaminico de H<sub>2</sub> en cuanto a la escasez de efectos colaterales puede obedecer en parte a que el profármaco sólo es activado en la célula parietal.

La efectividad antisecretadora aumenta durante los primeros días de tratamiento, lo que quizá refleja un avanzado progresivo de la biodisponibilidad y la inhibición de la bomba de protones.

Pero se tienen entre las frecuentes: náuseas, diarrea, cólicos abdominales.

Menos frecuentes: flatulencia, estreñimiento, cansancio, somnolencia, cefalea, mareo.

Raras: trombocitopenia, eosinopenia, leucopenia, erupción cutánea. (41)

## INDICACIONES

Tratamiento de las úlceras gástricas y duodenal benignas y de las esofagitis por reflujo.

Tratamiento del síndrome de hipersecreción gástrica.

## CONTRAINDICACIONES

No se debe coadministrar el omeprazol con otro agente antisecretor. Están indicadas dosificaciones más altas de omeprazol o administración más frecuente en lugar de la terapéutica combinada siempre que se requiera mayor efectividad antisecretora.

En la mayoría de los casos, la dosificación de 20 mg de omeprazol no se tornará completamente efectiva hasta pasados alrededor de 4 días de tratamiento. Continuar con antihistaminicos H<sub>2</sub> durante el periodo de transición será contraproducente.

En la transición de antihistaminicos H<sub>2</sub> intravenosos, la vida media relativamente corta de estos agentes permite iniciar el omeprazol de 4 a 6 horas después de suspendidos los antihistaminicos H<sub>2</sub>, asumiendo que el presente este comiendo.

Su uso enmascara las manifestaciones de úlceras malignas. Ajustar con cuidado la dosis en pacientes con insuficiencia cardíaca. Su empleo junto con otros depresores de la médula ósea hace que aumenten los efectos trombocitopénico y leucopénico.

## PRESENTACIONES FARMACEUTICAS

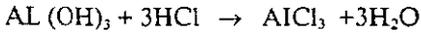
*Inhibitron*: Cápsulas, cada cápsula contiene 20 mg de omeprazol. Caja con siete cápsulas de 20 mg LIOMONT.

*Losec* : cápsulas: cada cápsula contiene 20 mg de omeprazol. Frasco con 7 o 14 cápsulas de 20 mg ASTRA

*Ulsen*: cápsulas: cada cápsula contiene 20 mg de omeprazol. Caja con siete cápsulas de 20 mg SENOSLAIN. (41)

## 7.4 HIDROXIDO DE ALUMINIO

### FORMULA QUIMICA



### PROPIEDADES QUÍMICAS

Polvo blanco gelatinoso, insoluble en agua y alcohol, soluble en ácido e hidróxido. No combustible. Las variables de ionización varían con la compensación de aproximadamente de 2, 4.

### FARMACOCINETICA

No se absorbe en el organismo. En el intestino se une a los iones fosfato formando fosfato de aluminio insoluble que se elimina por heces fecales prácticamente sin absorberse. Esta acción produce una reducción importante del fosfato sérico y tiene utilidad clínica en casos de hiperfosfatemia.

### FARMACODINAMIA

Antiácido de acción lenta y duración breve que neutraliza o reduce la acidez en la cavidad gástrica y alivia las manifestaciones de hiperacidez gástrica. Además, al aumentar el pH gástrico por arriba de 4, disminuye la actividad proteolítica de la pepsina. No modifica los mecanismos de secreción gástrica de ácido clorhídrico. Al considerarse en cuanto al peso, su capacidad de calcio y al bicarbonato de calcio y es superior a la que se observa con el carbonato de aluminio.(4)

### INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

Reduce la absorción de diversos fármacos como barbitúricos, anticolinérgicos, digitálicos, antiarrítmicos, anticoagulantes orales, tetraciclinas y vitaminas.

## REACCIONES ADVERSAS

Frecuentes: dolor estomacal, estreñimiento moderado.

Menos frecuentes: náusea, vómito, heces moteadas blanquecinas. Con dosis elevadas y uso crónico se presenta grave estreñimiento, obstrucción intestinal e hipofosfatemia.

## USOS INDICACIONES

Auxiliar en el tratamiento de hiperacidez gástrica. Auxiliar en el tratamiento de la hiperacidez asociada a úlcera gástrica o duodenal, gastritis, hernia hiatal.

## CONTRAINDICACIONES Y DOSIS

Contraído en casos de apendicitis, sangrado gastrointestinal o rectal no diagnosticado, estreñimiento, diarrea crónica, obstrucción gástrica o intestinal, implicación fecal, hemorroides, insuficiencia renal que curse con hipofosfatemia. En el síndrome de mal absorción, intensifica la depleción de fosfatos.

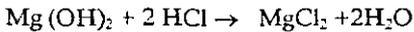
Adultos: oral. Una a dos cucharadas de 5 ml del gel al levantarse y al acostarse (0.7 a 1.53g), tomarlo solo o mezclado en medio vaso de agua.

## PRESENTACIONES FARMACEUTICAS

Fosfagel. Suspensión. Cada 100 ml contienen gel de fosfato de aluminio equivalente a 15.30 de fosfato de aluminio. Frasco con 300 ml. <sup>BIGAUX</sup> (51)

## 7.5 HIDROXIDO DE MAGNESIO

### FORMULA QUÍMICA



### PROPIEDADES QUÍMICAS

Polvo blanco, inodoro, soluble en solución de sales amoniacas y ácidos diluidos casi insoluble en agua y alcohol, la densidad 2.36, punto de fusión 350 °C. No combustible.

### FARMACOCINETICA

Sólo una porción discreta (20%) del ion magnesio se absorbe después de la administración oral de la sal. El resto se elimina por excreción fecal y renal.

Es efecto se presenta en un lapso de 30 min. a 30h, y se logra, la eliminación es casi completa.

### FARMACODINAMIA

El hidróxido de magnesio es un catártico que actúa reteniendo líquidos en el intestino al aumentar el gradiente osmótico, llegando a producir diarreas, desencadenadas por este efecto osmótico y una posible liberación de colecistocina.

Es el más rápido de los compuestos no absorbible. Su potencia antiácida es moderada, reacciona con el ácido gástrico formando cloruro de magnesio soluble, los iones carbonato y fosfato presentes en el intestino delgado, formando sales insolubles muy poco absorbidas. (27)

### INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

Disminuye la absorción de tetraciclinas, por lo que no se recomienda administrar ambas sustancias conjuntamente.

## REACCIONES ADVERSAS

Frecuentes; meteorismo, cólico abdominal, diarrea.

Menos frecuentes: la administración crónica origina signos de hipermagnesia, como enrojecimiento de la piel, sed, depresión neuromuscular, hipotensión, depresión del SNC con somnolencia, letargia y confusión. (41)

## INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

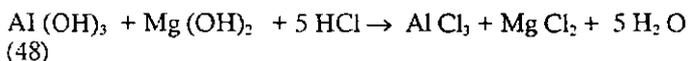
Tratamiento de corta duración del estreñimiento. Preparación para estudios radiológicos. Eliminación de parásitos después de terapia antihelmitica.

Contraindicado en casos de insuficiencia renal, dolor abdominal, síntomas o presencia de apendicitis, obstrucción intestinal, ileostomía, colostomía, impacción fecal, sangrado rectal diagnosticado, insuficiencia cardíaca, hipertensión, deshidratación. El medicamento debe discontinuarse si aparecen datos de hipermagnesia, como hipotensión, depresión respiratoria, narcosis, debilidad, sedación, confusión o cambios en el electrocardiograma.

No deberá usarlo en presencia de dolor abdominal, náusea y vómito. El uso prolongado o excesivo provoca desequilibrio hidroelectrolítico y dependencia en lactantes. Informar al médico si no hay respuesta favorable o si presenta dolor o debilidad muscular, vértigo. (45)

## 7.6 COMPUESTO DE HIDROXIDO DE ALUMINIO Y MAGNESIO

### FORMULA QUIMICA



### FARMACOCINETICA

No se absorbe, son excretados por vía renal y fecal.

### FARMACODINAMIA

Neutraliza o reduce la acidez gástrica, acción que eleva el pH del contenido gástrico y alivia las manifestaciones de hiperacidez. Además. Al aumentar el pH gástrico por arriba de 4, hace que disminuya la actividad proteolítica de la pepsina. El efecto antiácido del gel se ejerce por la eliminación de iones hidrógeno de la secreción ácida gástrica, con formación de agua y sales correspondientes, sin embargo, en el medio alcalino intestinal, el ion hidrógeno se libera nuevamente y el antiácido se regenera hasta convertirse a su estado original. El hidróxido de aluminio es demulcente y forma una capa protectora sobre la mucosa gástrica, en tanto que las sales de aluminio que se forman por este sitio tienen acción astringente y, al llegar al colon, causan estreñimiento, asimismo, los iones de aluminio forman sales insolubles con los iones fosfato a nivel intestinal, lo que determina reducción de las concentraciones plasmáticas del ion fosfato y disminuye la posibilidad de la formación de cálculos de fosfatos en las vías urinarias.

Por otra parte, el hidróxido de magnesio al reaccionar con el ácido clorhídrico estomacal, forma cloruro de magnesio que es muy soluble, no se absorbe y actúa como laxante en intestino delgado.(51)

## INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

Los iones libres del antiácido forman complejos insolubles con tetraciclinas, por ello, se reduce la absorción de este antibiótico cuando se administra simultáneamente con el gel. También reduce la absorción gastrointestinal de otros medicamentos, como isoniazida y clorpromazina.

## REACCIONES ADVERSAS

Frecuentes: estreñimiento o diarrea.

Menos frecuentes. Náusea, vómito, dolor estomacal.

Raras. Con dosis elevadas y uso crónico, se presenta hipermagnesemia o manifestaciones de depleción de fosfato. (8)

## INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

Útil en el tratamiento de la hiperacidez gástrica. En el tratamiento de la hiperacidez asociada a úlcera y duodenal.

Contraindicado en casos de hipersensibilidad a alguno de los componentes del gel, insuficiencia renal o pancreática, en pacientes debilitados o con aclorhidria.

## PREPARADOS FARMACEUTICOS

Melox. Suspensión. Cada 100 ml contienen 3.7g de hidróxido de aluminio y 4.0 g de hidróxido de magnesio. Frasco con 320 mililitros. Melox D.P. tabletas masticables. Cada tableta contiene 400 mg de gel de hidróxido de aluminio desecado y 400 mg de hidróxido de magnesio. Caja con 50 tabletas masticables. RHONE POULENC RORER (27)

## 7.7 BICARBONATO DE SODIO

### FORMULA QUÍMICA



### PROPIEDADES QUÍMICAS

Polvo blanco a terrones, soluble en agua, insoluble en alcohol, estable en aire seco, pero se descompone lentamente en aire húmedo, densidad 2.159; punto de fusión se pierde en dióxido de carbono a 270°C. No combustible.

### FARMACOCINETICA

Su administración también hace que aumente la concentración de iones libres de bicarbonato en la orina y hace que se eleve el pH urinario. En el organismo el anión bicarbonato se convierte en ácido carbónico y, a partir de éste, en CO<sub>2</sub> que es volátil, y es eliminado a través de los pulmones. Sólo una parte del bicarbonato es excretado en la orina; la mayor proporción se reabsorbe y, en forma de CO<sub>2</sub> es eliminado con la espiración.

### FARMACODINAMIA

El bicarbonato de sodio, en un medio acuoso, se disocia en iones de sodio y de bicarbonato, el sodio es el principal catión del líquido extracelular y el bicarbonato es un constituyente normal de los líquidos corporales a su administración, el bicarbonato plasmático, neutraliza el exceso en la concentración del ion hidrógeno y aumenta el pH.

### INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

No se mezcle con sales de calcio para su administración. Prolonga la vida media y la duración del efecto de quinina, anfetaminas y hace que aumente la eliminación renal de las tetraciclinas, en especial el antibiótico doxiciclina. (27)

## REACCIONES ADVERSAS

No se presentan cuando las dosis se administran en función de la deficiencia de bicarbonato, las dosis excesivas o la administración rápida causan alcalosis: resequedad de boca, aumento de la sed, cansancio o debilidad, espasmo y dolor muscular, pulso irregular, inquietud, cambios en el estado de ánimo, distensión abdominal, edema, hiperirritabilidad o tetania.

## USOS

El bicarbonato de sodio se utiliza en los casos de hiperclorhidria o hipersecreción y en la úlcera gastrointestinal, tiene la ventaja de actuar rápidamente .

Conviene alcalinizar la orina en las infecciones urinarias, litiasis urática, cuando se administran sulfonamidas, para impedir su precipitación y la de sus metabolitos en orinas ácidas.(27)

## INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

Por vía intravenosa, tratamiento de la alcalosis metabólica grave causada por enfermedad renal grave (acidosis tubular renal).

Contraindicado en casos de alcalosis metabólica o respiratoria, pérdida de cloro por vómito o por succión gastrointestinal continua, e hipocalcemia. No debe usarse junto con diuréticos que causan alcalosis hipoclorémia. Adminístrese con precaución en pacientes con anuria, oliguria, edema por retención de sodio, hipertensión. Antes y durante su administración se vigilarán los valores de pH sanguíneo y urinario.

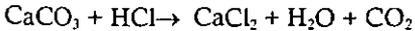
La inyección intravenosa rápida en neonatos y en menores de dos años induce hemorragia intracraneana.

## PRESENTACIONES FARMACEUTICAS

Bicarbonato de sodio al 7.5%. Solución inyectable. (41)

## 7.8 CARBONATO DE CALCIO

### FORMULA QUÍMICA



### PROPIEDADES QUIMICAS

Poivo blanco o cristales incoloros; inodoro insípido, densidad 2.7 –2.95, se descompone a 825°C, no combustible, muy ligeramente soluble en agua (unos pocos ppm), soluble en ácido con desprendimiento de dióxido de carbono. (27)

### FARMACOCINÉTICA

En el estomago se descompone parcialmente, y el cloruro de calcio que se ha formado, en contacto con los bicarbonatos del intestino, vuelve a pasar al estado de carbonato. Prácticamente no existe absorción para el carbonato de calcio cuando se administra por vía oral y por lo tanto se elimina con la heces.(27)

### FARMACODINAMIA

A nivel del estomago el carbonato de calcio forman una capa protectora que tapiza la mucosa y también el cráter de la ulcera, cuando existe. No neutralizan prácticamente el ácido clorhídrico sino que su misma acción protectora, al disminuir la irritación de la mucosa, puede disminuir la secreción ácida.

### REACCIONES ADVERSAS

La administración prolongada de este antiácido y leche provoca el síndrome de leche – alcalinos, sobre todo si existe un cierto grado de insuficiencia renal.

### CONTRAINDICACIONES Y USOS

El Carbonato de calcio es capaz de fijar no sólo sustancias tóxicas sino también factores alimentarios (vitaminas) y enzimas digestivas, por lo que se debe tener cuidado en las diarreas crónicas y no utilizarlo durante mucho tiempo para evitar deficiencias alimentarias y digestivas.(51)

### PRESENTACIONES FARMACEUTICAS

Carbonato de Calcio (creta):caolin, dosis usuales 1g y 10 g, respectivamente, 4 veces a por día.(27)

## EVALUACION DEL RIESGO POTENCIAL

Es necesario conocer las reacciones adversas e interacciones farmacológicas de los medicamentos para que de esta forma se pueda realizar la evaluación del riesgo potencial de los antiácidos.

### 1.0 INTERACCIONES FARMACOLOGICAS DE LA RANITIDINA

#### *1.1 RANITIDINA - ACENOCUMAROL*

##### MECANISMO

La administración de ranitidina a pacientes tratados con anticoagulantes orales provoca un aumento del tiempo de protrombina en un 29% 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. La interacción ha sido documentada para los siguientes anticoagulantes: warfarina y acenocumarol

##### SIGNIFICADO CLINICO

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

##### 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 les administró una dosis elevada de ranitidina (700 mg/día), el descenso fue más marcado.(44)

## *1.2 RANITIDINA - ACIDO ACETILSALICILICO*

### 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.

### SIGNIFICADO CLINICO

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.

### EFECTO PREVISIBLE

La administración conjunta de ácido acetilsalicílico con antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina, puede dar lugar a un aumento de la absorción del ácido acetilsalicílico. Por lo tanto existe un riesgo de intoxicación. (19)

## *1.3 RANITIDINA - ALUMINIO-MAGNESIO*

### MECANISMO

Parece que los antiácidos reducen la absorción gastrointestinal de la ranitidina, pero el mecanismo por el cual ocurre se desconoce.

### RESUMEN

Grandes dosis de antiácidos de aluminio y magnesio reducen la biodisponibilidad de la ranitidina pero lo más importante es él que este efecto clínicamente no se ha establecido, cantidades pequeñas de antiácidos parecen afectar significativamente la biodisponibilidad de la ranitidina.

### SIGNIFICADO CLINICO

6 sujetos sanos y en ayunas reciben 150 mg de ranitidina oralmente, simultáneamente se les administra 30 ml de Mylanta II, es una antiácido potente que contienen simeticona plus, hidróxido de aluminio y magnesio. Este antiácido reduce la relación concentración-plasma, en el área bajo la curva al 34% de la ranitidina.

Una reducción similar de la biodisponibilidad es observada en 10 sujetos a los que se les administra en ayunas 150 mg de ranitidina y 11 g de fosfato de aluminio. Las grandes cantidades de algunos antiácidos pueden reducir la absorción de la ranitidina, pero la importancia clínica de estos efectos no ha sido establecida. La ranitidina puede también aumentar la formación de obstrucción intestinal en pacientes que toman antiácidos. Un paciente que recibe 150 mg de ranitidina por vía y 300 ml / día de Melox antiácido hidróxido de magnesio - aluminio, desarrolla una obstrucción de la secreción gástrica, esto puede predisponer a estos pacientes a la concentración de grandes dosis de antiácidos por lo tanto otros antagonistas del receptor -  $H_2$  son capaces de producir efectos similares. (20)

#### *1.4 RANITIDINA - ATENOLOL*

##### MECANISMO

No se conoce.

##### RESUMEN

La ranitidina no tienen afinidad por el propranolol o atenolol y probablemente con otros  $\beta$  - bloqueadores .puede tener efectos pequeños. Esta es solo alguna evidencia de la cinética del metoprolol, que puede alterarse por ranitidina.

##### SIGNIFICADO CLINICO

La ranitidina no afecta en una sola dosis, las concentraciones de propranolol en plasma. En otros estudios, la cimetidina, pero no la ranitidina, reduce el tiempo de depuración del propranolol. En un estudio con sujetos sanos, ranitidina (300 mg /día) sustancialmente incrementa las concentraciones en el plasma del metoprolol ( 200 mg /día por primera vez a la semana ). En dos estudios adicionales, incrementan las concentraciones del plasma del metoprolol por la ranitidina y los cambios de depuración, posiblemente los cambios de absorción y la unión a proteínas al metoprolol. La disposición del atenolol no aparece afectarse por la ranitidina (300 mg / día) en sujetos sanos. (20)

## *1.5 RANITIDINA - CEFTIN*

### **MECANISMO**

En apariencia este incremento del pH gástrico reduce la absorción de cefpodoxina procetil y cefuroxima acetil (ceftin).

### **RESUMEN**

Las concentraciones sericas de cefopodoxima procetil y cefuroxima acetil (ceftin) se ven disminuidas por la administración simultánea de ranitidina que incrementa el pH gástrico. Los cambios significativos son confusos.

### **SIGNIFICADO CLINICO**

17 pacientes sanos, reciben 2 tabletas de 100 mg de cefpodoxina procetil en ayunas y siguiendo una administración con ranitidina con 150 mg en 10 y 2 horas antes de la dosis anterior. El área bajo la curva de la relación concentración-tiempo medidos en suero de cefpodoxina se observa una reducción de dicha curva de un 29% y el punto de concentración es de 33%, luego de administrar la ranitidina.

Similares reducciones se observan en el área bajo la curva y los puntos de concentración fueron observados cuando se administraron 12.6g de bicarbonato de sodio y 7.68 g de hidróxido de aluminio, 10 minutos antes de la cefpodoxina. El área bajo la curva de cefuroxima es reducida hasta en un 40%, cuando se administra simultáneamente con 300 mg de ranitidina. Los cambios de esta importancia clínica no se conocen.

### **DISCUSION**

La determinación queda pendiente a la importancia clínica, en los cambios de concentración en suero de los pacientes que reciben cefpodoxina procetil y cefuroxima acetil, que deben de ser evitados al incremento de pH gástrico incluyendo bloqueadores  $-H_2$  (cimetidina, ranitidina, niatidina y famotidina), omeprazol y antiácidos.(19)

## *1.6 RANITIDINA - CIANOCOBALAMINA*

### **MECANISMO**

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

## SIGNIFICADO CLINICO

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.

## EFECTO PREVISIBLE

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

## EVIDENCIAS CLINICAS

En estudio sobre 9 pacientes y 4 voluntarios sanos, tratados con cimetidina (1g), se observó que la absorción oral de cobalaminas descendió de 3,16 a 1,05%. Así mismo se pudo apreciar que con dosis de 400 mg de cimetidina este efecto no se producía.(50)

### *1. 7 RANITIDINA - ETANOL*

Diversos trabajos habían detectado un ligero aumento del efecto del alcohol, mediante un mecanismo no establecido, cuando se ingiere en el transcurso de un tratamiento con ranitidina. Sin embargo, la significación clínica de esta posible interacción no ha sido establecida y, además, se ha señalado que la mayoría de dichos trabajos se han realizado con dosis elevadas de alcohol. Dos estudios recientes, doble ciego con grupo placebo y cruzados, han sido realizados con 18 voluntarios sanos cada uno. Se les administraron diferentes dosis de ranitidina o placebo junto a una dosis moderada de alcohol (0.5 g/kg), a diversas horas del día, bien después de la comida o con el estómago vacío. No hubo diferencias significativas entre el grupo al que se le administró ranitidina y el que recibió placebo, ni en las concentraciones de alcohol en sangre ni en los test de función psicomotora. (50)

### *1. 8 RANITIDINA - GLIBENCLAMIDA*

#### MECANISMO

Desconocido. También se ha especulado sobre el posible efecto hipoglucemiante intrínseco de ranitidina, aunque no existen hasta el momento datos concluyentes al respecto.

## SIGNIFICADO CLINICO

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. Deberá vigilarse estrechamente al paciente tratados con este tipo de asociaciones, determinando frecuentemente la glucemia.

## EFECTO REVERSIBLE

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. (19)

## 1. 9 RANITIDINA - GLIPIZIDA

### MECANSIMO

El metabolismo de tolbutamida, glipizida y gliburida se puede inhibir por el aumento de absorción de bloqueadores - H<sub>2</sub>. La cimetidina puede disminuir la depuración de la glucosa.

## RESUMEN

Tolbutamida, glipizida y gliburida, pueden incrementar sus concentraciones plasmáticas por cimetidina. La ranitidina puede incrementar la concentración plasmática de glipizida. Cimetidina y ranitidina tienen efectos independientes a la concentración de glucosa en sangre.

## SIGNIFICADO CLINICO

12 sujetos reciben 1 g de tolbutamina y 300 mg de cimetidina. El área bajo la curva en la relación concentración - tiempo incrementa al 20% y el tiempo de desintegración incrementa al 17%.

La ranitidina, no altera la cinética de la tolbutamina. El significado de estos cambios; en la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes no se conoce. Otros estudios con cimetidina 400 mg, tampoco altera la cinética de la tolbutamina y una dosis de 400 mg por tres días tampoco afecta a la tolbutamina. La cimetidina y ranitidina, pueden reportar, un incremento en las concentraciones de glipizida y aumentar los efectos hipoglucemicos. La cimetidina pero no la ranitidina, incrementa la concentración de gliburida en un estudio con personas normales.

La ranitidina y cimetidina cuando se les administra por separado, en sujetos normales incrementa la glucosa en sangre.

La hiperglucemia persiste cuando se administra 5 mg de gliburida con bloqueadores - H<sub>2</sub>.

Los cambios significativos de estos pacientes diabéticos no se conocen. El sucralfato (caratate) produce un pequeño cambio (8%) a la reducción en la clorpropamida en sujetos sanos.

## DISCUSION

El sucralfato puede ser la mejor alternativa para la terapia en el tratamiento de úlceras en diabéticos. (19)

### *1. 10 RANITIDINA - LIDOCAINA*

#### MECANISMO

Las pequeñas reducciones por el metabolismo que se llevan en el hígado causada por la ranitidina pueden explicar el escaso cambio en la depuración observada en lidocaina.

#### RESUMEN

Clinicamente no son significativos los efectos del metabolismo que causa la ranitidina a la lidocaina.

#### SIGNIFICADO CLINICO

La ranitidina de 150 mg que es administrada por 5 días reducen la depuración de la lidocaina a un 11% y el volumen de distribución por un 15% en sujetos sanos. Ninguno de estos cambios son clínicamente probables y significativos para cambiar la concentración de lidocaina. Otros estudios, no se encontraron cambios con la lidocina, en el tratamiento de la ranitidina (400 mg / día). (48)

### *8. 11 RANITIDINA - METROPOLOL*

#### MECANISMO

No establecido

## SIGNIFICADO CLINICO

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.

## EVIDENCIAS CLINICAS

En ciertos pacientes que recibieron 300 mg/día de ranitidina incrementaron sustancialmente 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, posibles cambios en la absorción ó en la proteína que transporta al metoprolol.(48)

### *1. 12 RANITIDINA - MORFINA*

#### MECANISMO

No establecido

#### RESUMEN

La combinación de ranitidina y morfina parece que en pacientes se puede observar una confusión y desorientación , pero la importancia clinica con este tipo de interacciones no ha sido establecida.

## SIGNIFICADO CLINICO

Un hombre de 42 años, con cáncer terminal en la laringe recibe 150 mg de ranitidina cada 8 horas. Después se administra por infusión (50 mg/ día) de ranitidina, se presentan en el paciente : confusión, agitación y desorientación, en estos tres síntomas imprevistos con la ranitidina fueron controlados. Los retos y contratiempos que ocurren en este pacientes son necesarios para una confirmación.

Pequeños conocimientos observados en los efectos de ranitidina con analgésicos narcóticos no son bien conocidos, la habilidad que tienen los antagonistas del receptor - H<sub>2</sub> para interaccionar con otros analgésicos no narcóticos, no es muy conocida.

La cimetidina puede dañar el metabolismo de algunos analgésicos narcóticos como la meperidina (Dimerol), aunque esta no afecte el metabolismo de la morfina según un estudio con sujetos sanos.

## DISCUSION

Se ha obtenido una información a partir de un monitoreo en pacientes con efectos adversos psiquiátricos cuando la morfina y la ranitidina son de uso concurrente.(48)

### *1. 13 RANITIDINA - PROCAINAMIDA*

#### MECANISMO

La ranitidina, causa interferencias con la secreción tubular renal de la procainamida y puede reducir también su absorción.

#### RESUMEN

La ranitidina, pequeños incrementos de concentración plasmática de procainamida en algunos pacientes.

#### SINFICADO CLINICO

La ranitidina (en una dosis inicialmente de 150 mg en 12 horas, con una dosis anterior de 1 g por vía oral de procainamida) el incremento del área bajo la curva de la relación concentración-tiempo de la procainamida por 13.7% y el decremento de la depuración renal por 18%. N- acetilprocainamida puede incrementar hasta un 13% y su depuración renal un 10%. Una dosis más alta de ranitidina (750 mg en 12 horas) incrementa el área bajo la curva de la concentración procainamida hasta un 20.8% y la reducción de la depuración del 35% y la reducción de absorción por 24%. En otros estudios la ranitidina a una dosis de 150 mg por vía oral por 4 días; no afectan la depuración de procainamida. En dosis usual la ranitidina, no son probables los daños tóxicos causados por procainamida, particularmente cuando la procainamida es administrada por vía oral. La famotidina (pepcid) no altera el periodo de desintegración o de la depuración renal de N-acetilprocainamida.

(19)

### *1. 14 RANITIDINA - QUINOLONA*

#### MECANISMO

El efecto antibacteriano de los antibióticos como la quinilona está basado en la quelación de iones magnesio. Los antiácidos que contienen magnesio y aluminio, pueden unirse con las quinilonas, dando como resultado un decremento en la biodisponibilidad de estos antibióticos. El mecanismo de interacción con la ranitidina no está establecido.

## SIGNIFICADO CLINICO

Los antibióticos como las quinolonas no deben ser administrados conjuntamente con antiácidos. Sólo requiere retirar las dosis de los fármacos lo suficiente para prevenir esta interacción. La terapia parenteral es útil en este caso y representa una buena opción de ácido gástrico.

## EVIDENCIA CLINICA

La ranitidina en la absorción de la enoxacina pero se ha reportado que causa de un 25 a 40% de reducción en la biodisponibilidad de la enoxacina.

La reacidificación del estómago puede evitar esta interacción. (48)

## *1. 15 RANITIDINA - SUCRALFATO*

### MECANISMO

Las grandes cantidades de dosis de sucralfato pueden reducir insignificadamente la biodisponibilidad de ranitidina. Aunque estos fármacos son capaces de reducir la acidez gástrica (ver. Ranitidina) puede interferir con el tejido ulceroso, las evidencias experimentales no sostienen un mecanismo.

### RESUMEN

No se puede demostrar la combinación del uso de ranitidina y sucralfato este fármaco es más eficaz cuando se administra, sólo de esta manera el uso concurrente de estos dos fármacos incrementa el riesgo y costo de los efectos adversos.

## SIGNIFICADO CLINICO

En un estudio de una sola dosis de 150 mg de ranitidina por vía oral fueron sometidos 6 sujetos sanos y simultáneamente se administra un 1g de sucralfato.

El sucralfato tiene un rango de absorción, menor a la ranitidina, por lo que no afecta su biodisponibilidad de la ranitidina. Los resultados preliminares de un estudio similar en 12 sujetos sanos, indican que 2 g de sucralfato reduce la biodisponibilidad de la ranitidina (150 mg) en un 239%. La importancia clínica de los resultados no esta establecida, pero es probable este incremento. Otros antagonistas receptores de  $H_2$ , cimetidina, también reducen la eficacia del sucralfato cuando es administrado simultáneamente con el sucralfato. En estudio de doble ciego con 61 pacientes con ulcera duodenal, se administran sucralfato, cimetidina y la combinación de estos dos antiácidos, el cual tienen un efecto igual para mejorar la ulcera. Por lo tanto esta acción de la ranitidina y otros bloqueadores  $-H_2$  puede verse afectadas en el uso simultaneo con sucralfato. (20)

## *1.16 RANITIDINA -TEOFILINA*

### MECANISMO

No establecido

### EVIDENCIA CLINICA

La ranitidina ha demostrado 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. (48)

## *1.17 RANITIDINA - TRIAMTERENO*

### MECANISMO

La ranitidina reduce depuración metabólica y renal del triamtereno y además se observa incremento de concentraciones plasmáticas del triamtereno. De cualquier modo la ranitidina también parece reducir la absorción de triamtereno, cuando sucede este mecanismo se reduce la concentración plasmática del triamtereno. Los efectos observados por efecto de la ranitidina sobre el triamtereno son; reducción del metabolismo, transporte hepático, inhibición de la depuración renal y así como la reducción de la solubilidad.

### SIGNIFICADO CLINICO

8 pacientes jóvenes reciben al azar 100 mg de triamtereno, 150 mg de ranitidina, ambos fármacos en combinación por 8 días. En la coadministración de ranitidina y triamtereno resulta una reducción del 50% en la depuración renal para triamtereno. La ranitidina también reduce el metabolismo hepático hasta un 21% para triamtereno.

No obstante estas reducciones en la depuración de triamtereno, se observa una relación con respecto a la concentración - tiempo, en el área bajo la curva, en donde se observa un promedio del 24% menor a los valores normales. El metabolito recuperado en orina del triamtereno se reduce al 52% cuando se le adiciona al tratamiento ranitidina, probablemente por la reducción de absorción en triamtereno.

Los efectos que proporcionan niveles de concentración más bajos en el plasma, el cual esta asociado con la reducción de excreción sódico en orina. La combinación de los efectos no altera la excreción de potasio. También la administración de triamtereno reduce la depuración de la ranitidina al 14%. El significado clínico de estas interacciones no se conoce.

## DISCUSION

Los pacientes que reciben ranitidina y triamtereno deben de ser monitoreados, para observar la reducción del efecto diurético. En un incremento del pH gástrico, reduce la adsorción del triamtereno, otros bloqueadores - H<sub>2</sub>, reducen también la concentración de triamtereno. (48)

Las tablas describen un resumen de las interacciones presentadas entre la Ranitidina y los diferentes fármacos. (Tabla No.3)

TABLA No. 3

FARMACOS QUE INTERACTUAN CON LA RANITIDINA

FARMACOS	EFEECTO OBSERVADO	RECOMENDACIONES	SECCION
Acenocumarol	Aumentó de la concentración plasmática del acenocumarol.	Ajustar la dosis del acenocumarol.	1.1
Acido acetilsalicilico ASA	Aumenta la absorción gastrointestinal de ASA	Ajustar la dosis de ASA	1.2
Atenolol	Se reduce el tiempo de excreción del atenolol.	No administrar simultáneamente ambos fármacos.	1.3
Cefuroxima acetil (ceftin)	Disminuye la absorción de ceftin por incremento de pH.	No administrar el antiácido antes del Cefitin.	1.4
Cianocobalamina	Se modifica la absorción de la cianocobalamina por aumento del pH.	No existen precauciones necesarias.	1.5
Etanol	Aumenta el efecto del etanol.	No administrar etanol durante la terapia.	1.6
Glibenclamida	Aumentó de la actividad de la glibenclamida.	Cuidar las concentraciones de glucosa en sangre.	1.7
Glipizida	Incrementan las concentraciones plasmáticas de Glipizida.	Cambiar a sucralfato como mejor alternativa.	1.8
Hidróxido de aluminio-magnesio	Se reduce la absorción gastrointestinal de la ranitidina.	No administrar ambos fármacos simultáneamente.	1.9

TABLA No. 3

**FARMACOS QUE INTERACTUAN CON LA RANITIDINA**  
(continuación)

FÁRMACOS	EFEECTO OBSERVADO	RECOMENDACIONES	SECCION
Lidocaina	Reducción de la depuración de la lidocaina.	Cambiar las concentraciones de lidocaina.	1.10
Metoprolol	Se incrementa el efecto de la ranitidina.	Cuidar las dosis de ranitidina.	1.11
Morfina	Se incrementan las reacciones adversas de la morfina.	Evitar la administración de la morfina.	1.12
Procainamida	Disminuye la secreción tubular renal de la procainamida.	No administrar simultáneamente ambos fármacos.	1.13
Quinolona	Disminuye su absorción de la quinolona por efecto del pH.	Se puede usar la vía parenteral para la administración de la quinolona.	1.14
Sucralfato	Se reduce la biodisponibilidad del sucralfato.	No utilizar ambos fármacos conjuntamente.	1.15
Teofilina	La ranitidina inhibe el metabolismo de la teofilina.	Cuidar las concentraciones plasmáticas de la teofilina.	1.16
Triamtereno	Reducción de la depuración del triamtereno.	No administrar simultáneamente ambos fármacos.	1.17

## 2.0 INTERACCIONES FARMACOLOGICAS DEL OMEPRAZOL

### 2.1 OMEPRAZOL - ANTIPIRINA

#### MECANISMO

El omeprazol parece inhibir el metabolismo microsomal hepático de la antipirina.

#### SIGNIFICADO CLINICO

10 sujetos sanos cuando son administrados con atropina (1gr por día vía oral) con y sin presencia de omeprazol (30 y 60 mg/día por 14 días): la dosis de 60 mg/ día de omeprazol incrementa el periodo de desintegración al 10% y reducen la depuración al 14%, pero la dosis de 30 mg/día no afecta el metabolismo de la antipirina, aunque esta interacción es raramente insignificante en la magnitud de los efectos, es importante por que puede predecir otras interacciones con otros fármacos.

#### RESUMEN

Grandes dosis de omeprazol pueden inhibir insignificanemente la eliminación de antipirina. (20)

### 2.2 OMEPRAZOL - CIANOCOBALAMINA

#### MECANISMO

La absorción en la unión de proteínas con cianocobalamina decrece, puede resultar por la aclorhidria del fármaco inductor. La absorción de cianocobalamina se puede inhibir en pacientes que siguen una vagotomía y en pacientes con aclorhidria. La absorción en la unión de proteínas de cianocobalamina puede incrementarse por administración de ácidos.

#### EFFECTOS POTEBCNIALES

La administración simultánea con cianocobalamina y omeprazol, puede resultar un decremento en la absorción de cianocobalamina por lo tanto en la unión con proteínas.

## FARMACOS RELACIONADOS

Estos fármacos no están relacionados con el omeprazol. La cimetidina y ranitidina, muestran que pueden causar un decremento en la absorción de cianocobalamina. Una similar interacción puede ocurrir entre la unión de proteínas a cianocobalamina y otros antagonistas del receptor  $H_2$ .

## RECOMENDACIONES

Los niveles de cianocobalamina pueden ser monitoreados en pacientes que mantienen una terapia prolongada con omeprazol (esto demuestra la mala absorción por cianocobalamina que no puede ser detectable con un test, estándar de laboratorio). A causa de que decrecen los niveles de cianocobalamina puede causarse en el organismo una hematopoyesis y daños irreversibles neurológicos, así como efectos congénitos, puede ser prudente acudir a una institución para la suplementación de cianocobalamina. (52)

## 2.3 OMEPRAZOL -CICLOSPORINA

### MECANISMO

Estos agentes pueden competir por el sistema citocromo  $P_{450}$ , que puede dar por resultado una inhibición del metabolismo de la ciclosporina.

### RESUMEN

Estos datos muestran que el omeprazol, inhibe el metabolismo de ciclosporina e incrementa estos niveles.

### EFFECTOS POTENCIALES

El omeprazol puede inhibir el metabolismo de la ciclosporina, resultando un incremento en los niveles de ciclosporina.

## RECOMENDACIONES

El omeprazol es adicionado, en el régimen de ciclosporina, el paciente debe ser monitoreado a los niveles de cambio en la ciclosporina. La dosis de ciclosporina debe ser ajustada. (52)

## *2.4 OMEPRAZOL - CLARITROMICINA*

### **MECANISMO**

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

### **EFFECTO PREVISIBLE**

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

### **IMPORTANCIA CLINICA**

La interacción ha sido constatada en términos farmacocinéticos, descrito en 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 del omeprazol.

### **EVIDENCIAS CLINICAS**

En un estudio, realizado sobre 20 voluntarios sanos, se les administró omeprazol (40mg/día) y claritromicina incrementó la disponibilidad media del omeprazol en un 91% (de 3,3 a 6,3 ug.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 ug.h/ml) (52)

## *2.5 OMEPRAZOL - CLORAZEPATO DIPOTASICO*

### **MECANISMO**

En el metabolismo del clorazepato, éste es convertido por hidroxilación a oxacepam, este es activo pero tiene un tiempo de vida media relativamente corto. Después es conjugado con el ácido glucurónico y es eliminado en la orina.

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.

## 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 observado la existencia de dos fenotipos metabolizadores del omeprazol. (52)

## 2.6 OMEPRAZOL - DIAZEPAM

### MECANISMO

Se ha postulado un decremento en la depuración del diazepam, esto es un efecto de la inhibición del citocromo P<sub>450 2c19</sub> y P<sub>450 3</sub> isoenzimas. El lanzoprazol, pantoprazol y omeprazol también son metabolizados por este grupo de isoenzimas, de tal forma que dichos agentes inhiben el metabolismo del diazepam.

### RESUMEN

En la administración simultánea del diazepam y omeprazol resulta un decremento en el tiempo de la depuración del diazepam de un 54% a un 130%.

### EFFECTOS POTENCIALES

La administración simultánea de diazepam y omeprazol puede resultar un decremento en la depuración del diazepam.

### FARMACOS RELACIONADOS

Cuando son agregados en la terapia triazolam y lorazepam, causan problemas en la distribución. El vértigo y mareo, dificultad para caminar, han sido reportados cuando son agregados en la terapia del omeprazol, por lo que inhibe también al flurazepam. In vitro, el omeprazol inhibe el metabolismo del midazolam: En la metabolización de benzodiazepinas por N-demetilación o hidrolización se puede observar una interacción similar. Lanzoprazol y pantoprazol, no muestran efectos significativos en la farmacocinética del diazepam.

## RECOMENDACIONES

Los pacientes son monitoreados que mantienen un tratamiento con omeprazol aumentan la concentración del diazepam, deben de recurrir a otros agentes.(52)

### *2.7 OMEPRAZOL - DIGOXINA*

#### MECANISMO

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

#### SIGNIFICADO CLINICO

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

#### EFECTO REVERSIBLE

El omeprazol incrementa la concentración de la digoxina, aumentando así su efecto.(20)

### *2.8 OMEPRAZOL - DISULFIRAM*

#### MECANISMO

No se ha establecido. Pero ambos fármacos disulfiram y omeprazol se sabe que inhiben el metabolismo hepático, quizás el metabolismo de uno o el de ambos agentes pueden inhibir a cualquiera de los dos.

## SIGNIFICADO CLINICO

Un hombre de 40 años, con terapia crónica de omeprazol, empezó una administración con disulfiram 500 mg/ día, durante 15 días, fue hospitalizado a causa de la confusión y desorientación que desarrollo gradualmente al paso de 9 días. Ambos fármacos omeprazol y disulfiram fueron suspendidos en su administración.

El paciente desarrollo rigidez muscular que comenzó a presente, en corto espacio. El paciente mejoro gradualmente en 7 días. Desde entonces la interacción entre el omeprazol y disulfiram fue erradica, el paciente comenzó con una posterior terapia de 2 semanas con 250 mg/día de disulfiram y 40 mg/día de omeprazol. Desde las 72 horas de cambiar la terapia el paciente llevo a reportar confusiones, desorientaciones y pesadillas.

Estos fármacos fueron suspendidos y los efectos adversos terminaron en 72 horas. En realidad este paciente es capaz de tolerar cada fármaco por separado, pero no simultáneamente. Un estudio en el cual el efecto de placebo que contribuye a retos positivos, para suponer lo que ocurre en el paciente cuando se adiciona omeprazol. Adicionalmente es necesario el determinar este estudio que potencializa la interacción.

## DISCUSIÓN.

Aunque existe evidencia de una preliminar interacción, esta debe ser alerta para los efectos adversos psiquiátricos entre el disulfiram y omeprazol cuando son utilizados simultáneamente.(48)

## 2.9 OMEPRAZOL - ETANOL

### MECANISMO

No hay interacción.

### RESUMEN

Un reporte preliminar sugiere que el omeprazol, no se ve afectado por el metabolismo del etanol.

## SIGNIFICADO CLINICO

Un reporte preliminar con 3 sujetos, a los que se les administro, omeprazol (20mg/día por 7 días), y etanol, este no afecto las concentraciones plasmáticas del omeprazol. No hay necesidad de más estudios.

## DISCUSION

No parece tenerse precauciones necesarias.(20)

### *2.10 OMEPRAZOL – FENITOINA*

#### MECANISMO

El omeprazol inhibe el metabolismo hepático de la fenitoína, estudios del omeprazol con aminopirina y antipirina, sugieren también que el omeprazol inhibe P<sub>450</sub> monooxigenasa.

#### SIGNIFICADO CLINICO

Ocho sujetos sanos se les administra a cada uno, una dosis de 250mg IV de fenitoína, antes de administrar omeprazol (40mg/ día por 7 días), el omeprazol reduce la concentración de depuración plasmática de la fenitoína en un 15%.

En otro estudio al que se les administra una dosis de 300 mg por vía oral de fenitoína, antes de la administración de omeprazol 40 mg/ día por 7 días. El área bajo la curva de la fenitoína sérica concentración-tiempo, cuyo valor incrementa un 25% en presencia del omeprazol. Si los cambios farmacocinéticos en fenitoína, ocurren cuando, los pacientes son administrados con omeprazol, entonces algunos de los pacientes en terapia crónica con fenitoína, pueden tener riesgo de ser intoxicados por por este fármaco. Es necesario ajustar la dosis de fenitoína en algunos casos.

#### RESUMEN

El Omeprazol incrementa las concentraciones de fenitoína, en sujetos sanos, dando dosis de fenitoína por vía oral e intravenoso, pero aún es más importante la interacción que se da en pacientes con terapia crónica a fenitoína y no son estables.

(20)

### *2.11 OMEPRAZOL - FLURAZEPAM Y TRIAZOLAM*

#### 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.

## SIGNIFICADO CLINICO

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.

## 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. (48)

## 2.12 OMEPRAZOL - KETOCONAZOL

### MECANISMO

El ketoconazol requiere un medio ácido para que ocurra una solubilidad y dilución constante, así como de un pH ácido. El omeprazol incrementa el pH gástrico, por medio de esto decremanta su disolución y en concurrencia su absorción.

### RESUMEN

La concurrente administración del ketoconazol y la administración de una sola dosis de omeprazol resulta un decremento en la absorción del ketoconazol.

El área bajo la curva tiene un máximo de concentración del 98.9% respectivamente cuando es administrado sólo el ketoconazol.

### EFFECTOS POTENCIALES

La concurrente administración de ketoconazol y omeprazol puede resultar una decreción en la absorción del ketoconazol.

### FARMACOS - RELACIONADOS

La administración de una sola dosis de omeprazol en el tratamiento de fluconazol, no resulta un cambio significativo en el comportamiento in vivo del fluconazol. Una interacción entre el ketoconazol y otro fármaco inhibidor de la bomba de protones puede ocurrir. (52)

### *2.13 OMEPRAZOL - METOTREXATO*

#### **MECANISMO**

El omeprazol puede inhibir la secreción activa del metotrexato en el riñón.

#### **RESUMEN**

El incremento de niveles de metotrexato, puede resultar con una simultánea administración de omeprazol.

#### **EFFECTOS POTENCIALES**

Incrementa los niveles de metotrexato en la simultánea administración con omeprazol.

#### **FARMACOS RELACIONADOS**

Aunque falta la documentación necesaria basada en la proposición del mecanismo, similares interacciones pueden ser observadas entre el lanzoprazol y metotrexato.

#### **RECOMENDACIONES**

El omeprazol debe ser evitado en pacientes severos, que hayan llevado una terapia antes con metotrexato para evitar efectos tóxicos.(52)

### *2.14 OMEPRAZOL - TEOFILINA*

#### **MECANISMO**

Aunque el omeprazol no compite con la teofilina para ser metabolizado, el omeprazol puede ser postulado como inductor del Citocromo P<sub>450</sub> 1A2 del sistema isoenzimático.

#### **RESUMEN**

Clinicamente no existen interacciones entre el omeprazol y teofilina, aunque un solo estudio muestra un incremento en la absorción de teofilina, cuando se administran simultáneamente estos dos fármacos, los niveles plasmáticos en los estudios estadísticos no son significativos.

## EFFECTOS POTENCIALES

No parece clínicamente una interacción entre el omeprazol y teofilina.

## FARMACOS RELACIONADOS

Los estudios de los efectos del metabolismo del omeprazol y cafeína son difíciles de comprender. La significancia clínica en el incremento del metabolismo de la cafeína no ha sido determinada. El lanzoprazol y pantoprazol, muestran clínicamente efectos significativos en la farmacocinética con teofilina. Basándose en el mecanismo del metabolismo del omeprazol, no se ha observado una interacción entre omeprazol y otros derivados de la teofilina.

## RECOMENDACIONES

No existen precauciones necesarias para estos agentes. (52)

### *2.15 OMEPRAZOL - WARFARINA*

#### MECANISMO

El omeprazol inhibidor del metabolismo de isoenzimas del citocromo P<sub>450</sub> puede inhibir el metabolismo de warfarina, de modo que incrementa su concentración en plasma.

#### RESUMEN

Estos datos muestran que la administración del omeprazol pueden incrementar el efecto de anticoagulación de la warfarina.

## EFFECTOS POTENCIALES

El efecto anticoagulante de la warfarina puede incrementar.

## FARMACOS RELACIONADOS

Una similar interacción es observada entre el omeprazol y dos fármacos dicumarol y anisindiona.

## RECOMENDACIONES

La administración concurrente del omeprazol y warfarina puede resultar un incremento en el efecto hipoprotrombinemico de la warfarina. (52)

A continuación se realiza un resumen con las interacciones que presenta el Omeprazol y los otros fármacos. (Tabla No.4)

TABLA No.4

**FÁRMACOS QUE INTERACTUAN CON EL OMEPRAZOL (Resumen)**

FÁRMACO	EFEECTO OBSERVADO	RECOMENDACIONES	SECCION
Antipirina	Inhibición del metabolismo de la antipirina.	No administrar simultáneamente.	2.1
Cianocobalamina	Decrece la unión de cianocobalamina a proteínas.	Monitorear a los pacientes.	2.2
Ciclosporina	Inhibición del metabolismo de ciclosporina.	Ajustar la dosis de ciclosporina.	2.3
Claritromicina	Inhibición del metabolismo de la claritromicina.	Evitar la intoxicación.	2.4
Clorazepato dipotasico.	Inhibición del metabolismo del clorazepato.	Evitar su intoxicación.	2.5
Diazepam	Inhibición del metabolismo del diazepam	Ajustar la dosis del diazepam.	2.6
Digoxina	Aumenta la biodisponibilidad de la digoxina por cambios de pH.	Ajustar la dosis de digoxina.	2.7

TABLA No. 4

**FARMACOS QUE INTERACTUAN CON EL OMEPRAZOL (Resumen)**  
(continuación)

FÁRMACOS	EFFECTO OBSERVADO	RECOMENDACIONES	SECCION
Disulfiram	Inhibición del metabolismo del disulfiram	Evitar el uso simultaneo de ambos fármacos	2.8
Fenitoina	Inhibe el metabolismo de la fenitoina	Evitar la intoxicación	2.10
Flurazepam y triazolam	Inhibe el metabolismo de las diazepaminas.	Evitar la administración de ambos fármacos.	2.11
Ketoconazol	Inhibición de la absorción del ketoconazol.	Evitar la administración simultánea de ambos fármacos	2.12
Metotrexato	Inhibición de la secreción activa del metotrexato	Evitar la terapia con omeprazol cuando se haya administrado metotrexato	2.13
Teofilina	Inducción del metabolismo de la teofilina.	No existen precauciones necesarias.	2.14
Warfarina	Inhibición del metabolismo de la warfarina, incrementan sus concentraciones en plasma.	Monitorear al paciente para evitar efectos tóxicos.	2.15



## RESUMEN

Estos datos muestran que con la administración con hidróxido de aluminio, decrece la absorción de la cimetidina.

## EFFECTOS POTENCIALES

La administración simultánea del antiácido puede decrecer la absorción de cimetidina.

## RECOMENDACIONES

El uso concomitante de estos agentes hace necesaria la administración por separada de cada uno, así como prolongar su tiempo de administración. (19)

### *3.3 HIDROXIDO DE ALUMINIO - COLECALCIFEROL*

#### MECANISMO

El incremento de aluminio en plasma puede resultar de la absorción de aluminio intestinal y no de una redistribución tisular.

## RESUMEN

La administración simultánea de hidróxido de aluminio y colecalciferol resulta un incremento de concentración de aluminio en plasma.

## FARMACOS RELACIONADOS

Una interacción que puede ocurrir entre colecalciferol y otras sales de aluminio. También puede ocurrir una interacción entre el hidróxido de aluminio y otros análogos de la vitamina D.

## EFFECTOS POTENCIALES

La administración simultánea de colecalciferol (vitamina D) e hidróxido de aluminio puede incrementar los niveles de aluminio en plasma, posiblemente con una toxicidad muy alta.

## RECOMENDACIONES

Los pacientes que se administran hidróxido de aluminio y colecalciferol deben ser monitoreados los signos de toxicidad por aluminio. Es posible también monitorear las concentraciones de aluminio en plasma. (52)

### *3.4 HIDROXIDO DE ALUMINIO - DIFLUSINAL*

#### MECANISMO

La absorción de diflusinal es reducida por el uso concurrente del hidróxido de aluminio.

#### SIGNIFICADO CLINICO

Un estudio con 4 sujetos normales, fueron administrados con 500mg de diflusinal, y una administración concurrente de 45 ml (2529) de hidróxido de aluminio, tomaron 3 dosis de 15 ml 2h antes, conjuntamente y después, se reduce la absorción del diflusinal por 40%; esto presumiblemente reduce la eficacia del diflusinal proporcionalmente, la importancia general es incierta. Hay necesidad de estudios adicionales.(19)

### *3.5 HIDROXIDO DE ALUMINIO - ETAMIBUTOL*

#### MECANISMO

Incierto, el hidróxido de aluminio puede reducir la absorción de etambutol en algunos pacientes.

#### SIGNIFICADO CLINICO

Un estudio de 13 pacientes tuberculosos y 6 sujetos normales son administrados con una dosis de 50mg/Kg de etambutol, en función de 1.5 g de hidróxido de aluminio.

## RECOMENDACIONES

La documentación es limitado, los pacientes reducen los niveles en suero de etambutol en el uso concurrente con hidróxido de aluminio. La importancia de estos efectos pueden afectar en el tratamiento de la tuberculosis son inciertos, pero es importante vigilar esta interacción.(19)

### *3.6 HIDROXIDO DE ALUMINIO - INDOMETACINA*

#### MECANISMO

Algunos antiácidos parecen inhibir la absorción gastrointestinal de la indometacina.

#### IMPORTANCIA CLINICA

Estudios en voluntarios normales indican que los antiácidos que contienen aluminio y magnesio disminuye la absorción gastrointestinal de la indometacina. Sin embargo, la magnitud de la disminución en plasma de la indometacina no fue grande y falta establecer el impacto clínico de esta interacción.

#### INDICACIONES

No parece evitar el uso simultáneo de indometacina y antiácidos. Sin embargo, se estará previniendo ante muestras de reducción del efecto de la indometacina en pacientes tratados de esta manera.(48)

### *3.7 HIDROXIDO DE ALUMINIO - ISONIAZIDA*

#### MECANISMO

El gel hidróxido de aluminio (Amfogel) y, en menor grado el magaldrato (Riopan) parecen inhibir la absorción gastrointestinal de la isoniazida. Se ha postulado que este efecto podría ser debido a un retardo del vaciado gástrico causado por el aluminio contenido en los antiácidos.

#### IMPORTANCIA CLINICA

En un estudio de 11 pacientes con tuberculosis el gel de hidróxido de aluminio redujo la velocidad y el volumen de isoniazida absorbida, medida por la curva de concentración del fármaco - tiempo en el plasma. El efecto del magaldrato sobre los niveles sanguíneos de isoniazida fue menos pronunciado.

Curiosamente, un paciente alcohólico mostró un acentuado aumento de los niveles plasmáticos de isoniazida cuando se le administró hidróxido de aluminio o magaldrato.

## INDICACIONES

Sobre la base de las evidencias actuales, debe evitarse la administración simultánea de dosis de isoniazida y antiácidos que contengan aluminio. Si se administra la isoniazida por lo menos una hora antes que el antiácido, parecen reducirse los efectos de esta interacción. (19)

### *3.8 HIDROXIDO DE ALUMINIO - NAPROXENO*

#### MECANISMO

Algunos antiácidos pueden retardar la absorción del naproxeno.

#### IMPORTANCIA CLINICA

Un estudio en 14 sujetos sanos indicó que el óxido de magnesio y el hidróxido de aluminio pueden retardar la absorción de naproxeno. Sin embargo, no se midieron los niveles plasmáticos de naproxeno durante un tiempo suficiente como para determinar si resultaba afectada la absorción total de naproxeno. El bicarbonato de sodio pareció aumentar la velocidad de absorción del naproxeno mientras que el hidróxido de magnesio y de aluminio (Melox) pareció tener efectos mínimos. No es posible determinar la importancia clínica de estos hallazgos hasta tanto no se efectúen estudios que indiquen si resulta o no afectada la biodisponibilidad del naproxeno.

## INDICACIONES

No parece necesario tomar precauciones especiales en este sentido. (19)

### *3.9 HIDROXIDO DE ALUMINIO - PROPRANOLOL*

#### MECANISMO

Es incierto. La reducción puede ser posible por el vaciamiento gástrico que ejerce el antiácido.

#### SIGNIFICADO CLINICO

Un estudio de 5 personas que fueron concurrentemente administrados con dosis de 80 mg de propranolol y 30 ml de hidróxido de aluminio, la concentración máxima en plasma del propranolol y la concentración bajo la curva, se ve reducida al 60%. (20)

### *3.10 HIDROXIDO DE ALUMINIO -QUINIDINA*

#### MECANISMO

Algunos antiácidos orales pueden aumentar el pH de orina lo que a su vez incrementa la proporción de quinidina no ionizada, provocando un aumento de la reabsorción tubular renal.

#### IMPORTANCIA CLINICA

Se estudiaron el efecto de cinco antiácidos sobre el pH de la orina en 11 sujetos. Observaron que la suspensión de hidróxido de aluminio (Amfojel) y el glicato de dihidroxialuminio (Robalate) no tenían efecto sobre el pH urinario. El hidróxido de magnesio (Leche de Magnesia Phillips) y el carbonato de calcio-glicina (Titalac) aumentará el pH urinario en media unidad aproximadamente, mientras que la suspensión de hidróxido de aluminio y magnesio (Melox) aumentó el pH de la orina casi en una unidad.

También se halló un aumento del pH de la orina en sujetos que recibían una tableta que contenían hidróxido de aluminio y de magnesio (Mylanta), se comunicó asimismo el caso por quinidina luego del uso de tabletas Mylanta (aproximadamente 8 por día durante una semana) además de grandes cantidades de jugos de frutas cítricas.

#### INDICACIONES.

En un paciente que reciba quinidina, debe administrarse con cautela los antiácidos que elevan el pH de la orina. El control constante de los niveles de quinidina en sangre permitirá la pronta detección de esta interacción. (20)

### *3.11 HIDROXIDO DE ALUMINIO - TETRACICLINA*

#### MECANISMO

La absorción del antibiótico tetraciclina en el intestino y la concentración en sangre alcanzan considerablemente una reducción por la administración concurrente del antiácido que contiene aluminio.

## SIGNIFICADO CLINICO

Un estudio con 5 pacientes y 6 sujetos normales, son administrados con 500 mg de clortetraciclina oralmente, cada 6 horas, se les administran 2 cucharadas de hidróxido de aluminio gel en poco tiempo, en 48 horas los niveles en suero de clortetraciclina decrecen entre un 80 y 90%. Un paciente recurre, una infección en el tracto urinario.

En un 80% aproximadamente se ve disminuida la concentración de plasma de clortetraciclina, cuando se administra concurrentemente con hidróxido de aluminio

Otros estudios en el hombre con la administración de 30 ml de hidróxido de aluminio gel reducen los niveles de oxitetraciclina por más del 50%, 20 ml de hidróxido de aluminio causan una reducción del 7% en los niveles sericos de democlociclina, 15 ml de gel de hidróxido de aluminio causan una reducción al 100% en los niveles sericos de doxiciclina y 30 ml de hidróxido de aluminio - magnesio causan una reducción del 90% en tetraciclina.(19)

De acuerdo a lo anterior se realiza un resumen de las interacciones del hidróxido de aluminio y otros fármacos, se muestra a continuación. (Tabla No. 5)

TABLA No. 5

**FARMACOS QUE INTERACTUAN CON EL HIDROXIDO DE ALUMINIO  
(RESUMEN)**

FÁRMACOS	EFEECTO OBSERVADO	RECOMENDACIONES	SECCION
Ácido cítrico	El ácido cítrico aumenta la concentración de aluminio en sangre.	Evitar la administración simultánea de ambos fármacos.	3.1
Cimetidina	Disminución de la absorción de cimetidina.	Administrar cada uno de los fármacos por espacios de tiempos determinados.	3.2
Colecalciferol	Aumentó de la concentración de aluminio en sangre.	Evitar la administración de colecalciferol.	3.3
Diflusinal	Reducción de la absorción de diflusinal.	No administrar simultáneamente ambos fármacos.	3.4
Etambutol	Reducción de los niveles plasmáticos de etambutol.	Vigilar la paciente.	3.5
Indometacina	El antiácido reduce la absorción de la indometacina.	Prevenir el uso simultáneo.	3.6
Isoniazina	Inhibición gastrointestinal de la isoniazina	Evitar la administración de los fármacos.	3.7
Naproxeno	Retarda la absorción de Naproxeno.	No existen indicaciones especiales.	3.8
Propranolol	Reducción de la absorción del propranolol.	Evitar la administración de los fármacos.	3.9
Quinina	Aumentó de las concentraciones plasmáticas de quinina.	Medir los niveles de quinina en sangre.	3.10
Tetraciclinas	Reducción de los niveles plasmáticos.	No administrar concurrentemente estos fármacos.	3.11

## 4.0 INTERACCIONES FARMACOLOGICAS DEL HIDROXIDO DE MAGNESIO

### 4.1 *HIDROXIDO DE MAGNESIO - CAPTOPRIL*

#### MECANISMO

Una transitorio aumento de pH gástrico, que causa el antiácido, puede incrementar la ionización del captopril, así como una decremento de la penetración del fármaco hacia la membrana.

#### RESUMEN

Estos datos muestran la coadministración de estas agentes causan decremento en la concentración de captopril así como su disponibilidad.

#### EFFECTOS POTENCIALES

La combinación del antiácido puede decrecer la biodisponibilidad del captopril.

#### FARMACOS RELACIONADOS

Una similar interacción puede ocurrir entre el captopril y otras antiácidos por tener farmacología similar. Esta interacción similar no se conoce y puede ocurrir entre la combinación de otras antiácidos e inhibidores de la ECA.

#### RECOMENDACIONES

En estos agentes se deben de usar en administraciones separadas en el mayor tiempo posible. (52)

### 4.2 *HIDROXIDO DE MAGNESIO - DEXAMETASONA*

#### MECANISMO

La reducción de la absorción de la dexametasona, es atribuido a la superficie de absorción que se le atribuye a el antiácido.

### SIGNIFICADO CLINICO

Un estudio con 6 sujetos son administrados con una dosis de un 1 mg vía oral de dexametasona y una administración concurrente con 5g de trisilicato de magnesio con 100 mg de agua, reduce significativamente la biodisponibilidad. La excreción urinaria de 1-1 hidroxycorticosteroides se reduce al 75%. (19)

### 4.3 HIDROXIDO DE MAGNESIO - DICUMAROL

#### MECANISMO

Se ha postulado que la administración concomitante de hidróxido de magnesio y dicumarol podría provocar la formación de un quelato magnésico de dicumarol, que es absorbido más fácilmente que el dicumarol en sí.

#### IMPORTANCIA CLINICA

En un estudio se alcanzaron más rápidamente los niveles plasmáticos pico de dicumarol eran más elevados cuando el fármaco se administra con hidróxido de magnesio, que cuando se administra con agua. El hidróxido de aluminio, al parecer no afecta los niveles sanguíneos de dicumarol. (19)

### 4.4 HIDROXIDO DE MAGNESIO - FENOTIAZINA

#### MECANISMO

Pueden inhibir la absorción de las fenotiazidas administradas por vía oral.

#### IMPORTANCIA CLINICA

En un estudio de 10 pacientes que recibían grandes dosis de clorpromazina, la administración simultánea de un antiácido (Aludrox) provocó un descenso del 10 al 45% en la excreción de clorpromazina en la orina. Los datos de que otro estudio indican que un antiácido que contenga trisilicato de magnesio e hidróxido de aluminio pueden reducir los niveles sanguíneos de clorpromazina administrada en suspensión oral. De tal modo, parece posible una menor respuesta terapéutica a la clorpromazina, y se ha comunicado un posible caso.

## INDICACIONES

Sobre la base de estos estudios parecería prudente espaciar la administración de fenotiazinas orales y antiácidos para reducir su mezcla en el tracto gastrointestinal. (19)

### *4.5 HIDROXIDO DE MAGNESIO - LEVODOPA*

#### MECANISMO

La levodopa parece que es metabolizada en el estómago. Por eso, los antiácidos que aceleran el vaciado gástrico pueden disminuir el volumen de degradación de la levodopa antes de su absorción en el intestino delgado.

#### IMPORTANCIA CLINICA

En pacientes con vaciado gástrico lento, puede producir en el estómago una excesiva descomposición de la levodopa. Los antiácidos pueden aumentar el vaciado gástrico en estos pacientes, aumentando así el volumen de levodopa absorbida. Sin embargo, hasta el momento, las pruebas existentes no indican que la administración de antiácidos afecte de manera significativa a pacientes tratados con levodopa pero con vaciado gástrico normal.

## INDICACIONES

No parece necesario tomar precauciones especiales en la mayoría de los casos. Sin embargo, el médico debe recordar que los antiácidos pueden aumentar, en algunos pacientes, la absorción de levodopa. (48)

### *4.6 HIDROXIDO DE MAGNESIO - NITROFURANTOINA*

#### MECANISMO

Se ha postulado que los antiácidos aumentarían la proporción de nitrofurantoina ionizada, disminuyendo por lo tanto su absorción. No obstante, parece dudoso que se produzca dicho efecto.

### IMPORTANCIA CLINICA

No establecida. Por lo menos un estudio en seis sujetos indica que el gel de hidróxido de magnesio no afecta la absorción de la nitrofurantoína, medida por la excreción urinaria acumulativa.

### INDICACIONES

No parece necesario tomar precauciones especiales. (19)

## 4.7 HIDROXIDO DE MAGNESIO - PREPARADOS DE HIERRO

### MECANISMO

No establecido. Es posible que el trisilicato de magnesio forme sustancias poco solubles con el hierro tomado por vía oral, disminuyendo de tal modo la absorción de hierro. Según algunos informes, los antiácidos que contienen carbonato podrían tener un efecto similar.

### IMPORTANCIA CLINICA

Se ha comunicado en clínica que pacientes con anemia por deficiencia con anemia por deficiencia de hierro no responden al tratamiento con hierro por vía oral en la forma esperada, cuando se administra simultáneamente agentes como trisilicato de magnesio. Un estudio posterior de nueve pacientes indicó asimismo que el trisilicato de magnesio altera la absorción del sulfato ferroso administrado simultáneamente. No obstante, las pruebas presentadas no son concluyentes como para establecer en flora inequívoca que se ha producido interacción.

Los estudios *in vitro* concuerdan con la evidencia clínica antes mencionada, que indica que la disponibilidad del hierro se halla reducida en presencia de ciertos antiácidos.

### INDICACIONES

La administración de trisilicato de magnesio y de preparados de hierro orales debe ser espaciada cuanto sea posible. Hasta tanto no se disponga de mayores informaciones, se debe observar la misma precaución con otros antiácidos. (26)

A continuación se muestra un resumen de las interacciones que muestra el hidróxido de magnesio. (Tabla No.6 )

TABLA No.6

<b>FARMACOS QUE INTERACTUAN CON HIDROXIDO DE MAGNESIO (RESUMEN)</b>
---

FÁRMACO	EFECTO OBSERVADO	RECOMENDACIONES	SECCION
Captopril	Decremento en las concentraciones de captopril.	Administración por separado en el mayor tiempo posible.	4.1
Dexametasona	Reducción de la absorción de la dexametasona.	Evitar la administración simultánea.	4.2
Dicumarol	Formación de quelatos, disminución de absorción.	Prevenir el uso simultáneo.	4.3
Fenotiazina	Inhibición de la absorción de la fenotiazina.	Espaciar la administración oral de las fenotiazinas.	4.4
Levodopa	Disminución de su concentración de Levodopa.	Evitar su uso concurrente.	4.5
Nitrofurantoína	Absorción de nitrofurantoína disminuida.	No administrar ambos fármacos.	4.6
Preparados de hierro	Inhibe la absorción de hierro.	Administración por separado.	4.7

## 5.0 INTERACCIONES FARMACOLOGICAS DEL COMPUESTO HIDROXIDO DE ALUMINIO - MAGNESIO

### 5.1 *COMPUESTO HIDROXIDO ALUMINIO - MAGNESIO -ACIDO VALPROICO*

#### MECANISMO

El antiácido hidróxido de aluminio-magnesio incrementa la biodisponibilidad del ácido valpróico.

#### RESUMEN

Los preparados de antiácidos hidróxido de aluminio-magnesio pueden incrementar la concentración del área bajo la curva del ácido valpróico, así como mantener un concentración estable en los niveles de suero.

#### RECOMENDACIONES

La interacción clínicamente significativa no se conoce con una concentración estable del ácido valpróico y pequeñas cantidades administradas de antiácidos. Los antiácidos se recomiendan en los síntomas gastrointestinales comunes en la administración del ácido valpróico, sin embargo es importante monitorear a los pacientes a los que se les administra concurrentemente el ácido valpróico y algún preparado de antiácido pues pueden mostrar signos tóxicos (indigestión, náuseas y vómitos, calambres, diarreas, etc.). (48)

### 5.2 *COMPUESTO HIDROXIDO ALUMINIO-MAGNESIO - BENZODIAZEPINAS*

#### MECANISMO

El hidróxido de magnesio y de aluminio parece reducir la velocidad de absorción del clordiazepóxido (Librium), pero no la cantidad total absorbida del fármaco.

### IMPORTANCIA CLINICA

En 10 sujetos normales se midió la absorción de clordiazepóxido (25 mg por vía oral) con y sin la administración concomitante de hidróxido de magnesio y de aluminio (Melox). La absorción del clordiazepóxido estuvo retardada por el antiácido, pero no se redujo la absorción total.

### INDICACIONES

No parece necesario tomar precauciones especiales. (19)

### 5.3 COMPUESTO HIDROXIDO ALUMINIO- MAGNESIO - CLORPROMAZINA

#### MECANISMO

La administración de antiácidos que contienen aluminio y magnesio decrecen la absorción gastrointestinal y los niveles en suero de la clorpromazina

#### RESUMEN

La absorción de clorpromazina en el tracto gastrointestinal puede alterarse por la simultanea administración de antiácidos.

#### FARMACOS RELACIONADOS

Otros fármacos como la fenotiazina, tioxantenas, butirofenonas y dibenzoxazepinas pueden interactuar con los antiácidos.

El antiácido de gel de trisilicato muestra un decremento en los niveles de clorpromazina en plasma y no el antiácido Glicina -carbonato de calcio.

#### RECOMENDACIONES

No se conoce si el hidróxido de aluminio y magnesio solo afectan la absorción, pero la documentación indican que la combinación de los ingredientes pueden alterar la absorción de la clorpromazina. Por lo tanto las evidencias clínicas obtenidas de los antiácidos que contienen productos de hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y trisilicato de magnesio, deben de ser administrados una o dos horas antes de la administración con clorpromazina. (20)

#### *5.4 COMPUESTO DE HIDROXIDO DE ALUMINIO-MAGNESIO- DIGITAL*

##### **MECANISMO**

Algunos antiácidos parecen tener la facultad de alterar la absorción gastrointestinal de la digoxina.

##### **IMPORTANCIA CLINICA**

Estudios sobre la absorción de digoxina en voluntarios normales con y sin la administración simultánea de antiácidos pueden reducir la biodisponibilidad de la digoxina: trisilicato de magnesio, hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio. La magnitud de las reducciones en la biodisponibilidad de la digoxina (basado en la excreción urinaria acumulativa en seis días) parecería lo bastante grande como para reducir la respuesta terapéutica a la digoxina en algunos pacientes. Sin embargo, hacen falta estudios en pacientes con tratamiento prolongado con digoxina para confirmar la importancia clínica de esta interacción.

Las características de la absorción del lanatóside C pueden estar afectadas por la administración concomitante de carbonato de calcio pero no resulta afectada la cantidad de lanatóside C absorbido. En un paciente, la absorción de la digoxina pareció ser inhibida por la administración simultánea de peróxido de magnesio.

##### **INDICACIONES**

Habría que estar alerta ante el efecto reducido de la digoxina en pacientes que reciben concomitantemente una terapéutica con antiácidos. Espaciando las dosis para reducir al mínimo su mezcla en el tracto gastrointestinal se puede reducir el efecto inhibitor de los antiácidos sobre la absorción de la digoxina. (48)

#### *5.5 COMPUESTO DE HIDROXIDO DE ALUMINIO-MAGNESIO - FENITOINA*

##### **MECANISMO**

El hidróxido de aluminio-trisilicato de magnesio puede absorber la fenitoína y reducir así su absorción.

## RESUMEN

La combinación de antiácidos que contienen hidróxido de aluminio y trisilicato de magnesio, demuestran la reducción de las concentraciones plasmáticas de fenitoína.

## FARMACOS RELACIONADOS

Documentación convincente consideran una interacción con la idantoína y la combinación del antiácido.

## RECOMENDACIONES

Separar la administración de fenitoína y antiácidos en el mayor tiempo posible y modificar la dosis de fenitoína, si se requiere. (20)

## *5.6 COMPUESTO DE HIDROXIDO DE ALUMINIO-MAGNESIO - MISOPROSTOL*

### MECANISMO

Esta interacción es incrementada como resultado del decremento en la biodisponibilidad del misoprostol.

## RESUMEN

Muestran la administración de misoprostol con antiácido hidróxido de aluminio y magnesio, este último reduce la biodisponibilidad de misoprostol.

## FARMACOS RELACIONADOS

No se sabe si esta interacción puede ocurrir con otros antiácidos que contengan aluminio o magnesio.

## EFFECTOS POTENCIALES

Este antiácido puede decrecer la biodisponibilidad del misoprostol.

## RECOMENDACIONES

El uso concurrente de misoprostol y un antiácido hidróxido de aluminio y magnesio tienen que manejarse con precaución. (52)

### *5.7 COMPUESTO DE HIDROXIDO DE ALUMINIO-MAGNESIO - PENICILAMINA*

#### MECANISMO

Los iones de aluminio y magnesio limitan la absorción de penicilamina.

#### RESUMEN

En la combinación de esta administración de un producto antiácido que contiene hidróxido de aluminio-magnesio y de penicilamina se reduce la absorción y disponibilidad de este último fármaco.

#### FARMACOS RELACIONADOS

Una similar interacción se observa cuando ocurre una administración de penicilamina y otros antiácidos.

#### RECOMEDACIONES

La administración simultánea con penicilamina e hidróxido de aluminio-magnesio deben evitarse, aunque la documentación es deficiente, ambas preparaciones deben de ser administradas por separado y dejar el tiempo mayor posible entre cada administración. (52)

### *5.8 COMPUESTO DE HIDROXIDO DE ALUMINIO-MAGNESIO - PREDNISONA*

#### MECANISMO

El antiácido puede absorber físicamente a la prednisona.

#### RESUMEN

Los resultados de los estudios son complicados en la administración de prednisona y del antiácido hidróxido de aluminio, ya que este puede hacer decrecer la biodisponibilidad de prednisona.

#### FARMACOS RELACIONADOS

Los preparados de antiácidos que contienen hidróxido de aluminio y magnesio pueden interactuar de forma similar. Una interacción similar es observada con otros corticosteroides y la preparación de otros antiácidos.

## RECOMENDACIONES

Los pacientes deben de ser observadas por un especialista, a los cambios responsables de los corticosteroides. Las dosis de los corticosteroides pueden verse en la necesidad de ser incrementadas.(52)

### 5.9 *COMPUESTO DE HIDROXIDO DE ALUMINIO-MAGNESIO-SALICILATOS*

#### MECANISMO

La propiedad de los antiácidos de alcalinizar la orina provoca una reducción de la reabsorción del salicilato en los túbulos renales, que puede llevar a niveles reducidos de salicilato en suero. También se ha postulado que los antiácidos podrían causar la desintegración prematura de la capa entérica de la aspirina o quizás aumentar el vaciado gástrico, provocando una liberación más pronta de la aspirina en el intestino.

#### IMPORTANCIA CLINICA

Un estudio en tres niños con fiebre reumática, que recibían altas dosis de salicilato, indicó que la administración simultánea de un antiácido (Hidróxido de magnesio y de aluminio) estuvo vinculada con una reducción de los niveles séricos de salicilato. Estudios posteriores en nueve sujetos normales a quienes se administraron grandes dosis de salicilato de colina, mostraron que el hidróxido de magnesio y de aluminio estaba vinculado con una reducción constante de los niveles de salicilato. Otro estudio en seis sujetos sanos mostró que el hidróxido de magnesio y de aluminio (Melox) produjo una más pronta velocidad de excreción urinaria pico de la aspirina administrada en tabletas con capa entérica (Ecotrin). Esto podría indicar una liberación más pronta o más rápida de la aspirina, cuya importancia clínica no ha sido establecida aún.

#### INDICACIONES

En pacientes que reciben grandes dosis de salicilatos, se deberá estar alerta ante alteraciones de los niveles séricos de salicilatos, si se inicia o se suspende la administración.(20)

### 5.10 *COMPUESTO DE HIDROXIDO DE ALUMINIO-MAGNESIO-SULFONAMIDA*

#### MECANISMO

Se ha postulado que los antiácidos aumentarían la proporción de sulfonamida ionizada, disminuyendo por lo tanto su absorción.

## IMPORTANCIA CLINICA

Debe llevarse a cabo estudios clínicos para evaluar la importancia clínica de esta interacción. Podrían intervenir otros factores, además de la ionización (por ejemplo, velocidad de disolución). Además, un retardo de la absorción no significa necesariamente disminución de la misma y, en caso de dosificación múltiple, el retardo de la absorción puede tener o no un efecto clínico significativo.

## INDICACIONES

No parece necesario tomar precauciones especiales.(48)

### *5.11 COMPUESTO DE HIDROXIDO DE ALUMINIO-MAGNESIO - TOCAINIDA*

#### MECANISMO

La tocinida es una base débil que es dependiente de pH de excreción renal. La alcalinización de la orina incrementa la proporción de tocinida no ionizada, mejoran la reabsorción de tocinida e incrementa las concentraciones sericas.

#### SIGNIFICADO CLINICO

Los efectos de la alcalinización urinaria (efecto secundario de una terapia antiácida en un corto tiempo) la cinética de tocinida en 6 sujetos sanos. A cada uno de los sujetos se les administra 30 ml de antiácido (Mylanta), se administra 48 horas antes y 58 horas después una dosis por vía oral de tocinida.

El antiácido incrementa significativamente el pH de la orina (de 5.9 a 6.9), la depuración de tocinida se reduce significativamente (21%), el área bajo la curva concentración-tiempo se incrementa al 30%.

Los efectos farmacológicos no fueron observados

#### RECOMENDACIONES

El cambio en la depuración de tocinida, sin embargo estudios adicionales se requieren para determinar las potenciales reacciones adversas. Los pacientes administrados con tocinida pueden ser minitoreados para observar efectos adversos en la administración concomitante de otros antiácidos.(48)

De acuerdo a los anterior se realiza un resumen que indica los puntos más importantes de las interacciones dadas por el compuesto Hidróxido de Aluminio – Magnesio.

TABLA No. 7

FARMACOS QUE INTERACTUAN CON EL COMPUESTO HIDROXIDO DE ALUMINIO-MAGNESIO (Resumen)

FÁRMACOS	EFEECTO OBSERVADO	RECOMENDACIONES	SECCION
Ácido valpróico	Incrementa la biodisponibilidad del ác. Valpróico.	Monitorear al apaciente	5.1
Benzodiazepinas	Diminuye la velocidad de absorción de las benzodiazepinas.	Evitar efectos tóxicos.	5.2
Clorpromazina	Decreten los niveles de clorpromazina en sangre.	Administración por separado.	5.3
Digital	Se reduce la biodisponibilidad de digital.	Espaciar la dosis.	5.4
Fenitoina	Reducción de la absorción de fenitoina.	Separar la administración de fenitoina y el antiácido.	5.5
Misoprostol	Decremento en la biodisponibilidad del misoprostol.	Manejar con precaución la terapia.	5.6
Penicilamina	Reducción de la absorción y biodisponibilidad de penicilamina.	Evitar la administración simultánea.	5.7
Prednisona	Reducción de la biodisponibilidad de prednisona.	Observar las concentraciones de prednisona.	5.8
Salicilatos	Reducción de la resorción del salicilato en los tubulos renales.	No es necesaria la observación.	5.9
Sulfonamidas	Retardo de la excreción urinaria de sulfonamida.	Monitorear al paciente.	5.10
Tocainida	Incremento de las concentraciones plasmáticas de la tocaínida.	No administrar simultáneamente los fármacos.	5.11

## 6.0 INTERACCIONES FARMACOLOGICAS DEL BICARBONATO DE SODIO

### 6.1 BICARBONATO DE SODIO- ACIDO NALIDIXICO

#### MECANISMO

Se ha postulado que los antiácidos aumentan la proporción del ácido nalidixico ionizado y que la terapéutica disminuiría su absorción.

#### IMPORTANCIA CLINICA

Puede intervenir otros factores a aparte de la ionización (vgr. Velocidad de disolución). Además un retardo de la absorción no es necesariamente significa disminución de la absorción y cuando se da en dosis múltiples, el retardo de la absorción puede o no tener un significado clínico.

Por último se ha presentado evidencias preliminares que sugieren que el bicarbonato de sodio podría aumentar en realidad la absorción del ácido nalidixico.

#### INDICACIONES

No parece necesario tomar precauciones especiales.(19)

### 6.2 BICARBONATO DE SODIO - ANFETAMINA

#### MECANISMO

El bicarbonato de calcio, alcaliniza la orina, y por reabsorción tubular incrementa las concentraciones de anfetamina.

#### RESUMEN

El bicarbonato de sodio puede incrementar el periodo de desintegración y el metabolismo, así como decrecer la excreción de la anfetamina, causando potencialmente una toxicidad por anfetamina.

#### FARMACOS RELACIONADOS

Otros agentes que alcalinizan la orina pueden interactuar con la anfetamina. Otra acción indirecta simpatomética puede interaccionar con el bicarbonato de sodio.

## EFFECTOS POTENCIALES

Un incremento farmacológico presenta efectos tóxicos de anfetamina es observado cuando es administración con el bicarbonato de sodio.

## RECOMENDACIONES

Los efectos tóxicos farmacológicos se incrementan, cuando se observa la administración concurrente de anfetamina y bicarbonato de sodio, la dosis de anfetamina puede decrecer, con la discontinuidad de bicarbonato de sodio. (48)

### *6.3 BICARBONATO DE SODIO - KETOCONAZOL*

#### MECANISMO

El ketoconazol requiere de un medio ácido para que ocurra su disolución, por lo que su solubilidad decrece en pH básico. Este antiácido presumiblemente incrementa el pH gástrico, el cual hace decrecer la disolución y en consecuencia su absorción.

#### RESUMEN

La administración concurrente de ketoconazol con un antiácido decrece la absorción del ketoconazol. En un estudio en el que relaciona la concentración del área bajo la curva del ketoconazol, el cual decrece hasta en un 41% cuando están en combinación con el antiácido en comparación con la administración constante de ketoconazol.

## EFFECTOS POTENCIALES

La concurrencia de la administración con ketoconazol y un antiácido, puede decrecer la absorción de ketoconazol.

## FARMACOS RELACIONADOS

La administración del carbonato de sodio y con hidróxido de aluminio, pueden causar en el ketoconazol una concentración subterapéutica. La administración de una sola dosis de fluconazol y un antiácido de hidróxido de aluminio y magnesio, no resulta un cambio significativo en la farmacocinética del fluconazol, en comparación a la administración del fluconazol sólo.

## RECOMENDACIONES

Un régimen prudente es si se administran los dos agentes por separado, los antiácidos pueden administrarse en diferentes dosis con el ketoconazol. (52)

#### *6.4 BICARBONATO DE SODIO - METOTREXATO*

##### MECANISMO

Por cambios de pH en la alcalinización de la orina, incrementa la depuración del metotrexato.

##### RECOMENDACIONES

La alcalinización de la orina, con agentes como bicarbonato de sodio puede alterar, la terapia con metotrexato en pacientes.(48)

#### *6.5 BICARBONATO DE SODIO - QUININA*

##### MECANISMO

La alcalinización de la orina producto del bicarbonato de sodio, puede incrementarse por la proporción de quinina no ionizada, por resorción tubular renal.

##### RESUMEN

El bicarbonato de sodio incrementa las concentraciones plasmáticas de quinina.

##### SIGNIFICADO CLINICO

La alcalinización de orina puede producir la excreción de quinina al 17.4%

##### INDICACIONES

No se toma una especial precaución en la coadministración entre la quinina y el bicarbonato de sodio.(48)

#### *6.6 BICARBONATO DE SODIO - TETRACICLINAS*

##### MECANISMO

Por cambios de pH a nivel de la orina existe poca reabsorción a nivel tubular de tetraciclina.

## SIGNIFICADO CLINICO

Un estudio con 8 pacientes, que fueron administrados con 250 mg de hidrocloreto de tetraciclina con 2g de bicarbonato de sodio, la reabsorción de tetraciclina es reducido al 50%. Sin embargo la disolución de la tetraciclina, no se ve afectada por la absorción de carbonato de sodio.

Resumen de las interacciones que presenta el Bicarbonato de Sodio al administrarse conjuntamente con otros fármacos ver tabla No.8

TABLA No.8

<b>FARMACOS QUE INTERACTUAN CON EL BICARBONATO DE SODIO (Resumen)</b>
---

FÁRMACO	EFFECTO OBSERVADO	RECOMENDACIONES	SECCION
Ac. Nalidixico	Disminución de absorción del ác. Nalidixico.	No tomar precauciones necesarias.	6.1
Anfetamina	Incremento de las concentraciones plasmáticas de las anfetaminas.	Evitar las reacciones adversas con anfetaminas, no administrarlas.	6.2
Ketoconazol	Disminución de la disolución del ketoconazol.	Administrar por separado.	6.3
Metotrexato	Disminuyen las concentraciones plasmáticas del metotrexato.	No administrar el metotrexato con el antiácido.	6.4
Quinina	Incrementan las concentraciones de quinina	Cuidar las dosis de administración de quinina	6.5
Tetraciclina	Disminuye la absorción de tetraciclina.	No administrar con antiácidos.	6.6

## 7.0 INTERACCIONES FARMACOLOGICAS DEL CARBONATO DE CALCIO

### 7.1 *CARBONATO DE CALCIO - RESINA POLIESTIRENO-SULFONATO DE SODIO*

#### MECANISMO

Se ha postulado que la resina de poliestireno-sulfonato de sodio se une al magnesio o al calcio que se encuentra en los antiácidos "no sistémicos". Esto impide la combinación de magnesio o de calcio con los iones bicarbonato del intestino delgado, que normalmente ocurre. Así, está alterada la neutralización de los iones bicarbonato por el magnesio o el calcio que normalmente equilibra la neutralización del ácido gástrico por el antiácido, provocando una alcalosis sistémica.

#### IMPORTANCIA CLINICA

Un estudio efectuado en 11 pacientes demostró una elevación considerable del  $\text{CO}_2$  plasmático luego del empleo concomitante de resina poliestireno-sulfonato de sodio con antiácidos que contenían magnesio (Melox) y calcio (carbonato de calcio).

Estos aumentos del pH de la sangre y la orina podrían alterar la utilización de numerosos fármacos que son ácidos y bases débiles. En un estudio posterior se usó con ventajas esta interacción para el tratamiento de un paciente con acidosis metabólica. Asimismo, un paciente a quien se administró hidróxido de magnesio (leche de magnesia) y resina poliestireno-sulfonato de sodio mostró una severa alcalosis, posiblemente como consecuencia de esta interacción.

#### INDICACIONES

Debe hacerse con mucha prudencia el empleo concomitante de resina poliestireno-sulfonato de sodio y antiácidos que contengan magnesio o calcio, especialmente en pacientes en quienes podría ser peligrosa la alcalinización sistémica. El uso de la vía rectal de la resina evitaría la interacción. (19)

## 7.2 CARBONATO DE CALCIO - TETRACICLINAS

### MECANISMO

Albert y Rees; demostraron que forman un quelato con tetraciclinas los iones metálicos de aluminio, magnesio, calcio, bismuto y otros compuestos que son mucho menos solubles y en consecuencia son mucho menos de absorber. Esto proporciona una explicación a la reducción de los niveles en suero.

### IMPORTANCIA CLINICA

Otro estudio con 2g de bicarbonato de sodio, no tiene significancia en la absorción de tetraciclina.

Resumen que muestra los aspectos más importantes de las interacciones que presenta el Carbonato de Calcio. (Tabla No.9)

TABLA No.9

FARMACOS QUE INTERACTUAN CON CARBONATO DE CALCIO (Resumen)			
FARMACOS	EFEECTO OBSERVADO	RECOMENDACIONES	SECCION
Resina de poliestireno	Aumento de la alcalinidad de sangre	Utilizar otra vía de administración para la resina de poliestireno.	7.1
Tetraciclina	No es significativo	No es significativo	7.2

## 8.0 REACCIONES ADVERSAS QUE PRESENTA LA RANITIDINA

### 8.1 *Relación con el aparato cardiovascular.*

El corazón presenta receptores  $H_2$  y la ranitidina parece reducir ligeramente la respuesta cardíaca y la presión arterial durante el ejercicio submáximo. Resulta interesante que en una comunicación de caso de bloqueo auriculoventricular inducido por vía oral, no se observaron alteraciones similares con otros antihistamínicos  $H_2$ , lo que indica que la ranitidina fue activa a través de un mecanismo independiente de los receptores  $H_2$ .

Se ha descrito bradicardia en 3 mujeres tratadas con este medicamento.

Se observó por primera vez en 1982 en paciente que presentó bradicardia tras tres días del tratamiento, al interrumpir la administración de ranitidina la frecuencia cardíaca aumentó a la normalidad. El paciente fue expuesto dos veces al fármaco y la bradicardia reapareció en ambas ocasiones. Un segundo paciente que presentó bradicardia fue monitorizado electrocardiográficamente durante una infusión de 100mg de ranitidina. Su frecuencia cardíaca disminuye a los 30 segundos de la administración. Se dio el tercer caso de bradicardia en una mujer de 71 años tratada con 150 mg de ranitidina oral dos veces al día. Su frecuencia cardíaca aumentó al interrumpir el tratamiento, reapareciendo la bradicardia al reexponerla al fármaco.(18)

### 8.2 *Reacciones dermatológicas.*

Se ha descrito que la ranitidina produce erupciones cutáneas, cuya incidencia global no es superior al 1%. Las erupciones cutáneas pueden ser o no puriginosas y suelen remitir sin interrumpir al tratamiento. También se describió erupciones urticariformes.(43)

### 8.3 *Causa efectos androclínicos.*

Durante la administración de ranitidina afecta secundariamente la actividad sexual por medio de un aumento de prolactina, hormona del estrés, con la administración de dosis intravenosas superiores a 100 mg. Este efecto endocrino de la ranitidina es reversible y tiene escasa repercusión clínica con dosis normales.

#### *8.4 Relación al sistema inmune.*

Los linfocitos T supresores parecen tener receptores  $H_2$  varias observaciones sugieren que el bloqueo de estos receptores aumenta la función inmune, se ha observado que con la administración de ranitidina en pacientes estos tienen: un incremento de la inmunidad mediada por células, mayor capacidad de respuesta de los linfocitos de sangre periférica a la estimulación mitogénica y restablecimiento de la sensibilidad después del desarrollo de tolerancia adquirida. Sin embargo el bloqueo de  $H_2$ , puede provocar efectos deletéreos, como aumento del rechazo de trasplantes y de la actividad autoinmune o alérgica. (43)

Algunos estudios previos sugieren que el incremento de riesgos en la neumonía nosocomial asociadas con el uso del bloqueador del receptor  $H_2$ , en pacientes críticamente enfermos, pero otras investigaciones sugieren un efecto inmune por los antagonistas del receptor  $H_2$ .

La intención de estos estudios es determinar una relación entre los antagonistas del receptor  $H_2$  y los efectos totales que inciden en complicadas infecciones.(43)

#### *8.5 Mecanismo hematopoyetico.*

Mecanismos inmunes mediados por complemento que involucran a la ranitidina han sido relacionados con anemia de Combs. Asimismo, se ha vinculado con trombocitopenia con hipersensibilidad a la ranitidina.

En el contexto de trasplante de médula ósea, se ha asociado con mielosupresión antihistamínicos  $H_2$ , por ejemplo, en alrededor del 5% de 223 trasplantes de médula ósea tratados con ranitidina producen una mielosupresión, los mecanismos inmunes probables son: a) reacciones por idiosincrasia del tipo de hipersensibilidad inmune, b) reacciones por idiosincrasia de mecanismo desconocida, c) efectos mediados por bloqueo de receptores  $H_2$  farmacológicamente típicos y d) efectos farmacológicos en células blancas hematopoyéticas o inmunes del receptor  $H_2$ .

Tras una semana de tratamiento se observó disminución en el recuento de glóbulos blancos en 11 de 12 voluntarios sanos. Antes de la administración del fármaco, la media de los recuentos leucocitarios era de 6.00 células /  $mm^3$ , y a los 7 días la media era de 5.500 células /  $mm^3$ . El recuento más afectado fue el de neutrófilos. Los recuentos absolutos de neutrófilos disminuyeron de una media de 3.700 a 3.200 células /  $mm^3$ . Se ha descrito neutropenia y disminución del recuento plaquetario.(47)

Aunque la trombocitopenia estas asociada con el uso de antagonistas del receptor de histamia H<sub>2</sub>, un fármaco dependiente. Anticuerpos plaquetas reactivas que no esta previamente se han identificado por muchas causas. Se estudio la severa trombocitopenia después de exponer un antagonista del receptor H<sub>2</sub>, ranitidina e identificaron un anticuerpo que reacciona con plaquetas normales en la presencia de este fármaco en concentraciones farmacológicas.

Un anticuerpo presente en un paciente con ranitidina induce trombocitopenia, reconoce su sitio (13)

### *8.6 Síntomas en el sistema nervioso central*

Se han comunicado síntomas del sistema nervioso central, incluidos confusión, inquietud, somnolencia, agitación, cefaleas y mareos en el tratamiento de ranitidina. La ranitidina ocasiona cefaleas, con una reexposición positiva en unos pocos casos.

Durante la administración de ranitidina se ha descrito cefalea en un 1,8 % de los pacientes. Este efecto suele ser leve y reversible sin necesidad de interrumpir el fármaco, aunque se han descrito cefaleas severas que obligan a suspender el tratamiento. En menos del 1% de los pacientes se ha descrito mareo. También se ha reportado confusión mental. (35)

### *8.7 Síntomas hepáticos.*

Pueden haber pequeños aumentos transitorios de las transaminasas séricas durante el tratamiento con ranitidina, en particular con altas dosis intravenosas, pero estas alteraciones se resuelven con la continuación del tratamiento. No es hepatóxico, pero es probable que todos tengan la capacidad de provocar lesión hepática rara por idiosincrasia.(18)

### 8.8 Alteraciones en el sistema renal.

Con la administración de ranitidina se han descrito leves elevaciones pasajeras de creatinina en suero. En un informe las elevaciones se produjeron en 3 de 40 pacientes tratados con dosis diarias de 200 mg. (45)

A continuación se realiza un cuadro que presentan las reacciones adversas que presenta la Ranitidina. (Tabla No.10)

TABLA No. 10

REACCIONES ADVERSAS DE IMPORTANCIA CLINICA POR RANITIDINA (Resumen)	
--	--

REACCIÓN ADVERSAS	RECOMENDACIONES
Aparato cardiovascular (Bradicardia)	Cuidar la terapia farmacológica en pacientes con problemas del corazón.
Impotencia sexual	Efecto reversible, cuidar los niveles de estrés en personas con tratamiento.
Rechazo a trasplantes	Aumentan la estimulación a linfocitos T supresores, no administrar en personas inmunodeprimidas.
Anemia de Combs	Cuidar la administración a personas sensibles a la ranitidina.
Lesión hepática	Reacción por idiosincrasia. Rara, pero existe.
Elevación de creatinina en suero.	Cuidar la administración en los pacientes con insuficiencia renal.

## 9.0 REACCIONES ADVERSAS QUE PRESENTA EL OMEPRAZOL

### *9.1 Alteración de la flora duodenal.*

Existe un sobrecrecimiento bacterial en el intestino duodenal, de estos fármacos que inducen la hipocloridria y este efecto puede ser de particular importancia en cierta edad, en quienes se prescribe comúnmente fármacos antiulcerosos, pues el estudio realizado con un población infectada por úlceras y al tratamiento respectivo a cada fármaco mostraron un valor alto de crecimiento bacteriano con respecto al valor de crecimiento bacterial en persona normales.(24)

### *9.2 Asociación con anemia hemolítica y trombocitopenia.*

La anemia hemolítica y la trombocitopenia están asociados con el tratamiento con omeprazol, ya que una mujer de 80 años es admitida con anemia, ictericia y con tendencia a sangrado, después de 5 semanas de comenzar el tratamiento con omeprazol con un mecanismo complejo inmune, existe un crecimiento del número de megacariocitos y eritoblastos en la médula ósea, después de una administración grande con omeprazol , así mismo se observa un decremento en el valor del complejo. La recuperación de la paciente se realiza al cabo de 40 días.(21)

### *9.3 Relación con ceguera ocular.*

Un hombre de 69 años, quien tiene una historia larga el tratamiento de miastenia ocular, es tratado con omeprazol por 3 meses, se descubre afortunadamente, una progresiva insuficiencia renal, no existe evidencias inmunológicas, tampoco a nivel clínico. Este es el octavo reporte en donde se menciona una nefritis intersticial inducida por omeprazol, también se descubre un nódulo en hígado y el involucramiento de un granulomatona hepático.

Cuando se elimina la administración de omeprazol y se disminuyen los corticosteroides se observa una mejoría pero no la normalización de la función renal.(23)

#### *9.4 Decremento de los niveles de vitamina B<sub>12</sub>*

Un prolongado tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (omeprazol) altera los niveles de B<sub>12</sub> en pacientes con síndrome de Zollinger - Ellison, un tratamiento largo es considerado de 4.5 años, el cual conduce un significativo decremento de las concentraciones de vitamina B<sub>12</sub> , pero no de los niveles de folato. (28)

#### *9.5 Alteración en el metabolismo del ácido biliar.*

Una investigación realizada indica que los efectos por la administración de omeprazol inducen a cambios en el pH gástrico, flora duodenal y en el metabolismo del ácido biliar. Se observó un incremento en la no conjugación de ácidos biliares a causa de un sobrecrecimiento bacterial, la sobrepoblación bacteriana considera a bacterias anaerobias y aerobias que tienen la capacidad de impedir la conjugación de los ácidos biliares y esta relacionada con la inducción del omeprazol, ya que este cambia el pH del jugo gástrico a neutro.(30)

#### *9.6 Inductor de leucopenia.*

Más recientemente, un síndrome autoinmune presentado en una mujer de 37 años que acude con insuficiencia pulmonar aguda, después de 72 horas con el tratamiento con omeprazol, se observó un decremento en el conteo con leucocitos.(34)

#### *9.7 Relación de los niveles de gastrina*

Los niveles de gastrina incrementan entre los pacientes que ingieren fármacos que inhiben la bomba de protones.(52)

### *9.8 Afectación del nervio ocular*

Fue reportado un caso de ceguera transitoria (amaurosis fugax) con la administración de omeprazol por vía oral ,la reexposición al fármaco generó el mismo efecto, el cual generó una señal de alerta , por tratarse de un probable efecto tóxico a nivel del nervio óptico.(41)

### *9.9 Relación con el cáncer gastrointestinal.*

El centro internacional de investigaciones sobre el cáncer (OMS) ha designado la infección por *Helicobacter pylori* como causa del cáncer gastrointestinal en el ser humano. Parece que la infección por *H. Pylori*, por si sola, puede causar atrofia de la mucosa gástrica y hay indicios también de que la reducción prolongada de la secreción de ácidos, inducida por enfermedades o por medicamentos acidosupresores de la bomba de protones podrían acelerar este cambio. (9)

Los inhibidores de la bomba de protones tales como el omeprazol, influyen negativamente en el mantenimiento del pH normal de *H. Pylori*, y tienen actividad directa *in vitro* contra la bacteria. Sin embargo en la monoterapia con estos fármacos, no lleva a la erradicación del flagelado por el contrario, la actividad de la gastritis se incrementa en aquellos pacientes infectados por tal microorganismo tratados con omeprazol. (37)

Una hipótesis sostiene que el incremento de la inflamación aumenta también la velocidad de los cambios atróficos de la mucosa gástrica, durante la terapia con supresores de ácido.

Por lo tanto la monoterapia de supresión de ácido a largo plazo con omeprazol no esta relacionada con la erradicación de *H. Pylori* en pacientes infectados. Por el contrario dicho tratamiento esta asociado con un persistente incremento en la inflamación de la mucosa del cuerpo gástrico, y con el desarrollo de gastritis atrófica .

También hay indicios de que los pacientes podrían ser menos sensibles a los efectos acidosupresores de los inhibidores de la bomba de protones tras la erradicación de la infección por *H. Pylori*.

El cáncer gástrico es más común en pacientes con gastritis generalizada o que afecta principalmente el cuerpo, en lugar del antro.(38)

Resumen de las reacciones adversas del Omeprazol. (ver tabla No.11)

TABLA NO. 11

REACCIONES ADVERSAS DE IMPORTANCIA CLINICA INDUCIDAS POR OMEPRAZOL

REACCION ADVERSA	RECOMENDACIONES
Alteración de la flora duodenal	Cuidar el uso en personas geriátricos, insuficiencia renal, hepática.
Anemia hemolítica y trombocitopenia	Es un efecto reversible, pero es mejor vigilar el tratamiento en personas de la tercera edad.
Ceguera ocular	Es importante la valoración del paciente, cuidar las dosis en pacientes con insuficiencia renal.
Leucopenia	Desarrolla mecanismos de inmunidad.
Relación en el cáncer gastrointestinal	al exponer a tratamientos prolongados y en pacientes con deterioro de la mucosa gástrica propician el cáncer. Es importante tratar de erradicar a <i>Helicobacter pylori</i> .

## 10.0 REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS HIDROXIDO ALUMINIO

### 10.1 *Relación con el sistema gastrointestinal.*

Relaja al músculo liso del estómago y retrasa el vaciamiento gástrico. Las sales de aluminio, bloquean la absorción intestinal de fosfato dietético dos semanas de tratamiento con dosis moderadas del antiácido bastan para que pueda aparecer hipofosfatemia significativa, la depleción prolongada de fosfato altera el metabolismo mineral, por lo que aumenta la excreción urinaria y fecal de calcio.(11 y 40)

Dos casos reportados en un niño de 7 años y otro de 13 años con profundo retraso mental demuestran que el hidróxido de aluminio induce el riesgo de hipofosfatemia, (45) también factores de alto riesgos son observados en el metabolismo de huesos, se debe cambiar la terapia con antiácidos que no contengan aluminio.(2)

La concentración de aluminio en suero en un niño de 16 años que padece una continua diálisis peritoneal ambulatorio después de 7.4 y 16.6 meses de terapia es de 8.2 mcg/l, cuando se administra simultáneamente con gel de hidróxido de aluminio es de 55.2 y 59.8 mcg/l respectivamente. Se observan riesgos de osteomalacia, ya que se realiza una biopsia en hueso fracturado, caracterizado en pacientes con concentraciones altos de aluminio en suero (208 y 174 mcg/l).(24)

### 10.2 *Relación con el sistema cerebral.*

Se han comunicado depósitos de aluminio en tejido cerebral en pacientes con la enfermedad de Alzheimer, además de que puede contribuir a la patogenia de esta enfermedad mental.(24)

El Hidróxido de Aluminio presenta al ser administrado reacciones indeseables como fueron expuestas, las cuales se resumen en el siguiente cuadro. (Tabla No.12)

TABLA No 12

**REACCIONES ADVERSAS DE IMPORTANCIA CLINICA INDUCIDAS POR  
HIDROXIDO DE ALUMINIO (Resumen)**

REACCION ADVERSA	RECOMENDACIONES
Retraso del vaciamiento gástrico	Evitar se administración en pacientes con problemas de motilidad intestinal y estreñimiento.
Neurotoxicidad	No administrar el antiácido en caso de insuficiencia renal y en pacientes con problemas de Alzheimer y principalmente en personas de la tercera edad.
Osteoporosis, osteomalacia y fracturas óseas.	No administrar el fármaco en pacientes con problemas de desnutrición.
Hipofosfatemia	Cuidar los niveles de calcio en sangre y el tiempo de terapia.

## 11.0 REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON EL HIDROXIDO DE MAGNESIO

### 11.1 *Relación con el sistema gastrointestinal.*

Los antiácidos que contienen magnesio provocan diarrea e hipermagnesemia, esta última solo es un problema significativo en caso de insuficiencia renal. Además que el hidróxido de magnesio, incrementa la motilidad intestinal.(4)

El Hidróxido de Magnesio también presenta efectos adversos como muestra las cuales se resumen en el siguiente tabla No.13

TABLA No 13

REACCIONES ADVERSAS DE IMPORTANCIA CLINICA INDUCIDAS POR EL HIDROXIDO DE MAGNESIO (Resumen)	
REACCIONES ADVERSAS	RECOMENDACIONES
Efecto laxante	Cuidar los desajustes electrolíticos.
Hipermagnesemia	Evitar el uso de este antiácido en pacientes con insuficiencias renales y hepáticas.

## 12.0 REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON EL COMPUESTO DE HIDRÓXIDO DE ALUMINIO-MAGNESIO.

### 12.1 Relación con obstrucción intestinal.

Los medicamentos que contienen aluminio - magnesio, pueden causar efectos indeseados severos en niños prematuros o pequeños, especialmente en aquellos que padecen insuficiencia renal o deshidratación.

Un caso es reportado, en un infante varón prematuro con un padecimiento de sangrado por hipermagnesemia, hipocalcemia y perforación intestinal, consecuencia de una administración total del 32 ml de Melox en combinación de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio, el paciente también recibe una hiperalimentación con una solución de 0.2mEq de magnesio por 11 días. En el día 14 de vida, la concentración de magnesio en suero es 6.6 ml/dl, en masa abdominal también es detectado, se establece una perforación en el intestino. El paciente es tratado con cirugía, en el periodo postoperatorio la concentración de magnesio en suero incrementa un 13.3 mg/dl, pero lentamente declina la concentración en los próximos días. En el quinto día postoperatorio, la concentración de magnesio en suero decrece al 2.3 mg/dl. Durante este periodo, el infante no muestra signos de toxicidad por magnesio.(2)

El siguiente resumen indica la presencia de reacciones adversa que produce el compuesto Hidróxido de Aluminio -Magnesio. (Tabla No.14)

TABLA No 14

#### REACCIONES ADVERSAS DE IMPORTANCIA CLINICA INDUCIDAS POR EL COMPUESTO DE HIDROXIDO DE ALUMINIO-MAGNESIO (Resumen)

REACCIONES ADVERSAS	RECOMENDACIONES
Obstrucción intestinal	Evitar su uso prolongado.
Perforación intestinal	Evitar este tipo de preparados, en pacientes con tratamiento de diálisis renal.
Bradycardia	Monitorear al paciente con insuficiencia cardíaca.

### 13.0 REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON EL BICARBONATO DE SODIO

#### 13.1 *Relación con la hipertensión.*

La absorción de grandes cantidades de bicarbonato de sodio produce una alcalosis, y si además existe abundante ingestión de leche - que contiene calcio - , da lugar al síndrome leche-álcali con hipercalcemia; el mismo puede producirse al cabo de semanas o meses de iniciada la medicación y sus síntomas consisten en inapetencia, náuseas y vómitos, con hipocloremia.

También se puede presentar la azoemia o uremia gástrica - insuficiencia renal -, acompañada de hipercalcemia y edema - retención de sodio- en los casos en que existe tendencia, como en la insuficiencia cardiaca congestiva.(27)

#### 13.2 *Relación con la alcalosis.*

Conviene alcalinizar la orina: a) en las infecciones urinarias para impedir la irritación de las mucosas por orinas ácidas, y disminuir el crecimiento de bacterias como la *Escherichia coli*; b) en la litiasis urática para facilitar la disolución de los uratos; c) cuando se emplean fármacos uricosúricas - probenecid, sulfínpirazona -, para evitar la precipitación y sus metabolitos en orinas ácidas.

En la siguiente tabla indica el resumen de las reacciones adversas que presenta el bicarbonato de sodio cuando se utiliza como antiácido. (Tabla No.15)

TABLA No 15

REACCIONES ADVERSAS DE IMPORTANCIA CLÍNICA INDUCIDAS POR EL BICARBONATO DE SODIO ((Resumen)	
REACCIONES ADVERSAS	RECOMENDACIONES
Alcalosis sistémica	No administrar en personas con problemas con hipertensión, por las concentraciones de sodio en sangre.

## 14.0 REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON EL CARBONATO DE CALCIO

### 14.1 *Relacionado con la acción astringente*

El carbonato de calcio, es insoluble, forma una capa sobre la mucosa intestinal, por lo que tiende a producir constipación, que puede contrarrestar a la acción purgante de los compuestos de magnesio. (24)

### 14.2 *Relación con el "rebote".*

Ejerce un fenómeno de rebote por que el  $\text{Ca}^{2+}$  estimula la secreción de gastrina, a la larga produce hipercalcemia, nefrocalcinosis y litiasis renal, por la absorción del complejo  $\text{CaCl}_2$ . (12)

Tabla que muestra su reacción adversa principal que presenta el Carbonato de calcio ver tabla No.16

TABLA No 16

REACCIONES ADVERSAS DE IMPORTANCIA CLINICA INDUCIDA POR CARBONATO DE CALCIO (Resumen)	
REACCION ADVERSA	RECOMENDACIONES
Estimulación de gastrina	Administrar con cautela y no utilizar el fármaco por tiempos prolongados.

## V ANÁLISIS DE RESULTADOS

El uso de cualquier fármaco conlleva a la adquisición de algún riesgo, por tal motivo, se deben considerar con mucho cuidado sus posibles efectos adversos, así como sus interacciones farmacológicas, para alcanzar el beneficio terapéutico deseado.

Los riesgos que pueden causar los medicamentos en los pacientes se basa en tres principales factores: daño potencial, frecuencia y predicibilidad de los casos.

Estos riesgos pueden ser de gran significado clínico: los que son potencialmente graves en los pacientes; son frecuentes y predecibles, los de moderado significado clínico; que causan un daño pequeño, son variablemente predecibles y son de casos poco frecuentes y por último los que no son clínicamente significativos, que no causan efectos adversos graves.(52)

Al analizar las interacciones farmacológicas de la ranitidina con los distintos fármacos encontramos algunos que son gravemente dañinas: acenocumarol, ácido acetilsalicílico, atenolol, glibenclámda, glipizida, metoprolol y triamtereno.

La ranitidina que utiliza la vía del citocromo P<sub>450</sub> para su metabolismo hepático, por el cual reduce de manera importante el metabolismo de los anteriores fármacos con excepción del ácido acetilsalicílico, cuando son administrados simultáneamente.

El riesgo potencial grave por la administración simultánea de ranitidina y acenocumarol radica en que al ser inhibido el metabolismo hepático del acenocumarol este incrementa sus niveles sanguíneos que pueden provocar hemorragias gástricas, no solo este anticoagulante interacciona con la ranitidina, sino que también con la Warfarina.

Además el uso de anticoagulantes en los tratamientos de la enfermedad ácido-péptica esta prohibido.

En cuanto a la interacción dada entre la ranitidina y el ácido acetilsalicílico, puede causar un daño grave por la intoxicación del analgésico (acidosis sanguínea, hiperventilación), interacción que puede ser de riesgo potente, ya que el uso de salicilatos están contraindicados en el tratamiento de la úlcera péptica.(5)

Por tratarse de fármacos  $\beta$ -bloqueadores que son más difíciles de mantenerse en sus concentraciones terapéuticas (margen de seguridad) no deben administrarse (atenolol y metoprolol) conjuntamente con la ranitidina, pues al verse inhibidos en su metabolismo se intensifican las probabilidades de que ocurran reacciones adversas (bradicardia).

Deberá vigilarse con mucho cuidado, la administración simultánea de la Glibenclámda –Ranitidina Glipizida – Ranitidina, ya por su inhibición en el metabolismo hepático de estos fármacos hipoglucemiantes, pueden potencializar de forma drástica sus efectos farmacológicos : taquicardia, hipoglucemia, diaforesis. Por lo tanto se sugiere cambiar la ranitidina por sucralfato.

Por lo que se refiere a la interacción de la ranitidina –triamtereno, parecen que se incrementan los efectos tóxicos de ambos fármacos (aplasia de la medula asea ) triamtereno y de la ranitidina (visión borrosa), esto se debe a que la ranitidina inhibe su metabolismo hepático del triamtereno al 52% y por otra parte el triamtereno reduce la depuración de la ranitidina al 17%: El triamtereno casi nunca se utiliza, ya que sus efectos adversos son letales. Además existe una combinación de efectos adversos de estos dos fármacos.(15)

Las interacciones con efectos moderadamente graves son: Ranitidina (Cefuroxima acetil, etanol, morfina)

No deben administrarse a la terapia con ranitidina: etanol y morfina, el primero por causar mayor sangrado en la lesión gástrica y el segundo porque incrementan sus efectos adversos : alucinaciones y desorientaciones.

Por aumento del pH gástrico, existe un decremento en la absorción hasta por un 29% de la Cefuroxima acetil, cuando se administra simultáneamente con la ranitidina, su reducción se puede valorar como de riesgo potencial moderado, ya que puede existir un resistencia de los microorganismos gram (-).

Al incrementarse el pH de la orina la quinolona tiende a sufrir una resorción a nivel tubular del riñón por lo que se incrementan sus efectos adversos (cinconismo), lo que genera en el paciente un riesgo potencial moderado.

Por lo que respecta a las interacciones farmacológicas de la ranitidina con cianocobalamina, hidróxido de aluminio –magnesio, procainamida, sucralfato y teofilina el riesgo para cada una es considerado como leve.

Cuando se administra ranitidina y cianocobalamina parece haber una reducción de absorción de este último fármaco, se puede evitar esta reducción si se prolongan los tiempos de administración entre un fármaco y otro.

Aunque la ranitidina parece tener relación con fármacos  $\beta$ -bloqueadores, no parece tener mucha relación con la procainamida, sin embargo es necesario tomar en cuenta esta interacción en pacientes que presentan problemas con el corazón (hipotensión).

Por lo que respecta a la interacción Ranitidina –Lidocaina no existen datos clínicos significativos.

Los efectos adversos que genera la ranitidina por lo general son reversibles y no se generan en toda la población, solo en algunos pacientes que padecen trastornos inmunes, ya que parece guardar la ranitidina una relación con este sistema por mecanismos aún desconocidos. Su administración puede generar problemas de alto riesgo potencial en personas que ha sido tratados con algún trasplante ya que se ha observado que aumenta la posibilidad de que sea rechazado dicho trasplante.

Sus efectos adversos pueden generar un riesgo potencial grave en pacientes con insuficiencia renal, pues al parecer contribuye a la elevación de creatinina en suero.

Las personas que sufren estrés pueden activar la hormona prolactina, este evento puede incrementar una impotencia sexual generando un riesgo potencial.

Por las demás reacciones adversas frecuentes (visión borrosa, cefaleas) el paciente puede ajustarse una vez iniciado el tratamiento.

A continuación se realiza una tabla con las interacciones farmacológicas y reacciones adversas que presenta la Ranitidina, en la cual se expone el posible riesgo que puede presentar el paciente de acuerdo al tratamiento y al estado de salud. (Tabla No. 17)

TABLA No. 17

RIESGO POTENCIAL DE LA RANITIDINA

FÁRMACO	RIESGO POTENCIAL	REACCION ADVERSA
Acenocumarol	Grave	Hemorragias gástricas
Ac. Acetilsalicílico	Grave	Acidosis
Atenolol	Grave	Bradycardia
Glibenclamida	Grave	Hipoglucemia
Glipizida	Grave	Hipoglucemia
Metoprolol	Grave	Bradycardia
Triamtereno	Grave	Hiperpotasemia
Cefuroxima acetil	Moderado	Resistencia a microorganismos
Etanol	Moderado	Desorientaciones
Morfina	Moderado	Alucinaciones
Cianocobalamina	Leve	Anemia perniciosa
Procainamida	Leve	Arritmias
Teofilina	Leve	Diuresis

REACION ADVERSA	RIESGO POTENCIAL
Estimulación de los linfocitos T supresor	Grave: en personas con inmunosupresión
Elevación de los niveles de creatinina en suero	Grave. en pacientes con insuficiencia renal
Alteración del sistema cardiovascular (bradicardia)	Grave: en pacietes con insuficiencia cardiaca
Impotencia sexual	Moderado: en pacientes con estrés

Existen interacciones con el omeprazol de grave riesgo potencial de las cuales se discutirán a continuación:

Con respecto a la interacción ciclosporina – omeprazol, en un momento de la terapia puede ser beneficiosa mientras alcanza los niveles farmacológicos en sangre, pero cuando el tratamiento es prolongado, existe el riesgo grave de exponer al paciente a una neurotoxicidad e hipertensión.

Cuidar la administración simultánea de omeprazol y fenitoína, ya que como se menciono con anterioridad, al verse inhibido el metabolismo de la fenitoína, tiende a causar efectos tóxicos en el organismo (Ataxia, coma) por tener un margen de seguridad estrecho, deberán ajustarse sus dosis.

La digoxina es un fármaco con propiedades básicas, que cuando se incrementa el pH gástrico, incrementa su biodisponibilidad cuando se administrar por vía oral, por poseer un margen de seguridad estrecho, tiende a producir en el organismo efectos tóxicos más potentes (arritmias), por lo tanto se sugiere no administrar la digoxina simultáneamente con el omeprazol, más bien puede recomendarse para el mejoramiento de la úlcera péptica el bismuto coloidal.

El omeprazol interactúa de dos formas con el metotrexato directa e indirectamente; por una parte al inhibir su metabolismo hepático, incrementa sus concentraciones plasmáticas por los que genera efectos adversos potenciales (mielosupresión) y por otro lado cuando se administra el omeprazol a tratamientos prolongados disminuye la actividad de la flora gastrointestinal, por lo tanto al administrar el metotrexato en estas condiciones, se vuelve más tóxico.

Al tener un margen de seguridad estrecho la warfarina aumentan sus riesgos de producir en el paciente hemorragias por su incremento en las concentraciones plasmáticas cuando se administra simultáneamente con el omeprazol, por lo tanto se sugiere medir los niveles de protrombina para ajustar la dosis.(27)

Las interacciones de riesgo potencial moderado, se basan en la magnitud de los efectos adversos que pueden producir en el paciente, entre estas interacciones encontramos (omeprazol): claritromicina, cloracepato dipotasico, diacepam, disulfiram, fluracepam y triazolam y ketoconazol.

Por lo que respecta a la interacción omeprazol –claritromicina, el riesgo de una administración simultánea de ambos fármacos origina efectos adversos de tipo tóxico por parte de la claritromicina (hipersensibilidad), por lo cual no se recomienda su administración simultánea.

Por lo general las benzodiazepinas ( cloracepato dipotasico, diacepam, fluracepam y triazolam) experimentan una inhibición enzimática de su metabolismo hepático cuando se administran simultáneamente con el omeprazol, por lo que sus efectos sedantes se incrementan. De estas benzodiazepinas el cloracepato parece ser el más tóxico por poseer mayor tiempo de vida media .(50)

Deben ajustarse la dosis de las benzodiazepinas si se quieren administrar junto con el omeprazol.

Cuando existe un tratamiento con Disulfiram, evitar la administración con omeprazol ya que ambos fármacos pueden competir por el sistemas citocromo P<sub>450</sub>, lo que genera una adicción de las reacciones adversas.

Por elevación del pH gástrico, existe un decremento de la absorción del ketoconazol, por lo tanto se corre el riesgo de que este medicamento se encuentre a dosis subterapéuticas en el organismo. Si se sustituye fluconazol en lugar del ketoconazol, simultáneamente con el omeprazol no existe interacción reportada.

De las interacciones de riesgo potencial leve con omeprazol, se encuentran: antipirina y cianocobalamina.

Aunque la interacción dada entre el omeprazol y la antipirina, puede ser de grave riesgo potencial, por el incremento de sus reacciones adversas (agranulocitosis mortal), se clasifica como de riesgo mínimo, ya que es un tratamiento muy poco frecuente (la antipirina ya no se utiliza). Por esta razón se debe cambiar a una terapia con acetaminofen que no causa ninguna interacción con el omeprazol.

La cianocobalamina necesita un medio ácido para su absorción, por lo que se debe ajustar la dosis para evitar el riesgo de general una anemia.

La interacción del omeprazol – teofilina parece no tener un riesgo potencial muy significativo.

Los tratamientos prolongados con omeprazol pueden generar un riesgo potencial grave por deterioro de la mucosa gástrica que guarda una estrecha relación con el cáncer gastrointestinal, esta reacción adversa se presenta principalmente en pacientes de edad avanzada, con hábitos inadecuados (alcohol, tabaco, comida irritante).

Es importante señalar que otro problema que se origina a raíz de la alteración de la flora gastrointestinal es la inhibición de la conjugación de los ácidos biliares, los cuales al acumularse en el organismo pueden producir neurotoxicidad.

Los pacientes hospitalarios con neumonía, pueden desarrollar un riesgo potencial grave cuando se les administra omeprazol, los cuales pueden desencadenar anemia hemolítica, trombocitopenia y leucopenía, estos efectos son reversibles, cuando se elimina del organismo el omeprazol.(42)

Otro riesgo potencial grave al uso del omeprazol, es la presencia de nefritis intersticial, es más frecuentes en pacientes de edad avanzada.

En cuanto al metabolismo del omeprazol que ocurre en el sistema enzimático citocromo P<sub>450</sub>, sistema que también es utilizado por otros fármacos: antipirina, ciclosporina, claritromicina, cloracepato dipotasico, disulfiram, fenitoina, flurazepam y triazolam, metotrexato y warfarina, los cuales al ser administrados respectivamente con el omeprazol aumentan sus concentraciones de fármacos libre en sangre.

De acuerdo al análisis descrito para el Omeprazol, se realiza una tabla para simplificar los posibles riesgos que ponen a alterar el tratamiento farmacológico. (Tabla No.18)

TABLA No.18

RIESGO POTENCIAL DEL OMEPRAZOL

FÁRMACO	RIESGO POTENCIAL	REACCION ADVERSA
Cilcosporina	Grave	Neurotoxicidad
Fenantoína	Grave	Coma
Digoxina	Grave	Arritmias
Metotrexato	Grave	Mielosupresión
Warfarina	Grave	Hemorragias gástricas
Claritromicina	Moderado	Hipersensibilidad
Clorazepato dipotasico	Moderado	Sedación
Disulfuram	Moderado	Perdida Psicomotriz
Fluracepam y Triazolam	Moderado	Sedación
Ketoconazol	Moderado	Resistencia de microorganismos
Antipirina	Leve	Agranulocitosis
Cianocobalamina	Leve	Anemia perniciosa

REACCION ADVERSA	RIESGO POTENCIAL
Alteración de la flora duodenal	Grave: a tratamientos prolongados.
Anemia Hemolítica, trombocitopenia y leucopenia	Grave: en pacientes hospitalizados
Alteración del metabolismo hepático	Grave: Neurotixicidad
Nefritis Intersticial	Grave: a tratamientos prolongados
Alteración del nervio óptico	Moderado: es reversible

El ácido cítrico y colecalciferol al ser administrados simultáneamente con el hidróxido de aluminio; forman un complejo no ionizado que puede pasar la barrera gastrointestinal, de tal forma que se encuentran concentraciones de aluminio en sangre, más aun cuando el tratamiento farmacológico es prolongado se observan efectos neurotóxicos se debe cuidar la administración simultanea de estos fármacos principalmente en pacientes de edad avanzada e insuficiencia renal.

Un riesgo potencial moderado se presenta cuando se administra simultáneamente quinina e hidróxido de aluminio, ya que la quinina es una base débil que se absorbe con mayor facilidad en un medio alcalino. Este antibiótico produce muy diversos efectos adversos llamados en conjunto cinchonismo y se observan más cuando se incrementan sus concentraciones en sangre.

La absorción del propranolol, se ve reducida al 60% cuando se administra conjuntamente con el hidróxido de aluminio, corresponde a un riesgo potencial moderado, ya que el paciente puede tardar más en obtener el efecto farmacológico del propranolol que es un  $\beta$ -bloqueador.

Con respecto las interacciones con los fármacos : cimetidina, etambutol, indometacina, isoniazina, naproxeno y tetraciclinas, el riesgo potencial que se genera en cada interacción es leve ya que se observa una pequeña absorbida por el antiácido. Lo más recomendable es prolongar el tiempo de administración entre un fármaco y otro.

Un riesgo potencial grave (osteomalacia y osteoporosis), se puede generar en pacientes con desnutrición avanzada y además tienen periodos de tratamientos prolongados con el hidróxido de aluminio, pues al generar una hipofosfatemia, el organismo libera cantidades grandes de calcio.

El hidróxido de aluminio es un fármaco que recubre la pared gástrica del estomago para incrementar el pH gástrico, sin que este sea absorbido.(16)

Existen interacciones farmacológicas con el hidróxido de aluminio, que puede ser de grave riesgo potencial, sino se contemplan en la terapia farmacológica.

En la tabla No.19 se realiza un resumen de acuerdo a las interacciones farmacológicas y reacciones adversas que ponen en riesgo el estado de salud del paciente.

TABLA No.19

**RIESGO POTENCIAL DEL HIDROXIDO DE ALUMNIO**

FÁRMACO	RIESGO POTENCIAL	REACCIÓN ADVERSA
Ácido cítrico	Grave	Neurotoxicidad
Colecalciferol	Grave	Nuerotoxicidad
Quinina	Moderado	Ciconismo
Cimetidina	Leve	No observado
Etambutol	Leve	Retardo en la acción del etambutol
Diflusinal	Leve	Retardo en la terapia
Indometacina	Leve	No existen
Isoniazina	Leve	No existen
Naproxeno	Leve	No existen
Propranolol	Leve	No existen
Tetraciclinas	Leve	No existen

**REACCIÓN ADVERSA**

**RIESGO POTENCIAL**

Osteomalacia y Osteoporosis

Grave: en personas desnutridas

Cuando se genera una hipermagnesemia, el riesgo potencial es grave en personas con deficiencias cardíacas, renales y hepáticas.

Las interacciones farmacológicas con el hidróxido de magnesio, no parecen tener un gran efecto significativo clínico, al aparecer causan un riesgo potencial leve.

Para las interacciones dadas entre el hidróxido de magnesio y los fármacos captopril, dexametasona, dicumarol, fenotiazina, levodopa y nitrofurantoína, los efectos causados en el organismo no son de riesgo potencial grave, por lo general se recomienda utilizar tiempos prolongados entre las administraciones de cada fármaco.

La tabla No. 20 muestra el riesgo potencial que puede ocasionar en algunos pacientes que son tratados con hidróxido de magnesio.

TABLA No.20

**RIESGO POTENCIAL DEL HIDROXIDO DE MAGNESIO**

FÁRMACO	RIESGO POTENCIAL	REACCION ADVERSA
Captopril	Leve	No existe
Dexametasona	Leve	No existe
Dicumarol	Leve	No existe
Fenotiazina	Leve	No existe
Levodopa	Leve	No existe
Nitrofurantoina	Leve	No existe
Preparados de Hierro	Leve	No existe

REACCION ADVERSAS	RIESGO POTENCIAL
Hipermagnesemia	Grave: en pacientes con deficiencias renales y hepáticas.

La constipación de los efectos secundarios de la administración del hidróxido de aluminio –magnesio, pueden generar un riesgo potencial grave en pacientes ambulatorios con diálisis peritoneal.

Las interacciones que se dan con el compuesto hidróxido de aluminio –magnesio, la de mayor relevancia por sus efectos potenciales tóxicos se da entre la administración simultánea del hidróxido de aluminio-magnesio- ácido valproico; el ácido valproico incrementa su biodisponibilidad en presencia de este antiácido, de esta forma incrementan sus efectos tóxicos en los que se pueden esperar desde una lesión renal hasta la depresión de la médula ósea.

La biodisponibilidad de la digital se ve reducida ante la presencia del antiácido hidróxido de aluminio – magnesio en consecuencia encontramos dosis subterapéuticas, el paciente puede correr el riesgo de sufrir los efectos de la insuficiencia cardíaca, por lo tanto no deben de ser administrados ambos fármacos.

La administración de tocinida con antiácidos que incrementan el pH de la orina, pueden reducir su depuración hasta un 21%, la acumulación de la tocinida en el organismo puede provocar un riesgo potencial moderado . temblor, náuseas. Estos efectos pueden minimizarse al administrarse alimentos.

La prednisona, se utiliza como intermediaria en el soporte de trasplantes, este efecto puede disminuirse al administrarse simultáneamente hidróxido de aluminio-magnesio, lo que expone al paciente a un riesgo potencia grave.(15)

Para las interacciones dadas con el hidróxido de aluminio – magnesio y los fármacos (benzodiacepinas, clorpromazina, fenitoina, misoprostol, penicilamina, salicilatos, sulfonamida). Son de leve significado clínico, lo más recomendable ante este tipo interacciones el prolongar el tiempo de administración entre cada fármaco.

De acuerdo al análisis descrito anteriormente se realiza un a tabla No.21, en forma de resumen, para explicar el riesgo potencial que puede ocasionar el compuesto hidróxido de aluminio –magnesio cuando es administrado en un tratamiento farmacológico.

TABLA No.21

RIESGO POTENCIAL DEL HIDROXIDO DE ALUMINIO- MAGNESIO

FÁRMACO	RIESGO POTENCIAL	REACCION ADVERSA
Ácido valproico	Grave	Depresión de la médula ósea.
Digital	Grave	Insuficiencia cardíaca
Tocainida	Grave	Arritmias
Prednisona	Grave	Inmunosupresión
Benzodiacepinas	Leve	No existe
Clorpromazina	Leve	No existe
Fenitoina	Leve	No existe
Misoprostol	Leve	No existe
Penicilamina	Leve	No existe
Salicilato	Leve	No existe
Sulfonamidas	Leve	No existe

REACCION ADVERSA	RIESGO POTENCIAL
Constipación intestinal	Grave: en personas con insuficiencia renal.

La administración del bicarbonato de sodio genera un grave riesgo potencial en pacientes con problemas de hipertensión.

Al administrar simultáneamente anfetaminas con el bicarbonato de sodio, se produce una potente interacción tóxica. Las dosis elevadas de anfetaminas en sangre por incremento del pH en orina pueden generar efectos simpaticomiméticos periféricos, cardiovasculares.(27)

La quinina sufre una resorción a nivel tubular que incrementa sus concentraciones en sangre cuando se administra simultáneamente con el bicarbonato de sodio, produciendo un efecto tóxico considerado como un riesgo potencial grande, ya que por sí sola, la quinina presenta efectos adversos graves (cincostrismo).

En cuanto a las dosis subterapéuticas que puede causar el bicarbonato de sodio en los fármacos ácido nalidixico y ketoconazol, contribuyen al riesgo potencial moderado para la resistencia de algunos microorganismos.

En cuanto al resto de las interacciones que presenta el bicarbonato de sodio, la recomendación es no administrar utilizar bicarbonato de sodio para la enfermedad ácido-péptica.

De acuerdo al análisis descrito anteriormente se realiza un resumen (tabla No.22) del riesgo potencial que puede presentar un paciente cuando es tratado con el bicarbonato de sodio.

TABLA No.22

RIESGO POTENCIAL DEL BICARBONATO DE SODIO

FARMACO	RIESGO POTENCIAL	REACCION ADVERSA
Anfetamina	Grave	Efectos simpaticomimeticos
Quinina	Grave	Cinconismo
Ácido Nalidixico	Moderado	Resistencia de microorganismos
Ketoconazol	Moderado	Resistencia de microorganismos
Metotrexato	Leve	No existe
Tetraciclina	Leve	No existe

REACCIONES ADVERSAS	RIESGO POTENCIAL
Sobrecarga de sodio	Grave: pacientes hipertensos.
Alcalosis general	Grave: en cualquier paciente

En cuanto al carbonato de calcio genera su máximo riesgo cuando se administra por periodos prolongados junto con leche produciendo el síndrome lactoalcalino que representa la combinación de la enfermedad ulcerosa péptica, hipercalcemia e insuficiencia renal.

La resina de poliestireno genera alcalinidad en sangre cuando se administra simultáneamente con el carbonato de calcio generando un riesgo potencial grave.

En la tabla No. 23, nos indica el posible riesgo potencial que puede presentar el paciente cuando es tratado con carbonato de calcio.

TABLA No.23

<b>RIESGO POTENCIAL DEL CARBONATO DE CALCIO</b>
---

FÁRMACO	RIESGO POTENCIAL	REACCION ADVERSA
Resina de poliestireno	Grave	Alcalosis sistémica

REACCION ADVERSA	RIESGO POTENCIAL
Sobrecarga de calcio	Grave: Nefrocalcinosis, hipercalcemia
Constipación	Leve: en cualquier paciente

El omeprazol es el medicamento más recomendado que la ranitidina para el tratamiento de la ulcera péptica, sin embargo este fármaco genera al paciente un mayor riesgo potencial, por sus efectos graves adversos e interacciones farmacológicas que la ranitidina y los antiácidos locales.(42)

Cuando la terapia del omeprazol sea prolongado, deberá ser estrictamente vigilada, por el daño que genera en la mucosa gástrica principalmente.

Es importante mencionar que para la aplicación de cualquier antiácido deberá considerarse el estado de salud del paciente: insuficiencia renal, hepática y cardiaca.

(33)

La ranitidina genera mayor riesgo potencial con respecto a sus reacciones adversas e interacciones farmacológicas en relación a los antiácidos locales, sin embargo estos últimos deben ser útiles en irritaciones de la mucosa gástrica.

Los antiácidos locales son fármacos inespecíficos que no son eficaces en los tratamientos crónicos : síndrome de Zollinger – Ellison, sin embargo sus reacciones adversas son de menor riesgo potencial comparados con los del omeprazol y ranitidina.

Todos los antiácidos estudiados tienen la capacidad de producir un rebote, cuando se administran por periodos prolongados, se ha observado un rebote con la ranitidina, después de interrumpir el tratamiento durante uno o nueve meses. Sin embargo el omeprazol por su enlace irreversible en la bomba de protones puede provocar un aumento de gastrina mayor que los otros antiácidos, también tiende más a inducir a las alteraciones microbiológicas en la flora gastrointestinal.

Aunque los antiácidos locales pueden ser aptos para algunas patologías (gastritis, irritaciones), no se han demostrado un efecto de una sola dosis efectiva para el alivio del dolor en cualquiera de estos padecimientos.

El análisis bibliográfico indica que todos los antiácidos ocasionan riesgos que pueden llegar a ser potenciales, y van a depender del estado fisiopatológico del paciente (insuficiencia renal, hepático y cardíaca) principalmente y de la polifarmacia.

Por último el Químico Farmacéutico Biólogo, debe ser tomado en cuenta cuando se prescribe un medicamento, con el fin de evitar un riesgo que puede ser potencial si no se aprecian sus interacciones farmacológicas así como de sus reacciones adversas.

## VI CONCLUSIONES

- El objetivo de este trabajo se llevo a cabo, ya que se realizo una extensa recopilación de la reacciones adversas e interacciones farmacológicas de los antiácidos locales y sistémicos para evaluación de su riesgo potencial.
- La importancia de evaluar el riesgo potencial que puede propiciar la administración de cualquier fármaco, radica en la prevención de la magnitud de los daños adversos, con el fin de no poner en riesgo la vida del paciente.
- De acuerdo al estudio realizado, al ranitidina puede se la mejor opción para el tratamiento a largo plazo de la ulcera péptica, prohibiendo al paciente la ingesta de alcohol, café, té y fármacos que agredan la mucosa gástrica.
- El omeprazol es el antiácido mas recomendado en los pacientes con la enfermedad ácido – péptica, sin embargo también es el que tiene mayores efectos adversos graves e interacciones farmacológicas tóxicas por la inhibición enzimática del metabolismo hepático de muchos fármacos que utilizan esta vía para su eliminación.
- Los antiácidos en general pueden provocar en el paciente cuando se administra por periodos prolongados un rebote, es decir que no se pueda controlar de la secreción gástrica, o bien por otra parte a falta de secreción ácida se puede alterar la flora gastrointestinal.
- Es indispensable la presencia del Q.F.B en la valoración de tratamientos en los que se vea involucrada la administración de uno o varios fármacos para brindar al paciente una mejor calidad en el tratamiento.

## VII BIBLIOGRAFIA

1. Bada J. I. Ainsa et al: Reacciones adversas de los medicamentos y enfermedades yatrogenicas. Editorial Toray Barcelona España 1980.pag 273-276
2. Brand - JM : Hypermagnesemia and intestinal perforation following antacid administration in a premature infant pediatrics. 1990.vol 85 (jan) 121-124
3. Berne. M Robert: Fisiología. Segunda edición. Editorial Times Mirar de España Madrid 1993. pag 379-390
4. Berns- As; Kollmeyer-Kr: Magnesium induce bradycardia. Annals of internal-medicina; 1986;85 (dec)760-761.
5. Bevan A. John: Fundamentos de Farmacología. Segunda edición. Editorial Harla 1982. Pag 387 -389
6. Coon G.f. Gebbart: Principios de Farmacología. Ed. Moderno 1992. D.F. Méx. Pag 360 -362
7. Dollery Sir. Colin: therapeutic drugs. Primera edición : 1991. Nem. York. N. Y E. U. Editorial Biard.
8. Flores Jesús. Farmacología Humana. Segunda edición, ediciones científicas y técnicas. S.A 1992. Barcelona España. Pag 718 -728
9. Forma D: The prevalence of helicabacter pylori infection in gastric cancer. Alimen. Pharmacol ther 1995; 9 (suppl 2) 7:16.
10. Franceschi Annibale B: Omeprazole in patients with relapse rates than ranitidina during maintenance treatmet. Hepato-gastroenterology;45 (21) 742-51: 1998 May-Jun.

11. Fredma J. A et col: Antacid induced hipophosphatemic rickets. Drug Nutri-interact. 1985;3(4) ;197-199
12. Gannon William F : Fisiología Médica. Edición décima 1986. Editorial El Moderno. México D.F pag 377 -382
13. Gentilini E : An antibody from a patient with ranitidine induced thrombocytopenia recognizes a site in glycoprotein, and that is a favored target for drug induced antibodies blood 97 (7): 2359-65 1998 oct 1.
14. Ghose-Mk : Spontaneous colonic perforation a complication in a hemodialysis patient. J Am-Med- Assoc 1980 214 (oct 5);145.
15. Goodman & Gilman :Las bases farmacológicas de la Terapéutica. Novena edición vol.I Editorial Mc Gra Hill interamericana 1996. pag 965 -977
16. Goth Andres: Farmacología, Médica Principios y Conceptos 1990. Ed. Medica México D.F pag 427 - 428
17. Guyton Artur: Tratado de Fisiología. Quinta edición 1984. Editorial Interamericana. Méx.D.F. pag 138 -140
18. Hallerback. B et al: Gastro-oesophageal reflux symptom clinical findings and effect of ranitidine treatment. European Journal of surgery-suppleme 588:6-13 1998.
19. Hanste D. Philip: Interacciones de drogas. Cuarta edición. Editorial Panamericana, Viamonte 1981.
20. Hastend Philip: Drug interactions a clinical perspective y analysis of current developments quarterly newsletter & applied therapeutics. Ed pharm D. Vancouver, Washiston Frist Printing 1990.
21. Hayashibora T: Hemolytic anemia and thrombocytopenia associated with anti-omeprazol antibody . Japase Journal of Clinical Hematology 39 (6):447-52 1998.

22. Jacob Stanley W: Anatomía y Fisiología. Humana.Tercera edición 1982. Nueva Editorial Panamericana Méx. D.F pag 952-959
23. Hawkey Cristopher: Omeprazole compared with misoprosol for ulcers asociated with nosteroidal antiinflamatory drug. N. Eng. J. Med Mar. 12 1998. , 727 -733
24. Karenma M : Intestinal obstruction from medication bezoar. J. Am-Med\_Assoc 1988:240 (jul 7):54-55
25. Katzung Bertram: Farmacología, básica y clínica, primera edición 1984. Editorial El Manual Moderno. México D.F pag 51 -54
26. Kevin L Wallace M.d Steven C. Curry. M.D:Effect of magnesium hidroxide on iron absorrtion afte ferrous sulfate. Ann Emerg. Med. Vol 34 No.5 año 1999. 685-686.
27. Litter Manuel: Compendio de Farmacología. Cuarta edición. Editorial El ateneo. Buenos Aires Argentina. 1992.pag 385 -397
28. Mamun M: Omeprazole and excessive sweating, if urecognised, may lead to unnecessary investigatins. Postgraduate medical juornal 75 (889): 701-702;1999 Nov.
29. Massimo Clear G et al: Omeprazole 20 or 40 mg daily for healing gastroduodenal ulcers in pacientes recervin non-steroidal anti-inflamatory drugs. Alimentary pharmacology & therapeutics 12(5): 463-8 1998 May.
30. Mertens :Long – term extracorporeal billirubin elimination a case report on cascade resin plab maperfusion. Blood purification 168 ( 6 ) 341-8. 1988.
31. Meyer Frederick H: Manual de farmacología clínica. 1982. Editorial el manual moderno México D.F. pag 233 –239.

32. Minihane Am: Effect of calcium supplementation on daily nonheme - iron absorption and long - term iron status. American journal of clinical nutrition 68 (1):96-102. 1998 jul.
33. Neville D. Yeamans : A comparason of omeprazole with ranitidine for ulcers asociated wit nonsteroidal antiinflammatory drugs. N.Engl. J. Med Mar 12 1998:338 (11) 719-26.
34. Oduo. Vo. Martin : Omeprazole induced leukopenia: Juornal of clinical pharmacy & therapeutic: 24 (5): 317-21 1999 oct.
35. O'keefe G. et al: Induce of infectious complications associated with the use of histamine 2-receptor antagonist in critically ill trauma patients. Annals of surgery: 227 (1): 120 -5. 1998 jun.
36. Pelta Fernandez Roberto: Reacciones adversas medicamentosas. Primera edición 1992. Editorial Ediciones Díaz. Madrd España.pag 14 -20
37. Perriras P.P:Drug - induced hipochlorhydria causes high duodenal bacterial counst in the elderly . Alimentary Pharmacology Therapeutic 12 (1):99 - 104 1998 jun.
38. Pulli M et al: Cancer and helicobacter pylori: Critical evaluation of the epidemiological, evidence. Helicobacter 1997 2 (sup 1) 550 - 5.
39. Ravid - M et al: Proximal myopatya caused by iatrogenic phosphate depletion . J. Am. Med . Assoc 1986 236 (sep 20) 1380 -1381.
40. Reilly J.P :Safety profile of the proton-pump inhibitors. American Juornal of health sityem pharmacy 56 (23 suppl 4) 511 -7, 1999 Dec.
41. Rodríguez Carranza Rodolfo: Vademecum academico de medicamentos: Segunda edición. Editorial Interamericana. Mc Graw - Hill 1995. pag 55, 510, 822.

42. Ruigomez Ana et al: Use of cimetidine, omeprazol and ranitidina in pregnant wopen and pregnacy ocuteomes. Am J. Of emidemiology. Vol 150 No. 5 1999 446 - 448.
43. Safety. James Matt: Manual clínico de reacciones adversas a medicamentos. Ed Medic. S.A. barcelona España 1988.
44. Salusky al col: Role of aluminum hydroxide in raising serum aluminum levels in children undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. Journal of pediatrics;1984 105 (nov); 717 -720.
45. Scherer Jeanne: Introducción a la farmacología clinica segunda edición 1983. Harper &Row Latinoamericana México D.F.paf 427 -458
46. Shindo k. Machidam :Omeprazole induces altered bile and metabolism. Gut 42 (2) 2 1999.
47. Sleisenger - fordtran : Enfermedades Gastrointestinales, Fisiologia, Diagnostico y Tratamiento: Tomo I, quinta edición. Editorial Panamericana 1997 Méx. Pag 629 -729
48. Stockely B. Ivan :Drug interactions a ource book of adverse interactions, ther mechanisms, clinical importance and management. Ed Blac, well siecentific, publications oxford. London Edinburgh. Boston Melbourne 1982.
49. Toons, Khanaz: Absence of effect of ranitidina on blood alcohol concentration when taken marnig, mudday, or evenig with or wit hout food. Clin. Pharmacol 1994: 55 385 -91.
50. Verbe Misael: Tratado de Medicina Interna. Segunda edición. Editorial Panamericana.1994 México D.F pag 848 -867
51. Velasco Martín: Farmacología. 16' edición. Ed intamericana. Mc Graw -Hill España 1993. pag 684 -689.
52. Zucchero J. Frederic: Pocket guide to evaluations of drug interactions. ThirdEdition Americana Pharmaceutical, Asociation Washinton E.U 1999.