



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLÁN**

**EVALUACIÓN DEL RIESGO POTENCIAL DE  
FARMACOS INCLUIDOS EN LA LISTA DE  
VENTA LIBRE.**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA:**

**JOSÉ LUIS SOLANO GÓMEZ**

**ASESOR: MFC. MARIA EUGENIA R POSADA GALARZA**

**CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MEX. 2006**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **DEDICATORIAS**

"El éxito es resultado de la perseverancia, la dedicación y el esfuerzo;  
jamás llega por casualidad"

Octavio Colmenares V.

### **A mis padres José y Joaquina:**

Por que este trabajo representa el sacrificio que han realizado durante todos estos años para que yo pudiera darles esta satisfacción. Por que se que la culminación de este trabajo los hará sentirse orgullosos y sabrán que su esfuerzo no fue en vano.

### **A mi esposa Anabel:**

Gracias mi amor por todos los años de apoyo durante y después de mi carrera. Por que se que este trabajo no lo hubiera terminado sin tu apoyo, por eso te lo dedico especialmente a ti. Siempre has estado conmigo en las buenas y las malas y siempre me animaste para que yo culminara mis estudios.

### **A mis hijos Brenda y José Luis:**

Por que siempre serán un aliciente para que su madre y yo sigamos esforzándonos por ser cada día mejores y que este trabajo, que es de los dos, se que los hará sentirse orgullosos de nosotros.

**A mis hermanos Rodolfo, Ana Maria, Rosa e Israel:**

Gracias a todos ustedes por la ayuda que me han brindado para salir adelante en mis estudios y con mi familia. Por que siempre sigamos unidos para que nuestros padres se sientan orgullosos de nosotros.

**A mis cuñados Benjamín y Ana Maria:**

Por el apoyo que siempre me han brindado para salir adelante

**A mis sobrinos Alejandro, Alin, Karen y Maria Fernanda:**

Por que su felicidad y sonrisas son para mi un estimulo para seguir adelante.

**A mis amigos Ricardo, Paúl, Eduardo, Juan, Víctor, Cheque Lucho:**

Con los cuales compartimos momentos muy agradables y de cada uno obtuve un poco de conocimientos que fue parte de mi formación como estudiante.

## **AGRADECIMIENTOS**

Gracias a la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán por haber permitido realizar mis estudios.

Agradecimiento muy especial a la MFC. Maria Eugenia R Posada Galarza por todo el tiempo que dedico al asesoramiento de este trabajo.

Gracias a los profesores y sinodales por el tiempo que se tomaron en la revisión y en las observaciones que hicieron para el mejoramiento de este trabajo.

## INDICE

## Página

I. Introducción.....	1
II. Objetivo.....	3
III. Generalidades.....	4
3.1 Riesgos potenciales.....	4
3.1.1 Importancia.....	4
3.1.2 Farmacología que se considera .....	7
3.1.3 Epidemiología.....	9
3.1.4 Situación epidemiológica en México.....	12
3.2 Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM).....	13
3.2.1 Definición.....	13
3.2.2 Clasificación de las RAM.....	14
3.2.3 Factores predisponentes.....	18
3.3 Interacciones farmacológicas (IF).....	24
3.3.1 Definición.....	24
3.3.2 Clasificación.....	25
3.3.3 Interacciones Farmacocinéticas.....	27
3.3.3.1 Absorción.....	28
3.3.3.2 Distribución.....	30
3.3.3.3 Biotransformación.....	31
3.3.3.4 Excreción.....	33
3.3.4 Interacciones Farmacodinámicas.....	34
3.3.5 Factores predisponentes.....	35
3.4 Ley General de Salud.....	37
3.4.1 Clasificación de Medicamentos.....	37
3.4.2 Clasificación basándose en su venta.....	38
3.5 Medicamentos de venta libre (OTC).....	40
3.5.1 Definición.....	40
3.5.2 Criterios para su clasificación.....	40

3.5.3	Criterios para su publicidad y etiquetado.....	41
3.5.4	Información sobre el etiquetado.....	41
3.6	Medicamentos en estudio.....	42
3.6.1	Fármacos Antiinflamatorios No Esteroideos (AINE) .....	44
3.6.2	Fármacos antiácidos y antisegregantes de ácido.....	50
IV.	Análisis de los riesgos potenciales de los grupos farmacológicos en estudio.....	56
4.1	Interacciones farmacológicas.....	56
4.2	Reacciones Adversas Medicamentosas.....	104
4.2.1	Reacciones adversas de los AINE.....	104
4.2.2	Reacciones adversas de antiácidos y antisegregantes de ácido.....	111
V.	Análisis de resultados.....	115
VI.	Conclusiones.....	129
VII.	Recomendaciones.....	131
VIII.	Bibliografía.....	134

## I. INTRODUCCIÓN

Los problemas de salud suelen ser frecuentes y en la mayoría de los casos se tratan con medicamentos que no requieren receta médica, conocidos como de venta libre u OTC (de la frase inglesa *Over the counter* o "sobre el mostrador"). Entre los cuales destacan los analgésicos, antipiréticos, antigripales, expectorantes, antiácidos, antiseptantes de ácido clorhídrico, antimicóticos, suplementos vitamínicos y nutricionales.

Los factores que estimulan la automedicación son diversos, pero fundamentalmente se concentran en patrones culturales constantemente promovidos por nuestra sociedad de consumo. Es muy común ver en todo nuestro país, así como en países en vías de desarrollo, que un amplio número de la población, carente de recursos económicos, trate de resolver sus problemas de salud sin acudir a una consulta médica.

Es importante señalar que los fármacos referidos son sometidos a infinidad de pruebas para asegurar su eficacia y seguridad en el tratamiento de padecimientos. Sin embargo, los medicamentos no son completamente seguros, su uso inadecuado puede dar origen a riesgos potenciales en la salud. Entre los riesgos potenciales encontramos las reacciones adversas medicamentosas y las interacciones medicamentosas. Las cuales pueden provocar desde afecciones leves como mareos y náuseas hasta la muerte por shock anafiláctico.

La automedicación la debe de ejercer el consumidor racional y conscientemente para resolver, de manera fácil, efectiva y segura, algunos síntomas menores que pueda sufrir y que el mismo reconozca. Con esto, la persona asume una posición responsable en el cuidado de su salud, atendiendo afecciones leves que no requieren intervención médica inmediata, aunque esto no descarta la necesidad de acudir a un profesional en caso de que el malestar persista.



Otro factor fundamental es el papel que juega el farmacéutico. La falta de preparación profesional entre quienes ejercen la atención farmacéutica contribuye a extender el hábito de la automedicación entre los usuarios de fármacos, lo cual puede llegar a constituir un problema de salud pública. Lo anterior, es consecuencia del perfil que ha adquirido en las últimas décadas el farmacéutico, el cual se ha orientado hacia la producción de medicamentos y otros insumos para la salud, la bioquímica y el análisis clínico, así como en la industria alimentaria, al tiempo que ha descuidado la dispensación del medicamento.

## **II. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

- Mediante una revisión bibliohemerográfica y electrónica, conocer las Reacciones Adversas Medicamentosas e Interacciones Farmacológicas de los fármacos pertenecientes a los grupos de antiinflamatorios no esteroideos, antiácidos y antiseptantes de ácido clorhídrico considerados de venta libre para conocer el riesgo potencial que estos presentan.

### **OBJETIVOS PARTICULARES**

- Analizar los riesgos potenciales de los fármacos de venta sin receta médica de mayor consumo, para conocer el impacto de este riesgo en la población.
- Conocer cual es la legislación que existe para su venta al público.
- Analizar la importancia que juega el QFB en la dispensación del medicamento.

### **III. GENERALIDADES**

#### **3.1 RIESGOS POTENCIALES**

##### **3.1.1 IMPORTANCÍA**

La automedicación es una práctica ancestral y cotidiana en todos los países del mundo. Se ha definido como: la ingestión de medicamentos por iniciativa propia y sin que nadie medie alguna evaluación u orden médica. (1)

Hace algún tiempo, muchos fármacos eran accesibles sin prescripción médica. Antes de que existieran los organismos oficiales, casi todo se podía introducir en un frasco y vender como un remedio seguro. El alcohol, la cocaína, la marihuana y el opio eran algunos de los productos que se vendían sin prescripción médica y sin informar a los usuarios. (2)

La automedicación representa un problema complejo en el que entran en juego aspectos atribuibles directamente a la población, como son la educación, la cultura, los usos y costumbres, entre otros, que de alguna manera son influenciados por el gran aparato de comercialización; en donde la cantidad de medicamentos que no requieren receta medica se han incrementado. (3)

La designación al grupo de fármacos como OTC se debe a que revisten de muy poco riesgo desde el punto de vista de su uso, pero es fundamental que quienes accedan a ellos los consuman de acuerdo a las indicaciones señaladas en el empaque, pues la idea es que las personas puedan tratar síntomas comunes y leves sin necesidad de acudir al medico.

Entre los síntomas y males comunes que se pueden tratar con este tipo de medicamentos se incluyen: resfriado y gripe, tos, dolor de garganta, rinitis alérgica, mala digestión, acidez estomacal, dolor ligero a moderado, vomito, diarrea, estreñimiento, etc. (4)

El uso inadecuado de estos medicamentos puede generar una serie de alteraciones potencialmente perjudiciales, por desconocimiento de la prescripción y vigilancia en cuanto a dosis, horario, duración, restricciones, etc. Entre los aspectos negativos destacan los siguientes:

- Al ingerir dos o más medicamentos se corre el riesgo de producir interacciones medicamentosas inhibitorias o potencializadoras.
- Se puede provocar retraso y dificultad en el diagnóstico de la enfermedad, porque se modifican los signos y síntomas iniciales. Algunos estudios señalan que hasta el 70% de las personas que acuden a las unidades de salud, ya van automedicadas. Este porcentaje aumenta más en las personas de la tercera edad y más en el sexo femenino.
- Reacciones adversas medicamentosas (RAM) pueden aparecer desde la primera vez o después de varias tomas o aplicaciones. Intoxicaciones que pueden originar cuadros severos de: náuseas, vómitos, gastritis, visión borrosa, insomnio, daño hepático, alergias, etc.
- La dependencia química o adicción, es frecuente, sobre todo en los inhibidores del sistema nervioso central y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). (1)

El uso de suplementos alimenticios con vitaminas y minerales, productos a partir de hierbas y aquellos productos que incrementan la capacidad física, son un tipo de productos naturales para la salud en los cuales se han asociado con efectos adversos atribuibles a factores tales como, inadecuadas o excesivas dosis, baja calidad de las hierbas o de los suplementos, variabilidad de los constituyentes, contaminación con metales pesados, interacciones medicamentosas y reacciones alérgicas. También algunos medicamentos son intrínsecamente tóxicos.

En algunos países la promulgación de leyes específicas otorga una cierta autoridad al Estado para emitir normas, pero no se determinaron pautas claras sobre que fármacos se podían vender con o sin prescripción médica. Por ello

se enmendaron leyes para resolver problemas de seguridad y aclarar la diferencia entre fármacos con y sin prescripción médica. (2)

### 3.1.2. FARMACOLOGÍA QUE SE CONSIDERA

Los expertos en el cuidado de la salud así como los pacientes han visto los beneficios de los medicamentos. Sin embargo, todos los medicamentos por insignificante que parezcan sus acciones terapéuticas, poseen la capacidad de producir efectos nocivos los cuales pueden ser balanceados con sus beneficios y decidir cuando pueden ser vendidos o usados en algún paciente. (5)

Las RAM son uno de los costos del tratamiento médico actual. Las normas de la Food and Drug Administration (FDA) se orientan a asegurar que los medicamentos sean inocuos y eficaces, pero ambos términos son relativos. El beneficio calculado de cualquier decisión terapéutica debe ser ponderado contra sus posibles riesgos. Los pacientes en un grado mayor que los médicos desconocen las limitaciones de la fase de predistribución comercial en la obtención de productos farmacológicos, incluso riesgos relativamente frecuentes de los nuevos productos. Solo unos cuantos millones de pacientes se someten a medicaciones experimentales en situaciones más o menos controladas y perfectamente definidas durante la fase de estudio, por lo que quizás no se detecten antes de la distribución comercial los efectos adversos que surgen con una frecuencia de 1:1000 pacientes.

El empleo simultáneo de varios fármacos suele ser esencial para alcanzar ciertos objetivos terapéuticos o para tratar enfermedades coexistentes. Cuando los médicos utilizan al mismo tiempo varios medicamentos, afrontan el problema de saber si una combinación específica tendrá alguna interacción en algún paciente en particular y, en tal caso, la forma de aprovecharla si mejora el tratamiento, o las medidas para evitar las consecuencias de la interacción, si son nocivas o adversas.

Una interacción potencial tiene la probabilidad de que un fármaco altere la intensidad de los efectos intrínsecos de otro, administrado de manera simultánea. El resultado puede ser la intensificación o la disminución de uno o ambos medicamentos, o la aparición de un nuevo efecto que no hubiese generado ninguno de los dos por si solo. (6)

Se entiende por interacción farmacológica (IF) a la modificación de la acción profiláctica, terapéutica o diagnóstica de un fármaco, dentro o en la superficie del organismo, por acción de una segunda sustancia química.

Esta segunda sustancia puede ser otro fármaco o un material químico de la dieta o el medio ambiente. Las IF pueden ocurrir desde el interior o exterior del cuerpo. Pueden ocurrir antes de la administración cuando los fármacos son adicionados in vitro por vía intravenosa o tener su origen en los componentes de formulación de las cápsulas o tabletas alterando la biodisponibilidad de los fármacos. Pueden ocurrir en el intestino cuando otra droga o alimento modifica sus características de absorción. También pueden ocurrir después de la absorción por competición de los fármacos por los sitios de unión de las proteínas en el plasma y tejidos; y por competición o antagonismo a los sitios receptores en los tejidos a los cuales arriban los fármacos. (7)

Los medicamentos presentes en el cuerpo pueden interactuar en cada etapa de su transformación: absorción, distribución, metabolismo y excreción. Si la acción de uno o varios medicamentos cambia, como resultado, el paciente puede experimentar una IF potencialmente peligrosa. Pero no todas son peligrosas, de hecho, es importante saber que algunas pueden ser explotadas para beneficio de los pacientes.

Independientemente de los resultados, cuando la mayor parte de los medicamentos interactúa, sus efectos pueden clasificarse en dos categorías:

- Interacciones farmacocinéticas: son las acciones del organismo sobre el medicamento. Estos procesos rigen la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de fármacos
- Interacciones farmacodinámicas: son aquellas en las que los efectos de un fármaco cambian por la presencia de otro fármaco en el lugar de acción. (8)

### 3.1.3. EPIDEMIOLOGÍA

En 1961, la consternación mundial suscitada ante el desastre de la talidomida, hizo patente la necesidad de conocer, lo antes posible, los efectos indeseables de los medicamentos, surgiendo así el Programa Internacional de Farmacovigilancia.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) farmacovigilancia es la ciencia que se encarga de recopilar, monitorear, investigar, valorar la casualidad y evaluar la información que proporcionan tanto los profesionales de la salud como los pacientes acerca de los efectos adversos de los medicamentos, productos biológicos y herbolarios, así como aquellos empleados en medicina tradicional, buscando identificar información nueva relacionada con las reacciones adversas y prevenir el daño a los pacientes. (9)

La magnitud del problema de las RAM es difícil de cuantificar. Muchas RAM pueden no ser nunca diagnosticadas como tales; adicionalmente una gran parte de ellas, especialmente, las de menor gravedad tienden a no ser reportadas. Por esta razón el verdadero impacto de las RAM esta subestimado.

Dependiendo del tipo de estudio y de la población que se investiga, la incidencia de las RAM oscila entre 1 y 30%. Se estima que puede ser responsable de 2 al 3 % de las consultas generales, 3 al 7% de las hospitalizaciones y 0.3% de las muertes hospitalarias.

Lo cual, en Estados Unidos, da por resultado unas 300,000 hospitalizaciones cada año. Los pacientes una vez hospitalizados, tienen una probabilidad del 30% de sufrir un problema perjudicial causado por la farmacoterapia, y el riesgo atribuible a cada ciclo de fármacos usados es de 5% (Jick, 1984). Las causas más comunes de cuadros iatrogénicos (síndrome provocado involuntariamente por el médico durante la atención del paciente) son las RAM (Leape y col., 1991). (6)



Más tarde Lazarou y col. calcularon que, en 1994 hubo aproximadamente 106,000 (rango entre 76, 000 y 137,000) muertes en hospitales de los EU debido a las RAM. Como causa de muerte general, las RAM podrían ocupar incluso el sexto lugar, solo superadas por las cardiopatías, las neoplasias, los accidentes cerebrovasculares, las enfermedades respiratorias y los accidentes de tránsito. Se calculó que la cifra por año de RAM que necesitaron hospitalización, provocando una discapacidad permanente o que resultaron en muerte estuvo comprendido entre 1, 711,000 y 2, 711,000 casos. Tomando en consideración que alrededor del 10 al 20% de los pacientes hospitalizados pueden presentar al menos una RAM, se puede deducir que la letalidad general de las RAM en esta población es de 1.5 al 3 %. (10)

Los resultados del Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos (PIMM) de la OMS, fundada en 1968 con diez países, en marzo del 2003 aportaron un total de 2,791,906 reportes de casos, con 67 países. En la tabla 1 y 2 se muestran los diez países con mayor número de reportes. (11)

País	Número de reportes	Año de participación
Estados Unidos	1 314 525	1968
Inglaterra	391 868	1968
Alemania	160 648	1968
Australia	146 116	1968
Canadá	136 192	1968
Francia	113 713	1986
Suecia	77 058	1968
España	71 993	1984
Holanda	48 472	1968
Dinamarca	44 196	1968

---

Tabla 1. Países integrantes del PIMM con mayor número de reportes hasta marzo del 2002

País	Número reportes/millón habitantes/año
Nueva Zelanda	740.7
Australia	479.7
Estados Unidos	416.1
Suecia	312.0
Inglaterra	310.8
Holanda	305.7
Irlanda	274.1
Dinamarca	220.8
Suiza	170.4
Francia	163.8

---

Tabla 2. Países integrantes del PIMM con mayor número de reportes (en promedio, 1996-2000)

### 3.1.4 SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA EN MÉXICO

No obstante que la Farmacovigilancia en México comenzó en 1989, fue hasta 1999 que se integro al Programa Internacional.

La OMS estima que actualmente recibe 200 mil reportes por año, lo que representa más de 200 por millón de habitantes, sin embargo se considera como un buen nivel de reportes, 100 por millón de habitantes. Utilizada esta última cifra y aplicada a México, se estima que deberíamos tener anualmente 10 mil sospechas de RAM. En lo referente a los reportes por los médicos, existe consenso en que deben ser 150 por cada 1000 médicos. Con base a lo anterior y considerando la base de datos de la Secretaria de Salud, se tiene un total acumulado durante el periodo de 1997 a 2003, de 9670 reportes. Puede inferirse que en nuestro país aun no se alcanzan las metas establecidas por la OMS, lo que obedece principalmente al reciente establecimiento del programa. (11)

Se estima que en México por lo menos el 80% de las compras de medicamentos en las farmacias se hace por automedicación. (12)

De acuerdo a la Asociación de Fabricantes de Libre Acceso (AFAMELA) división de la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica, hasta Noviembre del 2004 los fármacos OTC representaron cerca del 33% del volumen total de unidades desplazadas por los laboratorios farmacéuticos en México. Lo que represento 1.2 mdd (18% del valor monetario farmacéutico). (13)

Por otra parte la tendencia mundial de la industria y las autoridades sanitarias es ampliar cada día más la lista de medicamentos (OTC). (12)

Estas cifras sorprendentes ponen en relieve la importancia de la prevención de las RAM para mejorar el cuidado sanitario de nuestros pacientes.

## **3.2 REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS (RAM)**

### **3.2.1 DEFINICIÓN**

Con el nombre de reacciones adversas medicamentosas, según la OMS, es “cualquier efecto nocivo, no deseado, no intencional de un droga, que se presenta cuando la misma se utiliza a dosis utilizadas en humanos con fines profilácticos, diagnósticos o terapéuticos”. (10), (14)

Esta definición no incluye el exceso en la dosis de la droga, errores en la prescripción o administración, fallas terapéuticas, abuso de drogas o falla en el cumplimiento de las drogas.

Recientemente se ha acuñado el término de Efecto Adverso Medicamentoso (EAM), que sería “cualquier daño resultante de la administración de una droga”; la definición de este concepto, a diferencia de la mostrada para RAM, sí incluiría aquellos efectos adversos derivados de los errores de administración. (10)

### 3.2.2 CLASIFICACIÓN DE LAS RAM

Aunque hay una fuerte tendencia en la actualidad para reevaluarla, la clasificación más utilizada aún es la que fuera propuesta por Rawlins y Thompson en 1991. Estos autores se basaron en dos aspectos: las posibilidades de predicción de las RAM y su relación con la dosis administrada. Así, encontraron que las RAM podían ser agrupadas en dos tipos, denominados A y B. Ver comparaciones en el cuadro 1. (15), (16)

Reacciones tipo A (**A**ugmented): Efectos “aumentados” o exagerados de un fármaco. Se relacionan con la acción farmacológica del medicamento y, por lo tanto, tienen una incidencia relativamente alta (alrededor de un 80% de todas las RAM). Se relacionan de manera directa con la dosis empleada, por la misma razón, son bastante predecibles y generalmente de baja mortalidad.

En las RAM tipo A es la propia actividad farmacológica de la molécula la responsable de la reacción adversa y el efecto se puede dar por el mismo empleo del medicamento, por ejemplo, diarrea provocada por un laxante, y entonces la causa última es una sobredosificación relativa. O por otro distinto al buscado con el medicamento, por ejemplo, los efectos colaterales producidos con dosis normales del fármaco y no deseados en un momento dado, como la somnolencia producida por algunos antihistamínicos no selectivos, que atraviesan en gran proporción la barrera hematoencefálica. Y los efectos secundarios, aunque no deseados, son consecuencia de la acción farmacológica, por ejemplo, la aparición de cefalea y taquicardia tras administrar adrenalina en una crisis de asma. (10), (14)

Reacciones tipo B (**B**izarres): No se relacionan con su acción farmacológica, aparecen solo en individuos susceptibles, son raras y por no guardar relación con su acción farmacológica generalmente tienen una limitada dependencia respecto a la dosis. Dada su poca frecuencia, estas reacciones pueden no llegar a ser descubiertas en los estudios iniciales, siendo frecuente que se descubran sólo después de que la droga ya ha sido comercializada. (16)

RAM tipo A	RAM tipo B
Relacionadas con su acción farmacológica	No relacionadas con su acción farmacológica
Naturaleza cuantitativa	Naturaleza cualitativa
Son predecibles	No se pueden predecir
Ocurren en cualquier persona	Solo en personas susceptibles
Aumento de toxicidad en alteración hepática o renal	No se ve afectada en caso de disfunción hepática o renal
Incidencia alta (80% de las RAM)	Raras (<20% de las RAM)
Suelen ser leves	En su mayoría suelen ser graves
En su mayoría se pueden evitar con ajuste de la dosis	Son difíciles de evitar (interrumpir administración del fármaco).

Tabla 3. Comparación entre las RAM de tipos A y B.

Las RAM tipo B incluyen las siguientes reacciones:

1. Reacción idiosincrática: Es una respuesta anormal sin relación con la dosis y cualitativamente diferente de los efectos farmacológicos que caracterizan al medicamento. Hay varios motivos para su presentación: debidas a una alteración del metabolismo del medicamento en el organismo. Aumento de toxicidad por falla en la degradación y/o excreción de un fármaco, por condicionamiento genético, caben a su vez dos posibilidades:

a) Interferencia en la actividad enzimática:

- Bloqueo neuromuscular prolongado por la succinilcolina al existir una baja actividad de pseudocolinesterasa plasmática.
- Incremento de toxicidad por isoniazida, sulfamidas y procainamida en acetiladores lentos del medicamento (deficiencia de acetiltransferasa).

Esta predisposición se transmite de forma autosómica recesiva, y afecta a un 60% de la población. Las manifestaciones clínicas desaparecen al suprimir el medicamento inductor, pero los anticuerpos antinucleares pueden mantenerse positivos durante años.

b) Deficiencias enzimáticas: ciertos medicamentos inducen anemias hemolíticas en personas con déficit de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en los eritrocitos. (15)

4. Intolerancia: Debido a una respuesta alterada del organismo, que produce una reacción anormal en intensidad con una dosis mínima del medicamento, que puede tener una base genética o en ocasiones está condicionada por una enfermedad interviniente. Un ejemplo es la aparición de tinitus con el uso de aspirina. (10)

3. Hipersensibilidad o Alergia: reacciones de origen inmunológico como por ejemplo, la anafilaxia que puede ocurrir con la penicilina. La hipersensibilidad se asocia particularmente al fenómeno de "sensibilidad cruzada", en otras palabras, estas RAM podrían presentarse no solo ante la droga original sino ante otras relacionadas químicamente. (15)

Las reacciones alérgicas a los medicamentos se clasificaron de acuerdo a Coombs en cuatro tipos I-IV. La mayoría de los medicamentos tienen bajo peso molecular (se comportan como háptenos) y se unen a las proteínas plasmáticas antes de llegar a ser reconocidos por los linfocitos o anticuerpos. Lo que da inicio a los mecanismos de defensa de nuestro organismo. En la tabla 4 se observan las principales características de los mecanismos de alergias a los medicamentos. (17)

4. Pseudoalergia (no inmunológica): Las reacciones pseudoalérgicas a fármacos son aquellas RAM que simulan una reacción alérgica pero que no se producen por un mecanismo inmunitario. Muchas veces el diagnóstico final

depende de la determinación de los niveles de Inmunoglobulina E, que obviamente solo están aumentados sólo en las reacciones de tipo anafiláctico.

(10), (16)

<b>Mecanismo</b>	<b>Respuesta inmunológica</b>	<b>Reacciones observadas</b>
Tipo I	Hipersensibilidad inmediata, mediada por IgE.	Anafilaxia, urticaria, angioderma y bronco espasmos.
Tipo II	Reacciones citotóxicas, mediada por IgG e IgM.	Citopenia y vasculitis
Tipo III	Reacciones de complejos inmunes, mediada por IgG e IgM	Enfermedad del suero y vasculitis
Tipo IV	Reacciones mediadas por linfocitos	Sensibilidad por contacto

Tabla 4. Mecanismos de activación del sistema inmunológico a alergias a medicamentos.

Recientemente se han definido las reacciones tipo C como resultado de la controversia que surgió cuando el grupo universitario del programa de diabetes reportó haber observado incrementos en la mortalidad cardiovascular en los pacientes con diabetes mellitus que emplearon hipoglucemiantes orales, lo que posteriormente dio lugar ha que se hayan relacionado numerosas exposiciones a los medicamentos con la frecuencia de algunos padecimientos.

Estas reacciones tipo C se definen como incrementos en la frecuencia de un determinado padecimiento en los pacientes que utilizan un fármaco en particular comparativamente con la frecuencia del mismo en los pacientes no expuestos a dicho medicamento. (14)



### 3.2.3 FACTORES PREDISPONENTES

Médicos de diversa índole reconocen y aceptan que en un solo individuo puede haber una enorme variación en la respuesta a un mismo medicamento o método de tratamiento. Los factores predisponentes tienen una relación entre la dosis de un medicamento y su efecto en el organismo, tabla 5. Así tenemos que los factores predisponentes basándose en la dosis incluyen los siguientes:

Dosis prescrita:

- Cumplimiento por parte del paciente.
- Errores en la medicación.

Dosis administrada:

- Rapidez y magnitud de la absorción
- Talla y composición corporal
- Distribución en líquidos corporales
- Velocidad de eliminación

Concentración en el sitio de acción:

- Variables fisiológicas.
- Factores patológicos
- Factores genéticos
- Interacción con otros medicamentos
- Aparición de tolerancia

Estos factores pueden ocasionar una intensidad del efecto la cual también se puede dar por las interacciones fármaco-receptor, efectos del placebo y el estado funcional del organismo. (6)

Algunos grupos son particularmente susceptibles a la aparición de RAM. El uso de medicamentos para este grupo de individuos exige de un monitoreo clínico y una evaluación entre la relación riesgo / beneficio de acuerdo a la gravedad del

paciente. Así tenemos, que los extremos en las edades son un factor predisponente para la aparición de RAM. (16)

- EDAD

Casi todos los medicamentos se sintetizan y someten a pruebas en adultos jóvenes o de edad madura. En cada extremo del espectro de edades, los individuos difieren en la forma en que se biotransforman los medicamentos, así como su reacción a ellos.

Muchos de los medicamentos no fueron sintetizados ni evaluados para niños y sus presentaciones a menudo son inadecuadas para la administración idónea. En el neonato las vías de depuración (hígado y riñones) son inmaduras y limitadas. Tal vez como consecuencia del desarrollo incompleto de enzimas que participan en la biotransformación de los medicamentos. (18)

Un aspecto crítico está en los cambios fisiológicos (prematuro, neonato, pubertad) donde se producen grandes cambios en la farmacocinética; produciéndose una gran variabilidad y es de máxima importancia en el curso del tiempo ajustar las dosis para lograr un tratamiento inocuo y eficaz.

Casi todos los estudios revelan que sujetos de edad avanzada (mayores de 60 años) son más susceptibles a las RAM. Los sujetos geriátricos en general padecen enfermedades concomitantes y se les administran más fármacos (prescritos y de venta libre) que a los pacientes más jóvenes. (19)

La disminución en la masa corporal magra, en la albúmina sérica y en el agua corporal total, así como el incremento en el porcentaje de grasa corporal, ocasiona cambios en la distribución de los medicamentos, con base a su liposolubilidad y su unión a proteínas. La función renal puede disminuir a casi la mitad de la que tiene un adulto joven. El flujo sanguíneo por el hígado y la función de algunas enzimas también disminuye. En términos generales aminoran las actividades de las enzimas del sistema de oxidación del citocromo

P450 (CYP), pero conservan una función relativamente adecuada los mecanismos de conjugación. (6), (20)

Estos factores, en combinación con los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos en el envejecimiento, hacen a este grupo una población en que el consumo de medicamentos genere grandes efectos adversos e interacciones medicamentosas.

- GENERO

Las mujeres tienen mayor probabilidad que los hombres de desarrollar RAM, posiblemente, por una asociación de factores como son las complicaciones obstétricas que ocurren a lo largo de su vida fértil, episodios de dismenorrea que requiere de medicamentos a veces por varios años, también por el uso de anticonceptivos y por una mayor cantidad de tejido adiposo. Y también puede haber un determinante hormonal que pueda afectar su metabolismo, predisponiendo al apareamiento de reacciones adversas. (17)

- GENÉTICA

Respuestas anormales a medicamentos inciden en poblaciones específicas, se pueden dar por alteraciones farmacocinéticas o farmacodinámicas debido a un polimorfismo genético. (16)

La variación genética en la codificación de proteínas que intervienen en la biotransformación de medicamentos, como serían enzimas que los metabolizan, proteínas portadoras y receptoras. En las consecuencias de la variación fármaco genética se incluyen: 1) alteración en la eliminación o depuración de medicamentos con lo cual surge una sobredosis en individuos que no metabolizan dichos compuestos; 2) incapacidad para transformar un pro fármaco en un fármaco activo; 3) alteración en la farmacodinámica (aparición de anemia hemolítica por deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa), y 4) reacciones idiosincrásicas a medicamentos, como serían la anemia aplásica o la hepatotoxicidad. (15)

- INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

El enfermo bajo tratamiento con varios medicamentos tiene mayor probabilidad de desarrollar RAM. Cuando los médicos utilizan al mismo tiempo varios medicamentos, se afronta el problema de saber si una combinación específica tendrá alguna interacción en un paciente en particular, la forma de aprovecharla si mejora el tratamiento, o las medidas para evitar las consecuencias de la interacción si son nocivas o adversas. (6)

- EMBARAZO Y LACTANCIA

El uso de medicamentos en el embarazo debe ser evaluado considerando las variaciones farmacocinéticas que ocurren, así como las alteraciones fisiológicas de las funciones maternas y los efectos que puedan ocurrir en el feto.

En el embarazo se tienen alterados los parámetros farmacocinéticos que afectan el efecto terapéutico de los medicamentos. En general, en este periodo ocurre un aumento del volumen sanguíneo de cerca del 50%, lo que implica un aumento del volumen de distribución de fármacos hidrosolubles. La actividad de enzimas metabolizadoras pueden estar alterada debido a factores hormonales, lo que puede implicar una mayor o menor biotransformación para algunos medicamentos. (18)

- ALERGIAS

Los antecedentes de trastornos alérgicos del individuo constituyen un buen factor que permite predecir las RAM, incluso las que no son de naturaleza alérgica. La predisposición a reacciones de hipersensibilidad puede ser hereditaria, y es posible que los consanguíneos tengan mayor riesgo. Otros factores predisponentes son la vía de administración, historias previas de alergias y la coexistencia de cuadros patológicos, como lupus eritematoso sistémico, mononucleosis infecciosa, leucemias, etc. (16), (18)

Las reacciones alérgicas pueden ocurrir por la formación de un complejo inmunogénico macromolecular formado por la droga o algunos de sus metabolitos con proteínas orgánicas. Este complejo desencadenará la formación de inmunoglobulinas. Así mismo, una nueva exposición al antígeno elevará las manifestaciones clínicas de los procesos alérgicos. (16)

## ▪ PATOLOGÍAS

1. Insuficiencia renal. La utilización de medicamentos en pacientes con insuficiencia renal es un problema complejo, particularmente, cuando es necesario el uso de dosis múltiples. Esta complejidad es determinada por las alteraciones funcionales del riñón, principal órgano excretor, y sus implicaciones metabólicas como: retención de agua y sodio, hiperpotasemia, acidosis metabólica y uremia, entre otros.

Se deben considerar las propiedades farmacológicas de los medicamentos, como: biodisponibilidad, margen de seguridad, vía de eliminación, actividad de metabolitos y la sobrecarga metabólica que se pueda desencadenar y que pueda descompensar el cuadro terapéutico.

De este modo, la selección y el ajuste de las dosis para estos pacientes es prescindible el conocimiento del funcionamiento renal y las consecuencias de los efectos que los fármacos puedan tener sobre los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos.

2. Insuficiencia hepática. El hígado tiene diversas funciones metabólicas importantes para el mantenimiento de la homeostasis del cuerpo. En una insuficiencia hepática se pueden tener profundas alteraciones farmacocinéticas de los fármacos.

El grado de lesión hepática alterará los sitios de unión de las proteínas plasmáticas. Así mismo, en casos críticos, ocurre una disminución de los niveles séricos de la albúmina, apareamiento de proteínas plasmáticas

defectuosas, acumulo de compuestos endógenos como las bilirrubinas alteración del volumen de distribución. El proceso de biotransformación es alterado debido a la disminución del número de hepatocitos. Puede ocurrir reducción del flujo hepático, lo que afecta directamente la biodisponibilidad. Una insuficiencia hepática grave compromete la función renal debido a las alteraciones hemodinámicas. (6), (18)

### **3.3 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

#### **3.3.1. DEFINICIÓN**

Una interacción entre medicamentos puede definirse como una situación en la cual los efectos de un medicamento son alterados por la administración previa o simultánea de otro (es decir interacción fármaco-fármaco). El concepto de interacción se amplió para incluir situaciones en las cuales:

1. Los alimentos o ciertos componentes de la dieta influyen en la actividad de un medicamento.
2. Las sustancias químicas ambientales o el tabaquismo influyen en la actividad de un medicamento.
3. Un medicamento produce efectos indeseables en los pacientes con determinados estados patológicos. (21), (22)

Cuantos más fármacos tome un paciente, tanto mayor es la probabilidad de que se produzca una reacción adversa. De manera que los pacientes que tomen entre 2 y 5 fármacos tienen un 20% de posibilidades de presentar interacciones y aquellos que reciben más de 6, un 80%. Lo cual representa un aumento desproporcionado. (23)

### 3.3.2 CLASIFICACIÓN

Las interacciones medicamentosas se pueden clasificar basándose en la consecuencia, al sitio de interacción donde se origina y al el mecanismo de interacción de los medicamentos.

#### 1. CONSECUENCIA

- Benéficos: incremento del efecto terapéutico o disminución de la toxicidad.
- Adversos: disminución de la eficacia terapéutica o incremento de la toxicidad.

Las estrategias de la farmacoterapia moderna a menudo dependen de la combinación juiciosa de fármacos con modos de acción complementarios para reducir la toxicidad o incrementar la eficacia terapéutica. Sin embargo, interacciones no intencionales con frecuencia producen aumento de la toxicidad. (18)

Debe reconocerse que a veces se prescribe deliberadamente una segunda droga para modificar los efectos de otra en un esfuerzo por aumentar la eficacia o reducir los efectos adversos de la droga primaria. Lo cual indica que las interacciones no siempre son nocivas. (22)

#### 2. SITIO DE INTERACCIÓN

a) Externa. La interacción entre medicamentos puede ocurrir en el interior o exterior de nuestro cuerpo. Pueden ocurrir antes de la administración cuando los medicamentos son administrados in vitro por venoclisis, mezclados en una jeringa o se pueden originar en la tableta o cápsula cuando un componente de la formulación altera la viabilidad del medicamento. En los equipos de venoclisis o jeringas se pueden dar precipitaciones o inactivaciones por mezclar fármacos en la misma solución.



b) Interna. Este puede ser un sitio o sistema del cuerpo, por ejemplo, conducto gastrointestinal, hígado; o el sitio de acción del medicamento, por ejemplo, sitios de unión a proteínas en membrana celular, plasma y tejidos. (7)

### 3. MECANISMO

- Interacciones farmacocinéticas
- Interacciones farmacodinámicas

### 3.3.3 INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS

Son aquellas en la cual un fármaco altera la absorción, la distribución, el metabolismo o la excreción de un segundo fármaco con un cambio resultante en la concentración plasmática del segundo fármaco. (22)

Clasificación de interacciones farmacocinéticas:

a) **ABSORCIÓN**

- Interacción fisicoquímica
- Alteración de la motilidad gastrointestinal
- Cambios en la flora bacteriana
- Daño de la mucosa

b) **DISTRIBUCIÓN**

- Riego sanguíneo
- Unión en suero
- Unión en tejidos
- Transporte activo en el sitio de excreción

c) **BIOTRANSFORMACIÓN**

- Inducción de enzimas
- Inhibición de enzimas

d) **EXCRESIÓN**

- Renal
- Biliar
- Otros sitios

### 3.3.3.1 ABSORCIÓN

#### ▪ INTERACCIONES FISICOQUÍMICAS

Las interacciones fisicoquímicas pueden afectar la absorción de un medicamento en el estómago o el intestino delgado.

a) Cambios en el pH gastrointestinal causado por un fármaco afectando la ionización de otros medicamentos. Como muchas drogas son ácidos débiles o bases débiles el pH del contenido gastrointestinal puede influir en el grado de absorción. Se reconoce que la forma no ionizada de una droga (la forma más liposoluble) será absorbida más fácilmente que su forma ionizada. Las drogas ácidas existen principalmente en la forma no ionizada en la región superior del tracto gastrointestinal (con un pH inferior). Si se ingiere una droga como un antiácido, que eleva el pH del contenido gastrointestinal, es posible que la absorción de esas drogas ácidas pueda ser retardada y/o parcialmente inhibida.

b) Formación de complejos. Las tetraciclinas pueden interactuar con iones metálicos como calcio, magnesio, aluminio, hierro, bismuto y zinc en el tracto gastrointestinal para formar complejos que son mal absorbidos. Por lo tanto, la administración de ciertos elementos de la dieta (leche y derivados) y medicamentos como antiácidos, preparados de hierro y productos que contienen sales de calcio pueden interactuar con tetraciclinas lo que conduce a una disminución importante en la cantidad de antibiótico absorbido.(22)

c) Adsorción. El carbón activado adsorbe muchos fármacos. Esta observación se emplea en el tratamiento de intoxicaciones por medicamentos, el carbón activado secuestra los medicamentos ingeridos en el conducto gastrointestinal y reduce al mínimo la absorción sistémica.

d) Disolución del agente terapéutico en materiales no absorbibles presentes en el conducto gastrointestinal. Por ejemplo, vitaminas liposolubles que se disuelven en los aceites minerales que se ingieren como laxantes.

e) Unión a una resina de intercambio. Por ejemplo, enlace de warfarina y otros fármacos por colestiramina. (18), (21), (22)

#### ▪ ALTERACIÓN DE LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL

Los cambios en la motilidad gastrointestinal afecta la absorción total de los medicamentos (biodisponibilidad). La importancia de las interacciones que ocurren a través de cambios en la motilidad gastrointestinal depende del tiempo que el medicamento afectado requiere para iniciar su acción y de su índice terapéutico. (18)

El efecto de los alimentos en la absorción del fármaco se debe a veces a su acción que hace más lenta la evacuación gástrica. Sin embargo, los alimentos también pueden afectar la absorción al unirse a los fármacos, disminuir el acceso de los fármacos a sitios de absorción, alterar la velocidad de disolución de los fármacos o alterar el pH del contenido gastrointestinal. (22)

#### ▪ CAMBIOS EN LA FLORA BACTERIANA

Las bacterias intestinales desempeñan un papel importante en la síntesis de vitamina K indispensable para la función normal de la coagulación, o a veces reactivan un metabolito inactivo de algún fármaco y pueden excretarlo a través de la bilis por desconjugación. Por tanto, la administración prolongada de antibióticos de amplio espectro puede interactuar de manera indirecta con estos fármacos al modificar o eliminar la flora intestinal.

#### ▪ DAÑO DE LA MUCOSA

Las sustancias con toxicidad gastrointestinal (por ejemplo, colchicina) pueden dañar la mucosa o dañar el transporte activo. Esta acción puede, en teoría, dar interacción con otros fármacos. (18)

### **3.3.3.2 DISTRIBUCIÓN**

#### **▪ FLUJO SANGUÍNEO**

Puesto que la captación y depuración de fármacos por los órganos depende en última instancia del riego sanguíneo, no es sorprendente que algunas interacciones medicamentosas impliquen alteraciones del flujo sanguíneo.

#### **▪ UNIÓN A PROTEÍNAS DE SUERO**

Puede ocurrir una interacción de este tipo cuando se administran simultáneamente dos fármacos capaces de unirse a las proteínas. Aunque los dos pueden unirse a sitios diferentes en las proteínas, las características de unión de uno de ellos puede estar alterado (desplazamiento no competitivo). Son más importantes aquellas situaciones en las cuales los fármacos son capaces de unirse a los mismos sitios en la proteína (desplazamiento competitivo). Como solo existe un número limitado de sitios de unión en las proteínas, habrá competencia y la droga con mayor afinidad por los sitios de unión desplazará a la otra de las proteínas plasmáticas o titulares.

#### **▪ TRANSPORTE ACTIVO EN EL SITIO DE ACCIÓN**

Algunas interacciones complejas implican cambios en la regulación de neurotransmisores. (18), (21), (22)

### **3.3.3.3 BIOTRANSFORMACIÓN**

El metabolismo de los fármacos comprende principalmente reacciones de oxidación, reducción, hidrólisis y conjugación. Las enzimas hepáticas más importantes son las enzimas citocromo P-450 las que han sido divididas en familias y subfamilias sobre la base de la similitud de su secuencia de aminoácidos. (19)

## ▪ INDUCCIÓN DE ENZIMAS

Muchas interacciones medicamentosas han sido el resultado de la capacidad de un fármaco para estimular el metabolismo de otro, principalmente al aumentar la actividad de las enzimas hepáticas que participan en el metabolismo de numerosos agentes terapéuticos. Es probable que el aumento se deba a una síntesis enzimática aumentada que determine un incremento de la cantidad de enzimas metabolizadoras de fármacos, un efecto que a menudo se conoce como inducción enzimática. (22)

Características principales de la inducción de enzimas:

- a) Incrementa la tasa de biotransformación hepática del fármaco
- b) Aumenta la tasa de producción de metabolitos
- c) Incrementa la depuración hepática del fármaco
- d) Disminuye la vida media del fármaco en la suero
- e) Reduce las concentraciones total y libre del fármaco en suero
- f) Disminuye los efectos farmacológicos si los metabolitos son inactivos

## ▪ INHIBICIÓN DE ENZIMAS

Se han registrado algunas situaciones en las cuales un fármaco ha inhibido el metabolismo de otro, con el resultado de una actividad prolongada y más intensa de la segunda. A continuación se presentan las características de la inhibición de enzimas microsómicas.

- a) Disminuye la tasa de biotransformación hepática del fármaco
- b) Reduce la tasa de producción de metabolitos
- c) Disminuye la depuración total
- d) Incrementa la vida media del fármaco en suero
- e) Aumenta las concentraciones total y libre del fármaco en suero
- f) Incrementa los efectos farmacológicos si los metabolitos son inactivos

La inhibición de la biotransformación de medicamentos es el mecanismo clínicamente más importante de las interacciones farmacocinéticas. (23)

### 3.3.3.4 EXCRESIÓN

Aunque algunos agentes terapéuticos son eliminados a través de otros mecanismos (heces, bilis, sudor, lágrimas y pulmones), la mayoría de los fármacos y sus metabolitos son excretados por los riñones. Las implicaciones clínicas de una excreción renal alterada comprenden el uso de drogas que son excretadas en su forma no modificada o en forma de un metabolito activo. Por lo tanto, las sustancias con actividad farmacológica van a ser reabsorbidas o excretadas en mayor grado cuando se altere la excreción renal. Se han observado los siguientes tipos principales:

1. La filtración glomerular de fármacos aumenta por que son desplazados de la albúmina.
2. La reabsorción tubular del medicamento filtrado disminuye por:
  - a) Diuréticos
  - b) Alcalinizantes de la orina para fármacos ácidos débiles como salicilatos y barbitúricos
  - c) Acidificantes de la orina para aminos débiles como anfetaminas, metadona y procainamida
3. La secreción tubular de fármacos disminuye por la competencia por los sistemas de transporte activo, así se prolonga su vida media en el cuerpo.

#### ▪ ALTERACIÓN DEL pH URINARIO

Un cambio en el pH urinario influirá en la ionización de los ácidos y bases débiles y por lo tanto afectará el grado de reabsorción y excreción de estos agentes. Cuando una droga se encuentra en su forma no ionizada difunde más fácilmente desde la orina hacia la sangre. En el caso de una droga ácida habrá mayor proporción de droga en forma no ionizada en una orina ácida que en una orina alcalina. El resultado es que desde una orina ácida la cantidad que difunda hacia la sangre será mayor y producirá una actividad prolongada y tal vez intensificada. El riesgo de una interacción importante es máximo en los pacientes que ingieren grandes dosis de salicilatos. (22)



### 3.3.4 INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS

Son aquellas en las que los efectos de un fármaco cambian por la presencia de otro fármaco en el lugar de acción. A veces los fármacos compiten directamente por determinados receptores; sin embargo, a menudo la reacción es más indirecta, con interferencia en mecanismos fisiológicos.

Los efectos de las interacciones farmacodinámicas se pueden clasificar en:

- a) Aditivos o sinérgicas: Si se administran conjuntamente dos fármacos que ejercen la misma acción farmacológica, los efectos pueden ser aditivos. Por ejemplo, el alcohol y los sedantes o tranquilizantes, pueden causar una somnolencia excesiva. A veces los efectos aditivos son exclusivamente tóxicos (interacciones aditivas de ototoxicidad, nefrotoxicidad y depresión medular).
- b) Antagónicas: existen algunos fármacos con actividades opuestas entre sí. Por ejemplo, la cafeína antagoniza el efecto de los hipnóticos.
- c) Cambios en los mecanismos de transporte: algunos fármacos activos sobre las neuronas adrenérgicas pueden ser capaces de llegar a sus lugares de actuación por la presencia de otros fármacos.
- d) Trastornos en el equilibrio hidroeléctrico: la sensibilidad del miocardio a los glucósidos digitálicos puede aumentar, con la consiguiente toxicidad, por la hipopotasemia debida a diuréticos que provocan pérdidas de este ion, como la furosemida. (21)

### **3.3.5 FACTORES PREDISPONENTES**

- **EFFECTOS FARMACOLÓGICOS MÚLTIPLES**

La mayoría de los fármacos tienen la capacidad de influir en los sistemas fisiológicos. Por lo tanto, existe una posibilidad más elevada de que las drogas administradas en forma simultánea afecten alguno de los mismos sistemas. Cuando se considera el potencial de interacciones existe una tendencia a preocuparse sólo por los efectos primarios y a pasar por alto los efectos secundarios que poseen.

- **MÚLTIPLES MÉDICOS QUE PRESCRIBEN**

Algunos pacientes necesitan ser atendidos por más de un médico y a veces son atendidos por algún especialista que prescriben otro tipo de medicamentos. Es difícil que cada médico que prescribe conozca todos los medicamentos que le han prescrito los otros a un paciente en particular y estas situaciones generan dificultades. Por ejemplo, un médico que prescribe un antihistamínico (difenhidramina) a un paciente al que otro médico le ha prescrito un ansiolítico, con la posible consecuencia de un efecto depresor excesivo

- **INCUMPLIMIENTO DEL PACIENTE**

Por distintas razones muchos pacientes no ingieren la medicación en la forma indicada por él medico o por la leyenda incluida en todos los medicamentos OTC. Algunos de ellos no han recibido instrucciones suficiente por parte del medico ni del farmacéutico acerca de cómo y cuando ingerir la medicación. El paciente al darse cuenta de que han olvidado una dosis, duplica la dosis siguiente para compensar ese olvido, en tanto que otros actúan basándose en que si un medicamento les brinda un alivio parcial pero no completo de los síntomas, una dosis de dos comprimidos será aun más eficaz.

- ABUSO DE MEDICAMENTOS

El abuso deliberado de medicamentos puede conducir a una incidencia más elevada de interacciones entre drogas. Los barbitúricos, los analgésicos y anfetaminas son los fármacos de los que más se abusan.

- USO DE MEDICAMENTOS DE VENTA LIBRE

En muchas revisiones se ha informado de interacciones entre medicamentos OTC y medicamentos del grupo IV. Cuando un médico interroga a un paciente sobre los medicamentos que está recibiendo, el paciente a menudo olvida mencionar los medicamentos OTC que ha adquirido. Muchos pacientes ingieren antiácidos, analgésicos y laxantes por periodos tan prolongados y de manera habitual que no consideran que estos preparados sean medicamentos. Las interacciones también pueden deberse al uso simultáneo de dos o más productos disponibles sin receta, por ejemplo, dos productos promovidos con fines diferentes contienen el (los) mismo (s) principio (s) activo(s), lo que aumenta el riesgo de una respuesta excesiva. (24)

### **3.4 LEY GENERAL DE SALUD**

#### **3.4.1 CLASIFICACION DE MEDICAMENTOS**

De acuerdo a la ley general de salud, con las últimas reformas del día 24-02-2005, el artículo 224 clasifica los medicamentos en:

a) Por su forma de preparación en:

- I. Magistrales: preparados conforme a la formula prescrita por un médico.
- II. Oficinales: la preparación se realiza de acuerdo a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
- III. Especialidades farmacéuticas: preparados con formulas autorizadas por la Secretaría de Salud, en establecimientos de la industria químico-farmacéutica.

b) Por su naturaleza:

- I. Alopáticos: sustancia(s) de origen natural o sintético con efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas, y se encuentra registrado en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos para medicamentos alopáticos,
- II. Homeopáticos: sustancia(s) de origen natural o sintético con efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio y que sea elaborado de acuerdo a los procedimientos de fabricación descritos en la Farmacopea Homeopática de los Estados Unidos Mexicanos, en la de otros países u otras fuentes de información científica nacional e internacional, y
- III. Herbolarios: Los productos elaborados con material vegetal o algún derivado de este, cuyo ingrediente es la parte aérea o subterránea de una

planta o extractos y tinturas así como jugos, resinas, aceites grasos y esenciales, presentados en forma farmacéutica, cuya eficacia terapéutica y seguridad ha sido confirmada científicamente en la literatura nacional e internacional. (25)

### **3.4.2 CLASIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BASÁNDOSE EN SU VENTA**

El artículo 226 clasifica los medicamentos bajo prescripción en cuatro grupos y dos categorías para los medicamentos OTC (fracción 5 y 6).

- I. Medicamentos que solo pueden adquirirse con receta o permiso especial expedido por la Secretaria de Salud.
- II. Medicamentos que requieren para su adquisición receta médica que deberá retenerse en la farmacia y ser registrada en los libros de control. El médico podrá prescribir dos presentaciones del mismo producto como máximo, especificando su contenido. Con treinta días de vigencia a partir de la fecha de elaboración.
- III. Medicamentos con receta médica que se podrá surtir hasta tres veces, la cual debe sellarse y registrarse cada vez en los libros de control. Esta prescripción se deberá retener por el establecimiento que la surta en la tercera ocasión; el médico tratante determinara el número de presentaciones y contenido que se puedan adquirir en cada ocasión.
- IV. Medicamentos que para adquirirse requieren receta médica, pero que pueden resurtirse tantas veces como le indique el médico que prescriba.
- V. Medicamentos sin receta, autorizados para su venta exclusivamente en farmacias, y

VI. Medicamentos que para adquirirse no requieren receta médica y que pueden expendirse en otros establecimientos que no sean farmacias.

Dentro de las seis categorías puede haber remedios herbolarios. La medicina tradicional además de la de grupos étnicos, puede incluir medicina tradicional china. Hay herbolarios que son suplementos alimenticios, hay los que sólo pueden aliviar síntomas (no curan). Hay alimentos especializados que son clasificados como medicamentos, otros como suplementos alimenticios. Los suplementos alimenticios y los alimentos no pueden tener en las etiquetas propiedades preventivas ni curativas. Los medicamentos de prescripción no incluyen información sobre indicaciones precauciones, etc. A diferencia de los OTC que si lo deben incluir. (25)

El registro de OTC lo solicita la industria y entre los criterios que usan en la práctica aunque no están escritos están 1) debe haber estado en el comercio por lo menos 5 años, 2) la dosis recomendada no facilita el ocultar la enfermedad, 3) el producto no debe originar otro problema de salud y 4) el paciente puede auto diagnosticarse. (26)

## **3.5 MEDICAMENTOS DE VENTA LIBRE (OTC)**

### **3.5.1 DEFINICION**

Son productos farmacéuticos, medicamentos o especialidades medicinales cuya dispensación o administración no requiere autorización médica, utilizados por los consumidores bajo su propia iniciativa y responsabilidad para prevenir, aliviar o tratar síntomas o enfermedades leves y que su uso, en la forma, condiciones y dosis autorizadas sean seguras para el consumidor.

### **3.5.2 CRITERIOS PARA SU CLASIFICACIÓN**

Son considerados medicamentos de venta sin receta, aquellos que cumplen con las siguientes características:

1. Medicamentos eficaces y seguros para ser utilizados en la prevención, alivio de síntomas o tratamiento de enfermedades leves, de fácil identificación.
2. Medicamentos con amplio rango de seguridad, de tal modo que la administración voluntaria o involuntaria de dosis elevadas o donde no este indicado, no represente un peligro grave para la salud del paciente.
3. Tengan un amplio margen de dosificación, susceptible de ser adaptado a la edad y peso del paciente.
4. Medicamentos cuyo empleo no generen tolerancia o dependencia y que no sean susceptibles de abuso.
5. Cuando al utilizarse de acuerdo a las instrucciones no enmascaren enfermedades serias, ni retrasen el diagnostico y tratamiento de una condición que requiera de atención médica.
6. Medicamentos seguros en todos los grupos de edad de la población.
7. Formas farmacéuticas generalmente de vía oral o tópica, de manejo y almacenamiento y que no sean de administración parenteral.

8. El principio activo, haya sido comercializado bajo prescripción médica por lo menos de 5-10 años, tiempo durante el cual ha demostrado un índice favorable de seguridad y eficacia con datos de farmacovigilancia.
9. Los reportes de reacciones adversas no se hayan incrementado durante el periodo de comercialización. (26)

### **3.5.3 CRITERIOS PARA SU PUBLICIDAD Y ETIQUETADO**

La autoridad sanitaria es la encargada de hacer cumplir los siguientes criterios:

1. Se promuevan únicamente con la información y argumentos aprobados por la autoridad reguladora.
2. No sugieran que el empleo de estos medicamentos puedan retrasar o evitar recurrir al médico.
3. No sugieran su uso de manera permanente, limitándose al plazo de administración autorizado.
4. No empleen en el contenido del texto frases o palabras que exageren los beneficios del producto.
5. Se expresen en lenguaje coloquial, sin utilizar términos médicos o técnicos que confundan al consumidor.
6. No se utilicen argumentos testimoniales de personas o entidades notorias en la docencia, investigación o ciencias de la salud, que puedan inducir el consumo. (26)

### **3.5.4 INFORMACIÓN SOBRE EL ETIQUETADO**

En el artículo 310 fracción II especifica la publicidad que va dirigida a la población en general. La cual, sólo se efectuara sobre medicamentos de venta libre y remedios herbolarios, y deberá incluirse en formas visuales, auditivas o ambas, según el medio que se trate, el texto: Consulte a su médico, así como otras leyendas de advertencia que determine la Secretaría de Salud. (25)



Los medicamentos de venta sin prescripción deben incluir la información que necesita el consumidor para tomar la decisión respecto al producto que más le conviene y hacer un uso adecuado del mismo.

### 3.6 MEDICAMENTOS EN ESTUDIO

De acuerdo a un estudio realizado por la OMS, el cual, clasifica a los fármacos con RAM más reportados en el 2002 (ver tabla 5), se observa, que los fármacos OTC más empleados son los AINE, fármacos para el tratamiento de la úlcera péptica (antiácidos y los antagonistas de los receptores de H<sub>2</sub> y los inhibidores de la bomba de protones). Otro grupo utilizados son los analgésicos y antipiréticos. (11)

Grupos de fármacos	Reportes/año
Antiinflamatorios no esteroideos	209 922
Antidepresivos	204 956
Vacunas bacterianas	163 230
Vacunas virales	162 589
Antipsicóticos	102 138
Penicilinas	93 439
Agentes Antitrombóticos	93 183
Antiepilépticos	79 121
Tratamiento de ulcera péptica	74 607
Tratamiento de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia	72 083
Antibacterianos betalactámicos (excluyendo penicilinas)	72 059
Inhibidores de la ECA	70 514
Anticonceptivos hormonales de uso sistémico	64 064
Analgésicos y Antipiréticos	58 851
Preparados Antiobesidad (excluyendo dietéticos)	58 747
Medios de contraste radiológico	58 561

Tabla 5. Fármacos con reacciones adversas más reportadas en el 2002, según la OMS.

En otro estudio en la FES Cuatitlán, sobre automedicación, se observan datos parecidos a los realizados por la OMS. Aquí se incluyen también los antimicóticos. Debido a que este estudio fue realizado a mediados de año no

se incluyen los antigripales, los cuales aumenta su consumo en la época invernal. (24)

De acuerdo a estos estudios los grupos de fármacos en estudio son los siguientes:

- a. Fármacos antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos
- b. Fármacos empleados para las enfermedades ácido-pépticas

### **3.6.1 FARMÁCOS ANTINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)**

Estos fármacos constituyen un grupo heterogéneo: muchos de ellos son ácidos orgánicos. La diferencia con los analgésicos narcóticos es su acción predominantemente periférica y de mediana intensidad, no son eficaces más que en dolores poco intensos, somáticos o tegumentarios, no viscerales, y no producen habituación ni fenómenos de dependencia física o psíquica. (28)

La mayoría de los componentes de este grupo comparten las tres acciones que lo definen (analgésica, antitérmica y antiinflamatoria), su eficacia relativa para cada una de ellas puede ser diferente. (27)

- **ACCIÓN ANALGÉSICA**

La actividad analgésica de los AINE es de intensidad moderada o media, pero sin alterar la percepción como los analgésicos narcóticos. Los AINE son útiles en dolores articulares, musculares, dentarios y cefaleas de diversa etiología, incluidas las formas moderadas de migraña. A dosis elevadas son eficaces en postoperatorios y postraumáticos, ciertos cólicos y dolores de origen canceroso en sus primeras etapas. No se establece tolerancia a su acción con el uso prolongado. (27)

- **ACCIÓN ANTIINFLAMATORIA**

Los síntomas inflamatorios (aumento de la permeabilidad vascular, edema, congestión local dolor) son atenuados por estos fármacos, aunque en los procesos reumáticos no se evitan las lesiones de los tejidos (cardíacas, viscerales, articulares) ni se detiene el progreso de la enfermedad. Los antiinflamatorios pueden actuar también sobre muco polisacáridos del tejido conjuntivo, limitando la difusión del proceso inflamatorio. (28)

La capacidad de los AINE para reducir la inflamación es variable, en general, son más eficaces frente a inflamaciones agudas que crónicas, y va a depender del tipo de proceso inflamatorio, de la participación relativa de algunos

eicosanoides en él y de la posibilidad de que actúen, además por mecanismos complementarios de acción independientes de la inhibición de la COX. Al inhibir la síntesis de PG y tromboxanos, los AINE reducen su actividad sensibilizadora de las terminaciones sensitivas, así como la actividad vasodilatadora y quimiotáctica interfiriendo de esta forma en uno de los mecanismos iniciales de la inflamación. (29)

#### ▪ ACCIÓN ANTITÉRMICA

Estos fármacos reducen la temperatura corporal elevada, como la fiebre, pero no si es normal o esta elevada por el ejercicio físico o la temperatura ambiental. Aunque su uso debe ser matizado; la fiebre solo debe reducirse cuando suponga gran incomodidad para el paciente o un riesgo. (27)

La acción antitérmica de los AINE se explica por su capacidad de disminuir las concentraciones centrales de  $PGE_2$ , mediante la inhibición directa de la actividad enzimática de la COX-2. (28)

#### ▪ CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula
- En pacientes con úlcera péptica activa
- Insuficiencia hepatocelular
- Alcoholismo crónico
- Insuficiencia renal
- Ingestión de anticoagulantes
- Trastornos de coagulación
- Pacientes con anemia
- Pacientes con asma
- Pacientes con varicela o con influenza
- En embarazo y lactancia

- FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

La vía oral es la vía preferente de administración, siendo esta rápida y completa, y aunque la absorción es fácil en el estómago, cuantitativamente es más importante la absorción en el intestino delgado proximal. La absorción se realiza por difusión pasiva y en ella influye mucho la ionización del compuesto, que depende del pH, de la presencia de alimentos y de la biodisponibilidad del preparado farmacéutico. (30)

En el plasma estos fármacos se combinan con la albúmina en gran proporción, pero fácilmente dissociable, por lo que son frecuentes las interacciones por competencia.

Estos fármacos se distribuyen de manera uniforme por todo el organismo por difusión pasiva, dependiente del pH. Alcanzan concentraciones eficaces y próximas a las plasmáticas en el líquido sinovial. Pasan a todos los tejidos, el peritoneo, la leche y la saliva. Atraviesan fácilmente la placenta y llegan al LCR aunque atraviesan la BHE lentamente.

Casi todos los compuestos sufren recirculación entero hepática, que contribuyen a la persistencia de niveles sanguíneos terapéuticos y a la gran variabilidad de la  $t_{1/2}$  plasmática.

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 20 minutos y 4 horas, según el fármaco.

Casi todos los AINE se excretan por el riñón, en gran proporción como metabolitos. La vía de transformación es peculiar para cada fármaco. (27)

En la tabla 6 se muestran las dosificaciones recomendadas y datos farmacocinéticos conocidos de los AINE de venta libre. (18)

Nombre Genérico	Dosis diaria (mg)	Bd (%)	Tiempo para máxima [suero] (horas)	Vida media en suero (hrs.)	Unión a proteínas (%)	V <sub>d</sub> L/Kg	Bt	Excreción
Ácido acetil-salicílico	325-1000	70	1-2	0.2	80	0.1-0.35	Hid Con Oxi	Renal
Paracetamol	325-3900	60-90	0.5-1	1-5	10	1.0	Con Oxi	Renal
Ibuprofeno	600-1200	98	1-2	2	99	0.12	Oxi Con	Renal, biliar
Naproxeno sódico	825-1375	99	2-4	12-15	99	0.1-0.35	Dem	Renal

Tabla 6. Datos farmacocinéticos de los AINE. Abreviaturas: Con=conjugación; Hid=hidrólisis; Oxi=oxidación; Dem=desmetilación. Bd=biodisponibilidad; V<sub>d</sub>= volumen de distribución; Bt=biotransformación

## MECANISMO DE ACCIÓN

La acción de los AINE es, en gran parte, inespecífica y sintomática, y su mecanismo general de acción está relacionado con la inhibición de la síntesis de eicosanoides, ver figura 1. (28)

Aunque los AINE pueden presentar diferentes mecanismos de acción, todos comparten uno en particular: la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (conocida como COX) que participa en la síntesis de prostaglandinas (PG). Las PG son sustancias similares a las hormonas que alteran el diámetro de los vasos sanguíneos, elevan la temperatura corporal como respuesta a la infección y desempeñan un papel crucial en la coagulación de la sangre, además de otros efectos. Las COX convierten el ácido araquidónico que se encuentra en las membranas celulares en endoperóxidos cíclicos inestables, los cuales se transforman en prostaglandinas y tromboxanos. Algunos de estos

eicosanoides participan, en grado diverso, en los mecanismos patogénicos de la inflamación, el dolor y la fiebre, por lo que la inhibición de su síntesis por los AINE. (29), (31)

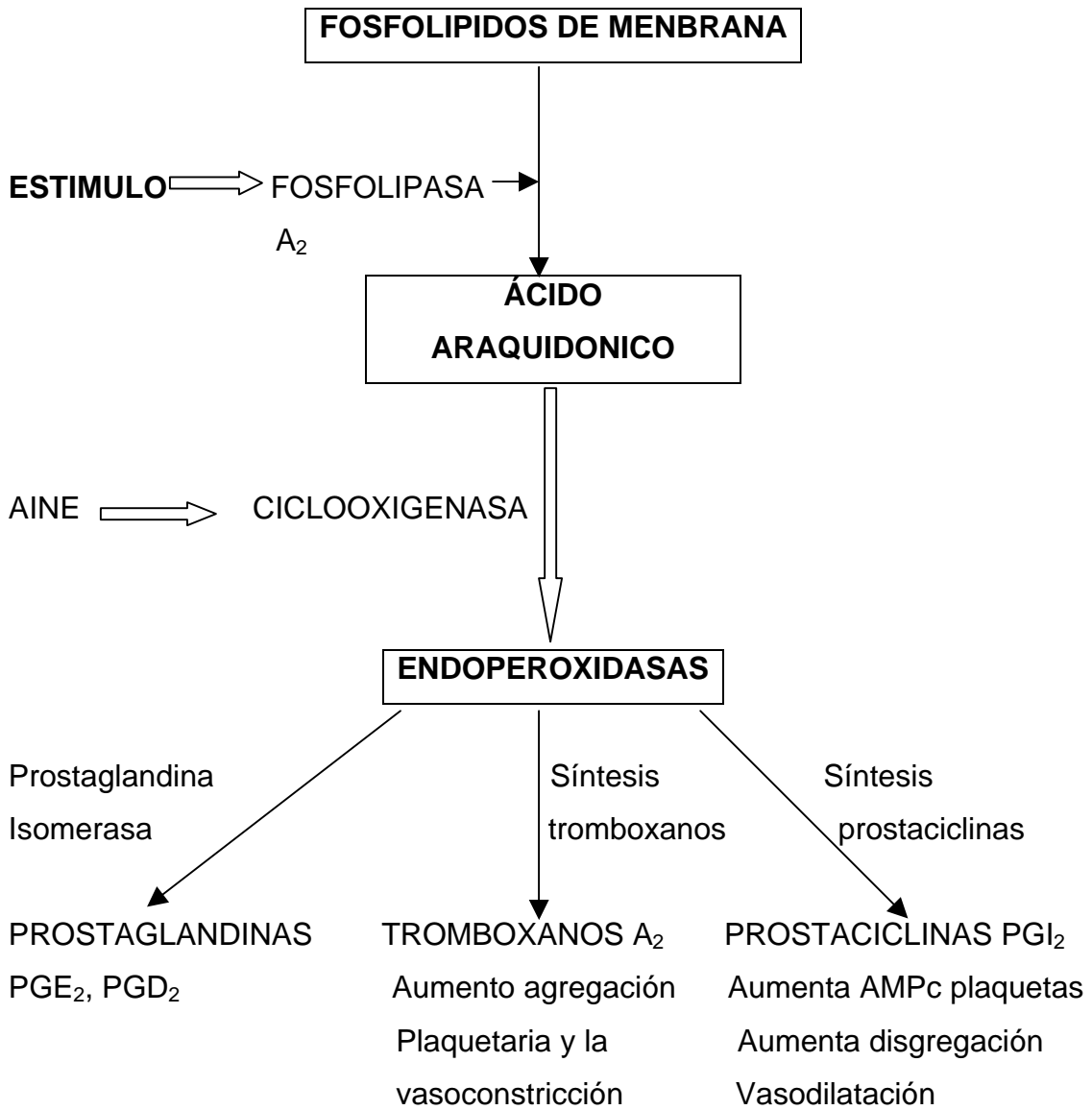


Fig. 1 Representación esquemática de la acción de los AINE.

Con el descubrimiento de dos isoformas (COX-1 y COX-2) de esta enzima se propuso que la Cox-1, es una isoforma de expresión constitutiva por su actividad en condiciones basales, la han identificado prácticamente en todos los tejidos, es responsable de la síntesis de eicosanoides implicados en el



control homeostático de múltiples funciones fisiológicas como protección gástrica, activación plaquetaria y regulación del flujo renal, en tanto que la COX-2 es el producto de un gen que con un elevado nivel de regulación y cataliza la producción local de PG en situaciones fisiológicas y patológicas, aparece restringida al riñón, cerebro, testículos, traquea, ovarios y recientemente en intestino en forma constitucional o constitutiva, en la forma tradicional, es decir inducible por procesos inflamatorios se encuentra en macrófagos, monocitos, sinoviocitos, condrocitos, fibroblastos y células endoteliales; contribuye principalmente en la generación de dolor e inflamación . (29), (31), (32)

### 3.6.2 FÁRMACOS ANTIÁCIDOS Y ANTISEGREGANTES DE ÁCIDO

Este trastorno puede afectar varios órganos del aparato digestivo, entre ellos esófago, estómago y duodeno. Aunque recientemente se ha visto que una bacteria, *Helicobacter pylori*, causa úlceras duodenales y otros tipos de enfermedad ácido péptica. (18)

El ácido clorhídrico es secretado por las células parietales del cuerpo del estómago y es regulado por las células endocrinas, paracrinas y neurocrinas adyacentes. La célula parietal posee receptores de acetilcolina (neurocrina), gastrina (endocrina), histamina (paracrina), prostaglandina E<sub>2</sub> (paracrina) y somatostatina (endocrina). (22), (29)

Las células parietales se localizan en las glándulas oxínticas de la mucosa gástrica. La bomba de ácido que poseen, esta contenida en el interior de vesículas que hay en el citosol, de tal modo que cuando la célula parietal es estimulada, las membranas de estas vesículas se fusionan con las membranas canaliculares y permiten la secreción de ácido. (29)

La secreción ácida depende de la activación de tres tipos fundamentales de receptores que existen en la membrana baso lateral de la célula parietal:

- Receptores de gastrina, que responden a la gastrina segregada por las células G del antro pilórico.
- Receptores de histamina tipo 2 (H<sub>2</sub>) que responden a la histamina segregada por células similares a las células enterocromafines que están situadas junto a las células parietales
- Receptores muscarínicos tipo 3 (M<sub>3</sub>), que responden a la acetilcolina liberada por las neuronas que inervan a las células parietales. (33)

Los procedimientos farmacológicos generales para el tratamiento de los trastornos ácido pépticos están dirigidos a los diversos pasos en la fisiología de la producción del ácido. Las estrategias principales incluyen 1. El uso de antiácidos; 2. Interferencia con la producción de ácido mediante el bloqueo del

receptor H<sub>2</sub> de la histamina, el receptor muscarínico o la propia bomba de protón. 3. Aumento de las defensas de la mucosa con análogos de la prostaglandinas, y 4. Erradicación del H. Pylori., Ver figura 2. (29)

El dolor mediado por el ácido se produce cuando el pH gástrico esta por debajo de 2. Las curaciones de las enfermedades ácido pépticas ocurren cuando el pH se mantiene por encima de 3 o 4 durante una media de 24 horas.

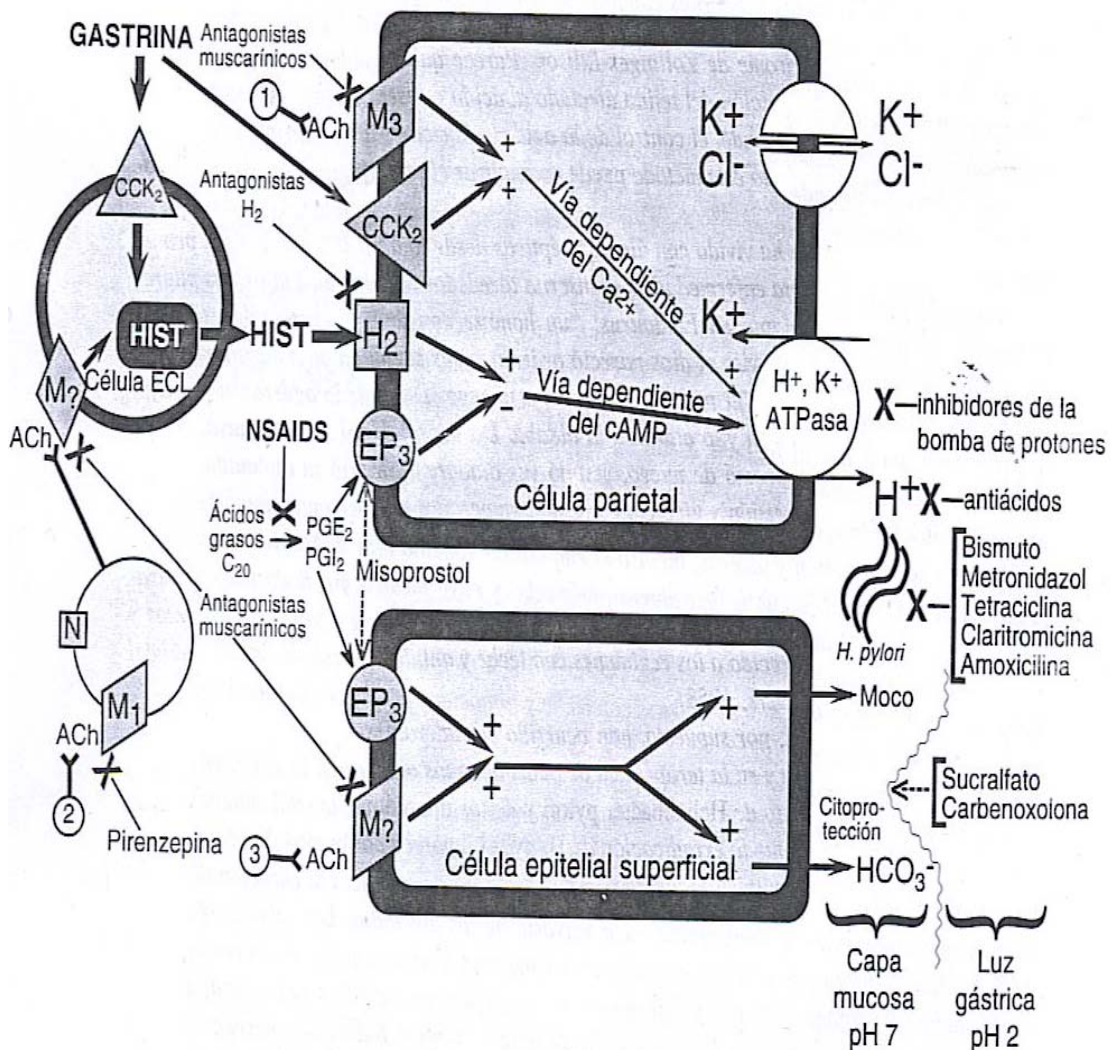


Fig. 2. Regulaciones fisiológica y farmacológica de las secreciones gástricas. Interacciones entre una célula endocrina que secreta histamina (células parecidas a enterocromafines [ECL], una que secreta ácido (célula parietal), y una que secreta los factores citoprotectores moco y bicarbonato (célula epitelial superficial). Las vías fisiológicas se muestran en negro y se pueden estimular (+) o inhibir (-). Los agonistas fisiológicos estimulan a receptores muscarínicos (M) y nicotínicos (N) PATRA acetilcolina (ACh); receptor CCK<sub>2</sub>, de gastrina; receptor H<sub>2</sub> de histamina (HIST); receptor E<sub>2</sub> de prostaglandina, EP<sub>3</sub>.

Las principales indicaciones y contraindicaciones se resumen en la tabla 7. (30)

	<b>INDICACIONES</b>	<b>CONTRAINDICACIONES</b>
<b>Antiácidos:</b> Hidróxido de aluminio/magnesio Carbonato de calcio Bicarbonato de sodio Subsalicilato de bismuto	Gastritis aguda y crónica, gastritis postetífica, gastritis posprandial, agruras, hiperacidez gástrica, esofagitis por reflujo, indigestión, hernia hiatial	Insuficiencia renal aguda y Crónica, cálculos de vías urinarias, hipersensibilidad de los principios activos, úlceras sangrantes y hemofilia.
<b>Antagonistas de receptores H<sub>2</sub>:</b> Famotidina Ranitidina	Úlcera duodenal y gástrica benigna, hiperacidez, gastritis medicamentosa, prevención de recidivas de úlcera duodenal y gástrica, esofagitis por reflujo, cicatrización de ulceraciones esofágicas, dispepsia episódica crónica.	Hipersensibilidad a los principios activos, hipersensibilidad cruzada con antagonistas de receptores H <sub>2</sub> , úlcera gástrica maligna.
<b>Inhibidores de la bomba:</b> Omeprazol	Dispepsia ácido-péptica, prevención de pirosis (agruras), dolor epigástrico, esofagitis por reflujo, gastritis medicamentosa, úlcera duodenal y gástrica, erradicación (en asociación con antibióticos) de <i>Helicobacter pylori</i> y enfermedad ulcerosa péptica.	Hipersensibilidad a los principios activos

Tabla 7. Indicaciones y contraindicaciones de fármacos utilizados en trastornos ácido-pépticos.

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE LOS ANTIÁCIDOS

Es la combinación de dos antiácidos (hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio) que proporciona un efecto sinérgico para el tratamiento de los síntomas gastrointestinales producidos por la hipersecreción ácida. Los fármacos utilizados son de acción rápida, elevan el pH del contenido gástrico por acción neutralizante del ácido clorhídrico del jugo gástrico, inactivando así la acción proteolítica de la pepsina.

El subsalicilato de bismuto (SSB) se usa para la forma común de gastritis y ulcera duodenal producida por *Helicobacter pylori* en combinación con un antibiótico y un inhibidor de la bomba de protones. Además, forma un complejo glucoproteína-bismuto con el moco que tiende a crear una barrera protectora contra la digestión péptica ácida; por otra parte, puede estimular la prostaglandina E<sub>2</sub>, la que a su vez estimula la secreción de moco y bicarbonato; por último, tiende a estimular el factor de crecimiento epidérmico, lo que en ocasiones acelera la curación de las úlceras. (22)

La concentración pico de salicilato en plasma se alcanza en 1.8 horas. En 72 horas es excretado por orina en un 95%. El salicilato es absorbido en más de un 90% por el tracto gastrointestinal. El bismuto en cambio, se absorbe en forma mínima en tracto gastrointestinal y más del 90% se excreta por heces. (30)

El calcio es un importante activador en muchas reacciones enzimáticas y es esencial en varios procesos fisiológicos. En las enfermedades ácido-pépticas actúa en la secreción de la gastrina. El carbonato de calcio es un antiácido gástrico de acción local que proporciona una rápida, potente y prolongada neutralización del ácido estomacal al reaccionar con el ácido clorhídrico y producir cloruro de calcio, el cual posteriormente se convierte a sales de calcio insolubles en el tracto intestinal.

El calcio es absorbido del tracto gastrointestinal por transporte activo y difusión pasiva, su biodisponibilidad depende del pH gastrointestinal, la presencia de

alimentos y la dosis. Se absorbe en el intestino delgado del 25 al 35 % del calcio. La concentración total en suero es de 4.5-5.2 mEq/L, pero solamente el calcio ionizado es fisiológicamente activo. Aproximadamente el 45% del suero con calcio esta unido a las proteínas del plasma. El calcio es eliminado principalmente en las heces, como calcio no absorbido (aproximadamente 85%) y pequeñas cantidades por orina (aproximadamente 15%).

El bicarbonato de sodio reacciona con el Cl para producir CO<sub>2</sub>, el cual estimula la secreción de gastrina y puede producir un aumento de las molestias gástricas y producir eructos. Aunque el comienzo de la acción es rápido, la duración del efecto es corta. Aumenta el pH gástrico hasta aproximadamente 7.4. (18), (34)

#### FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE LOS ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H<sub>2</sub>

La famotidina y la ranitidina son antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina. Inhibe la secreción basal y estimulada de ácido gástrico, reduciendo el volumen de ácido y pepsina.

Se absorben rápidamente y producen concentraciones plasmáticas máximas, normalmente en el rango de 300-500ng/ml, las cuales están relacionadas con la dosis y ocurren de una a tres horas después de la administración. La biodisponibilidad media es de 40 a 50% y no es afectada por la presencia de alimentos en el estomago. Su unión a proteínas plasmáticas es baja (15-20%). Son altamente metabolizados en el hígado y excretados principalmente por secreción tubular. La vida media de eliminación es de 2 a 3 horas. (30)

#### FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA

Omeprazol reduce la secreción de ácido gástrico inhibiendo la secreción de ácido gástrico en la célula parietal. Su rápido inicio de acción permite con una dosis diaria, un control reversible de la secreción de ácido gástrico.

El omeprazol sódico es lábil a ácido por esta razón su administración por vía oral es en cápsulas, los gránulos se recubren con capa entérica. La absorción se lleva a cabo en el intestino delgado de 3 a 6 horas. Su biodisponibilidad es de cerca del 35%, la cual se incrementa cerca del 60%, después de una administración repetida. El volumen de distribución es de 0.3L/Kg. La ingestión concomitante de alimentos no tiene influencia sobre su biodisponibilidad. Su unión a proteínas plasmáticas es de 95% aproximadamente. La vida media es menor a una hora. Omeprazol se metaboliza por completo a través del sistema citocromo P-450 (CYP) principalmente en el hígado. Casi 80% de una dosis se excreta como metabolito en la orina, y el resto se excreta por la vía biliar en las heces. En la tabla 8 se muestran sus características farmacocinéticas. (30), (34)

Nombre Genérico	Dosis diaria (mg)	Biodisponibilidad (%)	Tiempo Para la concentración máxima en suero (horas)	Vida media en suero (horas)	Fijación a proteínas (%)	V <sub>d</sub> L/Kg	Excreción
Famotidina	10-20	40-50	1.0-3.0	2.5-4.0	15-20	1.4	Renal
Ranitidina	75-150	50	1.0-3.0	1.0-2.0	15	1.4	Renal, heces
Omeprazol	10-20	35-60	0.27-2.57	0.5-1.0	95	0.3	Renal, heces

Tabla 8. Características farmacocinéticas de fármacos utilizados en trastornos ácido pépticos.

## IV ANÁLISIS DE LOS RIESGOS POTENCIALES DE LOS GRUPOS FARMACOLÓGICOS EN ESTUDIO

### 4.1 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

En las siguientes páginas se presentan las interacciones medicamentosas que han sido reportadas de los fármacos en estudio. Se mencionan los efectos que se presentan entre estas interacciones, ya sea efectos antagónicos, sinérgicos o efectos adversos. Algunas de estas interacciones solamente han sido reportadas en uno o dos pacientes, pero es importante que se tomen en cuenta para consideraciones posteriores. Además se reporta el mecanismo por el cual pueden interactuar, no todos los mecanismos han sido esclarecidos totalmente y, se sugieren las observaciones que se le harían a cada interacción. (18), (21), (22), (24), (27), (28), (30), (35), (36), (37)

Interacciones con ASA	Efectos	Mecanismo	Observaciones
Alimentos	Retarda el efecto	El ASA se adsorbe en los alimentos. Los alimentos retrasan el vaciado gástrico	Si el efecto es a largo plazo se protege la mucosa gástrica
Antiácidos	Disminuye el efecto a valores subterapéuticos	El ASA se excreta por túbulos renales y se ionizan en solución disminuyendo su [ ].	Bicarbonato de sodio, hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio
Cafeína	Aumento del efecto	La cafeína aumenta la biodisponibilidad, la absorción y las [plasma] del ASA	No existe alguna razón para evitar su uso



Caolín-pectina	Retarda el efecto	El caolín-pectina causa una ligera disminución en la absorción	Sin importancia clínica
Colestiramina	Retarda el efecto	Retrasa la absorción de un 5 a 6%	No es necesario evitar su uso
Cortico-esteroide (CE)	Aumento de úlceras y hemorragia GI	Dudoso. Se cree que los CE aumentan la filtración glomerular, incrementando así el aclaramiento del ASA. Cuando se retira el CE, el aclaramiento se normaliza y el ASA se acumula	Disminuir las dosis de ASA antes de retirar el CE
Fenilbutazona	Disminuye los efectos uricosúricos del ASA	Desconocido. Puede haber interferencia en túbulos renales	Interacción bien establecida pero escasamente documentada
Griseofulvina	Disminuye el efecto	Desconocida. Se sugiere cierta interferencia en la absorción	Caso aislado
Inhibidores de la AnC	Reacción toxica grave e incluso mortal	Incierto. Es posible que los inhibidores de la AnC afecten el pH plasmático, de modo que exista más salicilato en su forma no ionizada,	AnC: Acetazolamida y diclofenamida. Naproxeno y paracetamol son más seguros

		la cual puede distribuirse en el SNC y en otros tejidos más fácilmente	
Pentazocina	Necrosis papilar renal	La pentazocina disminuye el flujo sanguíneo renal lo que potencializa los efectos adversos del ASA	Solo con el uso continuado de ASA
Probenecid	El efecto uricosúrico es antagónico	Desconocido. Parece que ambos fármacos ocupan el mismo receptor en la albúmina	El ASA con capa entérica no lo presenta
Sulfinpirazona (SP)	El efecto uricosúrico es antagónico	Desconocido. La SP compite con ventaja sobre el salicilato por la secreción en los túbulos renales, de tal modo que la eliminación del salicilato se reduce, pero este bloquea el efecto inhibidor de la SP en la reabsorción tubular de ácido úrico	Este antagonismo acumula ácido úrico en el organismo
AINE	El ASA aumenta y disminuye [séricas] indometacina. Reduce	No determinado. Se ha propuesto que se producen cambios en la absorción y el aclaramiento renal	El uso combinado aumenta el riesgo de lesiones gastrointestinales

	[séricas] de diclofenaco, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, pirprofeno,, tenoxicam y tolmetina, pero no de piroxicam, meloxicam		
Compuestos con oro	El oro (aurotiomalato sódico) aumenta el riesgo de lesiones hepáticas	Desconocido.	
Anticoagulan- tes	500 mg/día de ASA aumenta de 3 a 5 veces la probabilidad de hemorragia, lesiona la pared gástrica, prolonga el tiempo de hemorragia y el tiempo de protombina	El ASA ejerce efecto irritante sobre la mucosa gástrica y puede causar hemorragias GI. También disminuye la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de hemorragia	Interacción bien establecida con dicumarol, el acenocumarol y la warfarina.

Alendronato	Aumenta el riesgo de una esofagitis grave	Desconocido	
Antiasmáticos	Broncoconstricción en algunos pacientes asmáticos	No es una interacción fármaco-fármaco sino una reacción adversa al ASA y algunos pacientes presentan una broncoconstricción potencialmente mortal	Alrededor del 10% de los asmáticos son sensibles al ASA
Anticolinesterasa	Se les ha implicado en la identificación de una miastenia grave y en el empeoramiento de la debilidad muscular	Desconocido	Son casos excepcionales y aislados
Beta-bloqueantes propanolol	Disminuyo el efecto antihipertensivo	Se sugiere que inhibe la síntesis y liberación de PG (PGA y PGE), a partir de medula renal. En su ausencia, la presión arterial aumenta	No esta totalmente resuelta esta interacción, debido que en otros pacientes no se antagonizó el efecto
IECA captopril y enalapril	Parece ser que a dosis altas reduce los	No es claro. El ASA	El ASA a dosis < 100 mg/día no altera la eficacia

enalapril	reduce los efectos del captopril y el enalapril	puede bloquear los efectos benéficos mediante la inhibición de la síntesis de COX y la PG, lo que provoca vasoconstricción, reducción del gasto cardiaco y empeoramiento de la insuficiencia cardiaca	altera la eficacia antihipertensiva. Por lo tanto, no es necesario tomar precauciones. Pero a dosis >2.4 mg/día interactuó con el 50% de los pacientes.
Penicilina G	El ASA prolonga la semivida de la bencilpenicilina	Es posible que compitan por la excreción tubular en los riñones	Esta interacción puede ser ventajosa
Benzobromarona	El ASA antagoniza los efectos uricosúricos	Desconocido	Los efectos uricosúricos disminuyeron de un 60% a un 48%
Bumetanida (diuréticos de asa)	Disminuye el efecto diurético	Un mecanismo probable se relaciona con la síntesis de PG renales que tiene lugar cuando los diuréticos del asa provocan la excreción de sodio. Si se bloquea la síntesis, el flujo sanguíneo renal y diurético	En el estudio se redujo la diuresis un 18%
Ginkgo biloba	Notificación aislada describe	Desconocido. El	Paciente de 70 años

<p>Heparina</p>	<p>hemorragia aislada del iris</p> <p>Aumenta el riesgo de hemorragias al doble</p>	<p>extracto contiene ginkgólido B , que es un potente inhibidor del factor activador de plaquetas, que se suma al papel antiplaquetario del ASA</p> <p>La heparina suprime los mecanismos de la coagulación y prolonga el tiempo de hemorragia. Cualquier hemorragia inducida por heparina se incrementa y prolonga</p>	<p>El uso concomitante es eficaz para prevenir las tromboembolias postoperatorias. Los riesgos y ventajas deben sopesarse con cuidado</p>
<p>Metotrexato</p>	<p>Aumenta la toxicidad del metotrexato que ha puesto en peligro la vida de algunos pacientes</p>	<p>Los AINE inhiben la síntesis de PG (PG<sub>2</sub>) y dan lugar a una disminución de la perfusión renal que podría provocar un aumento de las [séricas] del metotrexato, acompañado de una toxicidad mayor</p>	<p>Algunos pacientes han presentado toxicidad grave mientras que en algunos otros pacientes no se ha presentado</p>
<p>Anestésicos generales (midazolán, tiopental)</p>	<p>La inducción de anestesia con midazolán es más rápida y la</p>	<p>No es claro. Se sugiere que el ASA aumenta la cantidades de</p>	<p>Hay que estar alerta ante la necesidad de reducir la dosis</p>

	dosis de tiopental es menor en pacientes pretratados con ASA	midazolam y tiopental libres y activos en el plasma, ya que compiten por los lugares de unión de la albúmina plasmática	
Morfina	Parece aumentar la mioclonía ocasionada por dosis elevadas de morfina	Desconocido	Son necesarios estudios adicionales
Ácido nicotínico	Disminuye la reacción de rubefacción que se presenta con el ácido nicotínico, pero puede aumentar también sus [plasmáticas]	La razón más probable es que el ASA compite con el ácido nicotínico por su metabolismo hepático, de modo que disminuye su aclaramiento, y da lugar a un aumento de sus [ ]	Si se administra ASA para reducir la rubefacción inducida por ácido nicotínico, verificar que sus efectos no sean adversos
Nitroglicerina	Aumenta los efectos adversos de nitroglicerina (hipotensión y cefaleas). El uso de ASA a largo plazo parece reducir	Desconocido. Los inhibidores de PG sintetasa pueden suprimir los efectos vasodilatadores de la nitroglicerina mediante el bloqueo de la liberación de PG.	Los efectos antiplaquetarios del ASA y la nitroglicerina parecen ser aditivos

<p>Quinidina</p>	<p>los efectos vasodilatadores en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria</p> <p>Los tiempo de hemorragia aumentaron al doble o triple. Un paciente presento petequias y hemorragias digestivas</p>	<p>También, parece que, el ASA reduce el flujo sanguíneo hepático de modo que disminuye el metabolismo de la nitroglicerina, lo que aumenta sus efectos</p> <p>Se cree que es consecuencia de los efectos aditivos de ambos fármacos, para disminuir la agregación plaquetaria</p>	<p>Debe controlarse el, uso concomitante para evitar la producción de hemorragias</p>
<p>Ticlopidina</p>	<p>La ticlopidina aumenta los efectos antiagregantes del ASA</p>	<p>Desconocido</p>	<p>La utilización combinada aumenta los riesgos de hemorragia GI</p>
<p>Bloqueantes de los canales de calcio (Verapamilo)</p>	<p>Dos informes describen casos de hematomas anormales y tiempos de sangría prolongados</p>	<p>Puede ser que el verapamilo (como otros bloqueantes de los canales de calcio) inhiba la agregación plaquetaria, ya que interfiere en el paso del calcio a través de las</p>	<p>No es necesario evitar la administración concomitante de ambos fármacos a no ser que se observen claramente efectos adversos</p>



Vitamina C (ácido ascórbico)	El ASA reduce la absorción del ácido ascórbico en un tercio aproximadamente	membranas celulares  Desconocido	El ácido ascórbico no parece afectar las [séricas] de ASA
Zafirlukast	El ASA aumenta las [plasmáticas] del zafirlukast	Desconocido	Los fabricantes no sugieren modificar la dosis del zafirlukast

Abreviaturas: ASA= Acido Acetil Salicílico; [ ]=Concentración; CE= Corticoesteroides; GI= Gastrointestinal; AnC= Anhidra Carbónica; SNC= Sistema Nervioso Central; AINE= Anti Inflamatorios No Esteroideo; PG= Prostaglandina; PGA= Prostaglandina A; PGE=Prostaglandina E; IECA= Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina; COX= Ciclooxygenasa

<b>Interacciones con Ibuprofeno</b>	<b>Efectos</b>	<b>Mecanismo</b>	<b>Observaciones</b>
Alcohol	Parece no afectar la [alcohol] en sangre. Se describe un caso aislado de una insuficiencia renal aguda en una mujer	Desconocido. Se sugiere que el alcohol puede haber sensibilizado su sistema renal	
Antiácidos	El hidróxido de magnesio aumenta la absorción, no	Desconocido.	Si se requiere un efecto analgésico rápido puede utilizarse.

	ocurre lo mismo con el hidróxido de aluminio ni con la mezcla		
Colestiramina	La absorción del ibuprofeno en el intestino se reduce	La colestiramina es una resina de intercambio iónico destinada a unirse con los ácidos biliares, pero también a fármacos como el ibuprofeno	
Bloqueantes de los canales de calcio (amlopidino)	El ibuprofeno causa una ligera disminución del efecto antihipertensor	Desconocido	
Blacofeno	Un hombre presento toxicidad (confusión, desorientación, bradicardia, visión borrosa, hipotensión e hipotermia)	Parece que la toxicidad se debió a la acumulación del blacofeno a partir de la insuficiencia renal aguda inducida por ibuprofeno	No se dispone de información de interacciones con otros AINE, y no hay motivos para evitar el uso simultaneo
Tiazidas (hidroclorotiazida)	Provoca un aumento pequeño en la presión arterial. Puede provocar un	No se comprende. Las PG intervienen en la función renal cabria esperar que los AINE, que inhiben su síntesis,	Esta interacción es mínima

	aumento de peso y un paciente presento una reducción sensible de la función renal	tuvieran algún efecto sobre los diuréticos cuyos efectos dependen también de la actividad de las PG	
Beta bloqueantes (pindolol)	El ibuprofeno antagonizó el efecto antihipertensor	Se sugiere que inhibe la síntesis y liberación en la circulación de PG, a partir de la medula renal, que poseen un potente efecto dilatador de las arteriolas periféricas del organismo. En su ausencia, la presión arterial aumenta	
IECA (captopril)	Redujo la eficacia antihipertensiva	Se sugiere que las PG pueden estar implicadas en la acción hipotensora de los IECA y que los AINE, al inhibir la síntesis de las PG, se antagonizan los efectos de los IECA	Este efecto puede depender del estado de sodio y de la renina plasmática. Por lo tanto, no se da en todos los pacientes
Cipofibrato	Notificación aislada describe insuficiencia renal aguda y rabdomiolisis cuando se añadió	Los autores de la notificación postulan que el ibuprofeno desplazo al cipofibrato de sus lugares de unión, convirtiendo una	Es este un caso aislado, de modo que se desconoce su importancia general

	al paciente ibuprofeno	dosis segura en una dosis tóxica	
Glucósidos digitalices (digoxina)	En dos estudios publicados se observo que el ibuprofeno aumentaba las [séricas] de la digoxina	Desconocido	Los AINE pueden producir insuficiencia renal, afectar el aclaramiento renal de la digoxina e incrementar sus [séricas] a niveles tóxicos
Diuréticos de asa (furosemida)	Paciente desarrollo insuficiencia cardiaca congestiva con ascitis cuando se le administro 400 mg 3 veces/día de ibuprofeno	No esta claro. Un mecanismo se relaciona con la síntesis de PG renales cuando los diuréticos de asa provocan la excreción de sodio. Si esta síntesis se bloquea con AINE, el flujo sanguíneo renal y la diuresis se ven alterados	Es probable que los pacientes con mayor riesgo sean los ancianos con cirrosis, insuficiencia cardiaca y/o renal
Anticonvulsi- vos (fenitoina)	Informe aislado describe el caso de una mujer que desarrollo toxicidad después de empezar a	Desconocido	La fenitoína y el ibuprofeno han estado disponibles durante muchos años y este

	tomar 400 mg 4 veces/día de ibuprofeno		parece ser el único caso de interacción adversa
Anticoagulantes (warfarina)	La administración de 1800 mg/día de ibuprofeno prolongaba los tiempos de hemorragia y provocaba la aparición de hematuria y hematomas	Desconocido	Son casos aislados inexplicables. Tomar precauciones con todos los AINE, pues irritan la mucosa gástrica y ejercen acción sobre las plaquetas.
Carbonato de Litio	Aumenta las [séricas] del Litio (15 a 34%)	Desconocido. Se sugiere que los AINE interactúan por inhibición de la síntesis renal de PG (PG <sub>2</sub> ), disminuyendo el flujo sanguíneo renal así como la excreción renal del litio	Su relevancia clínica es escasa o nula
Metotrexato	Aumento de la toxicidad del metotrexato y modificación de su farmacocinética	Los AINE inhiben la síntesis de PG (PG <sub>2</sub> ) y dan lugar a una disminución de la perfusión renal que podría provocar un	Es aconsejable realizar pruebas de funcionamiento renal y hepático antes de la

		aumento de las [séricas] y una toxicidad mayor del metotrexato	administración concomitante de metotrexato y los AINE
Antagonistas H <sub>2</sub>	La cimetidina eleva las [séricas] máximas del ibuprofeno	Desconocido	Parece no tener importancia clínica.
Tacrina	Una notificación describe delirium en una mujer al añadir ibuprofeno al tratamiento	Desconocido	Es la única notificación de esta interacción
Tracolumus	Dos pacientes con trasplantes hepáticos desarrollaron insuficiencia renal aguda después de tomar ibuprofeno	Se sugiere que el ibuprofeno inhibe la producción de PG vasodilatadores de las que depende el flujo sanguíneo renal correcto	Si el mecanismo sugerido es correcto, posiblemente otros AINE podrían interaccionar de la misma manera

Abreviaturas: ASA= Acido Acetil Salicílico; [ ]=Concentración; CE= Corticoesteroides; GI= Gastrointestinal; AnC= Anhidra Carbónica; SNC= Sistema Nervioso Central; AINE= Anti Inflamatorios No Esteroideo; PG= Prostaglandina; PGA= Prostaglandina A; PGE=Prostaglandina E; IECA= Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina; COX= Ciclooxygenasa

<b>Interacciones con Naproxeno</b>	<b>Efectos</b>	<b>Mecanismo</b>	<b>Observaciones</b>
Amoxicilina	Informe aislado describe una nefritis intersticial aguda con síndrome nefrótico	Desconocido.	Único caso reportado y no parece necesario tomar precauciones
Antiácidos	El bicarbonato de sodio y el melox aumenta la velocidad y el grado de absorción, mientras que el aluminio y el magnesio tienen un efecto contrario	Desconocido. El Naproxeno es más soluble a medida que aumenta el pH, mientras que el magnesio y el aluminio pueden formar complejos menos solubles	Importancia clínica dudosa
Colestiramina	La colestiramina retrasa, pero no reduce, la absorción del Naproxeno	Desconocido.	El Naproxeno no se administro de forma crónica es necesario confirmar este hecho
Diazepam	Las [séricas] disminuyen, por lo que se retrasa la [máxima] y disminuye la cte.	Desconocido.	No se producen cambios de humor o de atención

	de absorción		
Alendronato	Aumenta el riesgo de producción de esofagitis grave	Desconocido	
Antagonistas H <sub>2</sub>	Se ha reportado que la ranitidina y la famotidina reducen la semivida del Naproxeno en un 40 a 50%	Desconocido	No parece tener importancia clínica
Beta bloqueantes (timolol, atenolol, propanolol)	En algunos pacientes se ha reportado disminución de los efectos antihipertensivos	Se sugiere que la liberación en la circulación de PG, a partir de la medula renal, que poseen un potente efecto dilatador de las arteriolas periféricas del organismo	Esta interacción es mínima o no se da
IECA	Esta combinación puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal	Tanto los AINE como los IECA solos pueden provocar insuficiencia renal. También, pueden provocar un deterioro adicional de la función renal utilizados conjuntamente	Aunque estas interacciones son poco frecuentes habría que inspeccionar la función renal periódicamente



Ciclosporina	En 11 pacientes se observo aumento de las [séricas] de creatinina y una disminución de la función renal	Si se utilizan los AINE, que inhiben la producción de PG en el riñón, los efectos nefrotoxicos de la ciclosporina se manifiestan	Parece que no es necesario evitar su uso concomitante, aunque debería controlarse bien la función renal
Quinolonas	Se han observado casos aislados de convulsiones y otras formas de toxicidad neurológica o erupciones cutáneas con el ciprofloxacino y naproxeno	No se conoce con exactitud	El riesgo es muy pequeño y hay pocas razones para que la mayoría de los pacientes tratados con quinolonas eviten los AINE
Clopidogrel	El laboratorio fabricante advierte de la posibilidad de hemorragias gastrointestinales	Desconocido	El laboratorio advierte de la posibilidad de la interacción
Diuréticos de asa	Los efectos antihipertensores y diuréticos de la furosemida pueden reducirse o incluso anularse	Un mecanismo se relaciona con la síntesis de PG renales, cuando los diuréticos de asa provocan la excreción de sodio. Si esta síntesis se bloquea con fármacos	Con frecuencia, no es necesario evitar el uso simultaneo, pero habría que comprobar los efectos y aumentar la dosis

		como los AINE, el flujo sanguíneo renal y la diuresis se alteran	de furosemida según sea necesario
Carbonato de Litio	Se han observado incrementos en las [séricas] y/o intoxicación en una cantidad escasa y variable	Una sugerencia, es que los AINE interactúan por inhibición de la síntesis renal de PG de modo que disminuye el flujo sanguíneo renal, así como la excreción renal de litio	La documentación de estos datos es variable y limitada
Metotrexato	Aumento de la toxicidad del metotrexato y modificación de su farmacocinética	Los AINE inhiben la síntesis de PG (PG <sub>2</sub> ) y dan lugar a una disminución de la perfusión renal que podría provocar un aumento de las [séricas] y una toxicidad mayor del metotrexato	Es aconsejable realizar pruebas de funcionamiento renal y hepático antes de la administración concomitante de metotrexato y los AINE

Abreviaturas: ASA= Acido Acetil Salicílico; [ ]=Concentración; CE= Corticoesteroides; GI= Gastrointestinal; AnC= Anhídrido Carbónico; SNC= Sistema Nervioso Central; AINE= Anti Inflamatorios No Esteroideo; PG= Prostaglandina; PGA= Prostaglandina A; PGE=Prostaglandina E; IECA= Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina; COX= Ciclooxygenasa

<b>Interacciones con Paracetamol</b>	<b>Efectos</b>	<b>Mecanismo</b>	<b>Observaciones</b>
Alcohol	Trastornos hepáticos graves, en ocasiones mortales, en alcohólicos y bebedores asiduos	El paracetamol se metaboliza en hígado a conjugados de sulfato y glucoronido no tóxicos. El alcohol en forma abundante estimula al citocromo P450, isoforma CYP2E1, lo cual produce metabolitos muy hepatotóxicos. Es posible que los alcohólicos sean más sensibles a una intoxicación por paracetamol durante la privación del alcohol porque, mientras están bebiendo, el alcohol compite con el fármaco por sus metabolitos e incluso los inhibe.	No parece existir riesgo en los bebedores ocasionales ni en los moderados
Analgésicos opiáceos	Retraso de los efectos analgésicos del paracetamol	Los analgésicos opiáceos retrasan el vaciado gástrico disminuyendo la absorción. La cantidad total absorbida no se ve afectada	No se tienen consecuencias clínicas importantes

Cimetidina	Afecta la farmacocinética del paracetamol	La administración de cimetidina 1 h antes disminuye la concentración salival máxima y la cte de absorción del paracetamol y el tiempo para alcanzar la [Máxima] y la semivida de eliminación estaban aumentados	
Anticolinergicos	Retraso de los efectos analgésicos del paracetamol	Los anticolinergicos pueden retrasar el vaciado gástrico disminuyendo la velocidad de absorción	Anticolinergicos: antiparkinsonianos, antidepressivos triciclicos, algunas fenotiazinas y antihistamínicos
Anticonceptivos orales o estrógenos conjugados	Disminución del efecto analgésico	Los anticonceptivos orales aumentan el metabolismo del paracetamol en el hígado, de modo que se elimina en el hígado con mayor rapidez	Se sugiere que se debe a la influencia de los progestagenos sobre la conjugación con glucoronido y con sulfato
Anticonvulsivos carbamazepina, fenitoína,	Disminución de los efectos del paracetamol. Dos informes aislados	Es debido al efecto que tienen los anticonvulsivos como inductores	Debe evitarse el uso prolongado del paracetamol

fenobarbital y primidona	con hepatotoxicidad	enzimáticos, por lo que aumenta su metabolismo y su eliminación. La IE hepática causada por el fenobarbital se tradujo en un aumento de los metabolitos hepatotóxicos del paracetamol	
Colestiramina	Posible disminución de los efectos del paracetamol	La colestiramina disminuye la absorción, probablemente porque se unen en intestino	Si se administra 1 h más tarde disminuye el contacto
Isoniazida	La toxicidad del paracetamol puede aumentar	Se cree que la isoniazida induce las enzimas oxidasas de función mixta (CYP2E1) tanto en el hígado como en los riñones, por lo que hay una mayor proporción de metabolitos tóxicos	Las dosis habituales diarias (4g) pueden no ser seguras
Metoclopramida	Efecto analgésico más rápido	Aumenta la velocidad de absorción y eleva su [plasmática] del paracetamol, seguramente porque la velocidad de vaciado	Esta es una interacción benéfica

		gástrico esta aumentado	
Probenecid	Reduce la eliminación del paracetamol	Se debe a la inhibición de la glucoronidación del paracetamol en el hígado	
Rifampicina o sulfinpirazona	Aumentan la eliminación del paracetamol	El aumento de la aclaración se debe al aumento del metabolismo en el hígado	Se incrementa el riesgo de sufrir daño hepático
Acarbosa	Estudios en ratas han demostrado que la acarbosa sola o combinada con alcohol pueden potenciar la hepatotoxicidad del paracetamol	Desconocido	No se sabe si esto tiene alguna relevancia en pacientes humanos
Anticoagulantes (acenocumarol, dicumarol, anisindiona, fenprocumón y warfarina)	Los efectos anticoagulantes aumentan minimamente. Se ha observado incidencia de hemorragia en la parte superior del tubo digestivo	Desconocido	El paracetamol suele ser más seguro que el ASA como analgésico en presencia de anticoagulantes

Alimentos	Un estudio en individuos sudafricanos concluyo que las comidas ricas en grasas reducían su absorción, mientras que las comidas ricas en fibra retrasaban más su absorción	Desconocido	No se ha determinado su importancia clínica
Diazepam	El paracetamol reduce la excreción del diazepam, pero las [séricas] se ven escasamente afectadas	Desconocido	No parece existir ninguna razón para evitar su uso
Diflunisal	El diflunisal aumenta las [séricas] del paracetamol	Desconocido	Su biodisponibilidad total no varia
Imatinib	En ensayos clínicos, un paciente tratado con paracetamol falleció por insuficiencia hepática aguda	Desconocido	El laboratorio recomienda evitar o restringir la utilización del paracetamol

Terfenadina	Notificación aislada describe la aparición de arritmia en hombre de edad avanzada	Una explicación sugiere que la sobredosis de paracetamol produjo grandes cantidades de un metabolito, que puede inhibir el metabolismo hepático de la terfenadina por la isoenzima CYP3A4, y dando lugar a la acumulación de los efectos carditoxicos	La dosis excesiva de paracetamol fue hasta de 1 g cada 2 h durante un periodo de 6 meses. Caso aislado y poco probable que tenga importancia general
Vacuna de la gripe	Parece reducir sus efectos adversos	Desconocido	No se afecta a la vacuna de la gripe y no existe razón para evitar su uso concomitante
Zidovudina	Evidencia limitada y sin confirmar sugiere que posiblemente aumente los efectos supresores medulares de la zidovudina. Un informe describe caso de hepatotoxicidad	Se desconoce. El paracetamol incrementa las [séricas] de la zidovudina, lo cual podría haber proporcionado una explicación para la aparente toxicidad	Es prudente controlar a cualquier paciente al que se les administre ambos fármacos



<b>Interacciones con Bicarbonato de sodio</b>	<b>Efectos</b>	<b>Mecanismo</b>	<b>Observaciones</b>
Acetazolamida	Aumenta el riesgo de desarrollar cálculos renales	Desconocido	Incluso a días alternos aumenta el riesgo
Anfetaminas	Disminuye la excreción de anfetaminas	Fármacos de naturaleza básica. Cuando el pH de la orina es básico, la mayoría de sus moléculas se encuentran no ionizadas y son reabsorbidas en túbulos renales	Riesgo de intoxicación por sobredosis
Bacampicilina	Disminuye su biodisponibilidad si aumenta el pH gástrico	Desconocido	No se ha confirmado este estudio
Cefuroxima, Cefpodoxima	Disminuyen la biodisponibilidad del antibiótico	Desconocido	Solo si se administra bicarbonato de sodio con ranitidina
Clorpropamida	Disminuye la respuesta a la clorpropamida	Cuando se alcaliniza la orina la semivida de la clorpropamida se	La respuesta aumenta cuando la orina se

Dietilcarbamazina (DC)	Los alcalinizantes reducen la excreción urinaria	<p>reduce y aumenta el tiempo de aclaramiento renal</p> <p>En orina alcalina la mayoría de DC se halla en forma no ionizada y, por tanto, se reabsorbe con facilidad en el riñón por difusión simple a través de la membrana lipídica.</p>	<p>acidifica</p> <p>no existe ninguna ventaja de alcalinizar la orina para utilizar menos dosis de DC</p>
Efedrina y pseudoefedrina	Toxicidad (temblores, ansiedad, insomnio, taquicardia) por retención de efedrina y pseudoefedrina	Fármacos de naturaleza básica que se excretan por vía renal. Si el pH es básico se encuentran principalmente en su forma no ionizada (LS). En consecuencia, quedan retenidas y se acumulan más moléculas de las que se eliminan	
Eritromicina	La actividad antimicrobiana de la eritromicina es máxima en orina alcalina	El pH de la orina no parece afectar la forma en que el riñón actúa sobre el antibiótico. Además, los cambios de ionización del	Es una interacción establecida que puede aprovecharse

		antibacteriano le permite introducirse en la célula bacteriana de un modo más efectivo	
Preparados con hierro	Disminuye la absorción de hierro	Es posible que los carbonatos causen la formación de complejos de hierro poco solubles	Separar todo lo posible su administración
Flecainida	Disminución de la eliminación de la flecainida	En la orina alcalina gran parte de la flecainida se halla en los túbulos renales en forma no ionizada	
Glibenclamida y glipizida	Aumenta la velocidad de absorción de los hipoglucemiantes	El aumento de pH gástrico incrementa la solubilidad y, por lo tanto, aumenta su absorción	No hay notificaciones de respuestas adversas en los diabéticos
Antimicóticos azólicos	Se reduce la absorción gastrointestinal	Los antimicóticos son bases poco solubles que deben ser transformadas por el estomago en un hidrocioruro soluble. La elevación del pH gástrico disminuye la solubilidad y su absorción.	Antimicóticos: ketoconazol, itraconazol y en menor grado el fluconazol

Carbonato de litio	Una ingestión alta en sodio puede impedir que se establezcan [séricas] suficientes de litio	Se ha sugerido la siguiente hipótesis. El túbulo proximal no distingue entre los iones de sodio y litio, y reabsorbe del 60-70% de la carga del filtrado. Cuando las [sodio] son altas, el volumen extracelular aumenta y tanto el sodio como el litio se excretan en vez de reabsorberse	Por el contrario la restricción de sodio puede causar un aumento de litio sérico hasta [tóxicas]
Metadona	Disminuye su eliminación	La metadona se excreta por metabolismo hepático y por orina. En solución alcalina la mayor parte del fármaco se halla en forma no ionizada, por lo cual se reabsorbe por los túbulos renales	
Metanamina	Sin efecto terapéutico de la metanamina	Antiséptico urinario que es eficaz a pH de 5.5. si la orina es alcalinizada se interfiere el paso de metanamina a formaldehído	Es una interacción que esta claramente contraindicada

Metotrexato	Aumenta la solubilidad del metotrexato en la orina, pero aumenta también su excreción	El metotrexato es más soluble en líquidos alcalinos. Por lo cual se utilizan alcalinizantes para prevenir la pp. del metotrexato, en los túbulos renales, lo que podría causar una lesión renal	La interacción se aprovecha para evitar toxicidad
Mexiletina	Aumentan las [plasmáticas] de la mexiletina	La mexiletina es un fármaco básico y aumenta su reabsorción renal cuando se halla en forma no ionizada en orina alcalina	Aunque no hay interacciones adversas reportadas, debe evitarse el empleo concomitante
Ciprofloxacino	La elevación del pH puede provocar cristaluria urinaria con sus consiguientes daños renales	Desconocido	No hay reportes de interacciones con otras quinolonas
Hidróxido de aluminio/ carbonato de calcio + leche	Un paciente presento nauseas, vomito, estreñimiento, poliuria y	La hipercalcemia se debió a la disminución de la excreción de calcio a causa de los álcalis absorbidos, al	Consumía 6 comprimidos por día + 2.5 l/día de leche para la dispepsia

	<p>olidipsia (síndrome de la leche), en un paciente que consumía grandes cantidades de leche</p>	<p>mismo tiempo que persistía una elevada ingesta de calcio (leche). El exceso de calcio aumenta la reabsorción de bicarbonato por los riñones</p>	<p>causada por una ulcera</p>
Quinidina	<p>el aumento del pH provoca retención de la quinidina con posibles efectos tóxicos</p>	<p>La quinidina se excreta en forma inalterada por riñón. En orina alcalina se halla en forma no ionizada por lo que se reabsorbe</p>	<p>Solo hay un caso publicado de interacción adversa y es con melox</p>
Rifampicina	<p>disminuye la absorción de la rifampicina</p>	<p>El aumento del pH reduce la disolución inhibiendo su absorción</p>	<p>2g de bicarbonato de sodio disminuye la excreción urinaria un 21%</p>
Tetraciclinas	<p>Las [séricas] y, por lo tanto, su eficacia terapéutica disminuye (hasta un 50%)</p>	<p>La solubilidad de las tetraciclinas es cien veces mayor a pH de 1 a 3 que a un pH de 5 a 6</p>	<p>interacción bien establecida. Importante separar la administración mas de 2 horas</p>

Abreviaturas: ASA= Acido Acetil Salicílico; [ ]=Concentración; CE= Corticoesteroides; GI= Gastrointestinal; AnC= Anhídrido Carbónico; SNC= Sistema Nervioso Central; AINE= Anti Inflamatorios No Esteroideo; PG= Prostaglandina; PGA= Prostaglandina A; PGE=Prostaglandina E; IECA= Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina; COX= Ciclooxygenasa

<b>Interacciones con Mg(OH)<sub>2</sub>/ Al(OH)<sub>3</sub></b>	<b>Efectos</b>	<b>Mecanismo</b>	<b>Observaciones</b>
Glucósidos digitálicos	Se ha sugerido que reducen la biodisponibilidad de la digoxina y digitoxina	Se sugiere que pueden adsorberse sobre las moléculas de antiácido y por eso no puede absorberse	Se recomienda separar la toma 1 o 2 h.
Alopurinol	En 3 pacientes sometidos a hemodiálisis se observó una disminución de los efectos del alopurinol al recibir antiácido a base de Al(OH)	Desconocido	La información puede limitarse a esta notificación. Se aconseja separar la admón. 3 h
Quinolonas	La [sérica] de las quinolonas pueden disminuir a valores por debajo de los terapéuticos	Se cree que ciertos grupos funcionales de las quinolonas forman quelatos insolubles en el interior del intestino	Interacciones bien establecidas. Son clínicamente importantes dependiendo de la quinolona
Beta bloqueantes	Disminución moderada de la absorción del atenolol, propanolol, sotalol y otros beta bloqueantes y, posiblemente un	Es posible que la disminución de la absorción guarde relación con un retraso en el vaciado gástrico, un retraso en la disolución debido a un aumento del pH	La documentación es limitada a dosis únicas o a estudios en animales que podrían ser relevantes desde

	ligero aumento de metoprolol	gástrico, o a la formación de complejos	el punto de vista clínico
Inhibidores de la transcriptasa inversa	Disminución de las [séricas] de atervedina y delavirdina	Desconocido	Separar la administración más de 1 h.
Azitromicina	Disminución de las [séricas] máximas	Desconocido	Separar la administración 1 h antes o 2 h después de un antiácido
Citratos o vitamina C	Pacientes con insuficiencia renal tratados con antiácidos a base de aluminio y citrato pueden presentar encefalopatía debido a un aumento de las [sanguíneas] del Aluminio	El citrato aumenta de forma pronunciada la absorción intestinal del aluminio. Es posible que se forme un complejo de citrato aluminio muy soluble	Es potencialmente mortal. Evitar estrictamente esta combinación
IECA	Reducen la absorción del captopril y fosinopril un tercio aproximadamente	No esta claro, es probable que se deba a un aumento del pH gástrico	Es poco probable que tenga importancia clínica. Separar la admón. mínimo 2 h.



Carbenoxolona	Existen datos sobre la posibilidad de que los antiácidos reduzcan sus efectos	Desconocido	No se ha evaluado hasta que grado se reduzcan los efectos antiulcerosos
Cefalosporinas	Disminuye la biodisponibilidad de la cefpodoxima proxetilo y el cefaclor	Desconocido	Administrar 2 h después de los antiácidos
Antagonistas H <sub>2</sub>	Es posible que los antiácidos disminuyan la absorción de los antagonistas H <sub>2</sub>	Se ha sugerido cambios del pH gástrico inducidos por el antiácido y un retraso de la motilidad gástrica	No hay datos sobre la disminución de los efectos antiulcerosos. Administrar antiácidos 1 o 2 h después
Fenotiazinas	Disminuyen las [séricas] de la clorpromazina	Las fenotiazinas quedan adsorbidas en los antiácidos lo que reduce su biodisponibilidad	Se recomienda administrar 1 o 2 h después
Tetraciclinas	Disminuyen las [séricas] y, por lo tanto, su eficacia terapéutica de las	Formación de quelatos, poco solubles, con los antiácidos. La solubilidad de las	Separar la administración de antiácidos 2 a 3 h o más

	tetraciclinas, incluso desaparecer	tetraciclinas es cien veces mayor a pH= 1 a 3 que a un pH= 5 a 6	
Benzodiazepinas (clordiazepodío, clorazepato y diazepam)	Se presentan cambios moderados en la velocidad de absorción de algunas benzodiazepinas	El retraso de la absorción se atribuye al efecto antiácido sobre el vaciamiento gástrico. El clorazepato necesita condiciones de acidez para activarse por hidrólisis y descarboxilación	No se han notificado interacciones adversas de importancia clínica
Diflunisal	Disminuyen la absorción del diflunisal hasta un 40%	Se ha sugerido la existencia de un proceso de adsorción	No se produce ninguna interacción si se toma con alimentos
Etambutol	Hidróxido de aluminio puede causar una ligera reducción de la absorción	Desconocido. El hidróxido de aluminio afecta el vaciado gástrico	Se recomienda separar su administración 1 o 2 h
Fenamatos	El hidróxido de magnesio acelera su absorción y el hidróxido de aluminio la retrasa	Desconocido	Se desconoce si se produce una interacción significativa
Fenitoína	Algunos estudios,	Desconocido	Se ha observado

	no todos, han demostrado que disminuyen las [séricas] de fenitoína		cierta pérdida del control de las crisis convulsivas. Separar su admón. 2 o 3 h
Fenoperidina	Un antiácido ha demostrado aumentar las [plasmáticas] de la fenoperidina por vía IV.	Una posible causa es que los cambios de pH gástrico alteran la secreción de la fenoperidina	Parece que se produce un aumento del efecto analgésico y depresor respiratorio de la fenoperidina
Preparados de Hierro	La absorción y respuesta hematológica del hierro pueden disminuir	Se considera que $\text{Al(OH)}_3$ precipita el hierro como hidróxido y los iones férricos pueden permanecer insertados en la red de cristales del $\text{Al(OH)}_3$	Para obtener una absorción máxima separar su admón. lo más posible
Antimicóticos Azólicos	Reduce la absorción gastrointestinal del ketoconazol	ketoconazol es base poco soluble que debe ser transformada por el ácido del estómago en un hidrocloreuro soluble	Tomar antiácidos 2 o 3 h antes o después del ketoconazol
Lanzoprazol	Pueden provocar una disminución moderada de la biodisponibilidad del lanzoprazol	Desconocido	Separar la administración 1 o 2 h

Hormonas tiroideas	Informe aislado describe una disminución de los efectos de la levotiroxina	Desconocido	Tomar atención a la posibilidad de aumentar la dosis si se prescribe conjuntamente un antiácido
Gemfibrocilo	Se puede reducir la absorción del gemfibrocilo	Se sugiere una posible adsorción por los antiácidos en el intestino	Administrar 1 o 2 h antes de los antiácidos
Hipoglucemiantes	Aumento de la velocidad de absorción de ciertos hipoglucemiantes	Es posible que aumento del pH gástrico incremente la solubilidad y por lo tanto su absorción	No hay notificaciones de RAM. Administrar 1 h antes que los antiácidos
Antipalúdicos	Disminuyen la absorción de los antipalúdicos	Los antiácidos adsorben a los antipalúdicos	Separar su admón. De 2 a 3 h
Indometacina	Alivian la irritación intestinal ocasionada por la indometacina, pero pueden disminuir su [séricas] hasta cierto punto	Estudios in vitro han mostrado que la indometacina puede ser adsorbida. Si bien, pueden existir otros antiácidos	Los laboratorios fabricantes recomiendan que se tome con alimentos, leche o algún antiácido para minimizar los efectos GI
Isoniacida	La absorción	El $\text{Al}(\text{OH})_3$ retrasa el	Administrar la

	intestinal de la isoniazida disminuye con $\text{Al(OH)}_3$	vaciado gástrico lo que ocasiona la retención de la isoniazida en el estomago, la cual se absorbe principalmente en el intestino	isoniazida 1 h antes que los antiácidos
Metronidazol	Ligera reducción de su absorción del metronidazol	Desconocido	Separar lo más posible su admón.
Nitrofurantoina	Es posible que la eficacia antibacteriana disminuya	Los antiácidos pueden, en mayor o menor grado, adsorber la nitrofurantoina en su superficie	Es necesario confirmar lo pocos informes
Alimentación enteral	Los antiácidos pueden interaccionar con la alimentación enteral, rica en proteínas dentro del esófago produciendo un tapón obstructivo	Parece que entre las proteínas y el aluminio se forma un complejo relativamente insoluble. Se espesa cuando disminuye el pH	Existe una interacción establecida y clínicamente importante que puede ocasionar la obstrucción de una sonda enteral o nasogástrica
Penicilamina	Disminuye la absorción intestinal de la penicilamina en un 30 a 40 %	La penicilamina forma quelatos poco solubles con los iones aluminio y magnesio	Interacción establecida de importancia clínica. Separar la admón. 2 h

Sulfonato de poliestireno sódico	Se puede dar lugar a una alcalosis metabólica	La reacción en intestino forma sulfonato de poliestireno magnésico y cloruro sódico. Por lo tanto no se neutralizan los iones dando lugar a una alcalosis	La admón. concomitante requiere precaución y seguimiento de las [séricas] de los electrolitos
Corticoesteroides	Disminuye la absorción de prednisona y prednisolona con dosis altas pero no con dosis pequeñas	No mencionado	Es necesario realizar más estudios para confirmar
Efedrinas	La alcalinización de la orina puede producir toxicidad por retención de efedrina y pseudoefedrina	Fármacos básicos que se excretan por vía renal. Si el pH es básico, las moléculas están en su forma no ionizada. En consecuencia, difunden libremente en sentido retrogrado hacia las células y se conserva	Aunque esta interacción esta bien establecida no se notifican demasiadas reacciones adversas
Quinidina	El aumento del pH urinario provoca retención de quinidina, con posibles efectos	Si el pH es básico, las moléculas están en su forma no ionizada. En consecuencia, difunden libremente en sentido	Aunque esta interacción esta bien establecida solo hay una notificación de

	tóxicos	retrogrado hacia las células y se conserva	reacción adversa
Quinina	Disminución de la absorción en animales	El $\text{Al}(\text{OH})_3$ enlentece el vaciado gástrico, reduciendo su absorción y, el $\text{Mg}(\text{OH})_2$ forma, además, un precipitado insoluble	No hay informes clínicos de reducción de los efectos terapéuticos
Rifampicina	La absorción de la rifampicina puede disminuir hasta una tercera parte	El aumento del pH reduce la disolución de la rifampicina inhibiendo su absorción. También los iones aluminio forman quelatos insolubles	Se desconoce la importancia clínica de esta reducción
Sulpirida	Disminuye la absorción de la sulpirida	Desconocido	Administrar la sulpirida 2 h después
Tracolumus	Disminuyen las [séricas] del tracolumus	La disminución en la concentración se debe a una degradación provocada por el pH	Separar la admón. 2 h
Tocainida	La elevación del pH urinario reducen moderadamente la eliminación de la tocinida	La tocinida es una base débil, de modo que la eliminación por orina se ve afectada por el pH	Aunque la interacción esta bien establecida no existen reacciones adversas

Abreviaturas: ASA= Acido Acetil Salicílico; [ ]=Concentración; CE= Corticoesteroides; GI= Gastrointestinal; AnC= Anhídrido Carbónico; SNC= Sistema Nervioso Central; AINE= Anti Inflamatorios No Esteroideo; PG= Prostaglandina; PGA= Prostaglandina A; PGE=Prostaglandina E; IECA= Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina; COX= Ciclooxygenasa

<b>Interacciones con Antagonistas H<sub>2</sub></b>	<b>Efectos</b>	<b>Mecanismo</b>	<b>Observaciones</b>
AINE	Cambios modestos y sin importancia clínica	Desconocido	Protegen a la mucosa gástrica
Alcohol	Se ha observado que las [sericas] de alcohol en sangre puede aumentar	Los antagonistas H <sub>2</sub> inhiben la actividad del alcohol deshidrogenasa en la mucosa gástrica. Una mayor cantidad de alcohol pasa sin metabolizar a la circulación	Hay resultados divergentes y contradictorios que muestran que esta interacción no esta demostrada
Antiácidos	Es posible que la absorción de antagonistas H <sub>2</sub> disminuya hasta cierto punto	Se han sugerido cambios en el pH gástrico inducidos por el antiácido y retraso en la motilidad gástrica	Interacciones no establecidas y, no hay datos sobre la disminución de los efectos antiulcerosos
Anticoagulantes (AC)	Se han descrito hemorragias en un cierto número de casos	Desconocido	La famotidina y la ranitidina no suelen interactuar con los AC.



			Controlar su utilización debido a casos raros de aparición de hemorragias
Benzodiazepinas (BD)	La ranitidina puede aumentar ligeramente la biodisponibilidad del triazolam y otras BD	Hay indicios de que la ranitidina aumenta la absorción debido a los cambios del pH gástrico	Seria prudente tomar precauciones
Bloqueantes de los canales de calcio	La ranitidina interacciona minimamente. La famotidina puede reducir la actividad cardiaca	Incremento de la biodisponibilidad al disminuir la acidez gástrica	Tomar precauciones en personas de edad avanzada y con insuficiencia cardiaca.
Cefalosporinas	La famotidina reducen la biodisponibilidad de la cefpodoxima, La ranitidina reducen la biodisponibilidad de la cefuroxima	Desconocido	No parece ser necesario tomar precauciones
Ciclosporina	Informes son inconsistentes. Pueden aumentar o no las [séricas]	El mecanismo no es claro debido a la incongruencia de los informes	Carece de un fundamento sólido evitar el uso concomitante,

	de la ciclosporina. Casos aislados de trombocitopenia y hepatotoxicidad con la ranitidina		aunque se recomienda realizar un buen control
Dispiridamol	La elevación del pH gástrico reducen significativamente la biodisponibilidad del dispiridamol	El dispiridamol es muy soluble con valores de pH bajos y casi insoluble con un pH neutro	Se necesitan más estudios para ver si esta interacción es clínicamente relevante
Antimicóticos azólicos	La ranitidina disminuye la absorción gastrointestinal del ketoconazol y el itraconazol	Son bases poco solubles. Los fármacos que reducen la secreción gástrica y elevan el pH disminuyen la disolución y absorción	El fluconazol es un antimicótico alternativo que interacciona escasamente con estos antagonistas
Quinidina	Las [séricas] de la quinidina pueden aumentar. Caso aislado de bigeminismo ventricular en un paciente que tomaba quinidina y ranitidina	Desconocido	Existen dudas al respecto de este caso
Quinolonas	La famotidina	Desconocido. Parece	Estas

	reduce las [séricas] del norfloxacino. La ranitidina disminuye la absorción del enoxacino	estar relacionado con los cambios del pH gástrico	interacciones parecen no ser clínicamente importantes
Nicotina	La curación de úlceras duodenales es más difícil en fumadores, y hay probabilidades de recidiva. La ranitidina disminuye el aclaramiento de la nicotina, y fumar disminuye las [plasmáticas] de la ranitidina	Una posible razón es que fumar disminuye las [plasmáticas] de la ranitidina después de la obtención de [máximas]	Alentar a dejar de fumar a los pacientes con úlceras. Si hay fracaso, la utilización de un antagonista H <sub>2</sub> ayuda a reducir el hábito, porque mantiene las [nicotina] con un menor número de cigarrillos
Tolazolina	La ranitidina puede reducir o anular el efecto de vasodilatador pulmonar en niños	La tolazolina dilata el sistema vascular pulmonar mediante la estimulación de los receptores H <sub>1</sub> y H <sub>2</sub> . La ranitidina bloquea los receptores H <sub>2</sub> .	Esta interacción puede limitarse en niños. Otros antagonistas se comporten de modo parecido
Triamtereno	La ranitidina reduce la	Se debe a la reducción del metabolismo	La importancia clínica no esta

	absorción y los efectos diuréticos	hepático y de la excreción renal causada por antagonistas H <sub>2</sub>	clara
--	------------------------------------	--	-------

Abreviaturas: ASA= Acido Acetil Salicílico; [ ]=Concentración; CE= Corticoesteroides; GI= Gastrointestinal; AnC= Anhídrido Carbónico; SNC= Sistema Nervioso Central; AINE= Anti Inflamatorios No Esteroideo; PG= Prostaglandina; PGA= Prostaglandina A; PGE=Prostaglandina E; IECA= Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina; COX= Ciclooxygenasa

<b>Interacciones con Omeprazol</b>	<b>Efecto</b>	<b>Mecanismo</b>	<b>Observaciones</b>
Anticoagulantes	El omeprazol suele causar un pequeño aumento de los efectos anticoagulantes en Warfarina y Acenocumarol	Posiblemente el omeprazol inhiba moderadamente el metabolismo hepático de los anticoagulantes orales de un modo estereoselectivo	Raras ocasiones y de modo impredecible tienen lugar interacciones más acentuadas
Benzodiazepinas (BD) Triazolam, lorazepam, flurazepam	Pacientes que tomaban BD presentaron dificultades para caminar cuando se les administró omeprazol. Otro paciente presentó tambaleo y sedación	El omeprazol inhibe el metabolismo del diazepam a causa de su acción sobre la isoenzima CYP3A. Esto determinaría una acumulación del diazepam y sus efectos	Información limitada. Se sugiere a pacientes que se les administra conjuntamente, controlarse ante cualquier aumento
Disulfiram	Notificación describe	Se desconoce. El omeprazol habría	Es la primera y única notificación

	confusión, estado catatónico, rigidez muscular y trismo en paciente tratado con disulfiram y omeprazol	permitido la acumulación de uno de los metabolitos del disulfiram responsable de los efectos	de esta interacción
Ciclosporina	Se describen dos informes con aumento al doble en [ciclosporina], y disminución de más de la mitad en el otro	No se comprende	Generalmente no se produce ninguna interacción
Cilostazol	Aumenta las [séricas] del cilostazol	Probablemente porque el omeprazol inhibe la isoenzima CYP2C19	El fabricante sugiere reducir la dosis a la mitad
Anti-infecciosos (Ai) Claritromicina, Amoxicilina y Bacampicilina	La admón. de omeprazol con estos Ai aumentan las [séricas] del omeprazol y de los antibióticos	Debido al efecto inhibidor sobre el metabolismo de la isoenzima CYP3A4	Interacción valiosa en la erradicación de <i>Helicobacter pylori</i>
Dicitrato bismutato tripotásico (TBD)	Aumento indeseable de la absorción del bismuto, el cual se acerca a su índice tóxico	No mencionado	El laboratorio indica que no se administre omeprazol 30 min. Antes o después.

Antimicóticos azólicos	Reducen la biodisponibilidad del ketoconazol y el itraconazol	Los antimicóticos azólicos son bases muy poco solubles, los cuales deben transformarse mediante los ácidos grasos en un hidrocloreuro soluble	Distanciar la admón. no es eficaz debido al efecto prolongado del omeprazol. Utilizar fluconazol que no se altera por omeprazol
Indinavir	Un estudio en 8 individuos mostró que la mitad de ellos manifiesto un descenso en las [plasmáticas] del indinavir	Debido a la inhibición de isoenzimas del citocromo P450	Se sugiere que se modifique la dosificación según sea el caso
Metotrexato	Dos publicaciones describen una disminución en la reducción del metotrexato	Se sugiere que el omeprazol inhibe la actividad de un mecanismo renal dependiente de hidrogeniones del que el metotrexato depende para su excreción	Pantoprazol o ranitidina son una alternativa. Otro estudio sugirió que el aumento en las [metotrexato] no se debe al omeprazol
Proguanil	El omeprazol disminuye la producción del metabolito activo	El aumento del pH gástrico conduce a un incremento de la absorción del proguanil	La consecuencia en el descenso puede conducir a una profilaxis insuficiente frente

			al paludismo
--	--	--	--------------

Abreviaturas: ASA= Acido Acetil Salicílico; [ ]=Concentración; CE= Corticoesteroides; GI= Gastrointestinal; AnC= Anhídrido Carbónico; SNC= Sistema Nervioso Central; AINE= Anti Inflamatorios No Esteroideo; PG= Prostaglandina; PGA= Prostaglandina A; PGE=Prostaglandina E; IECA= Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina; COX= Ciclooxigenasa

## **4.2 REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS**

### **4.2.1 REACCIONES ADVERSAS DE LOS AINE**

Además de que comparten muchas propiedades terapéuticas, también existe una multitud de reacciones adversas que son comunes para todos los inhibidores de la ciclooxigenasa, las cuales varían en mayor o menor grado y dependen del tipo de fármaco, la dosis, el tiempo de duración y la susceptibilidad de cada paciente.

Las RAM mas comunes para los AINE son las afecciones gastrointestinales, las que afectan el funcionamiento del riñón (principalmente en sujetos con situaciones patológicas), las que afectan el equilibrio ácido-base, las reacciones de hipersensibilidad y las reacciones hematológicas.

#### **ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (ASPIRINA)**

La aspirina esta presente en el 40% de todas las intoxicaciones por fármacos.  
(28)

El principal efecto adverso a dosis normales es el malestar gástrico, que puede llegar a causar efectos mayores como úlceras gástricas y duodenales. (37),  
(38)

Efectos tóxicos en intestino delgado: fatiga, dispnea, melenas, anemia, dolor abdominal, úlcera y fibrosis submucosal.

Efectos tóxicos en intestino grueso: sangrado rectal, ulceración del colon alto y flexión hepática, perdida de peso, fiebre, sudoración nocturna, anemia, colitis, diarrea, inflamación de la mucosa, sangrado diverticular y hipoalbuminemia.  
(39)



Este efecto se debe a una rápida desacetilación de la aspirina a salicilatos, los cuales son tóxicos para la célula y también para el epitelio gástrico ya que provocan necrosis del mismo. (40)

Otro mecanismo que se menciona es que el déficit de ATP inhibe la síntesis de mucopolisacáridos y mucopéptidos lo cual contribuye a los fenómenos erosivos de la mucosa gástrica. (28)

El riñón aumenta el incremento de PG que desempeñan un papel fundamental para asegurar una velocidad de filtración y flujo sanguíneo renal adecuado.

El efecto de la aspirina en pacientes normales es desdeñable, pero en pacientes con situaciones patológicas, como hipotensión, glomérulo nefritis, insuficiencia cardiaca congestiva cirrosis hepática, etc., pueden desencadenar diversas nefropatías de carácter agudo como: síndrome nefrótico, nefritis intersticial aguda, necrosis tubular aguda, vasculitis o estados de hipoperfusión renal. (28)

A concentraciones altas estimulan directamente el centro respiratorio, por lo que aumenta la ventilación y disminuye el potencial de  $\text{CO}_2$ , favoreciendo la aparición de una alcalosis respiratoria. Como compensación aumenta la eliminación renal de  $\text{HCO}_3$  lo que aumenta el consumo de  $\text{O}_2$  de la producción de  $\text{CO}_2$  y de metabolitos ácidos (pirúvico y láctico), lo cual tiende a producir acidosis metabólica y respiratoria. (41)

Alteraciones electrolíticas. Se produce una pérdida significativa de  $\text{K}^+$  como resultado de: a) vómitos, secundarios a la estimulación de la zona quimiorreceptora gatillo; b) aumento de la excreción renal de  $\text{Na}^+$ , bicarbonato y  $\text{K}^+$  como respuesta compensora a la alcalosis respiratoria; aumento de la permeabilidad de los túbulos renales; d) acumulación intracelular de  $\text{Na}^+$  y agua, y e) inhibición del sistema de transporte activo. (41)

Las reacciones de hipersensibilidad pueden ser de carácter alérgico, que son raras, de mecanismo inmunológico con anticuerpos o linfocitos sensibilizados;

o de carácter pseudo alérgico, mas frecuentes, relacionadas probablemente con la inhibición de PG en conexión con una sensibilización individual especial. (27)

La hipersensibilidad por ASA afecta al 0.9 % de la población y al 4.3 % de los pacientes asmáticos. Las reacciones broncospáticas son las más probables en pacientes con la tríada asma, alergias y pólipos nasales. Angioedema y urticaria (la frecuencia varia del 0.2 al 0.7%) se presentan en pacientes con antecedentes de angioedema y urticaria idiopática recurrente. (27), (28), (42)

Un estudio determinó la prevalencia que tienen los medicamentos OTC para inducir asma mediante provocación oral en adultos sensibilizados; aspirina 21%, ibuprofeno 98%, naproxeno 100% y paracetamol 7%. (43)

Las erupciones cutáneas pueden ser eritematosas, eccematoides, escarlatiniformes, descamativas o acneiforme pustular. (27)

Dosis altas de aspirina pueden provocar el síndrome de salicilismo con la siguiente sintomatología: cefalea, vértigo, tinitus, trastornos auditivos y visuales, náuseas, vómitos y confusión mental. (37)

Edema pulmonar y cerebral. Los salicilatos aumentan la permeabilidad capilar pulmonar y de la barrera hematoencefálica por mecanismos desconocidos. (41)

Dosis de 1-2 g/día aumentan las concentraciones de ácido úrico, mientras que concentraciones de 4-5 g/día disminuyen la concentración de ácido úrico. (40)

Con dosis tóxicas puede ocurrir intolerancia a la glucosa y puede haber cardiotoxicidad. (37)

Dosis altas inhibe la agregación plaquetaria y la síntesis de protombina provocando petequias y hemorragias. Por lo que esta contraindicado en pacientes con hemofilia. (27), (37)

La aspirina esta contraindicado en niños menores de 12 años que cursen procesos virales o enfermedades febriles agudas, ya que se le ha asociado con el síndrome de Reye (una degeneración grasa visceral con encefalopatía). (44), (45)

Se ha observado casos de hemorragia intracerebral en pacientes que consumen dosis mayores a 1225 mg/semana para prevenir enfermedades cardiovasculares. (46)

Un estudio reporta que el uso prolongado de aspirina puede incrementar el riesgo de tener cáncer pancreático. (47)

El consumo prolongado de aspirina durante el último trimestre es peligroso para la madre y el feto, se ha asociado a gestaciones prolongadas, muerte o lesión fetal y aumento del riesgo de hemorragias maternas y fetales y constricción o cierre prematuro del conducto arterioso. (27)

Puede producirse déficit de calcio y, también, pueden aparecer rabdomiolisis aisladas. (41)

## **IBUPROFENO**

Aunque todos los AINE presentan casi la misma gama de efectos adversos, algunos son mejor tolerados por el organismo. Entre los cuales tenemos a los derivados del ácido propiónico: el ibuprofeno y el naproxeno

Las dosis altas y prolongadas de ibuprofeno pueden provocar irritación gástrica (aunque en menor frecuencia que la aspirina) con dispepsias, erosiones y ulceraciones GI. (48)

Alteraciones neurológicas. Sedación somnolencia, mareo y cefalea. (27)

Contraindicado en individuos con pólipos nasales, angioedema y reactividad broncospática a la aspirina. (40)

Los efectos hematológicos graves incluyen agranulocitosis y anemia aplásica. También aumentan el tiempo de hemorragia por exceso de actividad antiagregante plaquetaria. (48)

Alteraciones renales. Incluyen insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial y el síndrome nefrótico aunque ocurren ocasionalmente. Estas reacciones adversas son menos frecuentes en ibuprofeno y naproxeno que en la aspirina. (37)

Las reacciones de hipersensibilidad incluyen alergias (urticaria, erupciones dérmicas, exantema y prurito), encefalopatía transitoria (se presentó en pacientes con desordenes del tejido conectivo) y reacciones fotoinducidas (fototoxicidad). (40)

Meningitis aséptica principalmente en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Se piensa que es un proceso de hipersensibilidad tipo I. (40)

Los efectos hematopoyéticos y hepáticos son poco frecuentes. (27)

Acidosis metabólica. Solo se presenta con grandes dosis de ibuprofeno y en algunas complicaciones como: daño renal agudo, hipertensión, sangrado intestinal y daño respiratorio. (40)

## **NAPROXENO**

Lesiones gastrointestinales. Dispepsias leves y pirosis hasta náuseas, vómitos, dolor abdominal y hemorragia gástrica. Los efectos tóxicos en intestino pueden provocar: proctitis, colitis granulomatosa, melenas, úlceras, fibrosis submucosal, dolor abdominal y distensión, inflamación aguda de la mucosa rectal, pancolitis, colitis eosinofílica, complicaciones de enfermedad diverticular, peritonitis, diarrea, pérdida de peso, anemia por deficiencia de hierro, sangrados crónicos, hipoalbuminemia y deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>. (20)

Efectos sobre SNC: somnolencia, cefaleas, mareos, fatiga, pérdida de la audición, fatiga, depresión y ototoxicidad. (40)

Al igual que el ibuprofeno puede causar las mismas reacciones de hipersensibilidad, en el funcionamiento renal, en la hemostasia (raramente producen agranulocitosis y trombocitopenia), raramente se produce ictericia. Las reacciones fotosensibilidad se presentan principalmente en niños menores de 4 años y que han sido expuestos a luz UV. (27), (40)

Se debe tener precaución en pacientes a los que se les ha restringido la ingesta de sodio. (27)

## **PARACETAMOL**

Alteraciones hepáticas. Se debe a la actividad de su metabolito reactivo N-acetilbenzoquinoneimida que, cuando el glutatión hepático se ha consumido en un 70 a 80% y ya no puede fijarlo, reacciona con aminoácidos de proteínas hepáticas y producir hepatotoxicidad e incluso necrosis hepática, a veces complicado con lesiones renales, cardíacas y pancreáticas agudas. (27)

Dosis de 10 a 15g en adulto pueden ser mortales, pero también se ha descrito lesión hepática tras ingestión crónica de 5 a 8 g/día durante varias semanas o 3 a 4 g/día durante un año. Los niños al parecer son algo menos susceptibles a la toxicidad que los adultos. (27), (37)

Alteraciones GI. Al igual que todos los AINE puede producir la misma gama de efectos adversos en el tubo digestivo que el ASA. Los cuales varían desde dispepsias leves hasta ulceración gástrica o duodenal, incluso con hemorragia. La tolerancia digestiva es mejor que los derivados del ácido propiónico y constituye una alternativa analgésica. (28)

Alteraciones renales. Nefritis crónica intersticial, pielonefritis, necrosis tubular y necrosis papilar. El daño renal se puede dar aun en ausencia de daño hepático.

Alteraciones hematológicas. Aunque rara vez aparecen se pueden producir, desde neutropenia hasta pancitopenia.

Reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones alérgicas son raras y pueden provocar congestión nasal, prurito, salpullido que pueden ser eritematosos o maculopapulares, urticaria, angioedema y enrojecimiento. (40), (48)

La intoxicación aguda puede causar metahemoglobinemia, con cianosis y depresión respiratoria y cardíaca en casos graves. (37)

Reacciones teratogénicas y embriogénicas. En humanos se ha demostrado que el acetaminofen puede producir polihidramnios, daño renal neonatal y muerte fetal en cualquier trimestre del embarazo. (40)

## **4.2.2 REACCIONES ADVERSAS DE ANTIÁCIDOS Y ANTISEGREGANTES DE ÁCIDO**

### **OMEPRAZOL**

Los efectos adversos dependen en gran medida de la edad del paciente y de la dosis. Entre los más comunes se encuentran diarrea, náuseas, vómitos, erupciones cutáneas, dolor de cabeza y dolor abdominal. (28)

Se han presentado otros efectos en el SNC tales como letargo, disminución de la conciencia, confusión, agitación y alucinaciones; los cuales son reversibles al suspender la medicación. (49)

La mayor preocupación es la hipergastrinemia que desarrolla el 5-10% de las personas. La gastrina es un factor trófico para células epiteliales y hay una preocupación teórica de que los aumentos de gastrina pueden favorecer el crecimiento de diferentes clases de neoplasias en el tubo digestivo. En ratas que reciben a largo plazo inhibidores de la bomba de protones, se ha observado hiperplasia de células parecidas a enterocromafines, y tumores carcinoides gástricos; esto ha suscitado preocupación acerca de la posibilidad de complicaciones similares en seres humanos. (6)

Se han descrito la existencia de un pequeño porcentaje de sujetos en el que el metabolismo hepático está prolongado en forma sustancial, probablemente como consecuencia de una alteración hereditaria de la isoenzima CYP2C19 encargada de su metabolización. (27)

En un estudio a 3386 personas de 25 a 85 años para ver si el omeprazol desarrolla ginecomastia una sola persona lo presentó. (50)

Efectos sobre el sistema inmune. Existe la posibilidad de que el omeprazol y la ranitidina puedan causar algunos desórdenes en el músculo esquelético, como son las poliartralgias, sin haber tenido antecedentes de artritis reumatoide. El

comité consultivo de las RAM en Suecia ha reportado que el dolor de cabeza ha sido en algunas ocasiones acompañado por mialgias y artralgias. (51), (52)

El uso por periodos largos de omeprazol puede predisponer a infecciones bacterianas y virales que son sensibles al ácido gástrico como *Campylobacter* y que pueden colonizar el estomago. (53), (54)

Se ha reportado que con el uso de altas dosis de omeprazol pueden haber daño ocular como neuropatía isquémica anterior ocular, disminución aguda de la visión y visión borrosa. (55)

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

Desarrollo de tolerancia. Existen casos en los que su efectividad antisecretora disminuye con el uso prolongado con antagonistas H<sub>2</sub>. Se sugiere que el bloqueo continuado del receptor H<sub>2</sub> desencadena un doble efecto: 1) sensibilización de otros mecanismos estimulantes de la producción ácida independientes de la acción secretagoga de la histamina (reflejos colinérgicos vágales o actuación de la gastrina), y 2) desensibilización de los mecanismos inhibitorios de la producción de H<sup>+</sup>, en particular los mediados por la somatostatina.

Hipersecreción ácida de rebote. La interrupción súbita de la medicación induce cierto grado de hipersecreción ácida de rebote, sobre todo la nocturna. Se ha argumentado la existencia de una sensibilización tanto de los receptores H<sub>2</sub> como de los mecanismos estimulantes de la secreción ácida, especialmente la gastrina. (27)

Efectos sobre el SNC. Las manifestaciones más frecuentes son cefalea, delirio, psicosis, confusión, desorientación, alucinaciones, hostilidad, irritabilidad, agitación u otros cambios en el estado mental. Estas alteraciones se observan con todos los antihistamínicos y probablemente reflejan el paso de la barrera hematoencefálica y su interacción con receptores histaminérgicos cerebrales. (6)



Otros efectos. La utilización de ranitidina y famotidina se ha relacionado con neutropenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia. Los trastornos son casi siempre reversibles y se presentan en sujetos con patologías coexistentes que reciben medicación concomitante. En pacientes con trasplantes de medula ósea se deben extremar precauciones, pues se ha descrito un 5 % de casos de mielosupresión tras la administración de ranitidina. (27)

Efectos comunes son la diarrea, fatiga, estreñimiento y dolor muscular. (28)

Los antagonistas H<sub>2</sub> se han vinculado con un incremento de los niveles plasmáticos de transaminasas y bilirrubinas, sobre todo tras la administración intravenosa.

Todos los antagonistas H<sub>2</sub> pueden causar pequeños aumentos de creatinina plasmática. (27)

Dosis altas de ranitidina generalmente utilizadas en el tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison, se han asociado a un incremento en la secreción de prolactina, con aparición de síntomas como galactorrea en mujeres y ginecomastia en hombres. (50)

Efectos sobre el sistema inmune. Al igual que el omeprazol los antagonistas H<sub>2</sub> pueden aumentar el riesgo de desarrollar infecciones bacterianas y virales. También de desarrollar polialtralgias, como meningitis aséptica. El mecanismo es desconocido pero se han reportado varios casos con enfermedades del tejido conectivo. (56), (57)

Los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> cruzan la placenta y se excretan en la leche materna. Aunque no han mostrado vinculo con riesgo teratógeno importante, se debe tener precaución en su uso durante el embarazo. (6)

## ANTIÁCIDOS

Efectos GI. Los trastornos de la motilidad GI son los mas comunes, destacando la acción astringente cuando el componente mayoritario es aluminio y el efecto laxante cuando predomina el magnesio, el cual, forma sales no absorbibles con diferentes aniones en el tubo digestivo, que origina procesos diarreicos como consecuencia del efecto osmótico.

Obscurecimiento de las heces y la lengua por el subsalicilato de bismuto.

Efectos sobre SNC. La encefalopatía toxica por bismuto descrita cuando se ingieren otros compuestos del metal a dosis elevadas. (27)

El exceso de bicarbonato sódico da lugar a alcalosis metabólica con alcalinización de la orina. Puede inducir distensión abdominal y flatulencia debido a la rápida producción de dióxido de carbono.

El carbonato de calcio reacciona con el ácido clorhídrico originando cloruro de calcio, el cual se convierte en sales insolubles responsables del estreñimiento, y el dióxido de carbono que induce distensión abdominal y estreñimiento. También puede inducir hipercalcemia debido a la formación de sales insolubles con los iones fosfato presentes en el tubo digestivo. (28)

Cuando se administran dosis grandes de bicarbonato de sodio o carbonato de calcio, o de ambos, con leche o crema, sobreviene muchas veces el síndrome de leche y álcalis, que aparece por grandes cantidades de  $\text{Ca}^{2+}$  y álcalis absorbibles; los efectos constan de hipercalcemia, secreción reducida de hormona paratifoidea, retención de fosfato, precipitación de sales de  $\text{Ca}^{2+}$  en los riñones, e insuficiencia renal. (6)

## V. ANALISIS DE RESULTADOS

En este estudio se hizo una revisión de los dos principales grupos de fármacos de venta libre, los AINE y los fármacos empleados en las enfermedades ácido-pépticas, sin dejar de ser menos importantes otros grupos muy utilizados en México como lo son: medicamentos antigripales, los cuales aumentan enormemente su consumo en época invernal y contienen una gran variedad de principios activos, (antitusivos, analgésicos-antipiréticos, descongestivos y antihistamínicos) expectorantes, antitusivos, suplementos vitamínicos y nutricionales, los cuales tienen una gran publicidad por radio y televisión pero, también, se ha informado en publicaciones científicas que el uso inadecuado puede causar serios problemas en la salud, y otros fármacos como los antimicóticos tópicos que son más seguros pero pueden causar reacciones de hipersensibilidad y tolerancia.

Las IF reportadas en este estudio dependen principalmente de factores que predisponen a los pacientes con un posible riesgo para su salud. Entre las cuales tenemos:

- a) Utilización de dos o más medicamentos. Muchos pacientes están bajo tratamiento médico con más de un fármaco y para aliviar molestias menores utilizan medicamentos OTC, desconociendo totalmente los posibles efectos que les pueda causar.
- b) El paciente no menciona al médico si está bajo otro tratamiento o muchas veces cree que los medicamentos de venta libre no son medicamentos.
- c) desconocimiento por parte del médico y del farmacéutico de las posibles interacciones medicamentosas.
- d) Las farmacias no cuentan con personal calificado, farmacéuticos o médicos, que puedan guiar a los consumidores de cómo utilizar adecuadamente los medicamentos de venta libre y cuáles son los posibles riesgos que puedan tener si están utilizando otros medicamentos.

e) Alteraciones en el funcionamiento renal o hepático, principalmente en adultos mayores o niños, que puede traer consigo la acumulación de un fármaco y, por lo tanto, seguir interaccionando con otro fármaco aumentando o disminuyendo sus efectos terapéuticos.

Entre los riesgos potenciales más comunes encontrados para los AINE se encuentran la automedicación de más de un AINE aumentando así el riesgo de sufrir hemorragias gastrointestinales.

Interacciones medicamentosas que pueden tener con los antiácidos, ya que los AINE son dependientes del pH y el aumento hace que estén más ionizados y disminuya su concentración disminuyendo así su efecto terapéutico.

El uso conjunto con anticoagulantes prolonga los tiempos de hemorragia y también aumentan las lesiones gastrointestinales, principalmente con el ASA. El ginkgo biloba, la quinidina, ticlopidina también son potentes activadores de plaquetas que se suma al papel antiplaquetario.

Otros medicamentos que pueden aumentar el riesgo de lesiones gastrointestinales y de hemorragia principalmente porque aumentan el aclaramiento renal de estos fármacos o por que inhiben la agregación plaquetaria son: corticoesteroides, quinidina, ticlopidina, los bloqueantes de los canales de calcio con el ASA y naproxeno con clopidogrel.

Entre los fármacos que pueden antagonizar los efectos de los AINE por interferencia en túbulos renales o por tener el mismo sitio receptor están los siguientes: ASA con fenilbutazona, probenecid, sulfinpirazona y benzobromarona. Ibuprofeno y naproxeno con colestiramina, naproxeno con ranitidina, famotidina (algunos estudios han reportado que disminuye la semivida del naproxeno en un 40 a 50 %) y diazepam.

Los anticolinérgicos como son los antiparkinsonianos, antidepresivos tricíclicos, algunas fenotiazinas y antihistamínicos pueden retrasar los efectos analgésicos

del paracetamol debido a que retrasan el vaciado gástrico disminuyendo la velocidad de absorción.

Los anticonceptivos orales aumentan el metabolismo del paracetamol (oxidación y glucoronidación) en el hígado, de modo que se elimina con mayor rapidez y, por lo tanto, disminuye su efecto.

Los anticonvulsivos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y primidona) y la isoniazida son inductores enzimáticos por lo que aumentan el metabolismo y la eliminación del paracetamol. En este último caso debe evitarse el uso prolongado de paracetamol debido a que la inducción hepática puede causar un aumento de los metabolitos hepatotóxicos del paracetamol.

Otros fármacos que pueden potencializar los efectos hepatotóxicos del paracetamol son el alcohol, rifampicina, sulfipirazona, acarbosa, imatinib y zidovudina.

Los AINE también pueden antagonizar los efectos de otros medicamentos, por ejemplo: el ASA disminuye las [séricas] del diclofenaco, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, piroprofeno, tenoxicam y tolmetina; disminuye el efecto antihipertensivo del propanolol, de los inhibidores de la IECA como el captopril y enalapril; disminuye los efectos diuréticos de asa como la bumetadina; el ASA disminuye la absorción del ácido ascórbico. El ibuprofeno y el naproxeno disminuyen el efecto antihipertensor de los bloqueantes de los canales de calcio como el amlopidino, de los beta bloqueantes como el pindolol, de los IECA como el captopril.

En este estudio se encontraron interacciones que pueden ser tóxicas e incluso mortales. El ASA y los inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida y diclofenamida) pueden generar un riesgo tóxico y mortal, probablemente por que se afecte el pH plasmático y exista más salicilato en su forma no ionizada, en este caso se sugiere utilizar naproxeno o paracetamol.

El ASA y la pentazocina pueden generar necrosis papilar renal, debido a que la pentazocina disminuye el flujo sanguíneo renal lo que potencializa los efectos adversos del ASA. También se han descrito casos aislados de afectación del iris con el uso conjunto de ginkgo biloba.

ASA y anticolinesterasa se ha implicado en casos de miastenia grave y de debilidad muscular.

El ASA y compuestos con oro (aurotiomalato sódico) aumentan el riesgo de lesiones hepáticas.

ASA y el naproxeno junto con el alendronato aumentan el riesgo de una esofagitis grave.

Se debe tener especial cuidado en pacientes asmáticos ya que los AINE por si solos pueden generar reacciones de hipersensibilidad, como es el caso del ASA que por si solo genera un 10% de sensibilidad en pacientes asmáticos.

Una interacción grave e incluso mortal es la que se presenta entre los AINE y el metotrexato, debido a que los AINE inhiben la síntesis de PG dando lugar a una disminución de la perfusión renal lo cual podría provocar un aumento de las [séricas] del metotrexato y de sus efectos adversos.

Los antiácidos y medicamentos antigastritis son fármacos ampliamente empleados en nuestro país, pero, que pueden causar riesgos potenciales en nuestro organismo al interactuar con una amplia gama de medicamentos. Las principales interacciones se deben a que los antiácidos y antigastritis tienen un efecto de aumentar el pH gástrico, lo que puede afectar la solubilidad de otros medicamentos, principalmente sustancias básicas, incrementando o disminuyendo su efecto terapéutico, o alterando su absorción, por lo que puede haber acumulación con posibles efectos tóxicos.

Entre las principales interacciones con riesgos potenciales se encuentran el bicarbonato de sodio con acetazolamida, aumentando el riesgo de cálculos renales; con las anfetaminas disminuye su excreción por lo que puede haber intoxicación por sobredosis; con efedrinas se produce toxicidad (temblores, ansiedad, insomnio, taquicardia), debido a que son sustancias básicas y en pH básico se encuentran en su forma no ionizada, por lo tanto, sus moléculas son retenidas y acumuladas por más tiempo en el organismo; con preparados de hierro se pueden formar quelatos con los carbonatos; disminuyen el efecto terapéutico de los antimicóticos azólicos (en menor grado el fluconazol) reduciendo su absorción gastrointestinal; el túbulo proximal no distingue entre los iones del carbonato de litio y sodio reabsorbiendo el filtrado en un 60-70%, lo que puede aumentar el litio sérico hasta concentraciones tóxicas; con la metanamina, antiséptico urinario, necesita actuar a pH 5.5 para pasar a formaldehído, por lo tanto, si la orina se alcaliniza pierde su efecto terapéutico; con el ciprofloxacino la elevación del pH puede provocar cristaluria urinaria con daños renales; grandes dosis de antiácidos y leche pueden provocar hipercalcemia, alcalosis e insuficiencia renal.

El hidróxido de aluminio y magnesio forma interacciones con los glucósidos digitálicos, algunos antihipertensivos y fenotiazinas disminuyendo su biodisponibilidad debido a que las moléculas pueden adsorberse en las moléculas del antiácido; disminuyen los efectos terapéuticos de las tetraciclinas, quinolonas, nitrofurantoina, penicilamina, rifampicina y cefalosporinas debido a la formación de complejos poco solubles; por mecanismo aun desconocido disminuyen las concentraciones séricas de los inhibidores de la transcriptasa inversa (atrevudina y delarvidina); los citratos o vitamina C aumentan la absorción intestinal del aluminio, posiblemente por la formación de un complejo muy soluble, lo que puede causar encefalopatía la cual puede ser mortal; disminución de la absorción de los preparados de hierro quizás debido a la formación de complejos; se puede formar un complejo poco soluble entre el hidróxido de aluminio y las proteínas de la alimentación enteral lo cual puede provocar un tapón obstructivo en el esófago; se puede causar toxicidad por retención de algunas sustancias como efedrinas y quinidina;

reducen la absorción de los antimicóticos azólicos, del lanzoprazol, antipalúdicos, indometacina, corticoesteroides (con dosis altas), sulpirida y tracolimus.

La mayoría de las interacciones con los antiácidos se pueden prevenir si se administran separadamente 1 o 2 horas antes o después del otro fármaco. Posiblemente, por que los antiácidos se absorben y excretan muy rápido en el organismo.

Las interacciones de los antagonistas H<sub>2</sub> de venta libre como la ranitidina y la famotidina son con el alcohol, aumentando sus concentraciones séricas, aunque hay estudios contradictorios sobre esta interacción; se han reportado casos raros de aparición de hemorragias con anticoagulantes; la ranitidina puede aumentar ligeramente la biodisponibilidad de las benzodiazepinas por lo que sería prudente tomar precauciones; así mismo, la famotidina lo hace con los bloqueantes de los canales de calcio, por lo que pueden aparecer efectos indeseables en personas de edad avanzada y con problemas de insuficiencia cardiaca; la ranitidina disminuye la absorción de los antimicóticos azólicos, el fluconazol es una alternativa; disminuyen la absorción de algunos antibióticos como, cefalosporinas y quinolonas, aunque estas interacciones no son clínicamente importantes; la ranitidina puede reducir o anular el efecto vasodilatador pulmonar en niños de la tolazolina, debido a que la ranitidina bloquea los receptores H<sub>2</sub> y la tolazolina estimula este receptor para dilatar el sistema vascular.

El omeprazol interacciona de manera impredecible y en raras ocasiones con ciertos anticoagulantes orales, benzodiazepinas, cilostazol y el indinavir, el mecanismo sugerido es la inhibición que tiene el omeprazol sobre algunas isoenzimas del citocromo P450; el omeprazol aumenta la absorción del bismuto, del dicitrato bismutato tripotásico, acercándolo a su índice tóxico (administrar 30´ antes o después); al igual que los antiácidos y los antagonistas H<sub>2</sub> disminuye la absorción de los antimicóticos azólicos; también, disminuye la



producción del metabolito activo del proguanil, lo cual, conduce a una profilaxis insuficiente frente al paludismo.

Existen otras interacciones con los antiácidos que no han sido bien establecidas o estudiadas, por lo tanto es importante señalar que la mayoría de estas interacciones se pueden evitar si, el farmacéutico o el dispensador de medicamentos, notifican al consumidor que debe separar la administración 1 o 2 horas antes o después, si es que esta tomando uno o más medicamentos.

En las interacciones medicamentosas que se analizan en este estudio se encuentran algunas que causaron efectos (antagónicos o sinérgicos) en una persona o en un grupo pequeño de personas, pero que no tienen una relevancia clínica importante o el efecto que causaron no ha sido estudiado con mayor detalle o la interacción se debió a la administración de mas de tres medicamentos. También quizás debido a que la interacción solo se presento en personas susceptibles o dependen de la idiosincrasia de cada persona o raza.

El otro riesgo potencial que presentan los medicamentos OTC, quizás el más importante, son las RAM. Las cuales, como se reviso anteriormente, pueden estar relacionadas con la dosis (RAM tipo A), a sus efectos farmacológicos, efectos más peligrosos en personas con disfunción renal y hepática, y con una mayor incidencia; o pueden no estar relacionadas con los efectos farmacológicos ni la dosis (RAM tipo B), por lo tanto no se pueden predecir, no se ven afectadas en caso de disfunción renal o hepática y en su mayoría suelen ser las más graves.

Entre las RAM más frecuentes en AINE de venta libre se encuentran los daños en la mucosa gastrointestinal. Un mecanismo sugiere que los AINE provocan un déficit de ATP inhibiendo la síntesis de mucopolisacáridos y mucopéptidos lo cual contribuye al fenómeno erosivo del epitelio gástrico. La desacetilación de la aspirina a salicilatos también puede provocar necrosis del epitelio

gástrico. Por lo tanto, se debe advertir a los consumidores que el uso excesivo puede provocar o dañar aun más (en personas con úlceras) la mucosa gástrica, lo cual puede traer consigo la formación de úlceras gástricas y duodenales.

Una alternativa, solo si se quiere tener un efecto analgésico y antitérmico, es el uso del paracetamol que daña en menor grado la mucosa gástrica, pero no posee efecto antiinflamatorio. El naproxeno y el ibuprofeno causan una menor irritación a la mucosa gástrica, solo si no se exceden las dosis, que la aspirina.

Otra RAM que pueden causar los AINE son los efectos en el funcionamiento renal. El riñón en situaciones normales aumenta la síntesis de PG las cuales desempeñan un papel fundamental al asegurar que se lleve a cabo una velocidad de filtración y un flujo sanguíneo adecuado. Por lo tanto, si los AINE inhiben la síntesis de PG se puede afectar el funcionamiento renal, debido a que es su principal vía de excreción.

Estos efectos se dan principalmente en pacientes que tienen situaciones patológicas como: glomerulonefritis, insuficiencia cardíaca, hipotensión, etc., y que no utilizan dosis adecuadas. Lo cual, puede desencadenar diversas nefropatías de carácter agudo, por ejemplo, insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, etc.

Las reacciones de hipersensibilidad que causan los AINE pueden ser de carácter alérgico, mediado por un mecanismo inmunológico con anticuerpos o linfocitos, o pseudoalérgico relacionado probablemente con la inhibición de PG en conexión con una sensibilización individual especial.

Entre las reacciones de hipersensibilidad más comunes se encuentran las alergias, por ejemplo, urticaria, erupciones cutáneas, exantema, prurito, congestión nasal, angioedema y enrojecimiento. Son menos comunes las

reacciones de fototoxicidad, las cuales, se presentan principalmente en individuos que están expuestos a luz UV.

Se debe tener atención especial en pacientes asmáticos pues los AINE pueden provocar reacciones broncospásticas, principalmente naproxeno e ibuprofeno y en menor medida la aspirina. Una alternativa es el paracetamol que tiene una menor incidencia de provocar este tipo de reacciones.

Debido a que los AINE inhiben la agregación plaquetaria y la síntesis de protombina pueden provocar efectos hematológicos graves incluyendo agranulocitosis y anemia aplásica. También aumentan el tiempo de hemorragia y provocan petequias. Por lo que esta contraindicado en pacientes con hemofilia.

Los efectos que pueden provocar en SNC son somnolencia, cefaleas, náuseas, mareos, fatiga, trastornos auditivos y visuales, fatiga, depresión, tinnitus y ototoxicidad.

La aspirina ha sido relacionada con el síndrome de Reye (degeneración de grasa visceral con encefalopatía) en niños menores de 12 años, por lo que esta contraindicado su uso, al igual que del naproxeno y ibuprofeno por tener mecanismos farmacocinéticos similares.

Otros efectos importantes que se han observado con dosis altas son la alcalosis respiratoria, debido a la estimulación del centro respiratorio, por lo que se aumenta la ventilación y se disminuye el potencial de  $\text{CO}_2$ . Para compensar esta alcalosis aumenta la eliminación renal del  $\text{HCO}_3$  por lo que aumenta el consumo de  $\text{O}_2$  y de metabolitos ácidos, lo cual produce acidosis metabólica y respiratoria.

Otras reacciones adversas reportadas raramente, y que dependen más a la susceptibilidad de cada persona, principalmente con la aspirina son: edema pulmonar y cerebral, ya que las grandes dosis de salicilatos aumentan la permeabilidad capilar pulmonar y de la barrera hematoencefálica por mecanismos desconocidos.

A dosis tóxicas puede haber intolerancia a la glucosa y puede haber cardiotoxicidad. También hemorragia intracerebral en pacientes que consumen grandes dosis para prevenir enfermedades cardiovasculares.

Las principales RAM con paracetamol son las alteraciones hepáticas. Cuando la producción del metabolito reactivo, N-acetilbenzoquinoneimida, ya no puede ser fijado por el glutatión hepático, reaccionando con los aminoácidos de proteínas hepáticas y producir hepatotoxicidad e incluso necrosis hepática. Estas alteraciones se complican aun más con lesiones renales cardíacas y pancreáticas.

Al igual que los AINE, el paracetamol comparte la misma gama de efectos adversos, pero en menor grado que los derivados del ácido propiónico y la aspirina.

Es importante señalar que los daños que producen estos medicamentos en el organismo pueden ser aumentados por la interacción con otros medicamentos, los cuales, disminuyan el flujo sanguíneo renal o alteren el pH plasmático, de modo que existan más fármaco en su forma no ionizada tardando más tiempo en excretarse y acumulándose más en los tejidos.

Las RAM más comunes para los antiácidos y fármacos utilizados para la gastritis son las diarreas, náuseas, estreñimiento, vómitos, flatulencias, erupciones cutáneas, dolor muscular y dolor abdominal. Efectos al SNC tales como cefalea, delirio, irritabilidad letargo, disminución de la conciencia,

confusión, agitación y alucinaciones. Estos efectos son reversibles al suspender la medicación.

Desarrollo de tolerancia e hipersecreción ácida de rebote con el uso prolongado de antagonistas H<sub>2</sub>, debido a la sensibilización de otros mecanismos estimulantes de la secreción ácida independientes de la histamina.

Los antagonistas H<sub>2</sub> han sido relacionados con alteraciones hematopoyéticas como son: neutropenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia. Además, se han vinculado con pequeños aumentos de los niveles plasmáticos de transaminasas, bilirrubinas y creatinina plasmática.

Dosis altas de ranitidina se han asociado a un incremento de prolactina, con aparición de galactorrea en mujeres y ginecomastia en hombres.

Una reacción adversa importante con el uso prolongado del omeprazol es la hipergastrinemia que puede favorecer el crecimiento de diferentes neoplasias en el tubo digestivo y que puede afectar del 5 al 10% de los pacientes.

El omeprazol y los antagonistas H<sub>2</sub> pueden causar algunos defectos en el músculo esquelético, como son las poliartralgias, como: artralgias, mialgias, meningitis aséptica y enfermedades del tejido conectivo, sin que se haya tenido antecedentes de alteraciones del sistema inmune.

Las altas dosis de subsalicilato de bismuto combinado con otros compuestos del metal pueden provocar encefalopatía tóxica.

El uso prolongado de antiácidos y medicamentos antigastroitis pueden mantener alcalino el pH del estómago y de la orina durante más tiempo, lo cual, puede

originar el crecimiento de microorganismos patógenos, entre los que se encuentran las bacterias y los virus.

Grandes dosis de antiácidos, leche y sus derivados pueden desarrollar el síndrome de leche, pudiendo ocasionar hipercalcemia, secreción reducida de hormona paratiroidea, retención de fosfato, precipitación de sales solubles de  $\text{Ca}^{2+}$  en los riñones e insuficiencia renal.

Existen otras RAM, principalmente del tipo B, que han sido reportadas con menor frecuencia y muchas veces dependen de la susceptibilidad del paciente, pero que afectan gravemente al paciente.

La mayoría de las RAM encontradas en este estudio están relacionadas a su acción farmacológica, del tipo A, incrementándose cuando el paciente utiliza dosis excesivas del fármaco y también en casos de disfunción hepática o renal. Sin embargo, muchas de ellas se pueden evitar suspendiendo la administración del medicamento.

El farmacéutico debe de informar al paciente de los posibles riesgos potenciales que se pueden generar debido al uso inadecuado de medicamentos OTC. Advertir al paciente que estos medicamentos pueden provocar reacciones indeseadas e interactuar con otros medicamentos. Prevenirles sobre los posibles efectos que puede ocasionar el uso excesivo y que estos efectos se agravan más en neonatos, niños, en personas adultas y personas que padecen alguna alteración patológica, principalmente, padecimientos en el hígado y el riñón. También, informar que estos medicamentos pueden generar reacciones alérgicas, principalmente, AINE.

Además, preguntar al paciente si se encuentra consumiendo algún otro tipo de medicamento, para así, poder prevenirlo sobre alguna posible interacción que disminuya o aumente el efecto de sus medicamentos.

El farmacéutico debe conocer las características farmacocinéticas y farmacodinámicas basándose en los anteriores cuestionamientos, puede aconsejar al paciente sobre que medicamento OTC sería el más factible.

Debido a las características fisicoquímicas propias de cada fármaco, algunos interaccionan en mayor medida con un gran número de medicamentos y, también, provocan más RAM. Por ejemplo, la aspirina provoca una mayor irritación en el tracto gastrointestinal que los derivados del ácido propiónico (naproxeno e ibuprofeno) y, si se requiere tener solamente un efecto analgésico es más adecuado el paracetamol.

También, el ácido acetilsalicílico interactúa con un mayor número de fármacos, a diferencia del naproxeno y el ibuprofeno que aunque pertenecen al mismo grupo de analgésicos antiinflamatorios no interactúan o lo hacen en menor grado con los mismos fármacos. Además, el ASA puede causar un mayor número de reacciones adversas.

Cuando el farmacéutico conoce las características farmacocinéticas puede sugerir al consumidor que los antagonistas H<sub>2</sub> y el omeprazol mantienen constante el pH durante un mayor tiempo a diferencia de los antiácidos, en los cuales su efecto es más corto. Pero, el uso prolongado de los primeros o dosis excesivas pueden traer mayores riesgos que los antiácidos.

Desafortunadamente, la falta de leyes más estrictas en nuestro país, sobre todo en la legislación de medicamentos, ha provocado que estos medicamentos se comercialicen en medios de comunicación como si se tratara de dulces y se expendan hasta en las tiendas. También, que el público tenga acceso a medicamentos del grupo IV e incluso a medicamentos del grupo I, II y III.

En las farmacias no se encuentren personas más capacitadas (médicos, farmacéuticos, enfermeras) que guíen a los pacientes a una automedicación más responsable. Cuando en otros países, europeos principalmente, aunque también existe la automedicación el responsable en las farmacias es el farmacéutico, el cual puede guiar al público sobre una automedicación más responsable.

En México, la gran mayoría de las farmacias las atiende el mismo dueño o su familia o un empleado que no tienen el más mínimo conocimiento de los riesgos potenciales que pueden generar los medicamentos OTC. El farmacéutico se ha enfocado más en las áreas de producción e investigación de medicamentos y se ha olvidado de la dispensación del medicamento. Quizás, la falta de una economía más sustentable y una superación personal del farmacéutico en la industria, ha derivado que se haya olvidado de buscar empleo en las farmacias

La falta de una ley que regulen las farmacias, ha propiciado que en México exista una cantidad exorbitante de ellas sin una regulación en la venta de sus medicamentos, principalmente del grupo IV. El libre acceso que tiene el público al grupo IV puede propiciar que estas personas sean las que, principalmente, sufran un riesgo potencial al interaccionar y reaccionar de manera adversa con los medicamentos de venta libre.

La falta de recursos económicos en nuestro país a generado que el público no acuda a un medico y trate de aliviar sus padecimientos recetándose medicamentos que les ha sugerido un familiar o un vecino. Lo cual es muy peligroso, ya que es aquí donde las personas pueden presentar los riesgos potenciales que presentar todos los medicamentos.



## VI. CONCLUSIONES

La automedicación de fármacos de venta libre, por confiables que parezcan, generan efectos indeseables en nuestro organismo. Los OTC más automedicados son: analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios, antiácidos, antiseptantes, antigripales, antitusivos, expectorantes, antihistamínicos y antimicóticos.

Estos fármacos pueden afectar a todos los órganos y tejidos, principalmente: SNC, aparato gastrointestinal, hígado, riñón, piel, y sistema hematopoyético. Efectos que van desde afecciones leves como: náuseas, mareos, cefaleas, urticaria, etc. hasta afecciones más graves como: úlceras, hemorragias gastrointestinales, diversas nefropatías e incluso la muerte por sobredosis.

Las RAM y las IM son los riesgos potenciales más importantes causados por los fármacos, los cuales aumentan cuando hay alteraciones hepáticas y renales o por efectos que no dependen de las acciones farmacológicas del medicamento y que no se pueden predecir, siendo las menos comunes, pero las más importantes desde el punto de vista clínico.

Las RAM más importantes de los AINE son las afecciones gastrointestinales, nefropatías en pacientes con patologías, hepatotoxicidad, alteraciones hematopoyéticas, alteraciones en el SNC y reacciones de hipersensibilidad.

Las RAM más importantes para los antiseptantes de ácido clorhídrico se encuentran: tolerancia e hipersecreción ácida de rebote, la hipergastrinemia, alteraciones en el metabolismo hepático, en SNC, hematopoyéticas, diarreas, náuseas, vómitos, dolor abdominal, gastrointestinal y muscular. Predisponer al organismo de infecciones bacterianas y virales

Las RAM más importantes para los antiácidos son: trastornos en la motilidad gastrointestinal, alcalosis metabólica, distensión abdominal, estreñimiento, flatulencia e hipercalcemia.

El QFB como conocedor de los riesgos potenciales que causan los fármacos, debe tener un papel más participativo en la prevención e información al paciente que acude a la farmacia preguntando: sintomatología, algún otro tratamiento u otra enfermedad, etc. Comunicarle de la importancia de la dosis, las RAM IM posibles, las contraindicaciones, si los síntomas persisten o si surgen nuevas alteraciones informar al farmacéutico o al médico (advertencias impresas en todos los medicamentos OTC) y así poder guiar al paciente a una automedicación más responsable y con menos riesgos potenciales.

La falta de leyes más enérgicas en el sector de la salud y que regulen a las farmacias, a propiciado que el QFB haya dejado de ejercer un papel primordial en la dispensación del medicamento enfocándose más en la industria. Lo cual, ha originado que las personas que acuden a las farmacias no tengan una orientación adecuada que les permita hacer un mejor uso de los medicamentos de venta libre.

La carencia de recursos económicos y la falta de leyes genera que el paciente trate de aliviarse síntomas leves (e incluso moderados y graves) con medicamentos OTC. Pero, el paciente no solo tiene libre acceso a estos medicamentos, también a medicamentos del grupo III, que al consumirlos junto con los OTC aumentan los riesgos potenciales e incluso causar la muerte.

## **VII. RECOMENDACIONES**

1. Debido a la tendencia de la industria farmacéutica de liberar más medicamentos como OTC, el QFB debe tener los conocimientos sobre los riesgos potenciales que se puedan generar en los medicamentos.
2. El QFB debe guiar no solamente al paciente que asiste a la farmacia a automedicarse, sino también a la gente con la que esta en contacto, sobre los riesgos que pueden generar a la salud los medicamentos, ya sea de venta libre o no.
3. Concientizar a las autoridades correspondientes sobre los beneficios que se pueden generar al tener un responsable farmacéutico en cada farmacia, entre los que destacó: más empleo para los farmacéuticos; disminución de RAM que generen hospitalización y por lo tanto menos gasto tanto del paciente y su familia, así como del sector salud; menores gastos en medicamentos por parte del público a ser guiados correctamente a una adecuada automedicación.
4. Exigir a la Secretaría de Salud de realzar campañas informativas, en televisión, radio, medios impresos, etc., de los riesgos potenciales que se generan con una automedicación irresponsable.

## VII. BIBLIOGRAFÍA

1. *Gaceta Universitaria*. Unidad de Protección Civil, UdeG. 1999. Año 5; No. 124. <http://www.comsoc.udg.mx/paginas/124/contenido124.html>. [Consulta: 5 abril 2005]
2. Manual Merck de Información Medica para el Hogar. *Fármacos sin prescripción medica*. Madrid. 2005; Secc. 2; Cáp. 13. [http://www.msd.es/publicaciones/mmerck\\_hogar/sección\\_02\\_013.html](http://www.msd.es/publicaciones/mmerck_hogar/sección_02_013.html). [consulta:10 abril 2005]
3. Arteaga, L., et al. *Automedicación: ¿Una Solución Segura o Mortal?* Boletín de la Academia General de Biología. Facultad de Farmacia. Morelos. Diciembre, 1993; No. 4. <http://www.cib.uaem.mx/agebio/pr04.html>. [Consulta: 15 abril 2005\*]
4. Galarza, K. *Medicamentos de Libre Acceso, Salud con Responsabilidad*. México. 2005. <http://www.saludymedicinas.com.mx>. [Consulta: 20 abril 2005]
5. Strom, B. *Potential for Conflict of Interest in the Evaluation of Suspected Adverse Drug Reaction*. JAMA. 2004. Vol. 292; No. 21; 2643-2646.
6. Hardman, J., Limbird, L. *Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 10ª ed. México: Mc Graw Hill, interamericana. 2003
7. Griffin, J., et al. *A Manual of Adverse Drug Interactions*. 4a ed. Wright. 1988.
8. Hansten, P., Horn, J. *Drug-Drug Interaction Mechanisms*. HandH Publication. 2003.
9. Rodríguez, L., et al. *Farmacovigilancia I. El Inicio*. Revista Médica IMSS. México. 2004; 42(4).
10. Pascuzzo, C. *Toxicología Básica. Reacciones Adversas Medicamentosas*. Venezuela. 2002. <http://www.geocities.com/CollegePark/Residence/8781/ram.html>. [Consulta: 25 abril 2005]
11. Rodríguez, L., et al. *Farmacovigilancia III. La Experiencia Internacional*. Revista Médica IMSS. México. 2005; 43(2):131-140.

12. Lomelí, Arturo. *Graves daños a la salud por la automedicación consumista*. Boletín Fármacos: Comunicación. Junio, 2001; Vol. 4, No. 3. <http://www.boletinfarmacos.org/062001/comunicación.asp?Read=3>. [Consulta: Mayo 2005]
13. Industria Farmacéutica. *OTC, Mercado que Crece*. 2005. <http://www.industria-farmaceutica.com>. [Consulta: Julio 2005]
14. Rodríguez, L., et al. *Farmacovigilancia II. Las Reacciones Adversas y el Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos*. Revista Médica IMSS. México. 2004; 43(5):419-423.
15. Pelta, R., Vivas, E. *Reacciones Adversas Medicamentosas. Valoración Clínica*. Madrid: Díaz de Santos. 1992.
16. Starling, S., Silva, W. *Reacciones Adversas a Medicamentos. Ciencias Farmacéuticas. Un Abordaje en Farmacia Hospitalaria*. Sao Paulo: Ateneo. 2001. Pág. 7: 125-146. <http://www.farmacia.ufm.br/cespmed/text4.html>. [Consulta: 5 mayo 2005]
17. Verveloet, D., Dirham, S. *Adverse Reactions to Drug*. ABC of Allergies. BMJ. 1998;316:1511-1514(16 may)
18. Kalant, H., et al. *Principios de farmacología Médica* 6ª ed. Oxford. 2002
19. Pérez, G., et al. Patterns of Drug Consumption in Relation with the Pathologies of Elderly Mexican Subjects Resident in Nursing Homes. JPPS. 2001. 4(2):159-166.
20. Mathew, T., et al. *Drug Interactions and adverse Drug reactions*. AADRB. August, 2000: Vol. 19; No. 3. <http://www.boletinfarmacos.org.html>. [Consulta: 18 mayo 2005]
21. Stockley, I. *Interacciones Farmacológicas*. Pharma Editores. 2004.
22. Alfonso, R. G., et al. *Rémington Farmacia*. 20ª ed. México: Médica panamericana. 2000.
23. De Blas Matas, B., Laredo, L., Vargas, E. *Interacciones de los Fármacos más Consumidos*. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 2004; Vol. 28, No. 1
24. Camacho, J. E. Revisión *Bibliográfica de las Interacciones Entre Nutrientes y Fármacos*. UNAM. FES C, México. 1991:6-39

25. Ley General de Salud. Capitulo IV. Medicamentos. 2005:58-76.  
<http://www.cddhcu.gob.mx/leyinfo/pdf/142.pdf> [Consulta: Noviembre 2005]
26. Jiménez, B. Beatriz., et al. *DOC IV-6 GT/Clasificación de Medicamentos. Informe y Propuesta Sobre: Requisitos Comunes para la Clasificación de Medicamentos (de Venta Libre)*. OPS. OMS. Republica Dominicana. 2005. <http://www.paho.org>. [Consulta: Agosto 2005]
27. Florez, J. *farmacología Humana*. 4ª ed. Masson. 2004.
28. Velasco, A. *Compendio de Farmacología general*. Madrid: Díaz de Santos. 2001.
29. Neal, M. J. *Medical Pharmacology at a Glance*. 2ª ed. London: Blackwell Scientific Publications. 1993; 30-31, 60-61.
30. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. Thomson PLM. México. 2004. <http://plmlatina.com/cddef/mex/default.htm>. [Consulta: Octubre 2005]
31. López, F. J., Granados V. *¿Qué es el Dolor?* Cinvestav Publicaciones. 1998:219-225.  
<http://www.cinvestav.mx/publicaciones/avayper/oetdic03.html>.  
[Consulta: 25 julio 2005]
32. Fundación Santa Fe Bogota. *Nuevos Antiinflamatorios No Esteroideos (AINE): Significado de la Inhibición COX*. abcmedicus. 2005.  
<http://www.abcmedicus.com/articulo/medicos/2/id/253.html>.
33. Page, C., et al. *Farmacología Integrada*. Madrid: Harcourt. 1998
34. Rang, H. P. *Farmacología*. 4ª ed. Elsevier Science. 2000
35. Lassner, K. *Interacciones Farmacológicas*. México: El Manual moderno. 1992
36. *Interacciones Medicamentosas de bolsillo*. Patripel. 2002
37. Katzung, B. *Farmacología Básica y Clínica*. 9ª ed. México: El manual Moderno. 2004; 1100-1108.
38. Weil, J. *prophylactic Aspirin and Risk of Peptic Ulcer Bleeding*. BMJ. 1995; 310:827-830.
39. Neal, M. D. *Sustained Release and Enteric Coated NSAIDs: Are They Really GI Safe*. JPPS. 1999; 2(1): 5-14. <http://www.ualberta.ca/-cspj.html>. [Consulta: 10 noviembre 2005]

40. Paredes, A. Ma. De Jesús. *Revisión Bibliográfica de las Reacciones Adversas de los Fármacos Analgésicos*. UNAM. FES C, México. 1994; 86-119.
41. Lorenzo, P., Moreno, A., Leza, J. Velásquez. *Farmacología Básica y Clínica*. 17<sup>a</sup> ed. Madrid: Médica Panamericana. 2004
42. Gallapudi, R. R., Teirstein, P. S. *Implications for Patients With Coronary Artery Disease*. JAMA. December 2004; Vol. 292: 3017-3023.
43. Jenkins, C., Costello, J. *Systematic Review of Prevalence of Aspirin Induced Asthma and its Implications for Clinical Practice*. BMJ. 2004; 328:434.
44. Mc Govern, M. C., Glasgow, J. *Reye's Syndrome and Aspirin: lest we forget*. BMJ. 2001; 322: 1591-1592.
45. Young, R. S., Torreti, D. *Reye's Syndrome Associated With Long-Term Aspirin Therapy*. JAMA. February, 1984; Vol. 251, No. 6.
46. Thrift, A., Mc Neil, J. *Risk of Primary Intracerebral Hemorrhage Associated with Aspirin and non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug: Case Control Study*. BMJ. 1999; 318:759-764.
47. Spurgeon, D. *Pancreatic Cancer is Associated with Long Term Use of Aspirin*. BMJ. 2004; 328:370.
48. Izquierdo, J. A. *Análisis de las Reacciones Adversas que se Presentan con fármacos antiinflamatorios Esteroideos y no Esteroideos Consecuencia de su mecanismo de Acción Terapéutica*. UNAM. FES C, México. 2001; 72-78.
49. Meeuwisse, E. J., Groen, F. C. *Lethargy with Omeprazole*. BMJ. February, 1997; 314:481.
50. Rodriguez, H. J. *Risk of Gynaecomastia Associated with Cimetidine, Omeprazole and Other Antiulcer Drugs*. BMJ. February, 1994; 308:503-506.
51. Meier, C. *Omeprazole, H<sub>2</sub> Blockers, and Polyarthralgia: Case-Control Study*. BMJ. November, 1997; 315:1283.
52. Beutler, K. H. *Drug Point: Arthralgias and Omeprazole*. BMJ. December, 1994; 309:1620.
53. Loheij, R. PD. *Risk Community-Acquired Pneumonia and Use of Gastric Acid-Suppressive Drugs*. JAMA. October, 2004; 292:1955-1960.

54. Neal, K. R. *Omeprazole As a Risk Factor for Campylobacter Gastroenteritis: Case-Control Study*. BMJ. February, 1996; 312:414-415.
55. Schonhofer, P. S., Werner. B., Troger, U. *Ocular Damage Associated With Proton Pump Inhibitors*. BMJ. June, 1997; 314:1805-1807.
56. Durand, J. M., Suchet, L. *Ranitidine and Aseptic Meningitis*. BMJ. April, 1996; 312:886.
57. Messori, A., et al. *Bleeding and pneumonia in Intensive Care Patients Given ranitidine and Sulcalfate for Prevention of Stress Ulcer: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials*. BMJ. November, 2000; 321: 1103-1108.