



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

FARMACOVIGILANCIA DE ANTIACIDOS (INHIBIDORES)

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A:

GUADALUPE SAUCEDO LÓPEZ

Asesora: M. en F.C. María Eugenia R. Posada Galarza

Cuautitlán Izcalli, Estado de México, 2008.



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.

AGREDECIMIENTOS

Gracias **DIOS** por darme la vida, por permitirme llegar a este momento, por darme todo lo que tengo, por que como alguna vez leí "Tengo tanto que agradecerle y tan poco que pedirle"

Gracias a mi asesora la profesora **Marú Posada** por su apoyo incondicional, por que siempre que la necesite, siempre estuvo dispuesta a ayudarme.

Gracias a cada una de las integrantes de mi jurado y **Sinodales**, por sus consejos aportados para la culminación de este trabajo.

Gracias a todos **Mis Pacientes de La Clínica BRIMEX**, por que sin su colaboración nunca hubiera podido realizar este trabajo.

DEDICATORIAS

A mis padres **Domíng**o Saucedo y **Hermelí**nda López, los cuales han sabido llevarme por este camino y por quienes hoy cumplo uno de mis metas en la vida. Gracias papás, no tengo como pagarles todo lo que han hecho por mí y recuerden que este triunfo es tan suyo como mío e incluso me atrevo a decir que es más de ustedes, pues sin ustedes yo no estaría aquí.

A mis hermanos **Pí**pe, **Pelusa** y **Qui**que, por soportarme y por que a su modo, siempre me apoyan.

A mi abuelito **Fé**lix, por enseñarme que en la vida siempre se debe luchar por lo que uno quiere y por que nunca debemos darnos por vencidos.

A mi abuelito **Pompeyo †** y a mis abuelitas **Amparo †** y **Esperanza †** por ser tres grandes ángeles que iluminan mi camino y me acompañan.

A todos y cada uno de los integrantes de la **Famí**lia López López, por que aportaron mucho para llegar hasta donde estoy. Gracias por sus consejos, por estar a mi lado y por su apoyo incondicional en este triunfo de mi vida ustedes también participaron de alguna manera.

A mis sobrinos **Tí**to, **Mau**, **Leo**, **Cí**tlalli, **Ale**, **Nahomí** y **Karla Elena**, que con sus sonrisas iluminan mi vida y me llenan de alegría. Aunque aun son pequeños espero que en futuro sepan que este trabajo también fue dedicado a ustedes.

A la **Familia Santoyo González** y a mis padrinos **Roberto** y **Edith**, por estar siempre a mi lado, en los momentos más importantes de mi vida.

A mis incondicionales Chichicuillas: **Ilena, Claudín, Marianela, Mariana y Lemus**; de todo corazón les dedico esta tesis, por los grandes y buenos momentos que pasamos juntas en la Prepa. Las quiero mucho y aunque ya no estemos juntas, siempre tendrán un lugar en mi corazón.

A mis amigas **La Valle, Casti, Nevita, Nore, Joana, Arrobita, Normiux** y por supuesto a mis amigos: **Ales con tache, Omaro y Miguel**; por brindarme su amistad, gracias por todos los recuerdos imborrables que a su lado pase y por ser parte importante de mi vida. Siempre los recuerdo con mucho cariño.

Al amor de mi vida, mi esposo **Raúl**, recuerda que mis triunfos son tuyos y que gracias a tu compañía y entrega logré terminar esta tesis, MOTE@. Recuerda "Siempre juntos..., chín chín el que se raje"

A la **Familia Álvarez Pérez** por dejarme ser parte de su familia y por motivarme para terminar este trabajo.

Y por supuesto a la personita más importante de mi vida, la que me motiva a seguir adelante, mi hijo **Santiago**. Y en un futuro no muy lejano para el resto de mi familia.

INDICE

INDICE

TEMA	PÁGINA
INDICE GENERAL	IV
INDICE DE TABLAS	VI
INDICE DE FIGURAS	VIII
INDICE DE GRAFICAS	IX
ABREVIATURAS	X
1,0 INTRODUCCIÓN	1
2,0 OBJETIVO GENERAL	3
3,0 GENERALIDADES	
3,1 Farmacoepidemiología	
3.1.1 Definición de Farmacoepidemiología	4
3.1.2 Propósitos de la Farmacoepidemiología	5
3.1.3 Clasificación de los Estudios Epidemiológicos	5
3.1.4 Organigrama de los Estudios Epidemiológicos	6
3,2 Farmacovigilancia	
3.2.1 Antecedentes Históricos de la Farmacovigilancia	7
3.2.2 Definición de Farmacovigilancia	9
3.2.3 Objetivo de la Farmacovigilancia	10
3.2.4 Métodos de la Farmacovigilancia	11
3.2.5 Centros de Vigilancia Farmacológica	15
3,3 Estudios de Utilización de los Medicamentos	
3.3.1 Definición de Estudios de Utilización de los Medicamentos	17
3.3.2 Tipos de Estudios de Utilización de los Medicamentos	17
3.3.3 Métodos de los Estudios de Utilización de los Medicamentos	18

3,4 Riesgo Potencial	
3.4.1 Definición de Riesgo Potencial	20
3.4.2 Reacciones Adversas a los Medicamentos	21
3.4.3 Interacciones Farmacológicas	29
3,5 Estómago	
3.5.1 Generalidades del Aparato Digestivo	37
3.5.2 Anatomía del Estómago	39
3.5.3 Características histológicas del Estómago	40
3.5.4 Fisiología del Estómago	42
3.5.5 Fisiopatología del Estómago	48
3,6 Fármacos Antisecretores (inhibidores)	
3.6.1 Inhibidores de la Bomba de Protones	60
3.6.2 Antagonistas de los Receptores H ₂	67
3.6.3 Antiácidos Locales o no Sistémicos	80
3.6.4 Protectores de la Mucosa Gástrica	93
4,0 METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	98
5,0 RESULTADOS	100
6,0 ANÁLISIS DE RESULTADOS	124
7,0 CONCLUSIONES	129
8,0 RECOMENDACIONES	130
9,0 BIBLIOGRAFÍA	131
ANEXO I. FORMATO DE NOTIFICACIÓN DE UNA REACCIÓN ADVERSA DE LA SECRETARÍA DE SALUD (SSA)	138
ANEXO II. FORMATO DE TARJETA AMARILLA	140

INDICE TABLAS

No.	NOMBRE	PAGINA
1	Porcentaje de sufrir una Interacción Farmacológica tras la administración de varios medicamentos	30
2	Resumen de las actividades digestivas en el estómago	43
3	Interacciones Farmacológicas del Omeprazol	64
4	Presentaciones Farmacéuticas del Omeprazol	65
5	Interacciones Farmacológicas de la Cimetidina	69
6	Presentaciones Farmacéuticas de la Cimetidina	73
7	Interacciones Farmacológicas de la Ranitidina	76
8	Presentaciones Farmacéuticas de la Ranitidina	78
9	Interacciones Farmacológicas de los Antiácidos Locales o no Sistémicos	86
10	Presentaciones Farmacéuticas de los Antiácidos Locales o no Sistémicos	91
11	Interacciones Farmacológicas del Subsalicilato de Bismuto	94
12	Presentaciones Farmacéuticas del Subsalicilato de Bismuto	95
13	Interacciones Farmacológicas del Sucralfato	96
14	Presentaciones Farmacéuticas del Sucralfato	97
15	Fármacos Antiácidos (inhibidores) empleados durante el estudio de Farmacovigilancia	106
16	Medicamentos concomitantes usados en el tratamiento con antiácidos (inhibidores)	107
17	Probables Reacciones Adversas manifestadas durante el estudio de Farmacovigilancia	108
18	Resumen de las Interacciones Farmacológicas presentadas en el estudio de Farmacovigilancia	110
19	Interacción Farmacológica Ranitidina-AINE's (Nimesulida, Aceclofenaco, Diclofenaco, Ibuprofeno)	112
20	Interacción Farmacológica Ranitidina-Acetaminofen (Paracetamol)	112
21	Interacción Farmacológica Ranitidina-Anticolinérgicos	112
22	Interacción Farmacológica Antiulcerosos-Ketorolaco	113
23	Interacción Farmacológica Ranitidina-Naproxeno	113

24	Interacción Farmacológica Ranitidina-Amoxicilina	113
25	Interacción Farmacológica Ranitidina-Cisaprida	113
26	Interacción Farmacológica Ranitidina-Hipoglucemiantes Sulfoniluréicos	114
27	Interacción Farmacológica Omeprazol-Amoxicilina	114
28	Interacción Farmacológica Ranitidina-Ácido Acetilsalicílico	114
29	Interacción Farmacológica Ranitidina-Antiácidos Locales o no Sistémicos	115
30	Interacción Farmacológica Omeprazol-Ciprofloxacina	115
31	Interacción Farmacológica Omeprazol-Metronidazol	115
32	Interacción Farmacológica Ranitidina-Atenolol	116
33	Interacción Farmacológica Ranitidina-Claritromicina	116
34	Interacción Farmacológica Ranitidina-Magaldrato	116
35	Interacción Farmacológica Antiácidos Locales-Amoxicilina	116
36	Interacción Farmacológica Antiácidos Locales-Compuestos de Hierro	116
37	Interacción Farmacológica Antiácidos Locales-Gabapentina	117
38	Interacción Farmacológica Antiácidos Locales-Omeprazol	117
39	Interacción Farmacológica Antiácidos Locales-Prednisona	117
40	Interacción Farmacológica Omeprazol-Acenocumarol	118
41	Interacción Farmacológica Omeprazol-Ácido Acetilsalicílico	118
42	Interacción Farmacológica Omeprazol-Claritromicina	119
43	Interacción Farmacológica Omeprazol-Digoxina	119
44	Interacción Farmacológica Omeprazol-Prednisona	119
45	Interacción Farmacológica Omeprazol-Tolbutamida	120
46	Interacción Farmacológica Ranitidina-Bloqueantes del canal de Calcio	120
47	Interacción Farmacológica Ranitidina-Carbamazepina	120
48	Interacción Farmacológica Ranitidina-Cefalexina	120
49	Interacción Farmacológica Ranitidina-Cefuroxima	121
50	Interacción Farmacológica Ranitidina-Clorfenamina	121
51	Interacción Farmacológica Ranitidina-Domperidona	121
52	Interacción Farmacológica Ranitidina-Itraconazol	122
53	Interacción Farmacológica Ranitidina-Vitamina B ₁₂	122
54	Interacción Farmacológica Subsalicilato de Bismuto-Fluoroquinolona	122
55	Interacción Farmacológica Sucralfato-Antiácidos Locales	123

INDICE FIGURAS

No.	FIGURA	PAGINA
1	Efectos Producidos por un Fármaco	20
2	Tubo Digestivo	38
3	Estructura Anatómica del Estómago	39
4	Características Histológicas del Estómago	41
5	Regulación Fisiológica de la Secreción Ácida Gástrica	47
6	Mecanismo de Acción de los Antiinflamatorios No Esteroides (AINE's)	57
7	Estructura Química del Omeprazol	61
8	Estructura Química de la Cimetidina	67
9	Estructura Química de la Ranitidina	74
10	Reacciones del Hidróxido de Aluminio en el Estómago	82
11	Reacciones del Óxido de Magnesio en el Estómago	83
12	Reacciones del Hidróxido de Magnesio en el Estómago	83
13	Reacciones del Carbonato de Magnesio en el Estómago	83
14	Reacciones del Trisilicato de Magnesio en el Estómago	83
15	Reacciones de los compuestos de Magnesio en el Intestino	84
16	Reacciones de los compuestos de Calcio en el Intestino	84
17	Reacciones del Hidróxido de Aluminio en el Intestino	84
18	Estructura Química del Subsalicilato de Bismuto	93
19	Perfil Terapéutico	99

INDICE GRAFICAS

No.	GRAFICA	PAGINA
1	Personas evaluadas durante el estudio de Farmacovigilancia	100
2	Porcentaje de mujeres y hombres entrevistados en el estudio de Farmacovigilancia	101
3	Porcentaje de edades de las personas entrevistadas en el estudio de Farmacovigilancia	102
4	Porcentaje de estado civil de las personas entrevistadas en el estudio de Farmacovigilancia	103
5	Porcentaje de ocupaciones de las personas entrevistadas en el estudio de Farmacovigilancia	104
6	Porcentaje de diagnósticos de las personas entrevistadas en el estudio de Farmacovigilancia	105
7	Fármacos Antiácidos (inhibidores de la secreción ácida gástrica) empleados durante el estudio de Farmacovigilancia	106
8	Probables reacciones adversas manifestadas durante el estudio de Farmacovigilancia	109

ABREVIATURAS

5-HT	Serotonina
AC	Adenilciclasa
ACh	Acetilcolina
AINE's	Antiinflamatorios No Esteroideos
AMPc	Adenosin-3,5'-monofosfato cíclico
CCK-B	Colecistocinina B
COX	Ciclooxigenasa
COX-1	Ciclooxigenasa Tipo 1
COX-2	Ciclooxigenasa Tipo 2
DAG	Diacilglicerol
ECA	Enzima Convertidora de Angiotensina
ECL	Célula tipo enterocromafin, del inglés <i>enterochromaffinlike cell</i>
EUM	Estudios de Eutilización de los Medicamentos
FDA	Food and Drug Administration
HCl	Ácido Clorhídrico
IBP	Inhibidores de la Bomba de Protones
IF	Interacciones Farmacológicas
IP₃	Inositol-1,4,5-trifosfato
OMS	Organización Mundial de la Salud
OTC	Medicamentos de Venta Libre, del inglés <i>Over The Counter</i>
PG	Prostaglandina
PL	Fosfolípido
PLC	Fosfolipasa C
RAM	Reacciones Adversas a los Medicamentos
RGE	Reflujo Gastroesofágico
SNC	Sistema Nervioso Central
SSA	Secretería de Salud
hr	Hora
Cl⁻	Iones Cloro
H⁺	Iones Hidrógeno
K⁺	Iones Potasio
kg	Kilogramo
Lt	Litro
m	Metros
µg	Microgramos
meq	Miliequivalentes
mg/día	Miligramos al día

mL	Militro
mm	Milimetro
seg	Segundos
t^{1/2}	Tiempo de vida media
Vd	Volumen de distribución

1.0 INTRODUCCIÓN

La actividad farmacológica y la eficacia terapéutica de los medicamentos actuales se encuentra a menudo, afectada por su capacidad para provocar reacciones adversas con el subsiguiente riesgo para los pacientes; esta realidad es la causa de una cierta inquietud en relación al empleo de los medicamentos.

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

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

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

Si bien una IF, se presenta cuando un fármaco reacciona con otro o con algún componente de los líquidos corporales, alimentos o preparados farmacéuticos, estas interacciones pueden ser intencionales, produciendo un efecto benéfico; o no intencionales, produciendo un efecto indeseable, no terapéutico o posiblemente dañino.

Por esta razón la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Organismos Sanitarios relacionados a los medicamentos, se han dado a la tarea de organizar sistemas que faciliten la pronta detección de las reacciones adversas provocadas por los medicamentos, con el fin de limitar en lo posible los riesgos en las personas que los utilizan.

La información sobre las reacciones adversas puede generarse por notificación voluntaria de los médicos en el ejercicio privado o público en la consulta externa u hospitalaria, en centros previamente designados o por aplicación de técnicas epidemiológicas que permitan obtener información sistemática de diversas fuentes.

El presente trabajo se realiza con el objeto de detectar las probables reacciones adversas a los medicamentos (RAM) e interacciones farmacológicas (IF) que ocasionan los fármacos antiácidos (inhibidores) en pacientes de todas las edades.

2.0 OBJETIVO GENERAL

- ☺ Realizar un estudio de Farmacovigilancia en pacientes de todas las edades, pertenecientes a la Clínica Amistad Británico Mexicana del Centro Médico ABC, ubicada en el Distrito Federal. Que se encuentren tomando, por prescripción médica algún antiácido (inhibidor de la secreción ácida gástrica), en el periodo comprendido de octubre del 2005 a marzo del 2006.

- ☺ Evaluar el riesgo potencial que puede presentarse con los fármacos antiácidos (inhibidores de la secreción ácida gástrica) y la medicación concomitante, de los pacientes entrevistados durante el estudio de Farmacovigilancia.

3.0 GENERALIDADES

3.1) FARMACOEPIDEMIOLOGÍA

3.1.1) Definición de Farmacoepidemiología⁽²²⁾

Se dice que una *epidemia* aparece cuando una enfermedad y sus manifestaciones, prevalecen en una comunidad que normalmente no afectaba, entonces podemos decir que la alteración de la progresión normal en que se manifiestan las enfermedades o dolencias originan las *epidemias*, algunos ejemplos claros de estas son las enfermedades cardiovasculares, los suicidios, el cáncer e incluso las reacciones adversas a los medicamentos. Estas últimas se correlacionan con las epidemias, ya que los medicamentos llegan a un gran número de personas, y que debido a diferentes características del individuo; presentan un efecto o comportamiento distinto en cada población.

La Farmacoepidemiología se define como “la ciencia que estudia el impacto de los fármacos en poblaciones humanas utilizando para ello el método epidemiológico.”⁽⁶⁾

Otros la definen como “la aplicación del conocimiento, métodos y razonamientos epidemiológicos al estudio de los efectos, tanto benéficos como adversos, y uso de los fármacos en poblaciones humanas.”⁽⁶⁾

Con lo anterior se puede decir que la Farmacoepidemiología es la encargada de realizar los estudios de utilización de medicamentos y de detectar las reacciones adversas a los medicamentos.

La Farmacoepidemiología se estableció totalmente en los años ochenta en un gran número de países, desde entonces aparecieron distintas publicaciones sobre el tema como libros y la edición de la revista cuyo título es precisamente Farmacoepidemiología.

3.1.2) Propósitos de la Farmacoepidemiología⁽²²⁾

- 1º) Describir la magnitud y distribución de los problemas de salud o enfermedades en las poblaciones humanas (epidemiología descriptiva)
- 2º) Identificar los factores de riesgo en la patogenia de las enfermedades (epidemiología analítica)
- 3º) Proporcionar los datos esenciales para transformar la información en decisión y de esta manera esta manera establecer una planificación, ejecución y evaluación de los servicios de prevención, control y tratamiento de los principales centros de salud en la comunidad.

3.1.3) Clasificación de los Estudios Epidemiológicos

3.1.3.1) Estudios Epidemiológicos Conforme a Factores Controlados o No por el Investigador

3.1.3.1.1) Estudios Experimentales. Son aquellos en que el investigador puede o no introducir una variable o un tratamiento para verificar alguna hipótesis en un grupo de estudios y un grupo control, dividiéndolos de forma aleatoria. Lo que permite clasificarlos en:

- a) Estudios en condiciones controladas
- b) Estudios en condiciones no controladas

3.1.3.1.2) Estudios Observacionales. La mayoría de los estudios epidemiológicos utilizan este tipo de diseño y suelen clasificarse en:

- a) Estudios que no se someten a controlar las variables de interés
- b) Estudios descriptivos de utilización de medicamentos (descritos más adelante en la sección 3.3)
- c) Estudios analíticos de cohorte y caso control (descritos más adelante en la sección 3.2.4.2)

3.1.3.2) Estudios Epidemiológicos Tomando la Variable Tiempo

3.1.3.2.1) Estudios Retrospectivos. Son estudios que, si bien realizamos hoy (presente) son el resultado de un proceso que se gestó en el pasado

3.1.3.2.2) Estudios Prospectivos. Son estudios en los que se sigue a una población en el tiempo, hacia el futuro.

3.1.4) Organigrama de los Estudios Epidemiológicos

En cualquier estudio epidemiológico es importante tener presente un organigrama de acción, como el que se muestra a continuación el cual presenta cuatro fases que se deben considerar en una investigación:

- 1º) Etapa descriptiva
- 2º) Etapa analítica
- 3º) Etapa experimental
- 4º) Interpretación

3.2) FARMACOVIGILANCIA

3.2.1) Antecedentes históricos de la Farmacovigilancia⁽⁴⁾

Hacia 1848 en Inglaterra una joven de quince años recibió un tratamiento para una úlcera enterrada empleándose como agente anestésico cloroformo que había sido introducido a la práctica clínica el año anterior, desde entonces producía náuseas y vómito; desafortunadamente la joven murió durante la anestesia, posiblemente por un episodio de fibrilación ventricular. Debido a este evento y a la continua preocupación del público y los profesionales respecto a la seguridad de la anestesia "The Lancet" inició una comisión la cual invitó a los médicos de Gran Bretaña y las colonias a reportar las muertes relacionadas con la anestesia, los resultados se publicaron en el Journal en 1863.

Aunque el uso de los fármacos comenzó desde que existen registros históricos, el estudio sistemático de sus efectos adversos inició en los últimos treinta años. Al principio los investigadores se ocuparon de documentar la naturaleza y los alcances generales del problema, pero en los últimos años el interés se centró en:

- ▶ Tipos específicos de pacientes
- ▶ Tipos específicos de fármacos
- ▶ Ambientes sanitarios específicos

Las primeras investigaciones se realizaron en Estados Unidos y fueron hechas por Schimmel y Cluff, los cuales encontraron que los pacientes sufrían reacciones adversas. La mayoría de las investigaciones iniciales, llevadas a cabo desde mediados de la década de los 60's hasta el inicio de la década de los 70's, fueron creadas como programas de monitoreo o control intensivo a corto plazo. Por lo general los datos eran recogidos por médicos, epidemiólogos capacitados u otros trabajadores sanitarios dedicados a las reacciones adversas de los medicamentos, en una serie de pacientes internados o en pacientes que ingresaban a un hospital.

Con el problema de las reacciones adversas a los medicamentos, el gobierno federal de los Estados Unidos comenzó a apoyar programas de control de medicamentos más amplios, como el: Programa Laborativo de Vigilancia de Medicamentos de Boston y el Grupo de Estudio de Medicamentos de Gainesville. Los objetivos primarios de dicho programa son:

- ▶ Detectar lo efectos colaterales
- ▶ Detectar las interacciones medicamentosas insospechadas
- ▶ Cuantificar los efectos conocidos
- ▶ Evaluar el papel de los factores que influyen

Sin embargo la necesidad de crear mecanismos capaces de detectar previamente la aparición de reacciones adversas de los medicamentos no se obtuvo hasta hace relativamente pocos años, después de que sucedieron grandes catástrofes farmacológicas, como las ocurridas con un elixir de sulfamidas en 1937 y con el stalino en 1954, las cuales causaron la muerte a más de 100 pacientes en cada caso.

Es en 1961, cuando un obstetra australiano reporto un incremento del 20% en las malformaciones fetales y la aparición de una malformación muy rara hasta el momento denominada focomelia (literalmente extremidades de foca) la cual fue asociada al uso del hipnótico talidomida durante el embarazo, dicho fármaco al ser evaluado no demostró efectos teratógenicos, sin embargo malformaciones similares fueron subsecuentemente demostradas en el conejo y la rata (a dosis altas). El impacto fue devastador en Alemania occidental (aproximadamente 4000 individuos afectados), donde el medicamento era de venta libre OTC (<<Over The Counter>> por sus siglas en inglés). La licencia para el medicamento fue retrasada en Estados Unidos, sin embargo hubo algunos casos de focomelia en los niños de madres que tomaron parte de los ensayos clínicos, por ello se sugirió que era obligatorio un seguimiento premarketing tanto de la eficacia como de la seguridad, esto fue aprobado hasta 1962 por la Food and Drug Administration (FDA), este drama de la talidomida es el que hace tomar conciencia sobre la problemática de los efectos indeseables e inesperados de los medicamentos.

A partir de entonces se tiene presente que la población puede correr el riesgo de accidentes graves y/o imprevistos provocados por los medicamentos.⁽¹²⁾⁽¹³⁾

Con la finalidad de detectar precozmente tales problemas, la 18ª Asamblea de la Organización Mundial de la Salud (OMS) manifiesta la necesidad de crear un programa para la vigilancia de la seguridad y eficacia de los medicamentos, por lo que se funda en 1968 el Centro Colaborador de la OMS en Uppsala, Suecia, que es hasta la fecha el integrador de los diferentes centros nacionales para el análisis y distribución de la información.

Posteriormente, en 1973, la FDA introdujo un nuevo formulario que incluía experiencias con medicamentos, para así aumentar el cumplimiento con el programa de monitoreo de reacciones adversas, este nuevo formulario recibió amplia publicidad y fue distribuido a los médicos.

Actualmente las tareas de vigilancia las realizan enfermeras entrenadas o farmacéuticos capacitados, que actúan como monitores. Este sistema de monitoreo de medicamentos ha sido un recurso valioso para cuantificar la incidencia de las reacciones adversas.

3.2.2) Definición de Farmacovigilancia⁽⁴⁾

La Farmacovigilancia es toda actividad que tiende a establecer la seguridad de los mismos para la salud durante la etapa de comercialización y distribución al usuario, detecta tanto los efectos benéficos como los nocivos, y se basa en la notificación, registro y evaluación sistémica de las reacciones adversas de los medicamentos administrados con o sin receta.

La OMS en su informe técnico N° 425 define a la Farmacovigilancia como “la notificación, el registro y la evaluación sistémica de las reacciones adversas de los medicamentos”.⁽²⁾

Otros la definen como el conjunto de actividades que tienen por objetivo identificar reacciones adversas previamente desconocidas, cuantificar sus riesgos, tomar medidas regulatorias al respecto e informar a los profesionales sanitarios y al público sobre estas cuestiones.⁽¹⁴⁾

La Farmacovigilancia junto con los conocimientos y métodos epidemiológicos al estudio de las reacciones adversas de los medicamentos en la población humana, recolecta, registra y evalúa sistemáticamente la información respecto a las reacciones adversas de los medicamentos, cuando el medicamento es usado en la etapa post – comercialización.

3.2.3) Objetivos de la Farmacovigilancia⁽⁴⁾

Son principalmente dos:

- a) Descubrir lo antes posible las reacciones adversas graves e inesperadas de medicamentos nuevos, reacciones hasta el momento desconocidas.
- b) Determinar la frecuencia de las reacciones adversas a los medicamentos, ya sean antiguos o nuevos, con el objeto de evaluar el significado clínico de las mismas.

Sin embargo existen otros objetivos para esta disciplina como:

- ▶ Estudiar la frecuencia relativa de las reacciones adversas
- ▶ Identificar los medicamentos que con mayor frecuencia causan reacciones adversas
- ▶ Determinar las características de las reacciones adversas
- ▶ Determinar las características principales de los pacientes que sufren reacciones adversas.
- ▶ Determinar la relación causal entre el medicamento y las reacciones adversas.
- ▶ Identificar los factores que pueden predisponer el desarrollo de un evento adverso.

Cuando un medicamento es aprobado y sale a la venta, no quiere decir que este garantizada su completa seguridad y efectividad, ya que debe tomarse en cuenta que fue probado solamente en un número determinado de individuos, y que en adelante será puesto a disposición de toda la población en la que por diversas características, podrá tener un comportamiento distinto al observado en las pruebas clínicas, dicho comportamiento puede ser perjudicial o en algunas veces benéfico. Es por ello que la Farmacovigilancia es un factor importante para establecer la relación beneficio – riesgo de los medicamentos.

3.2.4) Métodos de la Farmacovigilancia⁽⁴⁾

La parte más importante de la vigilancia farmacológica es la evaluación de los datos con el propósito de establecer la relación de causalidad entre los medicamentos y las reacciones adversas que se han registrado. Así los métodos de vigilancia farmacológica son de dos tipos:

- ▶ Descriptivo
- ▶ Analítico

3.2.4.1) Método descriptivo

No es experimental y se aplica al sistema de notificación. En este caso para establecer la relación de causalidad, el juicio puede ser difícil pues los síntomas registrados en determinado paciente pueden constituir una reacción adversa o pueden deberse a la enfermedad que padece el mismo. Así que se han propuesto cuatro reacciones de causalidad:

- ▶ *Definida*: Reacción que se presenta en un tiempo razonable a la administración del fármaco la cual sigue un patrón de respuesta farmacológica conocida de la misma y se confirma por la mejoría al suprimirse el medicamento.
- ▶ *Probable*: Reacción siguiente a la administración del medicamento, la cual sigue un patrón de respuesta farmacológica conocido, se confirma con la mejoría al suprimir el medicamento y que además no puede explicarse por el estado clínico del paciente.

- ▶ *Posible*: Reacción siguiente a la administración del fármaco, que se presenta en un tiempo razonable y que:
 - Sigue un patrón conocido de respuesta al medicamento, pero que no podría ser explicada por el estado clínico del paciente
 - O bien que no sigue un patrón farmacológico conocido del medicamento, pero que no puede explicarse por el estado clínico del paciente
- ▶ *Dudosa o remota*: Toda reacción que no ofrece los criterios mencionados anteriormente.

3.2.4.1.1) Sistema de Notificación

Para poder conocer las reacciones adversas ocasionadas por los medicamentos se debe llevar un registro que es realizado por el equipo de salud, como lo son los farmacéuticos, los cuales notificarán cada una de las reacciones adversas.

La notificación se define como “la comunicación del profesional de la salud acerca de aquellas sospechas de reacciones no deseadas tras la administración de un medicamento o dispositivo médico, en la asistencia hospitalaria y extrahospitalaria”

El sistema de notificación es el método más empleado de Farmacovigilancia y consiste en la recolección y posterior comunicación de aquellas reacciones no deseadas que pueden aparecer tras el uso de los fármacos humanos.

Según Iman y Weber, un sistema de notificación debe cumplir con los siguientes objetivos:

- a) Identificar problemas de seguridad de los medicamentos
- b) Investigar causalidad
- c) Establecer la incidencia
- d) Facilitar la emisión de juicios sobre riesgo – beneficio
- e) Informar a los prescriptores y a los pacientes

☆ Fases del Sistema de Notificación

- Fase 1: Recolección de la información.
- Fase 2: Procesamiento de la información y evaluación.
- Fase 3. Interpretación de la valoración obtenida.
- Fase 4: Retroinformación al notificador e intercambio con otros centros.

☆ Fuentes de Información para realizar la Farmacovigilancia

Notificación Individual, espontánea o voluntaria. Existen dos tipos:

- a) Los informes individuales aislados enviados por médicos y odontólogos al Centro Nacional.
- b) Los informes individuales organizados, enviados por médicos agrupados en un hospital o grupo de hospitales, que pueden constituir centros de referencia

Vigilancia completa o intensiva en hospitales. En este caso un grupo especial de médicos reúne sistemáticamente datos detallados de un número bien definido de pacientes que son sometidos a vigilancia intensiva. Este método permite:

- a) Comprobar porcentajes de frecuencia de las reacciones adversas en una población
- b) Analizar los factores contribuyentes a dichas reacciones
- c) Identificar las interacciones medicamentosas
- d) Reconocer reacciones adversas previamente no reconocidas
- e) Producir y comprobar hipótesis de trabajo

Vigilancia farmacológica de la población. Consiste en coleccionar todos los datos de una comunidad, los que son obtenidos por lo médicos de cabecera, de los pacientes internados y externos del hospital, en centros de vacunación y en el registro de defunciones. Este procedimiento permite conocer la frecuencia real de las reacciones adversas y descubrir reacciones insospechadas, facilitar la identificación de efectos retardados.

3.2.4.2) Método analítico

Es experimental y su objetivo es comprobar una hipótesis, se realiza con un número considerable de casos, se aplica generalmente a la vigilancia intensiva de los hospitales, y comprende dos procedimientos fundamentales de ensayos clínicos controlados:

3.2.4.2.1) Estudios de cohorte

Generalmente prospectivos y se compara un grupo de pacientes que reciben el fármaco determinado con otro grupo similar que no lo recibe. Por ejemplo los anticonceptivos hormonales en la producción de reacciones adversas como la hipertensión arterial.

En este tipo de estudios se sigue la secuencia temporal de la realidad, es decir, la exposición a una causa en un grupo de personas y la aparición de la enfermedad en una parte de ella. Se trata pues de la recolección sistemática de información prospectiva sobre los tratamientos farmacológicos y las reacciones adversas que ocurren en pacientes con características particulares o en pacientes que reciben determinados medicamentos.

Para ello se identificaran una serie de individuos que están expuestos a un fármaco de interés y se selecciona otra serie de individuos, que sirven de control, compuesta por individuos que no están expuestos al fármaco de interés, para obtener mediante la comparación un parámetro de medida de la fuerza de asociación entre la exposición de un fármaco y la enfermedad.

El mayor inconveniente de este tipo de estudios es que solo sirven para enfermedades relativamente frecuentes.

3.2.4.2.2) Estudios caso – control

Generalmente retrospectivos y en los que se comparan pacientes afectados de un proceso determinado con otros no afectados del mismo, teniendo en cuenta la exposición de ambos grupos a un fármacos determinado. Por ejemplo el dietilestilbestrol como causa de la aparición de carcinoma vaginal en adolescentes cuyas madres recibieron el medicamento.⁽³⁴⁾

En este tipo de estudios se busca obtener una medición, la cual servirá para obtener un parámetro de medida de la fuerza de asociación entre una determinada enfermedad y uno o varios factores de riesgo. Por tanto su objetivo es el de obtener un estimador no sesgado de ese parámetro con el menor error posible. A dicho parámetro se le denomina Razón de Ventajas (OR, por sus siglas en inglés Odds Ratio). Se considera que en enfermedades poco frecuentes el OR es un buen estimador del riesgo relativo que corren los individuos expuestos al fármaco de contraer la enfermedad investigada.

- ▶ Si el OR es igual a 1 quiere decir que la proporción de casos y controles entre los expuestos al fármaco es igual a la proporción de casos controles no expuestos al fármaco, lo que significa que no existe asociación entre el fármaco y la enfermedad.
- ▶ Si el OR es mayor a 1 se dice que existe una asociación entre el fármaco y la enfermedad tanto mayor cuanto mayor sea el OR.
- ▶ Si el OR fuese menor a 1 se dice que el fármaco presenta un efecto protector frente a la enfermedad estudiada.

3.2.5) Centros de Vigilancia Farmacológica⁽⁴⁾

La OMS establece que existen cuatro clases de centros de Farmacovigilancia:

- I. Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica. Institución encargada de la farmacovigilancia en el territorio de uno o más estados miembros. Hasta el momento existen unos 20 centros nacionales, siendo los principales los de: Alemania, Canadá, Estados Unidos, Gran Bretaña, Holanda y Suecia.
- II. Centros de Referencia. Son hospitales o grupos de hospitales u otros establecimientos médicos, encargados de la vigilancia farmacológica en colaboración con un Centro Nacional y a los que se pueden someter problemas específicos. Estos deben notificar al Centro Nacional la observación de reacciones adversas que se manifiestan en los pacientes.

III. Centros Especiales. Son hospitales u otros establecimientos médicos, encargados de la vigilancia farmacológica en países que carecen de un Centro Nacional; y por lo tanto cumplen las funciones del mismo.

IV. Centro de Vigilancia Farmacológica de la OMS. Establecido en Ginebra, Suiza, es el encargado de organizar el Sistema Internacional de Farmacovigilancia en colaboración con los Centros Nacionales. Este centro debe recibir la información de los Centros Nacionales, debe coordinarla, intercambiar ideas y enviar dicha información a los Centros Nacionales y también a las autoridades sanitarias de los diversos países miembros.

Aunque no explícitamente establecido por la OMS existe la Comisión Nacional de Vigilancia Farmacológica, que tiene por función informar y aconsejar a las autoridades sanitarias respecto a las reacciones adversa a los medicamentos y también asesorar al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica.⁽³⁴⁾

3.2.5.1) Centro de Farmacovigilancia en México

Con base en las reformas a la Ley General de Salud, el programa de reformas al Sector Salud 1995 – 2000 y a la descentralización de los servicios de salud, la Secretaría de Salud (SSA) a través de la Dirección General de Insumos para la Salud (DGIS) inició las actividades de Farmacovigilancia.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia, ubicado en la Subdirección de Farmacopea, Farmacovigilancia y Normas de la DGIS, tiene como principal función la puesta en marcha, desarrollo y asentamiento de las actividades de Farmacovigilancia. Debido a su reciente inicio, aun no cumple con las funciones que debe tener un Centro Nacional, ya que las notificaciones que se reciben son pocas y no se ha fomentado el aviso de estas. Es por esta razón que en México no existe un desarrollo pleno de la Farmacovigilancia.

3.3) ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS (EUM)

3.3.1) Definición de EUM⁽²²⁾

El uso masivo y en ocasiones inadecuado de los medicamentos ha originado problemas sociales y económicos en todos los países pues estos significan un medio necesario para conservar o recuperar la salud, pero de igual forma un gasto elevado. Por lo que los EUM permiten conocer la forma en que se utilizan los medicamentos en las diferentes poblaciones y así poder establecer la forma correcta de utilizarlos.

Por ello la OMS ha definido a los EUM como “los estudios que comprenden la mercadotecnia; distribución, prescripción, dispensación y uso de los medicamentos en la sociedad con especial énfasis en sus consecuencias sanitarias, sociales y económicas”.⁽⁶⁾

En los Estados Unidos de Norteamérica tienen una definición más restringida la cual es “prescripción, dispensación e ingestión de los medicamentos”.

3.3.2) Tipos de EUM⁽²²⁾

3.3.2.1) Estudios sobre la oferta.

Estos se realizan tanto en forma cuantitativa como cualitativa de esto último puede decirse que debe tomarse en cuenta la información que se proporciona a los médicos como el vademécum, la propaganda de los laboratorios, etc.; así como la información proporcionada a los pacientes o posibles pacientes como folletos, prensa y demás medios de comunicación.

3.3.2.2) Estudios sobre la prescripción.

Se basan en como se realiza factores que influyen en la calidad de los medicamentos. Dentro de este tipo encontramos tres categorías que son:

- a) Estudios sobre el cumplimiento de la prescripción
- b) Estudios cuantitativos también llamados de consumo
- c) Estudios cualitativos

3.3.3) Métodos de los EUM⁽²²⁾

3.3.3.1) Dosis Diaria Definida (DDD)

Se define como “la dosis diaria media de un fármaco en su principal indicación”. No es una dosis recomendada si no un promedio establecido de manera arbitraria, basado en las recomendaciones de la literatura y de la experiencia acumulada con cada principio activo. La DDD de cada fármaco es establecida por el Drug Utilization Research Group de la oficina europea de la OMS.

Cuando no se puede utilizar la DDD, suele recurrirse al uso, como unidad de comparación, de las unidades vendidas por cada mil habitantes (UV/1000 hab.), principalmente al comparar el consumo de subgrupos terapéuticos (SGTP).

3.3.3.2) Medida de la Calidad

Son estudios de tipo cualitativo es decir, respecto a la calidad de los medicamentos, principalmente se toma en cuenta lo siguiente:

- a) La cantidad de principios activos que contiene el medicamento, partiendo de la base que es preferible aquel medicamento que solo posee un principio activo. Pues se considera que cuanto mayor es el número de los principios activos en combinación peor es la calidad de la presentación. Estas apreciaciones se sustentan en diversas consideraciones como que las combinaciones producen un mayor riesgo de aparición de reacciones adversas y por ende se poseen menos datos de eficacia, ya que resulta metodológicamente muy difícil realizar un ensayo clínico controlado con estos productos
- b) Si el medicamento esta incluido o no en determinadas recopilaciones o relaciones (listas de medicamentos esenciales de la OMS, formularios nacionales, cuadro básico, entre otros).
- c) El valor terapéutico que demuestra el medicamento, el cual es determinado por un comité terapéutico de expertos en la utilización de medicamentos (entre los que se encuentran médicos y farmacéuticos), dichas categorías son:

-
-
- *Valor Terapéutico Elevado*: Es todo aquel fármaco en el cual el efecto terapéutico es obvio, por ejemplo la insulina en el coma diabético.
 - *Valor Terapéutico Nulo o Dudoso*: Aquí se encuentran los fármacos que no han sido sometidos a los Ensayos Clínicos Controlados (ECC); que no han demostrado su eficacia, pero tampoco el riesgo de utilizarlos y también se deben incluir aquellas presentaciones que contienen un principio activo de valor terapéutico elevado en combinación con uno o varios fármacos que no añaden nada en cuanto eficacia, aunque tampoco añaden riesgo.
 - *Valor Terapéutico Intrínseco o Inaceptable*: Es todo aquel fármaco que bajo cualquier circunstancia es susceptible de producir más reacciones adversas que beneficios.

También se ha propuesto un índice de beneficio terapéutico probado/dudoso como un indicador de la calidad del consumo farmacéutico, al relacionar el consumo de unidades vendidas de subgrupos catalogados como de eficacia probada con el generado por el consumo de medicamentos de eficacia no bien demostrada.

3.4) RIESGO POTENCIAL

Los efectos producidos por los fármacos en un organismo pueden ser dos: el efecto benéfico (deseado) y el efecto adverso (no deseado), lo cual puede observarse en el siguiente esquema:

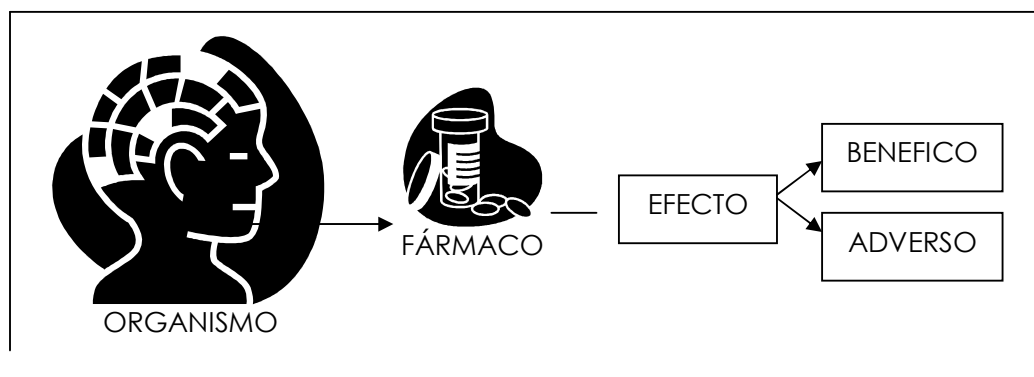


FIGURA 1. EFECTOS PRODUCIDOS POR UN FÁRMACO. DONDE SE OBSERVAN LOS EFECTOS QUE OCASIONA UN FÁRMACO DENTRO DEL ORGANISMO

Al hacer uso de cualquier clase de medicamentos siempre se espera un beneficio para la salud, sin embargo en la mayoría de los casos, no se consideran los efectos adversos que acompañan a la terapia farmacológica.

3.4.1) Definición de Riesgo Potencial⁽⁷⁾

“El riesgo potencial es la exposición del paciente a las reacciones adversas graves a un fármaco o bien a un tratamiento farmacológico, así como de las interacciones farmacológicas dadas por el número de fármacos administrados simultáneamente, ambas situaciones están en función del estado de salud del organismo de tratamiento.”⁽⁷⁾

Antes de que se prescriba cualquier fármaco, deberán valorarse los riesgos de salud que pueda presentar el paciente.

3.4.1.1) Factores que indican el Riesgo Potencial en la administración de fármacos

- ▶ La gravedad del estado del paciente; la elección de los fármacos en un paciente, radica en la gravedad de la patología, es decir un fármaco que es potencial para provocar reacciones adversas graves, no se prescribirá para enfermedades menores.
- ▶ La intensidad de la reacción adversa; deberá valorarse cuan grande es la reacción adversa con relación a los beneficios obtenidos del fármaco.
- ▶ La capacidad del paciente para ajustarse a la reacción adversa.
- ▶ La dosis de administración; cuando la dosis de administración excede la dosis umbral para un efecto particular; estas reacciones desaparecen rápidamente al suspenderse el medicamento.

3.4.2) Reacción Adversa a un Medicamento (RAM) ⁽²²⁾ ⁽²⁷⁾

3.4.2.1) Definición de RAM⁽²⁷⁾

Se sabe que todo medicamento tiene la capacidad de causar reacciones adversas, las cuales pueden variar desde pequeñas molestias hasta aquellos efectos graves que ponen en peligro la vida del paciente.

La OMS en su informe técnico No. 425 define a la reacción adversa a un medicamento como “todo efecto perjudicial o indeseado que aparece con la dosis utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o la terapéutica”.⁽²⁷⁾

Por eso una de las preocupaciones mayores de los profesionales de la salud esta enfocada a la prevención y mantenimiento de la salud, por lo que deben ser estudiadas todas las posibles reacciones adversas antes de que los medicamentos sean lanzados al mercado, aunque esto se lleva a cabo, se requiere de mayor atención y participación en la vigilancia de los medicamentos, pues a pesar de que un medicamento se encuentre en el mercado no significa que no produzca reacciones adversas y aunque unas son mínimas son de gran importancia para la salud humana, por que también existen reacciones adversas más severas.

3.4.2.2) Características de las RAM⁽²⁷⁾

Como se menciona anteriormente las reacciones adversas de los medicamentos consisten en la aparición de cualquier respuesta no deseada, y por lo tanto no buscada, con dosis adecuadas de un medicamento administrado con fines diagnósticos y/o terapéuticos, implicando una pauta posológica correcta.

Las características de una reacción adversa que sugiere una causa y efecto relacionado entre la administración del medicamento y la reacción adversa son:

- ▶ El tiempo de secuencia entre la administración del fármaco y la aparición de la reacción adversa es razonable.
- ▶ La reacción corresponde a la farmacología conocida del fármaco.
- ▶ La reacción se suspende al suspender el fármaco.
- ▶ La reacción regresa cuando se deja por tiempos el fármaco.

3.4.2.3) Factores que Predisponen la Aparición de una RAM⁽²²⁾

Si bien pueden conocerse que variables influyen en la aparición de un efecto no deseado, por otro lado, no pueden predecirse exactamente que individuos son más predispuestos a estas. A continuación se mencionan los factores que predisponen la aparición de una reacción adversa.

3.4.2.3.1) Factores del paciente

- a) *Edad.* En las edades extremas del ser humano, los niños y los ancianos, existe mayor probabilidad de sufrir reacciones adversas, ya que sus procesos farmacocinéticos pueden verse alterados o presentan mayor o menor sensibilidad.
- b) *Sexo.*
- c) *Variabilidad biológica.*
- d) *Patologías asociadas.*
- e) *Falta de información sobre la utilización de los medicamentos.*

3.4.2.3.2) Factores del Medicamento

- a) *Características fisicoquímicas del fármaco.*
- b) *Características farmacocinéticas del fármaco.* (Principalmente las relacionadas a la biotransformación y a la excreción)
- c) *Formulación.*
- d) *Dosis.*
- e) *Frecuencia y vía de administración.*

3.4.2.3.3) Factores relacionados por parte del equipo de salud

- a) *Errores del médico*
- b) *Errores de la enfermera*
- c) *Errores del farmacéutico*

3.4.2.4) Clasificación de las RAM⁽²²⁾

La gravedad de una reacción adversa a un medicamento se clasifica generalmente como:

- ▶ *Leves:* Aquellas reacciones con signos y síntomas fácilmente tolerados, que no necesitan antídoto, ni prolongan la hospitalización.
- ▶ *Moderadas:* Aquellas reacciones que interfieren con las actividades habituales sin amenazar directamente la vida del paciente y que requieren un cambio en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente suspender el fármaco causante de la reacción.
- ▶ *Graves:* Aquellas reacciones que constituyen una amenaza para la vida del paciente, requiriendo por tanto la suspensión del medicamento causante de la reacción y como consecuencia la administración de un tratamiento específico para la reacción adversa.
- ▶ *Letales:* Aquellas reacciones que contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente.

El Dr. Rawlins, autor británico, diferencia dos tipos de reacciones:

- a) Tipo A o previsibles
- b) Tipo B o imprevisibles

3.4.2.4.1) Reacciones Tipo A

☆ Reacciones Adversas por el Efecto Farmacológico del Medicamento

En este tipo de reacciones la actividad farmacológica de la molécula es la responsable de la reacción adversa y el efecto puede ser:

- a) El mismo por el que se empleo el medicamento, por ejemplo la diarrea provocada por un laxante.
- b) Otro distinto al buscado con el medicamento como:
 - *Efecto Colateral*: Producido con dosis habituales del fármaco y que no es deseado, por ejemplo la somnolencia producida por algunos antihistamínicos no selectivos, que atraviesan en gran proporción la barrera hematoencefálica.
 - *Efectos Secundarios o Indirectos*: Que aunque no son deseados, son consecuencia de la acción farmacológica del medicamento, por ejemplo la aparición de taquicardia y cefalea tras la administración de adrenalina en una crisis de asma.

☆ Reacciones Adversas Dependientes de un Efecto Tóxico

La acción tóxica puede ser desempeñada por el medicamento o por sus productos de biotransformación y dependen de dos factores:

- a) Sobredosificación, que a su vez tiene dos vertientes:
 - *Absoluta*: Debida a un exceso de dosis
 - *Relativa*: Cuando se administra la dosis correcta a sujetos hipersensibles o con algún proceso patológico.
- b) Deterioro de alguna función orgánica

La toxicidad química provocada por los fármacos suele dividirse en dos:

- *Toxicidad bioquímica*: Este tipo de toxicidad causa alteraciones químicas en el cuerpo, se incluyen los cambios en los niveles hormonales y enzimáticos, cambios de pH en el tracto gastrointestinal, así como cambios en la sangre y el riñón. No provoca enfermedades de tipo estructural en los tejidos y pueden identificarse mediante estudios clínicos de laboratorio.

- *Toxicidad estructural*: Se refiere a la producción de enfermedades que atacan la estructura de los tejidos. Este tipo de toxicidad ocasiona cambios bioquímicos funcionales que afectan la estructura y funcionamiento del cuerpo

La toxicidad producida por un fármaco puede ser la mayoría de las veces reversible si se retira la terapia. Sin embargo, si los efectos tóxicos que presentan no son reversibles, el fármaco no debe ser utilizado o bien, deberá restringirse a casos especiales donde el beneficio sea mayor que el riesgo. El principal factor que determina la toxicidad de un fármaco es la dosis, por lo que para los fármacos que no se tiene bien determinada su seguridad, deberán administrarse en la menor dosis posible.

3.4.2.4.2) Reacciones Tipo B

☆ Reacciones Adversas por Idiosincrasia del Enfermo

Son una respuesta normal sin relación con la dosis y cualitativamente diferente de los efectos farmacológicos que caracterizan al medicamento, generalmente obedecen a un condicionamiento genético. Existen varios motivos para su presencia como:

- a) Debidas a una alteración del metabolismo del medicamento en el organismo, de las cuales hay dos posibilidades:
 - *Interferencia en la actividad enzimática.*
 - *Deficiencia enzimática.*
- b) Debidas a una respuesta alterada del organismo como intolerancia y que producen una reacción anormal con una dosis mínima del medicamento, y que en ocasiones está condicionada por una enfermedad que el paciente padece en ese momento

☆ Reacciones Adversas por Mecanismo Inmunológico.

Reacciones Tipo I – Inmediata o anafiláctica. El término *alergia* se refiere a ciertos procesos que hacen que algunos individuos reacciones de manera peculiar frente a una serie de exógenos (alergenos), inofensivos para la mayoría de la población. Por su parte la *hipersensibilidad* se refiere a las respuestas inmunológicas exageradas. Actualmente ambos términos son considerados sinónimos. Distinto significado tiene la palabra *atopia* que se refiere a la predisposición genética de algunos sujetos a padecer determinados procesos, por ejemplo el asma.

Las reacciones de tipo I son frecuentes y características entre los atópicos, sin embargo esto no quiere decir que no afectan al resto de los individuos, pues también lo hacen.

Este tipo de reacción esta mediada habitualmente por la inmunoglobulina E (IgE) fabricada por el organismo en cantidades elevadas después de la primera exposición al alérgeno, los niveles normales de la IgE se alcanzan hacia los 5 o 7 años. Estas reacciones suelen aparecer en los treinta minutos siguientes a la administración del fármaco.

Ejemplos de estas reacciones son las urticarias, la rinoconjuntivitis alérgicas y el asma extrínseca; la más grave y a veces letal es el shock anafiláctico.

Reacciones Tipo II – Hipersensibilidad Citolítica o Citotóxica. Este tipo de reacciones se presentan cuando los anticuerpos específicos se dirigen contra los antígenos presentes en las membranas celulares, o que se dirigen contra los antígenos exógenos depositados sobre las membranas celulares, como es el caso de los fármacos o sus productos de biotransformación. La unión del antígeno y el anticuerpo, inmunoglobulina G (IgG) o inmunoglobulina M (IgM) producirá la destrucción celular por:

- a) Activación del complemento
 - b) Oponización a cargo de macrófagos con receptores específicos para la inmunoglobulina fijada a la célula
 - c) Células asesinas con receptores específicos para la fracción Fc anticuerpo.
-
-

Reacciones Tipo III – Por Inmunocomplejos. En este tipo de reacciones el antígeno y anticuerpo circulantes forman un complejo por precipitación en la sangre, el cual es capaz de activar el sistema del complemento a nivel místico. Hay liberación de anafilotoxinas (C3a y C5a) que son las responsables un aumento en la permeabilidad capilar, que a su vez facilita el paso de los inmunocomplejos a través de la pared vascular, así como de la quimiotaxis de los neutrófilos, que al fagocitar el inmunocomplejo liberan enzimas lisosómicas con acción proteolítica y formadores de quininas, ambas responsables del daño en los tejidos.

Para estas reacciones, algunos elementos sanguíneos pueden ser lesionados por los inmunocomplejos, originando:

- a) Enfermedades del suero
- b) Lupus eritematoso
- c) Vasculitis sistémicas y cutáneas (manifestación más común de las reacciones de este tipo)

Reacciones Tipo IV – Celular. En este tipo de reacciones un semi-antígeno se unirá a una proteína cutánea para constituir un antígeno complejo, el cual interactuará con una célula presentadora epidérmica (célula de Langerhans), que le presenta al linfocito T para convertir a este en una célula diana sensibilizada (el linfocito), una vez establecido el contacto con el antígeno, se transforma y se divide. En un nuevo contacto se liberarán una serie de sustancias solubles del linfocito activo llamadas linfoquinas, que serán los principales mediadores de la reacción al inducir la proliferación de los linfocitos T frente al antígeno en cuestión, ya que atraen linfocitos no sensibilizados y también los transforman para formar más linfoquinas, responsables además de las lesiones cutáneas.

En los últimos dos años se han descubierto dos nuevas formas de hipersensibilidad inmunológica: la granulomatosa y la hipersensibilidad estimuladora.

Reacciones Tipo V – Granulomatosa. Este tipo de reacciones se caracteriza por la presencia de células epiteloides, que según algunos autores envían macrófagos transformados (células gigantes de Langerhans en la piel), ante la persistencia de materiales extraños que los macrófagos no son capaces de digerir.

Reacciones Tipo VI – Hipersensibilidad Estimuladora. Este tipo de reacciones se presentan en el curso de algunos procesos autoinmunes y el anticuerpo es capaz de reaccionar con un componente de la superficie celular.

3.4.2.5) Sistema de Notificación de RAM⁽⁷⁾

3.4.2.5.1) Formato de Notificación de RAM

Es fundamental el uso de un formato para informar las sospechas de las reacciones adversas a los medicamentos, vacunas y dispositivos médicos, a todo el profesional sanitario, que interviene en la fabricación, distribución, prescripción, dispensación y administración de los medicamentos.

El formato es un impreso en el cual se informan las sospechas de reacciones adversa, y al notificar en el formato se debe tomar en cuenta los siguientes puntos:

- ▶ Debido a que varios pacientes pueden presentar una misma reacción adversa para un determinado insumo, se deberá enviar la notificación.
- ▶ Es importantísimo recoger la fecha de inicio y termino del tratamiento, así como el desenlace y la información que permita descartar causas patológicas alternativas.
- ▶ Se deberán notificar todos los medicamentos que haya tomado el paciente en el último trimestre y no solo el medicamento sospechoso.

☆ Formato de la Food and Drug Administration (FDA)

En 1973 la FDA introdujo este formulario el cual tiene como ventajas el proporcionar vigilancia de amplias áreas geográficas y de grandes cantidades de pacientes bajo riesgo, es relativamente barato y cubre un amplio espectro de medicamentos y todos los tipos de ambientes terapéuticos. La desventaja es que la información puede ser errática, incompleta y poco confiable.

☆ Formato de la Secretaría de Salud (SSA) – Anexo I

☆ Tarjeta Amarilla – Anexo II

A partir de una experiencia piloto en 1982, la Tarjeta Amarilla o Programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas, se incorporó al Plan Internacional de la OMS, para posteriormente difundirse a otras comunidades autónomas. Este programa permite detectar efectos indeseables desconocidos, lo antes posible, después de la comercialización de un medicamento.

☆ Formato de Notificación Individual

Existe un formato especial emitido por la Agencia Española del Medicamento, el cual va dirigido a la Industria Farmacéutica, a las Asociaciones Fabricantes de Sustancias y Especialidades Farmacéuticas, y de Laboratorios Homeopáticos. En el cual las obligaciones en Farmacovigilancia se aplican a todos los medicamentos autorizados, independientemente de su fecha de autorización. Toda sospecha de reacción adversa en el formulario será llenada por los profesionales de la salud como se indica.

3.4.3) Interacciones Farmacológicas (IF) ⁽²⁷⁾

3.4.3.1) Definición de Interacción Farmacológica

Es importante no confundir una interacción farmacológica con una reacción adversa, ya que en la interacción no puede explicarse por la acción de un solo fármaco, mientras que en la reacción adversa si se puede explicar.

Una interacción farmacológica es la alteración del efecto que normalmente produce un fármaco, en otras palabras puede definirse como “un fenómeno *in vivo* que ocurre cuando se administran dos o más medicamentos simultáneamente y se modifica el resultado terapéutico que produce cada uno por separado”.⁽¹⁾

Por su parte las interacciones farmacéuticas son el resultado de interacciones fisicoquímicas entre los fármacos implicados y suelen ocurrir fuera del organismo. Para algunos autores, estas interacciones no deben clasificarse propiamente como interacciones farmacológicas por que no llega a observarse efecto alguno por la pérdida de la actividad del fármaco. Sin embargo se clasifican como tal según la definición de interacción farmacológica. Frecuentemente las interacciones farmacológicas se denominan “*incompatibilidades*”.

Cuando se administran dos fármacos es posible que se produzca una interacción farmacológica, cuando se administran tres es muy probable, cuando se administran cuatro lo difícil es que no se produzca una interacción farmacológica.”⁽¹⁹⁾ La probabilidad de observar una interacción entre dos medicamentos que generen un efecto no deseado, aumenta a medida que se eleva el número de medicamentos administrados conjuntamente.⁽³⁾

TABLA 1. PORCENTAJE DE SUFRIR UNA INTERACCIÓN FARMACOLOGICA TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE VARIOS MEDICAMENTOS. EN DONDE VEMOS QUE A MAYOR NÚMERO DE MEDICAMENTOS, EXISTE MAYOR PROBABILIDAD DE SUFRIR UNA INTERACCIÓN FARMACOLÓGICA SIMULTANEAMENTE

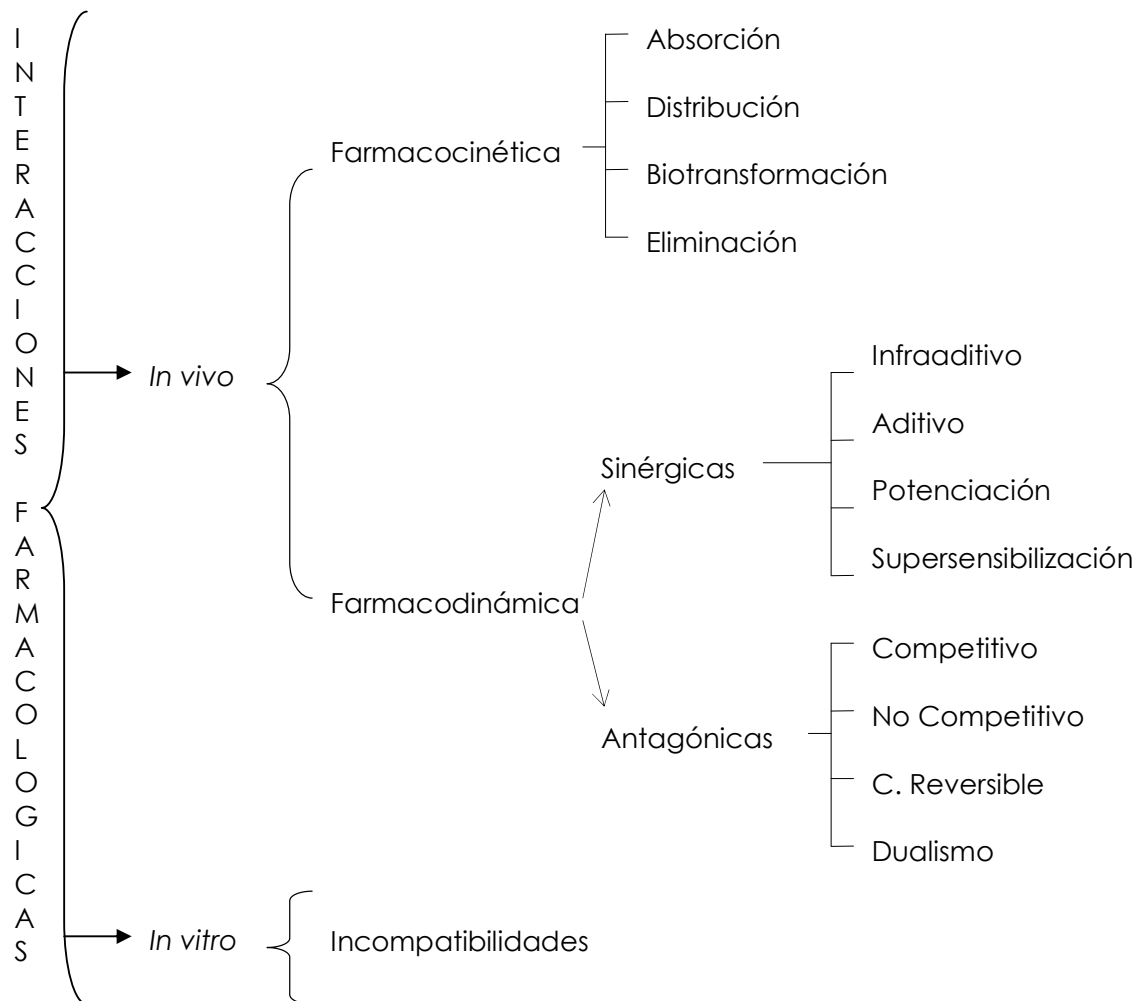
Nº DE MEDICAMENTOS	PROBABILIDAD DE INTERACCIÓN
5	4%
6 -10	10%
11 -15	28%
16 - 20	54%

Las interacciones farmacológicas pueden presentarse de la siguiente manera:

- ▶ Con otro fármaco o mezcla de fármacos
- ▶ Con agentes naturales de la dieta; por ejemplo: los nutrientes básicos como las proteínas, carbohidratos, minerales, etc.

- ▶ Con componentes de los alimentos de tipo artificial como son los conservadores, colorantes, saborizantes, estabilizantes, etc.
- ▶ Con agentes contaminantes provenientes del medio ambiente
- ▶ Con agentes endógenos del organismo.

3.4.3.2) Clasificación de las IF⁽⁷⁾



3.4.3.3) Efectos de las IF

3.4.3.3.1) Efecto Farmacocinético de las IF

Los medicamentos presentes en el cuerpo pueden en forma simultánea interactuar en cada etapa del proceso farmacocinético: absorción, distribución, biotransformación y excreción; o bien pueden actuar en los mismos sitios receptores.

☆ Interacciones a Nivel del proceso de Absorción

La absorción es el primer paso del proceso farmacocinético y se define como “el paso del fármaco a través de barreras biológicas para alcanzar la circulación” esto dependerá de sus propiedades tanto químicas, físicas y hasta fisicoquímicas, por alguno de los siguientes cuatro mecanismos.

- a) Difusión pasiva
- b) Difusión facilitada
- c) Transporte activo
- d) Pinocitosis

Las interacciones más frecuentes a este nivel son aquellas que implican la solubilidad de uno de los interactuantes o el cambio de motilidad gastrointestinal. Un fármaco que incrementa la motilidad puede incrementar la velocidad de absorción de los fármacos de disolución rápida, o también puede disminuir la cantidad de absorción del fármaco al desplazarlo a través de las vías gastrointestinales rápidamente. Los fármacos que disminuyen la motilidad, influyen sobre la absorción al prolongar el tiempo de vaciamiento gástrico, así estos fármacos mejoran la absorción de los fármacos ácidos que son absorbidos generalmente en el estómago, mientras demora la absorción de fármacos básicos que son absorbidos en el intestino.

☆ Interacciones a Nivel del proceso de Distribución

Una vez absorbidas las moléculas del fármaco, estas entran al torrente circulatorio, algunas se fijan a proteínas del plasma o tisulares, o a eritrocitos, mientras que otras permanecen en estado libre.

La rapidez con la que un medicamento absorbido alcanza su área blanco, depende del riego sanguíneo de dicha área. Por ello las moléculas del fármaco son capaces de alcanzar rápidamente a órganos vascularizados como corazón, hígado y riñón; mientras que las moléculas tardan más en alcanzar órganos menos vascularizados como músculo, áreas adiposas y piel.

El hecho de que un medicamento desplace a otro de su sitio de fijación sucede cuando la constante de afinidad de la proteína del medicamento desplazante es mayor que la constante de afinidad de la proteína del medicamento desplazado, o bien, cuando la concentración molar del desplazante se igual o mayor que la concentración molar de los sitios de fijación.

Se considera que un medicamento se encuentra altamente fijado, cuando la fracción libre es inferior al 5% o al 10%, pues un pequeño cambio en el grado de fijación producirá un aumento sustancial en la fracción libre. Las consecuencias inmediatas del aumento de la fracción libre de un medicamento son el incremento de su volumen de distribución (Vd) y de su biodisponibilidad a las vías de eliminación.

☆ Interacciones a Nivel del proceso de Metabolismo

En el metabolismo o biotransformación que puede definirse como “la transformación química y biológica que sufren los fármacos dentro del organismo para poder volverlo más hidrosoluble y así poder excretarlos” puede existir la posibilidad de una interacción entre un fármaco y una enzima. Mientras la enzima permanece inalterada por la interacción el fármaco es descompuesto en sus productos de biotransformación.

La mayor parte de los procesos metabólicos son llevados a cabo en el hígado, que es capaz de secretar una gran cantidad de enzimas que catalizan el proceso, o lo desencadenan, el metabolismo también se puede efectuar en las paredes intestinales, en los riñones o en el plasma. Las interacciones que se incluyen en esta etapa son:

Inducción enzimática. Aunque muchos medicamentos no son administrados por un periodo prolongado y en cantidades suficientes para producir inducción enzimática clínicamente significativa, los fármacos inductores enzimáticos potentes pueden alterar notablemente la respuesta del organismo a otros fármacos. Además los efectos del medicamento inductor enzimático pueden persistir durante meses aún después de que el paciente deja de recibirlo

El metabolismo hace que la mayor parte de los medicamentos activos se vuelvan inactivos, sin embargo, algunos no se activan sino hasta que han sido metabolizados, por esta razón la inducción enzimática puede ser benéfica o perjudicial. Cuando los productos de biotransformación de un fármaco son activos o más tóxicos que el fármaco original, la inducción enzimática puede sobrecargar al organismo con una concentración elevada de sustancias potencialmente peligrosas.

Inhibición enzimática. En este caso, hay una mayor concentración circulante del fármaco no metabolizado, como la mayoría de los medicamentos no pueden ser eliminados hasta que son biotransformados para llegar a ser una forma más hidrosoluble, su acumulación o permanencia prolongada en el organismo puede dar lugar a efectos tóxicos.

☆ **Interacciones a Nivel del proceso de Excreción**

La excreción es el último paso del proceso farmacocinético y es la eliminación de un fármaco del cuerpo, lo cual lo hace a través de un órgano excretor, comúnmente, ocurre por los riñones hacia la orina. Otras vías de excreción son la bilis, el intestino delgado o grueso, los pulmones, la saliva, el sudor, la leche materna, el pelo.

En la excreción de fármacos a través de la orina participan tanto los glomérulos como los túbulos renales, este proceso es efectuado por medio del transporte activo y la difusión pasiva. En el control renal de los fármacos intervienen tres procesos principales: la filtración glomerular, la reabsorción tubular y la secreción tubular.

La velocidad de excreción esta influida por el grado en que el fármaco es filtrado por el glomérulo y reabsorbido o excretado por los túbulos renales. Como el tamaño molecular de la mayoría de los fármacos está muy por debajo del tamaño de los poros funcionales de la membrana glomerular la velocidad con la que los fármacos atraviesan la barrera glomerular dependerá de hasta que punto se encuentran unidos a las proteínas plasmáticas.

3.4.3.3.2) Efecto Farmacodinámico de las IF

☆ Efecto Sinérgico

Cuando el efecto combinado es mayor que la suma de los efectos individuales. Estas interacciones se producen cuando un medicamento multiplica los efectos de otro y pueden encontrarse cuatro tipos de estas interacciones.

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

Efecto Aditivo. Cuando el efecto total de ambos medicamentos es equivalente a la suma de sus efectos individuales. Estas interacciones suceden cuando dos medicamentos administrados simultáneamente producen el mismo efecto que producirían por separado, pero de forma aumentada, es decir, se observa un efecto aditivo que en la mayoría de las veces no es precisamente un efecto adverso, pues se sabe que este tipo de interacciones son la base de algunas combinaciones terapéuticas.

Efecto de Potenciación. Este efecto se presenta cuando el efecto obtenido es superior a la suma de los efectos producidos por cada uno de los componentes individualmente y ocurre cuando los fármacos actúan sobre receptores diferentes.

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

☆ **Efecto Antagónico**

Cuando un medicamento bloquea de manera total o parcial el efecto de otro. Estas interacciones ocurren cuando se administran algunos medicamentos en forma simultánea, y se antagonizan entre sí, en otras palabras uno bloquea la eficacia del otro, anulando así cualquier efecto terapéutico, este efecto puede dividirse en cuatro tipos de efectos.

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

Efecto No Competitivo. Es cuando los efectos de ambos fármacos son contrarios, sin embargo a diferencia del competitivo, sus receptores son diferentes, el efecto es menor a la suma de los fármacos o bien el efecto puede anularse

Efecto Competitivo Reversible. Este efecto se presenta cuando existe la posibilidad de que el fármaco A sea capaz de modificar al receptor del fármaco B, impidiendo así la acción del fármaco B.

Efecto de Dualismo. Se presenta cuando el fármaco es dual. El efecto depende de la concentración, así las concentraciones elevadas causan antagonismo, mientras que las concentraciones bajas causan sinergismo.

3.5) ESTÓMAGO

3.5.1) Generalidades del Aparato Digestivo⁽³³⁾

El aparato digestivo esta compuesto de dos grupos de órganos, el tubo digestivo y los órganos accesorios.

“El primero es un tubo continuo que se extiende de la boca al ano, en la cavidad corporal ventral. Sus órganos comprenden boca, gran parte de la faringe, esófago, estómago, intestino delgado e intestino grueso. Su longitud en un cadáver, es de 9m, mientras que en personas vivas es más corto, ya que el músculo liso de la pared del tubo digestivo guarda un estado tónico (de contracción sostenida).”⁽³³⁾ (Esquema 2)

“Los órganos accesorios abarcan dientes, lengua, glándulas salivales, hígado, vesícula biliar y páncreas.”⁽³³⁾

En general el aparato digestivo realiza seis funciones básicas:

- 1º) Ingestión, llevarse los alimentos a la boca
- 2º) Secreción, liberación de agua, ácido, amortiguadores y enzimas en la luz del tubo digestivo
- 3º) Mezclado y propulsión, fragmentación y desplazamiento de los alimentos de los alimentos por el tubo digestivo
- 4º) Digestión, desdoblamiento mecánico y químico de los alimentos
- 5º) Absorción, paso de los productos digeridos del tubo digestivo a la sangre y la linfa
- 6º) Defecación, eliminación de la materia fecal del tubo digestivo

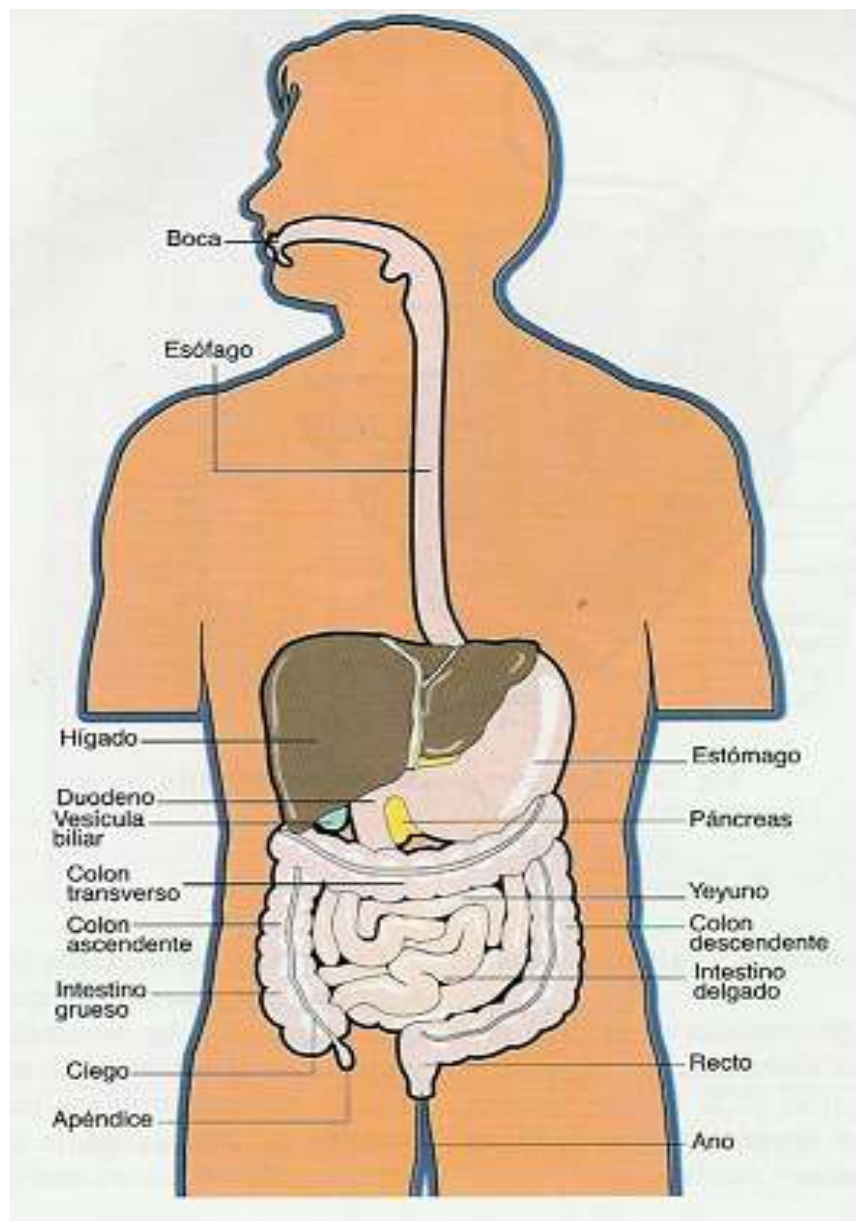


FIGURA 2. TUBO DIGESTIVO EN EL SER HUMANO ^{[6] pp.511}, DONDE SE VISUALIZAN LOS ÓRGANOS QUE CONFORMAN EL TUBO: BOCA, ESÓFAGO, ESTÓMAGO, INTESTINO DELGADO (DUODENO, YEYUNO, ILEÓN) E INTESTINO GRUESO. TAMBIEN OBSERVAMOS ÓRGANOS QUE NO FORMAN PARTE DEL TUBO DIGESTIVO, PERO QUE PARTICIPAN EN LAS FUNCIONES DEL APARATO DIGESTIVO (HÍGADO, VESÍCULA BILIAR, PÁNCREAS)

3.5.2) Anatomía del estómago⁽³³⁾

El *estómago* es una dilatación característica del tubo digestivo en forma de J, situada directamente abajo del diafragma en el epigastrio, hipocondrio izquierdo y región umbilical del abdomen. Se ubica entre el esófago y el duodeno (primer segmento del intestino delgado)

“El estómago tiene cuatro regiones principales: cardias, fondo (*fundus*), cuerpo y píloro (Esquema 3). El *cardias* rodea la abertura superior del estómago. La porción redonda que está arriba y a la izquierda del cardias es el *fondo*. En plano inferior a éste, está la gran porción central del estómago, su *cuerpo*. La parte que se conecta al estómago con el duodeno es el *píloro*, que incluye: al antro pilórico (conectado con el cuerpo del estómago y el conducto pilórico (conectado con el duodeno). El píloro se comunica con el duodeno mediante le llamado esfínter pilórico. El borde medial cóncavo del estómago es su *curvatura menor*, y su borde convexo lateral, la *curvatura mayor*. Cuando el estómago está vacío, la mucosa presenta grandes pliegues, llamados *arrugas*, observables a simple vista”⁽³³⁾

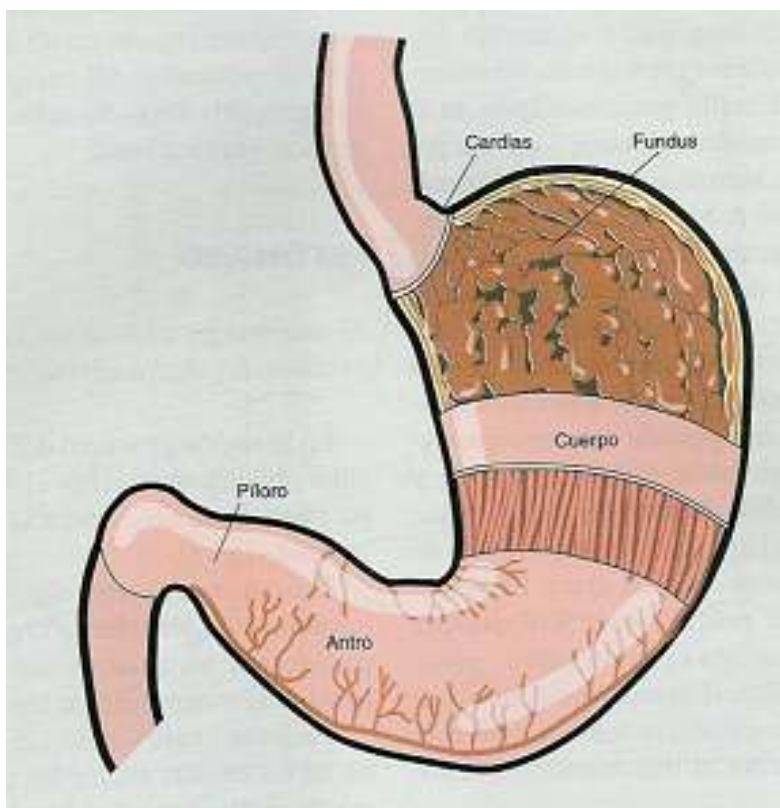


FIGURA 3. ESTRUCTURA ANATÓMICA DEL ESTÓMAGO I⁽⁸⁾ pp.518]. DONDE OBSERVAMOS LAS CUATRO REGIONES PRINCIPALES DEL ESTÓMAGO: CARDIAS, FONDO, CUERPO Y PILÓRO.

3.5.3) Características histológicas del estómago⁽³³⁾

La pared gástrica se compone de las mismas cuatro capas básicas del resto del tubo digestivo, las cuales, desde la más profunda a la superficial, son: mucosas, submucosa, muscular y serosa.

La superficie de la *mucosa* es una capa de células epiteliales cilíndricas sencillas, llamadas células de la superficie de la mucosa. La mucosa incluye lámina propia (tejido conectivo areolar) y muscular de la mucosa (músculo liso). Las células epiteliales llegan hasta la lámina propia, donde forman columnas de células secretoras, llamadas glándulas gástricas, que revisten muchos conductos angostos, llamadas criptas o fositas gástricas. Las secreciones de las glándulas gástricas fluyen a cada cripta gástrica y luego a la luz del estómago.

Las glándulas gástricas poseen tres tipos de células de glándulas exocrinas, que secretan su producto a la luz del estómago: células mucosas del cuello, células principales y células parietales. Tanto las células de la superficie de la mucosa como las del cuello de la mucosa secretan moco. Las células principales o zimógenas liberan pepsinógeno y lipasa gástrica. Mientras que las células parietales secretan por separado los iones hidrógeno (H^+) y cloruro (Cl^-) en la luz gástrica, su efecto neto es la secreción de ácido clorhídrico (HCl), además de secretar factor intrínseco (necesario para la absorción de vitamina B_{12}). Las secreciones de las tres células forman el jugo gástrico, cuyo volumen es de 2 a 3 Lt diarios.

Además las glándulas gástricas incluyen un tipo de células enteroendocrinas, las células G, localizadas en el antro pilórico y son las encargadas de secretar la hormona gastrina en la sangre (más adelante veremos que esta hormona estimula varios aspectos de la actividad gástrica, en la sección 3.5.4).

La capa *submucosa* del estómago está compuesta de tejido conectivo areolar. La *muscular* tiene tres capas de músculo liso, a saber, longitudinal externa, circular intermedia y oblicua interna; de ellas la última se limita principalmente al cuerpo del estómago. La capa *serosa* esta conformada de mesotelio escamoso sencillo y tejido conectivo areolar, recubre el estómago y es parte del peritoneo visceral. En la curvatura menor, este último se continúa hacia arriba, en dirección al hígado, con el

nombre de epiplón menor. En la curvatura mayor, dicho peritoneo se continúa hacia abajo con el nombre de epiplón mayor, que recubre los intestinos

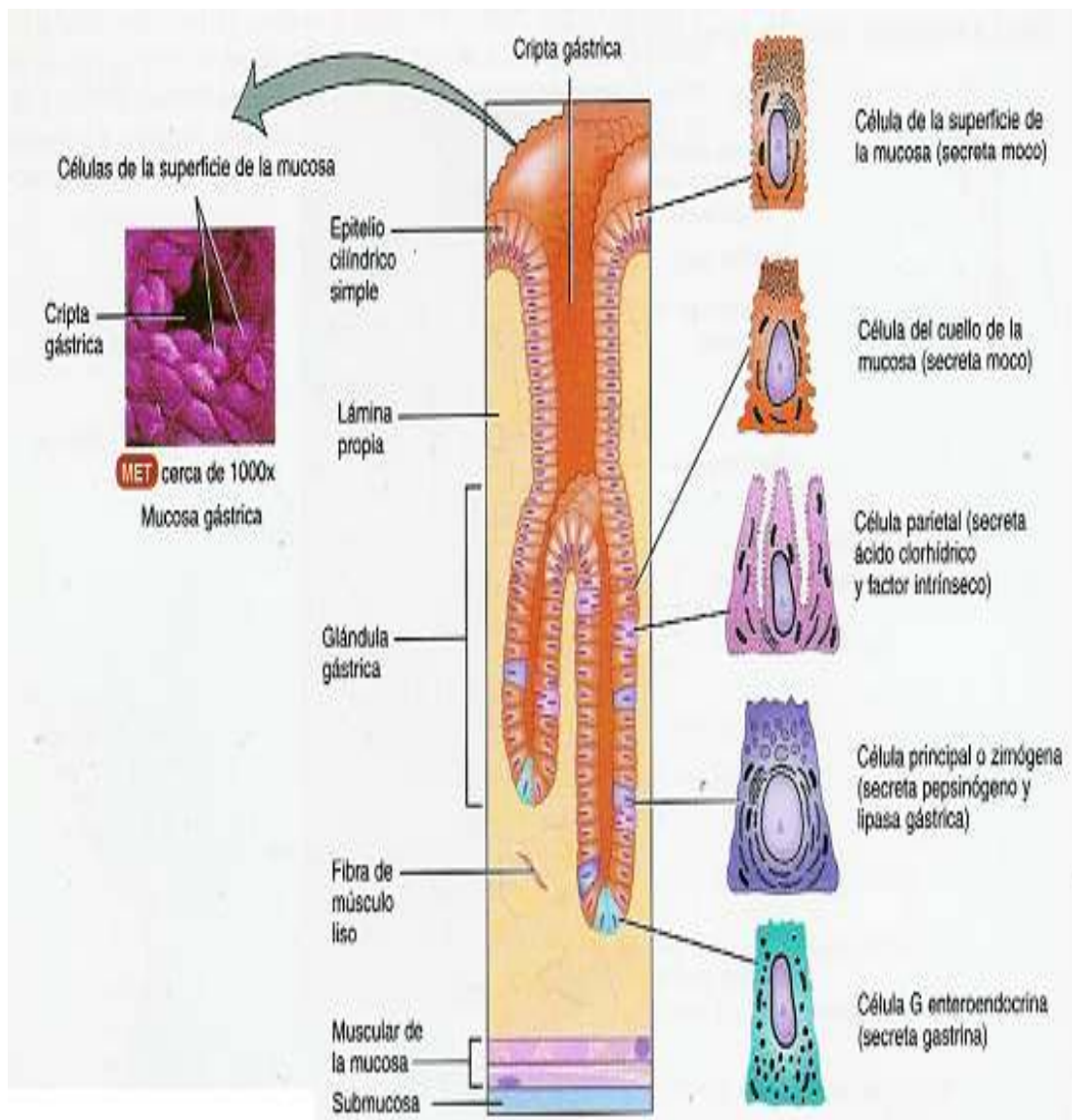


FIGURA 4. CARÁCTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DEL ESTÓMAGO ⁽³³⁾ pp.840]. DONDE OBSERVAMOS UN DIAGRAMA DE LA MUCOSA GÁSTRICA QUE MUESTRA LAS GLÁNDULAS GÁSTRICAS Y LOS TIPOS CELULARES

3.5.4) Fisiología del estómago⁽³³⁾

3.5.4.1) Digestión mecánica y química en el estómago

Varios minutos después de que los alimentos entran en el estómago, se producen movimientos peristálticos suaves, llamados ondas de mezclado, en intervalos de 15 a 25 segundos. Las ondas maceran los alimentos, los mezclan con las secreciones de las glándulas gástricas y los reducen a un líquido parecido a una sopa, llamado el *quimo*. Las ondas de peristaltismo mezclan los alimentos con el jugo gástrico y al adquirir intensidad suficiente, un pequeño volumen de quimo, aproximadamente 10 a 15 mL, cruzan el esfínter pilórico hacia el duodeno. Al volverse nuevamente más ácido el quimo gástrico y reducirse la distensión de las paredes del estómago con el paso del quimo al intestino delgado, este ciclo de retroalimentación negativa neural inhibe la secreción de jugo gástrico.

Los alimentos suelen permanecer en el fondo durante poco más o menos una hora sin mezclarse con el jugo gástrico. Periodo en el que continúa la acción digestiva de la amilasa salival. Poco después el quimo se mezcla con el jugo gástrico, lo cual inactiva la amilasa salival y activa la lipasa sublingual, de modo que se inicia la digestión de los triglicéridos en ácidos grasos y diglicéridos.

La digestión enzimática de las proteínas inicia en el estómago. En éste, la única enzima proteolítica (que digiere las proteínas) es la pepsina, secretada por las células principales. La pepsina desdobra ciertos enlaces peptídicos de los aminoácidos que componen las proteína, por los que una cadena proteínica de muchos aminoácidos se desdobra en fragmentos peptídicos más pequeños. La enzima posee eficacia máxima en el ambiente muy ácido del estómago (pH 2) y se inactiva al disminuir la acidez.

Pero ¿Qué evita la digestión de las células gástricas por la pepsina, junto con los alimentos? Primeramente debemos saber que la pepsina es secretada en forma inactiva, llamada pepsinógeno, en el cual no se pueden digerir las proteínas de las células principales que la producen. El pepsinógeno se convierte en pepsina activa hasta que tiene contacto con otras moléculas de la misma o con HCl que secretan las células parietales. En segundo lugar, las células del epitelio gástrico están

protegidas contra los jugos gástricos por una capa de 1 a 3 mm de espesor de moco alcalino, que secretan las células superficiales de la mucosa y las del cuello de la mucosa.

Otra enzima del estómago es la lipasa gástrica, que desdobra los triglicéridos de cadena corta de las moléculas de grasa que se encuentran en la leche en ácidos grasos y monoglicéridos. Esta enzima, de actividad limitada en el estómago de adultos, funciona óptimamente con un pH de 5 a 6. De mayor importancia que la lipasa lingual o la lipasa gástrica es la pancreática, enzima que secreta el páncreas en el intestino delgado.

La absorción que ocurre en el estómago es mínima ya que sus células epiteliales son impermeables a la mayoría de los materiales. Sin embargo, las células mucosas gástricas absorben algo de agua, iones y ácidos grasos de cadena corta, al igual que ciertos medicamentos y el etanol.

TABLA 2. RESUMEN DE LAS ACTIVIDADES DIGESTIVAS EN EL ESTÓMAGO ⁽³³⁾

	ESTRUCTURA	ACTIVIDAD	RESULTADO
MUCOSA	Células principales	Secreción de pepsinógeno	La pepsina, que es la forma activa, desdobra ciertos enlaces peptídicos de las proteínas.
		Secreción de lipasa gástrica	Desdobra los triglicéridos de cadena corta en ácidos grasos y monoglicéridos
	Células parietales	Secreción de HCl	Da muerte a microbios en los alimentos, desnaturaliza proteínas y convierte el pepsinógeno en pepsina.
		Secreción de factor intrínseco	Necesario para la absorción de vitamina B ₁₂ , que a su vez lo es para formación normal de eritrocitos (eritropoyesis)
Células de la superficie y del cuello de la mucosa	Secreción de moco	Forma una barrera protectora que impide la digestión de la pared gástrica	

CONT. TABLA 2. RESUMEN DE LAS ACTIVIDADES DIGESTIVAS EN EL ESTÓMAGO ⁽³³⁾

ESTRUCTURA		ACTIVIDAD	RESULTADO
MUCOSA	Células G	Secreción de gastrina	Estimulan en las células parietales la secreción de HCl, y en la principales, la de pepsinógeno, además de promover la contracción del esfínter esofágico inferior, aumentar la motilidad del estómago y relajar el esfínter pilórico
	MUSCULAR	Ondas de mezclado	Macera los alimentos y los mezcla con el jugo gástrico, con lo cual se forma el quimo
Peristaltismo		Fuerza el paso del quimo por el esfínter pilórico	

3.5.4.2) Regulación de la secreción gástrica⁽⁹⁾

3.5.4.2.1) Fase Cefálica

La fase cefálica consiste en reflejos iniciados por receptores sensoriales de la cabeza. Incluso antes de que los alimentos entran en el estómago, los reflejos se activan al ver, oler o saborear alimentos y al pensar en ellos. La corteza cerebral y el centro de alimentación hipotalámico envían impulsos nerviosos al bulbo raquídeo, que a su vez los trasmite a fibras preganglionares parasimpáticas del nervio vago, los cual estimula fibras postganglionares parasimpáticas del plexo submucoso. Luego las fibras parasimpáticas transmiten impulsos a las células parietales, células principales y células de la mucosa, incrementándose la secreción de todas las glándulas gástricas. En estas, los impulsos estimulan la liberación de pepsinógeno, HCl y moco en el quimo gástrico, así como de gastrina en la sangre. Emociones como ira, miedo y ansiedad tienden a desacelerar la digestión, ya que estimulan en sistema nervioso simpático, que inhibe la actividad gástrica.

3.5.4.2.2) Fase gástrica

La secreción ácida gástrica es regulada a través de mecanismos neurocrinos, endocrinos y paracrinos. El principal mediador neurocrino es la acetilcolina (ACh), liberada a partir de las fibras vagales postganglionares y es capaz de activar receptores muscarínicos del subtipo M_3 localizados en la membrana basolateral de la célula parietal. La liberación de gastrina al torrente circulatorio a partir de las células G constituye el principal mecanismo endocrino involucrado en el control fisiológico de la secreción ácida gástrica. La gastrina, que se libera por estímulos como la comida y la distensión gástrica, actúa principalmente sobre receptores de gastrina – colecistocinina B (CCK-B) ubicados en la célula parietal. Por último, la histamina, localizada en mastocitos pero fundamentalmente en las denominadas células tipo enterocromafín (ECL, del inglés *enterochromaffinlike cell*) próximas a la célula parietal, tienen una participación esencial en el proceso de secreción; tras su liberación paracrina en respuesta a diversos estímulos, entre ellos la gastrina, la ACh. La histamina actúa sobre receptores H_2 localizados en la membrana basolateral de la célula parietal. Al activarse los receptores M_3 y los de gastrina – CCK-B se estimula la fosfolipasa intracelular, incrementándose los niveles de inositol-1,4,5-trifosfato (IP_3) y de calcio citoplasmático. Por su parte, la activación de receptores H_2 por la histamina estimula la adenililciclase (AC) y como consecuencia, se aumentan los niveles de AMPc. En ambos casos se produce el último término, la activación de una bomba H^+/K^+ -ATPasa, también denominada *bomba de protones*.

La bomba de protones se localiza en la membrana apical de la célula parietal, esta bomba es necesaria para la secreción de protones al exterior celular. Desde el punto de vista estructural la bomba de protones es un heterodímero, constituido por dos subunidades, la subunidad α , o catalítica, de gran tamaño y la subunidad β , de menor tamaño, siendo necesario el ensamblaje de ambas para su activación. En condiciones basales, la H^+/K^+ -ATPasa esta localizada en la membrana de la tubulovesículas situadas en el citoplasma celular. Cuando se estimula la célula dichas membranas se integran en la membrana del canalículo secretor de la célula

parietal, quedando expuestas a los iones potasio del medio extracelular, lo cual, unido a una mayor permeabilidad de la membrana al K^+ , activa la enzima y comienza a secretar protones.

La secreción ácida gástrica es regulada de forma negativa gracias a la liberación de mediadores como la hormona somatostatina y las prostaglandinas (PG). La somatostatina 14 (forma molecular predominante de la somatostatina gástrica) es sintetizada en las células del antro pilórico y liberada en respuesta a la disminución del pH intragástrico como consecuencia de la activación de la bomba H^+/K^+ -ATPasa. Una vez liberada, actúa de forma paracrina sobre receptores localizados en la células G, en las células ECL y en la célula parietal, ejerciendo, en consecuencia, un potente efecto inhibitor de la secreción ácida gástrica. Por último, también las PG-E₂ y la prostaciclina, sintetizadas de forma fisiológica a partir del ácido araquidónico, ejercen un efecto inhibitor de la secreción ácida gástrica mediado por receptores específicos.

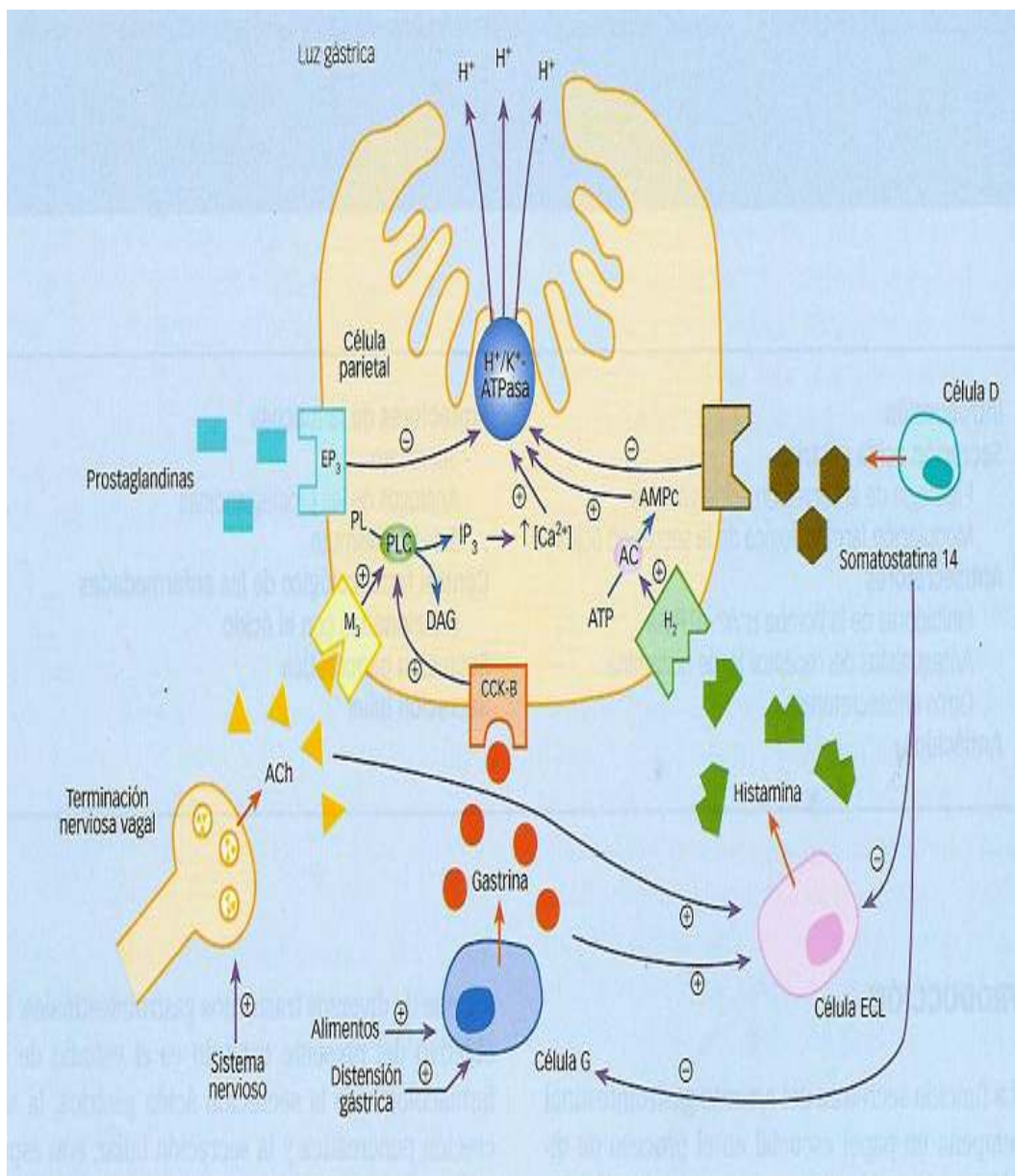


FIGURA 5. REGULACIÓN FISIOLÓGICA DE LA SECRECIÓN ÁCIDA GÁSTRICA ^{[21] pp.564].}

AC: ADENILILCICLASA, ACh: ACETILCOLINA, CCK - B: COLECISTOCININA - B, DAG: DIACILGLICEROL, ECL: CÉLULA ENTEROCROMAFÍN, EP₃: RECEPTOR PGE₂ SUBTIPO 3, IP₃: INOSITOL- 1,4,5 - TRIFOSFATO, PL: FOSFOLÍPIDO, PLC: FOSFOLÍPASA C.

3.5.4.2.3) Fase Intestinal

La fase gástrica de la digestión gástrica se debe a la activación de receptores ubicados en el intestino delgado. Los reflejos iniciados en la fase cefálica y gástrica estimulan la actividad secretora y la motilidad en el estómago, por su parte los reflejos de la fase intestinal tienen efectos inhibitorios, que desaceleran la salida del quimo del estómago para evitar que el duodeno se sobrecargue. Las respuestas de la fase intestinal promueven la digestión continuada de los alimentos que llegan al intestino delgado. Cuando el quimo que contiene ácidos grasos y glucosa pasa del estómago al duodeno, hace que las células enteroendocrinas de la mucosa del intestino delgado liberen en la sangre dos hormonas con efecto en el estómago, la secretina y la colecistocinina (CCC). En el estómago, la secretina tiene como efecto principal disminuir las secreciones gástricas, mientras que la CCC inhibe el vaciado gástrico.

3.5.5) Fisiopatología del estómago⁽²¹⁾

La mucosa del aparato gastrointestinal está continuamente expuesta a la acción irritante de una variedad de agentes que comprenden desde el ácido, las enzimas proteolíticas y la bilis hasta toxinas bacterianas. La capacidad de la mucosa para resistir la agresión se debe a un complejo sistema de defensa, en el que intervienen la secreción de moco y bicarbonato, una rápida regeneración epitelial, la microcirculación mucosa y el sistema inmunitario. Alteraciones en el equilibrio entre los factores irritantes y los factores defensivos constituyen la principal causa de aparición de lesiones en la mucosa. Aunque no se considera un factor etiopatogénico, el ácido desempeña un papel primordial en el desarrollo de las úlceras y erosiones del aparato gastrointestinal. Pero además existe una gran variedad de procesos patológicos englobados bajo la denominación común de *enfermedades relacionadas con el ácido*, que abarcan la gastritis, la úlcera gastroduodenal, el reflujo gastroesofágico (RGE), la gastropatía derivada del tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y el síndrome de Zollinger – Ellison.

3.5.5.1) Gastritis

3.5.5.1.1) Definición de Gastritis⁽⁹⁾

Se trata de una inflamación de la mucosa gástrica, hinchazón e irritación de sus pliegues, que se acompaña frecuentemente de aumento del jugo gástrico y formación de moco gástrico. El padecimiento se desarrolla sobre la base de una alteración de la pared gástrica, de carácter exógeno o bien endógeno.

Los factores exógenos son:

- ▶ Desmesurada ingestión de comidas y bebidas muy frías, en contadas ocasiones se produce por ingestión de alimentos muy calientes.
- ▶ Comida muy condimentada, ingesta de bebidas alcohólicas, consumo de bebidas demasiado azucaradas, golosinas ingeridas en ayunas.
- ▶ Tabaquismo.
- ▶ Medicamentos que se toman para corregir otras afecciones, ciertos antibióticos, cortisona y sus derivados, AINE.

Mientras que los factores endógenos son:

- ▶ Enfermedades infecciosas y tóxicos endógenos
- ▶ Reacciones alérgicas o inmunológicas
- ▶ Insuficiencia cardiocirculatoria.

3.5.5.1.2) Síntomas de la Gastritis⁽⁹⁾

- ★ Sensación imprecisa de malestar en la parte superior del abdomen, que a veces puede aumentar hasta convertirse en verdadero dolor.
- ★ Inapetencia y hasta repugnancia frente a la comida.
- ★ Eructos, náuseas, vómitos, lengua sucia.
- ★ Ocasionalmente, tendencia a diarrea
- ★ Con frecuencia, elevación de la temperatura y aparición de herpes labial.

3.5.5.1.3) Tratamiento de la Gastritis⁽⁹⁾

La medida más importante es evitar todas aquellas sustancias que irriten la mucosa gástrica (tabaco, especias, alcohol, café, picante). En la mayoría de los casos se suprimirá la alimentación por doce o veinticuatro horas. Posteriormente las comidas se harán una o más veces al día, pero siempre en poca cantidad. Esta consistirá en una dieta ligera, estando permitida la ingesta de bebidas no azucaradas como té de manzanilla, aguas minerales, bebidas con electrolitos.

Dado que en gran número de casos existe un aumento de la cantidad de jugo gástrico, estarán indicados aquellos medicamentos que frenen la producción de ácido (fármacos antisecretores) como: antagonistas de los receptores H₂, inhibidores de la bomba de protones (IBP) y antiácidos.

3.5.5.2) Úlcera gastroduodenal⁽⁹⁾

Aunque por su localización y ciertas características clínicas la úlcera péptica es diferente a la úlcera duodenal, suele considerarse conjuntamente por razones prácticas de tratamiento, que es similar en ambos procesos.

3.5.5.2.1) Definición de Úlcera Gastroduodenal^{(9) (24)}

Se trata de una erosión que sólo afecta a la capa de mucosa del estómago o duodeno. Sin embargo, en casos más graves, puede llegar a la capa muscular. Existen lugares típicos en los cuales aparece la úlcera con mayor frecuencia, su localización corresponde a aquellas zonas en que la mucosa recibe directamente la acción del HCl y de la pepsina. De ahí su presencia en la curvatura mayor y en la cúpula gástrica sea excepcional.

La úlcera es una enfermedad crónica recurrente que afecta al menos al 10% de la población de los países desarrollados. Aunque un 50 – 80% de la población adulta de todo el mundo tiene una infección por *Helicobacter pylori*, que puede persistir por décadas si no se trata, no más de un 10 – 20% de las personas infectadas va a padecer una úlcera péptica o un cáncer. Aunque es posible que muchas más tengan una gastritis de bajo grado. Sin embargo, casi todos los

pacientes con gastritis y úlcera gastroduodenal tienen una infección por *H. pylori* en el antro pilórico.

H. pylori es una bacteria espiritada gramnegativa localizada en el estómago y que actúa como iniciadora y perpetuante del daño inflamatorio de la mucosa gástrica. Produce la enzima ureasa, capaz de generar sustancias que neutralizan el ácido gástrico, lo que permite la supervivencia de la bacteria. Puede penetrar la mucosa y hacerla más susceptible al daño por diversas sustancias, como ácido y pepsina. Por razones no del todo comprendidas *H. pylori* puede estimular la producción de más ácido en el estómago. Los mecanismos de transmisión de *H. pylori* son inciertos: el contacto de animales y con aguas residuales contaminadas son posibles mecanismos de transmisión.

3.5.5.2.2) Síntomas de la Úlcera Gastroduodenal⁽⁹⁾

- ★ Dolor, preferentemente localizado en la parte superior del abdomen (epigastrio), siendo muy variable la intensidad. Algunos pacientes lo describen como <<quemaduras >>
- ★ Existencia frecuente de estreñimiento en las temporadas de brotes dolorosos
- ★ Pirosis y ardor, frecuente que suele acompañarse de eructos ácidos
- ★ Náuseas y vómitos
- ★ Por lo general, el apetito suele conservarse. No obstante, es frecuente observar una especial intolerancia o repugnancia hacia ciertas comidas, principalmente carnes, grasas, alcohol, café puro, picantes, especias, etc.

3.5.5.2.3) Tratamiento de la Úlcera Gastroduodenal⁽²⁴⁾

Para reducir la incidencia de recurrencias de las úlceras gastroduodenales asociadas a infección por *H. pylori*, los regímenes de tratamiento han de conseguir también la erradicación de la bacteria, de tal modo que muchos médicos abogan por que esto se intente en todos los casos de úlcera. La recurrencia de una úlcera después de su curación puede llegar a ser del 80% a lo largo de un año. Cuando la erradicación de *H. pylori* no forma parte del tratamiento, la tasa de recurrencia se puede reducir utilizando una dosis de mantenimiento de inhibidores de la

secreción gástrica (fármacos antisecretores) como: antagonistas de los receptores H₂ e inhibidores de la bomba de protones (IBP).

Actualmente existen fundamentalmente dos tipos de regímenes de erradicación de *H. pylori* y para tratar las úlceras que son: el tratamiento triple clásico y el tratamiento doble.

El tratamiento triple clásico consiste en la administración, durante 2 semanas de bismuto, metronidazol y tetraciclina o amoxicilina. Este tratamiento consigue la eliminación de *H. pylori* en un 90% de los pacientes y cura la úlcera virtualmente.

El tratamiento doble consiste en omeprazol combinado con un único antibiótico, habitualmente la amoxicilina o la claritromicina. Aunque el omeprazol combinado con un solo antibiótico resulta tan eficaz como el tratamiento triple clásico en algunos ensayos, los resultados no han sido tan alentadores en otros.

También se han empleado el omeprazol combinado con ambos antibióticos al mismo tiempo o como tratamiento cuádruple con estos dos agentes y además metronidazol. Además combinaciones de ranitidina con bismuto, han aparecido comunicaciones de que estos preparados obtienen buena tasa de éxito si se administran con claritromicina.

Otros fármacos como el sucralfato, se depositan sobre el nicho ulceroso y favorecen la secreción de moco y bicarbonato, así como la epitelización.

3.5.5.3) Úlceras por Estrés

3.5.5.3.1) Definición de Úlcera por Estrés⁽⁷⁾

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

Generalmente aparecen en pacientes con traumatismo o septicemia grave, quemaduras mayores del 20% de la superficie corporal, y que se manifiestan entre el tercero y séptimo día.

3.5.5.3.2) Síntomas de la Úlcera por Estrés⁽⁷⁾

- ▶ Dolor abdominal
- ▶ Hemorragia del tubo digestivo alto, que pueden llegar a perforar, ocasionando patología peritoneal aguda
- ▶ Dolor epigástrico

3.5.5.3.3) Tratamiento de la Úlcera por Estrés⁽⁷⁾

Aunque el valor de pH intragástrico observado en estas distintas situaciones varía considerablemente, en todas ellas la supresión de la secreción ácida gástrica con la administración parenteral de antagonistas de los receptores H₂ o con inhibidores de la bomba de protones (IBP).

3.5.5.4) Reflujo Gastroesofágico (RGE)

3.5.5.4.1) Definición de RGE⁽²⁴⁾

El RGE es producido por reflujo del contenido del estómago y el duodeno hacia el esófago, lo que produce una inflamación de la mucosa esofágica. Si esto se produce de forma crónica puede progresar a una esofagitis erosiva y a una transformación de la mucosa esofágica en un epitelio cilíndrico de tipo gástrico (metaplasia de Barret), que constituye una alteración significativa pudiendo evolucionar hacia un adenocarcinoma de esófago.

El RGE suele producirse cuando hay una distensión gástrica, una disminución transitoria de la presión del esfínter esofágico inferior y una disminución de la peristalsis en el esófago, aunque el RGE puede aparecer en ausencia de disminución de la presión del esfínter esofágico inferior (en la esofagitis erosiva grave). A causa de estos mecanismos el contenido gastroduodenal, que resulta corrosivo por su bajo pH, permanece en el esófago durante períodos de tiempo que resultan perjudiciales debido a la tendencia del reflujo de desplazarse en sentido craneal.

3.5.5.4.2) Síntomas del RGE⁽⁹⁾

- ★ Pirosis, es la más frecuente
- ★ Disfagia o dificultad para deglutir los alimentos
- ★ Sequedad de boca
- ★ Infecciones dentales más frecuentes
- ★ Sangrado oculto por úlceras en la mucosa esofágica

3.5.5.4.3) Tratamiento del RGE⁽²⁴⁾

Los regímenes de tratamiento dependen de la gravedad de la enfermedad. Es muy frecuente que la pirosis del RGE se trate con automedicación, que suele consistir en antagonistas de los receptores H₂ o antiácidos.

Los antiácidos que contienen Al³⁺ y Mg²⁺ se suelen administrar en combinación con el ácido algínico, una sustancia inerte que produce espuma en el medio ácido y forma una masa que flota en la superficie del contenido gástrico, reduciéndose el reflujo de esta manera.

Los antagonistas de los receptores H₂ administrados durante 12 semanas llegan a producir la curación en el 75% de los pacientes que tienen esofagitis erosiva, esta tasa no mejoró cuando el tratamiento se prolongó a 24 semanas. Sin embargo, otros estudios afirman que los antagonistas de los receptores H₂ constituyen un tratamiento puramente sintomático y no producen la curación.

Se ha demostrado que la terapia a largo plazo con inhibidores de la bomba de protones (IBP) se asocia a un menor número de recaídas que con antagonistas de los receptores H₂. Existen indicios de que la metaplasia de Barret se revierte con la administración de omeprazol.

En el RGE se emplean los fármacos procinéticos (promotores de la motilidad) y la mejor forma de usarlos es como complemento en el tratamiento con IBP o antagonistas de los receptores H₂. Los fármacos procinéticos usados son la metoclopramida, la domperidona y la cisaprida.

3.5.5.5) Hernia Hiatal

3.5.5.5.1) Definición de Hernia Hiatal⁽⁹⁾

En su paso a la cavidad abdominal el esófago debe atravesar el diafragma a través de una ventana o hiato. Inmediatamente por debajo de esta apertura se encuentra el cardias o unión gastroesofágica. En algunas ocasiones puede que el estómago se hernie y pase a través del hiato hacia la cavidad torácica.

Existen dos tipos de hernias: una hernia diafragmática por deslizamiento, en el que la unión gastroesofágica se encuentra por encima del diafragma, como si hubiese sido arrastrada por un esófago demasiado corto. El otro tipo de hernia diafragmática es la variedad denominada para – esofágica, en donde, el cardias mantiene su posición normal por debajo del diafragma, pero existe en este un defecto de apertura por el cual se hernie parte del estómago, que pasa a la cavidad torácica por delante del esófago.

Los factores que facilitan su aparición son sobretudo aquellos en que se originan aumentos de la presión intraabdominal como: obesidad, embarazos repetidos, hipertensión portal.

También existen hernias congénitas por la existencia de un esófago demasiado corto.

3.5.5.5.2) Síntomas de la Hernia Hiatal⁽⁹⁾

Las molestias están relacionadas con el llamado reflujo gastroesofágico (sección 3.5.5.4)

- ★ El contenido de estómago vuelve a pasar al esófago, sobre todo en casos de hernia por desplazamiento. Además este contenido es muy irritante para la mucosa del esófago, produciendo incluso pequeñas hemorragias, de las que deriva una anemia poshemorrágica crónica
- ★ Pirosis
- ★ Fuerte dolor en la parte inferior de la región esternal que, a veces resulta muy difícil de distinguir de los dolores cardiacos

- ★ Dolor al agacharse (como al coger algo), al doblar el cuerpo, al conducir el automóvil o al sentarse
- ★ Ocasionalmente existe una tendencia anormal a los eructos ácidos o incluso a la regurgitación y la disfagia

3.5.5.3) Tratamiento de la Hernia Hiatal⁽⁹⁾

Debido a su naturaleza, el tratamiento ideal es el quirúrgico. Sin embargo, ni éste es necesario, al haber hernias que no plantean problemas clínicos, ni es posible en todas las ocasiones por el evidente riesgo que lleva consigo. Resulta conveniente el tratamiento de la obesidad, evitar el estreñimiento y el meteorismo, neutralizar el ácido del contenido gástrico con antagonistas de los receptores H_2 , inhibidores de la bomba de protones (IBP) y antiácidos. No usar fajas o corsés que compriman y/o aumenten la presión intraabdominal.

3.5.5.6) Gastropatía Relacionada con el Uso Crónico de Antiinflamatorios no Esteroides (AINE)

3.5.5.6.1) Definición de Gastropatía Relacionada con el Uso Crónico de AINE⁽²¹⁾

Los síntomas gastrointestinales asociados con el uso crónico de AINE son muy variados y comprenden desde simples cuadros difusos de malestar abdominal alto que afectan la calidad de vida del paciente hasta hemorragias gastrointestinales con graves consecuencias para la salud. Esto debido al mecanismo de acción de los AINE, que inhiben la enzima ciclooxigenasa (COX), con el resultado de una disminución de la síntesis de prostaglandinas (PG) (Fig. 6-a). Existen dos formas de la enzima COX: ciclooxigenasa – 1 (COX – 1) y ciclooxigenasa – 2 (COX – 2). La COX – 1 esta vinculada con la producción de PG fisiológicas en riñón y el estomago; por su parte, la COX – 2 esta ligada a la producción de PG proinflamatorias (Fig. 6-b). Así los AINE disminuyen la inflamación y alivian el dolor, pero también irritan la mucosa gástrica.

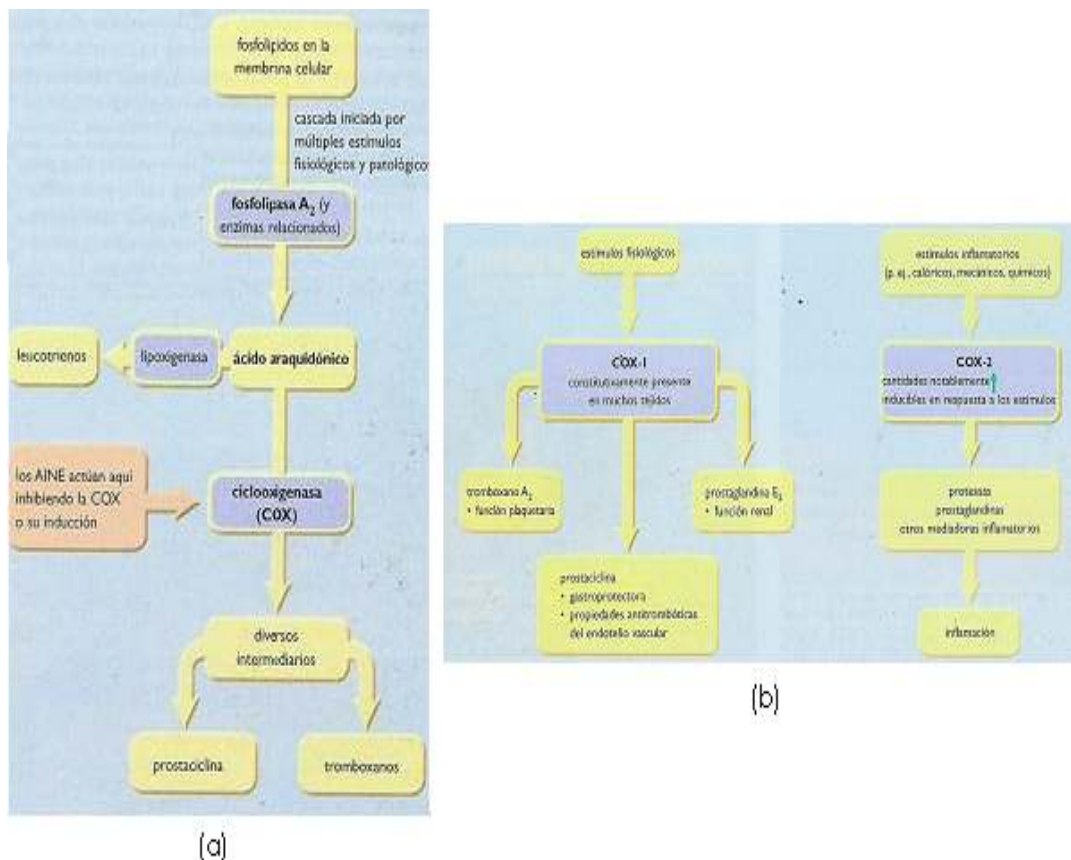


FIGURA 6. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE) ^{I(24) PP1}. (a) DONDE SE OBSERVA EL SITIO DONDE ACTUAN LOS AINE, INHIBICIÓN DE LA ENZIMA CICLOXIGENASA (COX). (b) DONDE OBSERVAMOS LAS DOS FORMAS DE COX: CICLOXIGENASA – 1 (COX – 1) Y CICLOXIGENASA – 2 (COX – 2)

Un avance importante en la prevención de la gastropatía por AINE en individuos de alto riesgo lo constituye la introducción en el mercado farmacéutico de agentes con propiedades antiinflamatorias similares a las de los AINE pero sin acción gastrolesiva. En este sentido ya existen comercializados nuevos agentes inhibitorios selectivos de COX – 2, pero son más costosos que los AINE comunes.

3.5.5.6.2) Síntomas de la Gastropatía Relacionada con el Uso Crónico de AINE⁽²⁴⁾

- ★ Malestar abdominal en la parte alta
- ★ Úlceras gástricas
- ★ Hemorragias gastrointestinales

3.5.5.6.3) Tratamiento de la Gastropatía Relacionada con el Uso Crónico de AINE⁽²¹⁾

La prevención de las alteraciones gastrointestinales en pacientes tratados de forma crónica con AINE es especialmente importante en individuos mayores de 60 años, en tratamiento concomitante con corticoides o con antecedentes de enfermedad péptica, especialmente aquellos con artritis reumatoide.

Los fármacos antisecretores han mostrado eficacia clínica en la prevención y en la curación de las úlceras. Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) o los antagonistas de los receptores H₂, administrados en dosis convencionales durante períodos prolongados (8 semanas) promueven en forma similar la curación de las úlceras duodenales, sin embargo, los IBP constituyen el tratamiento de elección para la curación de las úlceras gástricas en pacientes sometidos a tratamientos crónico con AINE

3.5.5.7) Síndrome de Zollinger – Ellison

3.5.5.7.1) Definición del Síndrome de Zollinger – Ellison⁽⁷⁾

Síndrome grave caracterizado por una elevada producción de ácido gástrico, es una enfermedad ulcerosa grave, en donde hay producción de gastrina por un tumor pancreático. Aunque el páncreas no secreta cantidades apreciables de gastrina gran parte de los tumores se localizan en este órgano.

3.5.5.7.2) Síntomas del Síndrome de Zollinger – Ellison⁽⁷⁾

- ★ Ulceración de la mucosa del aparato gastrointestinal en un 90% de los pacientes. Por ello los síntomas son semejantes a aquellos pacientes con úlcera gastroduodenal (sección 3.5.5.1.2)
- ★ Diarrea, que es debida por un lado al daño de la mucosa y submucosa y por otro a la precipitación de sales biliares e inactivación de la lipasa pancreática
- ★ Hiperclorhídria basal
- ★ Pliegues gástricos o duodenales hipertróficos

3.5.5.7.3) Tratamiento del Síndrome de Zollinger – Ellison⁽²¹⁾

Es necesario reducir los niveles de secreción a valores inferiores a 5 – 10 meq/hora. Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son los fármacos de elección debido a su mayor eficacia antisecretora y a la mayor duración de sus efectos.

3.6) FÁRMACOS ANTISECRETORES⁽²¹⁾

Como ya mencionamos anteriormente (sección 3.5.) la función secretora del aparato gastrointestinal desempeña un papel esencial en el proceso de digestión y absorción de nutrientes que se lleva a cabo después de la ingesta de alimentos, hasta el punto de que alteraciones en dicha función contribuyen a la etiopatogenia de diversos trastornos gastrointestinales. En este trabajo estudiaremos con especial atención a los inhibidores de la secreción ácida gástrica, empleados comúnmente en la terapéutica de estos trastornos.

El control farmacológico de la secreción ácida gástrica ha demostrado ser eficaz en la remisión de los síntomas y en la celeridad en la curación de las úlceras asociadas a las enfermedades relacionadas con el ácido. Actualmente las posibilidades de tratamiento farmacológico se basan en:

- ▶ Inhibir la secreción ácida procedente de la célula parietal con el uso de fármacos antisecretores
- ▶ Neutralizar el ácido una vez secretado a la luz gástrica con agentes antiácidos
- ▶ Proteger la mucosa gástrica frente a la acción lesiva del ácido, usando protectores de la mucosa

En el presente trabajo designaremos como fármacos antisecretores a los grupos farmacológicos que tienen común la capacidad de disminuir la secreción de iones hidrógeno (H^+) por parte de la célula parietal.

3.6.1) Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP) ⁽²¹⁾

Este grupo de fármacos poseen un núcleo estructural común, el 2-piridilmetilsulfonilbencimidazol, con diferentes grupos sustituyentes. Todos ellos comparten un mismo mecanismo de acción y muchas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. El **omeprazol** fue el primer fármaco comercializado, posteriormente siguieron el lansoprazol y el pantoprazol, estos tres constituyen la primera generación de IBP. Con la finalidad de mejorar algunas propiedades farmacocinéticas, recientemente se han comercializado el rabeprazol y el

esomeprazol (isómero óptico del omeprazol), ambos considerados IBP de segunda generación.

En el presente trabajo profundizaremos más acerca del omeprazol ya que es el único IBP que se prescribió en el estudio de farmacovigilancia realizado.

✧ Omeprazol

3.6.1.1) Origen y Química del Omeprazol

Químicamente es un benzimidazol sustituido (Fig. 7).

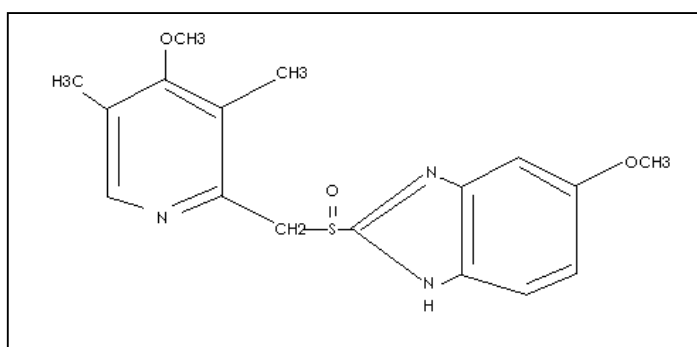


FIGURA 7. ESTRUCTURA QUÍMICA DEL OMEPRAZOL

3.6.1.2) Mecanismo de Acción del Omeprazol⁽²⁸⁾

El omeprazol es una base débil ($pK_a = 4$) que después de absorberse en el intestino delgado y pasar a la sangre, alcanza la célula parietal. A valores de pH fisiológicos la molécula no está cargada eléctricamente y atraviesa bien las membranas biológicas. Sin embargo, en un medio ácido, como el del canalículo secretor de la célula parietal, su estructura molecular se protoniza, pierde la capacidad lipófila y, al no poder traspasar la membrana celular, no puede retornar al interior de la célula parietal y queda atrapado en la luz del canalículo.

El omeprazol es un profármaco ya que el mismo no interacciona con la bomba de protones, sino que requiere la conversión posterior de su forma protonizada en un compuesto tetracíclico activo. Este compuesto reacciona rápidamente formando uniones disulfuro con los residuos de cisterna y la bomba H^+/K^+ -ATPasa, originando el denominado complejo inhibitorio.

Esta inhibición de la ATPasa se puede considerar un proceso de naturaleza no competitiva que una vez producido, no se necesita una concentración plasmática sostenida de omeprazol. La única forma que tiene la célula parietal de restaurar su capacidad de segregar ácido consiste en sintetizar una nueva molécula de la enzima y, dado que la semivida de la ATPasa humana parece ser superior a las 18hrs, está necesidad de génesis enzimática de nuevo determina una larga duración del efecto inhibitorio sobre la secreción de iones hidrógeno (H^+).

Cuando la célula parietal no está segregando ácido, el omeprazol no se acumula en el canalículo secretor ni se transforma en producto activo, por lo que no actúa sobre la bomba H^+/K^+ -ATPasa en reposo que, además, en estas condiciones no se localiza en la membrana del canalículo sino en el interior de las vesículas citoplasmáticas y por lo tanto fuera del alcance del derivado sulfonamido. Incluso con niveles máximos de producción ácida no se consigue que la totalidad de las células parietales estén activadas simultáneamente y, como la semivida plasmática del omeprazol es reducida, las enzimas no afectadas pueden ser reclutadas más tarde, siendo responsables del remanente existente tras la dosificación convencional con IBP. Para obtener el 100% de niveles de inhibición se necesitan dosis muy altas asociadas a intervalos de dosificación breves o bien la perfusión continúa intravenosa. En este mismo principio se justifica la mayor efectividad del fármaco al administrarse con los alimentos, cuando la secreción ácida está estimulada y existe un número elevado de la bomba de protones funcionales. En el riñón y el colón el omeprazol carece de efectos sobre la bomba H^+/K^+ -ATPasa.

3.6.1.3) Farmacocinética del Omeprazol⁽¹⁶⁾

El omeprazol se degrada rápidamente al estar en un medio de pH bajo (ácido) por eso es necesario protegerlo del ácido gástrico, si se administra vía oral. Se absorbe fácilmente tras una única dosis en suspensión tamponada alcanzando su concentración máxima unos 30min después.

Se elimina rápidamente con un tiempo de vida media ($t_{1/2}$) de menos de una hora. Si las forma farmacéuticas son cápsulas entéricas el proceso es más lento y no está influenciado por la toma simultánea de comida o antiácidos, alcanzándose la concentración máxima a 1 – 3 horas después de la ingesta. El volumen de distribución (Vd) es escaso de 0.3 -0.4 Lt/kg y más del 90% se encuentra unido a proteínas plasmáticas, sobretodo a albúmina y alfa₂glucoproteína ácida.

Su metabolismo es hepático y se forman dos metabolitos: la sulfota y el hidroximeprazol, que no poseen efecto antisecretor. Aproximadamente el 80% de la dosis administrada se elimina por la orina y el 20% restante por la bilis,

3.6.1.4) Reacciones Adversas del Omeprazol^{(16) (17)}

El omeprazol anula la producción ácida en forma tan completa que aumentan los niveles de gastrina en suero.

En roedores se han desarrollado tumores de células similares a las enterocromafines y carcinoides, todavía se desconoce si este fármaco es carcinógeno en seres humanos mediante un mecanismo semejante.

Puede producir sobrecrecimiento bacteriano en el estómago en ausencia de ácido.

El omeprazol produce más frecuentemente: diarrea, náuseas, mareos y jaqueca. En algunas ocasiones erupciones cutáneas. Raras veces produce: prurito, somnolencia, insomnio, vértigo, constipación, dolor abdominal, vómito, flatulencia. En casos aislados, fotosensibilidad, eritema multiforme, alopecia, artralgia, debilidad muscular, mialgia, confusión mental reversible, leucopenia y trombocitopenia.

Se ha observado, en casos aislados, deterioro visual irreversible en pacientes en estado crítico que habían recibido omeprazol en inyección intravenosa, especialmente a altas dosis. Sin embargo no se ha establecido una relación causal entre el omeprazol y los efectos sobre la visión.

3.6.1.5) Interacciones Farmacológicas del Omeprazol^{(17) (31)}

El omeprazol parece afectar el sistema enzimático del citocromo P450, los estudios iniciales sugirieron un efecto inhibitor, pero otros más recientes indican que pueden inducir a la subfamilia 1ª del citocromo P450 que esta relacionado con la activación de ciertos procarcinógenos químicos.

TABLA 3. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DEL OMEPRAZOL

INTERACTUANDO CON	MECANISMO	EFECTO	IF A NIVEL
Delavirdina (antiviral)	Acidificación del estómago y disminución de la solubilidad de la delavirdina	Posible reducción de la absorción del antiviral	Farmacocinética en el proceso de absorción
Tolbutamida (hipoglucemiante oral)		El omeprazol produce un aumento ligero (10%) pero casi, sin ninguna duda irrelevante desde el punto de vista clínico, sobre el AUC, de la tolbutamida. No es necesario tomar precauciones	
Claritomicina (antibiótico mácrolico)		Se duplican las concentraciones séricas de omeprazol y un aumento ligero de las concentraciones séricas de claritromicina	Farmacocinética a nivel del proceso de distribución
Amoxicilina (aminopenicilina)	Disminución de la producción de HCl	Cambios ligeros en la farmacocinética sin disminuir la biodisponibilidad y efecto de la amoxicilina	
Cilostazol (antiagregante plaquetario)	Interferencia en la biotransformación metabólica del cilostazol	Prolongación de la acción del antiplaquetario	Farmacocinética en el proceso de biotransformación

CONTINUACIÓN TABLA 3. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DEL OMPERAZOL

INTERACTUANDO CON	MECANISMO	EFEECTO	IF A NIVEL
Riluzol	Inhibición de la CYP1A2	Riesgo de la reducción del efecto del riluzol, por el aumento la depuración	Farmacocinética en el proceso de excreción
Fluvastatín (hipocolesterolemiantes)		Aumenta la concentración plasmática máxima y reduce la depuración plasmática del fluvastatín	
Fármacos antisecretores	El uso simultáneo de cualquier otro agente antisecretor, mantiene la célula parietal en estado de reposo	Reducción de la efectividad del omeprazol	
Ketorolaco		Los laboratorios fabricantes del Reino Unido indican que el ketorolaco esta contraindicado en pacientes con antecedentes de úlcera péptica y hemorragia gastrointestinal debido al riesgo de sufrir hemorragias gastrointestinales graves	

3.6.1.6) Presentaciones Farmacéuticas del Omeprazol⁽³⁵⁾

TABLA 4. PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS DEL OMPERAZOL

NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACÉUTICA	DOSIS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	LABORATORIO FABRICANTE
Alboz®	Cápsulas	20mg y 40mg	Oral	Collins
Aleprozil®	Cápsulas	20mg	Oral	Diba
Azoran®	Cápsulas	20mg	Oral	Columbia

CONTINUACIÓN TABLA 4. PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS DEL OMPERAZOL

NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACEÚTICA	DOSIS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	LABORATORIO FABRICANTE
Cizole®	Cápsulas	20mg	Oral	Victory Enterprises
Domer®	Cápsulas	20mg	Oral	Lab. Best
Genoprazol®	Cápsulas	20mg	Oral	Protein
Ibax®	Cápsulas	20mg	Oral	Hexal
Inhibitron®	Cápsulas	10mg, 20mg y 40mg	Oral	Liomont
	Solución inyectable*	40mg	Parenteral	
	Infusión*	40mg		
Logazil	Cápsulas	20 mg y 40mg	Oral	Loeffler
Losec®	Cápsulas	10mg, 20mg y 40mg	Oral	AstraZeneca
	Infusión*	40mg	Parenteral	
Mopral®	Tabletas con capa entérica	10mg, 20mg y 40mg	Oral	Italmex
Olexin®	Cápsulas	20mg y 40mg	Oral	Rayere
Osiren®	Cápsulas con capa entérica	20mg	Oral	Probiomed
Panzer®	Cápsulas	20mg	Oral	Wermar
Prazolit®	Cápsulas	20mg	Oral	Ivax
Solcer®	Solución inyectable*	40mg	Parenteral	Solara
Suifac®	Cápsulas	20mg	Oral	Novartis
Vulcasid®	Cápsulas	20mg	Oral	Atlantis
Zoral®	Cápsulas	20mg	Oral	Andrómaco

(*) Estos medicamentos contienen omeprazol sódico

3.6.2) Antagonistas de los Receptores H₂ ⁽²¹⁾

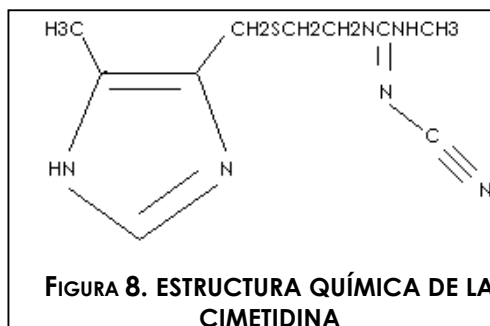
El primer fármaco antagonista de los receptores H₂ fue la **cimetidina**, y es utilizada en la terapéutica desde 1976. Posteriormente aparecieron nuevos fármacos en los que el anillo imidazólico fue sustituido por un anillo de tipo furano, como en la **ranitidina**; un anillo de tipo tiazol como en la famotidina y la nizatidina; o un anillo de tipo piperidina, como en la roxatidina. Estos fármacos poseen ligeras diferencias farmacodinámicas que son de escasa importancia clínica cuando se usan a dosis convencionales.

En el presente trabajo profundizaremos más acerca de la cimetidina y la ranitidina (especialmente en esta última) ya que son los antagonistas de los receptores H₂) que más se prescribieron en el estudio de farmacovigilancia realizado.

✂ Cimetidina

3.6.2.1) Origen y Química de la Cimetidina⁽²⁰⁾

Químicamente es un derivado del imidazol (igual que la histamina) y es este núcleo el responsable de la competición con respecto a los receptores H₂. Además posee una cadena lateral derivada de la cianoguanidina, diferente a la cadena lateral de la histamina, por lo que carece de la acción bloqueante de los receptores H₁ y además le da una escasa liposolubilidad pero sin llegar a atravesar la barrera hematoencefálica.



3.6.2.2) Mecanismo de Acción de la Cimetidina⁽²⁰⁾

En animales de experimentación *in vivo*, la cimetidina inhibe la secreción gástrica estimulada por la histamina, tanto por vía intravenosa como por vía oral. También inhibe la secreción estimulada por la hormona sintética análoga a la gastrina, la pentagastrina.

En individuos humanos normales y afectados de úlcera duodenal en la que además existe hipersecreción gástrica la cimetidina disminuye la secreción, tanto la ácida basal (en ayunas) como la estimulada por los alimentos, por la histamina, por la pentagastrina y por la liberación del neurotransmisor acetilcolina. Su acción es potente y así la secreción basal puede reducirse a cero y la estimulada hasta en un 90 a un 95%.

3.6.2.3) Farmacocinética de la Cimetidina⁽²⁰⁾

Se absorbe por todas las vías y la concentración sanguínea máxima se obtiene entre los 60 y 90 minutos. El fármaco se biotransforma parcialmente en el organismo, sobretodo por oxidación y el producto de biotransformación principal es el sulfóxido. Se excreta principalmente en la orina, la mayor parte como cimetidina sulfóxido y el derivado hidroximetilo. La vida media de la cimetidina es de alrededor de 120 minutos.

3.6.2.4) Reacciones Adversas de la Cimetidina⁽¹⁷⁾

Suele ocasionar náuseas, constipación o diarrea, cefalea, somnolencia, astenia, mareos, dolores musculares, fiebre, bradicardia, cansancio o debilidad y trastornos cutáneos. Algunas veces se ha descrito la elevación discreta de la creatinina sanguínea y de las transaminasas, que son reversibles y no bien explicadas.

Así mismo se ha observado en tratamientos prolongados agrandamiento mamario y reducción del tamaño de próstata.

Raramente se observan arritmias e hipotensión después de la administración rápida intravenosa en bolo.

3.6.2.5) Interacciones Farmacológicas de la Cimetidina^{(18) (31)}**TABLA 5. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LA CIMETIDINA**

INTERACTUANDO CON	MECANISMO	EFECTO	IF A NIVEL
Indometacina (AINE)	Aumento de la absorción de la indometacina	Aumento de los niveles séricos del AINE. Hemorragias gastrointestinales, úlcera perforada	
Ketoconazol (antifúngico)	Aumento del pH gástrico que reduce la absorción del ketoconazol	Reducción de los niveles plasmáticos del antifúngico	
Alcohol	-----	Aumento de los niveles plasmáticos y riesgo de intoxicación alcohólica	-----
Nebivolol (antihipertensivo)	Reducción de la depuración hepática	Incremento de los plasmáticos del neбиволл, sin modificar su efecto clínico	
Paroxetina (antidepresivo)	Inhibición del metabolismo de la paroxetina	Aumento de los niveles séricos del antidepresivo	
Verapamilo (antiarrítmico)	Inhibición del metabolismo del antiarrítmico	Posible aumento de los niveles séricos y toxicidad del verapamilo	Farmacocinética en el proceso de biotransformación
Ropinirol (antiparkinsoniano)	Inhibición del metabolismo del antiparkinsoniano	Aumento de la concentración plasmática del ropinirol	
Nifedipina (antianginoso, antihipertensivo)	Reducción del metabolismo hepático de la nifedipina	Aumento del efecto hipotensor	
Sildenafil (Tx de la disfunción eréctil masculina)	Inhibición de la metabolización hepática	Aumento del 50% de la concentración plasmática del sildenafil	

CONTINUACIÓN TABLA 5. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LA CIMETIDINA

INTERACTUANDO CON	MECANISMO	EFECTO	IF A NIVEL
Metronidazol (antibacteriano, antiparasitario, antihelmíntico)	Reducción del metabolismo del metronidazol	Aumento de los niveles séricos del metronidazol y riesgo de intoxicación	
Triamtereno (diurético)	Reducción del metabolismo hepático y renal del triamtereno	Aumento de los niveles séricos del diurético	
Aminofilina (broncodilatador)	Reducción del metabolismo hepático del broncodilatador	Aumento de los niveles séricos y riesgo de intoxicación de la aminofilina	
Lidocaína (anestésico local, antiarrítmico)	Reducción del metabolismo hepático de la lidocaína	Aumento de los niveles séricos de la lidocaína. Riesgo incrementado de toxicidad neurológica y cardíaca.	
Propranolol (antihipertensivo, antianginoso, antiarrítmico)	Reducción del metabolismo hepático del propranolol	Aumento de los niveles plasmáticos	
Ácido retinoico (antineoplásico)	Inhibición de las enzimas encargadas del metabolismo hepático del ácido retinoico	Aumento de los niveles séricos y toxicidad del antineoplásico	Farmacocinética en el proceso de biotransformación
Warfarina (anticoagulante)	La cimetidina se fija directamente a los citocromos del sistema enzimático P450, quizás debido al grupo imidazol de la cimetidina.	Inhibición de la biotransformación de estos fármacos	
Fenitoína (anticonvulsivo, antiepiléptico, antiarrítmico)			
Diacepam (ansiolítico)			
Carbamazepina (anticonvulsivo y antineurálgico)			
Doxepina (antidepresivo)			
Hidroxicina (antihistamínico bloqueante H ₁)			
Imatinib (Tx Leucemia Mieloide Crónica)			

CONTINUACIÓN TABLA 5. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LA CIMETIDINA

INTERACTUANDO CON	MECANISMO	EFEECTO	IF A NIVEL
Mebendazol (antihelmíntico)	Inhibición del sistema enzimático citocromo P450	Aumento de los niveles séricos del antihelmíntico y riesgo de intoxicación	
Succinilcolina (relajante del músculo esquelético)		Prolongación del efecto terapéutico del relajante muscular	
Dolasetrón (antiemético)	Inhibición del metabolismo del dolasetrón	Aumento del efecto del antiemético	
Lercanidipina (antihipertensivo)	Inhibición del metabolismo de la lecanidipina	Aumento del efecto del antihipertensivo	
Mizolastina (antihistamínico bloqueante H ₁)	Inhibición del metabolismo de la mizolastina	Riesgo de toxicidad por la mizolastina	
Anticoagulantes orales	Inhibición del metabolismo de los anticoagulantes	Riesgo de hemorragia por la potenciación del efecto	
Felodipina (antihipertensivo, antianginoso)	Inhibición del metabolismo de primer paso	Posible aumento del efecto y efectos adversos	Farmacocinética en el proceso de biotransformación
Isradipina (antihipertensivo)			
Lacidipina (antihipertensivo)			
Nicardipina (antihipertensivo)			
Nisoldipina (antagonista del calcio)			
Flunarizina (antagonista selectivo del calcio)			
Carmustina (antineoplásico)	Inhibición del metabolismo de la carmustina	Aumento de la mielotoxicidad del antineoplásico	
Benzodiacepinas	Reducción en la eliminación del ansiolítico	Aumenta el efecto ansiolítico	
Altretamina y epirrubicina (antineoplásicos)	Reducción en la eliminación de los antineoplásicos	Riesgo de toxicidad por los antineoplásicos	

CONTINUACIÓN TABLA 5. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LA CIMETIDINA

INTERACTUANDO CON	MECANISMO	EFEECTO	IF A NIVEL
Altretamina	Reducción de la eliminación de la altretamina	Riesgo de toxicidad por altretamina	Farmacocinética en el proceso de excreción
Fenformina	Inhibición de la secreción tubular activa de la fenformina	Riesgo de acidosis láctica y aumento de los niveles séricos de la fenformina	
Biguanidas (hipoglucemiantes orales)	Inhibición de la secreción tubular de las biguanidas	Aumento de los niveles séricos de los hipoglucemiantes	
Pramipexol (antiparkinsoniano)	Inhibición de la secreción tubular renal del antiparkinsoniano, debido a su carga catiónica	Aumento de la concentración plasmática del pramipexol	Farmacocinética en el proceso de excreción
Flecainida (antiarrítmico)	Reducción de la eliminación renal de la flecainida	Aumento de los niveles séricos de la flecainida	
Bisoprolol (bloqueante β_1) Bloqueantes betaadrenérgicos	Inhibición de la eliminación hepática de los fármacos interactuantes	Potenciación de los efectos de los fármacos interactuantes	
Captopril (antihipertensivo) Cilazapril (antihipertensivo) Lisinopril (antihipertensivo) Perindopril (antihipertensivo)	Efecto aditivo	Neuropatía	Farmacodinámica
Diciclomina (antiespasmódico, anticolinérgico)		Potenciación de los efectos de la cimetidina	
Bromuro de otilonio (antiespasmódico)		Potenciación de los efectos tóxicos de la morfina. Riesgo de crisis apnéica y bradicardia	
Morfina		Potenciación de los efectos terapéuticos	
Imipramina (antidepresivo)			
Mexiletina (antiarrítmico)			

CONTINUACIÓN TABLA 5. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LA CIMETIDINA

INTERACTUANDO CON	MECANISMO	EFEECTO	IF A NIVEL
Bloqueantes de los canales de calcio		Aumento de los niveles séricos	
Ciclosporina (inmunosupresor)			
Furosemida (diurético antihipertensivo)		Aumento de los niveles séricos y riesgo de intoxicación	
Hidroquinidina			
Digitoxina (cardiotónico, antiarrítmico)		Reducción de los niveles séricos de los cardiotónicos y pérdida de la eficacia terapéutica	
Digoxina (cardiotónico)			
Ácido acetilsalicílico (analgésico, antiinflamatorio, antipirético)	Aumento del pH gástrico	Mejor absorción del ácido acetilsalicílico	Farmacocinética en el proceso de absorción
Delavirdina (antiviral)	Acidificación del estómago y disminución de la solubilidad de la delavirdina debido a un aumento en el pH gástrico y de la vitamina B ₁₂ .	Posible reducción de la absorción del antiviral	

3.6.2.6) Presentaciones Farmacéuticas de la Cimetidina⁽³⁵⁾

TABLA 6. PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS DE LA CIMETIDINA

NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACEÚTICA	DOSIS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	LABORATORIO FABRICANTE
Cimetase®	Tabletas	200mg, 300mg y 400mg	Oral	Liomont
	Solución Inyectable	300mg	Oral	
Tagamet®	Grageas	200mg, 300mg, 400mg y 800mg	Oral	Glaxo Smith Kline

✧ Ranitidina

3.6.2.7) Origen y Química de la Ranitidina⁽¹⁶⁾

La ranitidina posee un anillo furano en el sitio en que la cimetidina tiene el grupo imidazol y es un bloqueador más fuerte de los receptores H₂ que la cimetidina. En dosis iguales, la ranitidina tiene un efecto de cuatro a nueve veces mayor que la cimetidina en cuanto a la secreción de ácido clorhídrico. No obstante, lo que dura la acción de la ranitidina parece ser comparable con la de la cimetidina.

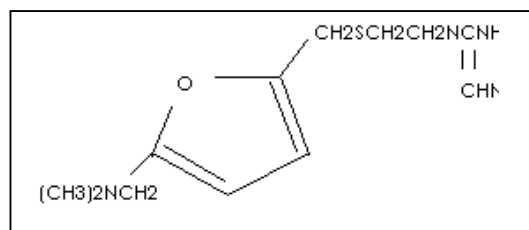


FIGURA 9. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA RANITIDINA

3.6.2.8) Mecanismo de Acción de la Ranitidina⁽²⁰⁾

Al ser químicamente semejante a la histamina, este medicamento inhibe de manera característica la secreción ácida gástrica basal y nocturna, así como la ácida gástrica provocada por la administración de histamina y el neurotransmisor acetilcolina (ACh).

3.6.2.9) Farmacocinética de la Ranitidina⁽⁷⁾

La biodisponibilidad por vía oral de la ranitidina es de un 50% después de su administración, sin embargo existe variación entre cada individuo. La máxima concentración en plasma se alcanza de una a tres horas después de administrar 150mg por vía oral. Su tiempo de vida media es de aproximadamente 1.7h en adultos y el volumen aparente de distribución es de 1.2 a 1.9 L/kg, se une el 15% a las proteínas transportadoras del plasma.

La ranitidina es capaz de experimentar el efecto de primer paso tras la administración oral, se metaboliza en el hígado para ser inactivado farmacológicamente a los siguientes productos de biotransformación desmetilranitidina, ranitidina-N-óxido y ranitidina-S-óxido, los cuales pueden detectarse en la orina.

Se elimina principalmente por los riñones. Aproximadamente el 70% de la dosis intravenosa es excretada en la orina más un 10% de los productos de biotransformación, el 20% restante no ha sido identificado. Después de la administración oral solo el 30% de la dosis se excreta en orina. El fármaco puede detectarse en fluido cerebroespinal, leche materna y semen, no afecta la motilidad de los espermatozoides.

3.6.2.10) Reacciones Adversas de la Ranitidina^{(16) (17)}

La ranitidina posee menos efectos adversos en comparación con la cimetidina, los más comunes son relativamente insignificantes y comprenden exantema, cefalea, vértigo, constipación, náuseas y mareos.

La ranitidina penetra difícilmente al SNC y, por tanto, son infrecuentes los efectos de confusión. No parece ejercer efectos antiandrógenos; la frecuencia de ginecomastia o impotencia de la cual se ha informado es baja.

3.6.2.11) Interacciones Farmacológicas de la Ranitidina^{(18) (31)}

Aunque la ranitidina parece interactuar con algunas especies del citocromo P450, causa poca interferencia con el metabolismo medicamentoso microsómico hepático. No se ha encontrado alteración sobre el metabolismo de fármacos como warfarina (anticoagulante), teofilina (broncodilatador) y ácido acetilsalicílico (analgésico), pero recientemente se ha informado de interacciones clínicamente significativas con la teofilina.

TABLA 7. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LA RANITIDINA

INTERACTUANDO CON	MECANISMO	EFEECTO	IF A NIVEL
Ácido acetilsalicílico (analgésico, antiinflamatorio, antipirético)	Aumento del pH que mejora la absorción del ácido acetilsalicílico	Aumento de los niveles séricos del ácido acetilsalicílico	Farmacocinética en el proceso de absorción
Ketoconazol (antifúngico)	Aumento del pH gástrico	Reducción de los niveles plasmáticos del ketoconazol	
Magaldrato, Carbonato e Hidróxido de Magnesio	Disminución de la absorción de la ranitidina	Reducción del efecto de la ranitidina	
Vitamina B ₁₂	Reducción del ácido gástrico, el ácido es necesario para liberar la vit. B ₁₂ a partir de las fuentes proteicas de la dieta	Disminución de la absorción de vit. B ₁₂	
Domperidona (fármaco procinético)		Posible reducción de la absorción de la domperidona	Farmacocinética en el proceso de absorción
Cisaprida (fármaco procinético)	La cisaprida acelera la motilidad gastrointestinal. Es de esperar que esto acelere el tránsito intestinal de los fármacos	Aumento de la tasa de absorción de ranitidina, pero reduce el AUC 26%	
Paracetamol y propacetamol (antipiréticos, analgésicos)	Inhibición del metabolismo del paracetamol	Aumento de los niveles plasmáticos del paracetamol	Farmacocinética en el proceso de biotransformación
Pramipexol (antiparkinsoniano)	Inhibición de la secreción tubular renal del pramipexol	Aumento de la concentración plasmática del antiparkinsoniano	Farmacocinética en el proceso de excreción
Sulfonilureas (hipoglucemiantes orales)		Aumento del efecto hipoglucemiante	Farmacodinámica
Alcohol		Aumento de los efectos del alcohol	

CONT. TABLA 7. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LA RANITIDINA

INTERACTUANDO CON	MECANISMO	EFEECTO	IF A NIVEL
Anticoagulantes orales		Aumento del efecto del anticoagulante y riesgo de hemorragias	Farmacodinámica
Cigarro		Reducción de la eficacia terapéutica	
Anticolinérgicos		Posible aumento del efecto terapéutico	
AINE	Inhibición de la secreción ácida gástrica basal y nocturna debido a que la ranitidina es químicamente similar a la histamina	No hay cambios significativos en la acción farmacológica de los AINE, pero protege la mucosa gástrica frente a los efectos adversos de los AINE	Farmacocinética
Amoxicilina (aminopenicilina)		Efecto leve y terapéuticamente poco importante en la farmacocinética de la amoxicilina	
Claritromicina (antibiótico mácrólido)		No se afectan los parámetros farmacocinéticos de la claritromicina	
Itraconazol (antifúngico)	Al reducir la secreción gástrica los antagonistas de los receptores H ₂ elevan el pH gástrico	Reducción de la absorción del itraconazol (posiblemente a la mitad)	Farmacocinética a nivel del proceso de absorción
Bloqueantes de los canales de calcio	Posible disminución de la acidez gástrica	La ranitidina parece interactuar mínimamente con los bloqueantes de los canales de calcio	

CONT. TABLA 7. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LA RANITIDINA

INTERACTUANDO CON	MECANISMO	EFECTO	IF A NIVEL
Ketorolaco (AINE)		Los laboratorios fabricantes del Reino Unido indican que el ketorolaco esta contraindicado en pacientes con antecedentes de úlcera péptica y hemorragia gastrointestinal debido al riesgo de sufrir hemorragias gastrointestinales graves	

3.6.2.12) Presentaciones Farmacéuticas de la Ranitidina⁽³⁵⁾

TABLA 8. PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS DE LA RANITIDINA

NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACÉUTICA	DOSIS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	LABORATORIO FABRICANTE
Acloral®	Tabletas	150mg y 300mg	Oral	Liomont
	Solución Inyectable	25mg/mL	Parenteral	
Apoprin®	Tabletas	150mg	Oral	Protein
Azanplus®	Tabletas	400mg	Oral	Glaxo Smith Kline
Azantac®	Solución pediátrica	40mg/mL	Oral	
	Jarabe	15mg/mL	Oral	
	Tabletas	150mg y 300mg	Oral	
	Tabletas efervescentes	150mg y 300mg	Oral	
	Solución inyectable	25mg/mL	Parenteral	
Dinaxin®	Tabletas	150mg y 300mg	Oral	Rayere
Galidrin®	Tabletas	150mg	Oral	Probiomed
	Solución inyectable	25mg/mL	Oral	
Gastridin®	Grageas	150mg y 300mg	Oral	Hexal

CONT. TABLA 8. PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS DE LA RANITIDINA

NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACÉUTICA	DOSIS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	LABORATORIO FABRICANTE
Genotidina®	Tabletas	150mg y 300mg	Oral	GenommaLab
Iqfadina®	Tabletas	150mg	Oral	Ind. Quím. Farmacéuticas Americanas
Neugal®	Grageas	150mg y 300mg	Oral	Diba
	Solución inyectable	25mg/mL y 10mg/mL	Parenteral	
Ranifur®	Tabletas	150mg y 300mg	Oral	Ivax
	Solución inyectable	10mg/mL	Parenteral	
Ranisen®	Solución pediátrica	40mg/mL	Oral	Senosian
	Jarabe	15mg/mL	Oral	
	Comprimidos	150mg y 300mg	Oral	
	Inyectable	25mg/mL	Oral	
Raudil®	Tabletas	150mg y 300mg	Oral	Novag
Serviradine®	Grageas	150mg y 300mg	Oral	Novartis
Tianak®	Tabletas	150mg y 300mg	Oral	Wermar
Ulcevit®	Tabletas	150mg	Oral	I.M.Bruluart
Ulsaven®	Grageas	150mg y 300mg	Oral	Collins
Ultran®	Tabletas	150mg y 300mg	Oral	Randall
	Solución inyectable	25mg/mL y 10mg/mL	Oral	
Vistac®	Tabletas	150mg y 300mg	Oral	Victory Enterprises

3.6.3) Antiácidos Gástricos Locales o No Sistémicos⁽²⁰⁾

Con esta denominación se designa a un conjunto de compuestos inorgánicos de naturaleza química variada, que poseen en común la capacidad de neutralizar el ácido secretado a la luz gástrica.

3.6.3.1) Origen y Química de los Antiácidos Gástricos Locales o No Sistémicos⁽²⁰⁾

Son sustancias de origen mineral o sintético y corresponden a compuestos insolubles de:

- ▶ Aluminio, en forma de hidróxido de aluminio ($\text{Al}(\text{OH})_3$)
- ▶ Magnesio, en forma de óxido de magnesio (MgO), hidróxido de magnesio ($\text{Mg}(\text{OH})_2$), carbonato de magnesio (MgCO_3) y trisilicato de magnesia.
- ▶ Existen además combinaciones de aluminio y magnesio, una de ellas es el magaldrato, un complejo aluminato de hidroximagnesio, que contiene una cantidad equivalente a 29% - 40% de MgO y 18% de Al_2O_3
- ▶ Calcio, en forma de carbonato de calcio (CaCO_3) y fosfato tricálcico.

La potencia antiácida relativa de varios antiácidos líquidos fue cuantificada inicialmente en términos de la capacidad neutralizante de ácido (CNA) definida como la cantidad de HCl 0.1N (100 meq H^+/Lt) que puede agregarse a un 1mL de antiácido líquido durante un periodo de dos horas sin reducir el pH por debajo de 3.0. Esta técnica *in vitro* demostró que contienen carbonato de calcio son extremadamente eficaces, y que los que contienen sobretodo hidróxido de aluminio son muy ineficaces para neutralizar ácidos. En cuanto a la actividad terapéutica el óxido e hidróxido de magnesio son los compuestos más activos, siguiéndoles el hidróxido de aluminio y posteriormente las otras sustancias antiácidas, siendo la menos potente el fosfato tricálcico.

3.6.3.2) Mecanismo de Acción de los Antiácidos Gástricos Locales o No Sistémicos⁽²⁰⁾

3.6.3.2.1) Acción en el Estómago de los Antiácidos Gástricos Locales o No Sistémicos

Una vez ingeridas estos fármacos, se combinan con el ácido clorhídrico del estómago, produciendo su neutralización total o parcial.

Son sustancias insolubles, las cuales se van solubilizando a medida que reaccionan con el ácido clorhídrico y por ello sus efectos son algo lentos pero prolongados.

El exceso del antiácido no se disuelve y así el pH gástrico nunca pasa de la neutralidad (pH =7.0), así se alivian los síntomas de la hiperclorhidria y de la úlcera gastroduodenal, como el ardor y el dolor epigástrico.

Como son sustancias insolubles y van solubilizándose por la neutralización, forman cationes poco absorbibles; estos neutralizantes no alteran el equilibrio ácido – base y por tanto nunca producen alcalosis.

En la úlcera gastroduodenal la neutralización ácida realizada por los antiácidos gástricos posee un papel protector frente a la acidez, y al aumentar el pH disminuye la reacción proteolítica de la pepsina, de tal forma que los antiácidos suprimen la sintomatología ulcerosa, aliviando el dolor y favoreciendo la curación de la úlcera.

Estudios realizados en pacientes con úlcera han demostrado que las dosis usuales de los antiácidos más comunes no son capaces de reducir la acidez gástrica cuando existe hipersecreción, úlcera duodenal y si lo hacen cuando no hay hipersecreción, úlcera gástrica. Por esta razón en la úlcera duodenal habitualmente no se administran las dosis que pueden promover la curación de la úlcera, pero si la dosis que calmará el dolor, siendo necesario siempre el agregado de fármacos que disminuyan la secreción gástrica como los anticolinérgicos y sobretodo los bloqueantes histamínicos (H₂).

El hidróxido de aluminio ($\text{Al}(\text{OH})_3$) al dar origen en el estómago a la formación de cloruro de aluminio (AlCl_3), que es una sal ácida, permite que el jugo gástrico permanezca ácido con un pH de alrededor de 4.0, actuando de alguna manera como buffer, impidiendo una elevación acentuada del pH, por lo que el fenómeno de rebote es poco acentuado. Además tiene la propiedad de adsorber el ácido clorhídrico formando un gel adsorbente en el estómago. También inhibe la actividad de la pepsina, lo que se debe no solo a la elevación del pH gástrico sino a la acción del catión aluminio (Al^{+3}), lo que constituye otra ventaja en el caso de la úlcera gastroduodenal, impidiendo así la destrucción enzimática del tejido. Por todas estas propiedades el hidróxido de aluminio constituye el mejor de los antiácidos gástricos y se acerca al antiácido ideal.

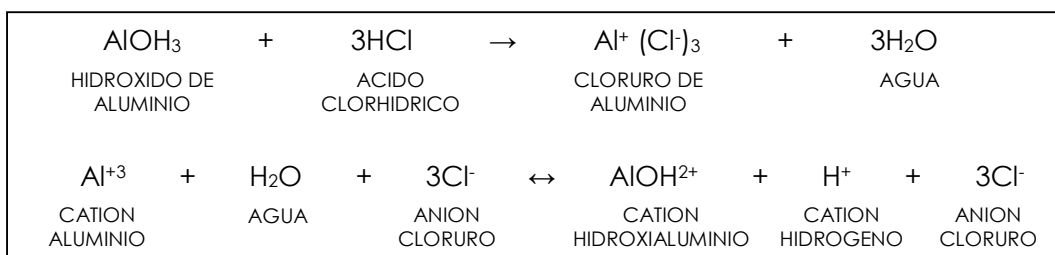


FIGURA 10. REACCIONES DEL HIDRÓXIDO DE ALUMINIO EN EL ESTÓMAGO

Rasgos semejantes a los del hidróxido de aluminio se observan con el trisilicato de magnesio, con el cual el pH gástrico no se eleva demasiado (no más de 5.0) y como la reacción con el ácido clorhídrico es muy lenta, el fenómeno de rebote es moderado. Además da lugar a la formación de dióxido de silicio (SiO_2) hidratado que forma un coloide gelatinoso capaz de proporcionar una capa adherente sobre la mucosa gástrica, especialmente a nivel del cráter ulceroso, que lo protege de la acción del ácido clorhídrico y la pepsina.

Por su parte el fosfato tricálcico neutraliza poco la secreción gástrica, debido a la formación de una sal ácida y a su escasa potencia neutralizante.

Mientras que el magaldrato reacciona químicamente para neutralizar el ácido gástrico en el estómago, sin tener efecto directo sobre su producción. Lo que lleva a un aumento del pH del contenido gástrico aliviando los síntomas de la hiperacidez. En el esófago reduce la concentración de ácido, produciendo un aumento de pH intraesofágico. También disminuye la actividad de la pepsina, lo que contribuye al control del RGE.

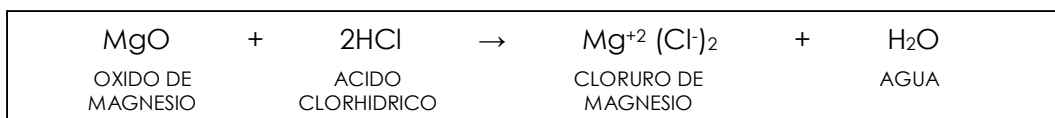


FIGURA 11. REACCIONES DEL ÓXIDO DE MAGNESIO EN EL ESTÓMAGO



FIGURA 12. REACCIONES DEL HIDRÓXIDO DE MAGNESIO EN EL ESTÓMAGO

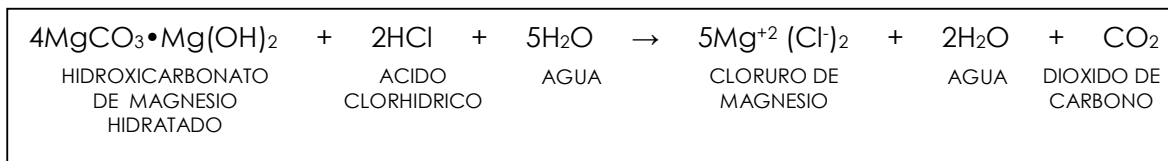


FIGURA 13. REACCIONES DEL CARBONATO DE MAGNESIO EN EL ESTÓMAGO

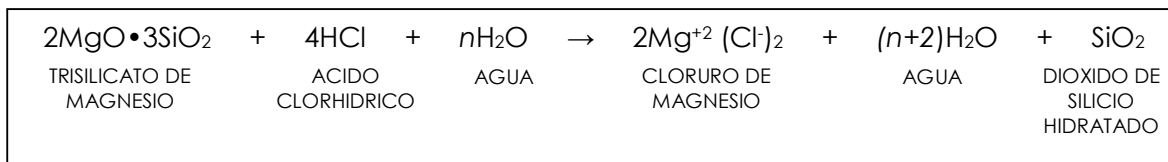


FIGURA 14. REACCIONES DEL TRISILICATO DE MAGNESIO EN EL ESTÓMAGO

3.6.3.2.2) Acción en el Intestino de los Antiácidos Gástricos Locales o No Sistémicos

El cloruro de magnesio que se forma cuando llega al intestino esta en exceso y al ser una sal soluble y poco absorbible, por retención de agua puede actuar como purgante y provocar diarrea.

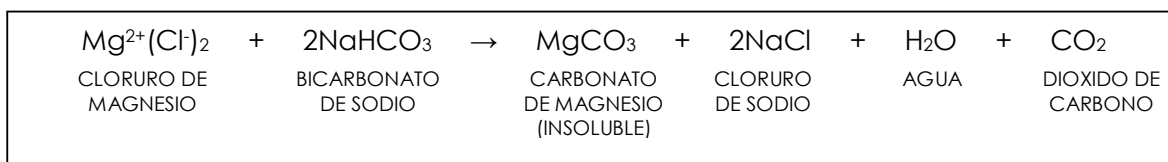


FIGURA 15. REACCIONES DE LOS COMPUESTOS DE MAGNESIO EN EL INTESTINO

A diferencia de los compuestos de magnesio, el carbonato de calcio ($CaCO_3$), forma una capa sobre la mucosa intestinal, por lo que tiende a producir constipación y puede así contrarrestar la acción purgante de los compuestos de magnesio.

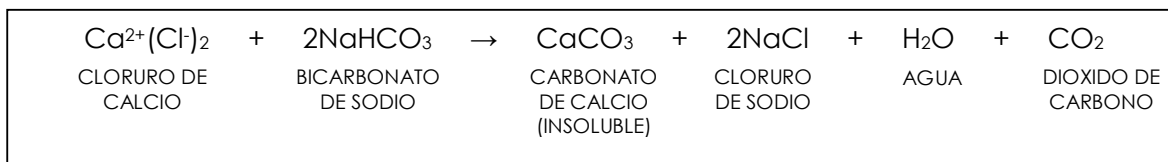


FIGURA 16. REACCIONES DE LOS COMPUESTOS DE CALCIO EN EL INTESTINO

De la misma manera que los compuestos de calcio, los de aluminio son constipantes, pero se agrega y es importante la acción astringente del cloruro de aluminio ($AlCl_3$) formado en exceso, de manera que la constipación puede ser acentuada; por eso es conveniente usar el hidróxido de aluminio junto con compuestos de magnesio y así contrarrestar la acción purgante de los compuestos de aluminio.

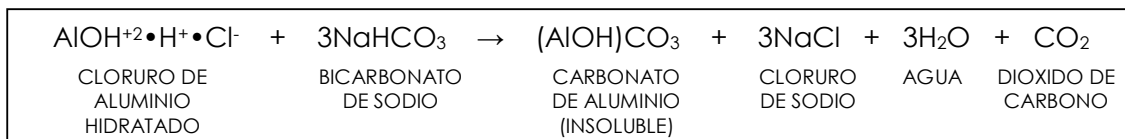


FIGURA 17. REACCIONES DE LOS COMPUESTOS DE ALUMINIO EN EL INTESTINO

3.6.3.3) Farmacocinética de los Antiácidos Gástricos Locales o No Sistémicos⁽²⁰⁾

El hidróxido de aluminio no se absorbe en el organismo, al llegar al intestino se une a los iones fosfato, dando como lugar un compuesto insoluble, fosfato de aluminio, que es eliminado por las heces fecales prácticamente sin haber sido absorbido.

Solo una porción del 20% del ión magnesio se absorbe tras la administración oral, el resto es eliminado por las heces y orina. El efecto se presenta en un lapso que puede ser de treinta minutos o hasta tres horas.

El carbonato de calcio al llegar al estómago se descompone parcialmente en cloruro de calcio, el cual al entrar en contacto con los bicarbonatos del intestino, vuelve a pasar al estado de carbonato. Por vía oral el carbonato de calcio no se absorbe y por tanto es eliminado por las heces fecales.

El tiempo de comienzo de la acción del magaldrato es intermedio, pero su duración es prolongada. Se elimina vía renal y en las heces.

3.6.3.4) Reacciones Adversas de los Antiácidos Gástricos Locales o No Sistémicos^{(17) (20)}

Los trastornos habituales que son capaces de provocar los antiácidos gástricos locales se refieren a:

- ▶ Diarrea con los compuestos de magnesio
- ▶ Constipación con los compuestos de calcio y principalmente con los de aluminio; este efecto es mayor en ancianos.

El carbonato de magnesio y el trisilicato de magnesio producen sabor a tiza, náuseas, vómito y calambres estomacales. El hidróxido de magnesio además de los efectos anteriores, también es capaz de producir confusión, latidos cardiacos irregulares, calambres musculares, cansancio o debilidad, mareo. El oxido de magnesio provoca todos los efectos adversos de los tres compuestos de magnesio anteriores.

El magaldrato provoca, osteomalacia y osteoporosis, anorexia, debilidad muscular, pérdida de peso no habitual, cansancio o debilidad no habitual y en pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a diálisis cambios en el estado de ánimo o mental (neurotoxicidad).

3.6.3.5) Interacciones Farmacológicas de los Antiácidos Gástricos Locales o No Sistémicos^{(18) (35)}

TABLA 9. INTERACCIONES FARMACOLOGICAS DE LOS ANTIÁCIDOS GÁSTRICOS LOCALES O NO SISTÉMICOS

FARMACO ANTIACIDO	INTERACTUANDO CON	MECANISMO	EFECTO	IF A NIVEL
Antiácidos Gástricos Locales	Gabapentina	Interfiere en la biodisponibilidad y absorción de la gabapentina	Retraso de la absorción digestiva	Farmacocinética en el proceso de absorción
Antiácidos Gástricos Locales o No Sistémicos	Prednisona (glucocorticoide sintético)	Disminución de la absorción de prednisona	Reducción de los niveles plasmáticos de la prednisona administrada vía oral, administrar con 2h de intervalo	
Hidróxido de aluminio	Fosfatos intestinales	Formación de complejos insolubles	Se puede llegar a una disminución del nivel de fosfatos en sangre (hipofosfatemia) y a una disminución en su excreción urinaria.	Farmacocinética en el proceso de absorción
	Isoniazida (antibacteriano)	Al parecer, por fenómenos de adsorción	Disminuir la absorción digestiva y los niveles sanguíneos de la isoniazida	
	Cimetidina (antihistamínico, bloqueador de los receptores H ₂)	-----	Disminuir la absorción de la cimetidina	

CONTINUACIÓN TABLA 9. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS
ANTIÁCIDOS GÁSTRICOS LOCALES O NO SISTÉMICOS

FARMACO ANTIACIDO	INTERACTUANDO CON	MECANISMO	EFECTO	IF A NIVEL
Hidróxido de aluminio	Moxifloxacina (antibacteriano)	Disminución de la absorción digestiva del antibacteriano con la consecuente formación de complejos quelados	Reduce la actividad antimicrobiana y la biodisponibilidad de la moxifloxacina	Farmacocinético en el proceso de biotransformación y Farmacodinámica
Hidróxido de aluminio y silicato de magnesio	Fenotiazinas	Fenómenos de adsorción	Disminuir los niveles sanguíneos de las fenotiazinas y por tanto sus efectos	Farmacocinética en el proceso de absorción
Trisilicato de magnesio	Compuestos de hierro	Formación de sustancias insolubles	Disminuir la absorción de los compuestos de hierro y por tanto su acción antianémica	Farmacocinética en el proceso de absorción
Carbonato de magnesio	Anfetaminas	Inhibición de la eliminación de las amfetaminas	Aumenta el riesgo de toxicidad por parte de las amfetaminas	Farmacocinética en el proceso de excreción Farmacodinámica
	Anticinetósidos		Reducir el efecto de los anticinetósidos	
	Anticoagulantes orales		Reducir el efecto de los anticoagulantes orales	
	Antihistamínicos, bloqueadores de los receptores H ₂		Reducir el efecto de la ranitidina y cimetidina	
	Digitálicos		Reducir el efecto de los digitálicos	
	Isoniazida (antibacteriano)	Reducción de la absorción de la isoniazida	Reducir el efecto de la isoniazida	Farmacocinética en el proceso de absorción

CONTINUACIÓN TABLA 9. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS
ANTIÁCIDOS GÁSTRICOS LOCALES O NO SISTÉMICOS

FARMACO ANTIACIDO	INTERACTUANDO CON	MECANISMO	EFECTO	IF A NIVEL
Carbonato de magnesio	Ketoconazol (antifúngico)	Reducción de la absorción del ketoconazol	Reducir el efecto del ketoconazol	Farmacocinética en el proceso de absorción
	Salicilatos	Reducción de la eliminación de los salicilatos por alcalinización de la orina	Reducir el efecto de los salicilatos	Farmacocinética en el proceso de excreción
	Levodopa (antidiscinésico)	Aumento de la absorción de la levodopa	Posible aumento del efecto de la levodopa	Farmacocinética en el proceso de absorción
	Clordiazepóxido (ansiolítico, sedante)	-----	Retraso del inicio de la acción del clordiazepóxido	-----
	Diazepam (ansiolítico)	-----	Retraso del inicio de la acción del diazepam	-----
Carbonato de magnesio	Fenotiazinas	Reducción de la absorción de las fenotiazinas	Riesgo de la pérdida del efecto de las fenotiazinas	Farmacocinética en el proceso de absorción
	Quinidina (antiarrítmico)	Inhibición de la eliminación de quinidina	Riesgo de toxicidad por quinidina	Farmacocinética en el proceso de excreción
Compuestos de aluminio, calcio y magnesio	Tetraciclinas (antibióticos)	Formación de quelatos, debido a que al combinarse con los cationes divalentes y trivalentes (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{+3}) se forma un quelato, que provoca la alteración de la estructura química del antibiótico	Disminuir la absorción del antibiótico en el tubo digestivo y por lo tanto sus niveles sanguíneos y el efecto terapéutico	Farmacocinética en el proceso de absorción

CONTINUACIÓN TABLA 9. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS
ANTIÁCIDOS GÁSTRICOS LOCALES O NO SISTÉMICOS

FARMACO ANTIACIDO	INTERACTUANDO CON	MECANISMO	EFEECTO	IF A NIVEL
Magaldrato	Clordiazepóxido (ansiolítico)		Retraso del inicio de acción del clordiazepóxido, separar dos horas la administración	Farmacodinámica
	Cumarínicos (anticoagulante)		Reducción del efecto anticoagulante, separar dos horas la administración	
	Demeclociclina (tetraciclina)		Disminución de la eficacia del antibiótico, separar dos horas la administración	
	Diazepam (ansiolítico)		Retraso del inicio de acción, separar dos horas la administración	
	Digoxina (digitálico)	Reducción de la absorción de la digoxina	Reducción del efecto cardiótonico, separar cuatro horas la administración	
	Efedrina	Reducción de la eliminación de efedrina	Posible prolongación del efecto de la efedrina	
	Quinidina		Riesgo de toxicidad por quinidina, administrar con precaución.	
	Ranitidina		Reducción del efecto de la ranitidina, separa una hora la administración	

CONTINUACIÓN TABLA 9. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS
ANTIÁCIDOS GÁSTRICOS LOCALES O NO SISTÉMICOS

FARMACO ANTIACIDO	INTERACTUANDO CON	MECANISMO	EFECTO	IF A NIVEL
Magaldrato	Fenotiazinas	Reducción de la absorción de las fenotiazinas		Farmacocinética a nivel del proceso de absorción
	Isoniazida (antituberculoso)	Reducción de la absorción de la isoniazida		
	Ketoconazol (antifúngico)	Reducción de la absorción del ketoconazol		
	Levodopa (antiparkinsoniano)	Aumento de la absorción de la levodopa		
	Salicilatos	Reducción de la eliminación de salicilatos por alcalinización de la orina		
	Anfetaminas	Inhibición de la eliminación de amfetaminas	Riesgo de toxicidad por amfetaminas, administrar con precaución.	Farmacocinética en el proceso de absorción
	Anticinetósidos		Reducción del efecto anticinetósido, separar 2hrs la administración	Farmacodinámica
	Anticoagulantes orales		Reducción de el efecto anticoagulante, separar 2hrs la administración	
Cimetidina (antagonista de los receptores H ₂)	Reducción de la absorción de la cimetidina	Reducción del efecto de la cimetidina, separar una hora la administración		

3.6.3.6) Presentaciones farmacéuticas de los Antiácidos Gástricos Locales o No Sistémicos⁽³⁵⁾

TABLA10. PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS DE LOS ANTIÁCIDOS GÁSTRICOS LOCALES O NO SISTÉMICOS

ANTIACIDO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACÉUTICA	DOSIS	LABORATORIO FABRICANTE
Mg(OH) ₂ AlOH ₃ Simeticona	Ditopax®	Suspensión*	56.74mg 325mg 16.66mg	Schering - Ploug
		Tabletas masticables	85mg 282mg 25mg	
Mg(OH) ₂ AlOH ₃ CaCO ₃ Simeticona	Ditopax - F®	Suspensión*	65.6mg 69mg 82mg 0.5g	Schering - Ploug
		Tabletas masticables	470mg 328mg 410mg 25mg	
AlOH ₃ Mg(OH) ₂ Dimeticona	Espaven alcalino®	Suspensión*	40mg 40mg 10mg	ICN
		Tabletas masticables	300mg 50mg 40mg	
AlOH ₃ Mg(OH) ₂ Dimeticona Metoclopramida	Espraden®	Suspensión*	30mg 40mg 5mg 0.66mg	Degort's Chemicals
Mg(OH) ₂ CaCO ₃ Famotidina	Facidex Total®	Tabletas masticables	165mg 800mg 10mg	Senosian
AlOH ₃ Mg(OH) ₂ Dimeticona	Gelan Plus®	Suspensión*	37mg 40mg 5mg	Chinoïn

- AlOH₃: Hidróxido de Aluminio; CaCO₃: Carbonato de Calcio; Mg(OH)₂:Hidróxido de Magnesio

- Todos estos medicamentos se administran vía oral

* En estas formas farmacéuticas la dosis esta indicada en mg de fármaco por mL de suspensión y/o gel

CONTINUACIÓN TABLA10. PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS DE LOS
ANTIÁCIDOS GÁSTRICOS LOCALES O NO SISTÉMICOS

ANTIACIDO	NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACÉUTICA	DOSIS	LABORATORIO FABRICANTE
AlOH ₃ Mg(OH) ₂ Dimeticona	Melox Plus®	Suspensión*	37mg 40mg 5mg	Sanofi - Aventis
		Tabletas Masticables	200mg 200mg 25mg	
Mg(OH) ₂ Parafina líquida	Milpar®	Suspensión*	60mg 0.25mL	
AlOH ₃ Mg(OH) ₂ Simeticona	Noax - 3®	Gel*	160mg 100mg 15mg	AF
Mg(OH) ₂	Leche de Magnesia® NORMEX	Suspensión*	85mg	Química y Farmacia
AlOH ₃ Mg(OH) ₂ Dimeticona	Plusgel®	Suspensión*	37mg 40mg 5mg	Collins
AlOH ₃ Mg(OH) ₂ Simeticona Metoclopramida	Pramigel®	Suspensión*	37mg 40mg 5mg 0.66mg	Carnot
		Comprimidos	200mg 200mg 50mg 10mg	
Magaldrato Dimeticona	Riopan®	Gel	80mg 10mg	Altana
Hidrotalcita	Talcid®	Tabletas masticables	800mg 100mg	Bayer
		Tabletas masticables	500mg	
CaCO ₃	Tums®	Tabletas masticables	750mg	Glaxo Smith Kline

- AlOH₃: Hidróxido de Aluminio; CaCO₃: Carbonato de Calcio; Mg(OH)₂: Hidróxido de Magnesio

* En estas formas farmacéuticas la dosis esta indicada en mg de fármaco por mL de suspensión % gel

3.6.4) Protectores de la Mucosa Gástrica

✧ Subsalicilato de Bismuto

3.6.4.1) Origen y Química del Subsalicilato de Bismuto⁽¹⁷⁾

Es un polvo de origen mineral, insoluble, son polvos químicamente inertes y no neutralizan prácticamente el ácido clorhídrico sino que por su acción protectora al disminuir la irritación de la mucosa también disminuyen la secreción del ácido.

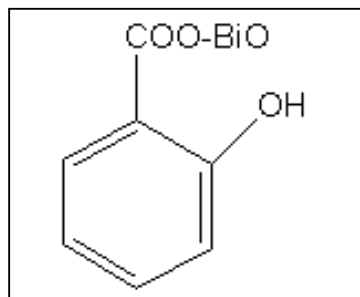


FIGURA 18. ESTRUCTURA QUÍMICA DEL SUBSALICILATO DE BISMUTO

3.6.4.2) Mecanismo de Acción del subsalicilato de Bismuto^{(16) (17)}

Ejerce una actividad antibacteriana frente a *H. pylori*, aunque se desconoce el mecanismo de acción. Parece que incrementar la síntesis de prostaglandinas (PG) por la mucosa gástrica y aumenta la producción de bicarbonato. También posee actividad antiséptica y es capaz de unirse a las sales biliares, ambas acciones refuerzan la efectividad de su comportamiento antiulceroso.

En el estómago a $\text{pH} < 3.5$, reacciona con el HCl y forma oxiclórico de bismuto y ácido salicílico. En el intestino delgado el subsalicilato de bismuto reacciona con sulfuro de hidrógeno para formar sulfuro de bismuto, que es el que le da la coloración oscura (casi negro) a las heces.

3.6.4.3) Farmacocinética del Subsalicilato de Bismuto⁽¹⁷⁾

Sólo una pequeña parte del bismuto administrado es absorbida (1-2%) y la mayor parte se elimina en las heces fecales, lo que se absorbe es ácido salicílico. Se une a las proteínas transportadoras y su concentración plasmática oscila entre los 10 y 20 $\mu\text{g}/\text{L}$, muy por debajo de los valores tóxicos mínimos (100 $\mu\text{g}/\text{L}$). Al administrarse conjuntamente con antsecretóres aumenta los niveles plasmáticos de bismuto, hecho que se atribuye a un aumento en la absorción del metal.

Se distribuye en todos los tejidos, principalmente en el riñón, alcanzando valores diez veces mayores que en hígado y huesos. En la cavidad bucal y en el colon, la actuación de las bacterias sobre las sales de bismuto origina compuestos que tiñen de negro la boca y las heces.

3.6.4.4) Reacciones Adversas del Subsalicilato de Bismuto⁽¹⁷⁾

Cambios de coloración en las heces y oscurecimiento de la lengua. No existen reportes sobre el síndrome de Reye. Efectos adversos menores menos intensos son mal sabor de boca, tinnitus leve y estreñimiento.

3.6.4.5) Interacciones Farmacológicas del Subsalicilato de Bismuto^{(18) (35)}

TABLA11. INTERACCIONES FARMACOLOGICAS DEL SUBSALICILATO DE BISMUTO

INTERACTUANDO CON	MECANISMO	EFECTO	IF A NIVEL
Fluoroquinolonas	Quelación del catión bismuto (Bi ³⁺) por parte del antibiótico lo que provoca la alteración de la estructura química	Reducción de la eficacia antimicrobiana de la fluoroquinolona, debida a la reducción de la absorción a niveles mínimos	Farmacocinética en el proceso de absorción
Tetraciclinas		Reducción de la eficacia antimicrobiana de las tetraciclinas, vía oral debida a la reducción de la absorción a niveles mínimos	

3.6.4.6) Presentaciones Farmacéuticas del Subsalicilato de Bismuto⁽³⁵⁾**TABLA12. PRESENTACIONES FARMACEÚTICAS DEL SUBSALICILATO DE BISMUTO**

NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACEÚTICA	DOSIS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	LABORATORIO FABRICANTE
Bismed®	Suspensión	17.5mg/mL	Oral	Química y Farmacia
Pepto - Bismol®	Suspensión	17.5mg/mL	Oral	Procter&Gamble

✕ Sucralfato**3.6.4.7) Origen y Química del Sucralfato⁽¹⁷⁾**

Es una molécula compleja que presenta en su estructura una porción hidrato de carbono y una porción inorgánica de aluminio y sulfato

3.6.4.8) Mecanismo de Acción del Sucralfato⁽¹⁷⁾

El sucralfato se fija a la base de la úlcera, posee actividad antiácida y proporciona una barrera mucosa frente al ácido, por lo que facilita la cicatrización de la úlcera. Posee efectos favorables sobre el flujo sanguíneo en la mucosa, la secreción de moco, prostaglandinas (PG), bicarbonato y la actividad péptica. En infección por *H. pylori* reduce el número de gérmenes y la adhesividad de éstos a la mucosa gástrica, lo cual podría explicar las menores tasas de recurrencia cuando se usa este fármaco.

3.6.4.9) Farmacocinética del Sucralfato⁽¹⁷⁾

El sucralfato se absorbe mínimamente en el intestino, por eso la cantidad de polisacárido sulfatado que entra a circulación excretada por orina es escasa. La absorción sistémica luego de su administración oral es mínima (3-5%), no tiene biotransformación metabólica ni atraviesa el circuito útero hepático, se elimina principalmente por las heces.

3.6.4.10) Reacciones Adversas del Sucralfato⁽¹⁷⁾

El sucralfato ocasiona constipación en el 40% de los pacientes y quizás está sea el efecto más desfavorable que se presenta, menos frecuentemente produce: diarrea, náusea, mareos, erupciones, reacciones de hipersensibilidad.

3.6.4.11) Interacciones Farmacológicas del Sucralfato^{(18) (33)}**TABLA13. INTERACCIONES FARMACOLOGICAS DEL SUCRALFATO**

INTERACTUANDO CON	MECANISMO	EFECTO	IF A NIVEL
Alendronato	Interferencia con la absorción intestinal del alendronato	Reducción del efecto del alendronato	Farmacocinética en el proceso de absorción
Difenilhidantoína (anticonvulsivo)	Disminución de la absorción intestinal de la difenilhidantoína	Reducción leve de los niveles plasmáticos de difenilhidantoína	
Famotidina Nizatidina (inhibidor de la secreción ácida gástrica)	Reducción de la absorción de famotidina y de la nizatidina	Posible pérdida del efecto de la famotidina y de la nizatidina	
Fleroxacina (fluoroquinolona, antibiótico)	Reducción de la absorción digestiva del antibiótico	Interferencia con la biodisponibilidad de la quinolona, administrar con dos horas de anticipación	
Levofloxacin (quinolona, antibiótico)	Interferencia con la absorción gastrointestinal de la levofloxacin	Reducción del efecto terapéutico de la levofloxacin, administrar con dos horas de anticipación	
Norfloxacin (fluoroquinolona, antibiótico)	Disminución de la absorción gastrointestinal	Disminución del efecto terapéutico de la norfloxacin	
Tetraciclinas, (antibiótico)	Las tetraciclinas forman un compuesto insoluble con el sucralfato, evitando su absorción	Reducción de la eficacia antimicrobiana de las tetraciclinas vía oral	
Anticoagulantes orales		Reducción del efecto anticoagulante	Farmacodinámica
Cimetidina (inhibidor de la secreción ácida gástrica)		Posible reducción del efecto terapéutico del sucralfato, administrar con precaución	Farmacodinámica
Fosfenitoína (anticonvulsivo)		Reducción leve de los niveles plasmáticos de fosfenitoína	

3.6.4.12) Presentaciones Farmacéuticas del Sucralfato⁽³⁵⁾**TABLA14. PRESENTACIONES FARMACEÚTICAS DEL SUCRALFATO**

NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACEÚTICA	DOSIS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	LABORATORIO FABRICANTE
Unival®	Tabletas	1g	Oral	Senosian

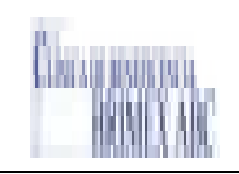
4.0 METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

- 1) Se entrevistó en un periodo de seis meses, comprendido del mes de octubre del 2005 a marzo del 2006, a pacientes de todas las edades, pertenecientes a la Clínica Amistad Británico Mexicana (BRIMEX) del Centro Médico ABC, que recibieron como parte de su terapia farmacológica uno o más fármacos antiácidos (inhibidores de la secreción ácida gástrica). Al seleccionar a los pacientes, se llenó por parte del investigador una forma de recolección de datos, perfil terapéutico (Fig.19), en la cual se asentó datos personales y diagnósticos.

Solo se incluyeron a pacientes que única y exclusivamente por prescripción médica (presentación de receta médica) se les dispuso consumir fármacos antiácidos (inhibidores de la secreción ácida gástrica).

Y se excluyeron a aquellos pacientes que consumieron el(los) fármaco(s) antiácido(s) por un periodo menor o igual a 3 días. Así mismo no se incluyeron a aquellos pacientes que por su edad (ancianos) solo acudían a la clínica para sus citas médicas, pero cuando tenían que regresar por la continuación de su tratamiento lo hacía algún familiar.

FIGURA 19. PERFIL TERAPEÚTICO EMPLEADO EN EL ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIA DE FÁRMACOS ANTIÁCIDOS (INHIBIDORES DE LA SECRECIÓN ÁCIDA GÁSTRICA)

	<p>Clínica de Beneficencia Británico Mexicana ABC Av. Observatorio esq. Sur 132 Col. Las Américas 01120 México, D.F. Tel: 52-30-81-00, 52-30-81-01 y 52-30-81-02</p>				
<p>Nombre del Paciente: _____</p> <p>Sexo: _____ Edad: ___ años Peso: ___ kg Estatura: ___ mts</p> <p>Estado Civil: _____ Ocupación: _____</p> <p>Diagnostico: _____</p> <p>_____</p> <p>Alergias: _____ N° Hospitalario: _____</p>					
MEDICAMENTOS					
NOMBRE COMERCIAL	NOMBRE GENERICO	FORMA FARMACEUTICA	DOSIS	HORARIO DE LA ADMINISTRACIÓN	VÍA DE ADMINISTRACIÓN
<p>Observaciones: _____</p> <p>Fecha: _____</p> <p style="text-align: right;">_____</p> <p style="text-align: right;">FIRMA DEL FARMACEUTICO</p>					

- 2) Concluido el periodo de recolección de datos, se realizaron graficas estadísticas de sexo, edad, estado civil, ocupación y diagnóstico de las personas entrevistadas

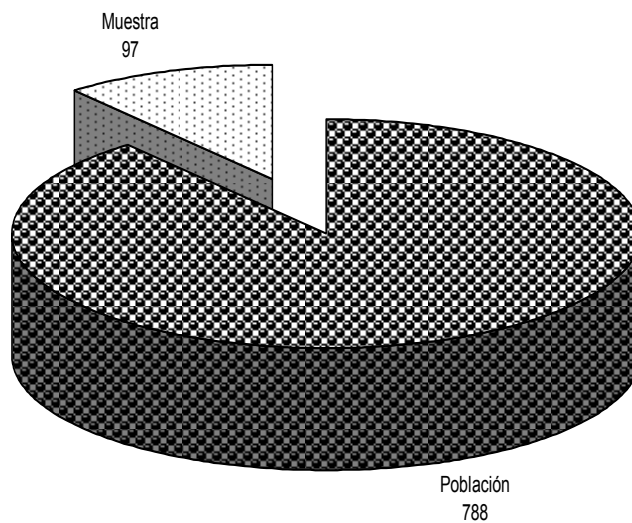
- 3) Posteriormente se evaluó el perfil terapéutico de cada paciente y se le dio seguimiento post - tratamiento, para evaluar el riesgo potencial, analizando las reacciones adversas e interacciones farmacológicas, que pudiesen ocurrir con los fármacos antiácidos (inhibidores de la secreción ácida gástrica) y la medicación concomitante.

5.0 RESULTADOS

5.1) RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA MUESTRA DE POBLACIÓN ANALIZADA EN EL ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIA

En el periodo comprendido de octubre del 2005 a marzo del 2006, acudieron a la Clínica BRIMEX, a consulta externa, un total de 788 pacientes, de los cuales solo 97 (Grafica 1) fueron tomados en cuenta para el presente estudio de Farmacovigilancia, pues recibieron como parte de su terapia farmacológica uno o más fármacos antiácidos (inhibidores de la secreción ácida gástrica).

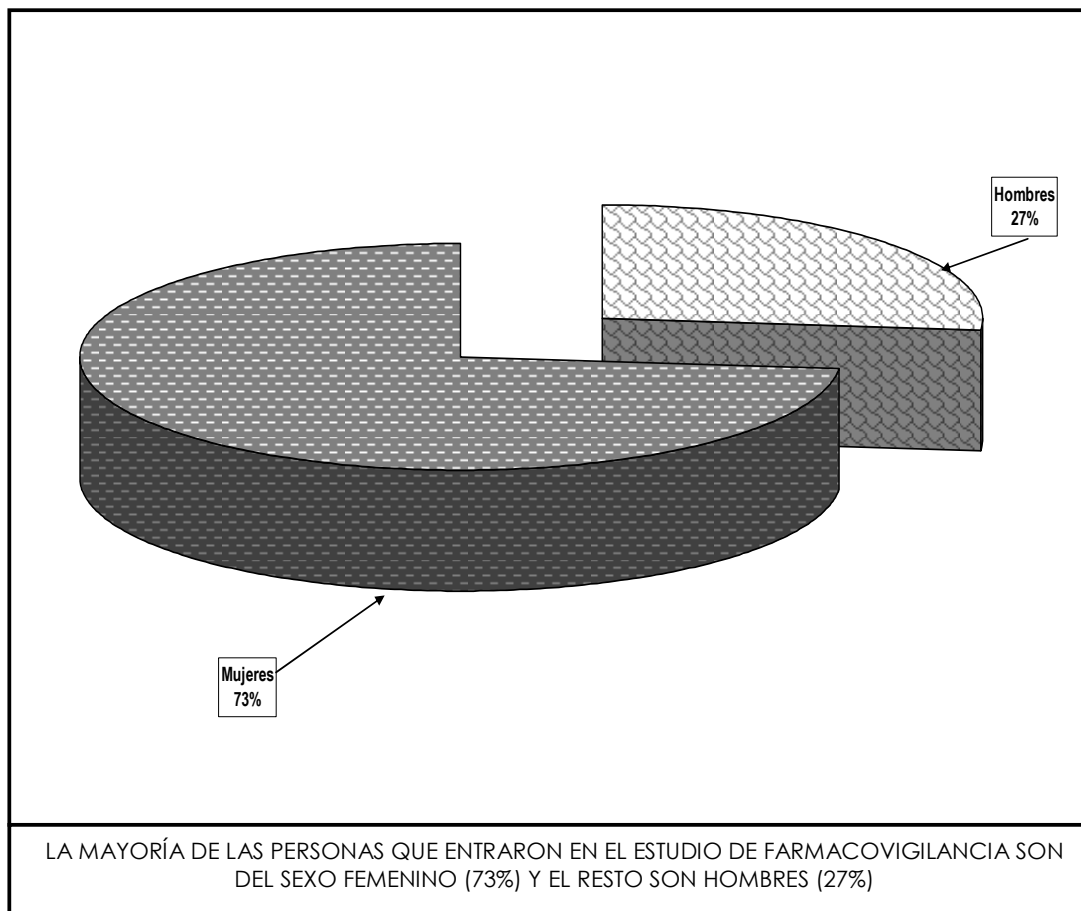
GRAFICA 1. PERSONAS EVALUADAS DURANTE EL ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIA



DE 788 PACIENTES QUE ACUDIERON A CONSULTA EXTERNA, SOLO 97 ENTRARON EN EL ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIALES RECIBIERON COMO PARTE DE SU TERAPIA FARMACOLÓGICA ÁNTIACIDOS (INHIBIDORES DE LA SECRECIÓN ÁCIDA GÁSTRICA)

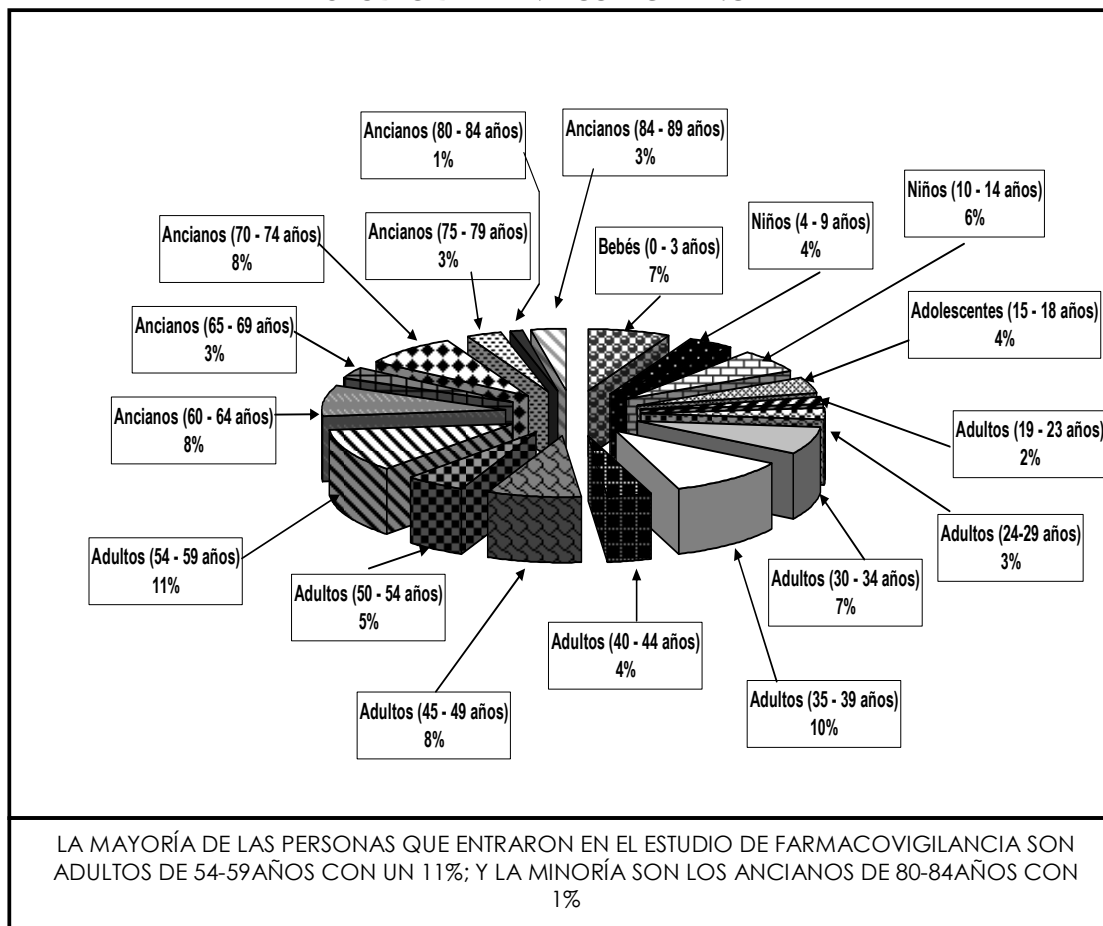
De los 97 pacientes entrevistados, 71 son mujeres (73%) y 26 hombres (27%) (Grafica 2).

GRAFICA 2. PORCENTAJE DE MUJERES Y HOMBRES ENTREVISTADOS EN EL ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIA



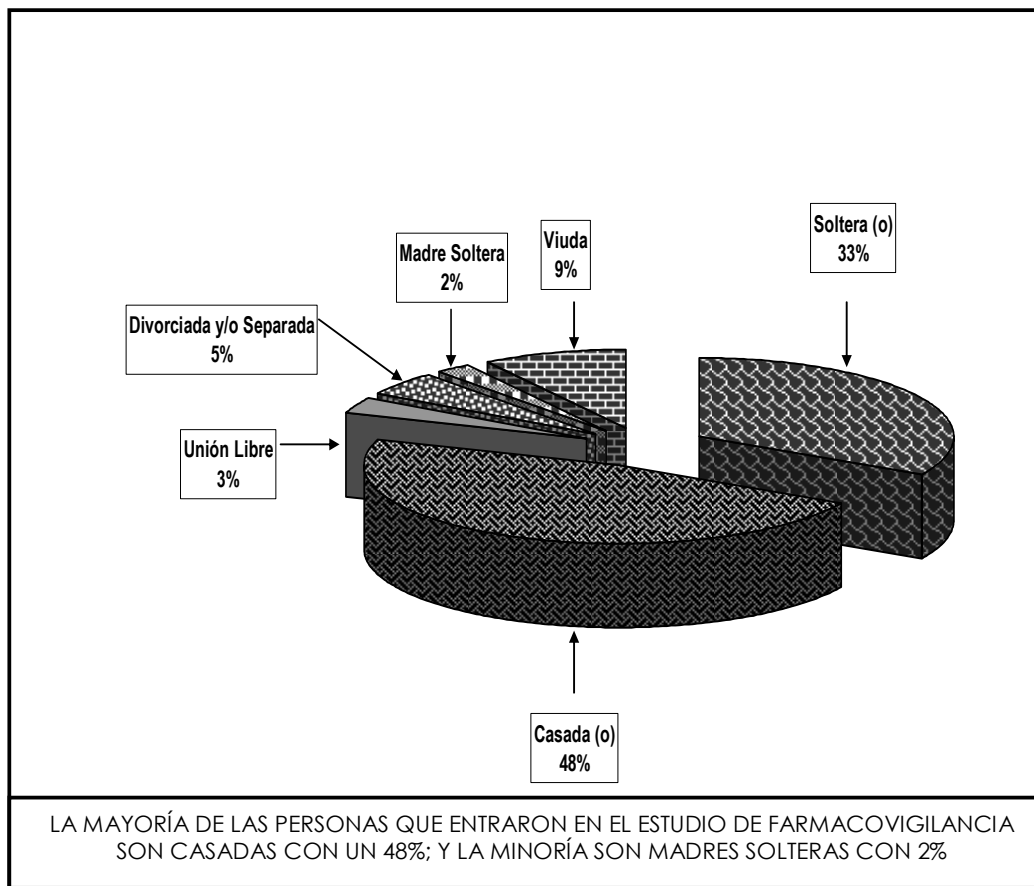
Con edades comprendidas entre los 2 meses y los 90 años (Grafica 3), siendo la mayoría adultos de 54-59años (11%) y la minoría ancianos de 80-84años (1%).

GRAFICA 3. PORCENTAJE EDADES DE LAS PERSONAS ENTREVISTADOS EN EL ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIA



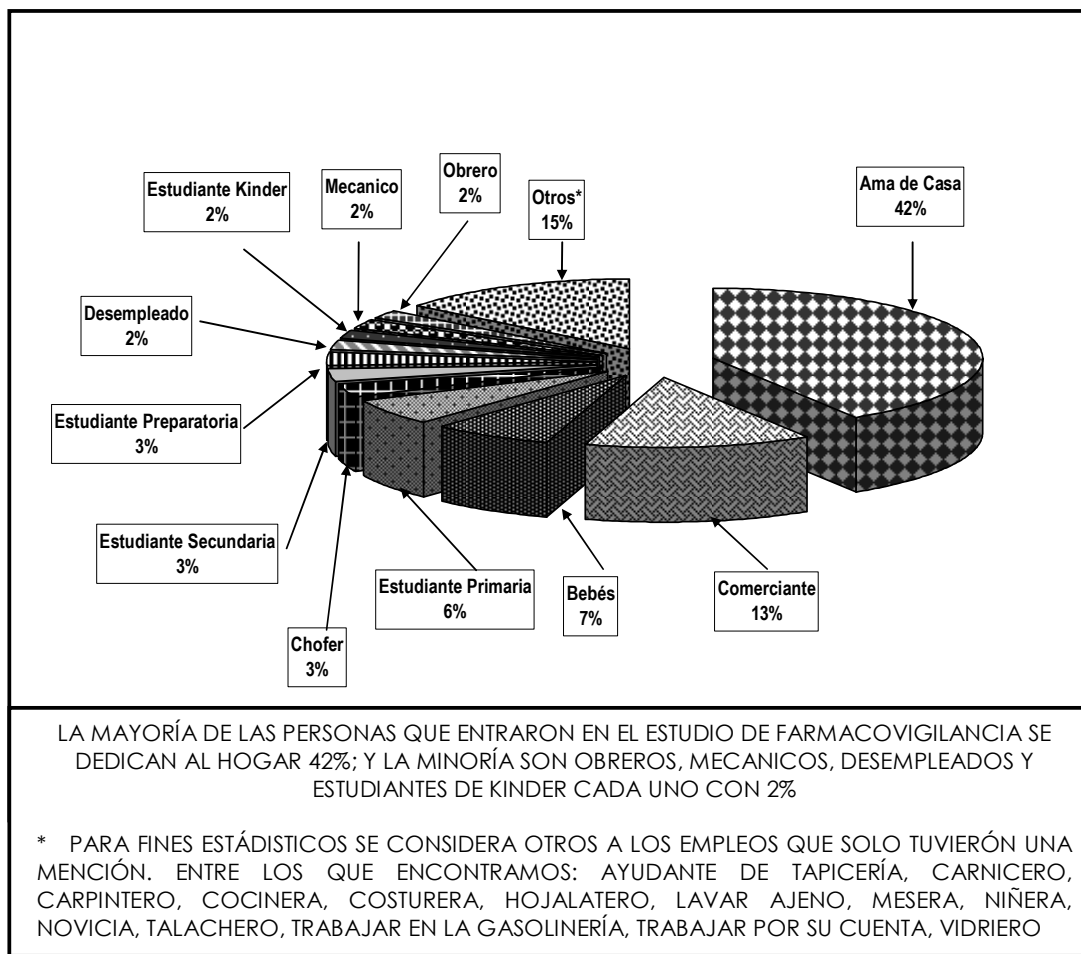
El estado civil (Gráfica 4) de la mayoría de las personas que entraron en el estudio de Farmacovigilancia son casados(as) (48%), siguiéndole los solteros(as) (33%), posteriormente las viudas (9%), luego las divorciadas y/o separadas (5%), le siguen los que viven en unión libre (3%) y por último las madres solteras (2%).

GRAFICA 4. PORCENTEJE DEL ESTADO CIVIL DE LAS PERSONAS ENTREVISTADOS EN EL ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIA



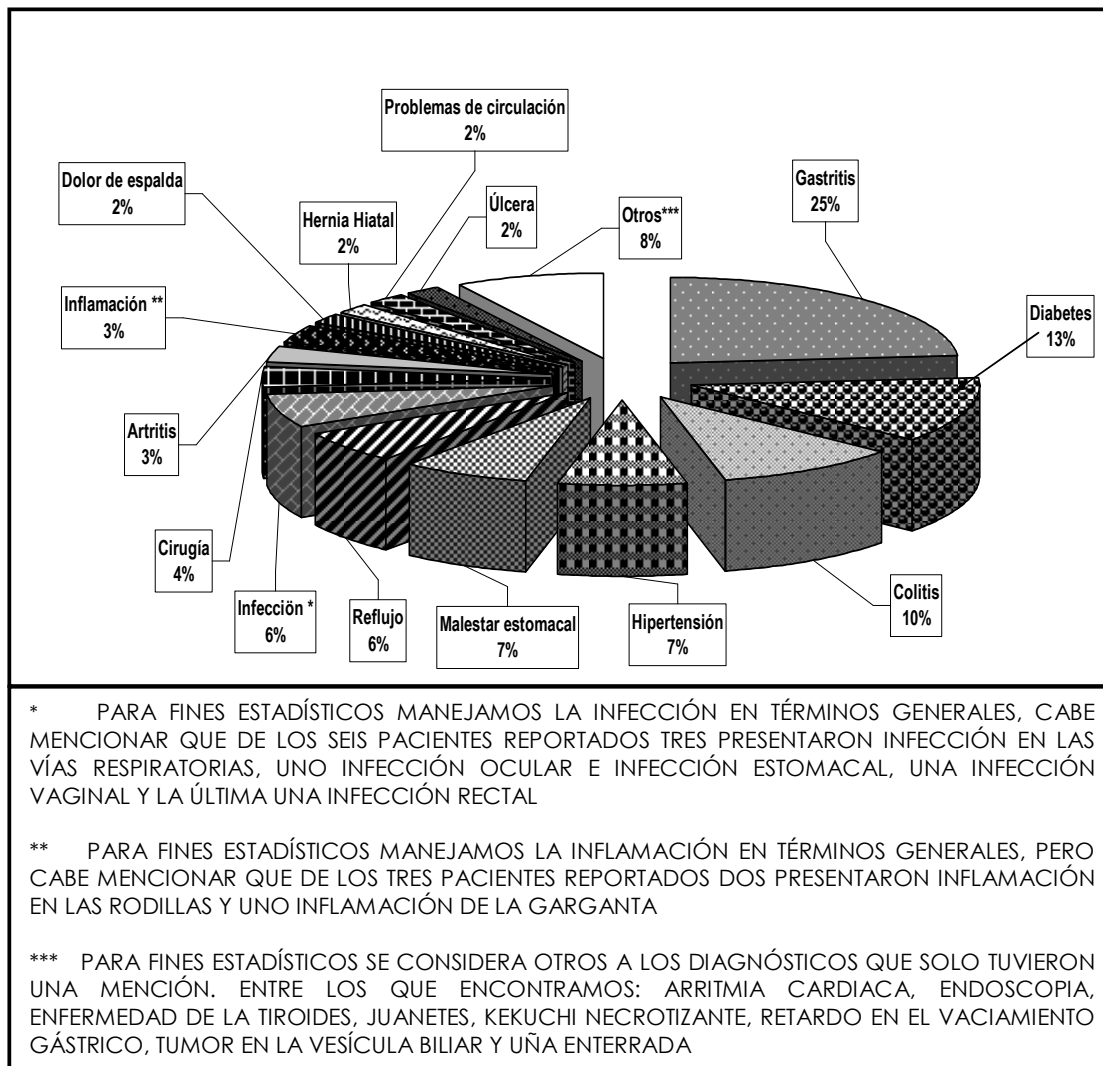
En cuanto a la ocupación de las personas que entraron en el estudio de Farmacovigilancia (Gráfica 5), encontramos muy variadas y diversas ocupaciones, siendo la de mayor mención las amas de casa (42%).

GRAFICA 5. PORCENTAJES DE LAS OCUPACIONES DE LAS PERSONAS ENTREVISTADAS EN EL ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIA



En la siguiente gráfica se citan los diagnósticos de los pacientes que entraron en el estudio de Farmacovigilancia, siendo el principal diagnóstico la gastritis, presentada en 23 pacientes (23.71%).

GRAFICA 6. PORCENTAJES DE LOS DIAGNÓSTICOS DE LAS PERSONAS ENTREVISTADAS EN EL ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIA



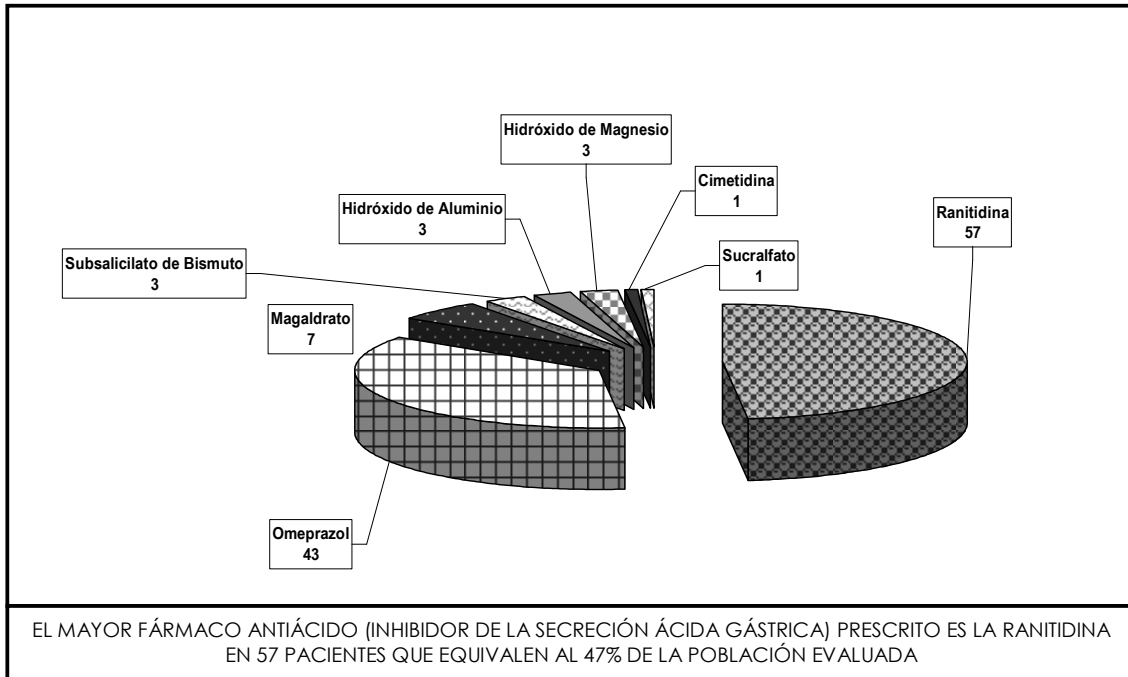
5.2) RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN DEL RIESGO POTENCIAL

Durante el estudio de Farmacovigilancia se prescribió al 84.54% un solo fármaco antiácido, al 15.46% restante se les prescribió dos e incluso hasta tres fármacos antiácidos a la vez. A continuación se muestran los fármacos antiácidos (inhibidores de la secreción ácida gástrica) preescritos durante el estudio de Farmacovigilancia (Tabla 15 y Grafica 7).

TABLA15. FÁRMACOS ANTIÁCIDOS (INHIBIDORES DE LA SECRECIÓN ÁCIDA GÁSTRICA) EMPLEADOS DURANTE EL ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIA

ANTIÁCIDO (INHIBIDOR DE LA SECRECIÓN ÁCIDA GÁSTRICA)	NÚMERO
Ranitidina	57
Omeprazol	43
Magaldrato	7
Subsalicilato de Bismuto	3
Hidróxido de Aluminio	3
Hidróxido de Magnesio	3
Cimetidina	1
Sucralfato	1

GRAFICA 7. FÁRMACOS ANTIÁCIDOS (INHIBIDORES DE LA SECRECIÓN ÁCIDA GÁSTRICA) EMPLEADOS DURANTE EL ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIA



La mayor parte de los pacientes que entraron en el estudio de Farmacovigilancia recibieron una terapia múltiple por el hecho de estar comprometidos con sus propias patologías. Únicamente al 6.19% se les prescribió un único medicamento como parte de su terapia farmacológica (obviamente este medicamento era un antiácido). Los fármacos concomitantes empleados en el tratamiento con fármacos antiácidos (inhibidores de la secreción ácida gástrica) se presentan en la siguiente tabla.

TABLA 16. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES USADOS EN EL TRATAMIENTO CON ANTIÁCIDOS (INHIBIDORES DE LA SECRECIÓN ÁCIDA GÁSTRICA)

MEDICAMENTO CONCOMITANTE	NÚMERO
AINE (vía oral)	25
Fármacos procinéticos (cisaprida, metoclopramida, domperidona)	19
Analgésicos (acetaminofén, clonixinato de lisina)	19
Antiespasmódicos (bromuro de pinaveiro, butilhioscina, trimebutina, dicloverina)	14
Inhibidores de la ECA (enalapril, captopril)	11
Hipoglucemiantes sulfonilureicos (glibenclamida, tolbutamida)	10
(dicloxacilina, amoxicilina, ampicilina, ácido clavulánico)	9
Diuréticos (espironolactona, furosemida, clortalidona, hidroclorotiazida, bumetanida)	9
Mucolíticos (ambroxol)	8
Hipoglucemiantes biguanídicos (metformina)	7
Imidazoles (metronidazol, mebendazol, albendazol, itraconazol)	6
Fibra (<i>Psyllium plantago</i>)	6
Bloqueantes de los Canales de Calcio (amlodipino, nimodipino, felodipino, diltiazem)	6
Antibióticos Macrólidos (claritromicina, azitromicina, eritromicina)	5
Antibióticos Quinolonas (moxifloxacino, ofloxacino, levofloxacino)	5
Vitaminas	5
Relajantes Musculares (tizanidina, metocarbamol)	4
(pravastatina, rovastatina, bezafibrato)	4
Insulina	3
Antidepresivos	3
Analgésicos opiáceos (tramadol)	3
Antihistamínicos H ₁ (clorfenamina, cetirizina)	3
Ácido Acetilsalicílico Microencapsulado	3
Clotrimoxazol (trimetroprima - sulfametoxazol)	3
Cefalosporinas (cafolexina, cefuroxima)	2
Glucocorticoides Sintéticos (prednisolona)	2
AINE (vía tópica)	2

CONTINUACIÓN TABLA16. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES USADOS EN EL TRATAMIENTO CON ANTIÁCIDOS (INHIBIDORES DE LA SECRECIÓN ÁCIDA GÁSTRICA)

MEDICAMENTO CONCOMITANTE	NÚMERO
Nitrovasodilatador (dinitrato de isorbide)	2
Antagonista Selectivo β_1 Adrenérgico (atenolol)	2
Hidroquinolina (diyodohidroxiquinoleina)	2
Gotas oftálmicas	2
Antivertiginoso (difenidol, ginkgo biloba)	2
Pentoxifilina	2
Ácido Fólico	2
Metotrexato	2
Levotorixina sódica	1
Antagonista Angiotensina II (losartán)	1
Antiarrítmicos (propafenona)	1
Clopidrogel	1
Glucósido Cardiotónico (digoxina)	1
Antiepilépticos (gabapentina)	1
Anticoagulantes (acenocumarol)	1

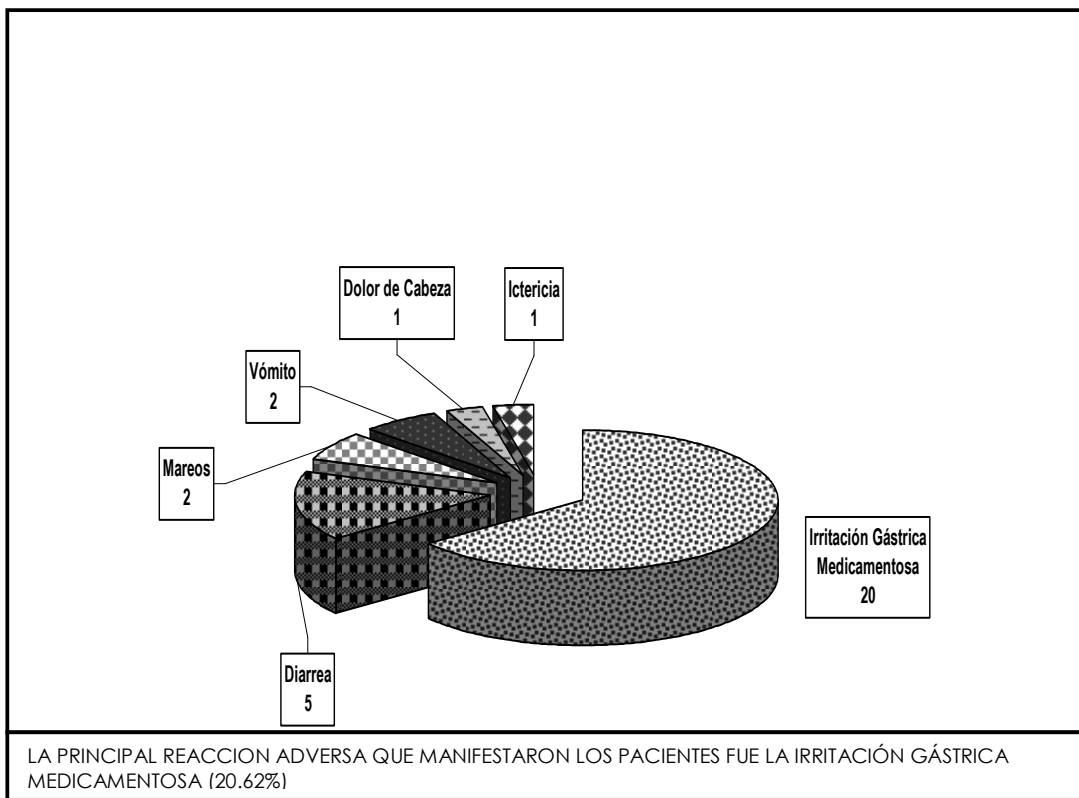
5.2.1) Reacciones Adversas

De los 97 pacientes que entraron en el estudio de Farmacovigilancia el 28.87% manifestaron lo que se podría denominar como una reacción adversa. De los cuales 1.03% manifestaron dos probables reacciones y el 1.03% manifestaron incluso tres probables reacciones. En la siguiente tabla se muestran las **probables** reacciones manifestadas por los pacientes en el estudio de Farmacovigilancia.

TABLA17. PROBABLES REACCIONES ADVERSAS MANIFESTADAS DURANTE EL ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIA

PROBABLE REACCION ADVERSA	PERSONAS QUE PRESENTARON LA PROBABLE RAM	
	No.	PORCENTAJE
Irritación Gástrica Medicamentosa	20	20.62%
Diarrea	5	5.15%
Mareos	2	2.06%
Vómito	2	2.06%
Dolor de Cabeza	1	1.03%
Ictericia	1	1.03%
TOTAL	31	

GRAFICA 8. PROBABLES REACCIONES ADVERSAS MANIFESTADAS DURANTE EL ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIA



5.2.2) Interacciones Farmacológicas

De los 97 casos evaluados 54.64% presentaron interacciones farmacológicas (IF) antiácido (inhibidor)-concomitante y 11.34% presentaron IF entre medicamentos concomitantes (diferentes a los antiácidos). Por su parte el 34.02% restante, no presentó IF pues de estos el 6.18% solo consumieron un solo medicamento (antiácido inhibidor) durante su terapia farmacológica, mientras que los otros 27.84% al evaluar su perfil terapéutico no se encontraron IF reportadas en la literatura.

Las IF antiácido – concomitante que se presentaron en este estudio de Farmacovigilancia se resumen en la Tabla 18 y más adelante (Tabla 19– Tabla 53) se describen a detalle y por separado cada una de las IF.

TABLA 18. RESUMEN DE LAS IF PRESENTADAS EN EL ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIA

ANTIÁCIDO (INHIBIDOR DE LA SECRECIÓN ÁCIDA GÁSTRICA)	FÁRMACO CONCOMITANTE	PERSONAS QUE PRESENTARON LA IF	
		No.	PORCENTAJE
Ranitidina	AINE	13	13.40%
Ranitidina	Acetaminofén	12	12.37%
Ranitidina	Anticolinérgicos	7	7.22%
Antiulcerosos	Ketorolaco	6	6.19%
Ranitidina	Naproxeno	6	6.19%
Ranitidina	Amoxicilina	5	5.15%
Ranitidina	Cisaprida	4	4.12%

CONTINUACIÓN TABLA 18. RESUMEN DE LAS IF PRESENTADAS EN EL ESTUDIO DE
FARMACOVIGILANCIA

ANTIÁCIDO (INHIBIDOR DE LA SECRECIÓN ÁCIDA GÁSTRICA)	FÁRMACO CONCOMITANTE	PERSONAS QUE PRESENTARON LA IF	
		No.	PORCENTAJE
Ranitidina	Hipoglucemiantes sulfonilureicos	4	4.12%
Omeprazol	Amoxicilina	3	3.09%
Ranitidina	Ácido Acetilsalicílico Microencapsulado	3	3.09%
Ranitidina	Antiácidos Gástricos Locales	3	3.09%
Omeprazol	Ciprofloxacino	2	2.06%
Omeprazol	Metronidazol	2	2.06%
Ranitidina	Atenolol	2	2.06%
Ranitidina	Claritomicina	2	2.06%
Ranitidina	Magaldrato	2	2.06%
Antiácidos Gástricos Locales	Amoxicilina	1	1.03%
Antiácidos Gástricos Locales	Compuestos de Hierro	1	1.03%
Antiácidos Gástricos Locales	Gabapentina	1	1.03%
Antiácidos Gástricos Locales	Omeprazol	1	1.03%
Antiácidos Gástricos Locales	Prednisona	1	1.03%
Omeprazol	Acenocumarol	1	1.03%
Omeprazol	Ácido Acetilsalicílico Microencapsulado	1	1.03%
Omeprazol	Claritomicina	1	1.03%
Omeprazol	Digoxina	1	1.03%
Omeprazol	Prednisona	1	1.03%
Omeprazol	Tolbutamida	1	1.03%
Ranitidina	Bloqueantes de los Canales de Calcio	1	1.03%
Ranitidina	Carbamazepina	1	1.03%
Ranitidina	Cefalexina	1	1.03%
Ranitidina	Cefuroxima	1	1.03%
Ranitidina	Clorfenamina	1	1.03%
Ranitidina	Domperidona	1	1.03%
Ranitidina	Itraconazol	1	1.03%
Ranitidina	Vitamina B12	1	1.03%
Subsalicilato de Bismuto	Fluoroquinolonas	1	1.03%
Sucralfato	Antiácidos Gástricos Locales	1	1.03%

TABLA 19. IF RANITIDINA – AINE (NIMESULIDA, ACECLOFENACO, DICLOFENACO, IBUPROFENO)

PERSONAS QUE PRESENTARON LA IF	13 pacientes	11.34%
MECANISMO DE LA IF	Los AINE inhiben la enzima ciclooxigenasa (COX) de la que hay dos tipos: COX – 1 que posee acción gastroprotectora y COX – 2 encargada de los estímulos inflamatorios. Por lo tanto todos los AINE's disminuyen la inflamación pero irremediablemente inhiben la capa protectora de la mucosa gástrica.	
EFECTO	La mayoría de las IF entre AINE y ranitidina parecen no tener importancia clínica en particular y los antagonistas de los receptores H ₂ (ranitidina) pueden ayudar a proteger la mucosa gástrica frente a los efectos irritantes de los AINE y su empleo simultáneo, por lo tanto es benéfico. ⁽³¹⁾ No se observaron cambios farmacocinéticos con la administración de 300mg/día de ranitidina e ibuprofeno.	

TABLA 20. IF RANITIDINA – ACETAMINOFÉN (PARACETAMOL)

PERSONAS QUE PRESENTARON LA IF	12 pacientes	12.37%
MECANISMO DE LA IF	Inhibición del metabolismo del paracetamol. ⁽¹⁸⁾	
EFECTO	La ranitidina no afecta la farmacocinética del paracetamol. Aunque la eficacia del paracetamol se puede ver afectada si este se administra más tarde. Es preciso realizar estudios adicionales. ⁽³³⁾ Aumento de los niveles plasmáticos del paracetamol. ⁽¹⁸⁾	
EVIDENCIAS CLÍNICAS DE LA IF	No se encuentra reportado en la literatura.	

TABLA 21. IF RANITIDINA – ANTICOLINÉRGICOS (TRIMEBUTINA)

PERSONAS QUE PRESENTARON LA IF	7 pacientes	7.22%
MECANISMO DE LA IF	Se desconoce.	
EFECTO	Posible aumento del efecto terapéutico de los anticolinérgicos. ⁽¹⁸⁾	
EVIDENCIAS CLÍNICAS DE LA IF	No se encuentra reportado en la literatura.	

TABLA 22. IF ANTIULCEROSOS (RANITIDINA – OMEPRAZOL) - KETOROLACO

PERSONAS QUE PRESENTARON LA IF	6 pacientes	6.19 %
MECANISMO DE LA IF	El ketorolaco inhibe a la enzima ciclooxigenasa (COX) de la que hay dos tipos: COX – 1 que posee acción gastroprotectora y COX – 2 encargada de los estímulos inflamatorios. Por lo tanto disminuye la inflamación pero irremediablemente se inhibe la capa protectora de la mucosa gástrica	
EFEECTO	Riesgo de sufrir hemorragias gastrointestinales graves. ⁽³³⁾	
EVIDENCIAS CLÍNICAS DE LA IF	Los laboratorios fabricantes en el Reino Unido indican que el ketorolaco, está contraindicado en pacientes con antecedentes de úlcera péptica y hemorragia gastrointestinal, debido al riesgo de sufrir hemorragias gastrointestinales graves. ⁽³³⁾	

TABLA 23. IF RANITIDINA – NAPROXENO

PERSONAS QUE PRESENTARON LA IF	6 pacientes	6.19 %
MECANISMO DE LA IF	Se desconoce.	
EFEECTO	Se desconoce.	
EVIDENCIAS CLÍNICAS DE LA IF	En un estudio la semivida del naproxeno se disminuye en un 40% a causa de la ranitidina. ⁽³³⁾	

TABLA 24. IF RANITIDINA – AMOXICILINA

PERSONAS QUE PRESENTARON LA IF	5 pacientes	5.15%
MECANISMO DE LA IF	Se desconoce.	
EFEECTO	Efecto leve y terapéuticamente poco importante en la farmacocinética de la amoxicilina. ⁽³³⁾	
EVIDENCIAS CLÍNICAS DE LA IF	No se encuentra reportado en la literatura.	

TABLA 25. IF RANITIDINA – CISAPRIDA

PERSONAS QUE PRESENTARON LA IF	4 pacientes	4.12%
MECANISMO DE LA IF	La cisaprida acelera la motilidad gastrointestinal, es de esperar que esto acelere el tránsito intestinal de los fármacos y aumenta la tasa de absorción de algunos fármacos. ⁽³³⁾	
EFEECTO	Aumento de la tasa de absorción de ranitidina, pero se reduce el AUC 26%. ⁽³³⁾	
EVIDENCIAS CLÍNICAS DE LA IF	Un informe de un caso clínico atribuyó a la cisaprida, la prolongación del intervalo QT en un lactante. Una notificación aislada atribuye la cardiotoxicidad a la administración concomitante de ranitidina. ⁽³³⁾	

TABLA 26. IF RANITIDINA – HIPOGLUCEMIANTES SULFONILUREICOS

PERSONAS QUE PRESENTARON LA IF	4 pacientes	4.12%
MECANISMO DE LA IF	Se ha especulado el posible efecto hipoglucemiante intrínseco de la ranitidina, aunque no existen hasta el momento datos concluyentes al respecto. ⁽⁷⁾	
EFEECTO	Aumento de la hipoglucemia por lo que deberán administrarse con precaución. ⁽¹⁸⁾	
EVIDENCIAS CLÍNICAS DE LA IF	Un estudio describió que la ranitidina redujo los efectos hipoglucemiantes de la glibenclamida. ⁽³³⁾	

TABLA 27. IF OMEPRAZOL - AMOXICILINA

PERSONAS QUE PRESENTARON LA IF	3 pacientes	3.09%
MECANISMO DE LA IF	Disminución de la producción de ácido clorhídrico (hipoacidez). ⁽³³⁾	
EFEECTO	Cambios ligeros en la farmacocinética, sin disminuir la biodisponibilidad y efecto de la amoxicilina. ⁽³³⁾	
EVIDENCIAS CLÍNICAS DE LA IF	No se encuentra reportado en la literatura.	

TABLA 28. IF RANITIDINA – ÁCIDO ACETILSALICÍLICO MICROENCAPSULADO

PERSONAS QUE PRESENTARON LA IF	3 pacientes	3.09%
MECANISMO DE LA IF	La ranitidina reduce drásticamente la acidez del jugo gástrico. Cuando el pH gástrico asciende por encima de 3, la solubilidad del ácido acetilsalicílico aumenta considerablemente y con ello la absorción gastrointestinal. ⁽⁷⁾	
EFEECTO	Aumento de los niveles séricos del ácido acetilsalicílico ⁽¹⁸⁾ , por lo tanto existe riesgo de intoxicación. ⁽⁷⁾	
EVIDENCIAS CLÍNICAS DE LA IF	La IF esta documentada en términos farmacocinéticos, aunque es muy probable que no tenga importancia clínica destacable. No obstante, en aquellos pacientes que estén tomando altas dosis de ácido acetilsalicílico, puede ser recomendable reducir la dosis. ⁽⁷⁾	

TABLA 29. IF RANITIDINA – ANTIÁCIDOS GÁSTRICOS LOCALES*

PERSONAS QUE PRESENTARON LA IF	3 pacientes	3.09%
MECANISMO DE LA IF	Posiblemente cambios del pH gástrico y retraso en la motilidad gastrointestinal ⁽³³⁾ . Otro autor reporta que se reduce la absorción gastrointestinal de la ranitidina. ⁽⁷⁾	
EFEECTO	Es posible que la absorción de la ranitidina disminuya hasta cierto punto con la administración de antiácidos, pero parece dudoso que esto reduzca significativamente sus efectos antiulcerosos. Se recomienda separar la administración por espacio de 1 – 2 hrs, para minimizar la IF. ⁽³³⁾	
EVIDENCIAS CLÍNICAS DE LA IF	Seis sujetos sanos y en ayunas reciben 150mg de ranitidina, vía oral, simultáneamente se les administra 30mL de Mylanta II (antiácido potente que contiene simeticona, hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio). El antiácido reduce la relación concentración – plasma, en el área bajo la curva al 34% de la ranitidina. ⁽⁷⁾	

* La literatura denomina antiácidos gástricos locales al Hidróxido de Aluminio e Hidróxido de Magnesio

TABLA 30. IF OMEPRAZOL - CIPROFLOXACINO

PERSONAS QUE PRESENTARON LA IF	2 pacientes	2.06%
MECANISMO DE LA IF	No se encuentra reportado en la literatura.	
EFEECTO	No se encuentra reportado en la literatura.	
EVIDENCIAS CLÍNICAS DE LA IF	Un estudio de dosis únicas documentó que 20 u 80mg de omeprazol, no produjeron efectos sobre la farmacocinética de dosis únicas de 500mg de ciprofloxacino. ⁽³³⁾	

TABLA 31. IF OMEPRAZOL – METRONIDAZOL

PERSONAS QUE PRESENTARON LA IF	2 pacientes	2.06%
MECANISMO DE LA IF	No se encuentra reportado en la literatura.	
EFEECTO	No se encuentra reportado en la literatura.	
EVIDENCIAS CLÍNICAS DE LA IF	En 14 individuos sanos los parámetros farmacocinéticos de una dosis única de metronidazol no se alteraron con el tratamiento previo de 5 días con 20mg de omeprazol dos veces al día. ⁽³³⁾	

TABLA 32. IF RANITIDINA – ATENOLOL

PERSONAS QUE PRESENTARON LA IF	2 pacientes	2.06%
MECANISMO DE LA IF	Se desconoce.	
EFECTO	La ranitidina no tienen afinidad por el atenolol y probablemente con otros β – bloqueadores puede tener efectos pequeños. Esto es solo una evidencia de la cinética del metoprolol, que puede alterarse por la ranitidina. ⁽⁷⁾	
EVIDENCIAS CLÍNICAS DE LA IF	La administración de 150mg de ranitidina dos veces al día no alteraron significativamente los efectos farmacocinéticos o farmacodinámicos de dosis únicas de 100mg diarios de atenolol, administrado durante 7 días. ⁽³³⁾	

TABLA 33. IF RANITIDINA – CLARITROMICINA

PERSONAS QUE PRESENTARON LA IF	2 pacientes	2.06%
MECANISMO DE LA IF	No se encuentra reportado en la literatura.	
EFECTO	No se encuentra reportado en la literatura.	
EVIDENCIAS CLÍNICAS DE LA IF	Un estudio reveló que no se afectan los parámetros farmacocinéticos de la claritromicina con la administración concomitante de ranitidina. ⁽³³⁾	

TABLA 34. IF RANITIDINA – MAGALDRATO

PERSONAS QUE PRESENTARON LA IF	2 pacientes	2.06%
MECANISMO DE LA IF	Reducción de la absorción de ranitidina. ⁽¹⁸⁾	
EFECTO	Disminución del efecto de la ranitidina, por lo que debe administrarse con precaución y separando una hora la administración de ambos fármacos. ⁽¹⁸⁾	
EVIDENCIAS CLÍNICAS DE LA IF	No se encuentra reportado en la literatura.	

TABLA 35. IF ANTIACIDOS GÁSTRICOS LOCALES – AMOXICILINA

PERSONAS QUE PRESENTARON LA IF	1 pacientes	1.03%
MECANISMO DE LA IF	Se desconoce.	
EFECTO	Únicamente ejercen efectos leves y terapéuticamente poco importantes en la farmacocinética de la amoxicilina. ⁽³³⁾	
EVIDENCIAS CLÍNICAS DE LA IF	No se encuentra reportado en la literatura.	

TABLA 36. IF ANTIACIDOS GÁSTRICOS LOCALES – COMPUESTOS DE HIERRO

PERSONAS QUE PRESENTARON LA IF	1 pacientes	1.03%
MECANISMO DE LA IF	Disminución de la absorción gastrointestinal.	
EFECTO	Disminución del efecto terapéutico del hierro vía oral.	
EVIDENCIAS CLÍNICAS DE LA IF	No se encuentra reportado en la literatura.	

TABLA 37. IF ANTIACIDOS GÁSTRICOS LOCALES – GABAPENTINA

PERSONAS QUE PRESENTARON LA IF	1 pacientes	1.03%
MECANISMO DE LA IF	Interfieren en la biodisponibilidad y absorción de gabapentina. ⁽¹⁸⁾	
EFEECTO	Retraso de la absorción digestiva. ⁽¹⁸⁾	
EVIDENCIAS CLÍNICAS DE LA IF	No se encuentra reportado en la literatura.	

TABLA 38. IF ANTIACIDOS GÁSTRICOS LOCALES – OMEPRAZOL

PERSONAS QUE PRESENTARON LA IF	1 pacientes	1.03%
MECANISMO DE LA IF	No se encuentra reportado en la literatura.	
EFEECTO	No se encuentra reportado en la literatura.	
EVIDENCIAS CLÍNICAS DE LA IF	En dos estudios, se ha puesto de relieve que los antiácidos no afectan la absorción del omeprazol. ⁽³³⁾	

TABLA 39. IF ANTIACIDOS GÁSTRICOS LOCALES – PREDNISONA

PERSONAS QUE PRESENTARON LA IF	1 pacientes	1.03%
MECANISMO DE LA IF	El antiácido puede absorber físicamente a la prednisona. ⁽⁷⁾	
EFEECTO	Posible decrecimiento de la biodisponibilidad de la prednisona. ⁽⁷⁾	
EVIDENCIAS CLÍNICAS DE LA IF	Un estudio en el que se incluyeron individuos sanos y pacientes que se les administraron 60mL de Melox (Hidróxido de Aluminio, Hidróxido de Magnesio y Dimeticona) concluyo que la biodisponibilidad de 10mg de prednisona disminuyo por término medio, un 30% e incluso un 40% en determinados individuos. ⁽³³⁾	

TABLA 40. IF OMEPRAZOL – ACENOCUMAROL

PERSONAS QUE PRESENTARON LA IF	1 pacientes	1.03%
MECANISMO DE LA IF	No se encuentra reportado en la literatura.	
EFEECTO	No se encuentra reportado en la literatura.	
EVIDENCIAS CLÍNICAS DE LA IF	<p>En un estudio comparativo retrospectivo en 118 pacientes que recibieron acenocumarol y omeprazol, y en 299 pacientes emparejados con los anteriores por edad y sexo, tratados con acenocumarol sin omeprazol, no se hallaron pruebas de interacción.⁽³³⁾</p> <p>Ocho personas sanas tomaron una dosis única de 10mg de acenocumarol en el segundo día de un estudio de 3 días, mientras se le administraban 40^{mg/día} de omeprazol o un placebo. La presencia de omeprazol no ejerció efecto alguno sobre la farmacocinética o los efectos anticoagulantes del acenocumarol.⁽³³⁾</p> <p>En cambio en un informe de caso clínico aislado se describe a un paciente de 78 años estabilizada con acenocumarol durante 60 días que presentó hematuria macroscópica en el curso de 5 días de iniciar un tratamiento con 20^{mg/día} de omeprazol. El INR había aumentado de 2.5-3.0 a 5.7 y descendió de nuevo al reiterar el omeprazol.⁽³³⁾</p>	

TABLA 41. IF OMEPRAZOL – ÁCIDO ACETILSALICÍLICO MICROENCAPSULADO

PERSONAS QUE PRESENTARON LA IF	1 pacientes	1.03%
MECANISMO DE LA IF	No se encuentra reportado en la literatura.	
EFEECTO	No se encuentra reportado en la literatura.	
EVIDENCIAS CLÍNICAS DE LA IF	<p>Un estudio realizado en 14 individuos sanos que recibieron 20^{mg/día} de omeprazol durante 4 días con una dosis final una hora antes de administrarles una dosis única de 125mg de ácido acetilsalicílico reveló que el omeprazol no afectaba significativamente las concentraciones plasmáticas de ácido acetilsalicílico. El omeprazol tampoco influyó en el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico. No parece necesario tomar precauciones especiales, si bien es preciso realizar estudios adicionales para confirmar que el omeprazol no afectara el efecto de dosis menores de ácido acetilsalicílico sobre las plaquetas.⁽³³⁾</p>	

TABLA 42. IF OMEPRAZOL – CLARITROMICINA

PERSONAS QUE PRESENTARON LA IF	1 pacientes	1.03%
MECANISMO DE LA IF	Posible reducción del metabolismo hepático del omeprazol, como consecuencia del efecto inhibidor enzimático de la claritromicina. También existe un incremento de la absorción oral de claritromicina, de origen desconocido. ⁽⁷⁾	
EFEECTO	Se duplican las concentraciones séricas de omeprazol y un aumento ligero de las concentraciones séricas de claritromicina. ⁽³³⁾ La administración conjunta de antibióticos macrólidos (como la claritromicina) junto con omeprazol puede dar lugar a la acumulación orgánica de ambos medicamentos. Por lo tanto existe un riesgo de manifestaciones tóxicas del paciente. ⁽⁷⁾	
EVIDENCIAS CLÍNICAS DE LA IF	En un estudio, realizado sobre 20 voluntarios sanos, se les administró 40mg/día de omeprazol y claritromicina, lo que incremento la disponibilidad media del omeprazol en 91% (de 3.3 a 6.3 µg hr/mL), pero no modificó el efecto sobre el pH gástrico. Por su parte la biodisponibilidad de la claritromicina aumento en un 15.3% (de 22.9 a 26.4 µg hr/mL). ⁽⁷⁾	

TABLA 43. IF OMEPRAZOL – DIGOXINA

PERSONAS QUE PRESENTARON LA IF	1 pacientes	1.03%
MECANISMO DE LA IF	Probablemente cambios del pH gástrico por parte del omeprazol. ⁽³³⁾	
EFEECTO	Las concentraciones de AUC de la digoxina aumentaron en promedio 10%. ⁽³³⁾	
EVIDENCIAS CLÍNICAS DE LA IF	En un estudio en el que se utilizaron 20mg/día de omeprazol durante 11 días, se puso de manifiesto que se produjeron solo cambios menores en la eliminación de una dosis oral de 1mg de digoxina. ⁽³³⁾	

TABLA 44. IF OMEPRAZOL – PREDNISONA

PERSONAS QUE PRESENTARON LA IF	1 pacientes	1.03%
MECANISMO DE LA IF	No se encuentra reportado en la literatura.	
EFEECTO	No se encuentra reportado en la literatura.	
EVIDENCIAS CLÍNICAS DE LA IF	Generalmente, el omeprazol no parece interactuar con la prednisona, si bien, un informe clínico aislado, describió inexplicable disminución de los efectos de la prednisona en un paciente, cuando fue tratado junto con omeprazol. ⁽³³⁾	

TABLA 45. IF OMEPRAZOL – TOLBUTAMIDA

PERSONAS QUE PRESENTARON LA IF	1 pacientes	1.03%
MECANISMO DE LA IF	Se desconoce.	
EFECTO	El omeprazol produce un efecto ligero (+10%), pero casi, sin ninguna duda irrelevante desde el punto de vista clínico, sobre el AUC, de la tolbutamida. No es necesario tomar precauciones especiales si estos fármacos se toman conjuntamente. ⁽³³⁾	
EVIDENCIAS CLÍNICAS DE LA IF	No se encuentra reportado en la literatura.	

TABLA 46. IF RANITIDINA – BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO

PERSONAS QUE PRESENTARON LA IF	1 pacientes	1.03%
MECANISMO DE LA IF	Probable disminución de la acidez gástrica. ⁽³³⁾	
EFECTO	La ranitidina parece interactuar minimamente con los bloqueantes de calcio al momento de presentar el efecto terapéutico de los bloqueantes de canales de calcio. ⁽³³⁾	
EVIDENCIAS CLÍNICAS DE LA IF	No se encuentra reportado en la literatura.	

TABLA 47. IF RANITIDINA – CARBAMAZEPINA

PERSONAS QUE PRESENTARON LA IF	1 pacientes	1.03%
MECANISMO DE LA IF	Disminuye la eliminación de carbamazepina. ⁽⁴⁷⁾	
EFECTO	Al no eliminarse por completo la carbamazepina puede existir riesgo de toxicidad.	
EVIDENCIAS CLÍNICAS DE LA IF	La administración de 300mg/día de ranitidina no afectó la farmacocinética de una dosis única de 600mg de carbamazepina, cuando se administró a 8 individuos sanos. La ranitidina parece ser una alternativa a la cimetidina pues no hay IF ⁽³³⁾ Sin embargo será necesario realizar estudios posteriores en individuos comprometidos con alguna patología.	

TABLA 48. IF RANITIDINA – CEFALEXINA

PERSONAS QUE PRESENTARON LA IF	1 pacientes	1.03%
MECANISMO DE LA IF	No se encuentra reportado en la literatura.	
EFECTO	No se encuentra reportado en la literatura.	
EVIDENCIAS CLÍNICAS DE LA IF	Tres dosis de 150mg de ranitidina produjo efectos escasos y sin importancia terapéutica en la farmacocinética de 1g de cefalexina. ⁽³³⁾	

TABLA 49. IF RANITIDINA – CEFUROXIMA

PERSONAS QUE PRESENTARON LA IF	1 pacientes	1.03%
MECANISMO DE LA IF	Elevación del pH gástrico por parte de la ranitidina.	
EFFECTO	Disminución de las concentraciones séricas de cefuroxima acetil. ⁽⁷⁾	
EVIDENCIAS CLÍNICAS DE LA IF	<p>En un estudio, la administración de 300mg de ranitidina con 4g de carbonato de bicarbonato de sodio redujo el AUC de 1g de cefuroxima acetil en más del 65% y la cantidad recuperada en orina descendió en más de 35, por lo tanto administrarse al menos 2hrs después del antibiótico.⁽³³⁾</p> <p>A 17 pacientes sanos que recibieron 2 tabletas de 100mg de cefpodoxina procetil en ayunas y siguiendo una administración con ranitidina con 150mg en 10hrs y 2hrs antes de la dosis anterior. El AUC de la relación concentración - tiempo medidos en suero de cefpodoxina se observa una reducción de dicha curva de un 29% y el punto de concentraciones es de 33%, luego de administrar ranitidina.⁽⁷⁾</p> <p>Similares reducciones se observan en el AUC y los puntos de concentración, que se observaron al administrar 12.6g de bicarbonato de sodio y 7.68g de hidróxido de aluminio, 10min antes de la cefpodoxina. El AUC de cefuroxima es reducido hasta en un 40%, cuando se administraron simultáneamente con 3000mg de ranitidina. Los cambios de esta importancia clínica se desconocen.⁽⁷⁾</p>	

TABLA 50. IF RANITIDINA – CLORFENAMINA

PERSONAS QUE PRESENTARON LA IF	1 pacientes	1.03%
MECANISMO DE LA IF	No se encuentra reportado en la literatura.	
EFFECTO	No se encuentra reportado en la literatura.	
EVIDENCIAS CLÍNICAS DE LA IF	Un estudio realizado en individuos sanos mostró que 6 días de tratamiento con 75mg de ranitidina dos veces al día no afectaron la farmacocinética de 4mg de clorfenamina. ⁽³³⁾	

TABLA 51. IF RANITIDINA – DOMPERIDONA

PERSONAS QUE PRESENTARON LA IF	1 pacientes	1.03%
MECANISMO DE LA IF	Se desconoce.	
EFFECTO	Posible reducción de la absorción de la domperidona. ⁽¹⁸⁾	
EVIDENCIAS CLÍNICAS DE LA IF	No se encuentra reportado en la literatura.	

TABLA 52. IF RANITIDINA – ITRACONAZOL

PERSONAS QUE PRESENTARON LA IF	1 pacientes	1.03%
MECANISMO DE LA IF	Al reducir la secreción gástrica, los antagonistas de los receptores H ₂ (ranitidina), elevan el pH gástrico. ⁽³³⁾	
EFEECTO	Reducción de la absorción del itraconazol (posiblemente a la mitad) con los antagonistas de los receptores H ₂ (ranitidina). ⁽³³⁾	
EVIDENCIAS CLÍNICAS DE LA IF	<p>A 12 individuos sanos se les administro 150mg de ranitidina 2 veces al día por 3 días, antes y después de dosis únicas de 200mg de itraconazol. El AUC y las concentraciones séricas máximas de itraconazol disminuyen, aunque no de modo significativo. Los cambios más notables fueron descensos en el AUC y concentraciones séricas máximas del 20% debido a la ranitidina.⁽³³⁾</p> <p>Contrastando con estas conclusiones, otro estudio llevado a cabo en 30 individuos sanos mostró que la administración de 150mg de ranitidina 2 veces al día por tres días redujo el AUC de una dosis única de 200mg de itraconazol un 44% y las concentraciones séricas máximas un 52%.⁽³³⁾</p> <p>Otro estudio mostró que la ranitidina, reduce al parecer las concentraciones séricas de itraconazol.⁽³³⁾</p>	

TABLA 53. IF RANITIDINA – VITAMINA B₁₂

PERSONAS QUE PRESENTARON LA IF	1 pacientes	1.03%
MECANISMO DE LA IF	Reducción del ácido gástrico, el ácido es necesario para liberar la vitamina B ₁₂ a partir de las fuentes proteicas de la dieta. ⁽³³⁾	
EFEECTO	Disminución de la absorción de vitamina B ₁₂ . ⁽³³⁾	
EVIDENCIAS CLÍNICAS DE LA IF	No se encuentra reportado en la literatura.	

TABLA 54. IF SUBSALICILATO DE BISMUTO – FLUOROQUINOLONAS

PERSONAS QUE PRESENTARON LA IF	1 pacientes	1.03%
MECANISMO DE LA IF	Quelación del catión Bi ³⁺ por parte del antibiótico, lo que provoca la alteración de la estructura química. ⁽²⁴⁾	
EFEECTO	Reducción de la eficacia antimicrobiana de las fluoroquinolonas, debida a la reducción de la absorción a niveles máximos. ⁽²⁴⁾	
SIGNIFICADO CLÍNICO DE LA IF	No se encuentra reportado en la literatura.	

TABLA 55. IF SUCRALFATO – ANTIACIDOS GÁSTRICOS LOCALES*

PERSONAS QUE PRESENTARON LA IF	1 pacientes	1.03%
MECANISMO DE LA IF	Los antiácidos que contienen aluminio pueden aumentar la carga total de sucralfato en el organismo. ⁽⁴⁷⁾	
EFECTO	Aumenta las probabilidades de que se presenten los efectos adversos del sucralfato (ver la sección 3.6.4.10).	
SIGNIFICADO CLÍNICO DE LA IF	No se encuentra reportado en la literatura.	

6.0 ANALISIS DE RESULTADOS

En el presente trabajo se realiza un estudio de Farmacovigilancia, para evaluar el riesgo potencial de los fármacos antiácidos (inhibidores de la secreción ácida gástrica). El estudio se llevó a cabo durante seis meses, en el periodo comprendido de octubre del 2005 a marzo del 2006, en la Clínica de Beneficencia BRIMEX del Centro Médico ABC, con pacientes de todas las edades que por prescripción médica consumieron fármacos antiácidos (inhibidores de la secreción ácida gástrica).

Durante este periodo acudieron a la Clínica ---- pacientes a consulta y únicamente entraron al estudio 97 pacientes (Grafica 1) los cuales recibieron como parte de su terapia farmacológica uno o más antiácidos (inhibidores de la secreción ácida gástrica)

De los 97 pacientes 73.20% pertenecen al sexo femenino y el resto (26.80%) al sexo masculino (Grafica 2). Se sabe que las mujeres son más susceptibles debido a la influencia hormonal, a la dotación enzimática, al metabolismo que es más lento en comparación con el de los hombres y a factores como la carga de trabajo y el ritmo de vida. Estadísticamente es lógico que sean más mujeres las encuestadas, ya que según el último censo de población, en México somos más mujeres que hombres.⁽⁴¹⁾

La edad de los pacientes osciló entre los 2 meses y los 90 años, siendo la edad promedio de 42.76 años. La mayor parte (11.34%) son adultos de 54 – 59 años, siguiendo muy de cerca los adultos de 35 – 39 años (10.31%) (Grafica 3). Lo anterior se ve reflejado en el estado civil pues al haber más adultos, la mayor parte son casados, viudas, madres solteras, divorciadas o viven en unión libre, y solo el 32.99% son solteros (Grafica 4).

Como la mayoría son mujeres, la ocupación más frecuente son las amas de casa (41.24%) el resto son comerciantes, estudiantes, mecánicos, obreros entre otros (Grafica 5).

El antiácido (inhibidor de la secreción ácida gástrica) más prescrito fue la ranitidina y los de menor prescripción fueron el hidróxido de aluminio y el hidróxido de

magnesio (Gráfica 7). Esto es debido a que los antagonistas de los receptores H₂ (como la ranitidina) muestran “mayor duración de acción, eficacia clínica y seguridad”^(VELAZQUEZ,84). Sin embargo, el hidróxido de aluminio y magnesio siguen siendo “ampliamente utilizados en la práctica clínica debido a su fácil disponibilidad y al rápido alivio sintomático que inducen”⁽²¹⁾. Es importante mencionar que de acuerdo a la literatura consultada, de los tres grupos de fármacos, los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son los más eficaces, pero también son los más costosos y como el estudio se llevó a cabo en una clínica de beneficencia, la mayor parte de los pacientes no podían pagar estos medicamentos.

Los trastornos de tipo gastrointestinal (54.64%) son los principales diagnósticos por los que el paciente acudió a la clínica, entre los que encontramos: gastritis, colitis, malestar estomacal, reflujo gastroesofágico, infección estomacal, hernia hiatal, úlcera, endoscopia y retardo en el vaciamiento gástrico (Gráfica 6). Lo cual era de esperarse, ya que los antiácidos (inhibidores de la secreción ácida gástrica) se prescriben en cada una de estas patologías (Sección 3.5.5). Otros diagnósticos más frecuentes son la diabetes (12.37%) y la hipertensión (7.22%), enfermedades en las cuales el paciente consume medicamentos constantemente, los cuales modifican o irritan la pared gastrointestinal y por ello se prescribe un antiácido (inhibidor de la secreción ácida gástrica) que minimice estos efectos y le den una mejor calidad de vida al paciente.

El hecho de tener pacientes comprometidos con su patología misma y que en la mayoría de las veces padecen una patología secundaria, hacen que reciban una terapia farmacológica múltiple, donde puede haber uno o más medicamentos que al ser administrados junto con los antiácidos (inhibidores de la secreción ácida gástrica) puede existir la presencia de interacciones farmacológicas que contribuyan a aumentar el efecto adverso de los medicamentos. A estos se les denominan factores de riesgo y mucho van a depender también de las características propias de cada individuo.

Al momento de evaluar el perfil terapéutico de cada paciente hubo que ser muy cuidadoso, pues se tenía que tomar en cuenta que la mayoría de los pacientes (29.9%) habían recibido una terapia farmacológica múltiple (cuatro o más medicamentos

preescritos) “lo cual aumentaba los factores de riesgo para que: (a) el evento adverso se manifestara, (b) no pudiera ser distinguido o bien (c) confundido con el efecto de algún otro medicamento concomitante.”⁽²⁹⁾

De los 97 pacientes 28.87% manifestaron lo que podría denominarse como una reacción adversa (Tabla 17), de los cuales 8.25% eran hombres y 20.62% mujeres, “varios estudios han demostrado que la mujer tiene mayor probabilidad que el hombre para desarrollar reacciones adversas, especialmente síntomas gastrointestinales inducidos por los medicamentos.”⁽²⁹⁾

El 20.62% de los pacientes refirió sentir irritación estomacal, de estos el 5.15% era debido a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE's), los cuales por su mecanismo de acción (Sección 3.5.5.6) irritan la pared gástrica. En el resto de los pacientes (15.46%) la irritación se debió a que el paciente padece patologías como diabetes, hipertensión y arritmias, que los obliga a consumir una gran cantidad de medicamentos, que la mayoría de las veces provocan molestias gastrointestinales. Es importante mencionar que esta manifestación de reacción adversa se debió a la medicación concomitante y no a los antiácidos (inhibidores de la secreción ácida gástrica) en estudio, sin embargo, la tomamos en cuenta por que al momento de administrarse un antiácido el malestar estomacal se veía disminuido, lo cual podría ser una interacción farmacológica benéfica.

El 5.15% de los pacientes presentó diarrea durante su tratamiento con fármacos antiácidos (inhibidores de la secreción ácida gástrica). La literatura indica que tanto el omeprazol como la cimetidina en “raras ocasiones provocan diarrea”⁽¹⁷⁾⁽²⁰⁾ y que “uno de los trastornos habituales que son capaces de provocar los compuestos de magnesio y el sucralfato es la diarrea.”⁽²⁰⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾

Los mareos fue otra una manifestación de reacción adversa que se presentó en el 2.06% de los pacientes, la bibliografía reporta que “los antagonistas de los receptores H₂, el hidróxido de magnesio, el sucralfato y en raras ocasiones el omeprazol son capaces de provocar mareos.”⁽²⁰⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾

En el 2.06% de los pacientes se presentó vómito, esta manifestación de reacción adversa se encuentra reportada en la bibliografía para “los compuestos de magnesio y el sucralfato y para el omeprazol en raras ocasiones.”⁽¹⁷⁾

Otras manifestaciones de reacciones adversas que se presentaron en el 1.03% de los pacientes fueron el dolor de cabeza o cefalea, reportada únicamente para los antagonistas de los receptores H₂ ⁽²⁰⁾⁽¹⁷⁾ y la ictericia (coloración amarilla) reportada para la ranitidina.⁽⁵⁾

Cabe mencionar que algunas de las manifestaciones de reacciones adversas se vieron aumentadas por fármacos concomitantes prescritos durante la terapia farmacológica. Tal es el caso de un paciente que presentó diarrea durante su tratamiento farmacológico, al cual se le prescribieron tres fármacos antiácidos (inhibidores de la secreción ácida gástrica) a la vez, los cuales fueron: omeprazol, ranitidina y subsalicilato de bismuto, de estos “el omeprazol en raras ocasiones provoca diarrea”⁽¹⁷⁾ además se le prescribieron dos antibióticos: claritromicina y amoxicilina, “la claritromicina provoca diversos efectos gastrointestinales como diarrea”⁽¹⁶⁾ y “la amoxicilina provoca alteraciones gastrointestinales, sobretodo diarreas.”⁽¹⁰⁾ Si tanto el omeprazol, la claritromicina y la amoxicilina provocan por separado diarrea, entonces al estar preescritos al mismo tiempo la probabilidad de que se presenten los efectos adversos aumenta.

Con lo anterior se comprueba que “la probabilidad de observar una interacción entre dos medicamentos que generen un efecto no deseado, aumenta a medida que se eleva el número de medicamentos administrados conjuntamente.”⁽³⁾

Al estar evaluando el perfil terapéutico de cada paciente, encontramos que en el 54.64% de los pacientes se podría presentar una interacción farmacológica entre fármacos antiácidos (inhibidores de la secreción ácida gástrica) y los medicamentos concomitantes (Tabla 19-Tabla 53). De estos el 31.96% presentó una sola interacción, el 13.40% presentó dos interacciones, el 7.22% presentó tres interacciones, el 2.06%

presento cuatro interacciones y el 1.03% presentó hasta cinco interacciones durante su terapia farmacológica.

Por otra lado el 11.34% de los pacientes, puede presentar una interacción farmacológica entre medicamentos concomitantes (diferentes a los antiácidos)

Es importante que el médico tome en cuenta las interacciones farmacológicas al momento de prescribir, pues estas pueden desencadenar reacciones adversas durante el tratamiento farmacológico.

7.0 CONCLUSIONES

- ❖ Se evaluó el riesgo potencial de los fármacos antiácidos (inhibidores de la secreción ácida gástrica), en el cual el 28.87% de los pacientes manifestó probables reacciones adversas.

- ❖ Las manifestaciones de reacción adversa que se presentaron durante el estudio de Farmacovigilancia fueron: diarrea en el 5.15% de los pacientes, mareos en el 2.06%, vómito en el 2.06%, dolor de cabeza o cefalea en el 1.03% e ictericia en el 1.03%.

- ❖ No puede asegurarse que las manifestaciones de reacciones adversas reportadas en el presente estudio se deban a los antiácidos (inhibidores de la secreción ácida gástrica), pues siempre existe la asociación del evento con una terapia farmacológica múltiple por el hecho de que el paciente se encuentra comprometido con sus propias patologías.

- ❖ Es necesario realizar más estudios de Farmacovigilancia bien definidos, que permitan determinar claramente los factores que predisponen a las reacciones adversas e identificar las poblaciones de riesgo que pudieran sufrir efectos adversos no deseados.

8.0 RECOMENDACIONES

En un país como México, en el que todos los fármacos son descubiertos y desarrollados en otros países, la Farmacovigilancia debe desempeñar un papel predominante, pues la población sometida a los nuevos fármacos por lo general es distinta a nuestra población y pueda darse el caso que por idiosincrasia o por tener diferentes hábitos alimenticios las manifestaciones de reacciones adversas puedan discrepar de lo reportado previamente en la literatura. Actualmente en México existen pocos esfuerzos dedicados a la identificación de las reacciones adversas, es por ello que la Farmacovigilancia debe implementarse sin retardo alguno y con la participación de médicos, autoridades sanitarias, **farmacéuticos** y la industria farmacéutica a fin de ofrecer medicamentos más efectivos y seguros.

Es amplia la información que se puede obtener de un estudio de Farmacovigilancia. El presente trabajo nos permitió visualizar que no puede asegurarse que todas las manifestaciones de reacciones adversas reportadas se deban a los antiácidos (inhibidores de la secreción ácida gástrica), pues gran parte de los pacientes recibieron una terapia farmacológica múltiple, lo cual incrementa las posibilidades de que se manifiesten los factores de riesgo para que el evento adverso se manifieste, o bien no pueda ser distinguido o por otro lado se confunda con el efecto de algún otro medicamento concomitante, pudiendo esto confundir al investigador al momento de estar evaluando el riesgo potencial de los medicamentos.

Por esta razón se requieren más estudios bien diseñados, que permitan determinar visiblemente los factores de riesgo que hacen más susceptible a una población de sufrir efectos adversos, sin perder de vista que las manifestaciones de eventos adversos no son específicas, pues cada individuo es único y puede reaccionar de diferente forma a un mismo fármaco y a una misma dosis en cualquier momento de la terapia farmacológica.

9.0 BIBLIOGRAFÍA

- 1.- ALBANESE, Joseph A. BOND, Thomas. 1978. Drug Interactions. Basis Principles and Clinical Problems. McGraw Hill Book Company, E.U.A. pp. 21-35.
- 2.- BONAL, Joaquín. DOMINGUEZ, Gil Alfonso. 1992. Farmacia Hospitalaria. 2ª ed. España: Médica Internacional, S.A.,. pp. 601-614.
- 3.- BUSTO, Usoa E. 1992. Métodos de Farmacología Clínica. OMS, pp. 330-338.
- 4.- CADENA, Silva Alejandra. Farmacovigilancia en Anticonceptivos Orales. Cuautitlán Izcalli, Estado de México: 2001. Trabajo de Seminario para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo. UNAM. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán – Campo 1. pp. 4-15, 18.
- 5.- CARSOLIO, Pacheco María del Rosario. 1989. Guía Profesional de Medicamentos: Manual de Consulta para médicos, odontólogos y farmacéuticos. 3ª ed. El Manual Moderno, México, D.F. 727 pág.
- 6.- CARVAJAL, García Pando Alfonso. 1993. Farmacoepidemiología. Secretariado de Publicaciones de la Universidad de Valladolid, España. pp. 11-56, 77, 78.
- 7.- CRUZ, Rodriguez Mariela. Riesgo Potencial de Antiácidos de Uso Clínico. Cuautitlán Izcalli, Estado de México: 2001. Trabajo de Seminario para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo. UNAM. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán – Campo 1. pp. 1-5, 7, 10, 11, 31-33, 54-57, 69, 96.
- 8.- DVORKIN, Mario A. CARDINALI Daniel P. 2005. Best&Taylor. Bases Fisiológicas de la Práctica Médica. 13ª ed. (español). Médica Panamericana, Argentina. 1132 pág. pp.511 - 518, 533.
- 9.- El Gran Libro de la Salud. Enciclopedia Médica de Selecciones del Reader's Digest. 1971. READER'S DIGEST MÉXICO S.A. DE C.V., México, D.F. 974 pág. pp.-262, 272-281,293

-
-
- 10.- FLOREZ, Jesús. Farmacología Humana. 3ª ed. Barcelona, España: MASSON, S. A., 2000, 1327 pág. pp. 771, 1099.
 - 11.- GENESER, Finn. 2000. Histología, 3ª ed. Médica Panamericana, México. D.F. 813 pág. pp 516 - 517.
 - 12.- GENNARO, A. R. 1998. Remington Farmacia. 19ª ed.: Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina. Tomo 1. pp. 1126 – 1144.
 - 13.- GRIFFIN, J. P. 1993. Thalidomide Revisted. Adverse Drug Reaction Toxicological. Oxford University, 13: 65 – 76.
 - 14.- Introducción a la Farmacovigilancia. 1998. Centro Nacional de Farmacovigilancia, S.S.A.
 - 15 KATZUNG, Bertram. 2002. Farmacología Básica y Clínica. 8ª ed. El Manual Moderno, México, D.F. 1271 pág.
 - 16.- KALANT, Harold. ROSCHLAU, Walter. 2002. Principios de Farmacología Médica. Oxford University Press México, S.A. de C.V., México, D.F. 939 pág. pp. 552 – 558.
 - 17.- LEPORI, Luis Raúl. Farmacología Clínica de Bolsillo. 2002. Bases de Datos, S.A., Buenos Aires, Argentina. 754 pág. pp 23, 38, 94, 114, 115, 119, 132, 139, 142, 143, 153, 192, 200, 208, 210, 218, 222, 233, 238, 243, 249, 283, 286, 304, 315, 322, 351, 366, 368, 369, 381, 384, 388, 392, 400, 411, 413, 416, 427 - 430, 436, 454, 457, 461, 471, 474, 480, 501, 503, 506, 518, 519, 524, 539, 541, 553, 576, 580, 588, 589, 598, 604, 607, 608, 625, 637, 648, 649, 670, 708, 734, 741.
 - 18.- LEPORI, Luis Raúl. 2002. Interacciones Medicamentosas de Bolsillo. Bases de Datos, S.A., Buenos Aires, Argentina. 706 pág. pp. 32, 140, 163–167, 442-443, 579, 580, 612, 617.
 - 19.- LINARES, Borges Arlette. Et.al. Bases Farmacológicas de las Interacciones Medicamentosas. Instituto Superior de Ciencias Médicas “Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz” Santa Clara, Villa Clara. Medicentro 2002;6 (2)
-
-

-
-
- 20.- LITTER, Manuel. 1984. Compendio de Farmacología. 3ª ed. El Ateneo, Buenos Aires, Argentina. 779 pág. pp. 219, 227, 328 – 333.
- 21.- LORENZO, Fernández Pedro. et.al.. 2005. Velázquez. Farmacología Básica y Clínica. 17ª ed. Médica Panamericana, Madrid, España. 1250 pág. pp. 563-576.
- 22.- MARTINEZ, Becerril Wendy. Estudio de Farmacovigilancia en Antibacterianos de Uso Frecuente. Evaluación Prospectiva en una Clínica del Distrito Federal. Cuautitlán Izcalli, Estado de México: 2003. Tesis para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo. UNAM. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán – Campo 1. pp. 1 – 15, 18 – 24, 27 – 43, 45, 47, 48, 50 – 53.
- 23.- MEDINA, Molina Marcelina. Revisión Bibliográfica de las Interacciones Farmacológicas que presentan los Antiácidos Ranitidina y Omeprazol. Cuautitlán Izcalli, Estado de México: 1998. Trabajo de Seminario para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo. UNAM. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán – Campo 1. pp. 21.
- 24.- PAGE, Clive. et.al 1998. Farmacología Integrada. Harcourt, Madrid, España. 606 pág. pp 179-181, 186, 187, 220, 264, 305-314.
- 25.- PARKE, Anthony Catherine. THIBODEAU, Gary A. 1985. Anatomía y Fisiología. 10ª ed. Nueva Editorial Interamericana, S.A. de C.V., México, D.F. 724 pág. pp 470-501.
- 26.- PELTA, Fernández Roberto. VIVAS, Rojo Enrique. 1992. Reacciones Adversas Medicamentosas. Valoración Clínica. Ediciones Díaz de Santos, S.A., Madrid, España. 687 pág. pp. 5, 6, 8, 9.
- 27.- RONALD, D. M. Breast cancer risk and the administration of human hormones. Parte 1. Hormone Replacement Therapy Adverse Drug Reaction Toxicological, 1992, 11: 149 – 172.
-
-

-
-
- 28.- RUIZ, Martínez María Aldofina. 2003. Manual de Farmacia Práctica. Editorial Universidad de Granada, España. 885 pág. pp 523 - 535.
- 29.- SANDOVAL, Sánchez Laura Lucila. Estudio Estadístico de las Reacciones Adversas de los Antibióticos Aminoglucósidos. Cuautitlán Izcalli, Estado de México: 1998. Trabajo de Seminario para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo. UNAM. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán - Campo 1. pp. 1, 33, 38-45.
- 30.- SASIAIN, Rodriguez J.M. AGUIRRE, Carmelo. 2004. Farmacovigilancia. Universidad del País Vasco, Bilbao, España. 374 pág.
- 31.- STOCKLEY, Ivan. 2004. STOCKLEY, Interacciones Farmacológicas. Pharma, Barcelona, España. 831 pág.
- 32.- SWEETMAN, Sean. 2003. Martindale Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. Pharma Editores, S.L., Barcelona, España. pp 1258.
- 33.- TORTORA Gerard J., REYNOLDS Grabowski Sandra. 2004. Principios de Anatomía y Fisiología. 9ª ed. Oxford University Press, México, D.F. 1206 pág. pp. 826 - 828, 840-847.
- 34.- UNAM. Necesario un Sistema de Farmacovigilancia en México. Especialistas de la UNAM. Boletín UNAM. DGCS – 746, 2000.
- 35.- Thomson, PLM. 2003. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 49ª ed
- 36.- GUSTAVSON L.E. **et.al.** Evaluation of the pharmacokinetic drug interactions between clarithromycin and omeprazol. *American Journal Gastroenterol* (1994)89, 1373.
- 37.- ZÜNDORF, H. WISCHMANN L. Pharmacokinetics of clarithromycin and possible interaction with H2 blockers antiacids. *Intersciconf Antimicrob Agents Chemother* (1991)31, 185.
-
-

-
-
- 38.- Farmacia Pedro del Río Pérez. Acidez Gástrica. 2005
<http://users.servicios.retecal.es/pdelrio/aga.html>
Fecha de Consulta: Julio, 2006
- 39.- UNGER, T. KASCHINA E. Interacciones Farmacológicas de los Antagonistas del Receptor de Angiotensina comparación con otras Drogas Antihipertensivas. 2003
<http://www.bago.com/BagoArg/Biblio/farmaweb175.htm>
Fecha de Consulta: Julio 2006.
- 40.- FRANCO, Yepes Hernán Dario. Interacciones Farmacológicas en Anestesia.
<http://www.cib.org.co/FondoEditorial/AnestesiologiaPDF/Cap05.pdf#search=%22interacciones%20farmacol%C3%B3gicas%20ranitidina%20AINE%22>
Fecha de Consulta: Mayo, 2006.
- 41.- OLIVARES, Díaz Andrés Hernán. Farmacovigilancia en farmacia Privada. Unidad Práctica para obtener el Título de Químico Farmacéutico. Universidad de Chile. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas.
http://www.cybertesis.cl/tesis/uchile/2005/olivares_a/sources/olivares_a.pdf
Fecha de Consulta: Mayo, 2006
- 42.- Población total por municipio y tamaño de localidad, y su distribución según grandes grupos de edad y sexo. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática.
http://www.inegi.gob.mx/est/librerias/tabulados.asp?tabulado=tab_po03a&c=707&e
Fecha de Consulta: Noviembre, 2006.
- 43.- Farmacovigilancia. Química y Farmacia
<http://www.quifa.com.mx>
Fecha de Consulta: Mayo, 2006
- 44.- Reflujo gastroesofágico. Pulsomed S.A.
<http://www.tuotromedico.com/temas/reflujo.htm>
Fecha de Consulta: Agosto, 2006.
-
-

45.- Tarjeta Amarilla. Notificación de Reacción Adversa a un Medicamento. U.A.B.

https://www.icf.uab.es/farmavigila/tarjetag/formulari/targeta_e.asp

Fecha de Consulta: Marzo, 2007.

ANEXO I. Formato SSA



SECRETARIA DE SALUD
SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO
DIRECCION GENERAL DE INSUMOS PARA LA SALUD.

ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO AL REVERSO O ADJUNTO

SSA-03-021 INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS			
LLENARSE EN LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MAQUINA			
PARA USO EXCLUSIVO DE LA SSA			
No DE NOTIFICACION (de acuerdo a origen)	No DE NOTIFICACION (general)	No DE NOTIFICACION (laboratorio)	FECHA:

1.- DATOS DEL PACIENTE

Iniciales del paciente	Fecha de nacimiento			Edad		Sexo		Estatura (cm)			Peso (kg)	
	Año	Mes	Día	Años	Meses	F	M					

2.- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCION ADVERSA

Inicio de la reacción			Descripción del(os) evento(s) adverso(s) (incluyendo los datos de exploración y de laboratorio)	Consecuencia del Evento
Día	Mes	Año		
				Recuperado sin secuela Recuperado con secuela No recuperado Muerte - debido a la reacción adversa Muerte - el fármaco pudo haber contribuido Muerte - no relacionada al medicamento. No se sabe

3.- INFORMACION DEL MEDICAMENTO SOSPECHOSO

Nombre Genérico	Denominación Distintiva	Laboratorio Productor	
Numero de Lote	Fecha de Caducidad	Dosis	
Via de Administración	Fechas de la Administración		Motivo de Prescripción
	Inicio	Término	
	DIA MES AÑO	DIA MES AÑO	
¿Se retiró el medicamento sospechoso? Sí No	¿Desapareció la reacción al suspender el medicamento? Sí No <input type="checkbox"/> No se sabe		¿Se cambió la Farmacoterapia? Sí ¿A cuál? No
¿Se disminuyó la dosis? Sí ¿A Cuánto? No	¿Reapareció la reacción al readministrar el medicamento? Sí No No se sabe		Si no se retiró el medicamento. ¿Persistió la reacción? Sí No No se sabe

4.- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE

MEDICAMENTO	DOSIS	VIAS DE ADMINISTRACION	FECHAS						MOTIVO DE PRESCRIPCION
			INICIO			TERMINO			
			DIA	MES	AÑO	DIA	MES	AÑO	

PARA CUALQUIER ACLARACION, DUDA Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRAMITE, SIRVASE LLAMAR AL SISTEMA DE ATENCION TELEFONICA A LA CIUDADANIA (SACTEL) A LOS TELEFONOS: 5-480-2000 EN EL D.F., Y AREA METROPOLITANA, DEL INTERIOR DE LA REPUBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 01800-901-4800 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADA AL 1888-994-3372 O AL TELEFONO 5-353-7090 DE LA SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO, EN LA CIUDAD DE MEXICO, DISTRITO FEDERAL.



EL FORMATO SE PRESENTA EN ORIGINAL, EN CASO QUE EL INTERESADO REQUIERA COPIA, DEBERA ANEXARLA PARA EL ACUSE CORRESPONDIENTE

SSA-03-021

DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA: Diagnósticos, alergias, embarazo, cirugía previa, datos de laboratorio.

6.- PROCEDENCIA DE LA INFORMACION

UNICAMENTE PARA INFORMES DEL LABORATORIO PRODUCTOR		NOTIFICADOR INICIAL	
Nombre y dirección del laboratorio productor		Nombre y dirección del Profesional	
TELEFONO:		TELEFONO:	
Fecha de recepción en el laboratorio Día _____ Mes _____ Año _____	¿Informado en el periodo estipulado? Sí No	¿Informó esta reacción al laboratorio productor? Sí No	
Origen y tipo del informe Inicial Seguimiento Estudio Literatura Profesional de la salud Paciente Hospital Asistencia extrahospitalaria	Tipo de informe: Inicial Seguimiento Origen: Hospital Asistencia extrahospitalaria		

NOTA: EL ENVÍO DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ADMISIÓN DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSÓ LA REACCIÓN ADVERSA.

INSTRUCTIVO DE LLENADO

SSA-03-021 INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS

(LA INFORMACIÓN QUE USTED PROPORCIONE ES ESTRICTAMENTE CONFIDENCIAL)
ESTE INFORME DEBE SER ENVIADO A: SUBDIRECCIÓN DE FARMACOPEA, FARMACOVIGILANCIA Y NORMAS
GAUSS NUMERO 4, 7º PISO COL. CASA BLANCA, MEXICO D.F. CP. 11590, TEL. y FAX. 203-43-78 E-mail: cpteum@mpsnet.com.mx

1.- INFORMACION DEL PACIENTE Y DEL EVENTO ADVERSO

- a **INICIALES DEL PACIENTE.** Indicar las iniciales correspondientes al nombre del paciente.
- b **FECHA DE NACIMIENTO.** Indicar año, mes y día en que nació el paciente.
- c **EDAD.** En años. Si los afectados son niños menores de dos años, debe expresarse en meses. Cuando se trata de malformaciones congénitas informar la edad y sexo del bebé en el momento de la detección y agregue la edad de la madre.
- d **SEXO.** Marcar con una cruz en la F si es femenino y en la M si es masculino.
- e **ESTATURA.** Indicar la estatura del paciente en cm.
- f **PESO.** Indicar el peso del paciente en kg.

prescripción.

- b **CONSIDERACIONES DEL EVENTO.** Señalar si desapareció la reacción suspender la medicación y/o si reapareció la reacción al readministrar medicamento y el tratamiento de la reacción adversa.

4.- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE:

- a Indicar los medicamentos concomitantes incluyendo los de automedicación así como la fecha de administración. Excluyendo los medicamentos usados para tratar la reacción adversa.

5.- DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA

- a Describir datos de importancia de la historia clínica como son diagnóstico alergias, embarazo,

6.- PROCEDENCIA DE LA INFORMACION.

- a Para laboratorios productores
Indicar los datos del laboratorio productor. Estos datos son requeridos por Centro Nacional de Farmacovigilancia cuando el laboratorio notifica directamente y deberá ser en un periodo no mayor de 15 días después de recepción de la notificación. Indicar datos del profesional notificador, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario.
- b Notificador Inicial
Indicar datos del profesional notificador de la salud, dirección y teléfono con finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario.
NOTA: Tiempo de envío: Evento serio de Estudio clínico a más tardar dos días hábiles posterior a la notificación.
Evento no serio de Estudio clínico al final del estudio.
Informe espontáneo serio, a más tardar dos días hábiles posterior a notificación.
Informe espontáneo evento no serio, a más tardar 15 días hábiles posterior a la notificación.

CONSIDERACIONES GENERALES

- ESTE FORMATO ES DE LIBRE REPRODUCCION EN HOJA BLANCA TAMAÑO CARTA Y EN PAPEL BOND.
- ÚLTIMA FECHA DE AUTORIZACION DEL FORMATO POR PARTE DE LA SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO: 08-IV-1999
- ÚLTIMA FECHA DE AUTORIZACION DEL FORMATO POR PARTE DE LA UNIDAD DE DESREGULACION ECONOMICA: 08-IV-1999
- ESTE TRÁMITE NO REQUIERE DE DOCUMENTOS ANEXOS.

ANEXO II. TARJETA AMARILLA⁽⁴⁵⁾

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A UN MEDICAMENTO

Notifíquenos, por favor, las reacciones adversas a los fármacos introducidos recientemente en el mercado. Notifíquenos, también, las reacciones graves o raras a otros fármacos. Se han de considerar como medicamentos las vacunas, los medicamentos publicitarios, los radiofármacos, las plantas medicinales, las fórmulas magistrales, los medicamentos homeopáticos y los gases medicinales. Para las vacunas, indicad el número de lote.

No dejéis de notificar por el hecho de desconocer una parte de la información que os pedimos.

NOMBRE DEL PACIENTE
(Como mínimo se han de escribir las iniciales del paciente)

(Los datos de identificación del paciente permiten saber si se ha repetido alguna reacción; esta información será tratada de manera estrictamente confidencial)

Sexo (M / F) Edad Peso (Kg)

Paciente hospitalizado

- no
- sí Historia clínica

MEDICAMENTO	Dosis	Fechas		Motivo
		Inicio	Final	
(nombre comercial)	diaria/vía			prescripción
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

REACCIÓN	Fechas		Desenlace (recuperado, muerto, secuelas...)
	Inicio	Final	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>