



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLÁN**

**FARMACOVIGILANCIA EN PACIENTES CON TERAPIA  
INHIBIDORA DE SECRECIÓN GÁSTRICA (RANITIDINA Y OMEPRAZOL)**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

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

**FRANCISCO JAVIER BARRERA CARERA**

**ASESORES DE TESIS: M en FC MARÍA EUGENIA R. POSADA GALARZA  
M en FC RICARDO OROPEZA CORNEJO**



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.

# Dedicatoria

Dedico este trabajo en especial:

A mis padres

## **ASENCIÓN Y MERCEDES**

Por creer en mí, por sus consejos en los momentos buenos y malos de mi vida, por sus desvelos y cuidados, por la educación que me brindaron haciéndome una persona acreedora de su confianza.

Les doy gracias por mostrarme y enseñarme su fortaleza ante las adversidades que la vida nos muestra por muy duras que sean, por enseñarme a ser un roble ante todo.

Doy gracias a dios por concederme unos padres como ustedes, excepcionales, con carácter, constancia y decisión.

Todo un ejemplo a seguir.

A mi hermano

## **JULIO**

Por creer en mí, por sus desvelos, por su alegría que siempre me contagia, por su ayuda académica y moral. Por mostrarme su fortaleza ante todo, por sus consejos, aun siendo mí hermano menor. Yo se que puedes lograr muchas cosas, *no te rindas*.

A mis abuelos:

## **RICARDO Y MARÍA**

Por enseñarme que la vida es muy bonita sabiéndola vivir, por sus consejos muy valiosos, por sus desvelos, por su preocupación, por su confianza, por su carácter, constancia y decisión. Por ser un ejemplo a seguir. Por quererme.

## **ESTANISLAO<sup>k</sup> Y LALA**

Por tener confianza en mí, por sus consejos muy valiosos, por su preocupación. Por ser un ejemplo a seguir, por su carácter, constancia y decisión. Por quererme.

A

## **JULIA**

Gracias por estar a mi lado en los momentos más difíciles, por su apoyo académico, moral, por creer en mí, por enseñarme que la vida no se basa en malos momentos, por su comprensión, por su carácter, constancia, decisión y alegría ante todo. *Nunca cambies.*

## **LOS AMO**

# **AGRADECIMIENTOS**

## **A DIOS**

Gracias por permitirme concluir esta etapa en mi vida.  
Te ruego Señor ilumines mi camino. Bendíceme para que  
cada día sea mejor profesionalista, hijo y persona.

## **A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO (LA MÁXIMA CASA DE ESTUDIOS). A LA FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN:**

Por proporcionarme una formación académica de alto nivel.

## **A MIS ASESORES:**

Un especial agradecimiento a la M. en FC. Ma. Eugenia R.  
Posada Galarza, por el apoyo brindado en la realización de  
este trabajo.

Por su confianza y su amistad presentes en los buenos  
momentos así como en las circunstancias difíciles.

Al M. en FC. Ricardo Oropeza Cornejo por el apoyo otorgado  
para la realización de este trabajo. Por fomentar en mí una  
actitud más crítica. Por su amistad y su confianza.

## **A LOS SINODALES:**

M. en FC. Ma. Eugenia Posada Galarza.

Q.F.B. Amparo Ramos Aguilar.

M. en F.C. Cecilia Hernández Barba.

M. en FC. Beatriz de Jesús Maya Monroy.

Q.F.B. Jazmín Flores Monroy.

Por sus valiosas contribuciones para mejorar el presente trabajo.

## **A LOS PROFESORES DE LA FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN:**

Porque contribuyeron a mi formación académica.

## **A LAS SIGUIENTES PERSONAS**

Emma Edith Carera Pineda

Francisco Barrera Martínez

Ricardo Jesús Carera Pineda

Lurdes Carera Pineda

Víctor Hugo Carera Pineda

Dra. María Magdalena Miranda

Dr. Trinidad Pérez Vera

Lic. Juan Santana Velásquez

Jaime Flores Pacheco

Juan Florentino Alvarado Mata

Rosy Carera

Elena Alba

Pascual Alfaro Barrera

Juan Contreras

Juan Pineda

Raymundo

Por su confianza, amistad y consejos

El sabio controla sin autoridad, y  
enseña sin palabras; él deja que  
todas las cosas asciendan y caigan,  
pero no interfiere, da sin pedirle, y  
está satisfecho



---

Índice	Página
Abreviaturas	i
Índice de figuras	iii
Índice de tablas	iv
Índice de graficas	v
1.- Introducción	1
2.- Objetivo	3
3.- Generalidades	4
3.1.- Farmacovigilancia. Definición, importancia de estudio, fundamentos farmacoepidemiológicos en la farmacovigilancia, formas de notificación	4
3.2.- Riesgo potencial de los medicamentos	15
3.2.1.- Reacciones adversas. Definición, clasificación, factores predisponentes, importancia clínica	15
3.2.2.- Interacciones farmacológicas. Definición, clasificación, factores predisponentes, importancia clínica	31
3.2.3.- Participación del Químico Farmacéutico Biólogo en la prevención y manejo de las reacciones adversas e interacciones adversas	44
3.3.- Gastritis. Fisiopatología, bioquímica, signos y síntomas, gastritis como un efecto secundario de los fármacos, formas de diagnostico, manejo terapéutico de gastritis (farmacológico y no farmacológico)	51
3.4.- Estudios de farmacovigilancia con fármacos inhibidores de secreción gástrica e inhibidores de la bomba de protones	71
4.- Metodología	77
5.- Resultados	80
6.- Análisis de resultados	88
7.- Conclusiones	99
8.- Anexos	101
9.- Referencias bibliográficas	131



## Abreviaturas.

AAS	Ácido Acetil Salicílico
Ach	Acetilcolina
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AH <sub>2</sub>	Antagonistas del receptor 2 de Histamina
AINEs	Antiinflamatorios No Esteroideos
ATC	Anatomical Therapeutical Chemical Classification
ATPasa	Adenosín Trifosfatasa
bid	Dos veces al día
cAMP	Adenosín Monofosfato cíclico
CCK <sub>1</sub>	Receptor 1 de colecistocinina
CCK <sub>2</sub>	Receptor 2 de colecistocinina
CYP	Isoenzima citocromo
e.g.	Por ejemplo
ECL	Afinidad a Entrocromafines
EE.UU	Estados Unidos de América
EGD	Esofagogastroduodenoscopia
ERGE	Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico
F/A	Fármaco/Alimento
F/F	Fármaco/Fármaco
F/OH	Fármaco/Etanol
F/R.LAB	Fármaco/Resultados de Laboratorio
Fc	Farmacocinética
Fd	Farmacodinamia
FDA	Food and Drug Administration
GI	Gastrointestinal
GPCR	Receptor Acoplado a Proteína G
H&E	Hematoxilina y Eosina
H <sub>2</sub>	Receptor 2 de histamina
Hrs.	Horas
IBP	Inhibidor de la Bomba de Protones
ICD	International Classification Diseases
IgA	Inmunoglobulina A
IgG	Inmunoglobulina G
IgM	Inmunoglobulina M
IP <sub>3</sub>	Trifosfato de Inositol
IV	Intravenoso
LES	Presión del esfínter del esófago inferior
Lit.	Litro
M <sub>3</sub>	Receptor Muscarínico
MAO	Monoamino Oxidasa



---

MedWatch	Programa de la FDA que presenta información de seguridad y reportes de efectos adversos
mEq	miliequivalente
mg	Miligramos
min.	Minutos
mL	Mililitros
NADPH	Dinucleótido de nicotinamida-adenina fosfato
NISSEN	Tratamiento quirúrgico para la enfermedad por reflujo gastroesofágico
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONG	Organizaciones No Gubernamentales
OTC	Libre venta o de mostrador
PCP	Proveedor de Atención Primaria
PgE1	Prostaglandina E1
pH	Medida de acidez o basicidad
PKA	Proteincinasa A
PLC	Fosfolipasa C
prn	Pro razón necesaria
qd	Una vez al día
qid	Cuatro veces al día
QT	Forma de onda, que determinar cuánto tiempo tarda la señal eléctrica en activar y desactivar las cavidades inferiores del corazón (los ventrículos)
RAM	Reacciones Adversas a Medicamentos
RIN	Razón internacional normalizada del tiempo de tromboplastina
SDMDU	Sistema de Distribución de Medicamentos por Dosis Unitarias
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SNC	Sistema Nervioso Central
SNE	Sistema nervioso Entérico
SST	Somatostatina
tid	Tres veces al día
TRH	Terapia de Reemplazo Hormonal
UD	Úlcera Duodenal
UG	Úlcera Gástrica
UP	Úlcera Péptica
UPLE's	Unidad de Prolongados
UTI	Unidad de Terapia Intensiva
Vd	Volumen de distribución
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
VO	Vía oral



## Índice de figuras.

		Página
Figura 1	Composición en 2004 de la red del programa OMS de vigilancia farmacéutica Internacional.	8
Figura 2	Modelo ilustrativo de las principales vías implicadas en la regulación periférica de la secreción ácida en el antro gástrico. La acetilcolina y la presencia de, principalmente, aminoácidos y péptidos en el lumen gástrico estimulan las células G induciendo la liberación de gastrina y su paso a la circulación sanguínea. Descensos en el pH intragástrico y la propia gastrina estimulan la liberación somatostatina de células D. La somatostatina, por un mecanismo paracrino, inhibe la liberación de gastrina de células G a través de un receptor aún por determinar (Adaptado de Lloyd y Debas, 1994).	53
Figura 3	Modelo ilustrativo de las principales vías implicadas en la regulación periférica de la secreción ácida en el fundus gástrico. La gastrina y la acetilcolina estimulan la secreción de ácido en el lumen gástrico a través de un efecto directo sobre la célula parietal e indirectamente liberando histamina de células ECL. La histamina estimula la secreción actuando sobre receptores H2 localizados en la célula parietal. La somatostatina inhibe la secreción ácida a través de un efecto directo sobre la célula parietal e indirectamente inhibiendo la liberación de histamina de células ECL, probablemente a través de receptores SSTR2 localizados en estas células. La secreción de somatostatina de la célula D depende del balance entre factores estimulantes (gastrina y, probablemente, diferentes neuropéptidos inhibitorios) y factores inhibitorios (descarga vagal) (Adaptado de Lloyd y Debas, 1994).	55



## Índice de tablas.

		Página
Generalidades		
Tabla 1	Algoritmo de Karch y Lasagna.	13
Tabla 2	Características de las principales técnicas de detección de reacciones adversas a medicamentos.	14
Tabla 3	Clasificación de reacciones adversas según Rawlins y Thompson.	22
Tabla 4	Sustratos e inhibidores seleccionados de citocromos P450 específicos.	41
Tabla 5	Resumen de los efectos de la modificación del metabolismo.	42
Tabla 6	Causas de la úlcera péptica	63
Resultados		
Tabla 1	Se pueden observar las interacciones por servicio estudiado y compararlas con la cantidad de los medicamentos de interés.	82
Tabla 2	se puede observar que el padecimiento más común es el ERGE, mientras que la gastritis junto con el sangrado de tubo digestivo está por debajo en segundo lugar. Además de las diferentes dosis utilizadas para cada padecimiento observándose que la dosis de 40mg (omeprazol) y 50mg (ranitidina) son las más utilizadas.	87
Anexo 2		
Tabla 1	Dosis inicial para la terapia de la ERGE.	107
Anexo 3		
Tabla 1	Regímenes antimicrobianos usados para tratar infecciones por H. pylori.	116
Tabla 2	Recomendación de dosis para úlcera aguda y dosis de mantenimiento en regímenes de terapia para la úlcera péptica.	118
Tabla 3	Recomendación de ajuste de dosis de los antagonistas de los receptores de la H <sub>2</sub> en la insuficiencia renal.	121
Tabla 4	Interacciones farmacológicas de los medicamentos antiulcerosos.	124



## Índice de gráficos

	Página
Gráfico 1 Pacientes (%)	80
Gráfico 2 Pacientes estudiados (%)	80
Gráfico 3 Pacientes estudiados (%)	81
Gráfico 4 Género (%)	81
Gráfico 5 Interacciones (%)	82
Gráfico 6 Interacciones (%)	82
Gráfico 7 Interacciones ranitidina por servicio (%)	83
Gráfico 8 Interacciones ranitidina por género (%)	83
Gráfico 9 Interacciones ranitidina (%)	83
Gráfico 10 Interacciones ranitidina (%)	84
Gráfico 11 Interacciones omeprazol por servicio (%)	84
Gráfico 12 Interacciones omeprazol por género (%)	84
Gráfico 13 Interacciones omeprazol (%)	85
Gráfico 14 Interacciones omeprazol (%)	85
Gráfico 15 Dosis ranitidina (%)	86
Gráfico 16 Dosis omeprazol (%)	86
Gráfico 17 Frecuencia ranitidina (%)	86
Gráfico 18 Frecuencia omeprazol (%)	86
Gráfico 19 Intervalo total de edad	87



## 1. Introducción.

En la actualidad los problemas patológicos donde se utilizan fármacos inhibidores de secreción gástrica han ido aumentando tan solo en estudios realizados en Francia muestran que el 61% de la población general muestra síntomas como dolor de estómago y/o intestinal, flatulencia, dispepsia y estreñimiento entre otros<sup>1</sup>. Otro estudio realizado en Canadá muestra que el 28.65% de la población general sufre algún síntoma del tracto gastrointestinal superior como alteraciones de la motilidad, úlcera y pirosis<sup>1</sup>. Teniendo así un alto uso de ranitidina y omeprazol, variando resultado del más usado de los dos por diferencia de estudios.

Estas patologías son a causa de de una bacteria llamada *Helicobacter pylori*, además de el consumo de fármacos conocidos como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), este grupo de fármacos tiene una amplia lista de reacciones adversas entre las cuales se encuentra la de formación de úlcera péptica<sup>2</sup> (junto con otros factores); el papel de la farmacovigilancia en estas patologías es controlar la medicación, teniendo como meta obtener una terapia efectiva con menos medicamentos y un riesgo de obtener otras complicaciones lo más tenues posibles.

Las reacciones adversas que se pueden obtener al usar fármacos inhibidores de la secreción gástrica pueden ir desde un simple mareo hasta confusiones, todo esto dependiendo de la edad, sexo, vía de administración, etc.; además de los medicamentos con los que se esté administrando<sup>3</sup>. La ranitidina tiene reacciones adversas raras y de escasa importancia, estas pueden ser cefaleas o erupción cutánea transitoria, vértigo, constipación, náuseas. En algunos casos se observaron reacciones de tipo anafiláctico<sup>4</sup> (edema angioneurótico, broncospasmo); además de que sus interacciones con otros medicamentos pueden potenciar o disminuir el efecto de uno de los dos o inactivarlo<sup>5</sup>. El omeprazol tiene una lista más grande de reacciones adversas, de las cuales las más importantes son: trastornos que requieren de atención médica de incidencia rara: alteraciones hematológicas como anemia (cansancio y debilidad),



eosinopenia, leucocitosis, neutropenia (úlceras, llagas en la boca), pancitopenia o trombocitopenia (sangrado y hematomas), hematuria, proteinuria, infecciones del tracto urinario. Trastornos que requieren de atención médica solamente en caso de persistencia: De mayor incidencia: dolor abdominal, cólico. De menor incidencia: astenia, alteraciones del SNC (mareos, cefalalgia, somnolencia), cansancio inusual, dolor torácico, erupciones cutáneas, alteraciones gastrointestinales como diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos<sup>6</sup>.

Con el uso de guías sobre posibles reacciones adversas se pueden evitar complicaciones en tratamientos y se disminuiría el uso de medicamentos; de esta manera los costos bajarían en un tratamiento y la eficacia del mismo aumentaría.

Todo esto sería llevando a cabo campañas de educación sanitaria a profesionales de la salud, para así en caso de presentarse una reacción adversa sepan cómo proceder o, mejor aún, prevenirla, ya que esto es el objetivo de estudio de la farmacovigilancia.



## **2. Objetivo.**

Llevar a cabo un estudio de farmacovigilancia en pacientes que consumen como parte de la terapia fármacos inhibidores de la secreción gástrica o inhibidores de la bomba de protones, mediante la evaluación de la historia clínica y la entrevista al paciente para conocer la seguridad que representan estos fármacos en una terapia; considerando las reacciones adversas o interacciones farmacológicas y de esta manera proporcionar el uso racional de los medicamentos en esta población.



---

### 3. Generalidades

#### 3.1 Farmacovigilancia.

La OMS define «farmacovigilancia» como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos.

Por lo tanto se puede definir como una actividad que tiene como objetivo evaluar el uso de medicamentos (crónico o agudo) y los efectos adversos que presentan los mismos una vez comercializados (ya sea con o sin receta), de esta manera se pueden prevenir complicaciones en un tratamiento.

Existen actividades propias de la Farmacia Hospitalaria que han ido adquiriendo progresiva importancia en los últimos veinte años (por ejemplo, la atención farmacéutica proporcionada a pacientes externos), pero resulta curioso que precisamente la Farmacovigilancia, una actividad eminentemente clínica, haya interesado relativamente poco a los practicantes de esta especialidad, que se ha desarrollado en dicho periodo de tiempo clara y definitivamente orientada hacia el paciente.

Todas estas acciones se llevan a cabo con la finalidad de obtener información sobre las consecuencias del uso masivo del medicamento, tomando así decisiones en cuanto al uso racional de los mismos, de esta manera se puede identificar rápidamente las reacciones adversas no conocidas y/o graves, observando si se mantiene la relación beneficio/riesgo; así se publican recomendaciones sobre el uso de medicamentos y si es necesario llegar a suspender la comercialización del mismo.

En los últimos 10 años ha ido alcanzando la idea de que la farmacovigilancia debe trascender los estrictos límites de la detección de nuevos indicios de posibles problemas de seguridad farmacéutica. La globalización, el consumismo, el consiguiente y vertiginoso aumento del libre comercio y la comunicación transfronterizas y el uso creciente de Internet son otros tantos factores que han contribuido a transformar el modo en que la gente accede a los productos medicinales y obtiene información sobre ellos. Esta evolución exige un cambio de rumbo en la forma de ejercer la farmacovigilancia, y concretamente un funcionamiento más ligado a las modalidades de uso de los medicamentos que se están imponiendo en la sociedad, y por ende más capaz de responder a esas nuevas tendencias.



La historia de la farmacovigilancia en el mundo comenzó hace más de 40 años, como consecuencia de desastres ocasionados con productos como el elixir de sulfonamida que contenía etilenglicol como disolvente (1937), La talidomida empezó a utilizarse en 1957 y a prescribirse con mucha frecuencia por sus presuntas virtudes como remedio inocuo contra la náusea del embarazo y las náuseas en general. Pero no pasó mucho tiempo sin que se relacionara ese medicamento con una anomalía que causaba graves malformaciones congénitas en los hijos de mujeres tratadas con él durante el embarazo. Antes de 1965 la mayoría de los países habían retirado la talidomida del mercado. No obstante, siguió utilizándose para tratar la lepra, y en fechas más recientes se agregaron muchas más dolencias a la lista de indicaciones, aunque su empleo en tales casos está autorizado únicamente bajo estricta supervisión y por recomendación de un especialista. A pesar de estas precauciones, entre 1969 y 1995, como parte del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas, se describieron 34 casos de embriopatía causada por la talidomida en zonas de Sudamérica donde la lepra es endémica<sup>11</sup>, así como el adenocarcinoma de células claras en vagina secundario al uso de dietilestilbestrol. Es por ello que en la vigésima asamblea mundial de la salud se acordó una resolución para iniciar un proyecto de viabilidad de un sistema internacional de seguimiento de las reacciones adversas a los medicamentos, dando las bases del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>10</sup>.

En 1968 se puso en marcha el Programa OMS de Vigilancia Farmacéutica Internacional con la idea de aglutinar los datos existentes sobre las reacciones adversas a los medicamentos. En un principio se trataba de un proyecto piloto implantado en 10 países que disponían de un sistema de notificación de reacciones adversas. Desde entonces la red se ha ampliado considerablemente, a medida que países de todo el mundo se iban dotando de centros nacionales de farmacovigilancia para registrar las reacciones adversas a los medicamentos. Hoy son 86 los países que participan en el programa, coordinado por la OMS y su Centro Colaborador de Uppsala (figura 1)<sup>11</sup>. Este último se ocupa del mantenimiento de Vigibase, base de datos mundial sobre reacciones adversas a los medicamentos en la que constan ya más de tres millones de notificaciones.



El Centro Colaborador de la OMS analiza los informes contenidos en la base de datos con objeto de:

- reconocer con prontitud señales que indiquen reacciones adversas de gravedad a algún medicamento;
- evaluar los peligros;
- investigar los mecanismos de acción para contribuir a la elaboración de medicamentos más seguros y eficaces.

Por mediación de un Comité Consultivo, la OMS ejerce un importante papel de asesoramiento especializado sobre todos los temas relativos a la seguridad farmacéutica.

El Comité sirve también para favorecer políticas y actuaciones coherentes entre los Estados Miembros y asesorar a los que puedan verse afectados por medidas adoptadas en otro país.

El éxito del Programa OMS de Vigilancia Farmacéutica Internacional depende por completo de la aportación de los centros nacionales de farmacovigilancia, cuyo capital común de experiencia y competencia ha sido esencial para el continuo avance del programa de la OMS y de la farmacovigilancia en su conjunto. Lo ideal sería que cada país contara con un centro de farmacovigilancia.

La farmacovigilancia en México comenzó en 1989, fue hasta 1999 que se integró al Programa Internacional. El Instituto Mexicano del Seguro Social —en cumplimiento a lo establecido en el artículo 58, fracción V bis, de la Ley General de Salud, así como a su designación oficial como Centro Institucional— implementó en 1997 este programa. La Organización Mundial de la Salud estima que actualmente recibe 200 mil reportes por año, lo que representa más de 200 por millón de habitantes, sin embargo, se considera como un buen nivel de reportes, 100 por millón de habitantes. Utilizando esta última cifra y aplicada a México, se estimaría que deberíamos tener anualmente 10 mil sospechas de reacciones adversas. En lo referente a los reportes por los médicos, existe consenso en que deben ser 150 por cada 1000 médicos.<sup>4</sup> Con base en lo anteriormente expuesto y considerando que en la base de datos de la Secretaría de Salud, se tiene un total acumulado durante el periodo de 1997 a 2003, de 9670



reportes<sup>5</sup> puede inferirse que en nuestro país aún no se alcanzan las metas establecidas por la Organización Mundial de la Salud<sup>12</sup>.

Episodios como la tragedia de la talidomida ponen de relieve la gran importancia de contar con sistemas eficaces de control de los medicamentos. Los programas de farmacovigilancia persiguen los grandes objetivos siguientes:

- mejorar la atención al paciente y su seguridad en relación con el uso de medicamentos, así como todas las intervenciones médicas y paramédicas;
- mejorar la salud y seguridad públicas en lo tocante al uso de medicamentos;
- contribuir a la evaluación de las ventajas, la nocividad, la eficacia y los riesgos que puedan presentar los medicamentos, alentando una utilización segura, racional y más eficaz (lo que incluye consideraciones de rentabilidad);
- fomentar la comprensión y la enseñanza de la farmacovigilancia, así como la formación clínica en la materia y una comunicación eficaz dirigida a los profesionales de la salud y a la opinión pública.

La función de la política farmacéutica nacional es velar por el suministro de medicamentos seguros, eficaces y de calidad, y por su correcta utilización es competencia de los gobiernos nacionales, que para cumplir adecuadamente esas funciones deben crear un organismo nacional de reglamentación farmacéutica y designar un centro oficial para el estudio de las reacciones adversas. La colaboración pluridisciplinar reviste gran importancia, y en este sentido es especialmente necesario crear vínculos entre los diversos departamentos del ministerio de salud y también con otros sectores interesados, por ejemplo la industria farmacéutica, las universidades, las organizaciones no gubernamentales (ONG) o los colegios profesionales que intervengan en labores de formación sobre el uso racional de los medicamentos y el control de las farmacoterapias.

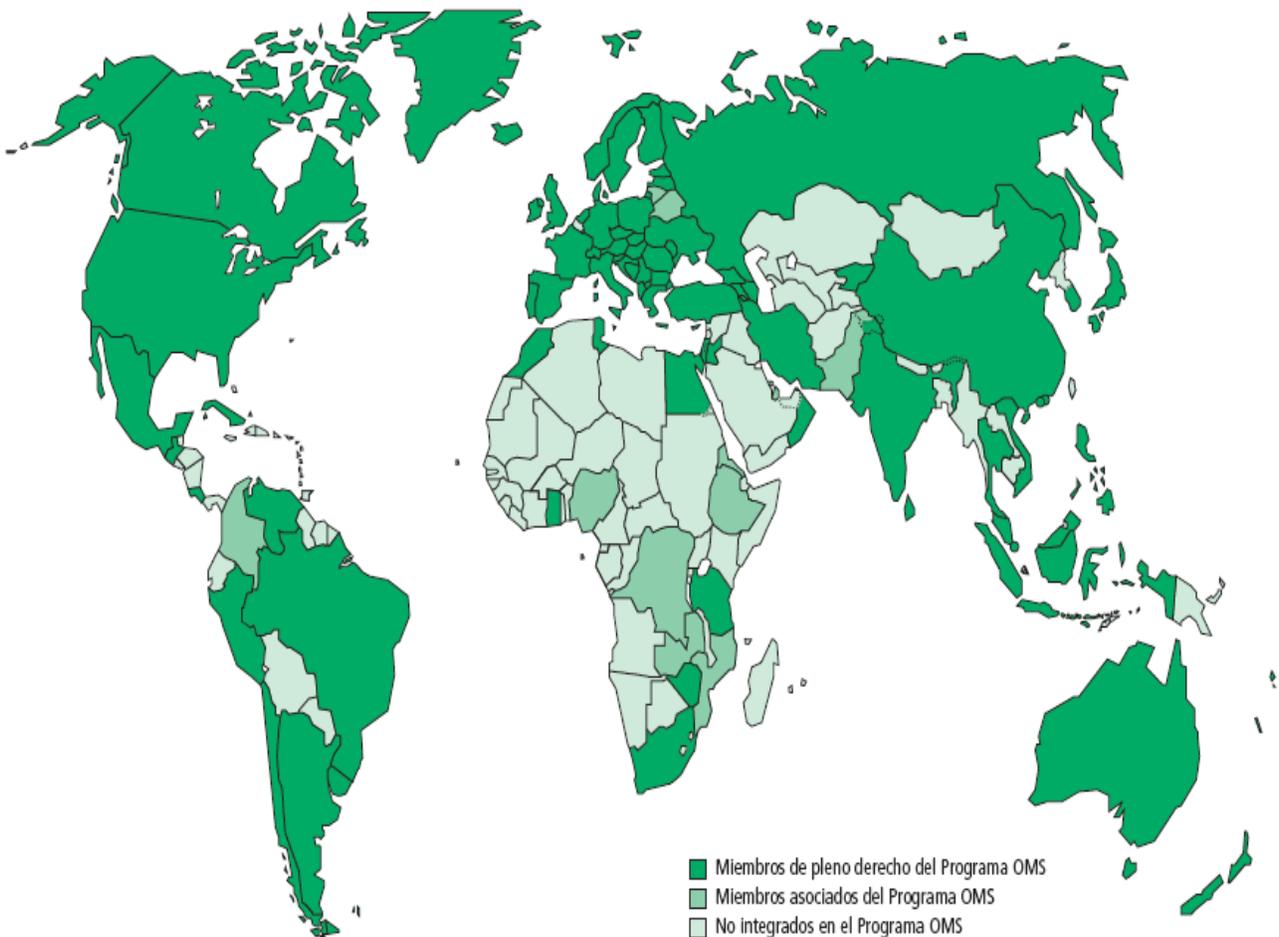
Lo elementos esenciales de farmacovigilancia en la política farmacéutica nacional son:

- Creación de sistemas nacionales de farmacovigilancia encargados de notificar los episodios de reacción adversa, que comprendan centros de farmacovigilancia de ámbito nacional y, cuando convenga, regional.



- Elaboración de legislación y/o reglamentación sobre el control de los medicamentos.
- Formulación de una política nacional (que contemple costos y presupuestos, así como mecanismos de financiación).
- Formación continua del personal de salud sobre seguridad y eficacia de las farmacoterapias.
- Suministro de información actualizada a los profesionales y consumidores acerca de las reacciones adversas.
- Seguimiento de la incidencia de la farmacovigilancia mediante indicadores de funcionamiento y de resultados.

Figura 1 Composición en 2004 de la red del Programa OMS de Vigilancia Farmacéutica Internacional<sup>11</sup>.





*La farmacovigilancia en la reglamentación farmacéutica.* La existencia de un sólido entramado reglamentario sienta las bases de una filosofía nacional en materia de seguridad farmacéutica y de la confianza que el público deposita en los medicamentos. Para ser eficaces, los organismos de reglamentación farmacéutica deben tener competencias que trasciendan la aprobación de nuevos medicamentos para englobar un conjunto más amplio de temas vinculados a la seguridad farmacéutica, a saber:

- los ensayos clínicos;
- la seguridad de los medicamentos complementarios y tradicionales, las vacunas y los medicamentos biológicos;
- el establecimiento de canales de comunicación entre todas las partes interesadas que permitan a éstas funcionar de manera eficaz y ética, sobre todo en tiempos de crisis.

Para alcanzar sus fines respectivos, los programas de farmacovigilancia y los organismos de reglamentación farmacéutica deben apoyarse mutuamente. Por un lado, los primeros tienen que mantener estrechos vínculos con los segundos para asegurarse de que estén bien informados sobre cuestiones relativas a la seguridad farmacéutica en la práctica clínica cotidiana, bien porque sean importantes para futuras medidas reglamentarias o porque respondan a las preocupaciones que puedan surgir en la opinión pública. Por otro lado, los organismos de reglamentación deben entender la función capital y especializada que corresponde a la farmacovigilancia para garantizar en todo momento la seguridad de los productos medicinales.

*La farmacovigilancia en la práctica clínica.* El control de la seguridad de los medicamentos de uso corriente debería ser parte integrante de la práctica clínica. La medida en que el personal clínico está informado de los principios de la farmacovigilancia y ejerce su labor de acuerdo con ellos tiene gran incidencia en la calidad de la atención sanitaria. La formación teórica y práctica del personal de salud sobre seguridad de los medicamentos; el intercambio de información entre centros nacionales de farmacovigilancia; la coordinación de esos intercambios; y la existencia de vasos comunicantes entre la experiencia clínica en este terreno, la investigación y la política sanitaria son otros tantos elementos que redundan en una mejor atención al



paciente. En este sentido, la circulación y el intercambio sistemáticos de información colocan a los programas nacionales de farmacovigilancia en una posición idónea para descubrir fisuras en nuestro conocimiento de las enfermedades inducidas por medicamentos.

*La farmacovigilancia en los programas de salud pública de control de enfermedades.* Uno de los temas que preocupan es el control de la seguridad farmacéutica en países carentes de un sistema reglamentario o de vigilancia en la materia, o en zonas aisladas donde la inspección y las infraestructuras sanitarias sean deficientes o simplemente no existan.

Los problemas saltan a la vista especialmente en situaciones que entrañan el uso de medicamentos en determinadas comunidades, por ejemplo el tratamiento de enfermedades tropicales (como el paludismo, la leishmaniasis o la esquistosomiasis), del VIH/SIDA o de la tuberculosis. En algunos lugares se aplican simultáneamente varias iniciativas de control de enfermedades que suponen administrar fármacos a grandes colectivos dentro de una misma población, sin conocer o tener muy en cuenta las eventuales interacciones que puedan darse entre esos diversos medicamentos. La farmacovigilancia debería ser una prioridad para todos los países que tengan en marcha un programa de salud pública de control de enfermedades.

La farmacoepidemiología es el estudio del efecto de los fármacos en la población, en esta disciplina<sup>8</sup> se realizan varios estudios con el fin de evitar complicaciones que traigan los medicamentos al momento de administrarlos o a mitad de tratamiento, e incluso ya terminado el uso del mismo, por lo tanto la farmacovigilancia le sirve a la farmacoepidemiología para tener los primeros resultados de un efecto adverso de algún fármaco y poder prevenirlo en algún tratamiento, aunque a veces los resultados tiene que ser notificados voluntariamente por los profesionales de la salud o en su defecto los mismos paciente tiene que notificarlos y no lo hacen, esto hace que los programas de farmacovigilancia como el MedWatch de la FDA tengan grandes limitaciones<sup>8</sup>, afortunadamente en la actualidad ya hay profesionales atendiendo estos problema, esto porque ahora los efectos adversos ya son una realidad, en casos extremos pueden llegar a la muerte del paciente.



La farmacovigilancia tiene herramientas que utiliza para tener más eficacia en sus notificaciones como lo son los perfiles terapéuticos, y otras pruebas.

En los estudios de farmacovigilancia encontramos:

- Casos clínicos. Describen casos aislados sobre la eficacia o toxicidad de un determinado tratamiento. Generan una señal que sirve de alerta sobre la posibilidad de que un fármaco produzca un efecto, sirviendo para formular hipótesis que estimulen la investigación sobre una nueva indicación o una nueva reacción adversa, pero no permiten establecer una relación causal ya que no es posible descartar otras posibles explicaciones. El caso adquiere más fuerza si el efecto descrito desaparece al retirar la medicación y aparece al reintroducirla.
- Series de casos. Pueden proceder de un investigador, un grupo de investigadores, un hospital, una compañía farmacéutica o de las autoridades sanitarias. Permiten comparar las características de los casos y obtener un perfil del efecto terapéutico o de la reacción adversa. Contribuyen a confirmar la existencia de una relación pero no permiten establecer una relación causal ni dan idea de la frecuencia con que se produce en la población expuesta.
- Estudios de cohorte y caso-control. Son estudios epidemiológicos observacionales en que se comparan dos poblaciones de características similares: una que ha estado expuesta a un tratamiento farmacológico y otra que no lo ha recibido. No son útiles para detectar reacciones adversas nuevas, pero son los métodos epidemiológicos más adecuados para verificar una hipótesis. Los estudios de cohorte pueden ser prospectivos (característica fundamental, es la de iniciarse con la exposición de una supuesta causa, y luego seguir a través del tiempo a una población determinada hasta determinar o no la aparición del efecto.) o retrospectivos (probar alguna hipótesis planteada sobre la etiología de una enfermedad, es decir, que estos se dedican al análisis de una presunta relación entre algún factor o característica sospechosa y el desarrollo de cierto padecimiento), la selección de los pacientes se realiza sobre la base de exposición a un medicamento o no y permite detectar múltiples reacciones adversas;



mediante impresos específicamente diseñados, o a partir de las historias clínicas, se realiza un seguimiento de ambas poblaciones para comparar la tasa de incidencia de las reacciones adversas que interese valorar. En los estudios de caso-control, la selección de las poblaciones se realiza en función de que tengan o no una determinada enfermedad que se considere una reacción adversa relacionada con uno o varios medicamentos; a partir de historias clínicas y de entrevistas con los pacientes se recogen los datos sobre la exposición previa a uno o varios medicamentos y se comparan los riesgos relativos de que el uso de un medicamento provoque dicha enfermedad. Es especialmente útil para el estudio de reacciones adversas graves que sean poco frecuentes. Así pues, en los estudios de cohorte se parte de la exposición a un medicamento y se analizan las reacciones adversas, mientras que en el caso-control se parte de la reacción adversa y se analiza la exposición a fármacos. En los estudios caso-cohorte, los casos se identifican como en los estudios caso-control, pero para la comparación se utiliza un cohorte de individuos expuestos.

- Metaanálisis. Permite combinar los resultados de múltiples estudios (ensayos clínicos, estudios de cohorte y estudios de caso-control), cuyo tamaño individual no permite sacar conclusiones validas, para llegar a una única conclusión sobre la eficacia y la toxicidad de un determinado tratamiento. También se utiliza como base para la elaboración de protocolos terapéuticos y de estudios de farmacoeconomía.
- Notificación voluntaria. Es un método de detecciones de reacciones adversas que emplea la OMS en su programa internacional de farmacovigilancia; su objetivo principal es detectar precozmente las reacciones adversas nuevas o graves y alertar a las autoridades sanitarias para que tomen medidas que las eviten. Las sospechas de reacciones adversas a medicamentos son notificadas por el médico que las detecta, el farmacéutico u otros profesionales sanitarios, a los Centros Regionales de farmacovigilancia en impresos específicos: tarjeta amarilla. Estos centros, con estricto control de la confidencialidad del paciente y del médico notificador, codifican las



notificaciones, las evalúan y las envían al Centro Coordinador Nacional que a su vez las envía a un Centro Internacional de la OMS. En la tarjeta amarilla se recogen las características del paciente, los medicamentos sospechosos, los periodos de administración, la enfermedad para la que se administran y las características de la posible reacción adversa (ver anexo). Este programa depende de la motivación y la voluntariedad del médico notificador, permite detectar reacciones adversas nuevas y vigilar las reacciones adversas de todos los fármacos en uso. Es particularmente útil para la detección de reacciones adversas de baja incidencia ya que, al agrupar un gran número de países, la población bajo estudio es muy grande. La relación causa-efecto entre la administración del medicamento y la reacción adversa se cataloga desde definida hasta improbable sobre la base de los criterios recogidos en el algoritmo de Karch y Lasagna (tabla 1).

- Monitorización intensiva de pacientes hospitalizados. Se incluyen los pacientes que ingresan en un área hospitalaria independiente del motivo de su ingreso. Se recogen los medicamentos tomados por el paciente antes y durante su ingreso y las enfermedades presentadas por el paciente al ingreso y al alta a partir de la historia clínica del paciente y de entrevistas con los pacientes y los médicos. Es especialmente útil para el estudio de los pacientes agudos y subagudos, permite detectar nuevas interacciones y reacciones adversas y valorar cuantitativamente sospechas previas.

Tabla 1. Algoritmo de Karch y Lasagna.

Criterio	Valoración de la relación causal			
	Definida	Probable	Posible	Condicional
Secuencia temporal razonable	Sí	Sí	Sí	Sí
Respuesta al fármaco conocida	Sí	Sí	Sí	No
Mejoría de la reacción al retirar el fármaco	Sí	Sí	Sí o no	Sí o no
Reaparición de la reacción al reintroducir el	Sí	?	?	?



fármaco				
Presencia de una explicación alternativa para la reacción	No	No	Sí	No
Probada = 9 (mayor o igual a) Posible = 1-4			Probable = 5-8 Dudosa = 0	

- Monitorización de acontecimientos ligados a la prescripción (Prescription Event Monitoring). Consiste en identificar a los primeros 5,000-10,000 pacientes tratados con un nuevo medicamento y pedirles que notifiquen todos los acontecimientos anómalos que ha tenido el paciente, independientemente de que se sospeche o no que se trata de una reacción adversa. Permite generar y verificar hipótesis sobre nuevas reacciones adversas y su gran ventaja es que permite establecer la incidencia de las reacciones adversas.

Tabla 2. Características de las principales técnicas de detección de reacciones adversas a medicamentos.

Técnica	Coste	Sensibilidad	Indicador precoz	Indicador a largo plazo	Numero de fármacos monitorizados
Notificaciones anecdóticas	+	+	++++	<u>±</u>	+++
Notificación voluntaria	++	++	+++	<u>±</u>	++++
Estadísticas vitales	+	0	+++	+	++
Monitorización intensiva	++	+++	++	0	++
Monitorización de acontecimientos ligados a la prescripción	++++	++++	++	++	+
Estudios de cohorte	+++	++++	+	++	+
Estudios de caso-control	++	+++	++	+++	+++
Fusión de registros	++++	++++	+	+++	++++



- Estudios de farmacovigilancia poscomercialización (Post-marketing surveillance). Las compañías farmacéuticas recogen las reacciones adversas que los prescriptores les comunican y las notifican al Sistema de notificación voluntaria de sospechas de reacciones adversas. Cada vez con más frecuencia diseñan estudios de cohorte de un grupo en que se recogen de forma sistemática los resultados del tratamiento con un nuevo fármaco en los primeros 5,000-10,000 pacientes. Su principal problema es la falta de un grupo control que permita estimar el riesgo.
- Fusión de registros clínicos (Record Linkage Systems). Recoge en una gran base de datos todos los informes sobre los acontecimientos médicos ocurridos en una determinada población junto con los tratamientos recibidos, tanto en el régimen extrahospitalario como hospitalario.

Las características de los diferentes métodos de farmacovigilancia en relación a su coste, sensibilidad, utilidad como indicadores precoces, número de fármacos monitorizados y detección de efectos a corto y largo plazo se resumen en la tabla 2.

### **3.2 Riesgo potencial de los medicamentos.**

#### **3.2.1 Reacciones adversas.**

Al utilizar un medicamento para curar, atenuar o diagnosticar una patología, se está expuesto a que este provoque una reacción no deseada en el paciente; según la definición de la (OMS<sup>9</sup>), una reacción adversa es cualquier efecto perjudicial que ocurre tras la administración de un fármaco a las dosis normales utilizadas en la especie humana, para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para la modificación de alguna función fisiológica. Se puede definir a una reacción adversa como cualquier reacción nociva, indeseable, que se presenta a dosis terapéuticas, para tratamiento, profilaxis o diagnóstico de una enfermedad.

La codificación de las reacciones adversas se realiza de acuerdo al Diccionario de Reacciones adversas de la OMS (WHO Adverse Reaction Dictionary) que contiene la terminología para codificar la información clínica en relación a la terapéutica con principios activos. Comprende aproximadamente 1200 términos “preferentes” que son los que se utilizarán para describir las notificaciones notificadas. Se agrupan en



---

términos de “alto nivel” que configuran 30 aparatos o sistemas (piel, musculo esquelético,..).

Los principios activos relacionados con reacciones adversas se clasifican de acuerdo al sistema ATC (Anatomical Therapeutical Chemical classification). En el sistema ATC los principios activos se clasifican según su principal indicación terapéutica, por lo tanto se considera más de un código para un mismo principio activo, si este se emplea en condiciones diferentes o en formas farmacéuticas diferentes, por ejemplo, el ácido acetilsalicílico cuando es utilizado como analgésico tiene un código (N02BA) y cuando es utilizado como antiagregante plaquetario tiene otro código (B01AC).

Para los diagnósticos de la patología del paciente, motivo de la prescripción del tratamiento, así como el factor que contribuyó a la reacción adversa, en caso de que exista, la causa de mortalidad, cuando la reacción adversa tiene un desenlace mortal se codifican de acuerdo con el libro de la OMS: International Classification Diseases (ICD).

Se han establecido 4 categorías según la gravedad de la información que se disponga en la notificación:

- a) Letales.- Contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente.
- b) Graves.- La reacción amenaza directamente la vida del paciente, puede requerir hospitalización (tromboembolismo pulmonar, shock anafiláctico).
- c) Moderadas.- La reacción interfiere con las actividades habituales, puede producir hospitalización, o ausencias escolares o laborales sin amenazar directamente la vida del paciente, distonía aguda, hepatitis colestásica).
- d) Leves.- Con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesita antídoto, generalmente de corta duración, no interfiere sustancialmente en la vida normalmente del paciente, ni prolongan la hospitalización (náuseas, diarrea).

La valoración de la gravedad requiere un estudio individualizado de cada notificación, de la duración y la intensidad de la reacción.

Una secuencia cronológica valora el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción adversa. Pueden ser:



1. Administración previa del fármaco y aparición del episodio descrito, siempre y cuando la secuencia temporal sea compatible con el mecanismo de acción del fármaco y el proceso fisiopatológico de la reacción adversa.
2. Administración del fármaco previa a la aparición del episodio descrito pero no totalmente coherente con la farmacología del preparado y/o proceso fisiopatológico; por ejemplo agranulocitosis que aparece después de tres meses de retirada del fármaco.
3. No se dispone de suficiente información para determinar la secuencia cronológica o temporal.
4. Según los datos de la notificación no hay una secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición de la reacción adversa, o bien es incompatible con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico. Por ejemplo una neoplasia que se produce a los pocos días de iniciado el tratamiento.

Los eventos notificados pueden ser:

Conocidos a través de la literatura de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del fármaco sospechoso. La literatura de referencia puede ser:

- ✓ Meyler's Side effects of Drugs (MNG Dukes)
- ✓ Textbook of Adverse Drug Reactions (M Davis)
- ✓ Annual Side Effects of Drugs (MNG Dukes)
- ✓ Martindale. The Extra Pharmacopoeia (EF Reynolds)
- ✓ Drug Interactions (PD Hansten)

1. El evento puede ser conocido a partir de observaciones anecdóticas, publicadas en revistas médicas. Si no está descrito en las fuentes consultadas, se puede consultar a otros centros de farmacovigilancia nacionales o internacionales y/o al Centro Internacional de la OMS.
2. Puede no ser conocido.



3. El evento no es conocido y existe suficiente información farmacológica en contra de la relación fármaco-reacción.

Efecto de la retirada del fármaco sospechoso.

1. El efecto indeseable mejora con la retirada del fármaco independientemente del tratamiento instituido y/o hubo una única administración. El periodo de recuperación es compatible con la farmacología del medicamento y con el del proceso fisiopatológico.
2. La reacción no mejora con la retirada del fármaco, exceptuando d este grupo las reacciones mortales.
3. No se ha retirado el fármaco sospechoso y el cuadro presente tampoco mejora.
4. No se ha retirado la medicación y el cuadro mejora (se excluye de este grupo la aparición de tolerancia).
5. En la notificación no hay información respecto a la retirada del fármaco.
6. El desenlace de la reacción es mortal o bien el efecto indeseado es de características irreversibles. Aquí es importante incluir las malformaciones congénitas relacionadas con la administración de fármacos durante el embarazo.
7. A pesar de no retirar el fármaco el cuadro mejora debido al desarrollo de tolerancia.

Efecto de la readministración del fármaco sospechoso.

La readministración del medicamento en forma accidental o provocada en condiciones controladas, es una prueba de gran valor diagnostico, aunque muchas veces puede no sr ética. La reexposición puede ser:

1. Positiva, la reacción aparece nuevamente ante la readministración del fármaco sospechoso.
2. Negativa, cuando no reaparece la RAM.
3. No hubo exposición o la notificación no contiene la información sobre la readministración del medicamento.



4. El efecto indeseable presenta características irreversibles (muerte, malformaciones congénitas o reacciones que dejan secuelas permanentes).

Existencia de una causa alternativa.

1. La explicación alternativa es más importante que la relación causal con el fármaco.
2. Hay una posible explicación alternativa, pero es menos importante que la reacción fármaco-reacción adversa.
3. No hay suficiente información en la tarjeta para poder evaluar la explicación alternativa.
4. No se dispone de todos los datos para descartar una explicación alternativa.

Las reacciones adversas atribuibles a un fármaco pueden agruparse en dos tipos (ver tabla 3) según Rawlins y Thompson, esta clasificación es la más aceptada en la actualidad:

- RAM tipo A
- RAM tipo B

Dosis dependientes (RAM tipo A): son efectos farmacológicos aumentados o exagerados de un fármaco administrado a dosis habituales. Pueden ser debidas a un efecto colateral, a una interacción farmacológica, a un efecto citotóxico o simplemente extensión de un efecto farmacológico por una sobredosis relativa debida a cambios farmacéuticos, alteraciones farmacocinéticas o alteraciones farmacodinámicas. El 75 % de las reacciones adversas a medicamentos son dosis dependientes, las cuales son reproducibles en animales de experimentación, se pueden predecir, se pueden evitar. La frecuencia y la gravedad de estas reacciones son directamente proporcionales a las dosis administradas, se pueden evitar o tratar mediante un ajuste en la dosis de acuerdo a la necesidad y tolerabilidad del paciente.

Entre las causas que originan estas reacciones adversas destacan:

- ✓ Modificaciones farmacocinéticas.- factores que modifican la concentración de una fármaco en los sitios activos, algunos de estos son fisiológicos (como diferencias genéticas en los mecanismos de metabolización), pero hay procesos patológicos que pueden alterar los mecanismos de absorción,



distribución y eliminación, provocando incrementos excesivos de las concentraciones del fármaco en los líquidos orgánicos.

- ✓ Modificaciones farmacodinámicas.- los estados fisiológico y patológico de una persona pueden incrementar las respuestas de los fármacos, tanto respecto a la unidad celular como en los órganos y sistemas. En algunos casos puede deberse a modificaciones en el número de receptores, pero en otros intervienen mecanismos muy variados y no siempre muy conocidos.

Dosis independientes (RAM tipo B): Son reacciones anómalas que no son de esperar a partir de las propiedades farmacológicas de un medicamento, administrado a dosis habituales. Estas reacciones representan menos del 25 % de los casos y se deben a un incremento de la susceptibilidad del paciente. Se pueden manifestar como un cambio cualitativo en la respuesta del paciente al medicamento y puede ser debido a variantes farmacogenéticas o inmunoalérgicas del paciente. Son difíciles de estudiar en animales de experimentación, son efectos independientes de la dosis como la idiosincrasia, la intolerancia, o la alergia. Casi siempre son impredecibles, son difíciles de evitar, también pueden producirse, al igual que las de tipo A

- ✓ Idiosincráticas: el efecto farmacológico es cualitativamente diferente. Los fenómenos de idiosincrasia o de intolerancia a drogas se presenta en algunos pacientes en forma muy infrecuente. Estos fenómenos tienen una base genética en su origen.
- ✓ Inmunoalérgicas: o de hipersensibilidad son siempre secundarias a la formación de anticuerpos por el sistema inmunitario. Son las reacciones dosis-independientes más frecuentes. Estas son mediadas por el sistema inmunológico, resultan de la sensibilización previa a un fármaco determinado o a otra sustancia de estructura semejante. Para que una sustancia de bajo peso molecular pueda originar una reacción alérgica es necesario que ella o alguno de sus metabolitos actúen como hapteno (un es un antígeno que no presenta patogenicidad pero si especificidad), uniéndose a una proteína endógena para formar un complejo antigénico. Dichos complejos inducen la formación de anticuerpos después de un periodo de latencia. Una ulterior exposición del organismo a la sustancia produce una interacción antígeno-



anticuerpo que desencadena las reacciones típicas de alergia. Las consecuencias de la reacción se amplifican por la liberación de histamina, leucotrienos, prostaglandinas y otras sustancias relacionadas. La sintomatología característica de una reacción inmunológica presenta:

- Fiebre.
- Erupciones cutáneas de tipo muy diverso: erupción maculopapular, urticaria, eritema multiforme que puede llegar al síndrome de Stevens-Johnson, eritema nodoso, vasculitis cutánea, purpura, dermatitis exfoliativa y eritrodermia, fotosensibilidad, necrólisis tóxica epidérmica o síndrome de Lyell.
- Alteraciones sanguíneas: trombocitopenia, eritropenia o agranulocitosis, anemia hemolítica o anemia aplásica.
- Angioedema.
- Shock anafiláctico.
- Alteraciones respiratorias: las más frecuentes son la rinitis y el broncospasmo o reacción asmática, a veces aparecen también neumonitis, eosinofilia pulmonar o alveolitis fibrosante.
- Enfermedad del tejido conjuntivo: síndrome típico.
- Enfermedad del suero.

Las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad se pueden clasificar en cuatro tipos clínicos principales: tipo 1 (anafilácticas); tipo 2 (citotóxicas); tipo 3 (mediadas por complejo inmune); tipo 4 (mediadas por células).

- *Reacciones de tipo 1, de carácter anafiláctico o de hipersensibilidad inmediata.*- El fármaco reacciona con anticuerpos IgE fijados a células, en general mastocitos o leucocitos basófilos. Esta reacción provoca mecanismos de liberación de mediadores endógenos: histamina, 5-HT, quininas y derivados eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos, etc.). clínicamente se manifiestan en forma de urticaria, rinitis, broncospasmo, angioedema o shock anafiláctico. Algunos fármacos, como los contrastes radiológicos, desencadenan reacciones clínicamente idénticas a las reacciones alérgicas, sin que exista un mecanismo inmunológico en su



producción. Se trata de las reacciones denominadas “anafiloctoides” que se producen a merced de la capacidad del fármaco para provocar la liberación de mediadores endógenos. A diferencia de las inmunológicas, se clasifican como reacciones tipo A. La broncoconstricción que algunos fármacos pueden desencadenar en el paciente asmático pertenecen también a este grupo de reacciones no inmunológicas.

- *Reacciones de tipo II, de carácter citotóxico.*- los anticuerpos circulantes (IgG, IgM e IgA) interactúan con el hapteno farmacológico que se encuentra unido a la membrana de una célula, por lo general un hematíe, una plaqueta o un leucocito; a ello se suma el complemento que es activado y produce la lisis celular. Se producen, por consiguiente, hemolisis, trombopenia o agranulocitosis.
- *Reacciones de tipo III por inmunocomplejos.*- el anticuerpo IgG se combina con el hapteno farmacológico en la propia circulación; el complejo se adhiere y se deposita en las paredes vasculares, y al activarse el complemento, se provoca una lesión del endotelio capilar. La manifestación más característica es la enfermedad del suero (fiebre, urticaria, artritis, adenopatías, erupción maculopapular (describe una erupción que contiene tanto máculas y pápulas), glomerulonefritis y neuritis).
- *Reacciones de tipo IV, de hipersensibilidad diferida o mediada por células.*- el hapteno farmacológico sensibiliza a linfocitos que se infiltran en los tejidos. Cuando el linfocito entra en contacto con el antígeno, desencadena una reacción inflamatoria tisular. A este pertenecen las dermatitis por contacto.

Tabla 3. Clasificación de reacciones adversas según Rawlins y Thompson<sup>9</sup>.

	Tipo A	Tipo B
Mecanismo.	Conocido.	Desconocido.
Farmacológicamente predecible.	Si	No
Dependiente de la dosis.	Si	No
Incidencia y morbilidad.	Alta	Baja
Mortalidad.	Baja	Alta
Tratamiento.	Ajustar la dosis.	Suspender el fármaco.



RAM no relacionadas con la dosis: mecanismos farmacogenéticos.

La farmacogenética estudia la influencia de la herencia sobre las respuestas a los fármacos; esta influencia se puede establecer sobre mecanismos farmacogenéticos y farmacodinámicos. Es probable que las reacciones adversas de carácter alérgico tengan una causa inicial genética, pero en este caso se estudian solo aquellas en la que la herencia desempeña un papel patente en la producción de determinadas enzimas. La influencia farmacogenética puede ser de tipo cuantitativo, cuando el efecto es mayor o menor del esperado, o de tipo cualitativo, si el efecto es distinto del esperado. En cuanto a los mecanismos, se distinguen dos tipos de reacciones:

- Alteraciones farmacocinéticas.- En su mayor parte se deben a modificaciones genéticas que influyen sobre la capacidad metabolizadora de los individuos (reacciones de tipo A). para la mayoría de los fármacos, la variabilidad con que se metabolizan en una población determinada sigue una distribución normal, unimodal. Existen, sin embargo, casos de fármacos en los que la distribución de la metabolización es bimodal y trimodal, lo que indica que existen grupos de personas independientes que metabolizan a velocidades netamente diferentes: unos a muy baja y otros a muy alta. Esta diferencia tan acusada se debe a la presencia o a la ausencia de una enzima determinada o a la presencia de formas enzimáticas distintas.
  - ✓ *Acetilación* por parte de la enzima N-acetiltransferasa, cuya distribución es bimodal. La mayor o menor cantidad de enzima en un individuo da origen a los acetiladores rápidos y lentos; la acetilación rápida se hereda como carácter autosómico dominante, mientras que la lenta es recesiva. Es más fácil que el acetilador lento presente mayor toxicidad por mayor acumulador del fármaco o por causar algún efecto tóxico específico. Esto sucede con la isionazida, la hidralazina y la procainamida, que en los acetiladores lentos provocan mayor índice de reacciones de tipo lupus o en la neuropatía propia de la isionazida.
  - ✓ *Hidrólisis* de la succinilcolina producida por la pseudocolinesterasa; esta hidrólisis suele ser tan rápida que la acción paralizante de la succinilcolina solo durante 3 o 4 min. Hay personas, sin embargo, cuya



seudocolinesterasa tiene muy baja afinidad por el fármaco, por lo que este no es hidrolizado y provoca una parálisis muscular (incluida apnea) que se prolonga varias horas.

- ✓ *Hidroxilación* de fármacos como la fenitoína, la debrisoquina y la fenformina. La alteración consiste en que la enzima posee menor actividad hidroxilante con el consiguiente aumento de toxicidad.
- Alteraciones farmacodinámicas.- Consiste en respuestas tóxicas a fármacos, que suelen ser diferentes de las esperadas (reacciones tipo B). El tipo de enzima que se encuentra alterado no tiene que ver con el metabolismo del fármaco administrado, sino con algún aspecto de la biología celular que resulta alterado por dicho fármaco.
  - ✓ *Fenómenos relacionados con la biología del hematíe*. Se conocen bien las reacciones tóxicas producidas por ciertos fármacos en enfermos cuyos hematíes muestran déficit en alguna de las tres enzimas siguientes: glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G-6-PD), glutatión reductasa, y metahemoglobina reductasa. La carencia o disminución de G-6-PD en hematíes impide la producción de NADPH, con lo cual se favorece la acumulación de glutatión oxidado; si en estas condiciones el hematíe es expuesto a fármacos oxidantes, el proceso de oxidación de ciertos grupos químicos no está compensado por el glutatión reducido y aparece la hemólisis, esto mismo ocurre con la disminución de glutatión reductasa. La deficiencia de metahemoglobina reductasa impide que la metahemoglobina se reduzca adecuadamente, con la acción de fármacos oxidantes y de otros con propiedades metahemoglobinizantes (nitros y nitritos) origina la acumulación de metahemoglobina, con la consiguiente hipoxemia tisular.
  - ✓ *Resistencia a los fenómenos farmacológicos*. Existe una forma de resistencia a los anticoagulantes orales del tipo de la cumarina, por la que se requieren dosis hasta 200 veces mayores que la habitual. Este tipo de resistencia es muy raro y se transmite de forma autosómica dominante.
  - ✓ *Porfiria*. En algunos pacientes, determinados fármacos inductores, entre los que destacan barbitúricos, pirazolonas, sulfamidas, algunos antiepilépticos



y cloroquina, pueden desencadenar ataques de Porfiria aguda. La Porfiria es una enfermedad hereditaria en la que aparece un incremento de la actividad de la  $\delta$ -ALA sintetasa, enzima necesaria para sintetizar el acido d-aminolevulínico.

- ✓ *Otras reacciones.* Reacciones raras o atípicas, producidas en ocasiones por algunos fármacos, pueden ser de carácter idiosincrásico. La hipertermia maligna provocada por ciertos anestésicos volátiles y por la succinilcolina tiene carácter hereditario autosómico dominante

RAM causadas por la interacción fármaco-infección vírica.

En la última década se ha ido desarrollando y consolidando la hipótesis de que pueda surgir cierta interacción virus-fármaco como base para el desarrollo de determinadas manifestaciones patológicas. Probablemente ha sido la experiencia en enfermos con sida, con una incidencia de reacciones adversas por medicamentos claramente superior a la de otros grupos de población, el detonante que ha hecho explorar y plantear este nuevo mecanismo patogénico, que ya era conocido en el caso de reacciones adversas, como las erupciones cutáneas por ampicilina en pacientes con mononucleosis infecciosa.

- *Alteraciones farmacodinámicas.-* La infección vírica puede alterar la biología celular incrementando la sensibilidad a la acción toxica de los fármacos o de sus metabolitos. La infección vírica previa parece que aumenta el riesgo de agranulocitosis provocada por fármacos. El síndrome de Reye es un posible ejemplo de interacción virus fármaco; se trata de una enfermedad mitocondrial que cursa con encefalopatía y disfunción hepática; según los estudios de casos y controles, aparecen en niños con infección por el virus varicela zoster o el virus de la influenza B tratados con acido acetilsalicílico (AAS). Aunque no se pudo estimar el riesgo añadido por estos factores, la incidencia del síndrome ha descendido al disminuir la utilización de AAS como antitérmico en niños y adolescentes.



- Alteraciones farmacocinéticas.- Distintos tipos de virus se han asociado con modificaciones de tipo farmacocinético, básicamente en el metabolismo hepático.

En niños asmáticos se ha encontrado un aumento de la semivida de la teofilina coincidiendo con infecciones víricas de las vías respiratorias altas, así como una disminución del aclaramiento de este fármaco en procesos por influenza B. esta variación se ha atribuido al interferón, liberado en respuesta a la infección vírica, que inhibe la actividad del citocromo P-450, disminuyendo así el aclaramiento de la teofilina.

Reacciones adversas por fármacos administrados en forma prolongada.

Aparecen como consecuencia de una interacción permanente, abundante y mantenida de un fármaco con los órganos diana. En algunos casos se deben a fenómenos adaptativos celulares, por ejemplo, los efectos adversos conocidos con el nombre de farmacodependencia o la discinesia tardía tras la administración prolongada de neurolépticos o las discinesias y otras alteraciones motóricas provocadas por la levodopa.

En otros casos se trata de fenómenos de rebote, como los que ocurren en diversos cuadros de abstinencia al suspender bruscamente ciertos psicofármacos (opioides, alcohol, etc.), en la hipertensión al interrumpir la administración de ciertos antihipertensivos (clonidina) o en el espasmo coronario al suspender el contacto prolongado con nitratos.

Existe un conjunto multiforme de reacciones adversas que solo se observan si la administración es prolongada: nefrotoxicidad crónica por analgésicos antitérmicos, retinopatía pigmentaria por cloroquina, depósitos corneales por amiodarona, etc.

Reacciones adversas como fenómenos diferidos.

- Carcinogénesis.- En la actualidad se usan gran variedad de fármacos, en los cuales existe el temor a que estos puedan, a largo plazo, producir cáncer. Salvo casos excepcionales, resulta difícil predecir con seguridad en las pruebas de precomercialización la actividad carcinógena de un fármaco, ya que la acción



requiere un uso prolongado. Solo estudios epidemiológicos de farmacovigilancia, expresamente dirigidos a detectar este problema, pueden ir determinando el potencial carcinógeno de un fármaco. Como por ejemplo, durante muchos años los ginecólogos han prescrito hormonas sintéticas para el tratamiento de la menopausia, aun conociendo los terribles efectos que estos fármacos pueden ocasionar. Dos estudios científicos recientes confirman que la Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH) basada en estrógenos y progestinas sintéticas, aumenta los riesgos de cáncer mamario<sup>14</sup>.

En el desarrollo de la carcinogénesis pueden intervenir mecanismos de genotoxicidad y mecanismos de inmunotoxicidad. Los agentes alquilantes que se utilizan como anticancerosos interactúan y pueden lesionar el genoma, dando lugar a mutaciones que, si no son adecuadamente reparadas, pueden ser la base de una transformación maligna de las células afectadas. De hecho la utilización de estos fármacos se ha asociado al desarrollo de una segunda neoplasia (leucemias agudas y linfoma) años después de alcanzada la curación de la neoplasia original. La capacidad de un fármaco determinado de interactuar y lesionar el material genético no define *per se* el riesgo de que aparezcan alteraciones patológicas en el individuo expuesto (alteraciones en células somáticas) o en sus descendientes (genoma de células germinales). Si los sistemas de reparación del ADN funcionan, los genes alterados pueden recuperar sus características normales. Tanto los fármacos citotóxicos como los inmunodepresores (azatioprina y ciclosporina) actúan sobre el sistema inmune disminuyendo la inmunocompetencia. El estado de inmunosupresión, además de facilitar la aparición de infecciones oportunistas, se asocia a un aumento en la incidencia del cáncer.

- Toxicología prenatal y teratogénesis.- La toxicología prenatal estudia todos los tipos de efectos que llegan a interferir en el desarrollo normal prenatal. Es mejor reservar el término *teratogénesis* a la inducción de anomalías estructurales visibles. A partir del desastre de la talidomida ocurrida en 1961, que como se sabe produjo en Alemania alrededor de 10, 000 niños con malformaciones. Por esta razón, ahora es obligatorio estudiar la actividad teratógena de todo nuevo fármaco en animales durante la fase preclínica. Sin embargo, la acción



teratógena en animales no es enteramente extrapolable al ser humano, pues las dosis del fármaco son muy diferentes, las vías metabólicas que originan productos intermediarios que pueden ser los agentes teratógenos, la sensibilidad de las células y los órganos, y el propio mecanismo de desarrollo. Los ensayos en animales son, pues, indicativos; en tanto no se ensaye el fármaco en la especie humana, no se pueden afirmar datos sobre su teratogenicidad. Solo los estudios epidemiológicos poscomercialización es capaz de detectar y definir el potencial teratógeno real de un producto. Por supuesto que hay productos químicos que por su simple estructura o mecanismo de acción dan indicios de una probable producción de teratogenia. Como es evidente si un medicamento es teratógeno debe ser claramente señalado; si no lo es en animales, subsiste cierto riesgo que deberá afrontarse según la naturaleza de la enfermedad de la embarazada y la existencia o no de otros factores alternativos con los que se tenga más experiencia.

Cada fase del embarazo tiene sus peculiaridades de organogénesis, desarrollo y crecimiento. No obstante el mayor riesgo, o al menos el de producir mayores alteraciones del desarrollo, se centra en el primer trimestre del embarazo, en especial entre la segunda y octava semanas. Así mismo durante el primer y segundo mes de la gestación una mujer puede estar tomando fármacos sin saber que está embarazada. Este es un dato que hay que tener en cuenta en la historia materna. Las alteraciones en la última fase del embarazo pueden deberse a modificaciones provocadas sobre las funciones de diversos sistemas y órganos del feto; la acción química sobre los órganos en desarrollo puede provocar alteraciones no visibles, sino, funcionales, que sean detectables en los primeros días de vida o un tiempo variable después del nacimiento.

#### Reacciones toxicas directas.

En ocasiones se producen reacciones adversas a fármacos que se caracterizan por la acción toxica lesiva sobre un órgano o un grupo de células dentro de un órgano determinado. Esta acción provoca una grave perturbación de la función celular, que puede llegar a eliminación progresiva; dependiendo de su localización y numero. Las



reacciones de este tipo suelen aparecer con dosis supraterapéuticas, aunque en ocasiones, y por mecanismos no siempre identificables, ocurren después de dosis terapéuticas; si el índice terapéutico de un fármaco es pequeño, o la probabilidad de que se produzca dicha acción tóxica es elevada. Los órganos que con más frecuencia son lesionados son los que el fármaco y sus metabolitos alcanzan mayores concentraciones, muy en particular el hígado, donde existe una intensa dinámica metabólica, el riñón y el pulmón.

- Factores determinantes.- La forma y el grado de toxicidad producida por un producto químico, farmacológico o no, están determinados por varios factores:
  - a) Tipo de especie o producto iniciador de la reacción, su concentración y persistencia en el receptor diana;
  - b) papel de dicho receptor en la función de la célula y del tejido y grado de irreversibilidad de su modificación;
  - c) naturaleza y cantidad de productos tóxicos liberados de la célula o del tejido lesionados, y
  - d) eficacia de los mecanismos celulares de defensa para eliminar los productos tóxicos y para compensar y reparar la lesión celular.

En cuanto a los iniciadores del proceso tóxico, se ha establecido la extraordinaria importancia de los denominados *productos intermedios reactivos*, que son derivados metabólicos de productos originales que se forman en pequeña cantidad; se han identificado cuatro tipos: a) electrófilos, es decir, elementos deficitarios o potencialmente deficitarios en un par de electrones: epóxidos, derivados azoxi e iones nitrenio; b) carbenos y nítrenos en los que se han perdido dos electrones; c) radicales libres, por ejemplo, elementos que contienen un número impar de átomos de carbono con o sin carga, y d) elementos con oxígeno activo.

Factores de riesgo.

No todas las personas tienen la misma predisposición para presentar RAM. Muchas veces es imposible preverlas. En otras ocasiones, puede detectarse algún factor de riesgo que pueda hacer pensar en dicha probabilidad. Entre estos factores podemos citar<sup>9</sup>:



- Edad.- Las RAM son más frecuentes en los ancianos. A esa edad, los procesos patológicos son más graves por lo que hay que recurrir a terapéuticas más agresivas. Además se modifica la farmacocinética de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción.
  - ✓ Absorción.- En los ancianos, la producción de jugo gástrico es más lenta, el número de células absorbentes intestinales es menor y la irrigación intestinal estará disminuida. Por lo tanto, se encuentra disminuida la absorción de medicamentos que requieren transporte activo.
  - ✓ Distribución.- En los ancianos varía el volumen de distribución. Tienen menor masa protoplasmática activa (masa magra), menos agua total y porcentual (en particular intracelular), aumento relativo de los líquidos extracelulares y la masa magra total (más en la mujer que en el hombre), por lo que las sustancias liposolubles pueden quedar almacenadas allí, prolongándose la vida media y la duración de su acción. Hay menor cantidad de proteínas plasmáticas, particularmente albumina, por lo tanto los medicamentos se unen menos a ellas y aumentan la fracción libre.
  - ✓ Metabolismo.- Esta disminuido también en los ancianos. La menor irrigación hepática, propia del envejecimiento, afecta sobre todo a los principios activos con importante efecto del “primer paso” (propranolol, lidocaína, nitritos, etc.). la edad disminuye la actividad de las reacciones enzimáticas de la fase I (reducción, oxidación, hidrólisis, hidroxilación, N-alkilación y sulfoxidación).
  - ✓ Excreción.- También está alterada la función renal. Disminuye la irrigación, filtración, secreción tubular y reabsorción. Ejemplos:
    - Los ancianos son más susceptibles a sangrar durante la terapia con heparina.
    - Los ancianos son más susceptibles a los analgésicos potentes.
    - Los ancianos corren un mayor riesgo de intoxicación digitalica.
    - Tienen mayor tendencia a la hipopotasemia cuando se los trata con diuréticos.

Consideraciones en los recién nacidos



- ✓ Sistemas enzimáticos.- En los recién nacidos no han madurado aún los sistemas microsomales hepáticos, sobre todo son deficitarios los sistemas de oxidación, desaminación y sulfonación. También es deficiente de glucoronización, por lo que sustancias que deberían circular conjugadas lo hacen libremente y pueden desplazar a la bilirrubina de su unión a las proteínas plasmáticas y provocar ictericia nuclear.
- ✓ Barrera hematoencefalica.- Existe mayor permeabilidad de esta barrera lo que permite a las drogas acceder más fácilmente al S.N.C.
- ✓ Desarrollo renal.- En el recién nacido también está inmaduro el riñón, con la alteración a la excreción de los fármacos. La filtración renal es de solo el 30% de la del adulto y no existe secreción tubular, función a la que se llega aproximadamente al año de edad.
- Sexo.- Aunque no es un factor que predisponga a la aparición de RAM, existen datos estadísticos que indican una tasa mayor en el sexo femenino<sup>9</sup>.
- Patología asociada.- La existencia de una patología previa a la enfermedad actual puede modificar la respuesta a los medicamentos.
- Polimedicación.- El uso simultáneo de varios fármacos en una terapia aumenta significativamente el riesgo de la aparición de RAM ya que el organismo recibe mayor agresión, además aumenta la probabilidad de que aparezcan interacciones que puedan provocar una RAM.

### 3.2.2 Interacciones farmacológicas.

Se denomina interacción farmacológica a la acción que un fármaco ejerce sobre otro, de modo que este experimente un cambio cuantitativo o cualitativo en sus efectos<sup>7</sup>. En toda interacción hay, pues, un fármaco cuya acción es modificada (fármaco interferido) y otro u otros que actúan como precipitantes o desencadenantes de la interacción. En algunos casos la interacción es bidireccional.

En ocasiones, al asociar fármacos, se potencian sus efectos terapéuticos, ocurriendo este fenómeno con tal frecuencia que utilizamos esta interacción para obtener, mediante su asociación, un beneficio terapéutico.



Sin embargo, las interacciones que más preocupan, por que complican la evolución clínica del paciente, son aquellas cuya consecuencia no resulta beneficiosa sino perjudicial, bien porque originan efectos adversos por exceso, bien porque tienen una respuesta insuficiente por defecto. En este caso resulta difícil obtener datos de incidencia. Por su misma naturaleza, la posibilidad de que aparezcan es tanto mayor cuanto mayor sea el número de fármacos que se administran simultáneamente. Así, la tasa de efectos adversos en pacientes hospitalizados pasa del 4%, entre los pacientes que reciben de 0 a 5 medicamentos, al 28% entre los que reciben de 11 a 15, y al 54% entre los que tienen prescritos de 16 a 20 medicamentos. Este crecimiento, casi exponencial, en la incidencia de efectos adversos, responde, entre otros factores, a la existencia de interacciones farmacológicas. Para tratamientos controlados por los niveles séricos de fármacos, como es el caso de los antiepilépticos, se considera que hasta el 6% de los casos de toxicidad pueden estar relacionados con interacciones farmacológicas.

Es interesante conocer la frecuencia con que una interacción tiene consecuencias desfavorables para el paciente, por toxicidad o por incidencia; esta frecuencia va a definir, junto con otras características, la importancia clínica de esa interacción. El otro aspecto de vital importancia es la gravedad del efecto de la interacción, particularmente aquellas interacciones con riesgo potencial para la vida del paciente, como son gran parte de las interacciones que afectan los fármacos anticoagulantes o los hipoglucemiantes.

El médico, por lo tanto, debe conocer que fármacos, entre los que prescribe, experimentan interacciones con mayor frecuencia y, en particular, aquellas interacciones que pueden ser graves.

Tipos de interacciones.

Se pueden clasificar por carácter y efecto.

Por carácter<sup>7</sup> tenemos:

- a) *De carácter farmacéutico*: se refiere a todas las incompatibilidades de tipo físico-químico, que impiden mezclar dos o más fármacos en la misma solución. Los servicios de farmacia son indispensables para establecer y preparar



correctamente las soluciones que hay que inyectar o infundir, y dictar las normas de una correcta administración.

b) *De carácter farmacodinámico*: se deben a modificaciones en la respuesta del órgano efector, dando origen a fenómenos de sinergia, antagonismo y potenciación. Esta interacción puede ser realizada 1) en los receptores farmacológicos (fenómenos de antagonismo, agonismo parcial, hipersensibilización y desensibilización de receptores; 2) en los procesos moleculares subsiguientes a la activación de receptores, y 3) en sistemas fisiológicos distintos que se contrarrestan o se contraponen entre sí.

c) *De carácter farmacocinético*: se deben a modificaciones producidas por el fármaco desencadenante sobre los procesos de absorción, distribución y eliminación del otro fármaco cuyo efecto es modificado. En definitiva, lo que cambia es el número de moléculas que han de actuar en el órgano efector: aumentara la presencia de un fármaco en su sitio de acción si la interacción favorece la absorción, disminuye la unión a proteínas, disminuyen los mecanismos de eliminación o aumenta la formación de metabolitos activos, mientras que disminuirá dicha presencia si estos procesos se alteran en sentido contrario.

Por efecto<sup>15</sup> encontramos:

- a) Benéficos (incremento del efecto terapéutico, disminución de toxicidad)
- b) Adversos (disminución de la eficacia terapéutica, incremento de toxicidad)

Fármacos implicados más frecuentemente.

La importancia de una interacción depende de varios factores, unos relativos a los fármacos en cuestión y otros a la propia enfermedad en tratamiento. En cuanto a los fármacos, la importancia depende en buena parte de la magnitud del cambio producido en la acción del fármaco y de su índice terapéutico. Si el índice es pequeño, cambios pequeños pueden provocar reacciones adversas; por el contrario, si el índice es grande, son tolerables modificaciones mayores. En cuanto a la enfermedad, si esta es grave, mayor significación tendrá una interacción que reduzca la acción del fármaco.

- Fármacos potencialmente desencadenantes de interacción.



- ✓ Los que se muestran una alta afinidad a proteínas y, por lo tanto, pueden desplazar con más facilidad a otros fármacos de sus sitios de fijación; es el caso de muchos antiinflamatorios no esteroideos.
- ✓ Los que alteran el metabolismo de otros fármacos, porque lo estimulan o porque lo inhiben. Estimulantes bien conocidos son algunos epilépticos y la rifampicina; inhibidores más usados son omeprazol, macrólidos, antifúngicos azólicos, metronidazol, diltiazem.
- ✓ Los que alteran la función renal y el aclaramiento renal de otros fármacos; es el caso de diuréticos, los aminoglucósidos y algunos uricosúricos.
- Fármacos que potencialmente son objeto de interacción.- los fármacos que con más frecuencia sufren la acción del desencadenante y provocan el efecto no deseado suelen ser: a) aquellos que tienen una curva dosis-efecto de gran pendiente, de forma que cambios pequeños en la dosis producen grandes cambios en el efecto, lo cual es particularmente importante en interacciones que reducen el efecto del fármaco; b) los que dependen para su eliminación de vías metabólicas autoinducibles o fácilmente saturables, y c) aquellos que tienen un índice terapéutico pequeño y originan toxicidad a causa de la interacción.  
En estos casos se encuentran los fármacos hipoglucemiantes, anticoagulantes orales, antiepilépticos, antiarrítmicos, glucósidos cardiotónicos, anticonceptivos orales, aminoglucósidos, antineoplásicos e inmunodepresores, y diversos fármacos que actúan en el SNC.

#### Detección y prevención de las interacciones.

El hecho de que una interacción haya sido descrita en una revista científica, no supone necesariamente, que tenga que ser generalizada al resto de la población; de la misma manera, la no descripción previa de una interacción, no supone que no pueda llegar a producirse<sup>8</sup>. Dadas las dificultades para establecer el riesgo real de que se desarrolle una interacción determinada, es necesario identificar, en la medida de lo posible, las situaciones en las que este riesgo es mayor. Para ello puede ser útil seguir las siguientes reglas prácticas:



- a) Conocer bien las características de los fármacos que con más frecuencia producen interacción, en especial aquellos fármacos que más se utilizan.
- b) Tener en cuenta de forma especial las interacciones que dan origen a situaciones más graves (crisis hipertensoras, caídas bruscas de la presión arterial, hemorragias, convulsiones, arritmias e hipoglucemiantes).
- c) Evitar las asociaciones de fármacos que están contraindicadas (p. ej., inhibidores de la MAO con inhibidores de la recaptación de serotonina).
- d) Considerar siempre la situación de aquellos órganos cuya enfermedad puede originar más frecuentemente una interacción (insuficiencia renal e insuficiencia hepática).
- e) Tratar de reducir siempre al mínimo el número de medicamentos que deben administrarse.
- f) Considerar la posibilidad de una interacción cuando la respuesta del paciente no es la esperada (efecto tóxico y falta de respuesta).
- g) Observar cuidadosamente la acción terapéutica y tóxica, cuando en un tratamiento se adicionen o se supriman fármacos.
- h) Medir los niveles de fármaco cuando se sospeche interacción y la concentración del fármaco objeto se pueda determinar (antiepilépticos, antiarrítmicos e inmunodepresores).
- i) Sustituir el fármaco desencadenante por otro del mismo grupo, pero con menos potencial interactivo (p. ej., cimetidina por ranitidina, famotidina o nizatidina).

### Interacciones Farmacológicas de Interés Clínico.

Es relativamente fácil, desde un punto de vista académico, delimitar la trascendencia clínica de las múltiples interacciones farmacológicas que se describen: tienen o no tienen consecuencias para el paciente. Sin embargo, al enfrentarnos a los pacientes concretos que reciben tratamiento con fármacos cuya interacción es potencialmente grave, se nos plantea un dilema difícil de resolver: por una parte, debemos evitar las graves consecuencias de la posible interacción y, por la otra, evitar una reacción sistémica modificando el tratamiento en todos los casos en que se prescribe la asociación; pues, aunque la interacción se produzca, solo en un porcentaje



de casos, *a priori* no siempre identificables, se van a acompañar de consecuencias clínicamente relevantes, merecedoras de una intervención que, además, deberá ser temprana.

El conocimiento de los distintos mecanismos de producción de las interacciones farmacológicas ayudara a perfilar el criterio de actuación más adecuado a cada caso. A continuación se describen algunas interacciones clasificadas según el mecanismo.

*Interacciones de carácter farmacocinético.*

Estas pueden afectar: a) la absorción, b) la distribución, c) el metabolismo o d) la excreción.

a)Absorción.- Las interacciones que comprenden un cambio en la absorción de un fármaco del tracto gastrointestinal pueden desarrollarse mediante mecanismos diferentes y tener importancia clínica variable<sup>8</sup>. Estos cambios pueden ser en el pH o en la motilidad, formación de complejos insolubles, interacción con los alimentos y alteraciones en el metabolismo o el transporte por la glucoproteína P a nivel intestinal. En algunas situaciones la absorción del fármaco puede estar reducida y puede haber un compromiso de su actividad terapéutica. En otras la absorción puede retardarse pero finalmente se absorbe la misma cantidad. Una demora en la absorción del fármaco puede ser perjudicial cuando se necesita un efecto rápido para aliviar síntomas agudos, como por ejemplo el dolor. El ritmo más lento de absorción también puede prolongar los efectos del fármaco y puede representar una dificultad. Por ejemplo, si se prolongan los efectos de un agente hipnótico el paciente puede experimentar una sedación residual excesiva o "resaca" por la mañana. Un ritmo de absorción más lento puede impedir el logro de concentraciones plasmáticas y tisulares eficaces de los fármacos que se metabolizan y se excretan rápidamente.

Por el contrario, una demora en la absorción del fármaco puede no ser clínicamente importante, como suele suceder cuando el fármaco se utiliza en forma crónica y ya se han logrado concentraciones terapéuticas en el organismo.



---

Como regla general, los fármacos que no son completamente absorbidos en circunstancias "normales" son los más susceptibles a las alteraciones de la absorción gastrointestinal.

- ✓ Alteración del pH.- Como muchos fármacos son ácidos débiles o bases débiles, el pH del contenido gastrointestinal puede influir en el grado de absorción. Se reconoce que la forma no ionizada de un fármaco (la forma más liposoluble) será absorbida más fácilmente que su forma ionizada. Los fármacos ácidos existen principalmente en la forma no ionizada en la región superior del tracto gastrointestinal (con un pH inferior). Si se ingiere un fármaco como un antiácido, que eleva el pH del contenido gastrointestinal, es posible que la absorción de esos fármacos ácidos pueda ser retardada y/o parcialmente inhibida. Aunque teóricamente podrían predecirse cambios en la absorción de muchos fármacos ácidos y básicos, en apariencia es probable que las interacciones clínicamente importantes sólo ocurran en algunas situaciones y ciertos factores distintos del pH parecen ser determinantes, más importantes de la absorción gastrointestinal.
- ✓ Efecto de los alimentos.- Se sabe que los alimentos pueden influir en la absorción de algunos fármacos. En algunas situaciones, la absorción puede retardarse pero no reducirse, mientras que en otras circunstancias puede reducirse la cantidad total de fármaco absorbido. El efecto del alimento en la absorción del fármaco se debe a veces a su acción que hace más lenta la evacuación gástrica. Sin embargo, los alimentos también pueden afectar la absorción al unirse a los fármacos, disminuir el acceso de los fármacos a sitios de absorción, alterar la velocidad de disolución de los fármacos o alterar el pH del contenido gastrointestinal. Los esquemas de horarios para la administración de fármacos utilizados en muchos hospitales e instituciones de asistencia a largo plazo pueden corresponder exactamente con los horarios de las comidas. Es importante establecer un esquema específico de dosificación para las drogas que deben administrarse fuera de las comidas o junto con los alimentos.



✓ Alteración del metabolismo en el tracto gastrointestinal.- La absorción de ciertos agentes es influida por el grado en que son metabolizados en el tracto gastrointestinal. Los cambios en la flora microbiana del tracto gastrointestinal causados por antibióticos pueden alterar la producción o el metabolismo de ciertos fármacos, con un cambio resultante en la cantidad de fármaco absorbido y disponible para producir una respuesta clínica.

b) Distribución.- Los fármacos pueden competir entre sí por los sitios de unión a proteínas plasmáticas, aumentando en consecuencia la fracción libre del fármaco desplazado, lo cual en teoría puede acompañarse de un aumento en sus efectos. Puede ocurrir una interacción de este tipo cuando se administran simultáneamente dos fármacos capaces de unirse a las proteínas. Aunque los dos pueden unirse a sitios diferentes en la proteína, las características de unión de uno de ellos pueden estar alteradas (desplazamiento no competitivo). Es probable que sean más importantes aquellas situaciones en las cuales dos fármacos son capaces de unirse a los mismos sitios en la proteína (desplazamiento competitivo).

Como sólo existe un número limitado de sitios de unión en las proteínas, habrá competencia y el fármaco con mayor afinidad por los sitios de unión desplazará a la otra de las proteínas plasmáticas o tisulares. Se reconoce que la fracción de un fármaco unido a las proteínas en el organismo no es farmacológicamente activo. Sin embargo, existe un equilibrio entre las fracciones, unida y no unida, y a medida que se metaboliza y excreta la forma no unida o "libre" del fármaco, el fármaco unido es gradualmente liberado para mantener el equilibrio y la respuesta farmacológica<sup>8</sup>. En la práctica, las interacciones por desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas no suelen tener consecuencias clínicas. Solo los fármacos cuya unión a proteínas es alta (90% o más) y cuyo volumen de distribución es pequeño pueden llegar a ser objeto de interacción por este mecanismo. Sin embargo, hay que tener presente que el aumento de fracción libre va a incrementar la eliminación renal o hepática del fármaco, por lo que el efecto de la interacción, si se observa, va a ser transitorio.



Pueden ser objeto de este tipo de interacción la warfarina (unión a proteínas del 99%;  $V_d$ : 9 lit.), la tolbutamida (unión a proteínas del 96%,  $V_d$ : 10 lit.), la fenitoína (unión a proteínas del 90%;  $V_d$ : 35 lit.). Estos fármacos, que dependen del metabolismo hepático para su eliminación, tienen una fracción de extracción hepática pequeña, por lo que su aclaramiento depende de la fracción libre en plasma y aumenta proporcionalmente al aumento de fracción libre. Así, como consecuencia de la interacción, se llega a un nuevo equilibrio en que la concentración de fármaco libre es igual a la que había antes de ser desplazado de la unión a proteínas, la fracción de fármaco libre es mayor y la concentración total de fármaco es menor (no se debe ajustar la dosis de acuerdo con la concentración total, sino en función de la respuesta clínica y, si es posible, determinando la concentración del fármaco libre). Como fármacos que producen desplazamiento suelen comportarse los salicilatos, las sulfamidas y la fenilbutazona.

Las sustancias que modifican el pH de la sangre también pueden cambiar la distribución de algunos fármacos al SNC al variar su grado de ionización.

Un último tipo de interacción por cambio en la distribución es el que tiene lugar en ciertos tejidos y células. Hay fármacos que dificultan la penetración o la salida de otros en su sitio específico de acción, impidiendo en unos casos y favoreciendo en otros que ejercen su efecto. Los fármacos inhibidores de la glucoproteína P de membrana bloquean el transporte de algunos fármacos antineoplásicos hacia el exterior de la célula, facilitando así su acción en el interior celular.

c) Biotransformación.- La inhibición del metabolismo de un fármaco por otro es un mecanismo comprobado por el que pueden aumentar los efectos de un medicamento, por ejemplo: por la acción de inhibición enzimática, las anticolinesterasas aumentan los efectos de la acetilcolina, la succinilcolina y algunos otros ésteres de la colina<sup>16</sup>; esto es porque incrementan su vida media y su nivel estable, la mayoría de las interacciones por inhibición enzimática afectan al sistema de oxidasas del citocromo P-450 (CYP); los fármacos inhibidores



pueden afectar una isoenzima concreta del sistema sin afectar las demás; el proceso de inhibición suele establecerse de forma rápida y tienen su máxima expresión cuando el inhibidor alcanza su nivel estable<sup>7</sup>, las isoenzimas que con mayor frecuencia se han visto implicadas en interacciones adversas se observan en la tabla 4. Por otro lado, muchos fármacos pueden acelerar su propio metabolismo, y también el de otros medicamentos, mediante inducción de las enzimas microsómicas hepáticas; la estimulación del metabolismo de los fármacos aumenta su aclaramiento y, en consecuencia, disminuye su concentración en la fase estacionaria. El proceso de inducción es gradual tanto en su inicio, al introducir el fármaco inductor, como en su desaparición, al retirar dicho fármaco. Su duración se relaciona con la semivida del fármaco inductor; el proceso se prolonga en el tiempo con inductores, como el fenobarbital, de semivida larga, en relación con inductores de semivida corta, como la rifampicina.

d)Excreción.- Teóricamente, las interacciones farmacológicas pueden alterar la tasa de eliminación de fármacos por cualquiera de las rutas excretoras (orina, heces, bilis, sudor, lagrimas y pulmones). Sin embargo, las únicas interacciones medicamentosas de este tipo que se han estudiado con más detenimiento son las que implican excreción renal. La interferencia tiene lugar principalmente en los mecanismos de transporte en el túbulo renal. Se han observado los siguientes tipos principales:

- ✓ La filtración glomerular de fármacos aumenta porque son desplazados de la albumina.
- ✓ La reabsorción tubular del medicamento filtrado disminuye por:
  - a. Diuréticos (en algunos casos).- Estos al inhibir la reabsorción del sodio, favorecen la retención de litio; la furosemida reduce la eliminación de gentamicina y aumenta su toxicidad.
  - b. Alcalinizantes de la orina (por ejemplo,  $\text{NaHCO}_3$ , acetazolamida) para fármacos ácidos débiles como salicilatos y barbitúricos.



- c. Acidificantes de la orina (por ejemplo, ácido ascórbico, cloruro de amonio) para aminas débiles como anfetaminas, metadona, Quinidina y procainamida.

Tabla 4. Sustratos e inhibidores seleccionados de citocromos P450 específicos<sup>15</sup>.

Isoforma del citocromo.	Sustrato.	Inhibidor.
1A2	Cafeína.	Anticonceptivos orales.
2C9	Warfarina.	Sulfafenazol, fenilbutazona.
2C19	Mefenitoína, diacepam.	Mefenitoína.
2D6	Codeína Dextrometorfano Imipramina  Neurolépticos Propanolol Verapamil y muchos otros; principalmente fármacos cardiovasculares y psicotrópicos.	Quinidina Fluoxentina y otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina empleados en el tratamiento de la depresión. Neurolépticos.
3A4/5	Benzodiazepinas: Alprazolam, Diazepam, Midazolam, Triazolam y otros Alfentanilo Codeína Dextrometorfano Trefenadina y muchos otros	Eritromicina Ketoconazol Nefazodona Troleandomicina
2E1	Carcinógenos Etanol	¿Clormetiazol? ¿Disulfiram?

- ✓ La secreción tubular de fármacos disminuye por la competencia de los sistemas de transporte activo (por ejemplo, la acción del probenecid para bloquear la secreción tubular de penicilina G fue importante cuando el suministro de penicilina G era escaso durante la segunda guerra mundial<sup>15</sup>), así se prolonga su vida media en el cuerpo.

Las interacciones en sitios del túbulo renal son importantes no solo para fármacos básicos depurados por el riñón, sino también para metabolitos de medicamentos básicos y sustancias endógenas que para su



eliminación requieren transporte activo al interior de la luz del túbulo proximal del riñón.

e) Moléculas de transporte.- como ya se conoce la importancia de la función de las moléculas de transporte en los procesos farmacocinéticos, las modificaciones que se realicen sobre ellas pueden tener consecuencias que habrán de repercutir sobre los efectos finales de los fármacos. Estas proteínas pueden ser inducidas o inhibidas por fármacos. La inducción de la glucoproteína P puede significar una reducción de la absorción intestinal y de la correspondiente biodisponibilidad, o un aumento en el aclaramiento renal o biliar de otro fármaco. Además, puede ocurrir que el fármaco inductor de la glucoproteína P favorezca simultáneamente la inducción del CYP3A4. La inhibición de la glucoproteína P, por el contrario, puede significar una reducción en el aclaramiento renal de otro fármaco, o un incremento en su absorción, o un aumento en la eficacia al impedir que el fármaco sea expulsado de sus células diana.

Tabla 5. Resumen de los efectos de la modificación del metabolismo.

Inducción enzimática.	Inhibición enzimática (microsómicas)
Incrementa la tasa de biotransformación hepática del fármaco.	Disminuye la tasa de biotransformación hepática del fármaco.
Aumenta la tasa de producción de metabolitos.	Reduce la tasa de producción de metabolitos.
Incrementa la depuración hepática del fármaco.	Disminuye la depuración total.
Disminuye la vida media del fármaco en suero.	Incrementa la vida media del fármaco en suero.
Reduce la concentración total y libre del fármaco en suero.	Aumentan las concentraciones total y libre del fármaco en suero.
Disminuye los efectos farmacológicos si los metabolitos son inactivos.	Incrementa los efectos farmacológicos si los metabolitos son inactivos.

*Interacciones de carácter farmacodinámico.*

Aunque las interacciones farmacocinéticas a menudo representan problemas clínicos complejos y son ampliamente divulgadas, las interacciones farmacodinámicas son más frecuentes. El término interacción fisiológica mencionado en algunas



publicaciones, alude a las actividades que los fármacos ejercen en los diferentes sitios o sistemas y el efecto neto es potenciarse o anularse entre sí.

En lo que añade a la cuantificación de la magnitud de la interacción farmacodinámica, se cuenta con los siguientes términos descriptivos<sup>15</sup>:

- a) Aditiva.- La consecuencia (C) de una interacción es la suma simple de los efectos separados de cada uno de los fármacos (A) y (B):

$$C = A + B$$

- b) Supraaditiva:  $C > A + B$

- c) Infraaditiva:  $C < A + B$

Estos términos, aunque se emplean, son de utilidad muy limitada debido a que solo son correctos para un efecto farmacológico particular en una dosis determinada (concentración para mayor exactitud), en un punto definido del tiempo y en condiciones específicas. Cabe mencionar que estos términos no informan nada acerca de los mecanismos de interacción farmacodinámica.

Las numerosas interacciones farmacodinámicas suelen producirse:

- a) A nivel de receptores.- las interacciones son múltiples conforme se van identificando los receptores de diversos grupos farmacológicos y de elementos endógenos, y se van obteniendo antagonistas cada vez más específicos; claros ejemplos con aplicación terapéutica pueden ser el antagonismo de la naloxona para revertir la sobredosificación opioide, o del flumazenilo para las benzodiazepinas.
- b) Por sinergias funcionales.- pueden tener aplicaciones terapéuticas o consecuencias tóxicas.
- ✓ En el sistema nervioso central.- se observan con frecuencia situaciones de sinergia de efectos depresores: anestésicos y opioides; hipnóticos, ansiolíticos y alcohol; neurolepticos y opioides; neurolepticos y anestésicos. Sinergias de efectos estimulantes: antidepresivos, anfetaminas e inhibidores de la MAO; levodopa, anfetaminas e inhibidores de la MAO. Existen también antagonismos funcionales: neurolepticos y anfetaminas, neurolepticos y levodopa.



- ✓ En el aparato circulatorio.- son muy útiles las sinergias entre fármacos antihipertensores, por acción a distintos niveles o por suprimir mecanismos compensadores. Igualmente, las sinergias entre fármacos antianginosos que actúan por mecanismos distintos o entre fármacos antiarrítmicos por acción a distintos niveles. En relación con los cardiotónicos, algunas sinergias pueden favorecer la toxicidad; por ejemplo, los diuréticos que facilitan la pérdida de  $K^+$  o los adrenérgicos que aumentan la sensibilidad a las arritmias.
- ✓ En el sistema renal y endocrino.- es posible reducir la pérdida de  $K^+$  que algunos diuréticos producen mediante la acción de otros diuréticos que retienen  $K^+$ . la acción hipoglucemiante de la insulina puede ser reducida por algunos fármacos o incrementada por otros.
- ✓ En la terapéutica anticoagulante.- se provocan acciones sinérgicas entre anticoagulante, antiagregante, fármacos que reducen la flora bacteriana intestinal y su producción de vitamina K.
- ✓ En la terapéutica antineoplásica.- se producen importantes sinergias al administrar fármacos que actúan por mecanismos distintos y en momentos diferentes del ciclo celular.

La mayoría de las interacciones se manifiestan en terapéutica con aumento o disminución del efecto farmacológico. La intensificación del efecto de un medicamento puede presentarse como respuesta idiosincrática, que a veces tiene consecuencias catastróficas.

La disminución de la respuesta por interacción farmacológica no es, en general, muy llamativa. Sin embargo, es posible que la manipulación de la dosis requerida por esa interacción conduzca a consecuencias serias cuando se suspende un fármaco sin ajustar al mismo tiempo la dosificación del otro; por lo mismo se debe tener en cuenta el margen terapéutico de los medicamentos.

### **3.2.3 Participación del Químico Farmacéutico Biólogo en la prevención y manejo de las reacciones adversas e interacciones adversas.**

El principal objetivo de la atención farmacéutica es mejorar la calidad de la atención al paciente, garantizando la terapéutica más idónea, incluyendo el concepto de



corresponsabilidad del farmacéutico en los resultados del paciente. El concepto de intervención farmacéutica se ha definido para denominar a todas estas actuaciones en las que el farmacéutico participa activamente en la toma de decisiones, en la terapia de los pacientes y también en la evaluación de los resultados. Esta evaluación es el punto novedoso y diferenciador de otras denominaciones dadas a las actuaciones del farmacéutico. La farmacoterapia durante los últimos años ha ido incrementando su complejidad y sus costes directos, no viéndose, sin embargo, reflejado en una reducción de la morbi-mortalidad por medicamentos.

Metodología de realización de intervenciones.

La Atención Farmacéutica tal como la definen Hepler y Strand consiste en “la provisión responsable de farmacoterapia con el propósito de obtener resultados específicos que mejoren la calidad de vida de los pacientes”<sup>17</sup>.

Esta responsabilidad del farmacéutico sobre el éxito de resultados óptimos de la farmacoterapia, no debe llevarse a cabo aisladamente, sino que debe realizarse en colaboración con el resto de profesionales sanitarios, principalmente médicos y enfermeras y con el propio paciente. Sin embargo, los conocimientos y el papel que ocupa el farmacéutico en el proceso de utilización de medicamentos le hacen el profesional idóneo dentro del equipo sanitario para ser el promotor de la mejora de dicho proceso.

La farmacoterapia no siempre consigue los objetivos planteados para cada paciente individual pudiéndose deberse a diferentes causas:

1. Prescripción inapropiada
2. Dispensación inapropiada
3. Incumplimiento
4. Idiosincrasia del paciente
5. Monitorización inapropiada

Las acciones que puede realizar el farmacéutico para prevenir o resolver estos problemas que conducen a ineficacia de la terapia y a pérdida de calidad de vida del paciente pueden tener lugar en diferentes niveles dependiendo de los métodos de trabajo establecidos:



– Antes de que se produzca la prescripción médica. Mediante su incorporación al equipo sanitario que atiende al paciente y/o mediante su colaboración en el establecimiento de normas de utilización de medicamentos, en el diseño de protocolos y guías clínicas y en la valoración de su cumplimiento mediante estudios de utilización de medicamentos y auditorías terapéuticas

– A la vez que se realiza o una vez realizada la prescripción médica. A través de la monitorización terapéutica mediante la revisión de las prescripciones médicas y del perfil farmacoterapéutico del paciente y/o con el pase de visita y la actuación activa del farmacéutico en la sala. Esta actividad normalmente está ligada con la actuación del farmacéutico a través del sistema de distribución de medicamentos por dosis unitarias (SDMDU).

La monitorización farmacoterapéutica es un proceso continuo, cuyo propósito es identificar y resolver problemas relacionados con los medicamentos. Mediante dicho proceso el farmacéutico puede realizar intervenciones encaminadas a aumentar la efectividad y disminuir los riesgos de la farmacoterapia.

La monitorización farmacoterapéutica incluye la evaluación de:

- a) La idoneidad del régimen farmacoterapéutico que recibe el paciente.
- b) Duplicidades terapéuticas.
- c) La idoneidad de la vía y método de administración del fármaco.
- d) El grado de cumplimiento por parte del paciente del tratamiento prescrito.
- e) Interacciones fármaco-fármaco, fármaco-alimento, fármaco-prueba de laboratorio y fármaco-patología.
- f) Datos clínicos y farmacocinéticos útiles para evaluar la eficacia de la farmacoterapia y anticipar efectos adversos y toxicidad.
- g) Los signos físicos y síntomas clínicos que sean relevantes para la farmacoterapia que recibe el paciente.

La utilización de una metodología estandarizada es un requerimiento básico en la monitorización terapéutica y en la realización de intervenciones. Los posibles pasos a seguir definidos por diversos autores son los enumerados a continuación:

- Selección de pacientes candidatos a monitorizar.
- Análisis de la información.



- Detección de problemas.
- Establecimiento de resultados específicos deseados.
- Plan terapéutico: intervención del farmacéutico.
- Comunicación.
- Documentación.
- Evaluación de resultados.

Selección de pacientes candidatos a monitorización terapéutica.

Sea cual sea el lugar en donde el farmacéutico clínico lleve a cabo su tarea profesional, normalmente no es posible monitorizar todos los pacientes.

Por ello es necesario priorizar y seleccionar aquellos pacientes con un mayor riesgo de desarrollar problemas relacionados con medicamentos, ya que serán los que más se pueden beneficiar de la monitorización farmacoterapéutica.

El proceso se inicia con el análisis del perfil farmacoterapéutico de los pacientes que están ingresados en el hospital. Esta actividad se realiza habitualmente ligada a la actividad de SDMDU, tanto en el momento de la transcripción de la prescripción médica, como mediante la revisión de listados de trabajo que incluyen características demográficas, diagnóstico e historial farmacológico del paciente.

La selección de pacientes debe realizarse atendiendo a criterios tales como:

- *Características del paciente*

1. Edad (pacientes pediátricos, pacientes geriátricos con varias patologías crónicas).
2. Pacientes sometidos a trasplante (médula ósea u órganos sólidos).
3. Determinadas patologías como: neoplasias, enfermedades cardíacas o enfermedad pulmonar crónica.
4. Pacientes con órganos de eliminación de fármacos alterados (riñón o hígado).
5. Pacientes con inmunosupresión

- *Características de los fármacos que recibe el paciente*

1. Pacientes recibiendo un número elevado de fármacos.



2. Pacientes recibiendo fármacos con alto riesgo de toxicidad como: fármacos de estrecho margen terapéutico (aminoglucósidos, anticonvulsivantes, teofilina, litio), antineoplásicos, antiarrítmicos, etc.

3. Pacientes que reciben antibióticos de uso restringido.

4. Pacientes que reciben fármacos inmunosupresores.

En general podría decirse que debe monitorizarse a los pacientes más gravemente enfermos y aquellos recibiendo mayor número de medicamentos o de mayor toxicidad.

La frecuencia con la que llevar a cabo la monitorización también dependerá de la situación específica de cada paciente. Algunos pacientes requerirán monitorización semanal o mensual mientras que otros la requerirán varias veces al día.

#### Análisis de la información

Este es uno de los pasos del proceso de monitorización farmacoterapéutica de mayor importancia ya que es fundamental para el éxito del proceso. Debe recogerse aquella información que es relevante para el paciente específico al que estamos monitorizando y para la toma de decisiones sobre su farmacoterapia y a la vez no excedernos en la recogida de información ya que puede suponer una carga de trabajo con pocos resultados. En general la información a recoger incluye:

- Datos generales del paciente (edad, sexo, peso, altura, superficie corporal).
- Diagnóstico y causa de ingreso.
- Alergias, hábitos (alcohol, tabaco, ejercicio), dieta.
- Cumplimiento de los tratamientos prescritos.
- Pruebas de laboratorio.
- Medicamentos que está recibiendo o ha recibido.

La información necesaria se obtiene a partir de la historia clínica del paciente, hablando directamente con el paciente o sus familiares y con los otros profesionales sanitarios responsables del paciente. La forma en cómo se recoge esta información depende de los diferentes profesionales.

Lo más idóneo es utilizar los perfiles terapéuticos e intravenosos, lo cual facilita el proceso y unifica la información a recoger, evitando posibles olvidos.

Actualmente la posibilidad de recoger información de forma informatizada supone un gran avance. La integración de los sistemas informáticos de dosis unitaria y/o de



prescripción informatizada con los de monitorización terapéutica presenta interesantes campos de trabajo.

La recogida de información para la realización de las actividades clínicas del farmacéutico debe contener en definitiva: la información en la que el farmacéutico basa sus decisiones y acciones, las decisiones tomadas por el farmacéutico en lo concerniente a la farmacoterapia de un paciente específico y las acciones emprendidas que afecten a dicha farmacoterapia.

Esta recogida y análisis de la información no es fácil, ya que supone que una gran parte de la actividad de los farmacéuticos se lleve a cabo en sala junto a los pacientes y el resto de profesionales sanitarios. Esto no siempre es posible debido a otras cargas de trabajo, algunas de las cuales son también importantes. Sin embargo, debe realizarse un esfuerzo para que, tanto la automatización de determinados procesos de los que se realizan, como la colaboración del personal técnico, permitan al farmacéutico dedicar la mayor parte de su tiempo a monitorizar la farmacoterapia que reciben los pacientes.

### Detección de problemas

A partir del análisis de la información se genera una lista de problemas farmacoterapéuticos del paciente. Esta lista de problemas tiene como funciones el generar objetivos farmacoterapéuticos específicos y el ayudar en el diseño de un régimen farmacoterapéutico que consiga dichos objetivos.

Respecto a los problemas que pueden relacionarse con la farmacoterapia es importante evaluar cada uno teniendo en cuenta una serie de cuestiones como:

- Correlación entre fármaco e indicación.
- Selección apropiada del fármaco.
- Posología adecuada.
- Duplicidades.
- Alergias e intolerancia.
- Reacciones adversas.
- Interacciones fármaco-fármaco, fármaco-patología, fármaco-dieta, fármaco-prueba de laboratorio.
- Adicciones.



- Incumplimiento de la terapia.
- Relación costes/beneficio de la terapia.

### Comunicación de la intervención

La comunicación de la intervención del farmacéutico a su interlocutor (paciente, médico o enfermera) puede ser verbal, telefónico o escrito o combinaciones de estas opciones.

La comunicación escrita se suele realizar mediante una hoja que se envía a sala para que tenga conocimiento el médico prescriptor, pudiendo o no quedar archivada en la historia clínica. Dependiendo del tipo de intervención se contacta con el médico ya sea por teléfono o personalmente.

### Documentación de las intervenciones

La aceptación de la responsabilidad por parte del farmacéutico en su intervención en la farmacoterapia lleva ineludiblemente asociado la documentación de las decisiones tomadas. Además esta documentación nos servirá también para la realización de indicadores de actividad y de calidad.

En cuanto a la documentación de las intervenciones existe una variedad de sistemas. Son muchos todavía los servicios que continúan utilizando un registro manual. Muchos servicios sin embargo, ya han empezado a utilizar sistemas informáticos para el registro de las intervenciones, lo cual facilita el trabajo y produce una mayor accesibilidad a los datos.

Es conveniente que estos sistemas permitan la recogida y análisis de los datos también por fármaco con el fin de poder identificar qué fármaco o áreas de la terapéutica requieren principalmente de la intervención farmacéutica. Las intervenciones realizadas pueden quedar registradas en el sistema informático del hospital, asociadas al perfil farmacoterapéutico de cada paciente.



### **3.3 Gastritis. Fisiopatología, bioquímica, signos y síntomas, gastritis como un efecto secundario de los fármacos, formas de diagnóstico, manejo terapéutico de gastritis (farmacológico y no farmacológico).**

Fisiología del aparato digestivo.

El aparato digestivo, es el más grande sistema orgánico del cuerpo, es la puerta por la que entran al organismo las sustancias nutritivas, vitaminas, minerales y líquidos<sup>18</sup>. Es un sistema continuo que se extiende desde el esófago hasta el recto. El sistema gastrointestinal puede ser dividido en tracto gastrointestinal superior e inferior. El tracto gastrointestinal superior consiste en el esófago, estómago e intestino delgado, el que a su vez se subdivide en duodeno, yeyuno e íleon. El tracto gastrointestinal inferior se compone del intestino grueso, el que a su vez comprende al ciego, el colon ascendente, el colon transversal, el colon descendente, el colon sigmoideo y el recto.

El tracto gastrointestinal cumple numerosas e importantes funciones fisiológicas:

1. Como una interfase entre elementos ingeridos y el exterior.
2. Como un órgano para la liberación, procesamiento y absorción de fluidos, electrolitos y nutrientes.
3. Para el procesamiento final de nutrientes y líquidos con preparación, almacenamiento y última expulsión de materiales de desecho.
4. Como un componente importante en el sistema de defensas orgánicas.
5. Como un importante órgano endocrino.
6. Desde el punto de vista farmacológico como un componente importante en absorción y biotransformación de drogas.

Estas múltiples y complejas actividades dependen de una precisa coordinación celular influenciada y controlada por numerosos factores locales y neuro-humorales.

Entre el esófago y el duodeno está el estómago, la parte más extensible del tubo digestivo. Su función como reservorio de alimentos se facilita gracias a la distensibilidad de sus paredes, y la retención de su contenido, por la presencia del píloro, esfínter prominente, en su extremo inferior.

Las glándulas mucosas estomacales secretan el jugo gástrico, que contiene ácido clorhídrico, tres enzimas y moco. De las tres enzimas, la pepsina es la más importante. Se trata de una enzima proteolítica secretada en la forma de un precursor, el



pepsinógeno. En el medio ácido del estómago, este precursor se convierte en pepsina, que realiza la digestión de proteínas. Las otras dos enzimas son renina, que forma cuajos con la leche, y la lipasa, que degrada las grasas.

La combinación de ácido clorhídrico y pepsina en la secreción gástrica es suficiente para dar muerte a las células vivas de alimentos no cocinados, aunque el estómago se ulcera solo en situaciones patológicas. Es evidente que existen mecanismos protectores de la mucosa gástrica, que normalmente evitan su ulceración. En alguna medida, la cubierta en especial gruesa de moco viscoso que secretan las células de la superficie epitelial del estómago desempeña funciones de protección, aunque no previene las lesiones tóxicas. Otra forma de protección es que el epitelio se renueva cada dos a seis días, aunque esto no es suficiente para compensar las lesiones tóxicas agudas.

#### Fisiología de la secreción gástrica.

La secreción gástrica de ácido es un proceso continuo, complejo, al que contribuyen múltiples factores centrales y periféricos para un punto final común: la secreción de  $H^+$  por las células parietales. Factores neuronales (acetilcolina [*acetylcholine*, Ach]), paracrinos (histamina) y endocrinos (gastrina) regulan la secreción de ácido. Sus receptores específicos (receptores  $M_3$ ,  $H_2$  y receptor 2 de colecistocinina [*cholecystokinin receptor 2*,  $CCK_2$ ] respectivamente) se encuentran en la membrana basolateral de las células parietales en el cuerpo y el fondo del estómago. El receptor  $H_2$  es un receptor acoplado a proteína G (*G protein-coupled receptor*, GPCR) que activa la vía  $G_s$ -adenililciclase-cAMP-proteína quinasa A (*protein kinase A*, PKA). La Ach y la gastrina envían señales a través de los GPCR que se acoplan a la vía  $G_q$ -fosfolipasa C (*phospholipase C*, PLC)-trifosfato de inositol (*inositol triphosphate*,  $IP_3$ )- $Ca^{2+}$  en las células parietales. Estas últimas vías, dependientes del cAMP y  $Ca^{2+}$  activan la  $H^+$ ,  $K^+$ -trifosfatasa de adenosina (ATPasa; bomba de protones), que intercambia iones hidrógeno y potasio a través de la membrana de la célula parietal. Esta bomba genera el gradiente iónico más grande conocido en vertebrados con un pH intracelular de 7.3 aproximadamente e intracanalicular alrededor de 0.8.

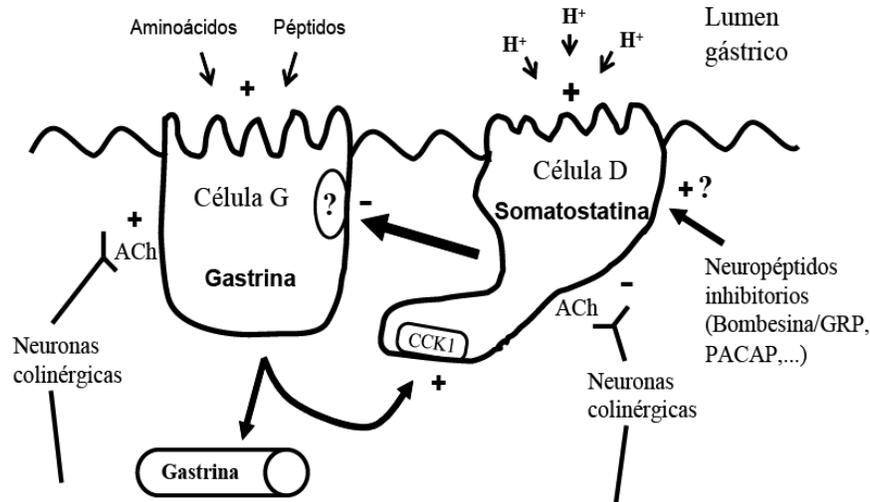


Figura 2 Modelo ilustrativo de las principales vías implicadas en la regulación periférica de la secreción ácida en el antro gástrico. La acetilcolina y la presencia de, principalmente, aminoácidos y péptidos en el lumen gástrico estimulan las células G induciendo la liberación de gastrina y su paso a la circulación sanguínea. Descensos en el pH intragástrico y la propia gastrina estimulan la liberación somatostatina de células D. La somatostatina, por un mecanismo paracrino, inhibe la liberación de gastrina de células G a través de un receptor aún por determinar (Adaptado de Lloyd y Debas, 1994).

Las estructuras más importantes para la estimulación de la secreción gástrica de ácido por el sistema nervioso central (SCN) son el núcleo motor dorsal del nervio vago, el hipotálamo y el núcleo del tracto solitario. Las fibras eferentes que se originan en los núcleos motores dorsales descienden al estómago a través del nervio vago y hacen sinapsis con células ganglionares del sistema nervioso entérico (SNE). La ACh que se libera de las fibras vagales posganglionares estimula directamente la secreción gástrica de ácido a través de los receptores muscarínicos  $M_3$  en la membrana basolateral de las células parietales. El SCN modula de manera predominante la actividad del SNE a través de la ACh, estimula la secreción gástrica de ácido en respuesta a la vista, el olfato, el gusto o la anticipación de alimento (fase cefálica de la secreción de ácido). La ACh también afecta de manera indirecta las células parietales e incrementa la liberación de histamina por células parecidas a enterocromafines (*enterochromaffin-like*, ECL) en el fondo del estómago y de gastrina por las células G del antro gástrico (fig. 3.3.1).

Las células ECL, el origen de la secreción gástrica de histamina, suelen encontrarse en proximidad cercana con las células parietales. La histamina actúa como un mediador paracrino, que se difunde de su sitio de liberación a células parietales cercanas, en las



que activa receptores  $H_2$ . El sitio crítico de la histamina en la secreción gástrica de ácido se demuestra notablemente por la eficacia de los antagonistas del receptor  $H_2$  para disminuir la secreción gástrica de ácido.

La gastrina, que elaboran las células G antrales, es el inductor más potente de la secreción de ácido. Múltiples vías estimulan la liberación de gastrina, e incluyen activación por el SNC, distensión local y componentes químicos del contenido gástrico. La gastrina estimula la secreción de ácido de manera indirecta porque induce la liberación de histamina por células ECL; también tiene, como una acción menor un efecto directo en las células parietales.

La somatostatina (SST), producida por las células D antrales, inhibe la secreción gástrica de ácido. La acidificación del pH luminal gástrico a menos de 3 estimula la liberación de SST, que a su vez suprime la producción de gastrina en un asa de retroalimentación negativa.

#### Fisiopatología.

Las enfermedades acidopépticas son trastornos en los que el ácido gástrico y la pepsina son factores patogénicos necesarios, pero por lo general insuficientes. Normalmente el ácido y la pepsina en el estómago, no producen daños ni síntomas por los mecanismos de defensa intrínsecos. Las barreras que impiden el reflujo del contenido gástrico al esófago constituyen la principal defensa de este órgano. Cuando fallan dichas barreras protectoras y se da el reflujo, puede haber dispepsia, esofagitis erosiva, o ambos. Los tratamientos se dirigen a disminuir la acidez gástrica, mejorar el esfínter esofágico inferior o estimular la motilidad del esófago.

La úlcera péptica 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 *H. pylori*, que puede persistir durante décadas si no se trata, no más de un 10-20% de las personas infectadas va a padecer una úlcera péptica o un cáncer, si bien es posible que muchas más tengan una gastritis de bajo grado. Sin embargo, casi todos los pacientes con gastritis y úlcera duodenal y el 80-90% de los pacientes con úlceras gástricas tienen una infección por *H. pylori* en el antro pilórico<sup>22</sup>.



Una prolongada hipergastrinemia (hipersecreción de ácido gástrico por la sobreproducción de gastrina) subsiguiente a una infección por *H. pylori* puede dar por resultado un incremento en el número y masa de células parietales. Desde hace tiempo se conoce que esta condición está presente en los pacientes de úlcera duodenal, pero su origen apenas ha empezado a comprenderse con el descubrimiento de los efectos que produce *H. pylori* en la fisiología gástrica.

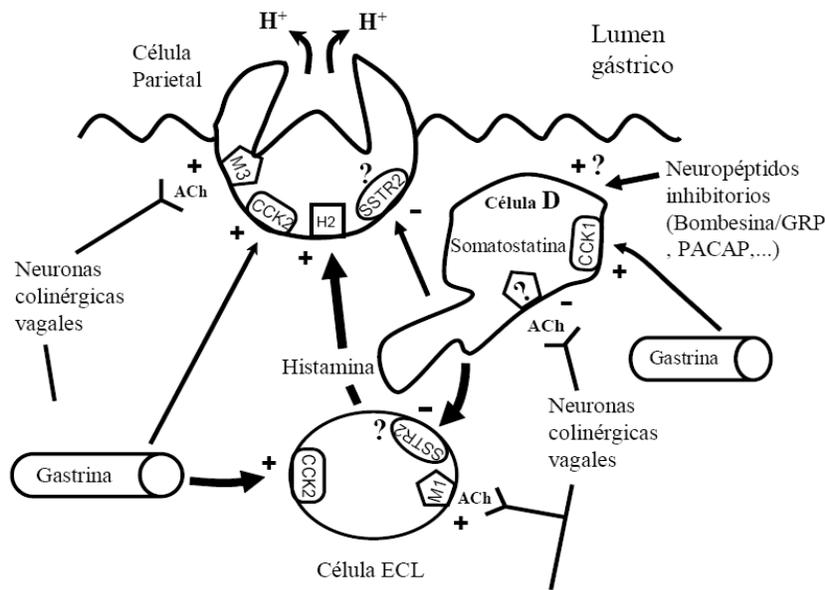


Figura 3 Modelo ilustrativo de las principales vías implicadas en la regulación periférica de la secreción ácida en el fundus gástrico. La gastrina y la acetilcolina estimulan la secreción de ácido en el lumen gástrico a través de un efecto directo sobre la célula parietal e indirectamente liberando histamina de células ECL. La histamina estimula la secreción actuando sobre receptores H2 localizados en la célula parietal. La somatostatina inhibe la secreción ácida a través de un efecto directo sobre la célula parietal e indirectamente inhibiendo la liberación de histamina de células ECL, probablemente a través de receptores SSTR2 localizados en estas células. La secreción de somatostatina de la célula D depende del balance entre factores estimulantes (gastrina y, probablemente, diferentes neopéptidos inhibitorios) y factores inhibitorios (descarga vagal) (Adaptado de Lloyd y Debas, 1994).

También conocida como dispepsia, la gastritis es una inflamación de la capa interior del estómago, es mejor limitar el término gastritis a cualquier lesión difusa de la mucosa gástrica que se puede identificar desde el punto de vista histológico como inflamatorio. Puede ocurrir repentinamente (aguda) o gradualmente (crónica). Gastritis crónica



ocurre en 2 de cada 10,000 personas, mientras que la aguda es más común, y ocurre en 8 de cada 1,000 personas.

La gastritis puede ser ocasionada por: irritación debido a uso excesivo de alcohol, vómitos crónicos, estrés o el uso de ciertas medicinas como lo es la aspirina y otras drogas anti-inflamatorias. También pueden ser causadas por:

- *Helicobacter pylori*: Es una bacteria que habita la cubierta mucosa del estómago. Sin tratamiento para la infección se pueden presentar úlceras, y en algunas personas hasta cáncer del estómago.
- Anemia Perniciosa: Una forma de anemia que ocurre cuando el estómago carece de una sustancia que ocurre naturalmente y es necesaria para la absorción y digestión de vitamina B12.
- Reflujo biliar: Es un flujo retrógrado de bilis hacia el estómago.
- Infecciones causadas por bacterias y virus
- Desórdenes autoinmunes

Si la gastritis no es tratada, puede haber pérdida sanguínea excesiva, o en algunos casos hay aumento de riesgo de desarrollar cáncer gástrico. Los síntomas de la gastritis varían de individuo a individuo, y en mucha gente no hay síntomas. Pero, los más comunes incluyen:

- Náusea
- Vómitos
- Indigestión
- Hipo
- Pérdida de apetito
- Sensación de inflación del abdomen
- Vómitos de apariencia sanguínea o de material de tipo café molido
- Deposiciones negras de consistencia oleosa

La gastritis se puede clasificar en:

*Gastritis Crónica (ulcera primaria).*



Para la gastritis crónica la localización más frecuente de este tipo de úlceras es el duodeno, la causa aparente a ofrecer al médico es el instrumento más útil:

(1) Asociado a *Helicobacter pylori*.

La infección por *H. pylori* está asociado con un incremento en las concentraciones de gastrina sérica. Este incremento en gastrina circulante se debe sobre todo a un incremento en la G<sub>17</sub>, que se origina principalmente en la mucosa en el antro, en donde predomina la infección por *H. pylori*<sup>23</sup>.

Los factores de riesgo para adquirir la infección por *H. pylori* se están investigando. Parece existir una correlación positiva con la circunstancia de haber disfrutado de unas mejores condiciones económicas en la infancia, si bien otros investigadores encuentran una correlación positiva con el hecho de compartir una vivienda con muchas personas y haberse criado en áreas rurales. Los mecanismos de transmisión de este germen son inciertos: el contacto con animales y con aguas residuales contaminadas son posibles mecanismos a tener en cuenta.

Otros factores que podrían determinar si va a aparecer en los individuos infectados la enfermedad ulcerosa de forma sintomática serían la distinta virulencia de las diversas cepas de *H. pylori*, las diferencias genéticas del huésped, la edad con la que el huésped adquirió la infección y los factores ambientales añadidos. La importancia de cada uno de estos factores no está bien establecida. La virulencia de las cepas de *H. pylori* que producen citotoxicidad y úlcera péptica puede ir asociada al gen denominado *vacA*, pero esta relación dista mucho de ser absoluta.

(2) auto inmunitaria (por razones prácticas es equivalente a atrofia gástrica)

(3) asociada a fármacos,

El tracto gastrointestinal se encuentra en riesgo de ser dañado por contacto directo de los medicamentos administrados por vía oral o por sus efectos sistémicos.

Efectos adversos comunes relacionados a medicamentos son la gastritis erosiva, la úlcera y la diarrea, las consecuencias pueden llevar a serias complicaciones.

Efectos adversos gástricos de los medicamentos:

Náuseas, vómitos, anorexia.



---

Las náuseas, vómitos, molestias epigástricas y/o anorexia, son efectos adversos descritos para casi todos los fármacos. Casi siempre son síntomas banales y su consecuencia más seria podría ser el abandono del tratamiento.

Gastritis erosiva y úlcera.

Muchos fármacos pueden producir erosiones y ulceraciones del tracto GI (alcohol, aspirina, corticoides, cloruro de potasio). Los analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroides (AINEs) son utilizados por millones y por mucho tiempo y pueden causar lesión aguda y crónica de la mucosa del tracto GI. Los estudios endoscópicos de lesiones agudas producidas por drogas son mejor caracterizados con aspirina, muestran el desarrollo de hemorragia submucosa o sangrado activo dentro de las 2 horas del medicamento.

La lesión gastroduodenal aguda puede disminuirse con la administración de esta sustancia con cubierta entérica. Aproximadamente el 25-50% de los pacientes que utilizan regularmente AINEs pueden padecer dispepsia, aunque es raro que aparezcan síntomas severos que obliguen a suspender la medicación. Estudios endoscópicos han mostrado aproximadamente 40-50% de gastritis erosiva, y 10-25% de úlceras de estómago o duodeno, en pacientes que usan crónicamente la aspirina.

La presencia o ausencia de síntomas no necesariamente predice los hallazgos endoscópicos, además las drogas que causan con mayor frecuencia gastritis hemorrágica aguda no son las únicas que llevan a una alta tasa de úlceras con el uso crónico, es decir que las mediciones endoscópicas de lesión aguda por una droga no predicen la tasa de formación de úlceras frente al uso crónico de AINEs.

A pesar de la sensibilidad de las evaluaciones endoscópicas la significación clínica de la lesión no ha sido bien delineada. En un estudio caso-control que examinó complicaciones de la úlcera (hemorragia GI y muerte) en pacientes que usaban crónicamente AINEs, se observó que el riesgo relativo de desarrollar hemorragia digestiva 30 días después de exposición a AINEs fue del 1.5%. No hubo relación entre la dosis o el tiempo de exposición.

La terapia profiláctica con misoprostol (Citotec) que es un análogo de PgE 1 con propiedades citoprotectoras y antisecretoras, disminuye la incidencia de úlcera en



pacientes con osteoartritis que toman AINEs continuamente y padecen dolor abdominal. (Dajani, 1987; Silverstein et al, 1986). Las úlceras fueron vistas en 21.7% de pacientes que recibieron placebo y 4.2 y 0.7% de pacientes que recibieron misoprostol (100 o 200 ug/día, respectivamente).

Todavía no está bien determinada la toxicidad a largo plazo del misoprostol.

Diarrea producida por fármacos.

El estado diarreico más serio inducido por fármacos es la colitis *pseudomembranosa* inducida por *Clostridium difficile*. La mayoría de los pacientes con diarrea por antibióticos la misma comienza durante la administración del antibiótico y termina en menos de una semana de suspendido el tratamiento. Un pequeño porcentaje de pacientes puede desarrollar diarrea severa con evidencia de colitis invasiva (fiebre, tenesmus, mucus o heces sanguinolentas) que persiste después de suspender el antibiótico. Los pacientes en general son geriátricos y hospitalizados, la flora fecal es condicionada por el antibiótico y adquieren la infección con *C. difficile* como súper infección nosocomial. Los antibióticos más frecuentemente implicados son ampicilina o amoxicilina, clindamicina y cefalosporinas.

Los estudios de laboratorio pueden revelar hipoalbuminemia, la sigmoidoscopia flexible muestra la pseudomembrana de 3-20 mm bordeando la mucosa colónica normal o hiperémica. Los estudios microbiológicos revelan toxinas de *C. difficile* en las heces.

La terapia consiste en suspender el antibiótico, mantener hidratación y nutrición adecuada. Tanto vancomicina como metronidazol por vía oral son efectivos. Metronidazol parenteral solo debe administrarse a pacientes que no pueden recibir la vía oral. Pueden producirse recidivas en un 20-25% de los pacientes, debe administrarse otro curso de estos antibióticos si la seriedad de la colitis lo indica.

Y (4) idiopática.

La gastritis es más frecuente en el anciano (una consecuencia de la enfermedad, no de la senectud). Si se excluye la anemia perniciosa, la gastritis es más frecuente en pacientes con cáncer gástrico y más prevalente en algunas familias que en otras, en



---

gran medida asociada a *H. pylori* o antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como la aspirina.

La gastritis crónica es una entidad endoscópica e histológica. La mucosa gástrica se observa pálida con segmentos descoloridos a nivel histológico se observan las glándulas gástricas en menor cantidad, con trastornos en su distribución y morfología. Los síntomas clínicos son inespecíficos o ninguno.

En la fisiológica normal las células inflamatorias crónicas se encuentran normalmente dentro de la lámina propia del estómago y a través de la mucosa del tubo digestivo. Debido a que este infiltrado varía mucho, es difícil y subjetivo determinar la normalidad frente a la anormalidad.

#### *Gastritis aguda (ulcera secundaria).*

La Pueden inducir una gran variedad de agentes. Entre ellos el alcohol, los fármacos, las infecciones, la radiación, el estrés, los agentes corrosivos, la uremia, el traumatismo físico o quirúrgico. Todas esta medidas por un aumento de la retrodifusión de ácido luminal tras la lesión de la barrera mucosa, y puede verse exactamente igual que a nivel histológico. En la gastritis aguda, los leucocitos polimorfo nucleares infiltran la lámina propia y después el epitelio glandular. A medida que aumenta la intensidad, los vasos sanguíneos mucosos se rompen y el epitelio adyacente puede necrosarse (gastritis erosiva). Las características histológicas de la gastritis aguda no son a menudo tan impresionantes como su aspecto endoscópico; son necesarias múltiples biopsias para evaluar su gravedad.

La isquemia (estrés, hipotensión sistémica o regional) hace que las arteriolas mucosas se contraigan, provocando úlceras mucosas. La gastritis inducida por radiación reduce la secreción de ácido del estómago, que persiste mucho tiempo después de que las características histológicas de la mucosa de normalizan.

Dosis grandes de radiación producen lesión vascular y estromal permanente. *H. pylori*, que se encuentra en más de 90% de los pacientes con gastritis o úlcera duodenal, se considera la causa de muchas formas de gastritis aguda y crónica activa. *H. pylori* se ve rara vez en la mucosa gástrica normal, pero está a menudo unido a la superficie luminal de las células foveolares gástricas lesionadas en la mucosa



inflamada. Tanto el antro como el fundus pueden albergar el microorganismo aunque el antro es el lugar preferido. El número de microorganismos en los pacientes afectados varía ampliamente, la distribución puede ser difusa o parcheada de forma que pueden necesitarse múltiples biopsias para hacer un diagnóstico preciso. No parece posible que *H. pylori* invada la mucosa. Los microorganismos pueden verse en objetos H&E habituales, pero se identifican mediante tinciones argénticas o con Giemsa. La tinción inmunohistoquímica puede ser útil en biopsias con múltiples microorganismos. Los signos que apoyan el papel *H. pylori* como causa de gastritis activa son la desaparición de los síntomas y de las alteraciones histológicas tras un tratamiento antibiótico eficaz y la vuelta de ambos al reaparecer la bacteria.

Endoscópicamente la mucosa gástrica está enrojecida presentándose en diversas formas de imágenes rojizas en flama, hemorragias subepiteliales puede ser que sólo una parte del estómago esté afectada o toda la esfera gástrica.

El diagnóstico certero se realiza por medio de la endoscopía del aparato digestivo superior. A nivel de tejidos (histopatológicamente) hay infiltración de polimorfonucleares (glóbulos blancos).

Clínicamente hay ardor o dolor en el epigastrio lo que se conoce popularmente en El Salvador como boca del estómago, puede haber una diversidad de sintomatología como náuseas, los mareos etc.

Es frecuente encontrar síntomas relacionados al reflujo gastroesofágico como es la acidez, agruras quemazón de pecho etc. el diagnóstico diferencial debe de ser excluido de otras enfermedades intra abdominales como ulcera gástrica o duodenal cálculos de vesícula biliar, parasitosis aun un cáncer etc. Los ardores en el epigastrio ceden con la ingesta de alimentos sobre todo con la leche.

Causas: idiopáticas, abuso de bebidas embriagantes, abuso de analgésicos aspirina, piroxicam, indometacina etc. bacteria *Helicobacter pylori*, el cigarro etc. En la tabla 3.3.1 se muestran las causas más comunes de los tipos de ulcera gástrica.

#### *Formas especiales de gastritis.*

Gastritis superficial.



La infiltración de la lámina propia por linfocitos, células plasmáticas, y en ocasiones eosinófilos se localiza en el tercio externo de la mucosa (las regiones foveolar o de las criptas gástricas) y respeta el área entre las glándulas fúndicas.

### Gastritis atrófica.

En los primeros estadios hay: (a) una infiltración intensa, (b) cierto grado de reducción del número de glándulas fúndicas y células parietales y principales, y (c) zonas parchadas de la metaplasia intestinal. En los últimos estadios, estos cambios son más pronunciados excepto en infiltrado inflamatorio.

### Atrofia gástrica.

Se produce una desaparición casi completa de las glándulas. Puede no haber infiltrado o inflamatorio o ser muy leve. La metaplasia intestinal reemplaza el epitelio gástrico habitual.

### Diagnóstico.

El dolor epigástrico recurrente es el síntoma característico de la enfermedad ulceropéptica y en muchos casos existe una historia familiar de enfermedad ulcerosa. En general, los síntomas de la enfermedad péptica pueden englobarse en el término dispepsia, definida como un síndrome de síntomas no específicos relacionados con el tracto digestivo superior, continuos o intermitentes, al menos durante 2 meses. En la valoración del paciente dispéptico es importante realizar una adecuada historia clínica con una cuidadosa historia dietética, en la que pueden identificarse alimentos que empeoran o desencadenan los síntomas. Debe interrogarse acerca de la ingesta de medicaciones potencialmente ulcerogénicas y, asimismo, es útil tener en cuenta si la administración de medicaciones que inhiben la secreción ácida mejora la sintomatología.

La exploración física suele ser poco reveladora y el dolor a la palpación a nivel de epigastrio parece relacionarse mal con la existencia de patología.

Para intentar mejorar la orientación diagnóstica después de revisar su historia médica personal y la de su familia, y de realizarse un examen físico completo, se puede realizar cualquiera de los siguientes exámenes para diagnosticar gastritis:



Tabla 6.- Causas de la ulcera péptica.

**Enfermedad ulceropéptica primaria**Asociada a *H. pylori*No asociada a *H. pylori* o idiopática

Estados de hipersecreción ácida:

- Síndrome de Zollinger-Ellison
- Gastrinomas
- Mastocitosis sistémica
- Síndrome de intestino corto
- Hiperparatiroidismo

**Enfermedad ulceropéptica secundaria**

- Enfermedad de Crohn de afectación digestiva alta
- Úlceras de estrés. Úlceras neonatales
- Gastropatía traumática o por prolapso
- Fármacos: AAS y AINE
- Gastritis alérgica. Gastritis eosinofílica
- Infecciosas: *Influenza A*, herpes zoster, anisakiasis
- Gastropatía urémica. Gastritis en la cirrosis hepática
- Gastritis en la púrpura de Schölein-Henoch
- Gastropatía secundaria a ingesta de cáusticos
- Gastropatía secundaria a reflujo biliar
- Gastritis autoinmune
- Gastritis inducida por ejercicio
- Úlcera duodenal en la anemia de células falciformes
- Gastritis en las enfermedades granulomatosas
- Gastropatía secundaria a radiación

1. Endoscopia: Es el procedimiento por el cual un endoscopio, que es un tubo delgado con una cámara, pasa a través de la boca y por el esófago hacia el estómago para ver cómo está la cubierta interior del estómago. Se verificará la



inflamación y se puede realizar una biopsia, el cual es un procedimiento por el cual una muestra pequeña de tejido se remueve y es enviada al laboratorio para análisis.

2. Examen de Sangre: El doctor puede revisar su conteo de células rojas para determinar si existe o no anemia, lo que significa que no hay suficientes células rojas.
3. Examen de Heces: Este examen revisa la presencia de sangre en las heces, lo cual es un signo de gastritis.

### Tratamiento

El tratamiento de la gastritis debe de comenzar por supuesto, con eliminar todos los factores que contribuyen al establecimiento de las lesiones en la pared del aparato digestivo, los cuales van desde hábitos alimenticios hasta consumo de ciertos medicamentos. En general, el paciente que inicia tratamiento para la gastritis recibe las siguientes recomendaciones antes de iniciar un tratamiento farmacológico:

- Suspender los medicamentos que lesionan la pared gástrica o intestinal:

Antiinflamatorios No Esteroideos (Naproxeno, Acetaminofen, Aspirina, etc.), antibióticos y analgésicos.

- Tener una dieta

Estas suelen consistir en alimentos permitidos:

- Carnes: vaca, ternera (cocida, asada o al horno sin grasa), pollo (cocido o asado) sin piel, jamón cocido.
- Pescados, mariscos al natural.
- Frutas: manzana, pera cocidas o en puré. evitar los cítricos (naranjas).
- Sopas: de verduras, de carne, de arroz blanco, todas con poca sal.
- Huevos: de cualquier forma pero sin aceite.
- Pan: blanco ó integral.
- Verduras: todas cocidas, sin aceite.
- Líquidos: agua, manzanilla, etc.
- Lácteos: yogurt, quesos.



Las bebidas gaseosas retrasan la digestión por lo que aumentan la secreción de ácidos en el estómago. Una dieta para el estómago delicado se suele llamar dieta blanda.

### *Dietas blandas*

Hay otros alimentos especialmente prohibidos:

Espicias, mayonesa, mostaza, Kétchup, mantequilla, margarina, vinagre, refrescos, chocolate, café solo o con leche, leche, alcohol, salsas grasas, frituras, enlatados, embutidos, alimentados condimentados, tabaco.

### *Otras instrucciones*

- Comer bien en las horas fijas, sin hacerlo entre horas.
- Masticar bien y despacio.
- Comer sentado con tiempo.
- No tomar líquidos abundantes con las comidas.
- Tomar líquidos a pequeños tragos.
- No comer exageradamente.
- No tomar alimentos muy calientes o muy fríos.
- No acostarse tras la comida.
- No dejar de hacer las comidas, los ayunos prolongados deben evitarse.

Y a demás disminuir el nivel de estrés.

Una vez modificados estos factores predisponentes, el médico puede optar por la utilización de tratamiento farmacológico. El tratamiento farmacológico va dirigido a controlar cuatro puntos fundamentales:

- Erradicación de la infección por H. Pylori en dado caso que exista
- Control de la secreción de ácido por el estómago
- Alivio de los síntomas
- Curación de las lesiones

Para esto se procede a disminuir los factores agresivos:

Neutralización ácida.



Los antiácidos están indicados en múltiples dosis diarias que se precisan para que estos fármacos sean eficaces, el cumplimiento del tratamiento es, a nivel práctico, muy difícil, por lo que se usan para el alivio temporal de los síntomas.

Muchos de estos fármacos combinan las sales de aluminio y magnesio para disminuir los efectos secundarios de estreñimiento y diarrea, respectivamente, que poseen estas sustancias.

Los antiácidos han sido usados y abusados por clínicos y consumidores de todo el mundo por muchas décadas. A pesar de la gran popularidad del uso de antiácidos, hay controversias sobre su mecanismo de acción y su rol en el manejo de la úlcera gastrointestinal.

La reducción de la secreción ácida gástrica (neutralización) inducida por el antiácido ha sido considerada el mecanismo primario de acción del antiácido. Aunque datos recientes indican la neutralización ácida como mecanismo primario y sugieren un efecto citoprotector de la mucosa gastrointestinal para estos fármacos.

Los antiácidos reducen la acidez de los fluidos gástricos por neutralizar la secreción gástrica. Muchos compuestos y combinaciones con antiácidos están disponibles para uso clínico, ellos varían en su potencia para neutralizar el ácido gástrico y se relacionan con efectos adversos.

Las diferencias en las dosis de los antiácidos usados, persiste una confusión sobre cuál es el pH óptimo a disparar en el fluido gástrico con la terapia antiácida. De acuerdo con el presunto mecanismo primario de acción, limitados estudios clínicos y experimentales fueron evaluados para definir un específico disparo para la reducción de la concentración de hidrogeniones del fluido gástrico asociado con alivio sintomático y curación de la úlcera. Algunos autores recomiendan un 90% de neutralización, mientras otros sugieren 95-99% de reducción del valor ácido. La pérdida de consistencia de muchos de estos estudios con respecto a las dosis de los antiácidos necesaria para reducir la acidez gástrica y la duración de la terapia antiácida, ha llevado a una confusión en la interpretación de los estudios individuales, así como a resultados conflictivos en la eficacia de los antiácidos. Hoy, muchos autores agregan que la administración en dosis "adecuadas" de antiácidos, promueve la cicatrización de las heridas. Varios centros trataron de definir las dosis adecuadas de antiácidos, este punto



fue dirigido primeramente por Peterson y colaboradores quienes ensayaron la eficacia de altas dosis o terapia "intensiva" para el tratamiento de la úlcera duodenal.

Estos investigadores usaron una dosis de 30 ml de antiácidos 1 y 3 horas después de cada comida y antes de dormir (equivalente a 1008 mEq de capacidad neutralizante/día) durante 28 días en el tratamiento de úlceras duodenales diagnosticadas endoscópicamente en 74 adultos. La cicatrización de la úlcera fue probada en 28 de 36 pacientes tratados con antiácidos contra 17 de 38 pacientes que recibieron placebo.

Aunque la terapia antiácida intensiva fue mejor que el placebo en promover la cicatrización de las úlceras, no fue más efectiva para aliviar los síntomas. Estos y posteriores estudios han sido usados con los mismos esquemas para el tratamiento de úlceras gástricas y duodenales.

Estudios ulteriores de dosis respuesta para antiácidos no fueron realizados, probablemente por la aparición de los antagonistas H<sub>2</sub> de la histamina.

Antes del advenimiento de los antagonistas H<sub>2</sub> de la histamina, los antiácidos fueron comúnmente usados para la prevención y el tratamiento de las úlceras de stress. Al igual que la terapia antiácida para el tratamiento de la úlcera gástrica y duodenal, el uso de antiácidos para la profilaxis de las úlceras de stress ha estado bajo una variada y convulsionada historia.

El fin terapéutico de la profilaxis o el tratamiento de las úlceras de stress es la prevención del sangrado gastrointestinal. Las úlceras de stress son comunes en pacientes en estado crítico, que sufren de politraumatismos, traumatismo de cráneo, shock, múltiple insuficiencia de órganos, quemados y sépticos.

De acuerdo a esto, los pacientes que deben ser admitidos en terapia intensiva reciben alguna forma de terapia antiácida o terapia antisecretora gástrica como una medida profiláctica. En forma semejante a la terapia de la úlcera gástrica o duodenal, los estudios soportan que haya más de un 80% de eficacia en la prevención de las úlceras de stress cuando el pH es mantenido alrededor de 3.5. Por último, los antiácidos proveen pronto pero temporario alivio del dolor asociado con erosiones de la mucosa gastroduodenal. Muchos gastroenterólogos usan esta respuesta clínica como un factor histórico importante indicativo de la úlcera péptica.



A pesar de haber sido desplazados como agente principal en el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el ácido siguen siendo importantes en el control de la sintomatología como se demuestra por el consumo importante que existe de estos agentes.

La capacidad clínica de los bloqueantes H<sub>2</sub> de la histamina, marcó una nueva era en la farmacoterapia de los trastornos de la secreción ácida. Estos fármacos son una buena alternativa terapéutica a los antiácidos y anticolinérgicos.

La efectividad de los antagonistas H<sub>2</sub> en promover la cicatrización de úlceras duodenales va desde un 75-90% durante un período de 4-6 semanas de tratamiento contra 30-40% del placebo en el mismo período. Estos promedios son similares a los obtenidos con altas dosis de antiácidos y no difieren para los distintos bloqueantes H<sub>2</sub> en dosis equipotentes

Mejora de los factores defensivos:

Agentes citoprotectores.

El sucralfato forma un gel pegajoso que se adhiere a las zonas de mucosa lesionada protegiéndola al mismo tiempo que aumenta el flujo sanguíneo y la producción de moco y bicarbonato. No sólo actúa a nivel del pH ácido del estómago sino también y de forma eficaz en esófago y duodeno. Debe tomarse con el estómago vacío y evitarse la ingestión de leche y antiácidos porque se une a ellos neutralizando sus efectos. Esta afinidad hace que pueda alterarse la absorción de otras sustancias como la digoxina, ciprofloxacino, fenitoína, ranitidina y vitaminas liposolubles. Está contraindicado en niños con insuficiencia renal.

Disminución de los factores agresivos y mejora de los factores defensivos:

Erradicación de *H. pylori*.

Los consensos de expertos recomiendan la erradicación de *H. pylori* en todo paciente que presente una úlcera causada por esta bacteria.

Para reducir la incidencia de recurrencias de las úlceras pépticas asociadas a infección por *H. pylori*, los regímenes de tratamiento han de conseguir también la erradicación de este germen, de tal modo que muchos médicos abogan por que esto se



intente en todos los casos de úlcera péptica en los que esté presente la infección. La recurrencia de una úlcera duodenal 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, pero menor de un 5% cuando se erradica al germen. Cuando la erradicación de *H. pylori* no forma parte del tratamiento, la tasa de recurrencia se puede reducir utilizando dosis de mantenimiento de inhibidores de la secreción gástrica. En la actualidad existen fundamentalmente dos tipos de regímenes de erradicación, y para tratar las úlceras pépticas asociadas a *H. pylori* se opta por uno de ellos<sup>22</sup>:

- Antibióticos y bismuto (tratamiento triple “clásico”).
- Antibióticos combinados con un inhibidor de la secreción ácida, es decir, un inhibidor de la bomba de protones (IBP), o bien, un antagonista de los receptores H<sub>2</sub>.

Las combinaciones óptimas de fármacos, las dosis a emplear y la duración del tratamiento son cuestiones que siguen evaluándose.

El tratamiento triple “clásico” consiste en la administración, durante unas 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 en todos ellos. Sus desventajas son las siguientes:

- Problemas de cumplimiento debido a que, aproximadamente, el 30% de los pacientes sufren efectos adversos que llevan al abono del tratamiento en un 20% de los casos.
- El rápido desarrollo de resistencias bacterianas, especialmente frente al metronidazol.
- La respuesta adversa al alcohol que produce el metronidazol.

El tratamiento doble consiste en omeprazol (un IBP) combinado con un único antibiótico, habitualmente la amoxicilina o la claritromicina. Sin embargo, también se ha empleado el omeprazol combinado con ambos antibióticos al mismo tiempo o como tratamiento cuádruple con estos dos agentes y además metronidazol. 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. En uno de los estudios se ha comunicado que un régimen consiste en omeprazol



---

administrado durante un total de 7 días, en combinación con metronidazol, bismuto y tetraciclina durante los últimos cuatro días, produjo la erradicación en el 91% de los pacientes. Apenas se pone ya en duda que el omeprazol mejora la capacidad de los antibióticos de erradicar la infección por *H. pylori*, quizá por el aumento del pH gástrico que produce, pero lo que está aun por decidir es el régimen óptimo de tratamiento.

También hay disponibles combinaciones de ranitidina con bismuto y han aparecido comunicaciones de que estos preparados obtienen buenas tasas de éxito si se administra con claritromicina.

#### Auto-cuidado

Problemas digestivos que van desde simples molestias hasta cáncer de estómago puede ocurrir por muchas razones, incluido el estilo de vida. En general, para mantener su sistema digestivo saludable, los médicos recomiendan que usted:

*Practique buenos hábitos de alimentación.* Tan importante como lo que come es la manera en que usted come. Coma proporciones moderadas, comer a intervalos regulares y relajarse mientras come.

*Mantener un peso saludable.* Problemas digestivos pueden ocurrir independientemente de cuál sea su peso. Pero el ardor de estómago, hinchazón y estreñimiento tienden a ser más común en las personas que tienen sobrepeso. Mantener un peso saludable a menudo puede ayudar a prevenir o reducir estos síntomas.

*Realizar ejercicio.* El ejercicio aeróbico que aumenta su respiración y la frecuencia cardíaca también estimula la actividad de los músculos intestinales, ayudando a trasladar los residuos de alimentos a través de sus intestinos con mayor rapidez. Es recomendable realizar al menos 30 minutos de actividad aeróbica todos los días.

*Controlar el estrés.* El estrés aumenta su riesgo de ataque cardíaco y accidente cerebrovascular, amortigua su sistema inmune y puede desencadenar o agravar problemas de la piel. Dado que el estrés es inevitable para la mayoría de las personas, la clave está en aprender a controlarlo de manera eficaz - una tarea que ha hecho más fácil por una dieta nutritiva, un descanso adecuado, ejercicio regular y la higiene; son algunas maneras de relajarse. Si tiene problemas para relajarse, considere la



posibilidad de acceso a la meditación o el estudio de yoga o tai chi. Estas disciplinas pueden ayudar a centrar su mente, calmar su ansiedad y reducir la tensión física. El masaje terapéutico también puede aflojar los músculos tensos y calmar los nervios.

### **3.4 Estudios de farmacovigilancia con fármacos inhibidores de secreción gástrica y bomba protones.**

Numerosos estudios clínicos y de laboratorio, evaluaciones comparativas controladas, evaluaciones abiertas no controladas y observaciones clínicas han sido reportados describiendo los efectos de estos fármacos en el tratamiento de la úlcera gástrica y duodenal y síndrome de Zollinger-Ellison, así como en la profilaxis de la úlcera de stress. Por eso no es sorprendente que la cimetidina y ranitidina sean fármacos muy ampliamente utilizados en el mundo.

Los antagonistas de los receptores  $H_2$  son competitivos de la acción de la histamina, reversibles y muy selectivos, aunque hay que tener en cuenta que no inhiben la acción directa de la acetilcolina y la gastrina sobre la producción de ácido. La primera en ser utilizada fue la cimetidina, pero en la actualidad el uso más extendido corresponde a la ranitidina, de acción más potente y con menos efectos secundarios que la anterior. La existencia actual en el mercado de preparaciones de ranitidina efervescentes en comprimidos ranurados, que posibilitan el fraccionamiento de los mismos, ha permitido que este fármaco pueda administrarse a un niño pequeño.

La cimetidina ha sido el primer bloqueante  $H_2$  útil para utilización clínica. En 1977 la Food and Drug Administration (FDA) de los EEUU aprobó el uso de cimetidina para el tratamiento de la úlcera duodenal, síndrome de Zollinger-Ellison, y otros estados hipersecretorios gástricos, numerosas publicaciones describen la química, farmacología, eficacia, y seguridad de estos fármacos en humanos.

A diferencia de la cimetidina la ranitidina contiene una molécula amino metil furano en lugar de un anillo imidazol. La terapia con ranitidina no parece estar relacionada con reacciones adversas con el sistema endocrino. El fármaco no modifica las concentraciones basales de testosterona ni causa incremento en la secreción de prolactina.



El fármaco carece de las propiedades antiandrógenas que posee la cimetidina. Jensen y col.<sup>19</sup> describieron impotencia y ginecomastia en 9 pacientes varones tratados con cimetidina en altas dosis en síndrome de Zollinger-Ellison. Los 9 pacientes fueron conmutados con dosis equipotentes de ranitidina y se controló su sintomatología, supresión de la secreción gástrica, y completa resolución de la impotencia y ginecomastia. Esta falta de reacciones adversas sobre el sistema endocrino en relación a la cimetidina soporta fuertemente el uso de ranitidina en niños y en pacientes geriátricos.

Los inhibidores de la bomba de protones actúan inhibiendo irreversiblemente la vía final común de la formación de ácido.

El grupo internacional de estudio de omeprazol en el niño ha publicado los resultados en un amplio grupo de pacientes entre 1 y 16 años, concluyendo que la dosis de 1 mg/kg/día es eficaz y exenta de efectos secundarios reseñables. Los mejores resultados se obtienen si el medicamento se ingiere inmediatamente antes del desayuno.

Las cápsulas de omeprazol tienen una cubierta que se deshace en el pH ácido del estómago, donde se liberan los gránulos que hay en su interior que, a su vez, tienen una cubierta que resiste el ácido y sólo se libera el pro fármaco cuando llega al pH más alcalino de las porciones proximales del intestino delgado, lugar donde se absorbe. Si el niño no es capaz de tragar la cápsula, es necesario abrirla y los gránulos deben ser ingeridos en un vehículo ácido, como el yogur o los zumos de frutas, ya que si no se administra de esta manera, la cubierta de los gránulos se disolverá en el pH prácticamente neutro del esófago y el fármaco será destruido en el estómago. Asimismo, estos gránulos, así ingeridos, no pueden masticarse o perderían su actividad. Como puede fácilmente deducirse, la formulación de estas medicaciones no está preparada para su aplicación en el niño pequeño y es una de las causas de las dificultades en el cumplimiento adecuado de estos tratamientos.

En los diferentes tratamientos para ulcera gástrica y duodenal, siempre se busca que el paciente se recupere lo más pronto el bienestar para que así vuelva a su vida normal, consumiendo siempre lo que más le agrada. En varios estudios se realizan la



---

eficacia de los medicamentos (ranitidina y omeprazol) principales más utilizados en los tratamientos con el objetivo de encontrar cual de los dos es el mejor, incluyendo no solo la mejoría, sino también, el menor número de reacciones adversas.

En 1991 se realizó una revisión<sup>29</sup> de tratamientos en el que se ocupó a los antagonistas de H<sub>2</sub> como profilaxis, para hemorragias gastrointestinales por úlceras, el cual se definió por que cada tratamiento profiláctico es diferente debido cada paciente y que para cada tipo de úlcera; se utilizaba más una terapia combinada de un antagonista con un antiácido, la ranitidina es el medicamento de elección sobre cimetidina ya que presenta menos interacciones farmacológicas, en esta época la farmacovigilancia no estaba bien definida en el mundo solo en algunos países, cabe destacar que en esta época el omeprazol se encontraba en estudios.

En 1992 se editó un artículo<sup>30</sup> en el cual se referían al omeprazol comparado con los antagonistas de H<sub>2</sub> (en especial ranitidina); dicho artículo indica los logros del omeprazol como cicatrizante en las úlceras duodenales y posiblemente en las gástricas, comparado con la ranitidina es más eficaz a tiempos cortos, pero para tratamientos más extendidos no se recomienda aun por efectos adversos todavía no bien definidos.

En 1995 se publicó otro artículo<sup>31</sup> en el que se vuelve a comparar los antagonistas de H<sub>2</sub> (AH<sub>2</sub>) con los inhibidores de la bomba de protones (IBP); como se observa en estas fechas todavía no se tenía claro el beneficio de los IBP sobre los AH<sub>2</sub> ya que se seguían utilizando en tratamientos los antes mencionados; pero ya se empezaba a mencionar el desplazamiento de los AH<sub>2</sub> por los IBP ya que se veían nuevos conceptos patogénicos sobre úlceras gastroduodenales, además de la influencia de *Helicobacter pylori* en la patogenia y recidiva de la úlcera gastroduodenal hacen de elección un tratamiento en donde se vea omeprazol con un antibiótico; ya que se veía más claro un tratamiento de IBP para beneficios rápidos y de AH<sub>2</sub> para mantenimiento.

En 1997 se publicó un artículo<sup>32</sup> en el que se presenta un programa de farmacoterapia secuencial de ranitidina y omeprazol; dicho trabajo corresponde a el cambio de la vía de administración, ya que esta era intravenosa y se requería administrar oral, de esta manera se realizaron las pruebas a pacientes hospitalizados en los cuales se les informó y aceptaron participar ya que los resultados serían los



---

mismos pero los tratamientos serian más cortos; de esta manera se veían los costos más disminuidos con una eficacia mejor y más bajo riesgo para el paciente.

En 1999 se presento un estudio<sup>28</sup> en el que se comparaba la eficiencia en emergencias sobre ranitidina y omeprazol en emergencias, dando resultados optimistas para los dos tratamientos, solo que el omeprazol resulto ser más efectivo por la rápida cicatrización y la recidiva menor que la ranitidina, estudios paralelos ratifican que el omeprazol es más efectivo para emergencia que para un tratamiento largo, caso contrario la ranitidina.

En el 2002 se presenta una revisión<sup>33</sup> bibliográfica de los antiulcerosos en general en donde se distinguen los antiácidos de los inhibidores de secreción gástrica y de los protectores así como su mecanismo de acción, en dicha revisión se distingue que el omeprazol en tratamientos largos no es recomendable por sus reacciones adversas, pero, para tratamientos cortos son de primera elección; la ranitidina no es tan efectiva como el omeprazol pero esta se puede utilizar como profiláctico. La profilaxis puede ser utilizada mal y puede causar efectos no deseados; una revisión<sup>34</sup> aleatoria y retrospectiva hecha en un hospital demostró que los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas de H<sub>2</sub> son los fármacos más utilizados de forma incorrecta en el hospital por lo cual se recomienda una serie de guías que indique en que caso estos fármacos pueden ser utilizados y qué consecuencias puede traer su mal uso.

En el 2004 se publica una revisión<sup>35</sup> bibliográfica en la cual se centra en la efectividad de los inhibidores de la bomba de protones en pacientes pediátricos, lo cual su objetivo es mencionar su eficacia, interacciones farmacológicas, reacciones adversas; para su fácil manejo en terapias a corto plazo ya que las de largo plazo para pacientes pediátricos todavía no se han publicado.

En el 2006 se publica un artículo<sup>1</sup> en el que se lleva a cabo una revisión sobre prescripción de fármacos antiulcerosos y antiácidos, en el cual su principal objetivo es indicar la efectividad y ahorro de los fármacos, arrojando como resultado que el omeprazol y ranitidina son los fármacos más eficaces, además, son los que presentan mayor ahorro, claro esto solo para una población, pero podría extenderse si se lleva un buen control terapéutico hacia pacientes.



En el 2007 se publica un artículo<sup>36</sup> en el cual demuestra el estudio de pacientes que consumen inhibidores de la bomba de protones de manera crónica, estos se observaron contra unos pacientes blanco, de esta manera se demostró que los pacientes con consumo crónico y además con infección de H. pylori, observan un aumento discreto de riesgo de padecer atrofia de la mucosa gástrica corporal, dependiendo las condiciones del paciente.

En el 2008 se publica una evaluación<sup>37</sup> del uso de inhibidores de la bomba de protones en medicina interna, demostrando que aun en la actualidad se siguen utilizando mal los IBP, ya que todavía falta implementar una atención medica más eficiente, racionalizar el medicamento para evitar reacciones adversas e interacciones que puedan provocar el malestar en el paciente, y así no cumplir con el objetivo de un profesional de la salud que es mejorar la calidad de vida del paciente en el menor tiempo posible y al menor costo.

### Discusión de las generalidades.

Una terapia farmacológica donde se involucran más de un fármaco, tiene probabilidades de más de un 50% de provocar una reacción adversa e interacción medicamentosa (si no es evaluada), la cual provoca complicaciones en el tratamiento llevando esto a poner en riesgo la salud del paciente.

El profesional de la salud tiene la obligación de actualizarse día con día en terapias innovadoras para cada padecimiento y nuevas reacciones adversas e interacciones medicamentosas, teniendo así una certeza de más del 80% de que el tratamiento suministrado tendrá pocas o nulas reacciones adversas que modifiquen de manera significativa la recuperación del paciente.

Todos los tratamientos propuestos o indicados para cada caso tienen que tener un listado de beneficios y riesgos que muestren los problemas que pueden ocurrir y de esta manera evaluar y tratar de corregirlos si es necesario. Todas las evaluaciones de los medicamentos, combinados o individuales, en tratamientos son realizados por especialistas que se dedican a la farmacovigilancia, pero aun en la actualidad es difícil que cada hospital cuente por lo menos con un par de profesionales que puedan realizar este trabajo.



En base a lo complicado del proceso de la farmacovigilancia se trata de realizar un compendio que indique que fármacos pueden administrarse y que otros pueden integrarse sin poner en riesgo la salud del paciente.

Dichos compendios se realizan en base a estudios hechos anteriormente a recopilaciones bibliográficas de cada medicamento, esto es para cada padecimiento. Existen diccionarios de medicamentos, la diferencia entre este tipo de libros y los compendios es el contenido extra, ya que, los diccionarios contienen: Fc, Fd, distribución, dosis, metabolismo, presentación; mientras que un compendio contiene lo anterior pero integrado a una aproximación de eficacia para el paciente, ya que se selecciona de entre los medicamentos existentes para estos padecimientos y se elije el adecuado, que nos dé una mejor respuesta.

Dichos compendios no tratan de sustituir a diccionarios, profesionales, etc., lo que se desea es que se integren en el análisis de cada tratamiento para ahorrar tiempo, costo y sobre todo que el paciente tenga el más grande beneficio que es su recuperación.



---

#### **4 Metodología.**

Se realizara un estudio observacional prospectivo de tipo longitudinal con una duración de 6 meses, los pacientes que participaran en este estudio lo harán con consentimiento, teniendo como criterios de inclusión pacientes adultos que por cualquier motivo presentan cuadro de gastritis aguda o crónica, por lo cual tienen terapia con fármacos inhibidores de la secreción ácida y/o antiácidos, el estudio se llevara a cabo en un hospital privado del Distrito Federal, realizando una evaluación de eficacia-seguridad de los tratamientos con fármacos inhibidores de la secreción gástrica, la eficacia será evaluada considerando la opinión del paciente a través de la entrevista y los resultados que se encuentran en la historia clínica según la opinión del médico, la seguridad se hará en base a una evaluación de riesgo potencial y real al hacer una predicción de probables reacciones adversas, interacciones farmacológicas o problemas relacionados con los medicamentos con fundamentos bibliográficos; y la real se hará mediante entrevista y seguimiento farmacoterapéutico, por si se presenta algún signo que indique cualquiera de estos mismos parámetros, para ello se tendrá como herramientas fundamentales la realización del perfil terapéutico y anamnesis farmacológica, así como la revisión de la historia clínica del paciente.

Si se detectara alguna reacción adversa esta será notificada con la debida documentación al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

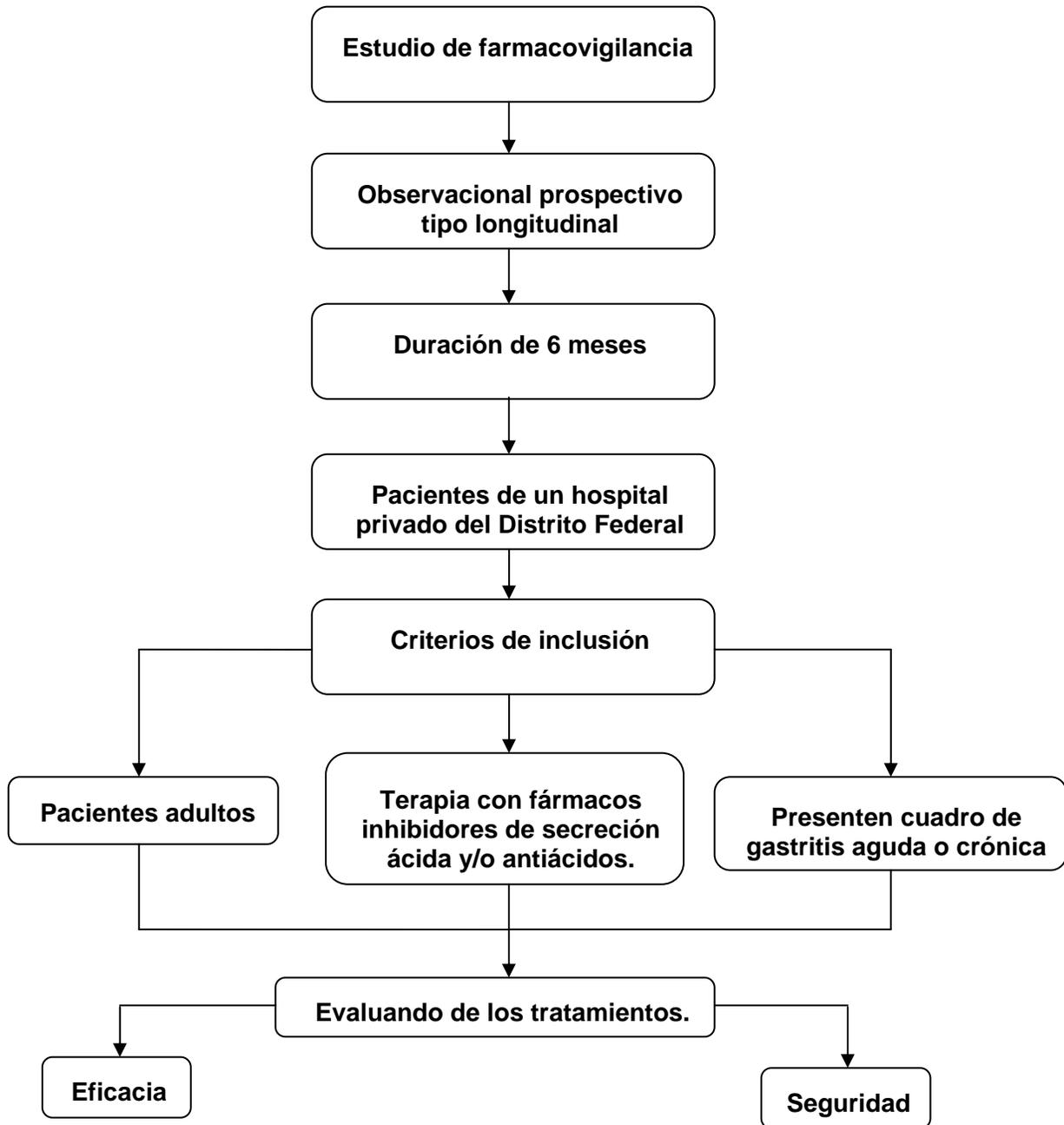
Como resultados esperamos conocer las terapias para el control de la gastritis más eficaces, más seguras y cuando se observe algún riesgo analizar el tipo de reacción adversa, interacción farmacológica y problemas relacionados con medicamentos que se esté presentando, detectando los que presentan mayor riesgo para el paciente.

A los resultados obtenidos se analizaran con estadística descriptiva mediante análisis de frecuencias.

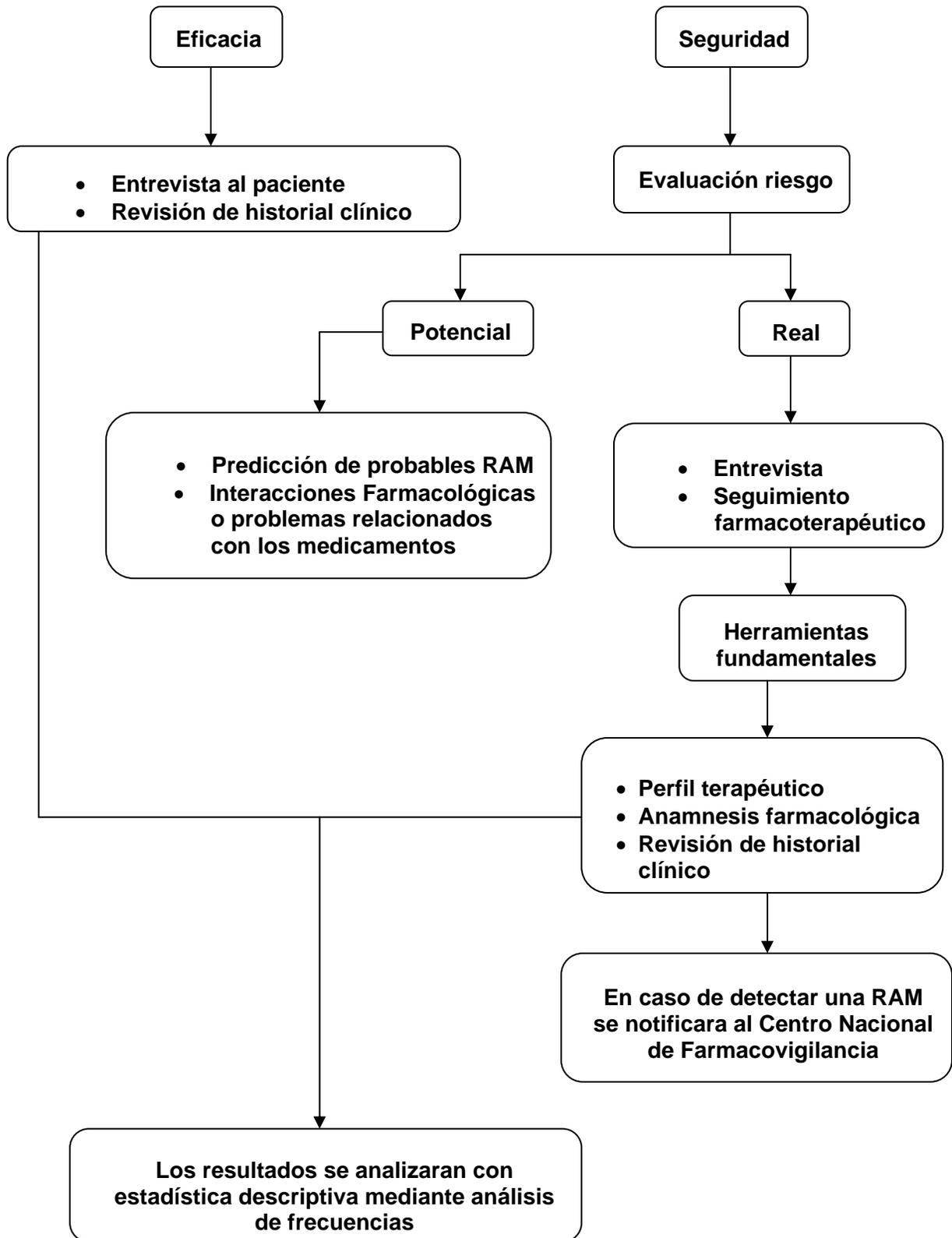
Es importante hacer notar que este tipo de estudios clínicos farmacéuticos deben de realizarse de manera constante y permanente, por lo tanto el que yo realice será solo una parte del estudio que la farmacia del hospital deba realizar como estudio permanente.



**Diagrama de flujo**



Continúa en la página siguiente

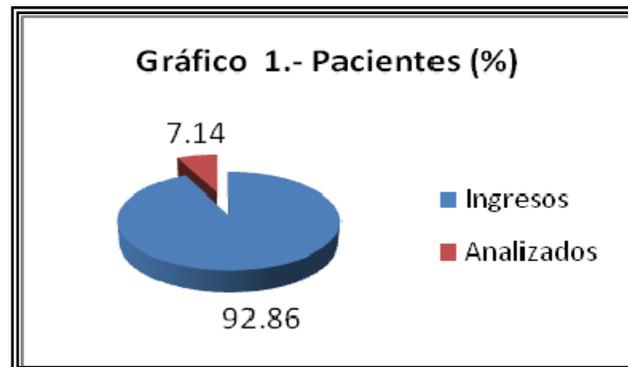




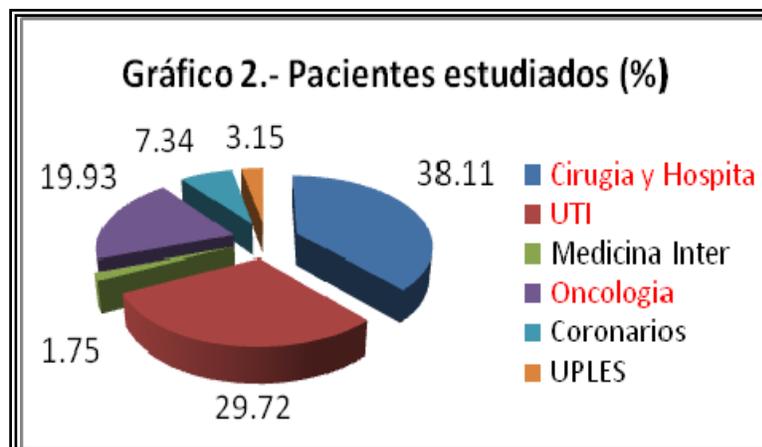
## 5 Resultados.

Se llevó a cabo un estudio de farmacovigilancia en pacientes que consumen como parte de la terapia fármacos inhibidores de la secreción gástrica o inhibidores de la bomba de protones, dicho estudio se realizó mediante la revisión de la historia clínica, teniendo una duración de 6 meses.

El estudio se llevó a cabo en un hospital privado del Distrito Federal, en el cual se analizaron 6 servicios: cirugía y hospitalización, oncología, medicina interna, coronarios, UTI y UPLE's; de estos se tuvieron 4004 ingresos totales de los cuales se estudiaron 287 que cumplían nuestros criterios de inclusión, representando un 7.14% (como se observa en el gráfico 1).

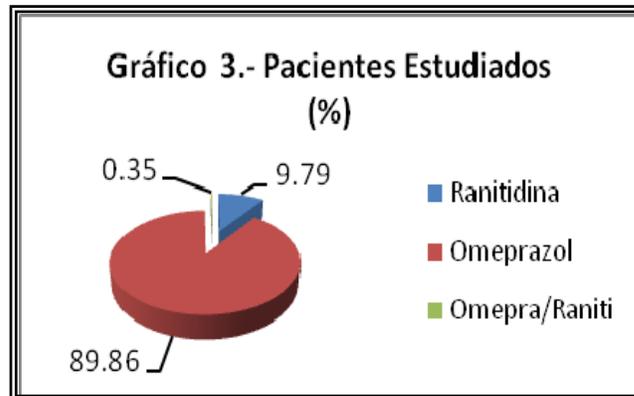


De los pacientes estudiados se puede observar que los servicios de cirugía y hospitalización, UTI y oncología tienen una mayor población, comparado con los demás servicios, siendo la de mayor población cirugía y hospitalización (ver gráfico 2).

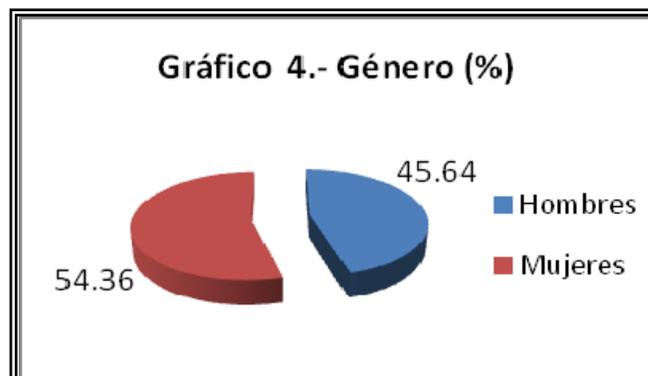




En el estudio no se realizó entrevista con el paciente esto es por políticas del hospital así que solo se realizó el perfil terapéutico de cada paciente, evaluando los que tenían indicación de ranitidina y omeprazol en su terapia, de los 287 pacientes estudiados, 258 tenían omeprazol y 28 ranitidina, representando el 89.86% y 9.79% respectivamente, cabe mencionar que solo un paciente tuvo los dos medicamentos en su terapia (0.34%). (Ver gráfico 3).



Los resultados por género indican que de 287 pacientes 131 son hombres (45.64%) y 156 mujeres (54.36%) siendo el género femenino el que prevalece en este estudio (ver gráfico 4).

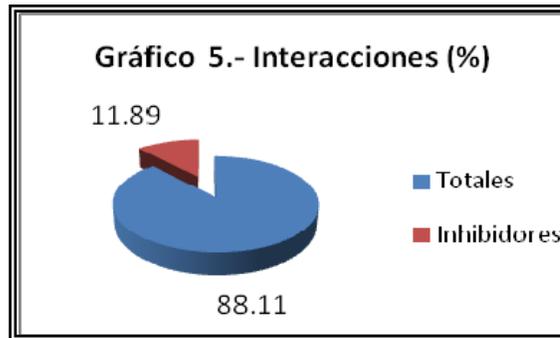


Se evaluaron interacciones: fármaco/fármaco, fármaco/alimento, fármaco/etanol y fármaco/resultados de laboratorio; se encontraron en total 3474 interacciones de las cuales 413 (11.88%) son de los fármacos de interés. (Ver tabla 1).

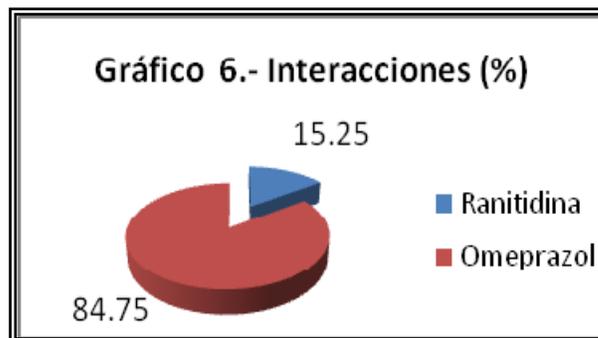


Area	Totales				Inhibidores	
	Interacciones totales					
	F/F	F/A	F/OH	F/R.LAB	Ranitidina	Omeprazol
Area	93	231	123	585	21	110
Cirugia y Hospita	446	356	164	531	2	139
UTI	9	12	8	15	0	5
Medicina Inter	57	93	54	263	37	45
Oncologia	119	72	31	118	3	36
Coronarios	25	26	10	33	0	15
UPLES	749	790	390	1545	63	350
Total	3474				413	
%	21.56	22.74	11.23	44.47	15.25	84.75
	88.11				11.89	

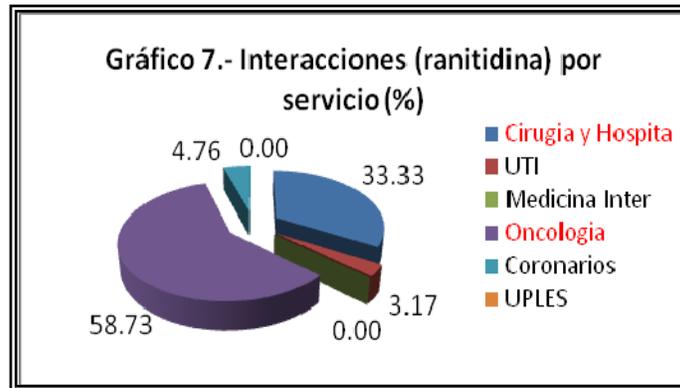
Tabla 1.- se pueden observar las interacciones por servicio estudiado y compararlas con la cantidad de los medicamentos de interés.



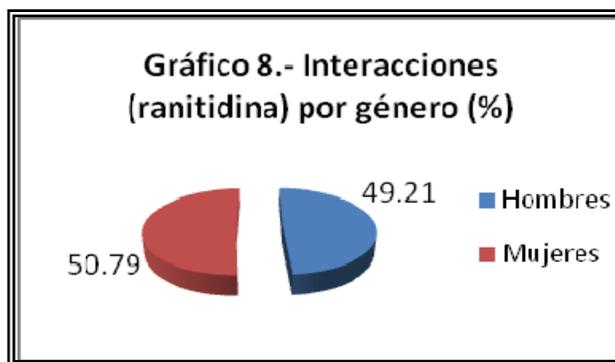
Las interacciones farmacológicas de interés representan el 11.88 % de las interacciones totales (ver gráfico 5), de este 11.88% corresponden a ranitidina y omeprazol encontrándose 350 (84.74%) contra 63 respectivamente, este ultimo solo representa el 15.25% (ver gráfico 6).



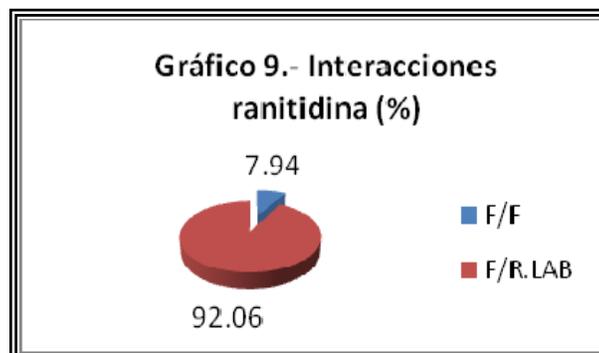
De las interacciones con ranitidina, los servicios que presentan más son: oncología seguido de cirugía; medicina interna y UPLE's no tuvieron presencia de interacciones. (Ver gráfico 7)



De las 63 interacciones presentes el género masculino mostró 31 (49.20%) y el femenino 32 (50.79%) (Ver gráfico 8).



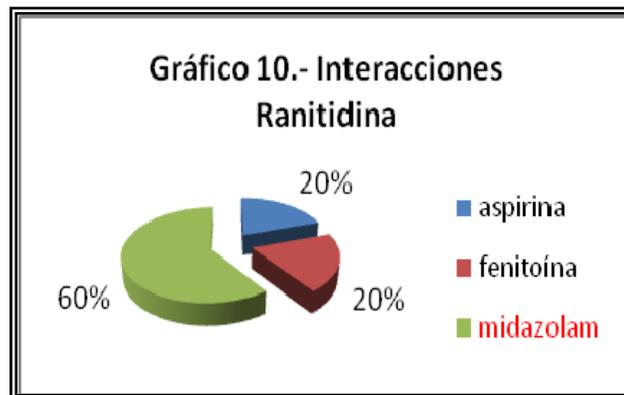
Los resultados muestran, que las interacciones que se presentan son fármaco/fármaco (F/F) Y fármaco/resultados de laboratorio (F/R.LAB), observándose 5 (7.94%) y 58 (92.06%) veces respectivamente. (Ver gráfico 9).



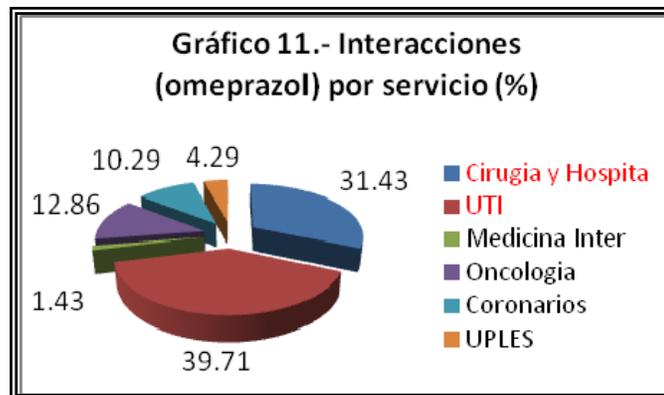
Las interacciones F/F solo se presentaron con tres medicamentos: aspirina, fenitoína y midazolam, este último presentándose con mayor frecuencia que los otros dos (ver gráfico 10), mientras que las interacciones F/R.LAB se presentaron dos: 1) puede dar lugar a resultados falsos positivos de de proteínas en orina utilizando Multistix (R) por mecanismo aun desconocido, 2) puede dar lugar a resultados falsos



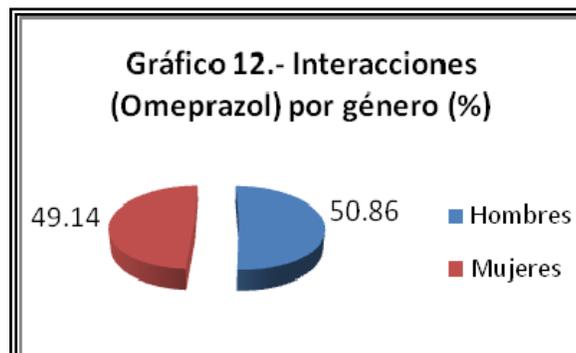
negativos de las pruebas de aliento con  $^{13}\text{C}$ -urea debido a la supresión de *Helicobacter pylori*. Las dos interacciones las presenta ranitidina.



Las interacciones con omeprazol se presentan con más frecuencia en UTI, seguido de cirugía, mostrándose en menor proporción los de medicina interna y UPLE's (ver gráfico 11).

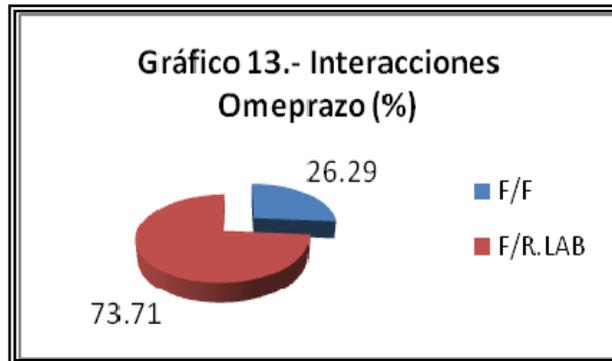


Al igual que con ranitidina se tomó en cuenta el género que mostraba más interacciones, observándose que el masculino presenta más interacciones que el femenino (ver gráfico 12), esta diferencia no es tan grande al igual que con ranitidina ya que solo la diferencia es de aproximadamente el 1%.

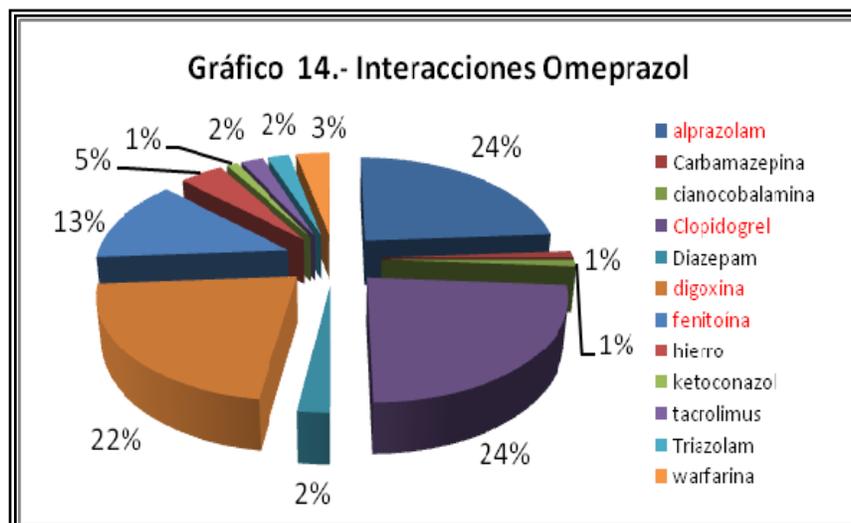




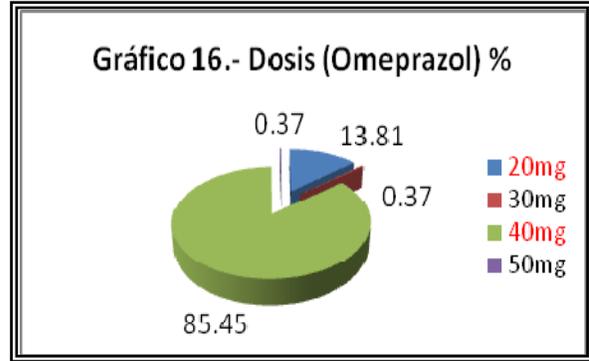
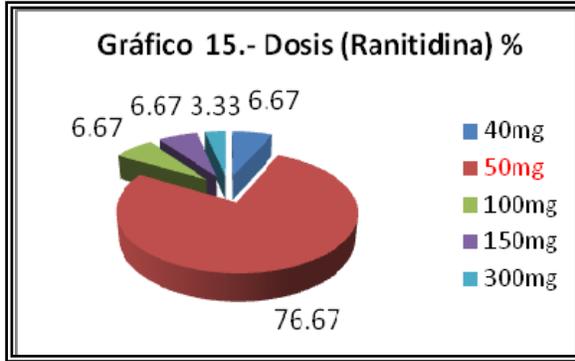
Las interacciones que se presentan son (al igual que ranitidina) F/F y F/R.LAB, en cantidad de 92 (26.28%) y 258 (73.71%) veces, respectivamente (ver gráfico 13), la diferencia es más grande que con ranitidina.



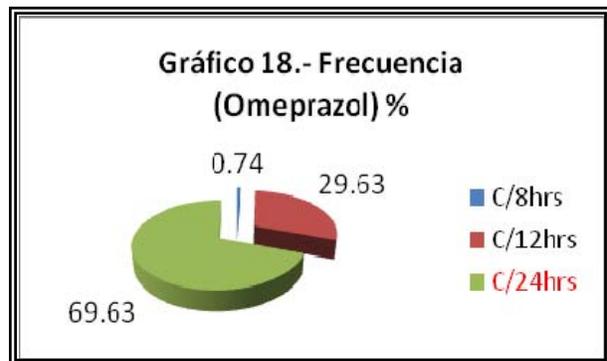
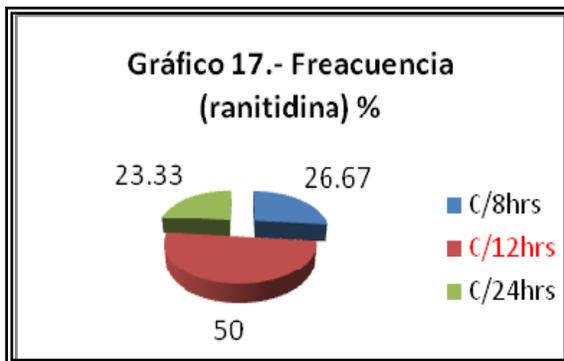
Las interacciones F/F se dieron con varios medicamentos (más que con ranitidina), 12 para ser preciso, los que se presentan con mayor frecuencia son: Alprazolam, clopidogrel (estos dos en cantidades iguales), digoxina y fenitoína (ver gráfico 14); en el caso de las interacciones en resultados de laboratorio solo se presentó una, ésta es: Omeprazol puede dar lugar a resultados falsos negativos de las pruebas de aliento con 13C-urea debido a la supresión de *Helicobacter pylori*; ésta al igual que la de ranitidina se presentan en todos los casos.



Se realizó un análisis de dosis y frecuencia de administración de los dos medicamentos; para la ranitidina se encontró que la dosis más utilizada en las áreas de estudio es la de 50 mg, mientras que para el omeprazol es de 40 mg (ver gráfico 15 y 16).



Para la frecuencia de administración, se encontró que la más utilizada, en el caso de la ranitidina es de C/12Hrs; mientras que para la de omeprazol es de C/24Hrs, este análisis fue hecho con cada área, observando que en el caso de cirugía la frecuencia de administración para el omeprazol se acercan mucho la de C/12 y C/24Hrs. (ver gráfico 17 y 18)



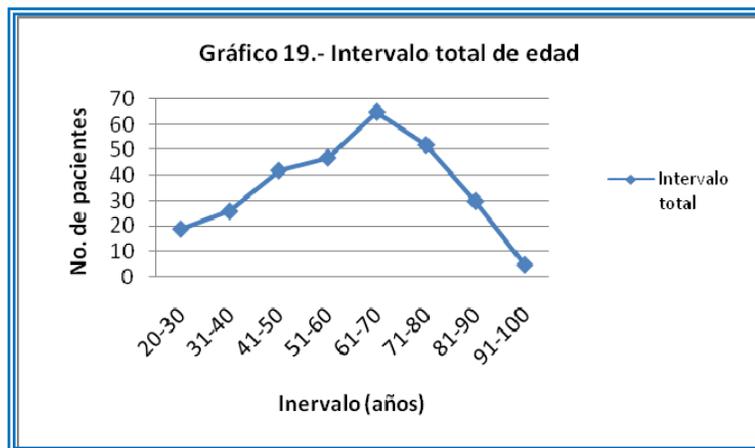
De los 286 pacientes en estudio solo 68 (23.78%) presentaron patologías gástricas o asociadas, los demás pacientes solo tomaron ranitidina y omeprazol como prevención o control de alguna molestia; los padecimientos que se presentaron en mayor proporción fue ERGE con 47.06% (Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico), seguida por gastritis, sangrado de tubo digestivo y NISSEN (todos con 11.76%) (Ver tabla 2). De estos padecimientos se analizaron las diferentes dosis indicadas para cada paciente, mostrando que para omeprazol la más utilizada es 40mg y ranitidina 50mg, al igual que para cada padecimiento



Padecimientos totales	%	OMEPRAZOL		RANITIDINA		
		20mg	40mg	40mg	50mg	
ERGE	32	47.06	1	30	0	1
Gastritis	8	11.76	0	7	0	1
Sangrado tubo digestivo	8	11.76	0	8	0	0
NISSEN	8	11.76	0	8	0	0
CANCER DE COLON	3	4.41	0	3	0	0
Perforación gástrica	2	2.94	0	2	0	0
CANCER GASTRICO	4	5.88	1	3	0	0
DILATACIÓN GASTRICA AGUDA A DESCARTAR LESIÓN OBSTRUCTIVA	1	1.47	0	1	0	0
SINDROME ACIDO PEPTICO	1	1.47	0	1	0	0
CA de duodeno, colocación de MCP	1	1.47	0	1	0	0
<b>Total</b>	<b>68</b>					
<b>%</b>	<b>23.78</b>					

Tabla 2.- se puede observar que el padecimiento más común es el ERGE, mientras que la gastritis junto con el sangrado de tubo digestivo está por debajo en segundo lugar. Además de las diferentes dosis utilizadas para cada padecimiento observándose que la dosis de 40mg (omeprazol) y 50mg (ranitidina) son las más utilizadas.

Por último se analizó la edad, para esto se tomaron intervalos de 10 en 10 años, teniendo así el inicio de 20 años y el término de 100 años, de esta manera se fueron agrupando a los pacientes en cada intervalo para tener un valor que indique qué edad es la que más se atiende, para ésto se encontró que la media de la edad es de 64.7 años, mientras que gráficamente se puede observa que la edad que más frecuentemente se presenta es de 65 años. (Ver gráfico 19).





## 6 Análisis de resultados.

La terapia farmacológica tiene como objeto la obtención de resultados clínicos positivos, la mejora de la calidad de vida y, especialmente el grado de satisfacción del paciente con el tratamiento recibido.

La muestra de pacientes para el estudio de farmacovigilancia se obtuvo de 6 servicios [cirugía y hospitalización, oncología, medicina interna, coronarios, unidad de terapia intensiva (UTI) y unidad de prolongados (UPLE's)] del hospital los cuales del total (4004) de los ingresos solo se analizó el 7.14% (287), de los pacientes analizados el servicio que presentó más número fue el de cirugía (38.11%), UTI (29.72%) y oncología (19.93%). Más de la mitad de los pacientes analizados tenían indicado en su terapia omeprazol (89.86%), mientras que ranitidina solo se presentaba en 9.79%, en todo el estudio solo un paciente presentó la indicación de ranitidina y omeprazol, este representó el 0.35%. Del total los pacientes, más de la mitad eran del género femenino, 156 (54.55%) y solo 131 hombres (45.80%).

Uno de los objetivos de este estudio es evaluar las interacciones farmacológicas existentes, estas interacciones se deben a la presencia de un efecto farmacológico, terapéutico o tóxico de intensidad mayor o menor a la habitual debido a la acción simultánea de un fármaco sobre otro.

La polimedición es uno de los mayores problemas con los que se enfrenta el clínico, en el contexto de un sistema sanitario moderno, en el cual se ha pasado de un solo médico responsable de un paciente y su medicación a las especialidades y subespecialidades en las que los pacientes pueden recibir medicaciones distintas prescritas por varios médicos; además debido a la automedicación (práctica ampliamente arraigada) y a que en la actualidad el paciente dispone de un amplio espectro de fármacos, aumenta su consumo y por ende los efectos adversos que inciden directa o indirectamente en la salud ocasionando que las interacciones sean fácilmente interpretadas como una manifestación de enfermedad; una complicación en el tratamiento por una interacción farmacológica implica un cambio en uno de los medicamentos ( dosis o tipo de medicamento) o la suspensión de uno; en vista que la administración de medicamentos por vía intravenosa (i.v.) constituye una de las prácticas más frecuentes en el medio hospitalario; y dado que en el presente trabajo se



encontró que a todos los pacientes se les administraron los medicamentos por vía i.v hace más probable la aparición de una interacción farmacológica complicando así la terapia del paciente y por consecuencia su recuperación, de hecho, no menos del 30% de la totalidad de los pacientes ingresados en un hospital general reciben, en algún momento de su estancia, tratamiento intravenoso<sup>32</sup>, en el presente trabajo se encontraron 3474 interacciones totales (ver tabla 1), de las cuales, las provocadas por ranitidina y omeprazol fueron 413 (11.89%). Las interacciones que presentó omeprazol fueron 350 (84.75%), estas superan por mucho a las presentadas por la ranitidina: 63 (15.25%).

Se analizaron por separado las interacciones que presentaron omeprazol y ranitidina. De los diferentes servicios estudiados se encontró (para ranitidina) que UPLE's (unidad de prolongados) y medicina interna no presentaron interacciones esto es porque no se prescribió ranitidina a los pacientes en el periodo de estudio. La frecuente detección de interacciones medicamentosas, está en relación al número de fármacos administrados, lo que hace dicha posibilidad ilimitada, aunado a la falta de dominio médico en cuanto a las propiedades farmacológicas y a sus interacciones con él a fin de una aplicación terapéutica adecuada, en diversos hospitales americanos como el Johns Hopkins por ejemplo se administra un promedio de 8 medicamentos distintos a cada paciente<sup>39</sup> en concordancia con nuestros resultados donde obtuvimos un promedio de 10 medicamentos por paciente hospitalizado; mientras más grave este el paciente más fármacos le son administrados, por lo tanto, dependiendo el diagnóstico del paciente es el número de medicamentos en su terapia, pero también implica, que, aparte del diagnóstico principal también los haya secundarios, esto complica más una terapia, pues no solo se administra medicamento para un padecimiento, sino, ahora para otros, también se encontró que en el servicio en que más interacciones hay por parte de la ranitidina es en oncología (58.73%) y en cirugía (33.33%), el servicio de oncología es uno en donde se indican mas medicamentos a un paciente de aquí que ranitidina tenga más interacciones en este servicio, de las interacciones presentes con ranitidina se analizaron por género, observándose que el género masculino tenía 31 (49.21%) interacciones, mientras que el género femenino mostró 32 (50.79%), se observa claramente que por el género no se puede encontrar una diferencia



significativa en cuanto a la presencia de interacciones ya que estas se muestran con una diferencia mínima. Las interacciones se analizaron por separado en 4 grupos: fármaco/fármaco (F/F), fármaco/alimento (F/A), fármaco/etanol (F/OH) y fármaco/resultados de laboratorio (F/R.LAB); para ranitidina no se encontraron interacciones (F/A Y F/OH), solo se encontraron de F/F: 5 (7.94%) y F/R.LAB: 58 (92.06%). Las interacciones F/F que se dieron en el intervalo de estudio, fueron con aspirina, fenitoína y midazolam, este último presentándose con mayor frecuencia (60%) que los otros dos; el efecto que causa en fenitoína es incrementar las concentraciones de la misma provocando toxicidad por fenitoína, aunque la interacción es de nivel menor, si se administra por tiempos largos se tiene que estar vigilando niveles de fenitoína, en este caso la administración no fue prolongada; en el caso de la interacción con aspirina el efecto es disminuir los niveles plasmáticos de salicilatos y baja la acción antiagregante plaquetaria, aunque también la interacción es menor, se tiene que tomar en cuenta la causa de la medicación de la aspirina, en el caso presente se administró con un horario diferente; y por último la interacción que más se presentó, fue con el midazolam, el resultado de esta interacción es aumentar la biodisponibilidad del midazolam (sedación y confusión), clínicamente es poco probable la presencia de un efecto adverso de esta interacción, por lo tanto no se requiere ajustar la dosis del midazolam, en el perfil revisado ranitidina y midazolam se administraban a diferentes tiempos, se recomienda monitorear al paciente para evitar posibles caídas.

En el caso de la interacción de la ranitidina con los resultados de laboratorio se presentaron dos, la primera: Ranitidina puede dar lugar a falsos resultados positivos en orina de proteínas, utilizando Multistix (R) por mecanismo desconocido, esta interacción está clasificada como menor; la segunda interacción es que ranitidina puede dar lugar a resultados falsos negativos de las pruebas del aliento con  $^{13}\text{C}$ -urea debido a la supresión de *Helicobacter pylori*, como se sabe la prueba ya mencionada se fundamenta en la ureasa producida por parte de *H. pylori* para la hidrólisis de urea previamente marcada con el isótopo  $^{13}\text{C}$ , esta prueba se utiliza para diagnosticar infección por *H. pylori*. Esta bacteria afecta al 50 % de la población mundial<sup>38</sup>, ha sido identificada como el agente causal de la úlcera péptica y se ha clasificado además



como carcinógeno tipo I, de ahí la importancia de un falso negativo de la prueba mencionada anteriormente.

En cuanto a las interacciones presentados por el omeprazol se tiene más variedad ya que el omeprazol es más utilizado en los diferentes servicios del hospital, como ya se ha mencionado entre más grave o padecimientos tenga el paciente más medicamentos en su terapia y por lo tanto presenta más interacciones, omeprazol presentó más interacciones en UTI (39.71%) y cirugía (31.43%), siendo UTI el servicio que más medicamentos se indican por paciente (13 medicamentos), esto indica una mayor probabilidad de aparecer interacciones adversas.

Al igual que con las interacciones presentes con ranitidina, también, se analizó por género las mostradas con omeprazol, pero no se obtiene una diferencia significativa ya que el género masculino presenta solo 50.86% (178) y el femenino 49.14% (172). Dichas interacciones, se analizaron por separado en 4 grupos (al igual que ranitidina): F/F, F/A, F/OH y F/R.LAB; pero solo se presentaron en dos grupos F/F 92 (26.28%) y F/R.LAB 258 (73.71%). La interacción de omeprazol y resultados de laboratorio es (al igual que con ranitidina) que puede dar lugar a resultados falsos negativos de las pruebas del aliento con <sup>13</sup>C-urea debido a la supresión de *Helicobacter pylori*, explicado anteriormente la importancia de esta prueba en pacientes que padecen algún trastorno gastrointestinal asociado con *H. pylori*.

Las interacciones presentes de omeprazol con otros fármacos, la que más se presentó fue con alprazolam y clopidogrel; en el primer caso, el omeprazol causa toxicidad por benzodiazepinas, esta interacción es considerada moderada por lo que debe ser tomada en cuenta; una toxicidad por benzodiazepinas implica: depresión del SNC, ataxia y letargo; por lo tanto si se van a administrar estos dos fármacos, deberá observarse los signos del pacientes. En el caso de omeprazol y clopidogrel, el mes de enero del 2009 la FDA emitió un comunicado sobre un problema de seguridad del clopidogrel<sup>40</sup>. En él se alertaba sobre una disminución de la efectividad del clopidogrel en determinadas circunstancias. Esta disminución podría ser debida a varias causas, una de ellas genética, pero también a efectos de otros fármacos que compiten por la misma vía metabólica. Así, hay datos que indican que el omeprazol podría interferir con la eficacia del clopidogrel disminuyéndola. El comunicado recomendaba la



reevaluación de la necesidad de iniciar o continuar el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) a pacientes tratados con clopidogrel mientras no se dispongan de más datos; el clopidogrel está indicado en problemas de síndrome coronario agudo, como antiagregante plaquetario y en intervención coronaria percutánea, por lo que esta interacción ha sido calificada como grave dado que puede resultar en incremento del riesgo de trombosis. Se recomienda monitoreo de agregación plaquetaria.

Otro fármaco que también interactúa con el omeprazol y que además es considerado de alto riesgo es la digoxina, indicado en padecimientos como: insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia cardíaca en pacientes seniles con signos o no de insuficiencia renal o asociada con taquicardia, aleteo auricular, descompensación cardíaca en niños. Para el manejo de este medicamento se necesita revisar constantemente niveles de digoxina en sangre ya que valores elevados pueden complicar el estado de salud del paciente; el resultado de la interacción de digoxina con el omeprazol es una toxicidad por digoxina debido al aumento de la absorción de la digoxina, en administración conjunta, se observa una mayor biodisponibilidad del inotrópico, se recomienda control de síntomas y niveles séricos de la digoxina y eventual ajuste de dosis. Esta interacción se observó con más frecuencia en el servicio de UTI. Otro fármaco que no presentó demasiadas interacciones con el omeprazol, pero que se encuentra después de la digoxina es la fenitoína, indicado en padecimientos como: Anticonvulsivante, tratamiento de la neuralgia trigeminal, arritmias por toxicidad digitalica, arritmias ventriculares resistentes a la lidocaína, síndrome de QT alargado congénito y arritmias ventriculares después de cirugía por cardiopatía congénita; el resultado de esta interacción es: Por mecanismo desconocido, puede elevarse la concentración sérica de la fenitoína con aumento del riesgo de toxicidad (ataxia, hiperreflexia, nistagmus). Se recomienda control de síntomas, de los niveles plasmáticos y eventual ajuste de dosis de la fenitoína.

Otros fármacos que presentaron interacciones con el omeprazol son: carbamazepina (al inhibirse el metabolismo de la carbamazepina, por acción del omeprazol, puede aumentar la concentración sérica con riesgo de toxicidad (ataxia, nistagmus). Monitorear los niveles y ajuste de dosis de la carbamazepina),



cianocobalamina (por alteración del pH gástrico, puede observarse una disminución en la absorción de la cianocobalamina (90%). Se recomienda, en uso conjunto, cambiar la ruta de administración de cianocobalamina o eventualmente asociar a otro fármaco inhibidor ácido), diazepam (por enlentecimiento del metabolismo y clearance del diazepam, se observa un aumento en el riesgo de toxicidad (depresión del SNC, ataxia, letargo). Se recomienda monitoreo de síntomas y ajuste de dosis de la benzodiacepina), hierro (al aumentar el pH gástrico, por efecto del omeprazol, puede reducirse la absorción del hierro, generando una menor biodisponibilidad, con menor eficacia terapéutica del hierro. Se recomienda control de efectividad del hierro y eventual ajuste de dosis), ketoconazol (al aumentar el pH gástrico, por efecto del omeprazol, puede disminuirse la solubilidad del ketoconazol, generando una menor biodisponibilidad, con menor eficacia terapéutica. Se recomienda control de la efectividad del ketoconazol, y eventual ajuste de dosis), tacrolimus (por inhibición del citocromo P4503A4 por el omeprazol, puede elevarse la concentración sérica del tacrolimus con riesgo de toxicidad. Se recomienda control de los niveles séricos del tacrolimus y ajuste de dosis), triazolam (por enlentecimiento del metabolismo y clearance del triazolam, se observa un aumento en el riesgo de toxicidad (depresión del SNC, ataxia, letargo). Se recomienda monitoreo de síntomas y ajuste de dosis del hipnótico) y warfarina (por disminución del metabolismo de la warfarina puede observarse un aumento del riesgo de toxicidad (sangrado). Se recomienda control con tiempo de tromboplastina o RIN (razón internacional normalizada del tiempo de tromboplastina) y ajuste de dosis. Todos estos fármacos presentaron menor número de interacciones con el omeprazol, en comparación el omeprazol presenta mucho más interacciones que la ranitidina.

En la actualidad el omeprazol es considerado como la mejor opción para una profilaxis y/o tratamiento de enfermedades acido-pépticas, las dosis e intervalos de medicación cambian dependiendo la vía de administración y el padecimiento, para profilaxis se encontró que (en el caso de omeprazol) es de 20mg/24h ya sea oral o IV para bajar la secreción acida, en la actualidad se indica a 40mg/24h IV para profilaxis en tratamiento con AINEs, en el caso de los pacientes estudiados se encontró que a 229 pacientes (85.45%, ver grafico 16) totales se les administro una dosis de



40mg/24h, de estos solo 64 (27.95%) tenían un padecimiento gastrointestinal, mientras que para la dosis de 20mg/24h el total son 37 pacientes (13.81%), de este total solo 2 (5.41%), tenían algún padecimiento gástrico, con esto se hace notar que el omeprazol es más utilizado en el ámbito hospitalario como profiláctico.

La ERGE (enfermedad por reflujo gastroesofágico) que es la condición que aparece cuando el reflujo del contenido del estómago produce síntomas molestos y/o complicaciones (definición aprobada en el Consenso Internacional con sede en Montreal)<sup>41</sup> es un problema de salud frecuente en el mundo; según una RS (revisión sistemática) y teniendo en cuenta como definición la presencia de pirosis y/o regurgitación al menos una vez por semana, la prevalencia de ERGE en América del Norte (19,8-20%) y Europa (9,8-18%) es similar, aunque posiblemente sea inferior en los países del sur de Europa. En los países asiáticos la prevalencia es menor (2,5-4,8%). Cuando se tiene en cuenta sólo la pirosis las diferencias son mayores (prevalencias de 13,2-27% en América del Norte y de 7,7-15% en Europa) y desaparecen cuando sólo se tiene en cuenta la regurgitación (prevalencias de 6,3-16% en América del Norte y 6,6-15% en Europa)<sup>41</sup>.

Los antagonistas de receptores de histamina (AH<sub>2</sub>) solos o asociados a medicamentos utilizados para mejorar el tránsito intestinal, mejorando la velocidad de vaciado y la función de los esfínteres (procinéticos) están indicados especialmente en el control de pacientes con ERGE leve. Con las dosis estándar (V.O. 150mg; I.V. 50mg) de AH<sub>2</sub> se controla la sintomatología (pirosis) del 40-80% de los pacientes y se curan el 40-70% de los casos de esofagitis leves, el 20-60% de los casos moderados y sólo el 10-40% de los casos severos. Mejores resultados se obtienen incrementando 2-4 veces la dosis o utilizando omeprazol, que con 20 mg/día cura el 80-100% de casos leves y moderados y el 60-80% de casos severos, incrementándose esta respuesta al 80-100% con dosis de 40-60 mg/día. Es evidente que, sin abandonar totalmente los AH<sub>2</sub>, el tratamiento con IBP es la mejor elección en la mayoría de los pacientes con ERGE y esofagitis<sup>42</sup>.

En el estudio presente se observa que 68 pacientes el 47.06% presenta la ERGE con más frecuencia teniendo 32 pacientes, de estos, 30 tienen la dosis de 40mg, estando dentro del intervalo de dosificación, dichos pacientes no están hospitalizados



más de 5 días observándose una recuperación rápida. En el caso del paciente que es tratado con una dosis de 20mg para 48hrs. se observó que esta indicación es después de un tratamiento por dos días con 40mg para 48hrs. entonces se observa que la valoración del paciente presenta una rápida recuperación. En el caso del paciente atendido con ranitidina la dosis es de 50mg I.V. fue dado de alta a los dos días indicando una recuperación, dicha dosificación también se encuentra dentro del intervalo recomendado de dosificación para la ERGE.

En condiciones normales la secreción ácida gástrica está regulada por vías tanto centrales como periféricas, que engloban mecanismos nerviosos, neuroendócrinos, endócrinos, paracrinos e incluso autocrinos, dependientes de la síntesis y secreción de péptidos y otros factores químicos de regulación. El equilibrio entre estos sistemas resulta en los patrones normales de secreción gástrica que se observan en los animales o en la especie humana.

Cuantitativamente, los patrones normales de secreción ácida dependen del balance entre sistemas estimulantes (principalmente los sistemas gastrina-histamina y colinérgico) e inhibitorios (dependientes principalmente de la hormona somatostatina). La gastritis es ocasionada por un desequilibrio de los sistemas estimulantes e inhibitorios, las dosis son dependientes de los grados de gastritis pero un intervalo general es de 15-30mg/24hrs de omeprazol demostrando una recuperación óptima; y de ranitidina de 150-300mg o 50mg/24hrs, en los resultados analizados se observa que el omeprazol se administró a dosis de 40mg/24hrs, esta se encuentra aumentada un poco colocándose fuera del intervalo, aunque la duración del tratamiento fue no más de 3 días y la recomendada es para 4 semanas<sup>44</sup>, en el caso de la ranitidina se administró a una dosis de 50mg/24hrs I.V. esta dosis se encuentra dentro del intervalo recomendado, la estancia en el hospital no fue más de 5 días.

Se denomina hemorragia digestiva a la eliminación de sangre fresca o desnaturalizada a través del vómito o las deposiciones de un paciente.

Los sangrados más frecuentes de localización alta son debidos a esofagitis secundaria a reflujo gastroesofágico, várices de esófago, gastritis hemorrágica, úlcera por estrés, pólipo gástrico, hemangiomas mucoso o submucoso, ulcera gástrica o duodenal, ingestión de cuerpo extraño, duodenitis hemorrágica, ingestión de



medicación irritante, como aspirina, eritromicina, antiinflamatorios no esteroides – AINE- o cualquier otra medicación en pacientes susceptibles.

Frente a antecedentes o sospecha clínica de procesos erosivos o ulcerosos de mucosa digestiva se debe medicar con dosis máximas de medicación inhibidora de la bomba de protones como el omeprazol por vía endovenosa ya que han demostrado suma utilidad en el caso de hemorragia digestiva alta de esta causa<sup>45</sup>.

En el estudio se observó que el medicamento utilizado para este padecimiento es el omeprazol en una dosis de 40mg/24hrs. la dosis máxima de omeprazol por vía oral será de 360mg/día<sup>46</sup>, indicando que para la utilización de administración intravenosa solo en caso de no poder utilizar la vía oral.

La funduplicatura de tipo NISSEN es el tratamiento quirúrgico para la ERGE, intervención que consiste en rodear completamente el esófago abdominal con unos 3 cm de fundus gástrico<sup>49</sup>, que envuelve al esófago como una corbata, creando un mecanismo valvular; este solo se indica cuando ha fracasado el tratamiento farmacológico, síntomas extraesofágicos de difícil control, pacientes con insuficiencia mecánica del esfínter. En este caso el omeprazol se indica en dosis de 40mg/24hrs, debido a la polimedicación después de la cirugía, solo se indica para dos o tres días.

En el caso de cáncer de colon, el omeprazol se administró como profiláctico, esto es porque los tres pacientes con este padecimiento también tenían otros padecimientos relacionados con trastornos hepáticos, revisando su tratamiento se observó que el omeprazol solo estaba como profiláctico.

El cáncer gástrico es la neoplasia más frecuente del tubo digestivo en todo el mundo. El término cáncer se refiere a los adenocarcinomas del estómago, que representan un 95% de los tumores malignos de este órgano<sup>48</sup>.

El tratamiento de este padecimiento se lleva por medio de quimioterapias, pero el tratamiento más efectivo es la cirugía. El omeprazol, indicado para tratamientos largos puede enmascarar los síntomas de este padecimiento, para lo cual si se indica por problemas de ulcera péptica se deben de realizar pruebas cada mes para estar seguro de que no se trata de cáncer gástrico.

De los 4 pacientes estudiados que presentaron un diagnóstico de cáncer gástrico, se les indicó omeprazol en una dosis de 40mg/24hrs; el primero tenía un cuadro de



infección en vía gastrointestinal, con la terapia que se le dio solo se administró omeprazol una sola ocasión por irritabilidad de la terapia. En el caso del segundo paciente se observó que el paciente es tratado desde noviembre del 2008 por inicio de dolor epigástrico, el cual es tratado con pantozol; posteriormente reingresa en enero del 2009 por el diagnóstico de carcinoma gástrico, se trata con Inhibitron, Losec, posteriormente se da Pantozol (ambos con una dosis de 40mg/24hrs.) para su reingreso en febrero y se sigue tratando. Por razones de tiempo del estudio no se puede saber más sobre este paciente dado que su diagnóstico fue en enero y el estudio dio terminó en diciembre del 2008. El tercer paciente se le indicó omeprazol en una dosis de 40mg/24hrs, el paciente se hospitalizó por dolor abdominal así que se le indicó AINEs, entonces el omeprazol solo es como profiláctico para dos días, en el caso del cuarto paciente se le indicó omeprazol 20mg/24hrs. solo para un día porque se cambio por pantozol.

Al analizar las prescripciones por grupos etarios, se observa un uso significativo de los fármacos (ranitidina y omeprazol) a medida que aumenta la edad, los datos muestran como la edad de los pacientes que más se presento es la de 65 años, teniendo un descenso después de esa edad demostrando que ya no se presentaron pacientes con los criterios de estudio.

Estos resultados, además de coincidir con lo descrito en la bibliografía, resultan bastante lógicos ya que al aumentar la edad, se incrementa también la incidencia y prevalencia de enfermedades, las cuales provocan un mayor consumo de medicamentos de forma regular y sostenida. Según la bibliografía, un 75% de las personas mayores de 60 años y un 83% de las mayores de 65 años consumen uno o más fármacos diariamente llegando casi al 98% en residencias geriátricas, donde el consumo medio llega a ser de ocho medicamentos por persona<sup>1</sup>.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son fármacos que poseen un grupo benzimidazólico con elevada afinidad y actividad inhibidora que bloquea la enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa en las células parietales. Al ser de carácter básico, se mantienen en concentración más alta y mantenida en medio ácido. De este modo mantienen la inhibición en condiciones basales y en respuesta a estímulos, incluso en situaciones en que los antagonistas de receptores H<sub>2</sub> y muscarínicos no lo consiguen<sup>37</sup>, por esta razón



son fármacos ampliamente utilizados. En estudios realizados anteriormente se muestra como el omeprazol es el inhibidor de la bomba de protones más utilizado<sup>1</sup>, tanto en el ámbito hospitalario como extrahospitalario. En el presente estudio no se analizó cual era el inhibidor de la bomba de protones más utilizado pero cabe mencionar que el uso de pantoprazol es creciente sobre el omeprazol, revisando la bibliografía, se encuentran diferencias farmacocinéticas (ver anexo 1), mostrando que el pantoprazol es más efectivo presentando menos reacciones adversas que el omeprazol, en la actualidad se ha observado un sinnúmero de publicidad sobre estos dos inhibidores, sin entender que cada medicamento se administra por la dificultad del padecimiento de esta manera muchas personas solo consumen el producto que más se promociona en la televisión y no por la necesidad, revisando otros estudios realizados se observa cómo estos inhibidores en conjunto con los antagonistas de los receptores de H<sub>2</sub> son utilizados incorrectamente (la frecuencia y dosis) tanto por los pacientes como por los mismos médicos<sup>37</sup>, por lo mismo es de importancia realizar más estudios sobre el uso de estos medicamentos.



---

## 7 Conclusiones.

- ❖ Se llevó a cabo un estudio de farmacovigilancia mediante la evaluación del historial clínico en el que se analizaron pacientes que tenían terapia inhibidora de secreción gástrica como parte de una terapia relacionada con un trastorno gastrointestinal y como profilaxis.
- ❖ El omeprazol es más utilizado que la ranitidina en el ámbito hospitalario y extrahospitalario, tanto para tratamiento de profilaxis como para un trastorno gastrointestinal.
- ❖ El omeprazol presenta mucho más interacciones que la ranitidina, teniendo en común que para los dos en el área que más se presenta en segundo lugar es cirugía y hospitalización.
- ❖ Ranitidina presentó 5 diferentes interacciones medicamentosas presentándose la de más frecuencia con midazolam, interacciones con resultados de laboratorio solo dos con la misma frecuencia.
- ❖ Omeprazol presentó 12 interacciones medicamentosas diferentes presentándose con más frecuencia con dos fármacos: Alprazolam y clopidogrel, seguido por digoxina y fenitoína, todas estas interacciones clasificadas de moderadas a graves (clopidogrel).
- ❖ Las dosis utilizadas tanto para omeprazol y ranitidina, como profilaxis están dentro del intervalo bibliográfico, sin embargo, la frecuencia del uso de omeprazol debe ser evaluada con más detenimiento ya que primero se debe utilizar ranitidina y en caso que no de resultados óptimos se cambia a un inhibidor de la bomba de protones (omeprazol).



- ❖ El trastorno gastrointestinal que más se presentó es la enfermedad de reflujo gastroesofágico, tratándose con dosis recomendadas de omeprazol (20mg y 40mg) y ranitidina (50mg), demostrando una recuperación óptima la cual fue evaluada por el tiempo de hospitalización corto. Los otros trastornos fueron tratados con dosis recomendadas, excepto por los trastornos de cáncer.
  
- ❖ El cáncer gástrico tuvo 4 pacientes a los cuales 3 de ellos se le indicó omeprazol por causas de profilaxis a causa de otros padecimientos, para el cuarto paciente se trató con omeprazol por trastorno gastrointestinal el cual no dio resultados óptimos y se le diagnosticó cáncer.
  
- ❖ Omeprazol y ranitidina son más utilizados conforme aumenta la edad, teniendo un uso mayor a la edad de 65 años. Confirmándose que a mayor edad más complicación en tratamientos polimedicados.
  
- ❖ La terapia farmacológica tiene como objeto la obtención de resultados clínicos positivos, la mejora de la calidad de vida y, especialmente el grado de satisfacción del paciente con el tratamiento recibido. Omeprazol y ranitidina van a reducir la secreción ácida a nivel gastrointestinal. Las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas van a marcar su utilización.
  
- ❖ Los criterios, protocolos o programas que realice el farmacéutico proporcionan información para la identificación de pacientes que necesiten un cambio de terapia, pero el farmacéutico necesita desplazarse hasta el lugar donde se encuentre el paciente para disponer de información real (entrevista con paciente, familiares y médico, además de evaluación de su historial clínico), ya que la oportunidad para influir en la prescripción y por consiguiente, demostrar resultados óptimos se ve limitado cuando la actuación del farmacéutico se limita al ámbito de la dispensación de medicamentos.



## 8 Anexos

### Anexo 1

#### Porcentaje de curación y propiedades farmacológicas de los fármacos inhibidores de secreción gástrica.

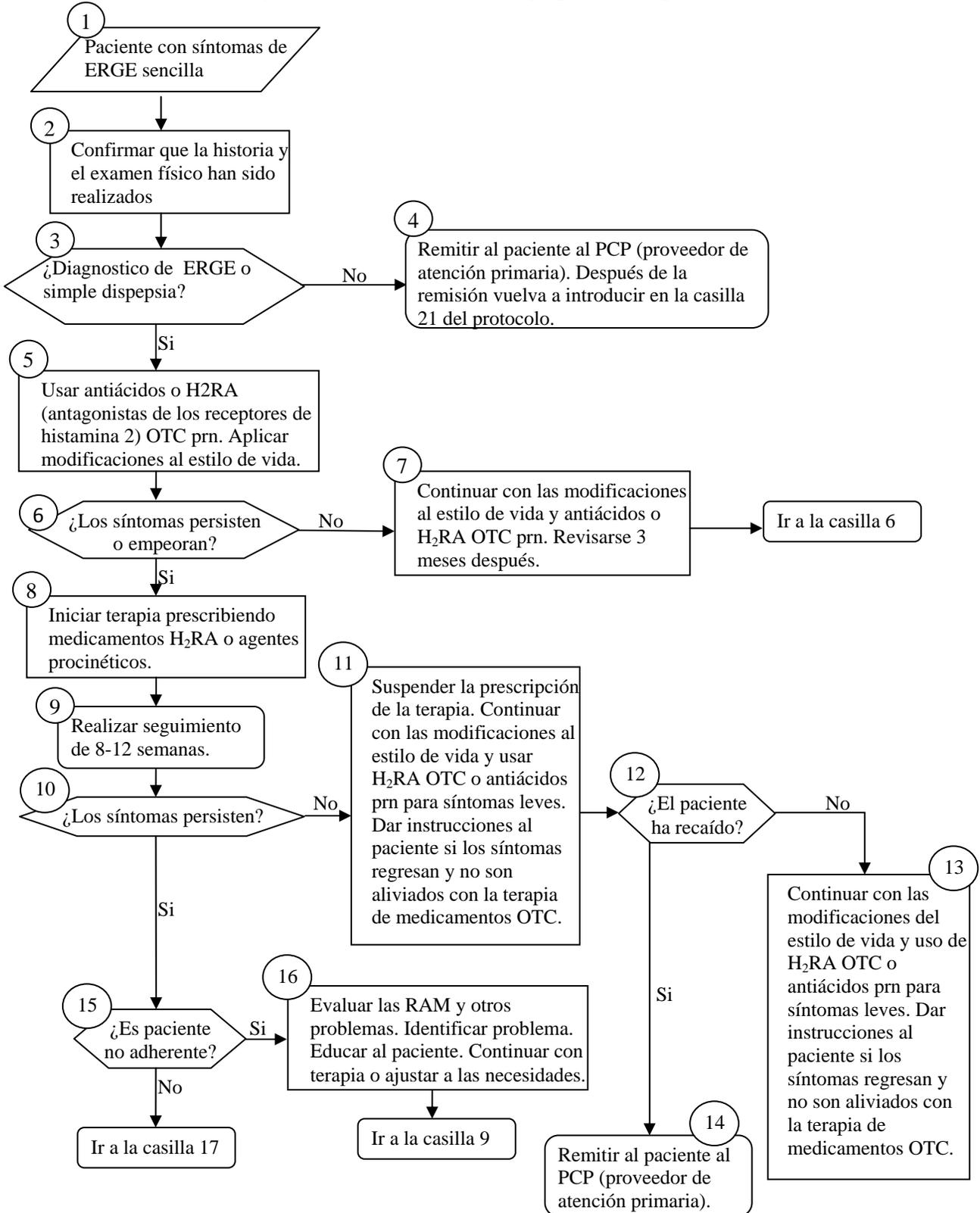
Fármacos	Porcentaje de curación a las 4 semanas
<b>Inhibidores de la bomba de protones</b>	70-80% úlcera gástrica
Omeprazol	85-95% úlcera duodenal
Lansoprazol	
Pantoprazol	
<b>Antihistaminicos H<sub>2</sub></b>	60-70% úlcera gástrica
Cimetidina	70-80% úlcera duodenal
Ranitidina	
Famotidina	
Nizatidina	
Roxatidina	
<b>Protectores de la mucosa</b>	Similar al grupo anterior
Sucralfato	
<b>Prostaglandinas</b>	50-70% úlcera gástrica
Misoprostol	60-80% úlcera duodenal
<b>Sales de bismuto</b>	Como anti H <sub>2</sub>
<b>Acexamato de cinc</b>	Como anti H <sub>2</sub>

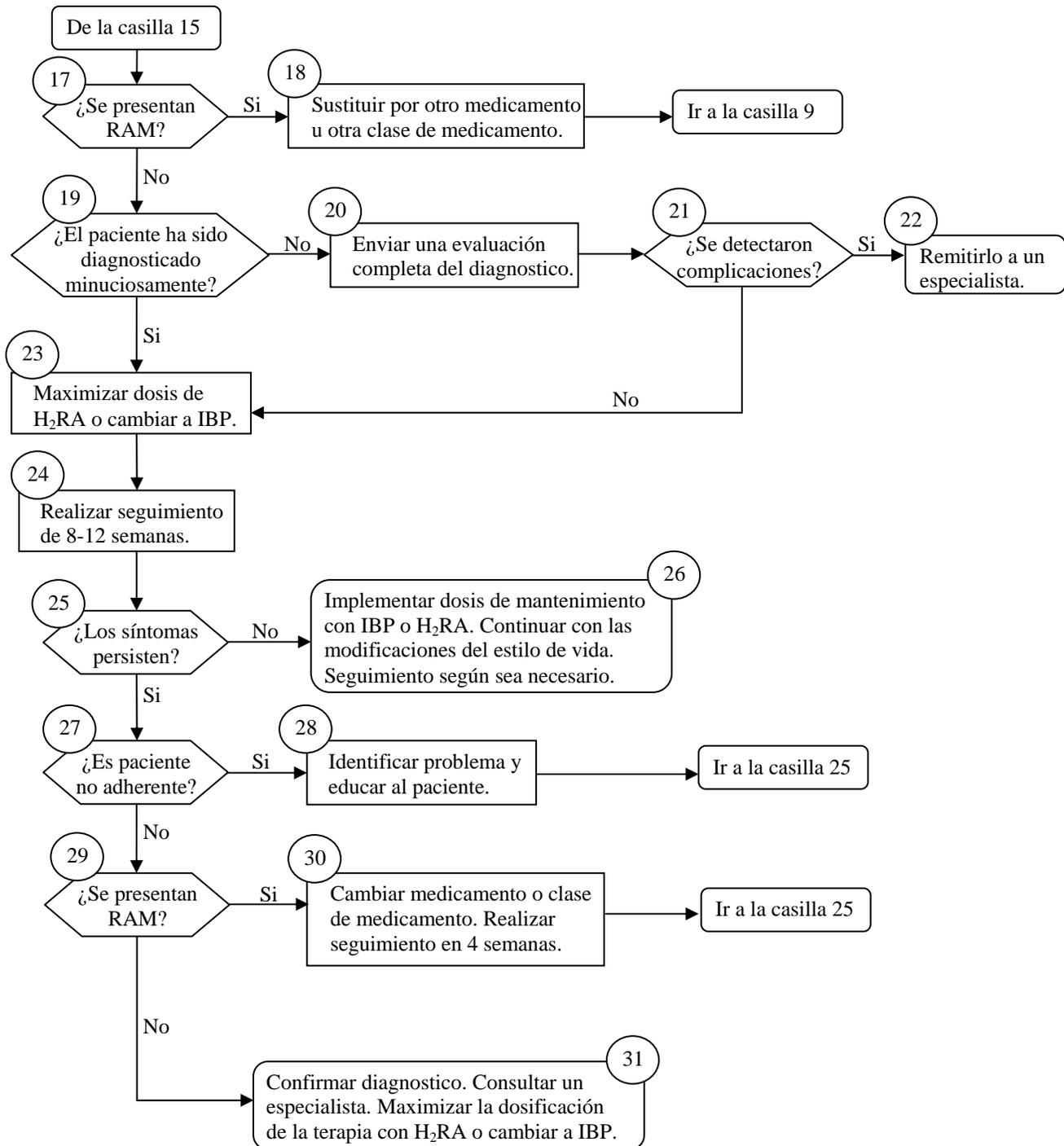
Fármaco	Biodisponibilidad	Fijación a proteínas plasmáticas	Vida media de eliminación	Via administración	Metabolismo	Eliminación
Pantoprazol	77%	98%	2 horas	Oral /IM/EV	Hepático	Orina 80%
Rabeprazol	52%	97%	0,82 horas	Oral	Hepático	Orina 90%
Omeprazol	35-60%	95%	2 horas	Oral/IM/EV	Hepático	Orina 80%
Lansoprazol		97%	0,8-4 horas	Oral	Hepático	Orina 35% Biliar 70%
Cimetidina	70-76% oral 90-100% IM	15-20%	2 horas	Oral/IM/EV	Hepático	Orina 48-75%
Ranitidina	50% oral 90-100% IM	15%	2-3 horas	Oral /IM/EV	Hepático	Orina 70% EV (30% oral)
Famotidina	40-50%	15-20%	2,5-4 horas	Oral/IM/EV	Hepático	Orina 90%
Nizatidina	90%	30-35%	1-2 horas	Oral	Hepático	Orina 90%
Roxatidina	80-90%	5-7%	6 horas	Oral	Hepático	Orina 60%



Anexo 2

Manejo de la enfermedad de reflujo gastroesofágico sencilla<sup>51</sup>.





Este protocolo es una herramienta diseñada para ayudar a los profesionales de la salud tomar decisiones relacionadas con la terapia del paciente. No tiene la intención de sustituir el juicio profesional o para establecer un único enfoque a un problema.



---

Nota: Este protocolo debe ser entendido solo para hacer frente a ERGE sencillo. Esto incluye la gran mayoría de los pacientes, muchos de los cuales no buscan atención médica, pero, sin embargo, sufren de este trastorno y se encuentran en necesidad de un proveedor de atención primaria. Este protocolo está escrito para ser utilizado en cualquier lugar de atención primaria (e.g., farmacias, oficinas de médicos, centro de urgencias, clínicas de salud). Así pues, el paciente puede o no ser visto y evaluado inicialmente por el médico.

### **Casilla 1.**

El paciente presenta los síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). ERGE está definido como el reflujo de lo contenido gástrico en el esófago, causando síntomas de irritación. El sello de síntomas de ERGE son la pirosis y la regurgitación. El dolor es generalmente hacia arriba y empeora al tumbarse o agacharse.

### **Casilla 2.**

Confirmar que una historia y examen físico se han realizado sobre la paciente. Una evaluación de un síntoma se debe realizar para determinar los síntomas y su frecuencia, tiempo, gravedad, y la precipitación de las actividades, así como cualquier otro factor (e.g., síntomas extraesofágicos) que predisponga al paciente a una ERGE complicada.

Obtener un historial de todos los medicamentos utilizados, prescritos y no prescritos. Algunos medicamentos que pueden incluir la disminución de la presión del esfínter del esófago inferior (LES), pero no se limitan a, la teofilina, bloqueadores de los canales de calcio, anticolinérgicos, agonistas beta-adrenérgicos, antagonistas alfa-adrenérgicos, nicotina y alcohol. La evaluación de la dieta debe incluir el uso del alcohol y la ingesta de café, alimentos grasos o picantes.

### **Casilla 3.**

¿El paciente tiene reflujo típico o un diagnóstico simple de la ERGE? Síntomas simples de ERGE o reflujo típico, son poco frecuentes la regurgitación, acidez



---

intermitente, e intermitente postprandial o pirosis nocturna; con frecuencia estos síntomas pueden ser a causa de auto-medicación. En caso afirmativo, continuar a la casilla 5.

En caso negativo, remitir al paciente a un proveedor de cuidado primario (PCP) para proseguir con su evaluación.

#### **Casilla 4.**

Síntomas de ERGE complicado o crónico incluyen el desarrollo de dificultades para tragar, ronquera o tos crónica, la aparición de asma en adultos, hematemesis, dolor torácico, pérdida de peso, y casi la continua utilización de antiácidos (incluyendo los de mostrador [OTC] antagonistas de los receptores de histamina 2) para el control de los síntomas. En caso de que el paciente tiene alguno de estos síntomas o condiciones que pueden inducir ERGE (e.g., embarazo), la evaluación por un proveedor de cuidado primario (PCP) se recomienda. Si el paciente informa de una historia de síntomas durante más de 5 años, la evaluación debería incluir también la endoscopia para descartar esófago Barrett's. Vuelva a introducir el algoritmo con el paciente en la casilla 21

#### **Casilla 5.**

Modificaciones de estilo de vida también puede ser útil en pacientes con ERGE. Tradicionalmente, los pacientes están obligados a hacer cambios en el estilo de vida de por vida, sin embargo, los medicamentos con un mejor control del ácido han permitido una mayor flexibilidad. Las modificaciones incluyen la limitación de la ingesta de alcohol y la nicotina, así como el uso de ropa ajustada. Los pacientes deben ser informados sobre los beneficios en la disminución de la ingesta de cafeína (i.e., bebidas de cola, té, café), los alimentos grasos, alimentos picantes, chocolate, menta o hierbabuena, cítricos y jugos de tomate, leche entera o mantequilla (pero no necesariamente baja en grasa o leche descremada), y bebidas gaseosas. También deben ser instruidos para comer con frecuencia, en pequeña porción, las comidas y evitar los alimentos o el alcohol por lo menos 2 horas antes de acostarse. Aunque hay controversia sobre si se debe fomentar en los individuos obesos la pérdida de peso para mejorar la



sintomatología, algunos pacientes pueden ser capaces de evitar la prescripción de la farmacoterapia por el cumplimiento estricto de estos cambios en el estilo de vida.

Elevación de la cabecera de la cama (de aproximadamente 6 pulgadas) es tan útil para muchos pacientes con ERGE. Esto puede ser logrado mejor mediante la colocación de bloques bajo la cabecera (o un colchón con marco para la cabeza), en lugar de colocar cuñas por debajo de la almohada.

Antiácidos, con o sin alginato, o H<sub>2</sub>RA de OTC controlan de leve a moderada los síntomas de reflujo en la mayoría de los pacientes y se comercializan específicamente para el alivio o la prevención de la acidez. Por lo tanto, muchos pacientes probablemente ya se han auto-medicado con uno o más de estos agentes. Sin embargo, estos pacientes no han usado una dosis suficiente (véase el cuadro 1) o la continuación de la terapia durante un tiempo suficiente. Si un paciente demuestra que ha estado usando antiácidos casi a diario durante más de 1 semana para controlar los síntomas, él o ella deben ser referidos a un médico, a fin de evaluar y por lo tanto debería volver al protocolo.

### **Casilla 6 y 7.**

¿Los síntomas persisten o van empeorando? En caso negativo, indique los síntomas que están bajo control, el paciente deberá seguir tomando antiácidos de venta libre o ARH<sub>2</sub> según sea necesario y mantener las modificaciones del estilo de vida. Reevaluar al paciente en 3 meses. Evaluar en cada visita si el paciente es compatible con las modificaciones del estilo de vida. Si los síntomas se estabilizan, el paciente puede ser visitado con menos frecuencia.

Si la respuesta es sí, los síntomas no se controlan o se agravan, ir a la casilla 8, e iniciar la terapia con medicamentos de receta o bien una ARH<sub>2</sub> o un agente procinético.

### **Casilla 8.**

Los pacientes que no tienen el alivio de los síntomas requieren una terapia de prescripción-fuerza de ARH<sub>2</sub> o una medicación de procinéticos (concretamente, metoclopramida). [Nota del Editor: Johnson y Johnson, el fabricante de cisaprida, y la Food and Drug Administration han indicado que cisaprida será retirada del mercado



debido a efectos adversos cardiovasculares que pueden causar la muerte. Esto ocurrirá a mediados del año 2000, por lo tanto, todas las referencias a cisaprida han sido removidas de esta revisión del protocolo.] Ambas clases de medicamentos son igualmente eficaces para el tratamiento de la ERGE sin complicaciones. La terapia con ARH<sub>2</sub> puede tener mejor relación coste-eficacia en algunos entornos. Los agentes procinéticos son más útiles en los pacientes con coexistencia de gastroparesia (con disminución documentada en el tono del LES [esfínter esofágico inferior] o la demora en el vaciamiento gástrico) y deben utilizarse en estos pacientes cuando sea posible. Esta clase de medicamentos, sin embargo, tiene poco efecto sobre la relajación transitoria de la LES, es el principal factor en la patogénesis de la enfermedad por reflujo en pacientes sin gastroparesia, por lo que su uso se limitaría en estos pacientes. La combinación de un agente procinético y un ARH<sub>2</sub> ha demostrado una mejora de las tasas de cicatrización en comparación con el uso de cualquiera de los dos solos, sin embargo, la relación coste-eficacia de esta combinación es cuestionable.

Iniciar la dosis como se estipula en la tabla 1. Debido a que la mayoría de los pacientes tienen síntomas de reflujo durante el día en que son estimuladas por las comidas, las dosis deben darse antes de las comidas. Algunos pacientes sólo se quejan de síntomas nocturnos y por lo tanto, pueden ser tratados una vez al día antes de acostarse.

Tabla 1

<b>Dosis Inicial para la terapia de la ERGE</b>	
<b>Medicamento</b>	<b>Dosis</b>
<b>Antagonistas de los receptores de H<sub>2</sub></b>	
Cimetidina	400 mg bid
Famotidina	20 mg bid
Nizatidina	150 mg bid
Ranitidina	150 mg bid
<b>Inhibidores de la bomba de protones</b>	
Lansoprazol	30 mg qd
Omeprazol	20 mg qd

### **Casilla 9.**

Evaluar al paciente en 8 a 12 semanas.

**Casillas 10-14.**

¿Hay persistencia de los síntomas? Si la respuesta es sí, los síntomas persisten, vaya a la casilla 15. Si no es así, suspender la terapia de medicamentos de receta. Los médicos recomiendan que cada paciente debe tener la oportunidad de recaída una vez antes de ser puesto en tratamiento crónico con un ARH<sub>2</sub>, un agente procinético, o un inhibidor de bomba de protones (IBP). Asesorar a la paciente a seguir las modificaciones del estilo de vida y uso de medicamentos ARH<sub>2</sub> OTC o antiácidos según sea necesario para síntomas leves. Instruir al paciente a volver si hay una recaída.

Los pacientes que presentan las recaídas deben asistir a su PCP para la evaluación y por lo tanto deberían seguir este protocolo en la casilla 21.

**Casilla 15.**

¿Es el cumplimiento con la medicación o las modificaciones del estilo de vida un problema? En caso afirmativo, evaluar la sintomatología y reforzar el cumplimiento del paciente en su comportamiento para disminuir los síntomas. Explorar los motivos (económicos, psicológicos, etc.) que provocan esa falta de cumplimiento en el tratamiento. Ir a la casilla 16.

Si no, ir a la casilla 17.

**Casilla 16.**

Si el problema se identifica con la falta de cumplimiento del tratamiento, abordar el problema, educar al paciente, e instruir al paciente para continuar la terapia y las modificaciones del estilo de vida. Si son significativas las reacciones adversas medicamentosas (RAM) detectadas, ajustar el tratamiento como se indica en las casillas 17 y 18. En caso contrario, ir a la casilla 9 y continuar reevaluación.

**Casillas 17 y 18.**

Los pacientes deben ser evaluados por las RAM presentadas. Si se observan importantes RAM, ajustar la dosis, sustituir con otro fármaco de la misma clase, o cambiar a un fármaco de diferente clase. Si no se encuentran RAM, proceder a la casilla 19.

**Casillas 19-22.**

¿El paciente ha tenido un diagnóstico minucioso? En caso afirmativo, proceder a la casilla 23, si no, o si el paciente tiene síntomas de ERGE complicado, enviar al paciente a un médico para una nueva evaluación y un diagnóstico minucioso. Si en el diagnóstico se encuentra que la ERGE es complicada, remitir el paciente a un especialista y salir del protocolo.

**Casillas 23 y 24.**

Cambiar a una terapia con IBP o aumentar la dosis máxima diaria de la terapia con ARH<sub>2</sub>. Los IBP, tienen una disminución continua de la producción de ácido y son útiles en el tratamiento de la ERGE, puede ser mejor tolerada y mejor relación coste-eficacia que una terapia con altas dosis de ARH<sub>2</sub>. Una terapia de corto plazo de 4 a 8 semanas, ya sea con omeprazol o lansoprazol está indicado en pacientes con ERGE refractarios a ARH<sub>2</sub>.

Seguimiento con el paciente en 8 a 12 semanas para evaluar los síntomas, el cumplimiento, y las posible RAM.

**Casillas 25 y 26.**

¿Hay persistencia de los síntomas? Si no, aplicar la terapia de mantenimiento y de instrucciones al paciente a seguir las modificaciones del estilo de vida. La terapia de mantenimiento se justifica porque hasta el 80% de los pacientes con ERGE tienen recaída después de 6 meses sin medicación. Si los síntomas persisten, vaya a la casilla 27 para abordar cuestiones de cumplimiento y posibles RAM.

**Casillas 27-30.**

Si el cumplimiento de la terapia se identifica como un problema, abordar el problema, educar al paciente, e instruir al paciente para continuar la terapia y las modificaciones del estilo de vida. Los pacientes también deben evaluarse para posible presencia de RAM. Si se observan RAM importantes, ajustar la dosis, sustituir con otro



---

fármaco de la misma clase, o cambiar a un fármaco de diferente clase. Seguimiento en 4 semanas. Ir a la casilla 24.

Si no hay problemas de cumplimiento o no se encuentran RAM, proceder a la casilla 31.

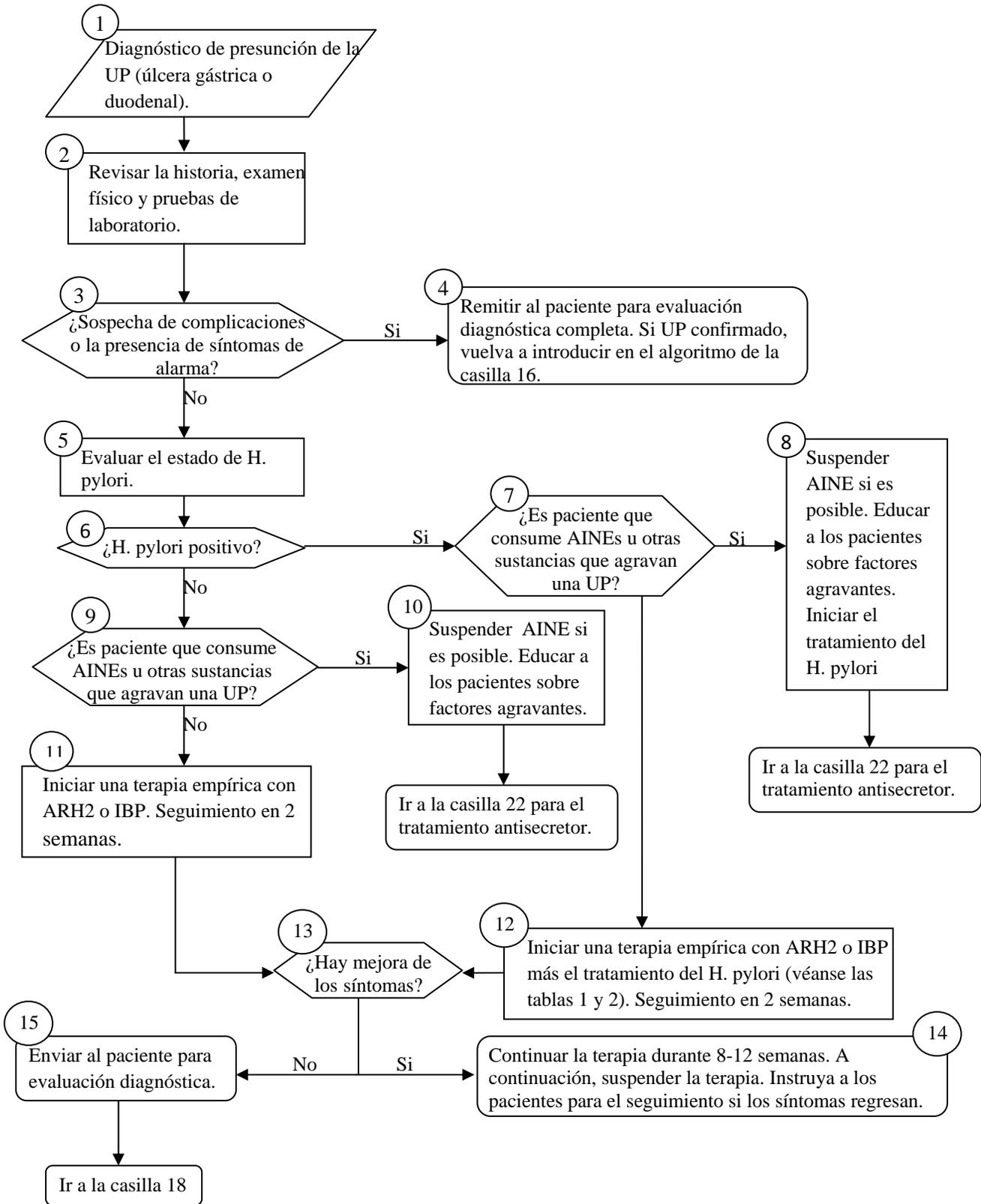
**Casilla 31.**

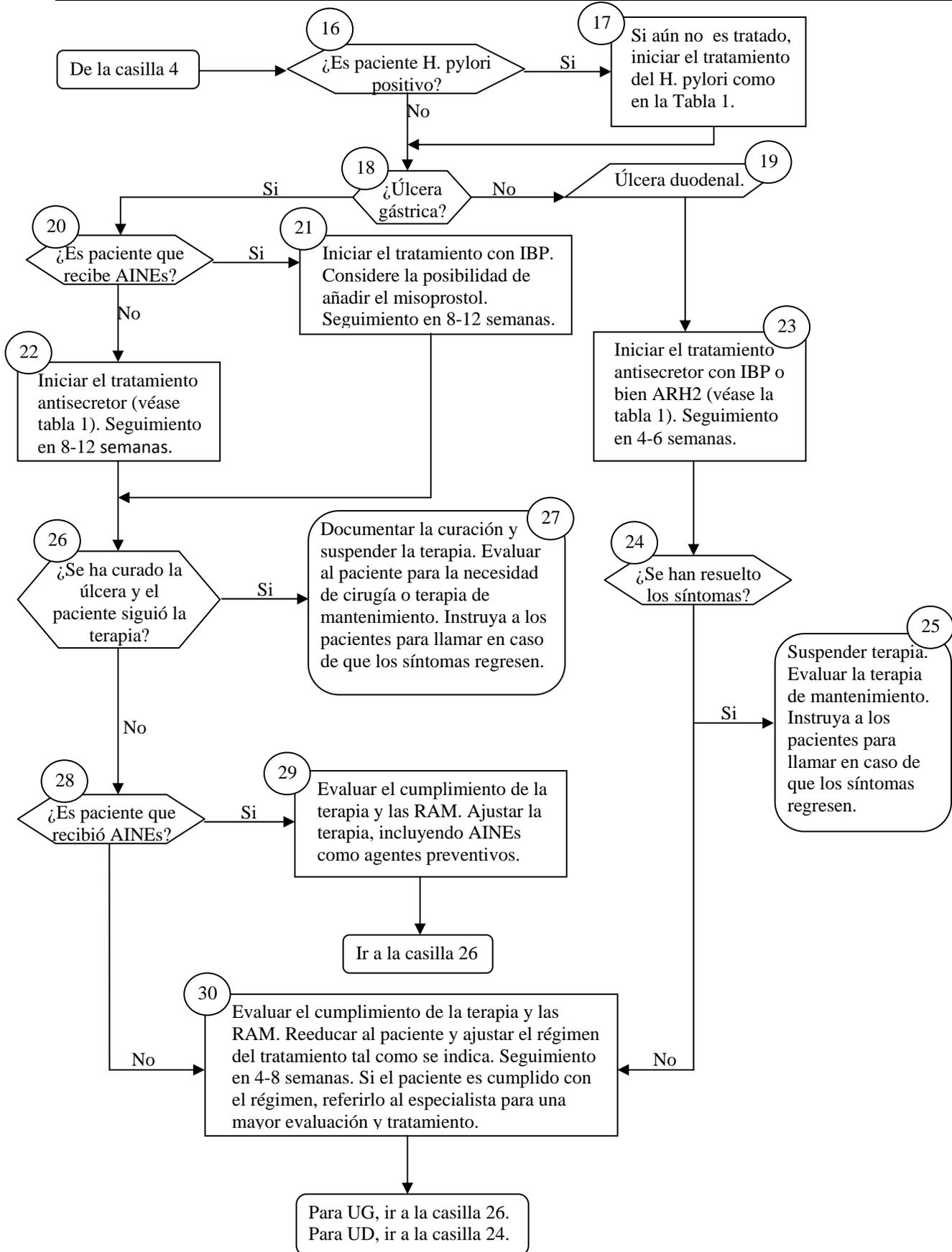
Confirmar el diagnóstico de la ERGE sin complicaciones; considerar consulta con un especialista del tracto digestivo. En muchos casos, el tratamiento generalmente consiste en aumentar al máximo la dosis de la terapia o- si los pacientes ya están recibiendo la máxima dosis de ARH<sub>2</sub>- cambiar a la terapia con IBP. La terapia de combinación de un agente procinético con un IBP o ARH<sub>2</sub> puede ser considerado, pero el costo y el cumplimiento de varios medicamentos al día puede convertirse en problemas para el paciente. Salir protocolo.



Anexo 3

Manejo de la úlcera péptica sencilla en adultos<sup>51</sup>.







---

**Casillas 1 y 2.**

El paciente tiene un presunto diagnóstico de úlcera péptica (UP), que se caracteriza por una úlcera gástrica o duodenal. Los tipos de úlceras a menudo no pueden ser diferenciados por los síntomas del paciente. De hecho, los pacientes con UP varían de ser asintomáticos a tener frecuentes quejas por ardor epigástrico. El paciente debe ser interrogado acerca de su historial de tabaquismo y sobre la cantidad de alcohol y la cafeína que consumen a diario. Es importante señalar si se ha producido UP en la historia de la familia y si el paciente ha tenido un diagnóstico de úlcera péptica. Un examen detallado del paciente sobre el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) con o sin receta, incluyendo la aspirina-es importante, ya que el uso actual o reciente de estos agentes se asocia con el desarrollo de la UP.

Resultados del examen físico de la UP del paciente a menudo son normales, aunque tempranamente en el epigastrio puede haber sangre y en las heces se puede detectar. Además, el examen físico mínimo proporciona pistas para diferenciar entre las úlceras gástricas (GU), úlceras duodenales (DU), y la dispepsia no ulcerativa.

**Casillas 3 y 4.**

¿Tiene el paciente síntomas de alarma y / o el paciente es sospechoso de presentar complicaciones de UP? Signos de complicaciones incluyen sangrado (se presenta como hematemesis), heces alquitranadas, hipotensión postural, e indicaciones una probable perforación, la penetración de la úlcera a órganos adyacentes, y / o de obstrucción gástrica. Hipotensión postural reflejaría hipovolemia y, por tanto, un importante hemorragia GI. Cualquier paciente con signos graves de sangrado o perforación requiere hospitalización inmediata y urgente la evaluación y tratamiento. Significativa pérdida de peso, especialmente en mediana edad y ancianos, podrían ser indicativas de cáncer gástrico. Pacientes con cualquiera de estos síntomas o sospecha de complicación(s) debe ser referido para una evaluación completa, que incluye una serie gastrointestinal superior con bario como medio de contraste, o una exanimación con una esofagogastroduodenoscopia (EGD). Si el sangrado, heces alquitranadas, o signos de obstrucción están presentes, EGD es preferido, ya que puede ser terapéutico también. Salir protocolo. Después de un diagnóstico confirmado de la UP y si se



---

descartaron complicaciones, vuelva a introducir en la casilla 16 algoritmo para seleccionar la terapia anti-úlceras.

#### **Casilla 5.**

El paciente debe someterse a pruebas para comprobar la presencia de la infección por *Helicobacter pylori*. La asociación entre infección por *H. pylori* y UP se ha estimado recientemente en entre 80% y 90%. En particular, la erradicación de *H. pylori* reduce la tasa de 1 año de la UP a menos del 10%, en comparación con una tasa de aproximadamente el 85% de infectados por *H. pylori* sin grupos de control.

Actualmente, un diagnóstico de la infección por *H. pylori* se puede lograr con los métodos siguientes. Pruebas de laboratorio que incluyen la serología, que detecta anticuerpos contra el organismo (con indicación de la exposición) y una prueba de aliento de urea. Cabe señalar que en la prueba del aliento con urea los resultados pueden ser afectados por el tratamiento antimicrobiano previo o inhibidor de bomba de protones (IBP) y poner a prueba la terapia es más costosa que la serología. Basados en la endoscopia de *H. pylori* las pruebas incluyen una prueba rápida de ureasa (por ejemplo, pruebas de laboratorio de material de biopsia para la actividad de ureasa) y / o histológico de visualización de material de biopsia. Todas las pruebas tienen sensibilidad y especificidad aceptables, por lo tanto, factores de los pacientes y la rentabilidad suele dictar la prueba de selección. [Nota del editor: La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) está considerando la aprobación de una prueba no invasiva de heces para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*.]

#### **Casilla 6.**

¿Hacer una serología u otros datos de laboratorio revelan que el paciente es positivo para la infección por *H. pylori*? Estos resultados determinarán si el régimen de tratamiento inicial de la úlcera debe incluir terapia antimicrobiana. Si la respuesta es sí, ir a la casilla 10, si no, vaya a la casilla 7.

**Casillas 7 y 8.**

¿Es el paciente H. pylori positivo y padece UP, además de estar tomando AINE simultáneamente (con receta o de venta libre)? En caso negativo, ir a la casilla 12. En caso afirmativo, suspender la terapia AINE si es posible. El paciente debe ser advertido sobre los posibles efectos perjudiciales que los AINE, incluyendo la aspirina, tienen en el tracto gastrointestinal. El uso de AINE debe continuar sólo después de evaluar cuidadosamente el riesgo-beneficio y con el conocimiento previo del proveedor de atención primaria (PCP) de la situación del paciente. Iniciar el tratamiento del H. pylori, basado en un IBP, con un régimen de tres fármacos (véase la tabla 1). Ir a la casilla 22.

**Casillas 9 y 10.**

Para cualquier paciente con sin UP, evaluar el uso de AINE (con receta y de venta libre). El paciente debe ser advertido sobre los posibles efectos perjudiciales que los AINE, incluyendo la aspirina, tienen en el tracto gastrointestinal. El uso de AINE debe continuar sólo después de evaluar cuidadosamente el riesgo-beneficio y con un conocimiento previo del PCP del paciente.

**Casilla 11.**

Para los pacientes H. pylori negativo y UP sencilla, iniciar la terapia antiulcerosa con un antagonista del receptor histamine2 (ARH2) o IBP en dosis de prescripción-tipo de la ulcera (véase la tabla 2). Los antiácidos de mostrador o de libre comercio (medicamentos que no necesitan receta, OTC por su siglas en ingles, Over the counter) y sucralfato ya no son considerados como tratamiento de primera línea alternativa. Cuando un régimen de tratamiento se está seleccionado, el costo, la conveniencia, y las cuestiones de cumplimiento se debe evaluar además de las consideraciones terapéuticas.

Evaluar al paciente a las 2 semanas para observar la mejora de los síntomas y de nuevo a las 8 a 12 semanas para determinar si hubo mejora de los síntomas.



Tabla 1

<b>Regímenes antimicrobianos usados para tratar infecciones por <i>H. pylori</i></b>			
<b>Régimen</b>	<b>Dosis</b>	<b>Duración del tratamiento</b>	<b>Eficacia de la erradicación</b>
<b>Régimen de tres medicamentos</b>			
Claritromicina	500mg bid	10-14 días	Buena a excelente
Amoxicilina	1 g bid	10-14 días	
Lansoprazol <sup>a, b, c</sup>	30 mg bid	10-28 días	
o Omeprazol <sup>a, b, c</sup>	40 mg qd	14-28 días	
Claritromicina	500 mg bid	10-14 días	Buena a excelente
Metronidazol	500 mg bid	10-14 días	
Omeprazol <sup>a, b</sup>	20 mg bid	10-28 días	
Amoxicilina	1 g bid	14 días	Regular a buena
Metronidazol	500 mg bid	14 días	
Omeprazol <sup>a, b</sup>	20 mg bid	14-28 días	
Subsalicilato de bismuto	2 tabs qid	14-15 días	Buena a excelente
Tetraciclina	500 mg qid	14-15 días	
Metronidazol	0.5-1.5 g diario	14-15 días	
Subsalicilato de bismuto	2 tabs qid	14-15 días	Buena
Metronidazol	1-1.5 g diario	14-15 días	
Amoxicilina	1.5-2 g diario	14-15 días	
Metronidazol	500 mg tid	10-14 días	Buena a excelente
Amoxicilina	750 mg tid	10-14 días	
Ranitidina	300 mg hs	10-14 días	
Claritromicina	500 mg tid	10 días	Buena a excelente
Amoxicilina	750 mg tid	10 días	
Ranitidina	300 mg hs	6 semanas	
Metronidazol	400 mg tid	14 días	Buena a excelente
Amoxicilina	500 mg tid	14 días	
Omeprazol	40 mg	28 días	
Metronidazol	500 mg bid	14 días	Buena a excelente
Claritromicina	250 mg bid	14 días	
Omeprazol	20 mg bid	28 días	
<b>Régimen de cuatro medicamentos</b>			
Subsalicilato de bismuto	525 mg qid	7-14 días	Buena a excelente
Metronidazol	250-500 mg qid	7-14 días	
Tetraciclina	500 mg qid	7-14 días	
Omeprazol <sup>a, b, d</sup>	20 mg bid	7-28 días	
Subsalicilato de bismuto	525 mg qid	10-14 días	Regular a buena
Metronidazol	250-500 mg qid	10-14 días	
Amoxicilina	500 mg qid	10-14 días	
Omeprazol <sup>a, b, d</sup>	20 mg bid	10-28 días	
Subsalicilato de bismuto	525 mg qid	7-14 días	Buena a excelente
Claritromicina	500 mg tid	7-14 días	
Tetraciclina	500 mg qid	7-14 días	



Omeprazol <sup>a, b, d</sup>	20 mg bid	7-28 días	
<sup>a</sup> En la erradicación de <i>H. pylori</i> , puede ser utilizado cualquier IBP en la dosis recomendada para la erradicación. <sup>b</sup> El IBP podría ampliarse a 28 días, usando dosis convencionales contra la úlcera en pacientes con úlcera activa. <sup>c</sup> Régimen aprobado por la FDA <sup>d</sup> Un tratamiento con medicamentos antiseoretos debe ser utilizado para tratar a pacientes con úlcera activa.			

### Casilla 12.

Para el paciente con infección por *H. pylori* positivo y UP sencilla, seleccione la terapia contra la úlcera y la terapia antimicrobiana. Iniciar la terapia contra la úlcera, ya sea con un IBP o ARH2 prescripción de dosis-tipo de úlcera (véase la tabla 2). Cuando un régimen de tratamiento se está seleccionado, el costo, la conveniencia, y las cuestiones de cumplimiento se debe evaluar además de las consideraciones terapéuticas.

Iniciar un régimen de antibióticos para tratar la infección (véase la tabla 1). Discutir los antecedentes de alergia a los medicamentos con el paciente antes de iniciar cualquier tratamiento, realizar un análisis de la historia reciente de la terapia antimicrobiana. Si este no es el primer tratamiento del paciente para la infección por *H. pylori*, un régimen distinto al utilizado anteriormente debe ser el elegido para reducir la posibilidad de resistencia por el organismo. La tabla 1 recoge los diversos regímenes de antibióticos disponibles para tratar las infecciones por *H. pylori*. Todos los regímenes de uso combinado de la terapia antimicrobiana en contra de *H. pylori* rápidamente desarrolla resistencia a la monoterapia con claritromicina o metronidazol. Dos regímenes de medicamentos ya no son recomendados; se prefieren los regímenes de tres medicamentos. Es importante señalar que, aunque la incidencia de efectos secundarios varía de 13% (metronidazol, amoxicilina-ranitidina) al 49% (metronidazol, amoxicilina-omeprazol), la tasa a la cual se suspendió el tratamiento es relativamente menor, que van desde 0% al 7%.

Basado en IBP, de tres regímenes de fármacos se están convirtiendo en la mejor terapia para la erradicación del *H. pylori*. Han demostrado eficacia comparable a la de cuatro regímenes de medicamentos. Las tasas de erradicación del 80% al 90% se han logrado con lansoprazol u omeprazol más dos antibióticos (claritromicina-metronidazol o



claritromicina-amoxicilina). Otras estrategias de tratamiento para la erradicación de *H. pylori* implican el uso de ranitidina y amoxicilina; la combinación de azitromicina, tetraciclina, y subsalicilato de bismuto; y omeprazol con bismuto, metronidazol y tetraciclina. Cabe señalar que la terapia antimicrobiana para la erradicación de *H. pylori* está evolucionando rápidamente, por lo tanto, los cambios en la terapia deben preverse y evaluarse de forma permanente.

El incumplimiento y la resistencia a los fármacos son las principales causas de fracaso del tratamiento, la educación del paciente es clave para el éxito de este tratamiento. Erradicación de *H. pylori* y curación de las UP podrá exigir a los pacientes a tomar hasta 18 dosis de la medicación diaria durante un tiempo de 2 semanas. El incumplimiento del régimen de tratamiento puede dar lugar a la incompleta erradicación de la infección y el retraso en la curación de la enfermedad. Esta incompleta erradicación puede permitir que una cepa cree resistencia a los antimicrobianos de *H. pylori* que haga posible el desarrollo y colonización de esta bacteria en el estómago. Instrucciones escritas para reforzar verbales pueden ser útiles para mejorar el cumplimiento del paciente. Se recomienda una visita de seguimiento por parte del proveedor de atención primaria (PCP) del paciente al ser otorgada la terapia por parte del médico para confirmar la total erradicación de *H. pylori* y la valoración de la UP.

Evaluar al paciente a las 2 semanas para el cumplimiento de la terapia y la mejora de síntomas y de nuevo a las 8 y 12 semanas para valoración de los síntomas.

Tabla 2

<b>Recomendación de dosis para úlcera aguda y dosis de mantenimiento en regímenes de terapia para la úlcera péptica.</b>		
Medicamento	Aguda	Mantenimiento
<b>Inhibidores de la bomba de protones.</b>		
Lansoprazol	15 mg qd (duodenal)	15-30 mg qd
	30 mg qd (gástrica)	
Omeprazol	20 mg qd (duodenal)	20-40 mg qd
	40 mg qd (gástrica)	
Pantoprazol	40 mg qd (gástrica y duodenal)	20-40 mg
Rabeprazol	20 mg qd (duodenal)	20-40 mg
	20-40 mg qd (gástrica)	
Antagonistas de los receptores de H <sub>2</sub> .		



Cimetidina	800 mg h	400 mg hs
	400 mg bid	
	300 mg qid	
Famotidina	40 mg hs	20 mg hs
	20 mg bid	
Nizatidina	300 mg hs	150 mg hs
	150 mg bid	
Ranitidina	300 mg hs	150 mg hs
	150 mg bid	

#### **Casillas 13 y 14.**

¿Han mejorado los síntomas a las 2 semanas? Si no, proceder a la casilla 15. En caso afirmativo, recomendar que el paciente continúe el actual régimen de tratamiento para un total de 8 a 12 semanas y luego suspender la terapia. Instruir al paciente a un seguimiento con su proveedor de atención primaria (PCP) si los síntomas regresan.

#### **Casilla 15.**

Si los síntomas no han mejorado después de 2 semanas de terapia empírica, referir al paciente para un diagnóstico completo para confirmar el diagnóstico y evaluar las complicaciones.

#### **Casillas 16 y 17.**

Este es el punto de reentrada para los pacientes que ya han sufrido una evaluación diagnóstica y no han recibido todavía ningún tratamiento de la úlcera. ¿El paciente ha sido diagnosticado como *H. pylori* positivo? Si no, ir a la casilla 18. Si la respuesta es sí, iniciar un régimen de antibióticos para tratar la infección; véase la tabla 1 y la información de la casilla 12 para el tratamiento. A continuación, proceder a las casillas 18 y 19 para seleccionar el tratamiento de la úlcera.

#### **Casillas 18 y 19.**

El paciente tiene una úlcera gástrica (UG) o úlcera duodenal (UD). El paciente debe haber recibido un tratamiento antisecretor con un ARH2 o bien PPI. Véase la tabla 2 y la casilla 9.



---

**Casilla 20.**

El uso simultáneo o reciente de un AINE, incluyendo la aspirina, está asociado con el desarrollo de la UG. Para los pacientes con un AINE asociados a una UG, los AINEs se deben interrumpir si es posible (como se explica en las casillas 7 y 8, 10 y 11) mientras que la úlcera está siendo tratada. Productos que contienen acetaminofen pueden ser recomendados como una alternativa analgésica. La asociación entre los AINE y la enfermedad del paciente debe tenerse en cuenta en el perfil del paciente.

**Casilla 21.**

Si los AINEs no pueden ser interrumpidos, la terapia para la úlcera debe iniciarse con un IBP. Considere la posibilidad de añadir el misoprostol a la terapia con AINEs o el aumento de la dosis del IBP. El misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina E1 que es eficaz para reducir al mínimo los efectos perjudiciales de la mucosa causada por el AINE. La diarrea es un efecto secundario común. Para minimizar el desarrollo de la diarrea, iniciar el tratamiento con una dosis más baja de misoprostol (100 mcg bid). Valorar al paciente más de 7 a 10 días (se indicará con las comidas y a la hora de acostarse) a 400 mcg / día. Además, la dosis de 200mcg bid puede ser mejor tolerada una vez que el paciente se ha acostumbrado a esta dosis diaria. Educar al paciente sobre los laxantes y los antiácidos que contengan magnesio ya que esto puede agravar la diarrea.

Cuando la adición del misoprostol se está considerando, las pacientes deben ser informados acerca de sus propiedades abortivas. Misoprostol no debe administrarse a mujeres embarazadas o a las mujeres en edad fértil hasta que estos riesgos se hayan explicado y entendido.

**Casillas 22 y 23.**

Si el paciente tiene una UG o UD y no está tomando un AINE, deberá comenzar el tratamiento contra la úlcera con un IBP o ARH2 a una dosis recomendada en la tabla 2. La justificación de la elección de un agente, así como una evaluación más detallada de la literatura en torno a la elección de un medicamento para el tratamiento de las UP, se puede encontrar en el apéndice 1 de este anexo. Los IBPs omeprazol y lansoprazol han



demostrado aumentar la eficacia de la triple terapia antimicrobiana. Cualquier elección de una intervención farmacológica para la UP debería tener en cuenta el estado del paciente renal y la función hepática y medicaciones simultáneas. Si el paciente tiene insuficiencia renal o hepática, una reducción de la dosis de la medicación puede ser necesario (véase la tabla 3). Si las interacciones de los medicamentos son una preocupación, elegir un medicamento con una menor probabilidad de interacciones con otros medicamentos, o vigilar estrechamente al paciente para la primera semana de tratamiento (véase la tabla 4). Los cuatro ARH2 (cimetidina, famotidina, ranitidina y nizatidina) tratan eficazmente la UP. Cuando se administran ARH2 en dosis equipotentes, las tasas de cicatrización de la UP se encuentran en un rango de entre 70% y 90%. Un ARH2 podrá darse o bien dos veces al día (mañana y tarde) o una vez al día, entre las 6 de la tarde y la hora de acostarse. La administración de la dosis una vez al día de ARH2 ofrece tasas comparables de curación de la úlcera con una administración más fácil de recordar en el calendario.

Las dosis de un IBP y duración del tratamiento son diferentes para las úlceras gástricas y duodenales. Véase la tabla 2 para las dosis recomendadas. Para las UD's suelen ser necesarias 8 semanas de tratamiento, aunque la curación puede producirse en tan sólo 4 o 6 semanas. UG's generalmente requieren de 8 a 12 semanas de tratamiento.

Tabla 3

Recomendación de ajuste de dosis de los antagonistas de los receptores de la H <sub>2</sub> en la insuficiencia renal		
Medicamento	Aclaramiento de la creatinina (mL/min)	Ajuste de dosis
Cimetidina	>30	No ajustar
	15-30	600 mg/día
	<15	400 mg/día
Famotidina	>10	No ajustar
	<10	20 mg/día
Nizatidina	>50	No ajustar
	20-50	150 mg/día
	<20	150 mg qod
Ranitidina	>50	No ajustar
	<50	150 mg/día

**Casillas 26 y 27.**

Evaluar la UG en el paciente después de 8 a 12 semanas de tratamiento. ¿Los síntomas del paciente se han resuelto? ¿Realizar una esofagogastroduodenoscopia (EGD) puede mostrar si la UG se ha curado? La curación debe ser documentada para descartar malignidad. ¿El paciente ha cumplido con el tratamiento antisecretor y los antibióticos y/o se presentaron reacciones adversas a medicamentos (RAM)?

La erradicación de la infección por *H. pylori* se puede confirmar con la prueba del aliento con urea o EGD con biopsia, sin embargo, las pruebas de infección por *H. pylori* sólo tiene que ser considerado en pacientes con antecedentes de complicaciones. Cuando se utiliza la prueba del aliento con urea, el paciente debe estar desconectado de todos los tratamientos antisecretores por lo menos 2 semanas antes de la prueba. Cabe señalar también que la prueba de anticuerpos contra el suero no es un buen marcador, porque los resultados siguen siendo positivos para los meses siguientes a la erradicación. Una EGD con biopsia es costosa (y asociados con una pequeña paciente de riesgo). Así, el grupo de especialistas sostiene que el uso rutinario de este procedimiento en todos los pacientes con UP sencilla sería innecesariamente excesivo.

El grupo de especialistas recomienda que los pacientes con UP sencilla cuya UG se ha curado, los síntomas se hayan resuelto, y que han completado un ciclo completo de la terapia antimicrobiana apropiada, se debe interrumpir la terapia contra la úlcera y los pacientes deben ser instruidos para regresar si los síntomas se repiten. Esto es complicado para los pacientes con úlceras recurrentes o con úlceras complicadas o síntomas recurrentes, la erradicación de *H. pylori* y curación de la úlcera debe ser confirmado antes de suspender la terapia.

Pacientes con UG que deben permanecer en terapia con AINEs después de tratamiento de la úlcera debe ser seguido habitualmente por su proveedor de atención primaria (PCP), estos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar úlceras asintomáticas.

La terapia de mantenimiento a largo plazo está indicada para pacientes con un historial previo de UP, para los fumadores de cigarrillos, o para aquellos pacientes que han experimentado las complicaciones del UD (es decir, hemorragia u obstrucción). UG



---

cuyos pacientes se asoció con *H. pylori* y en la misma ha sido erradicada no podrá exigir la terapia de mantenimiento a largo plazo.

#### **Casillas 24 y 25.**

Evaluar la UD al paciente de 4 a 6 semanas para la evaluación de síntomas. Si los síntomas se han resuelto, entonces suspender la terapia anti-úlceras o cambiar a la terapia de mantenimiento para la UD. Puede suspenderse la terapia con antiulcerosos en pacientes con *H. pylori* positivo que han completado todo el régimen terapéutico para UD, se recomienda la terapia contra *H. pylori*, a menos que los pacientes no responden a ninguno de los siguientes criterios. Terapia de mantenimiento a largo plazo está indicada en pacientes con un historial previo de UP, en los fumadores de cigarrillos, o en aquellos pacientes que han experimentado las complicaciones del UD (es decir, hemorragia u obstrucción). Los pacientes con *H. pylori* negativo y UD tiene una mayor incidencia de recidiva, por lo tanto, la terapia de mantenimiento se debe utilizar.

#### **Casillas 28 y 29.**

Si la úlcera no ha cicatrizado de 8 a 12 semanas en el paciente que recibe terapia simultánea con AINEs, evaluar el cumplimiento de los IBP y las RAM junto con el tratamiento de *H. pylori*. Ajustar la terapia, tal como se indica; véase la casilla 30 para la discusión de las cuestiones de cumplimiento. En este punto, el paciente que recibe terapia concurrente AINE también debe recibir ya sea el misoprostol o IBP a dosis en el rango superior. (Véase la casilla 21 para la evaluación) en el seguimiento de 8 a 12 semanas, ir a la casilla 26.

#### **Casilla 30.**

Si el paciente es de incumplimiento, evaluar las RAM u otros factores que pueden haber dado lugar a la no conformidad. Si una RAM es la causa de incumplimiento, cambiar los agentes terapéuticos y tratar de 4 a 6 semanas para una UD o de 8 a 12 semanas para una UG. Reevaluar al paciente en 2 a 4 semanas y 4 a 8 semanas, respectivamente, para evaluar la respuesta terapéutica y buscar más RAM. Si el



paciente es de incumplimiento por otras razones, educar al paciente y reforzar los beneficios de tomar el medicamento para el régimen terapéutico completo. Seguir el mismo tratamiento (o cambiar a una terapia más accesible) y evaluar al paciente en 4 a 8 semanas para el cumplimiento y mejora de los síntomas. Tras el seguimiento, ir a la casilla 26 (para una UG) o a la casilla 24 (para una UD).

Si el paciente ha sido compatible con todos los síntomas y la terapia no se ha resuelto, el paciente debe consultar a un especialista para una mayor evaluación y tratamiento.

Tabla 4

Interacciones farmacológicas de los medicamentos antiulcerosos		
Medicamento	Interacción	Resultado
Cimetidina	Fenitoína	Aumento
	Teofilina	Aumento
	Warfarina	Aumento
Ranitidina	Teofilina	Aumento
	Warfarina	Aumento
Lansoprazol	Teofilina	Disminuye
Omeprazol	Fenitoína	Aumento
	Warfarina	Aumento
	Diazepam	Aumento

### Apéndice 1:

#### El uso de inhibidores de la bomba de protones en el manejo de la UP.

Los IBPs omeprazol, lansoprazol, Rabeprazole, Pantoprazol y son agentes eficaces en la curación de la UP; los tres primeros están actualmente disponibles en los Estados Unidos, mientras que la aprobación de la FDA para Pantoprazol aún está pendiente y se prevé durante el año 2000. El tiempo de administración preferida para todos los IBP es de 30 minutos antes del desayuno, si una segunda dosis es necesaria, debe ser programada 30 minutos antes de una comida o merienda, 10 a 12 horas después de la dosis por la mañana. Omeprazol 20 mg, tomado antes del desayuno por 4 a 6 semanas es eficaz en la curación de la DU. Omeprazol, cuando se utiliza para tratar a UGs, la dosis se aumentó a 40 mg al día, y el tratamiento podrá ser de hasta 6 u 8 semanas. Lansoprazol se administra una vez al día como una cápsula de 15 mg antes del desayuno durante 4 semanas para el tratamiento de UD. Al igual que con omeprazol, la



---

dosis de lansoprazol y la duración de la terapia debe incrementarse cuando el tratamiento de la UG; para sanar UGs, lansoprazol debe ser administrado a dosis de 30 mg al día durante 6 a 8 semanas. Rabeprazole es administrado a dosis de 20 mg al día para una UD y de 20 a 40 mg al día para UGs. Pantoprazol es administrado a dosis de 40 mg al día para úlceras gástricas y duodenales.

Omeprazol y lansoprazol están disponibles en cápsulas de gelatina de liberación sostenida que contienen entéricas con cubierta pelicular, de ser aprobado, Pantoprazol también estará disponible en una formulación inyectable. Aunque no existen formulaciones orales líquidas disponibles para los IBP, los pacientes deben ser instruidos para no aplastar ni masticar las cápsulas o comprimidos, ya que en el ácido gástrico se inactiva el medicamento. Para permitir la deglución o la facilidad de administración, omeprazol y lansoprazol están en cápsulas que pueden abrirse y los gránulos con recubrimiento entérico pueden ser rociados sobre el puré de manzanas o mezclado con jugo de naranja o de manzana para una administración por vía oral, sonda nasogástrica o sonda de gastrostomía. Los gránulos de lansoprazol pueden administrarse también con otros alimentos y/o bebidas.

Los IBP se utilizan con frecuencia como tratamiento adyuvante de la infección por *H. pylori* (véase la tabla 1 y la casilla 12). La eficacia de la terapia combinada con amoxicilina y omeprazol sólo es ahora inferior al 50%, por lo que este tratamiento ya no se usa. Después de las primeras 2 semanas de terapia de erradicación del *H. pylori*, la terapia con IBP se debe continuar por un período adicional de 2 semanas. Tenga en cuenta también que, si una prueba de aliento de urea se llevará a cabo para confirmar la erradicación de *H. pylori*, la prueba debe ser administrada al menos 2 semanas después de que ha terminado la terapia con IBP.

Varios investigadores han comparado la eficacia de los IBPs con la de los ARH2. Se desprende de estos estudios que los IBPs cicatrizan las úlceras y reducen los síntomas de la UP más rápidamente que los ARH2. Este hecho puede ser importante cuando un medicamento está en proceso de selección para el tratamiento de una UP.



Anexo 4

**CONFIDENCIAL / IZKUTUKOA**  
**NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA A UN MEDICAMENTO**  
**SENDAGAI BATEN ERANTZUN EZBEHARREZKOAREN SUSMOA**

1. Por favor, notifique todas las reacciones a fármacos recientemente introducidos en el mercado y las reacciones graves o raras a otros fármacos (vacunas, productos estomatológicos y quirúrgicos, DIU, suturas, lentes de contacto y líquidos también deben ser considerados medicamentos).

2. Notifique en la primera línea el fármaco que considere más sospechoso de haber producido la reacción, o bien ponga un asterisco junto al nombre de los medicamentos sospechosos, si cree que hay más de uno.

3. Notifique todos los demás fármacos, incluidos los de automedicación, tomados en los tres meses anteriores. Para las malformaciones congénitas, notifique todos los fármacos tomados durante la gestación.

4. No deje de notificar por desconocer una parte de la información que le pedimos.

1. Mesedez, merkatuan oraintsu sartuak diren sendagai eta beste farmako batzuren aurreko erantzun ezberrezko guztien berri eman (txertoak, gai estomatologiko edo kirurgikoak, DIU, josketak, ukipen lenteak eta isurkiak ere sendagaitzat hartu behar dira).

2. Idatz ezazu lehen lehorrak zuk erantzunaren eragile izatearen susmagarrien deritzozun farmakoaren izena. Jar ezazu ikurtxo bat sendagairik susmagarrienen izenen ondoan, bat baino gehiago dela uste izanez gero.

3. Eman itzazu arteragoko hiru hilabeteetan hartutako farmako guztien izenak, automedikatur hartutakoak ere bai, jaió aurretiko malformazioetarako, eman itzazu haurdun izaneko denbora osoan hartutako farmakoen izenak.

4. Eskatzen dizugun informazioaren atalen bat ez ezagutzeagatik, ez berri emateari utzi.

Por favor, cortar por la línea de puntos / Mesedez, puntuzko lerrotik ebaki.

**NOMBRE DEL PACIENTE / GAIXOAREN IZENA**      **SEXO/SEXUA**      **EDAD/ADINA**      **PESO/PISUA (Kg.)**

(Con la finalidad de saber si se ha repetido alguna reacción, indique también el número de historia para los pacientes hospitalizados.)      (Erantzunen bat errepikatu den jakiteko, jar itzazu ospitaleratutako gaixoen historia zenbakia.)

MEDICAMENTO (S) / SENDAGAIA (K)* <small>(Indique el nombre comercial) (Jar ezazu merkatal izena)</small>	Dosis diaria y vía de adminis. Eguneroko dosia eta herbidea	Fechas / Datak		Motivo de la prescripción Preskripzioaren zergatia
		Comienzo Hasi	Final Amaitu	
<small>(Véase nota 2) (Ikus bedi 2. Oharra)</small>				

\*Para las vacunas, indique número de lote / Txertoetan, jar ezazu loti zenbakia.

REACCIONES / ERANTZUNAK	Fechas / Datak		Desenlace / Buktsera mota <small>(P. ej. mortal, secuelas, etc.) (Adib. heriotza, osatuta, ondoriozuna, etab.)</small>
	Comienzo Hasi	Final Amaitu	

**OBSERVACIONES ADICIONALES / OHAR ERANSGARRIAK**

PERSONA QUE NOTIFICA / BERRIEMALEA    Médico/Medikua     Farmacéutico/Farmazialaria     A.T.S./O.T.L.

Nombre / Izena .....

Dirección / Helbidea .....

Población / Udalerria .....

Teléfono / Telefonoa .....

Fecha / Data .....

Firma / Izenpea .....

Por favor, marque con una cruz si necesita más tarjetas  / Si desea información adicional

Mesedez, gurutze batez adieraz / Txartel gehiago behar dut  / Informazio gehiago gura dut

**PEGUESE POR AQUI**

**Anexo 5**

## REPORTE DE RAM's

## I.- Datos del paciente.

Nombre: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Gpo. Étnico: \_\_\_\_\_

Diagnostico: \_\_\_\_\_

Alergias: \_\_\_\_\_

No. Hospitalario: \_\_\_\_\_ Cama: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

## II.- Reporte del evento observado.

Medicamento Sospechoso (nombre genérico y comercial)
Descripción del medicamento sospechoso (forma farmacéutica, vía de admón., dosis, etc.)
Medicación concomitante. (nombre comercial y genérico, dosis) 1.- 2.- 3.-
Descripción completa del evento observado. (sospecha de RAM)
Tratamiento aplicado y respuesta observada (en caso contrario indique sugerencia)

## III.- Severidad de la reacción (tachar solo una)

Severa

Moderada

Casi imperceptible.

## IV.- Comentarios.

\_\_\_\_\_  
Firma de Farmacéutico.



**Anexo 6**

**PERFIL TERAPEUTICO**

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Diagnostico: \_\_\_\_\_

No. Hospitalario: \_\_\_\_\_ Alergias: \_\_\_\_\_

Medicamentos con Horario	Cantidad						Devolución						

Medicamentos sin Horario	Cantidad						Devolución						

Observaciones:



## Anexo 7

### ANAMNESIS FARMACOLÓGICA

#### I.- Identificación del paciente.

Nombre: \_\_\_\_\_  
 Edad: \_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Gpo. Étnico: \_\_\_\_\_ Escolaridad: \_\_\_\_\_  
 Diagnostico: \_\_\_\_\_ Alergias: \_\_\_\_\_  
 Fecha de ingreso: \_\_\_\_\_ Fecha de egreso: \_\_\_\_\_

#### II.- Conocimiento de la patología y su terapia.

- |   |    |    |
|---|----|----|
| 1.- ¿Conoce la patología que tiene?                             | SI | NO |
| 2.- ¿Describe los síntomas de su enfermedad?                    | SI | NO |
| 3.- ¿Sabe si su enfermedad es crónica?                          | SI | NO |
| 4.- ¿Su terapia es farmacológica?                               | SI | NO |
| 5.- ¿Sabe lo que es un medicamento?                             | SI | NO |
| 6.- ¿Conoce cuantos medicamentos tiene su terapia?              | SI | NO |
| 7.- ¿Sabe lo que es una RAM?                                    | SI | NO |
| 8.- ¿Sabe lo que es una interacción farmacológica?              | SI | NO |
| 9.- ¿Identifica los medicamentos de su tratamiento?             | SI | NO |
| 10.- ¿Sigue adecuadamente su dieta, ejercicios, cuidados, etc.? | SI | NO |

#### III.- Estadísticas de consumo de medicamentos en los últimos 60 días.

##### III.a.- Medicamentos prescritos por el medico

Medicamento (Nombre comercial, genérico, dosis, vía de admón., forma farmacéutica, etc.)	Fecha (duración de tratamiento)



III.b.- ¿Toma el paciente en forma habitual los siguientes fármacos?

Fármaco	Si	No	No sabe
Analgésicos			
Antiácidos			
Antigripales			
Hipnóticos			
Laxantes			
Tranquilizantes			
Vitaminas			
Alcohol			
Cigarrillo			
Otros (indique)			

Nota: Si la respuesta es sí, indique el nombre del producto y la razón de uso.

III.c.- ¿Ha ingerido alguna vez cualquiera de estos fármacos?

Fármaco	Si	No	No sabe
Anticoagulantes			
Anticonvulsivos			
Antidiabéticos			
Anticonceptivos			
Antibióticos			
Corticoides			
Digitálicos			
Hipotensores			
Hormonas			
Sulfas			
Otros (indique)			

Nota: Si la respuesta es sí, indique el nombre del producto y la razón de uso.

IV.- **Reacciones adversas a medicamentos** (solo si el paciente lo refiere)

IV.a.- Descripción del medicamento (s) sospechoso (s) (nombre comercial, genérico, dosis, forma farmacéutica, etc.)

IV.b.- Descripción del evento.

\_\_\_\_\_  
Firma del Farmacéutico



## 9 Referencias bibliográficas.

1. E. Abasolo Osinaga, M.T. Barajas Santos, I. Etxeandia Ikobaltzeta, L.C. Abecia Inchaurregui; Prescripción de fármacos antiácidos y antiúlceras pépticas en atención primaria; Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Farmacia de la Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea; Vol. 4, nº 1, 2006; revisa de internet de la página <http://www.sefap.org/revista/pdf/4.1.3.pdf> el día 10/12/2007.
2. C. Martín de Argila de Prados, D. Boixeda de Miquel; Úlcera péptica; Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid; Revista Española de Enfermedades Digestivas; Vol. 96, nº 1, 2004.
3. Laurence L. Brunton, John S. Lazo, Keith L. Parker; Goodman & Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica; Undécima edición; Sección VI, Cap. 36, Medicamentos que afectan la función gastrointestinal; McGraw-Hill Interamericana, 2007.
4. Luis R. Lépori, Farmacología Clínica de Bolsillo; 1ª edición; Base de Datos S.A. 2002; pp. 604, 517-519.
5. Manual de medicamentos; Interacciones Medicamentosas de Bolsillo; Patripel S.A., Argentina, Buenos Aires 2002; pp. 579-580, 508-509.
6. Dra. Mabel Foppiano, Farm. Viviana G. Bologna, Farm. María Beatriz Cardoso; Farmacovigilancia, una herramienta para la toma de decisiones; Departamento de Farmacovigilancia-ANMAT; Vol. 9, nº 1, Febrero 2001; revisa de internet de la página [http://www.anmat.gov.ar/Publicaciones/Boletines/Profesionales/Boleprof\\_Febrero\\_2001.pdf](http://www.anmat.gov.ar/Publicaciones/Boletines/Profesionales/Boleprof_Febrero_2001.pdf) el día 10/12/2007.
7. Flórez Jesús, Juan Antonio Armijo, África Mediavilla; Farmacología Humana; 4ª edición; MASSON S.A., 2003; pp. 205-214.
8. Alfonso R. Genaro; Remington Farmacia; 20ª edición, tomo 2; Editorial Medica Panamericana; Buenos Aires, 2003, pp. 2380-2389.
9. Mabel Valsencia; Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos; Capítulo 13.



10. Programa Universitario de Farmacovigilancia, Farmacia, Enfermería, Medicina, Odontología; <http://www.ciimet.org/farmacovigilancia/introduccion.html>, revisada el día 03/04/2008.
11. Organización Mundial de la Salud; La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de medicamentos; Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos; Ginebra, Octubre 2004.
12. Leticia Rodríguez Betancourt, José Luis García Vigil, Carmen Giral Barnés, David Hernández Santillán, Luis Jasso Gutiérrez; Farmacovigilancia III: La experiencia internacional; Revista Medica IMSS, N° 43, Vol. 2: 131-140; 2005.
13. J. M. Rodríguez, C. Aguirre, M. García, R. Palop; Farmacovigilancia; Tomo 1, Cap. 2.10; Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Fundación Español de Farmacia Hospitalaria; Glaxo Smith Kline; revisada de la página de internet [http://sefh.interquias.com/libros/tomo1/Tomo1\\_Cap2-10.pdf](http://sefh.interquias.com/libros/tomo1/Tomo1_Cap2-10.pdf); el día 03/04/2008.
14. <http://www.adaptogeno.com/noticieros/noticiero79.asp>; revisada el día 06/05/08.
15. Harold Kalant, Walter H. E. Roschlau; Principios de farmacología medica; 6ª edición; Oxford University Press; México, DF., 2002; capítulo 64
16. Andrés Goth, MD; Farmacología Medica: principios y conceptos; 11ª edición; Ediciones DOYMA; España 1984; capítulo 63.
17. A. CLOPÉS; Intervención Farmacéutica; Tomo 1, Cap. 1.3.1.4; Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Fundación Español de Farmacia Hospitalaria; Glaxo Smith Kline; revisada de la página de internet [http://sefh.interquias.com/libros/tomo1/Tomo1\\_Cap1-3-1-4.pdf](http://sefh.interquias.com/libros/tomo1/Tomo1_Cap1-3-1-4.pdf); el día 22/05/2008.
18. Dr. William F. Ganong; Fisiología Medica; Duodécima edición; Sección V, Capítulos 25 y 26; Editorial el manual moderno, S.A. de C.V.; México D.F.;
19. Valsecia-Malgor; Farmacología Gástrica, capítulo 3: Drogas usadas en la modulación de la función gastrointestinal.
20. Manuela Plasencia Cano; Manual de prácticas tuteladas en oficina de farmacia; Tema 40, antiulcerosos; Editorial Complutense; España 2002.
21. David H. Cormack, Ph. D.; Histología de HAM; 9º edición; Ed. Harla; México, DF. 1998; pp. 610-618.



22. Clive P. Page Ph. D., Michael J. Curtis Ph. D., Morley C. Sutter MD. Ph. D., Michael J. A. Walker Ph. D., Brian B. Hoffman MD; Farmacología Integrada; Editorial Harcourt; Madrid España; 1998. Pp. 305-311.

23. Ma del Rosario Morales Espinosa, Gonzalo Castillo Rojas, Yolanda López Vidal, Alejandro Cravioto; Helicobacter pylori; Lab. de Inmunología Molecular Microbiana. Facultad de Medicina, UNAM; 2Dirección, Facultad de Medicina, UNAM; revisado de la página de internet <http://www.biblioweb.dgsca.unam.mx/libros/microbios/Cap11/>; el día 22/07/08.

24. Asociación Española de Pediatría; Gastroenterología, M<sup>a</sup> Luz Cilleruelo y M<sup>a</sup> José Rivero Gastritis, Capitulo 11: Ulcus gástrico y duodenal; Protocolos AEP; Cortesía de Pfizer; revisado de la página de internet <http://aeped.es/protocolos/gastroentero/11.pdf>; el día 25/07/08.

25. Laura Piqueras Ruiz; Tesis doctoral, El control de la secreción acida gástrica en el ratón: Cambios asociados a la gastritis o a la falta del receptor del tipo 2 de la somatostatina; Facultad de Farmacia, Departamento de farmacología; Universidad de Valencia servicio de publicaciones; Valencia 2003.

26. Información revisada de la página de internet [http://my.clevelandclinic.org/es/\\_disorders/gastritis/hic\\_gastritis.aspx](http://my.clevelandclinic.org/es/_disorders/gastritis/hic_gastritis.aspx), el día 26/07/08.

27. información revisada de la página de internet <http://www.cnn.com/HEALTH/library/DS/00488.html>, el día 28/07/08.

28. Regina Regis R., Aland Bisso A., Segundo Rebaza; Omeprazol IV vs. Ranitidina IV, para el control de la Hemorragia Digestiva Alta en una Sala de Emergencia; Rev. Gastroenterología. Perú; Vol. 19 • N° 4 • 1999

29. S. Ruiz Santana, A.J. Ruiz Santana y J.L. Manzano Alonso; Revisión úlceras de estrés: fisiopatología, profilaxis y tratamiento; Hospital Nuestra Señora del Pino. Unidad de Medicina Intensiva. Las Palmas de Gran Canaria; Correspondencia: Dr. S. Ruiz Santana, Juan E. Doreste, 3. 35001 Las Palmas de Gran Canaria; Manuscrito recibido el 5-12-1991, Med Clin (Barc) 1992; 99: 549-555.

30. J.M. Piqué; Omeprazol: un paso hacia adelante en el tratamiento de la enfermedad ácido-péptica; Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona, Correspondencia: Dr. J.M. Piqué; Servicio de Gastroenterología. Hospital



---

Clínic i Provincial. Villarroel, 170. 08036 Barcelona; Manuscrito recibido el 15-3-1992; Med Clin (Barc) 1992;99:179-182.

31. Estado actual del tratamiento con fármacos inhibidores de la secreción gástrica: antagonistas H<sub>2</sub> e inhibidores de la bomba de protones; Farm Hosp 1995; 19 (4): 233-237.

32. Llopis Salvia, P., Licenciada en Farmacia y Especialista en Farmacia Hospitalaria. Colaboradora del Servicio de Farmacia; Real Soler, J. V., Dr. en Farmacia y Especialista en Farmacia Hospitalaria. Colaborador del Servicio de Farmacia; Pérez Ruixo, J. J., Licenciado en Farmacia. Farmacéutico Residente II año.; Jiménez Torres, N. V., Catedrático de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Jefe de Servicio; Programa de farmacoterapia secuencial centrado en ranitidina y omeprazol; Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Valencia; Farm Hosp 1997; 21 (6): 309-315.

33. S. Tomás Vecina; Farmacología de los antiulcerosos; servicio de urgencias, hospital mutua de Terrassa. Barcelona; emergencias 2002; 14:S2-S13.

34. A. Noguero Asensio, R. Rodríguez Barrientos, P. Zelaya Castro, A. Sánchez Sempere, F. Antuña Blanco, E. Lutz García, R. Quintana de la Cruz, F. Estellés Piera, M. S. Alcázar; Utilización de supresores de la secreción ácida en pacientes hospitalizados, Servicio de Medicina Interna V. Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Cantoblanco). Madrid; An. Med. Interna (Madrid) vol. 19, n.º 11, pp. 557-560, 2002.

35. María Soledad Peredo G., Paul Harris D.; Inhibidores de la bomba de protones en Pediatría: Una batalla ganada contra la acidez; Rev. Chil. Pediatr. 75 (3); 217-224, 2004.

36. Julián David Martínez M., Sandra Consuelo Henao R.; Consumo crónico de medicamentos inhibidores de la bomba de protones (IBP) y el desarrollo de gastritis atrófica corporal; Rev. Col. Gastroenterol. vol.22 no.4 Bogotá Oct./Dec. 2007.

37. E. Martín-Echevarría, A. Pereira Juliá, M. Torralba, G. Arriola Pereda, P. Martín Dávila, J. Mateos y M. Rodríguez Zapata; Evaluación del uso de los inhibidores de la bomba de protones en un servicio de medicina interna; Rev. Esp. Enferm. Dig. (Madrid) Vol. 100. N.º 2, pp. 76-81, 2008.



38. Manuel Hernández Triana; Helicobacter pylori. La bacteria que más infecta al ser humano; Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos; Rev. Cubana Aliment. Nutr. 2001; 15(1):42-54

39. Galetta Bustamante, Douglas Doménico Calderón de Cabrera, Lourdes Durán de G. M. Gabriela, Núñez Medina Tulio José; Detección de interacciones medicamentosas, en pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (Serie Clínica); VITAE Academia Biomédica Digital, Número 25, Octubre - Diciembre 2005.

40. Ramón Díaz-Alersi; Asociación de clopidogrel e inhibidores de la bomba de protones y aumento del riesgo de reoclusión coronaria, Revista Electrónica de Medicina Intensiva Artículo nº 1341. Vol. 9 nº 3, marzo 2009. Artículo original: Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, Rumsfeld JS.; Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. JAMA 2009; 301: 937-944.

41. Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; Manejo del paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Guía de Práctica Clínica. Actualización 2007. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: 1; Edita: Elsevier Doyma, S.L.; Barcelona, marzo 2007.

42. M. Castro Fernández, Jefe de Sección de Aparato Digestivo, M. Romero Gómez, Médico Adjunto de la Sección de Aparato Digestivo; Estado actual del tratamiento con fármacos inhibidores de la secreción gástrica: antagonistas h2 e inhibidores de la bomba de protones; Hospital Universitario de Valme. Sevilla; Farm. Hosp. 1995; 19 (4): 233-237.

43. Soria Mongeay A; gastropatías por aines profilaxis y tratamiento de las lesiones gástricas; Presentado en: IV Reunión de la sociedad del Dolor (Badajoz 2000); Información revisada de la página de internet:

<http://www.sedolor.es/ponencia.php?id=234>, el día 02/04/09.



44. Dr. Sergio R. Wayar Tiseira; Úlcera Gástrica: Actualización Terapéutica. Monografía del curso anual de cirugía general 2003. Información revisada de la página de internet: <http://www.monografias.com/>, el día 02/04/09.

45. Dr. Carlos D. Quintana Jefe del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde. HEMORRAGIA DIGESTIVA .Actualización Enero 2004. Información revisada de la página de internet: [www.elizalde.gov.ar/area\\_medica/Normas/nuevas2/hemodigest.doc](http://www.elizalde.gov.ar/area_medica/Normas/nuevas2/hemodigest.doc), el día 27/03/09.

46. Molero Gómez, R., Hospital Nuestra Señora del Pino. Las Palmas de Gran Canaria.; Sacristán de Lama, M. a P., Hospital de San Agustín. Avilés.; López Arranz, C., Hospital General del Insalud. Segovia; Mangues Bafalluy, I., Hospital Clínico y Provincial. Barcelona. Socias Manzano, M. a S., Hospital Clínico Universitario. San Cecilio. Granada; Piñeiro Corrales, G., Hospital General y Provincial. Pontevedra.; Utilización Terapéutica del Omeprazol; Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Comisión Técnica de Evaluación Terapéutica; Farm Hosp 1997; 21 (5): 243-256.

47. Dr. Gustavo Grünberg, Asistente de la Cátedra de Anestesiología de la Facultad de Medicina, Montevideo - Uruguay; Omeprazol para la reducción del riesgo de desarrollo de síndrome de Mendelson en pacientes Coordinados para cirugía abdominal; Cátedra de Anestesiología. Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quíntela. Montevideo - Uruguay. Presentado: noviembre 2002.

48. Juan Carlos Arana Reyes, Cirugía General del Centro Médico Nacional, ISSSTE; Antonio Corona Bautista, Cirugía General del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, Cáncer Gástrico, monografía. Información revisada de la página de internet: <http://chloe.dgsca.unam.mx/rfm/no47-5/RFM47506.pdf>, el día 30/04/09.

49. Información revisada de la página de internet: <http://www.cirlap.com.mx/portal/hiatalima.htm>, revisado 14/05/09.

50. Daniel H. Cooper, Andrew J. Krainik, Sam J. Lubner, Hilary E. Reno; Manual Washington de Terapéutica Medica; Washington University, School of Medicine, Department of Medicine.

51. the American Pharmaceutical Association; Drug Treatment Protocols, 2º edición; APhA; pp. 140-145, 160-168.