

CAPÍTULO 3:

DROGAS USADAS EN LA MODULACIÓN DE LA FUNCIÓN GASTROINTESTINAL

Valsecia-Malgor

El tracto alimentario, el más grande sistema orgánico del cuerpo, 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 deshecho.
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.

La función gastrointestinal puede alterarse por el efecto de drogas, estimulación neuro-humoral, agentes patógenos y toxinas, ocasionando una disfunción en la absorción, motilidad y procesos secretorios normales del intestino. Existen drogas que pueden influenciar directa o indirectamente la actividad gastrointestinal, modulan la secreción y motilidad y son frecuentemente usadas en el

tratamiento de trastornos gastrointestinales.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS: Absorción de drogas.

Desde una perspectiva farmacológica el tracto gastrointestinal desempeña una importante función adicional: la absorción sistémica de drogas administradas por vía oral o rectal.

Principios que rigen la absorción de las drogas:

En general, las drogas para circular, distribuirse e interactuar con sus receptores deben previamente absorberse hacia la circulación sistémica. La mayoría de las drogas administradas por vía oral se absorben en la porción proximal del intestino delgado. Las propiedades físico-químicas de una droga influyen en la extensión y el ritmo de la absorción. Las drogas administradas oralmente deben permanecer estables en el medio ácido del estómago y en el alcalino del intestino delgado. Las moléculas pequeñas son absorbidas más rápidamente que las moléculas grandes; el grado de liposolubilidad y la ionización en condiciones fisiológicas o patológicas también influye directamente en la absorción. Otros factores que también influyen en la absorción gastrointestinal de las drogas son la forma farmacéutica y la presencia y gravedad de una enfermedad.

Las drogas deben liberarse de los componentes de la forma farmacéutica antes de absorberse. Las formas sólidas (tabletas, cápsulas) contienen habitualmente numerosos ingredientes inertes desde el punto de vista terapéutico que solo son utilizados para formar la unidad y también para otorgarle el tamaño, la forma, el color y posiblemente el sabor de la forma farmacéutica. La cantidad y la constitución de estos componentes suplementarios difiere para cada droga y también son di-

ferentes de acuerdo a los distintos fabricantes. Por ello, el tiempo de desintegración de estas formulaciones puede diferir dependiendo del laboratorio que produce la droga. El promedio de disolución o desintegración de una forma farmacéutica y el tamaño de las partículas, influyen en la biodisponibilidad de una droga y constituye una diferencia entre distintos fabricantes de una misma droga.

Algunas drogas, el grado de absorción depende de la presencia de una circulación enterohepática, captación hepática y excreción biliar, pudiendo ser útil esta circunstancia para el diseño de regímenes terapéuticos. Es así que en las sobredosis o intoxicaciones con teofilina, que tiene una extensa circulación enterohepática, se puede usar sucesivamente carbón activado por vía oral al mismo tiempo que la dosis inicial ha sido completamente absorbida.

El tracto GI aloja una rica flora microbiana; algunas drogas necesitan ser metabolizadas por estas bacterias intestinales para desarrollar su total efecto terapéutico. La acción de la sulfazalasina en el tratamiento de la colitis ulcerosa depende del clivaje del grupo azo por bacterias intestinales.

Las bacterias intestinales pueden producir metabolitos tóxicos de algunas drogas, por ejemplo el potencial riesgo carcinogénico de los ciclamatos depende de la conversión del ciclamato en un carcinógeno (la magnitud de este riesgo es incierta en humanos).

Debido a que el tracto GI es la vía de administración de la mayoría de las drogas pueden producirse interacciones droga-droga o droga alimento, estas interacciones pueden influenciar la absorción y efectividad de varios agentes terapéuticos. Por ejemplo la absorción de tetraciclinas se ve dificultada por la presencia de cationes bivalentes (Ca, Mg, Al, etc) y la unión e inactivación de la digital por la colestiramina.

Hay escasos datos acerca de como influye una enfermedad gastrointestinal sobre la biodisponibilidad de una droga, se sabe que es altamente variable y esencialmente impredecible. Las enfermedades gastrointestinales pueden afectar la absorción de las drogas debido a cambios en la motilidad en la función secretora o debido a daños en la mucosa gastrointestinal.

La efectividad de muchos regímenes terapéuticos de administración oral pueden ser influenciados por la presencia de enfermedad y disfunción del tracto GI. Por ejemplo los pacientes con SIDA y esofagitis por *Candida* muchas veces no responden a la terapia con ketoconazol; la biodisponibilidad del ketoconazol se ve reducida probablemente por la aclorhidria gástrica que comúnmente tienen los pacientes con SIDA. Este efecto puede revertirse administrando ácido clorhídrico diluido.

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES INDUCIDOS POR DROGAS

El tracto gastrointestinal se encuentra en riesgo de ser dañado por contacto directo de las drogas administradas 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:

Naúseas, vómitos, anorexia

Las náuseas, vómitos, molestias epigástricas y/o anorexia, son efectos adversos descriptos 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 esteroideos (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 de ingestión de la droga. 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 (Cytotec) que es un análogo de PGE_1 con propiedades citoprotectoras y antisecretorias, 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 $\mu\text{g}/\text{día}$, respectivamente). Todavía no está bien determinada la toxicidad a largo plazo del misoprostol.

Diarrea producida por drogas

El estado diarreico más serio inducido por drogas 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 superinfección

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.

DROGAS QUE AFECTAN LA ACIDEZ GÁSTRICA

Fisiología de la Secreción Ácida Gástrica

Aunque su presencia ha sido reconocida por décadas, el conocimiento del rol fisiológico de la secreción gástrica permanece incompleto. Una de las funciones más importantes de la secreción ácida gástrica es facilitar la digestión de alimentos y otros substratos dentro del estómago. Aunque bajo ciertas condiciones fisiológicas y patológicas la acidez gástrica puede dañar la mucosa duodenal, llevando a potenciales complicaciones. Los trastornos asociados con secreción ácida anormalmente alta (úlcera duodenal, síndrome de Zollinger-Ellison) son comunes.

El ácido gástrico es producido y secretado por células parietales que están localizadas en las paredes de las glándulas oxínticas en el fundus del estómago. La célula **parietal** contiene gran cantidad de mitocondrias que proveen energía a la "**bomba de protones**" responsable de la secreción de hidrogeniones. Esto es catalizado por una **ATPasa hidrógeno-potasio**, que intercambia hidrógeno por potasio. Una vez estimulado, el ion hidrógeno es secretado en la luz del estómago, disminuyendo el pH intragástrico.

Numerosos factores clínicos y ambientales pueden influenciar el grado y la cantidad de secreción ácida así como la integridad de la mucosa intestinal. Fumar tabaco, consumo de

ciertos alimentos y bebidas, incluyendo café, bebidas con cola y alcohol, así como el uso de ciertas medicaciones como aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) se asocian con acidez gástrica y úlcera péptica.

Secretagogos específicos pueden estimular la generación y secreción de hidrogeniones por la célula parietal. Los 3 más importantes secretagogos son la acetilcolina, histamina y gastrina, los cuales son importantes "blancos" para la manipulación farmacológica. El enlace de estos agonistas a su receptor específico, estimula una de las vías de los segundos mensajeros, produciendo un incremento de las concentraciones intracelulares de AMPc o calcio citosólico. Esta incrementada concentración de AMPc intracelular (estimulada por histamina) o de calcio (estimulada por gastrina o agonistas colinérgicos) activa proteinkinasa dependientes de AMPc que generan hidrogeniones para la secreción en la luz gástrica por la bomba ATPasa hidrógeno-potasio dependiente.

Las drogas que actúan a este nivel podemos clasificarlas en:

I. Antiácidos
Bicarbonato
Hidróxido de aluminio
Hidróxido de magnesio

II. Antisecretorios

▼

a) Bloqueantes H₂
-Cimetidina
-Ranitidina
-Famotidina

▼

b) Inhibidores de la bomba de protones
-Omeprazol

▼

c) Bloqueantes muscarínicos
-Pirenzepina

▼

d) Agonistas prostaglandínicos
-Misoprostol

III. Protectores de la mucosa gástrica
Sucralfato (Antepsin)
Compuestos de aluminio
Bismuto
Misoprostol (derivado de PGE1)

ANTIÁCIDOS

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 estas drogas.

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. A pesar de estas diferencias estudios tempranos de terapia con antiácidos carecen de un control para la dosis del antiácido administrado, haciendo difícil la interpretación de estos estudios.

Las dosis de antiácidos fueron descriptas como volumen (ml) administrado y/o tolerado por el paciente con pequeña atención si fue equipotente en los diferentes productos usados. Además el fin terapéutico de estos estudios, por ejemplo, el pH disparado por los fluidos gástricos o la cantidad de ácido gástrico neutralizado fue también mal definido. Fordtran y colaboradores en un importante estudio definieron la marcada variabilidad en la potencia antiácida, documentando que todos los antiácidos no neutralizan igualmente a dosis similares (por ejemplo volumen de antiácido en ml). Datos derivados de este estudio y de otros definen la capacidad neutralizadora relativa de una dosis de antiácido.

Además estos autores describen los efectos de buffer más pronunciados de los antiácidos (>3 horas) cuando fueron administrados después de una comida cuando el alimento estuvo presente en el estómago. Estos datos fueron utilizados para establecer la dosis común ahora recomendada 1 hora después de comer.

Además de las diferencias en las dosis de los antiácidos usados, persiste una confusión sobre cual 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. Esta pérdida de un blanco definido en la reducción de la concentración ácida gástrica, compromete la capacidad para evaluar críticamente los datos e individualizar la terapia antiácida para un paciente específico. A pesar de la pérdida de consenso respecto a un óptimo blanco para reducir la acidez gástrica en el tratamiento de la úlcera gastrointestinal o en el tratamiento o profilaxis de la úlcera de stress, muchos autores indican las dosis de antiácidos dirigidas directamente a una temprana y completa neutralización del ácido gástrico, por ejemplo pH gástrico $\geq 3,5$. Burget y colaboradores recientemente concluyeron que el grado y duración de la supresión ácida fue más importante para la curación de las úlceras duodenales, pero que la supresión ácida $>\text{pH } 3,0$ no obtuvo un incremento de cicatrización de las úlceras. Estos datos sugieren que puede existir una relación entre el grado de cicatrización y el sitio específico de la úlcera. Muchos estudios no hallaron efectos de la terapia antiácida sobre la cicatrización de las úlceras gástricas o duodenales, mientras otros han demostrado alta diferencia significativa. 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 an-

tiácidos 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_2 de la histamina.

Antes del advenimiento de los antagonistas H_2 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 convulsinada 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 antsecretoria gástrica como una medida profiláctica. En forma semejante a la terapia de la úlcera gástrica o duodenal, los estudios soportan que hay 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.

Bicarbonato de sodio

El bicarbonato de sodio es uno de los compuestos más antiguos usados como antiácido

y asociado a un comienzo de acción rápido y corta duración de acción. Es poco empleado en clínica pero posee todavía un uso popular importante.

El bicarbonato de sodio es una sal de un ácido débil (ácido carbónico) con una base fuerte (hidróxido de sodio), es muy soluble y reacciona en forma inmediata con el ácido clorhídrico (HCl).



La reacción química de bicarbonato de sodio y ácido gástrico resulta en la formación de cloruro de sodio, agua y dióxido de carbono. Eleva rápidamente el pH intragástrico a valores 7-8, esto explica el rápido alivio sintomático. Su efecto es de corta duración y puede resultar en una retención de líquido y alcalosis sistémica y el síndrome alcali-leche. Por estas razones el bicarbonato de sodio es raramente utilizado hoy en la terapia antiácida y si se utiliza como antiácido se debe evitar el tratamiento crónico o prolongado.

Carbonato de calcio

Al igual que el bicarbonato de sodio, el carbonato de calcio es un antiácido potente y de rápida acción. Aunque estas dos características farmacológicas deseables del carbonato de calcio parecerían que lo ubican como droga de elección, los efectos adversos y los relacionados al efecto **rebote** han limitado el uso de esta droga. El carbonato de calcio reacciona con el ácido gástrico formando cloruro de calcio, agua y dióxido de carbono. La mayoría del cloruro de calcio es reconvertido en carbonato de calcio insoluble en el intestino delgado.

Aproximadamente el 10% del carbonato de calcio formado es rápidamente absorbido a la circulación sistémica pudiendo producir una absorción substancial de calcio y llevar a una hipercalcemia, hipercalciuria y depósitos de calcio en el riñón.

Además de la relativa absorción sistémica de calcio, una severa hipersecreción ácida "rebote" se asocia al uso de carbonato de calcio como antiácido.

Texter recientemente hizo una revisión sobre los efectos rebote del carbonato de calcio y claramente demostró y llegó a la conclusión que todos los antiácidos, sustancias buffers, incluyendo los alimentos pueden incrementar

la acidez gástrica, o sea que no es único de uno u otro antiácido o del calcio. Además presentó evidencias convincentes de que muchos de estos estudios controversiales comparan dosis no equivalentes en su capacidad neutralizante relativa. Así, la interpretación de los datos sobre el carbonato de calcio que inducen efecto rebote se limitan a una fase similar a los estudios que ensayan la eficacia de otros antiácidos en cicatrizar las úlceras. Estos datos sugieren que el carbonato de calcio puede ser un producto antiácido, particularmente en aquellos pacientes que se benefician con calcio sistémico adicional.

Hidróxido de magnesio

Muchas sales de magnesio, incluyendo óxido, carbonato, hidróxido y trisilicato, poseen propiedades antiácidas. Las sales de hidróxido, carbonato y óxido son más potentes que las sales de trisilicato en su capacidad neutralizadora de la acidez gástrica. En general su potencia antiácida es mayor que las sales que contienen aluminio, pero menor que la del bicarbonato de sodio o carbonato de calcio. Los antiácidos que contienen magnesio reaccionan con el ácido formando cloruro de magnesio y agua. El magnesio también forma sales insolubles responsables de la diarrea asociada a los antiácidos que contienen magnesio. Estas sales de magnesio producen catarsis osmóticamente. El hidróxido de magnesio induce la secreción de colecistokina, con la consiguiente contracción de la vesícula biliar y relajación del esfínter de Oddi (efecto colagogo), lo cual contribuye al efecto laxante de este agente. Además parte del magnesio administrado es absorbido sistémicamente como cloruro de magnesio que generalmente es rápidamente eliminado del cuerpo por los riñones en individuos con función renal normal.

Hidróxido de Aluminio

Al igual que los antiácidos que contienen magnesio muchas sales que contienen aluminio son útiles como antiácidos, incluyendo hidróxido, carbonato, fosfato y aminoacetato. El hidróxido de aluminio es el más potente y frecuentemente usado antiácido con aluminio. El contacto con el ácido gástrico lleva a la producción de tricloruro de aluminio, agua y fosfato de aluminio insoluble. A diferencia de los antiácidos con magnesio, el efecto adverso primario de las sales de aluminio es la constipación. Por eso es común en la práctica administrar sales antiácidas que contengan

magnesio y aluminio. El aluminio se enlaza al fosfato de la dieta, reduciendo la cantidad de fósforo que pueda absorberse con la dieta. Este efecto es frecuentemente utilizado en pacientes con insuficiencia renal aguda para reducir los niveles plasmáticos de fósforo. Aunque la terapia crónica con sales que contienen aluminio puede llevar a la hipofosfatemia e hipercalcemia. Aunque estudios previos sugieren que el aluminio no se absorbe sistémicamente, varios trabajos han demostrado elevadas concentraciones de aluminio en suero y/o en hueso en pacientes que reciben terapia crónica. El aluminio se absorbe en el intestino delgado y pequeñas cantidades son excretadas diariamente en la orina. En pacientes con función renal inmadura o comprometida, se puede acumular y producir seria neurotoxicidad.

Fundamentos de la asociación OHAl + OHMg:

-Obtener un efecto rápido (hidróxido de magnesio) y más persistente (hidróxido de aluminio)

-Antagonismo funcional a nivel de la motilidad gástrica: el Al la disminuye, el Mg la aumenta.

-Antagonismo funcional a nivel intestinal: El Mg es laxante, el Al es constipante.

Efectos adversos de los antiácidos:

Las complicaciones gastrointestinales incluyendo diarrea y constipación son los efectos adversos más comunes asociados a la terapia con antiácidos. Las sales de magnesio se asocian más frecuentemente a diarrea de tipo osmótica dosis-dependiente, mientras que las sales de aluminio y calcio son más frecuentemente asociadas a constipación.

Algunos autores han cuestionado esta asociación con la administración de carbonato de calcio, sugiriendo que la constipación puede ser el resultado de la úlcera más que de la administración de calcio. Aunque se hicieron intentos para reducir la incidencia de estos efectos sobre el tracto gastrointestinal combinando magnesio y aluminio en los antiácidos, puede ocurrir diarrea con altas dosis de antiácidos con esta combinación.

Con la excepción del fosfato de aluminio, todos los antiácidos que contienen aluminio forman sales insolubles con fosfato, presentes en el tracto gastrointestinal. Esta reacción reduce la absorción sistémica de fosfato y si la droga es tomada por períodos prolongados puede llevar a una hipofosfatemia, requiriendo

fosfato suplementario. El enlace del fosfato de la dieta por antiácidos que contienen aluminio, es usado frecuentemente en el tratamiento de hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal.

Los efectos adversos asociados con la absorción sistémica de cationes de antiácidos han sido recientemente analizados. Tanto el calcio como magnesio y aluminio pueden absorberse luego de su administración. Efectos adversos clínicamente importantes asociados con la absorción de antiácidos se observan más frecuentemente en pacientes que reciben tratamientos prolongados y altas dosis o con riñón inmaduro o función renal comprometida.

-Todos los antiácidos se absorben- hay quienes los dividen (equivocadamente) en absorbibles y no absorbibles.

El **bicarbonato de sodio** se absorbe con facilidad y pasa a integrar el pool de bicarbonato del organismo, puede producir alcalosis metabólica transitoria y asintomática, con alcalinización de la orina, por vía oral estos efectos tienen poca trascendencia. Cuando se necesita alcalinizar la orina y/o corregir la acidosis metabólica se usa el bicarbonato por vía i.v.

La absorción de OHMg y OHAl es lenta y por vía oral su biodisponibilidad es baja, en individuos con función renal normal. En insuficiencia renal crónica (con o sin diálisis) se puede acumular suficiente Mg o Al como para producir intoxicación.

Se han observado interacciones entre drogas con el uso de antiácidos. Sobre todo a nivel de la absorción gastrointestinal de otras drogas. El grado en el cual el antiácido puede interferir con la absorción de otra droga depende del antiácido usado, la dosis, el tiempo de administración y la duración del tratamiento. Los antiácidos pueden influir sobre la absorción de otras drogas al modificar el pH gástrico, lo cual puede modificar el grado de disolución del otro compuesto. Los antiácidos pueden formar compuestos con otras drogas (por ejemplo tetraciclinas).

Aunque numerosas drogas han demostrado interactuar con los antiácidos, esta interacción farmacológica es generalmente de poca significación clínica y puede evitarse si se administra el antiácido separado 1-2 horas de la otra medicación oral.

Intoxicación aguda: se puede producir por ingesta de dosis muy altas de antiácidos y consiste en alcalosis metabólica sintomática. El síndrome **alcalino-lácteo** se observaba cuando se usaba leche + grandes dosis de bicarbonato de sodio o calcio, ya no se utiliza este tratamiento.

La hipermagnesemia aguda puede aparecer en pacientes con insuficiencia renal que utilizan el magnesio como laxante, con hiperreflexia, debilidad muscular e incluso parálisis de los músculos respiratorios.

Intoxicación crónica: se observa en pacientes con IR, porque el Mg y Al que se absorben no se puede eliminar. La acumulación de Mg produce hipermagnesemia (síntomas descritos); la acumulación de aluminio puede producir demencia aluminica y/o osteopatía aluminica. Se trata con deferoxamina y hemodilisis, para permitir la eliminación del quelato de aluminio más deferoxamina.

Por último, la incidencia y gravedad de los efectos adversos con antiácidos es reducida, ello explicaría su libre dispensación.

Preparados:

Hidróxido de aluminio (Pepsamar, comp. 233 mg) (Aldrox, susp. 64 mg/ml)

Hidróxido de Mg (Leche de Magnesia Philips, susp. de 67-83 mg/ml)

OHAl + OHMg (Aludrox) (Comp., Gel)

Mylanta mousse (espuma)

Bicarbonato de sodio (no se comercializa como monodroga, se consigue en farmacias a granel, como polvo que se utiliza generalmente para automedicación)

MEDICACIÓN ANTISECRETORIA

Antagonistas del Receptor H_2 de la Histamina

La histamina es un potente estimulador de la secreción ácida gástrica por la célula parietal. El enlace de la histamina a otros receptores específicos incluyendo el de acetilcolina y gastrina, activa segundos mensajeros que estimulan proteinkinasa dependientes de AMPc, estas proteinkinasa activan la bomba de hidrogeniones es decir la ATPasa HK dependiente, que intercambia hidrógeno por potasio a través de la superficie apical.

La histamina posee muy importantes y variadas acciones farmacológicas que son mediadas por el receptor H_1 y el receptor H_2 . La estimulación del receptor H_1 produce la contracción de muchos músculos lisos, incluyen-

do bronquios e intestino, mientras que la estimulación del receptor H_2 por la histamina es un potente estímulo para la secreción ácida gástrica por la célula parietal. Los efectos de la histamina (por ej. sobre el tono vascular) son mediados por ambos receptores H_1 y H_2 . Los antihistamínicos clásicos utilizados en preparados para la tos, resfriados, alergia (ej. pirilamina, clorfeniramina) y el tratamiento de reacciones alérgicas agudas (ej. difenhidramina) inhiben competitivamente los efectos de la histamina sobre los receptores H_1 . Estas drogas no influyen sobre la secreción gástrica que resulta de la estimulación de receptores H_2 .

Numerosos antagonistas del receptor H_2 de la histamina son aceptados para utilización clínica (Cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina). Estas drogas son antagonistas competitivos reversibles del receptor H_2 de la histamina. Sus efectos primarios y la base para su utilización clínica son la reducción de la secreción ácida gástrica mediada por histamina en la célula parietal. Los bloqueantes H_2 de la histamina compiten solamente por el receptor H_2 y no tienen efectos sobre otros receptores, incluyendo los receptores H_1 de la histamina, muscarínicos, nicotínicos o α o β adrenérgicos. Aunque estas drogas poseen una alta especificidad por el receptor H_2 de la histamina, estos agentes también inhiben la secreción de la célula parietal estimulada por agentes colinérgicos, gastrina, alimentos o estimulación vagal.

Estos efectos fisiológicos extra histamina receptor de los bloqueantes H_2 son probablemente el resultado de la importante interdependencia que existe entre los efectos de la vía neuroendocrina (acetilcolina), endocrina (gastrina) y paracrina (histamina) sobre la secreción ácida de la célula parietal. Los bloqueantes H_2 no afectan la motilidad gástrica, tiempo de vaciamiento gástrico, tono del esfínter esofágico o función exocrina pancreática.

La capacidad clínica de los bloqueantes H_2 de la histamina, marcó una nueva era en la farmacoterapia de los trastornos de la secreción ácida. Estas drogas son una buena alternativa terapéutica a los antiácidos y anticolinérgicos. Numerosos estudios clínicos y de laboratorio, evaluaciones comparativas controladas, evaluaciones abiertas no controladas y observaciones clínicas han sido reportadas describiendo los efectos de estas drogas 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 drogas muy ampliamente utilizadas en el mundo.

La efectividad de los antagonistas H_2 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_2 en dosis equipotentes.

Cimetidina

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 hipersécréticos gástricos, numerosas publicaciones describen la química, farmacología, eficacia, y seguridad de estas drogas en humanos.

La cimetidina es rápidamente absorbida con una concentración sérica pico a los 45-90 minutos después de la administración oral. La absorción oral aparece lineal sobre una dosis promedio de 200-800 mg. La biodisponibilidad de la droga es del 60%, la cual no parece estar influenciada por la co-administración de alimentos. Los alimentos pueden retardar el tiempo del pico de la concentración máxima.

La administración conjunta con antiácidos puede interferir con la absorción de cimetidina, mientras que la administración conjunta con sucralfato no interfiere.

La absorción por vía intramuscular es rápida y completa (90-100%), con una concentración plasmática máxima a los 15 minutos de la administración. El 20% aproximadamente de cimetidina se enlaza a proteínas plasmáticas. La cimetidina cruza la placenta y puede haber concentraciones subfarmacológicas en la leche materna.

En adultos el 60-75% de una dosis de cimetidina es excretada sin cambios en la orina, con 25-40% de metabolismo hepático y menos de un 2% de secreción biliar. Han sido identificados 3 metabolitos. El sulfóxido es el metabolito más importante (10-15% de la dosis), mientras que el metabolito hidroximetil

se forma menos que un 5% de la dosis. Un metabolito guanilurea que puede formarse no enzimáticamente y puede representar una degradación *in vitro* del producto se forma menos de un 2% de la dosis. Un estudio simple que evalúa la biodisponibilidad de la cimetidina en 5 pacientes con fibrosis quística de 9,7 a 15,2 años de edad revelan una formación similar de metabolitos que los descriptos para los adultos.

Numerosas y variadas reacciones adversas han sido asociadas al uso de cimetidina, aproximadamente un 4,5% de los pacientes que reciben la droga, de los cuales 2,1% padecen trastornos gastrointestinales y 1,3% sobre SNC. Las reacciones adversas sobre SNC incluyen confusión mental, desorientación, agitación, alucinaciones y convulsiones. Estas reacciones sobre SNC aunque inicialmente inesperadas, ya que en estudios animales se vio que la cimetidina cruza pobremente la barrera hematoencefálica, son más comúnmente observadas en geriatría o en pacientes muy jóvenes, o que reciben dosis muy altas o con trastornos renales o hepáticos o ambos. Schentag y col. describieron incrementada relación de concentración de cimetidina en líquido cefalorraquídeo/plasma en adultos con disfunción hepática y renal combinada y quienes experimentaron toxicidad del SNC. El mecanismo de esta reacción adversa es desconocido aunque podría deberse a un bloqueo de los receptores de histamina en cerebro o posiblemente otros mediadores neuroendócrinos. Los efectos endocrinos adversos relacionados con la cimetidina incluyen ginecomastia, galactorrea, impotencia y posibilidad de disminución de la espermatogénesis. La causa exacta de estos efectos endocrinos adversos pueden ser el resultado de una acción antiandrógena de la droga. El agrandamiento mamario asociado a cimetidina puede ser unilateral, asociado a tensión local y es reversible al suspender la droga. Por último, la cimetidina se asoció a un aumento de la concentración sérica de prolactina, más frecuentemente cuando la droga se administra por vía intravenosa que por vía oral, desconociéndose estas diferencias de elevaciones séricas de prolactina de acuerdo a la vía de administración.

Además la cimetidina es un potente inhibidor del sistema enzimático microsomal hepático (inhibe el citocromo P450). La administración conjunta de cimetidina inhibe el metabolismo de más de 25 drogas, prolongando de este modo su permanencia en el organismo. Ej:

Benzodiacepinas
 Imipramina
 Lidocaina
 Meperidina
 Procainamida
 Propranolol
 Teofilina
 Triamtereno
 Nifedipina
 Fenobarbital
 Fenitoína

También se ha descrito una disminución del flujo sanguíneo hepático para los bloqueantes H₂, lo cual enlentecería la eliminación hepática de drogas flujo dependiente.

En pediatría y geriatría una de las más importantes interacciones entre drogas involucra a la cimetidina interfiriendo competitivamente con el metabolismo de teofilina. La administración conjunta de cimetidina-teofilina puede producir la prolongación de la vida media de la teofilina y del clearance produciendo acumulación de la teofilina, lo cual se asocia con un incremento de la incidencia de reacciones adversas y la aparición de convulsiones. Dos-sing y col. hallaron que la inhibición del sistema enzimático microsomal hepático por la cimetidina ocurre dentro de las 24 hs. de iniciada la administración y persiste 2 días después de la última dosis.

La cimetidina, más que otros antagonistas H₂, es capaz de reducir el flujo sanguíneo hepático, comprometiendo el metabolismo de drogas de alto grado de extracción hepática.

Ranitidina

A diferencia de la cimetidina la ranitidina contiene una molécula amino metil furano en lugar de un anillo imidazol. Esta desviación de la estructura del anillo imidazol permite una droga con gran potencia y larga duración de acción. Además la efectividad farmacológica de la ranitidina demostró que no era necesaria la estructura imidazólica para el reconocimiento y enlace al receptor H₂ de la histamina, y que la pérdida de este tipo de anillo más bien disminuye el tipo y la incidencia de reacciones adversas.

La biodisponibilidad de la ranitidina puede ser variable entre 39 y 86 % con un promedio de 50%. Las concentraciones séricas de ranitidina son lineales con un rango de 50-400 mg de dosis. Un segundo pico de concentración sérica fue hallado por algunos investigadores. Este carácter bifásico de la curva de concentración sérica ha sido descrito para la cimetidina. Este llamado doble pico de concentra-

ción es anulado cuando la droga se administra con alimento.

La absorción oral de ranitidina puede estar disminuida si se administra conjuntamente con antiácidos y existen datos conflictivos con respecto a la interacción con sucralfato. Si el sucralfato interfiere con la absorción el efecto es de significancia clínica limitada. La administración de propantelina con ranitidina retarda la máxima concentración de ranitidina y el tiempo de máxima concentración por una probable disminución en el vaciamiento gástrico. Estos efectos son de poca significación clínica. La absorción de la ranitidina después de la inyección intramuscular es virtualmente completa (90-100%). La unión a proteínas plasmáticas es del 15%, en forma similar a cimetidina la ranitidina se excreta por la leche materna en concentraciones subfarmacológicas. Gran parte de una dosis (70%) es eliminada sin cambios por la orina. El principal metabolito presente en la orina es el N-óxido, que constituye aproximadamente el 4% de la dosis. Otros metabolitos incluyen el S-óxido y dimetil ranitidina, aproximadamente 1% de cada uno con respecto a la dosis administrada. El resto de la droga es eliminado por heces con posibilidad de recirculación enterohepática.

No se hallaron significativas diferencias en la biodisponibilidad de ranitidina entre chicos e infantes o en pacientes geriátricos y el adulto. Estos datos farmacológicos soportan las recomendaciones para la dosis corriente inicial por vía oral de 2-4 mg/kg/día dividida en 2 o 3 tomas diarias y de 1-2 mg/kg/día dividida en 3 o 4 dosis diarias cuando se utiliza la vía intravenosa.

El tipo y la incidencia de efectos adversos asociados a ranitidina parecen ser mucho menos que los hallados con cimetidina. A diferencia de la cimetidina la ranitidina no se asocia a efectos sobre metabolismo hepático de otras drogas, sistema endocrino o sistema nervioso central.

Como fue descrito previamente el mecanismo primario por el cual interfiere la cimetidina con el metabolismo de otras drogas es por su enlace al citocromo P450 en el retículo endoplásmico del hepatocito. La cimetidina se enlaza al citocromo P450 produciendo un complejo citocromo-sustrato estable. El enlace de cimetidina al citocromo P450 impide el enlace de otras drogas no teniendo acceso a las enzimas metabolizadoras, reduciendo de este modo su porcentaje de metabolismo. Por el contrario la ranitidina posee menos

afinidad por el citocromo P450 y se enlaza además en forma lábil al complejo.

La terapia con ranitidina no parece estar relacionada con reacciones adversas con el sistema endocrino. La droga no modifica las concentraciones basales de testosterona ni causa incremento en la secreción de prolactina. La droga carece de las propiedades antiandrógenas que posee la cimetidina. Jensen y col. 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.

Famotidina

La famotidina es un antagonista de los receptores H_2 de la histamina que contiene un anillo tiazol. La droga es aproximadamente 10-15 veces más potente que la ranitidina y 40-60 veces más potente que la cimetidina para inhibir la secreción gástrica. La eficacia y perfil de seguridad parece ser similar al de la ranitidina. De todos modos es un agente de reciente liberación a la medicina clínica, por lo tanto hay muy pocos reportes que evalúen la famotidina.

La biodisponibilidad de la famotidina por vía oral es de 37-45% de la dosis administrada. Al igual que la ranitidina la biodisponibilidad de la famotidina puede estar suavemente incrementada cuando se administra con alimentos y suavemente disminuida cuando se administra con antiácidos. También fue descrito un segundo pico de concentración plasmática cuando se administra por vía oral y parenteral. Al igual que la cimetidina y la ranitidina, la significación clínica de este hallazgo es desconocida. Aproximadamente el 15-20% de famotidina se une a proteínas plasmáticas. Estudios en roedores lactantes sugieren que la famotidina es excretada por la leche materna. Un 60-75% de famotidina se excreta por orina sin cambios.

La ventaja primaria de famotidina con respecto a ranitidina es la incrementada potencia y suavemente larga vida media de eliminación, que permite mayor intervalo entre las dosis (ej. cada 8-12 hs) para famotidina contra 6-12 hs. la ranitidina. Por otro lado suficiente expe-

riencia avala la eficacia del uso crónico de antagonistas H_2 en el tratamiento de úlcera gástrica o duodenal en dosis altas, únicas, al acostarse (300 mg de ranitidina).

Tolerancia de los antagonistas H_2

La tolerancia para los efectos farmacodinámicos de los antagonistas de los receptores H_2 , ha sido puesta en evidencia a mediados de la década del 70, después del inicio de su difusión comercial. Aunque no ha sido estudiada con profundidad se ha descrito una disminución de los efectos de estas drogas en el incremento de la secreción gástrica producida por pentagastrina o por la estimulación por alimento, así como también una disminución en la producción basal de ácido después de una administración aguda o crónica. La tolerancia a los antagonistas de los receptores H_2 no parece ser específica de algún antagonista o tampoco relacionada con la vía de administración ni el número de dosis administrada por día. La tolerancia tampoco se asocia con ningún cambio en el perfil farmacocinético de la droga. el desarrollo de la tolerancia parece que ocurre agudamente durante la primer semana de tratamiento y persiste posteriormente. El mecanismo de esta tolerancia no es conocido, podría ser la consecuencia de una regulación en ascenso de los receptores a consecuencia de la hipergastrinemia que ocurre con el uso de estos agentes. La significación clínica de esta tolerancia para pacientes con úlceras gástricas o duodenales tratados crónicamente es muy importante, el resultado del tratamiento de esta úlceras es significativamente mejor luego de 6 a 8 semanas de tratamiento con los antagonistas de los receptores H_2 que con placebo a pesar de que en casi todos los casos hay desarrollo de tolerancia. Los efectos de la tolerancia aguda y el uso profiláctico de los antagonistas de los receptores H_2 sobre el desarrollo de las úlceras producidas por el stress aún no fueron claramente determinados.

Debido a la tremenda variación farmacocinética de los antagonistas H_2 de la histamina y a las variaciones farmacodinámicos en pacientes en estado crítico, muchos investigadores sugirieron la infusión venosa continua para este tipo de pacientes. La verdadera necesidad de este método de administración todavía no ha sido determinada. La infusión intravenosa continua de antagonistas H_2 puede proveer un beneficio lógico cuando se coad-

ministran con soluciones de nutrición parenteral en pacientes en terapia intensiva. Aunque parecería que los regímenes de administración en bolo o infusión intravenosa continua son equivalentes en eficacia terapéutica cuando el régimen mantiene constante el control del pH del fluido gástrico entre 3,0-4,0.

Indicaciones, dosis, preparados de bloqueantes H2:

-Úlcera duodenal: en general la úlcera cura en 4-6 semanas, a veces es necesario prolongar el tratamiento 8 semanas. El 90% aproximadamente presenta curación (de los cuales un 50% puede hacer recaída)

-Úlcera gástrica: 50-70% de los pacientes presentan curación después de 8 semanas de tratamiento.

-Síndrome de Zollinger-Ellison: Para ser efectivos en esta afección, promovida por un tumor pancreático secretante de gastrina, se deben usar dosis altas de bloqueadores H2.

-Otras indicaciones: Esofagitis por reflujo, mastocitosis sistémica, úlceras por stress, preanestesia en algunas emergencias para evitar la aspiración de jugo gástrico.

Para el tratamiento de úlcera duodenal:
Cimetidina: 800 mg vía oral antes de acostarse, o 400 mg 2 veces al día. Para prevenir recurrencias 400 mg al acostarse.

Ranitidina: 150 mg/ 2 veces/día o 300 mg al acostarse.

Famotidina: 20 mg/2 veces/día o 40 mg al acostarse

Cimetidina: Tagamet, Rupecim, Cimetidina Medipharma, Ulcerfem. (Comp. 200 y 400 mg; amp. 200 mg)

Ranitidina: Raticina, Taural, Acidex, Fendibina, Gastral, Gastrosedol, Insuflén, Rolap, Luvier, Sustac, Teogrand, Vizerul, (Comp. 150-300mg; comp. efervescentes 150 mg; jarabe 15 mg/ml; amp. 25 mg)

Famotidina: Pepcidine, Ulcelac, Ulfinol (Comp. 40 mg)

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

Omeprazol

El Omeprazol es el primer agente representativo de una nueva clase de potentes agentes antisecretorios gástricos. La droga es un benzimidazol sustituido, que suprime la secreción ácida gástrica por inhibición competitiva de la ATPasa hidrógeno-potasio, presente en la superficie de la célula parietal. Basado en este nuevo mecanismo de acción, esta clase de antisecretagogos son llamados inhibidores de la bomba de protones.

El omeprazol se administra por vía oral en cápsulas de gelatina con gránulos con cubierta entérica para proteger a la droga de la degradación por el medio ácido del estómago. La biodisponibilidad del omeprazol es variable entre un 30-40% al iniciar la terapia y va incrementando a un 60-65% después del tratamiento crónico con una dosis diaria. Este incremento de la biodisponibilidad del omeprazol en la terapia crónica puede deberse a una reducción en la cantidad de droga que es destruida por el ácido gástrico ya que la droga por sí misma suprime la secreción ácida. Una disminución del metabolismo del primer paso por saturación de las enzimas responsables también puede contribuir a la mayor biodisponibilidad. Los alimentos pueden disminuir el grado de absorción pero no disminuyen la cantidad total de droga absorbida, tampoco es afectada la absorción por antiácidos. Aproximadamente un 95% de la droga se une a albúmina.

El omeprazol es ampliamente metabolizado por el sistema enzimático hepático del citocromo P450. Tres metabolitos han sido identificados, ninguno de los mismos parece ser farmacológicamente activo para suprimir la secreción ácida. La concentración plasmática de hidroxioimeprazole, un derivado sulfonado representa 15-20% de la concentración plasmática de omeprazol. En voluntarios sanos menos de 0,1% de la dosis es excretado en orina sin cambios. El remanente de la droga excretada aproximadamente 19 % se elimina por las heces. La vida media del omeprazol va desde 0,5 a 1,5 hs en individuos con función hepática normal. Estudios preliminares sugieren que unos pocos individuos (menos de 5%) podrían ser metabolizadores lentos de omeprazol.

Aunque la vida media del omeprazol es relativamente corta, sus efectos antisecretores sobre la célula parietal en adultos persisten por más de 24 horas, como resultado de ello la droga se administra una sola vez al día. Este efecto antisecretoirio persistente parece deberse a la acumulación de la droga en la célula parietal. Se observó un plateau a los 4 días de la terapia, en la cantidad de ácido gástrico suprimido por omeprazol, administrado una vez por día. Estudios de farmacología clínica en adultos revelan una reducción de aproximadamente el 80% en la secreción ácida basal en el pico de liberación ácida y en la secreción ácida de 24 horas por el efecto de dosis diarias repetidas de 20 mg de omeprazol.

La molécula benzimidazol del omeprazol, predispone a numerosas interacciones con otras drogas por interferencia con el metabolismo oxidativo a nivel del sistema enzimático hepático del citocromo P450. La interferencia con la actividad de estas enzimas con el omeprazol es dosis dependiente y se ha demostrado que interfiere con el clearance de diazepam, warfarina y fenitoína, mientras que no se ha demostrado efectos con la administración conjunta de omeprazol y propranolol o teofilina. Díaz y colaboradores recientemente demostraron que el omeprazol es un inductor arilhidrocarbonado-like del citocromo P450 en humanos, por ejemplo el citocromo P450 1A1 y P450 1A2. Aunque ninguna droga hasta la fecha ha demostrado ser metabolizada por estos subtipos de citocromos P450 1A1 Y 1A2, sin embargo ha sido demostrado que son los mayores responsables de la conversión de fenacetina a acetaminofeno, también se vio que son los responsables de las alteraciones de moléculas procarcinógenas, incluyendo hidrocarburos policíclicos y aminoras y amidas aromáticas, que reactivan metabolitos responsables de la mutagénesis y carcinogénesis química. La relevancia clínica de estos hallazgos y su relación (si la hay) entre el uso de omeprazol y la aparición de tumores carcinoides gástricos aún es desconocida. Aunque los datos preliminares sugieren que cuando la droga se administra en dosis clínicas de rutina (< 40 mg/día en adultos) prácticamente no se afecta el metabolismo hepático de otras drogas. La significancia clínica de esta y otras potenciales interacciones todavía no han sido determinadas.

El omeprazol ha demostrado ser igual y posiblemente superior a los bloqueadores H₂ de

la histamina en el tratamiento de la úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlceras duodenales resistentes a los bloqueantes H₂ y en el manejo de pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison. Una complicación posible con el uso de omeprazol, podría ser el desarrollo de carcinoides gástrico. En estudios preclínicos se halló un 23-40% de carcinoides gástricos en ratas, predominantemente hembras, quienes recibieron 18-175 veces más dosis de omeprazol planeadas para humanos. Los tumores carcinoides no se hallaron en perro y ratón, en estudios de toxicidad. La causa de estos tumores en ratas es desconocida, pero puede ser debida a la inducción de hipergastrinemia, lo cual puede ejercer efectos atróficos sobre las células enterocromafines-like de la mucosa fúndica gástrica, induciendo a la formación de carcinoides.

En humanos no se han descripto hasta la fecha tumores carcinoides, la verdadera naturaleza de este efecto potencial carcinogénico permanece especulativa. Se necesitan realizar estudios controlados a largo plazo para determinar el potencial carcinogénico del omeprazol así como de la influencia de la droga sobre el metabolismo de potenciales xenobióticos carcinogénicos.

Efectos adversos: Náuseas, diarrea, cólicos, cefaleas, vértigo, somnolencia. Raramente leucopenia, elevación de enzimas hepáticas y rash cutáneo. El centro de farmacovigilancia de la OMS reportó varios casos de ginecomastia e impotencia (en distintos países) relacionados al uso de omeprazol.

Dosis: 20-40 mg/día (máximo 8 semanas, porque se vio en ratas que el uso prolongado puede desarrollar tumores carcinoides e hiperplasia de células oxínticas); en Zollinger Ellison se han llegado a utilizar hasta 120 mg/día repartidos en 2-3 tomas.

Omeprazol (Gastec, Gastrotem, Losec, Omeprasec, Pepticus, Procelac, Ulcozol, caps 20 mg, amp. 40mg)

Se encuentra en el mercado un análogo del omeprazol llamado lansoprazol (Ogasto), también se usa en la úlcera péptica y reflujo gastroesofágico, se administra por vía oral, una vez por día (30 mg).

Se hallan en investigación clínica nuevos fármacos que son inhibidores "reversibles" de la bomba de protones (ATPasa H⁺K⁺), son se-

lectivos para esta enzima, no requieren cambios de pH ni protonarse para unirse a la misma, su biodisponibilidad no se altera por la secreción clorhídrica, la inhibición depende de la farmacocinética, esto permitiría un mejor manejo de dosis en pacientes que no requieren inhibición tan potente de la secreción como la producida por el omeprazol. Se hallan bajo investigación clínica: SKF 97067 y SKF 97574.

BLOQUEANTES MUSCARÍNICOS

Los bloqueantes M muscarínicos no selectivos (tipo atropina) prácticamente han caído en desuso para el tratamiento de gastritis, úlcera GD y hemorragias digestivas altas, a partir de la aparición de los bloqueantes H2. Tienen menor eficacia y las dosis necesarias para inhibir la secreción ácida son altas y se acompañan de efectos adversos.

Pirenzepina

Es un bloqueante M1 muscarínico selectivo aunque su eficacia terapéutica es menor que los bloqueantes H2, solo ha demostrado efectividad semejante a estos agentes en la prevención de las recaídas. Debido a los efectos anticolinérgicos (sequedad de boca, taquicardia, trastornos visuales) están contraindicados en glaucoma de ángulo estrecho, hipertrofia de próstata sintomática, etc.

Pirenzepina (Tabe) Dosis: 50 mg vía oral, 2-3 veces/día (comp. 25-50 mg)

PROTECTORES DE LA MUCOSA GÁSTRICA

Sucralfato

El sucralfato es una sal básica de aluminio de sucrosa sulfatada, formada por sacarosa sulfatada e hidróxido de aluminio. Por vía oral tiene efecto formador de barrera. A un pH de 3-4 el sucralfato se polimeriza produciendo un gel muy pegajoso, viscoso de color amarillo blanquecino que se une selectivamente a las proteínas del cráter ulceroso (albúmina, fibrinógeno, etc). Esta sustancia también puede actuar como una barrera física protectora contra el ácido gástrico, pepsina, y ácidos biliares en superficies de mucosa dañada o inflamada (teoría de la "curita"). En los humanos este gel pastoso permanece adherente al epitelio ulcerado durante más de 6 horas y parecería ser más adherente a las úlceras duodenales que a las gástricas. El sucralfato prácticamente no posee capacidad neutralizadora

de ácido, aunque liberaría aluminio en la vecindad de la zona lesionada, como si fuera un antiácido local. Además de ser adherente a las superficies de la mucosa, alguna información ha sugerido que el sucralfato localmente estimula la formación de prostaglandinas por la mucosa gástrica, ejerciendo un efecto citoprotector.

La unión del sucralfato con la mucosa gástrica dura 6 horas y después de 24 horas de una sola dosis no quedan restos en la mucosa gastroduodenal. Los alimentos favorecen su desaparición en la mucosa normal, sobre la zona lesionada no modifican las interacciones sucralfato-proteínas.

La administración conjunta con antiácidos disminuye su efectividad por elevar el pH intragástrico, si los síntomas lo exigen se deben administrar 1-2 hs. antes o después del sucralfato.

El sucralfato debido a su efecto local y su pobre absorción sistémica con efectos adversos poco frecuentes y de escasa importancia y remiten rápido sin necesidad de suspender el tratamiento. El más frecuente es la constipación, y en menor medida síntomas inespecíficos como sequedad bucal, náuseas, cefalea, dispepsia, mareo, etc.

El rol del sucralfato en el tratamiento de la úlcera GD y en la protección de la mucosa contra agresión aguda (por ej. AINEs) todavía no está establecido. En la protección contra lesiones por AINEs parece ser efectivo en tratamientos cortos, se relaciona en parte por sus efectos liberadores de Pgs. El sucralfato es capaz de ligar el factor de crecimiento epidermal y el factor básico de crecimiento fibroblástico, aumentando su concentración en la zona lesionada, pudiendo estar relacionado este efecto con la capacidad de estimulación de proliferación y migración celular observados con sucralfato.

Sucralfato (Antepsin) Comp. 1 g; solución 0,2 g/ml. Dosis: 1 g antes de cada comida y antes de dormir (si se administra después de las comidas su eficacia es menor)

Derivados prostaglandínicos

La mucosa gástrica sintetiza PGI₂ y PGE₂. Estas PGs endógenas actúan como citoprotectoras aumentan la secreción de mucus, bicarbonato y el flujo sanguíneo local, evitando la retrodifusión de hidrogeniones. La inhibición

de la síntesis de PGs por AINEs disminuye la citoprotección y favorece el daño de la mucosa gástrica, este efecto ulcerogénico representa la más común e importante de las reacciones adversas a estos agentes.

Las PGE1 y E2 inhiben la secreción ácida gástrica producida por diferentes estímulos (gastrina, histamina). El TXA2 por el contrario es proulcerogénico. Los receptores de prostanoïdes de la mucosa gástrica son del subtipo EP3 (ligan PgE, PF2alfa, Pgl2 en este orden de potencia) este receptor está acoplado a una proteína G inhibitoria, que inhibe a la adenilciclasa y estimula a la fosfolipasa C.

El misoprostol (análogo de PGE1) y el enprostil (análogo de PGE2) tienen vida media más prolongada que las PGE2.

El **misoprostol** es un derivado de PGE, que administrado a dosis farmacológicas inhibe la secreción ácida, regula el flujo sanguíneo local y tiene actividad citoprotectora sobre la mucosa gástrica, estimulando la secreción de bicarbonato y moco y protegiendo de los efectos nocivos de los AINEs.

Este derivado sintético de PGE puede cicatrizar las úlceras pépticas duodenales con similar eficacia que los antagonistas H2 de la histamina, aunque no tiene la misma potencia sobre la úlcera gástrica o el reflujo gastroesofágico, no mejora el dolor y puede producir diarrea y molestias GI difusas. Debido a sus acciones abortifacientes, están contraindicados en mujeres gestantes. En países como Francia e Inglaterra se usa el misoprostol combinado con un antiprogéstágeno (el mifepristone) para producir el aborto.

Como profilácticos de las lesiones por AINEs, los agonistas de PGs parecen ser superiores a los bloqueantes H2, aunque en los estudios hechos fueron excluidos los pacientes con úlceras que son los que poseen mayor riesgo de toxicidad gástrica por AINEs, además los estudios se hicieron por 3 meses.

Varios trabajos de investigación han demostrado que la mucosa gástrica se adapta a la injuria por AINEs y las lesiones disminuyen a medida que se continua el tratamiento.

No existen evidencias que la asociación fija de AINEs + misoprostol tenga alguna ventaja sobre el uso separado de cada droga.

Las principales reacciones adversas son diarreas y cólicos abdominales, pueden estimu-

lar la motilidad uterina, no deben administrarse a embarazadas (contraindicación absoluta) Misoprostol (Citotec) 200 ug/ 4 veces /día.

Compuestos de Bismuto

Los compuestos de Bi son coloides que aumentan la secreción de mucus, inhiben la actividad de pepsina y podrían interactuar con macromoléculas del cráter formando una barrera protectora.

El bismuto por un mecanismo desconocido contribuye a la curación de la úlcera. Se enlaza a la base de la úlcera inhibiendo la actividad de pepsina y llevando a una síntesis local de prostaglandinas. Su efecto antimicrobiano contra el *Helicobacter pylori* no produce una erradicación predecible de este microorganismo para explicar su acción benéfica en la úlcera. La terapéutica con dicitrato de bismuto tripotásico combinada con antagonistas H2 de la histamina tiene muy pocas recaídas de úlceras después de un año de seguimiento. Podría deberse a su efecto bactericida contra *H.pylori* o su absorción sistémica y sostenida liberación de bismuto de depósitos corporales.

La aparición de evidencias de que el *H. pylori* podría jugar un papel etiológico o fisiopatológico en las gastritis y úlceras no debidas a AINEs, revitalizó el uso del Bi ya que es un agente bactericida y posee ventajas sobre otros antibióticos sobre el *H. pylori* (amoxicilina, penicilina G, eritromicina, metronidazol) por no tener efectos sistémicos y no alterar la flora normal.

Su uso en patología gástrica aún puede considerarse experimental se deben esperar mejores evaluaciones clínicas para poder tener conclusiones sobre su eficacia terapéutica.

Farmacología clínica del tratamiento de la úlcera

El tratamiento de la úlcera péptica generalmente es guiado por factores del huésped, la localización de la misma y las complicaciones (perforación, sangrado o dolor intratable) varios regímenes simples, seguros y efectivos están disponibles para la terapéutica.

Las úlceras duodenales pueden curar con agentes que disminuyan la producción nocturna de ácido sin afectar la producción del mismo durante el día. Un régimen sería dimetidina 800 mg, una sola toma a la noche, este

régimen ha demostrado que cura la úlcera en un 80% de pacientes después de 4 semanas de tratamiento y en un 95% después de 8 semanas. Resultados similares se obtienen con 300 mg de ranitidina o 40 mg de famotidina a la noche. La persistencia de dolor continuo u otra complicación podría requerir cambiar el régimen a una supresión ácida más profunda, como por ejemplo omeprazol 20-40 mg /día o cambiar a otra droga con un mecanismo de acción diferente como el sucralfato 2 gr 2 veces al día.(Mc Farland et al, 1990).

La curación de la úlcera gástrica por diferentes drogas y regímenes se relaciona más con la duración total del tratamiento que con la capacidad de suprimir ácido en 24 hs.

Para conseguir una tasa de curación del 90% o más obtenida en 8 semanas de terapia anti-secretoria en pacientes con úlcera duodenal, los pacientes con úlcera gástrica deberían ser tratados por 10-12 semanas. Esto indica que la patogénesis de la úlcera gástrica depende menos de factores agresivos ácido pépticos y más de la defensa local de la mucosa. El régimen podría ser con cimetidina 400 mg dos veces al día o ranitidina 150 mg una vez por día. Si después de 10-12 semanas persiste una úlcera gástrica no curada se debería considerar una resección con biopsia para descartar la posibilidad de cáncer gástrico.

Las complicaciones de la úlcera péptica como perforación, penetración, hemorragia GI, dolor intratable, se tratan, en general, sin cirugía, con fármacos.

El mayor dilema es como prevenir las recaídas ya que alrededor del 90% de pacientes que curaron de úlceras duodenales con terapia antisecretoria tienen recaída dentro de un año aproximadamente. Muchas recurrencias son asintomáticas y no complicadas y generalmente se resuelven sin tratamiento.

Los pacientes con recurrencias sintomáticas son candidatos para terapia profiláctica supresiva con bloqueadores H₂ de la histamina (la mitad de la dosis) o sucralfato 1g 2 veces al día. Esta terapia de mantenimiento puede reducir las recaídas a menos de un 30% dentro del año. El tiempo de utilización de la terapia profiláctica es controvertido. Los pacientes de edad avanzada con seria enfermedad subyacente probablemente reciban de por vida la terapia profiláctica por la potencial morbilidad en este grupo. En pacientes jóvenes sin enfermedad subyacente es difícil

determinar el tiempo, algunos defienden una terapia intermitente (16% de recaídas) otros la terapia continua (3%) La falla en la terapia profiláctica indica una señal para reducción ácida brusca y posibilidad de cirugía. El rol de la erradicación de infecciones por *H.pylori* en la prevención de las recurrencias de las úlceras todavía no ha sido determinado pero podría ser el punto crítico en el manejo de pacientes con úlcera péptica.

AGENTES ANTIEMÉTICOS Y PROCINÉTICOS

El vómito se produce por cambios coordinados del aparato digestivo y movimientos respiratorios:

El vómito es precedido por un aumento de salivación, inspiración brusca que aumenta la presión abdominal, cierre de epiglotis y elevación del velo palatino para impedir la aspiración, se contrae el píloro y se relaja el fundus gástrico, cardias y el esófago, permitiendo que el contenido gástrico sea expulsado.

Por otro lado la hipomotilidad gástrica es un componente frecuente de muchos trastornos gastrointestinales. Las drogas que pueden actuar favorablemente sobre la hipomotilidad gastrointestinal han sido llamadas agentes procinéticos por su efecto neto sobre el movimiento hacia delante. La enfermedad de reflujo gastroesofágico y los trastornos del vaciamiento gástrico son las indicaciones más frecuentes para estas drogas.

Mecanismo de acción:

Los fármacos antieméticos pueden actuar a nivel central y/o a nivel periférico:

Efectos periféricos:

Luego de varios vómitos, y facilitado por la paresia gástrica, el estómago se rellena con líquido intestinal, siendo esto importante para comprender el efecto de fármacos procinéticos como la cisaprida, que al promover la actividad peristáltica normal del músculo liso gastrointestinal, por actuar sobre receptores 5-HT₄, tiende a evacuar el contenido gástrico hacia el intestino, evitando el reflujo y bloqueando de este modo el vómito.

Efectos centrales:

El centro del vómito está localizado en la formación reticular bulbar en el borde dorsolateral y en posición ventral con respecto al núcleo tracto-solitario, posee conexiones cerca-

nas con los centros respiratorio y vagal, esto facilita la coordinación de movimientos para producir el vómito.

Existen aferencias excitatorias sobre el centro del vómito que condicionan sitios fisiopatogénicos y mecanismos de acción de drogas:

1) Aferencias provenientes de receptores de presión **intracraneales** (vómito que acompaña a la hipertensión intracraneana). No existen drogas antieméticas eficaces para contrarrestar este tipo de vómitos. Los corticoides suelen utilizarse, aunque no tienen eficacia demostrada o el diurético osmótico manitol. Los vómitos disminuyen al mejorar el cuadro neurológico.

2) Aferencias provenientes de **receptores del tracto gastrointestinal**, que responden a la presión intramural o a estímulos químicos, por ejemplo el vómito que acompaña a trastornos gastrointestinales. En estos casos son importantes los agonistas periféricos de 5HT₄ (cisaprida, metoclopramida).

Las drogas emetizantes que actúan a este nivel son “eméticos reflejos” y el prototipo es la ipecacuana.

3) Aferencias de **receptores de dolor**, principalmente del tracto urogenital que inducen vómitos en algunas afecciones genitourinarias. Los analgésicos y el bloqueo anestésico local contrarrestan estos vómitos.

4) Aferencias de la **corteza cerebral**, origina el vómito a partir de experiencias desagradables (olores nauseabundos), de reflejos condicionados o vómito voluntario.

5) Aferencias provenientes **del laberinto** vía núcleos vestibulares (vómito de síndromes vestibulares, tipo Meniere y de la cinetosis). Las fibras de los núcleos laberínticos son aferentes de la zona quimiorreceptora gatillo (ZQG) y a través de ésta al centro del vómito, siendo importante en esta vía la transmisión colinérgica, por lo que los bloqueantes muscarínicos (escopolamina) y los bloqueantes H₁ de la histamina con acciones bloqueadoras muscarínicas como el dimenhidrinato son útiles en el vómito de origen laberíntico.

6- Aferencias de la **zona quimiorreceptora gatillo** (ZQG) son de gran importancia farmacológica.

La ZQG está ubicada en el piso del cuarto ventrículo en el área postrema del bulbo. Se activa e induce vómito en la uremia, por acción de drogas (eméticos centrales como apomorfina) y por exceso de radiaciones.

En condiciones fisiológicas la ZQG tiene un tono mediado por receptores D₂ de la dopamina, posee escaso desarrollo de la barrera hematoencefálica por lo que desde el punto de vista farmacológico se puede actuar como una estructura periférica. Los astrocitos son los que comunican las neuronas con las membranas basales de los capilares controlando el flujo de nutrientes entre las neuronas, sin constituir una barrera hematoencefálica, los astrocitos de la ZQG podrían recibir los estímulos químicos y liberar dopamina haciendo conexiones de tipo sináptico y excitando a las neuronas.

Existen además **aferencias colinérgicas laberínticas y sinapsis dopaminérgicas**. La acetilcolina, la dopamina y el glutamato estimulan esta neuronas y el GABA las inhibe, está en discusión la existencia de aferencias y/o receptores histaminérgicos.

La ZQG es el lugar de acción de los antieméticos bloqueantes D₂ y también sería en parte el lugar de acción antiemética de los antimuscarínicos. El efecto inhibitorio del GABA podría explicar la acción potenciadora de otros antieméticos que poseen las benzodiazepinas, siendo muchas veces de utilidad en los vómitos producidos por los antineoplásicos.

Bloqueo 5HT₃

Los receptores 5HT₃ se ubican en zonas del SNC con barrera hematoencefálica, en la ZQG y en tejidos periféricos. El bloqueo 5HT₃ es un buen mecanismo antiemético, no se sabe si es central o periférico, sin embargo en el caso del cisplatino, el efecto más importante es periférico.

Bloqueo D₂

La dopamina es un activador de la ZQG, es un mediador de los componentes motores del reflejo del vómito a nivel gástrico y es un inhibidor del peristaltismo del tubo digestivo, por ello los antagonistas dopaminérgicos como metoclopramida, domperidona son efectivos antieméticos, lo mismo que los antipsicóticos o tranquilizantes mayores (sulpirida).

Agonismo 5HT₄

En el tracto alimentario el receptor 5HT₄ se halló en neuronas (plexo mientérico), en células musculares lisas (túnica muscular de la mucosa del esófago) y en células secretoras (mucosa del colon). Estudios electrofisiológicos sugieren que el receptor 5HT₄ aumenta la transmisión nicotínica en el ganglio entérico liberando acetilcolina de terminales nerviosas presinápticas. Pudiendo liberarse acetilcolina adicional de terminales nerviosas entéricas postsinápticas porque se vio que pueden ser bloqueadas por atropina las respuestas contráctiles en ileon y colon de animales de experimentación a agonistas de 5HT₄. La metoclopramida y cisaprida son agonistas 5HT₄ produciendo, al activar estos receptores su efecto facilitador del reflejo peristáltico o efecto procinético.

Metoclopramida

La metoclopramida (2-metoxi-5 cloropropamida) es una benzamida, prototipo de los fármacos antieméticos procinéticos (gastro y enterocinéticos) **bloqueante de los receptores D₂** de la dopamina y **agonista de los receptores 5HT₄**. Se desarrollaron derivados predominantemente agonistas 5HT₄ como al cisaprida, zacoprida y cleboprida.

En el hombre la actividad procinética se vincula más a la acción agonista 5HT₄ siendo la **cisaprida** la droga más potente y la metoclopramida menos potente. Como la metoclopramida posee acciones sobre la motilidad gástrica, bloqueo de los receptores D₂ en ZQG y alguna acción bloqueadora de 5HT₃ es un efectivo antiemético, mientras que los agonistas 5HT₄ son más efectivos procinéticos.

Fármaco	Bloqueo D ₂	Agonismo 5HT ₄	Bloqueo 5HT ₃
Metoclopramida	+++	+	+/-
Cisaprida	-	+++	+
Ondansetrón	-	-	+++

(-) prácticamente carece de efectos

(+) orden de potencia

Por sus efectos sobre la motilidad gastrointestinal la metoclopramida promueve una coordinación de la función motora gástrica, pilórica y duodenal, resultando en un neto efecto propulsivo. El efecto total de estas drogas ocurre por una aceleración del vaciamiento

gástrico por aumento del tono gástrico incrementando la amplitud de las contracciones del antro y la relajación del píloro y el duodeno, mientras incrementa también la peristalsis del yeyuno con un resultado de aceleración del tiempo del tránsito intestinal desde el duodeno a la válvula ileocecal.

La metoclopramida se absorbe rápidamente luego de la administración oral, se han observado variaciones interindividuales en las concentraciones séricas básicas luego de varias dosis así como también en la biodisponibilidad oral (promedio 32-97%). Esta variación se debe posiblemente a el metabolismo del primer paso de esta droga. Aproximadamente el 40% de la metoclopramida circula ligada a proteínas plasmáticas, principalmente la glicoproteína ácida alfa 1. Algunas informaciones limitadas sugieren una distribución y pasaje de la metoclopramida en la secreción láctea. La mayor proporción de metoclopramida es metabolizada en el hígado hacia los siguientes metabolitos: N-4sulfato y N-4glucurónido, que representan el 32 al 40 % y menos del 2% de la dosis administrada respectivamente. Aproximadamente el 20% de la dosis administrada se elimina por orina en forma inalterada. La vida media de la metoclopramida en los adultos es de 2,5 a 5 hs. A pesar que solo el 20% de una dosis se elimina por orina sin biotransformarse, su vida media puede extenderse por más de 14 horas en pacientes con insuficiencia renal.

Aunque la metoclopramida puede ser una droga efectiva para el tratamiento de trastornos de dismotilidad gastrointestinal y para el reflujo gastroesofágico, la droga puede encontrar mayor uso como un coadyuvante en el manejo de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia antineoplásica. El mecanismo por el cual las drogas antineoplásicas estimulan vómitos no es bien conocido pero aparentemente se relacionan con una estimulación de la dopamina, histamina, serotonina y receptores muscarínicos en el SNC. La emesis parece ser controlada por el centro del vómito localizado en la formación reticular lateral de la médula. El centro del vómito no parece ser directamente sensible a estímulos químicos sino más bien responde a impulsos de la zona quimiorreceptora gatillo (ZQG), localizada en el área postrema, en el centro vestibular a través de nervios viscerales del vago y del sistema simpático y probablemente otros centros en la corteza cerebral. Así, no es difícil de entender el uso clínico de drogas

antieméticas en combinación considerando estas complejas interrelaciones que asocian diferentes centros y neurotransmisores relacionados en la producción de vómitos por drogas antineoplásicas.

La metoclopramida, es un importante componente en regímenes combinados con otras drogas para el manejo terapéutico de náuseas y vómitos producidos por quimioterapia y sobre todo con el cisplatino. La eficacia de la metoclopramida como agente antiemético a altas dosis es posiblemente el resultado de la habilidad de esta droga para antagonizar competitivamente receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos (5HT₃) en la zona quimiorreceptora gatillo, en combinación con sus efectos sobre la motilidad gastrointestinal. Estudios farmacológicos clínicos en pacientes que reciben altas dosis de metoclopramida, revelaron que no existen diferencias farmacocinéticas importantes en comparación con pacientes que reciben dosis convencionales para el tratamiento de trastornos de dismotilidad gastrointestinal. Además de la dosis, el tiempo de administración de la terapia antiemética en relación con la administración de drogas antineoplásicas es un importante factor en relación a la eficacia farmacoterapéutica. Para el tratamiento de náuseas y vómitos producidos por la administración de cisplatino, la metoclopramida puede administrarse 30 minutos antes y 90 minutos después de la quimioterapia. Para otros regímenes quimioterápicos, por ejemplo combinaciones de ciclofosfamida o doxorubicina, se demostró conveniente la administración de metoclopramida cada dos horas (3 dosis) y luego cada 4 horas (3 dosis más).

La metoclopramida es usada también con frecuencia en pediatría, como una medida coadyuvante para facilitar el pasaje de tubos naso-entéricos para alimentación más allá del píloro. Si la peristalsis del estómago es insuficiente para impulsar el tubo, la premedicación con metoclopramida en una dosis de 0,1 mg/kg, 10 o 20 minutos antes de iniciar el procedimiento, resulta de utilidad.

Los efectos adversos de la metoclopramida y su incidencia se relacionan con el incremento de las dosis. La incidencia de efectos adversos alcanza al 20%, con mareos, inquietud, sequedad de boca, movimiento de cabeza y diarrea. Efectos extrapiramidales de la droga debido al antagonismo dopaminérgico y liberación de los mecanismos colinérgicos, ocu-

ren en aproximadamente 1 % de los pacientes. Estos efectos que también incluyen opistótonos, trismus, tortícolis, crisis oculogíras, ocurren con más frecuencia en chicos y se observan habitualmente con dosis altas. Por ello, es conveniente la administración conjunta de difenhidramina cuando se utilizan altas dosis de metoclopramida como antiemético. Parecería también prudente evitar el uso de otras drogas que tengan actividad antagonista de los receptores dopaminérgicos como por ejemplo las fenotiazinas, conjuntamente con metoclopramida. Otro efecto tóxico raro asociado con metoclopramida es la metahe-moglobinemia y las consecuencias clínicas que derivan de una elevación de las concentraciones plasmáticas de prolactina produciendo ginecomastia, galactorrea, irregularidades menstruales y tensión en los pezones mamarios. El incremento de los niveles plasmáticos de prolactina puede tener indicaciones terapéuticas. Ehrenkranz y Ackerman administraron metoclopramida a 23 mujeres en el postparto de chicos prematuros con dificultad en la producción láctea. En 15 de estas mujeres la terapia con metoclopramida (10 mg/ 8 hs/ 7 días), produjo un exitoso mantenimiento de la lactación con efectos adversos limitados para la madre y ningún efecto para los lactantes.

La metoclopramida puede influenciar potencialmente la biodisponibilidad de numerosas drogas administradas por vía oral a raíz de sus efectos de incremento del tiempo de vaciamiento gástrico y sobre la motilidad intestinal. Se realizaron numerosos estudios para clarificar esta posible interacción entre drogas. Los resultados de estos estudios han sido conflictivos y variables. La administración de las drogas estudiadas principalmente en estos voluntarios fueron aspirina, paracetamol, cimetidina, ciclosporina, diazepam, digoxina, levodopa, mexiletina, morfina y tetraciclina entre otras. Se puede decir que la influencia de la metoclopramida sobre la absorción gastrointestinal de las drogas administradas conjuntamente parece ser mínima y de escasa significación clínica.

También puede producir efectos adversos debido a una excesiva acción procinética: dolores abdominales, borborismos, heces blandas y diarrea.

Metoclopramida: (Reliverán, Biocur, Rupe-met) Dosis habitual = 10 mg antes de las comidas hasta 3 veces al día.

Otros agentes como la domperidona y la cisaprida están relacionadas químicamente con la metoclopramida y comparten propiedades farmacológicas similares.

Domperidona

Es un antiemético-procinético, con una estructura derivada de las butirofenonas (pero no es una butirofenona, ni tiene propiedades antipsicóticas) que no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que no posee efectos centrales; sin embargo atraviesa el área postrema (que como vimos no posee esa barrera), siendo de este modo un efectivo antiemético y no produce efectos extrapiramidales. Su actividad procinética es débil debido a que solo es bloqueante D_2 . La domperidona al igual que la metoclopramida es un antagonista dopaminérgico que también puede producir hiperprolactinemia. Sin embargo la domperidona no parece ejercer actividades colinérgicas ya que la atropina, por ejemplo, no ejerce ningún efecto sobre las acciones farmacológicas de esta droga. Después de la administración oral, la domperidona sufre un amplio metabolismo de primer paso por el hígado, con una biodisponibilidad oral de aproximadamente el 15%, los niveles plasmáticos máximos ocurren luego de 30 minutos de la administración. La mayor parte de esta droga y sus metabolitos son excretados por las heces. La vida media plasmática de la domperidona es de 7-8 horas en adultos con función hepática normal. Los efectos colaterales más frecuentes son aparición de exantema cutáneo y prurito, cefalea, inquietud, sed, sequedad bucal y diarrea. La aparición de reacciones extrapiramidales es rara y solo se ha descrito en niños. Se emplea en dosis de 10 mg antes de cada comida.

Domperidona: Eucitón, Ecuamón, Motilium. Comprimidos de 10mg y suspensión oral de 1mg/ml.

Antipsicóticos

La mayoría de los antipsicóticos (excepto tioridazinas) poseen acciones antieméticas, lo que en dosis bajas, no sedativas, los hace útiles en enfermedades que se acompañan de vómitos: uremia, gastroenteritis, radiación, quimioterapia antineoplásica, drogas con efectos eméticos como el disulfiram, derivados de la morfina, etc. Es preferible usar metoclopramida o domperidona que carecen de efectos

psicofarmacológicos, cuando se fracasó con estos se utilizaron los antipsicóticos y los resultados no fueron satisfactorios, probablemente debido al similar mecanismo de acción.

La sulpirida es un eficaz antiemético, pero no tiene ventajas con la metoclopramida. Sus efectos psiquiátricos la hacen poco deseable como antiemético y sus efectos antipsicóticos son inferiores a las fenotiazinas y butirofenonas, por lo que este fármaco ha caído en desuso, incluso fue retirado del mercado en numerosos países.

Cisaprida

La cisaprida es un derivado benzamídico, es un agente procinético, estimulante de la motilidad gastrointestinal. Se relaciona estructuralmente con la metoclopramida. El mecanismo de acción sobre los efectos gastrointestinales es debido a su acción agonista sobre receptores $5HT_4$ gastrointestinales, que al ser activados, en forma indirecta, producirían liberación de acetilcolina en neuronas mientéricas (plexo de Auerbach). Cisaprida no posee acciones sobre receptores D_2 , no posee acciones antieméticas directas o depresoras del SNC y por lo tanto la administración de esta droga no aumenta los niveles plasmáticos de la prolactina (galactorrea, ginecomastia, irregularidades menstruales) ni produce reacciones extrapiramidales. Sus efectos son procinéticos. Se han desarrollado análogos como la cleboprida y la zacoprida, con similares acciones anti- $5HT_4$.

Al igual que la metoclopramida, la cisaprida incrementa la presión en el esfínter esofágico bajo y la motilidad esofágica en pacientes con reflujo gastroesofágico y en personas normales. Acelera el vaciamiento gástrico y el tránsito intestinal desde el duodeno a la válvula ileocecal. Los efectos estimulatorios sobre el músculo liso gastrointestinal coordinan la actividad motora gástrica, pilórica y duodenal (ej. antroduodenal). A diferencia de la metoclopramida, la cisaprida incrementa también la motilidad colónica y aumenta el vaciamiento cecal y colónico ascendente pudiendo incrementar la frecuencia de las heces en individuos sanos y en constipados, el aumento de la defecación puede deberse en parte a la disminución del tono del esfínter anal por la droga.

En forma similar a metoclopramida y domperidona, cisaprida también muestra metabolismo hepático de primer paso luego de su administración por vía oral. La biodisponibilidad oral es de aproximadamente el 40%. La vida media del cisapride es de aproximadamente de 7 a 10 horas y menos del 1% de una dosis oral se excreta en forma inalterada por orina. Una dosis de 0,2 mg/kg de peso administrada por vía oral 3 o 4 veces por día es una dosis inicial razonable de cisapride en niños. La dosis de cisaprida en adultos es de 5-10 mg, 15 minutos antes de cada comida y al acostarse. Muchas veces es necesario incrementar la dosis al doble. En pacientes geriátricos, en insuficientes hepáticos o renales se puede prolongar la vida media y acumularse, sin embargo los fabricantes no aconsejan ajustar las dosis.

La cisaprida se utiliza para alivio del reflujo gastroesofágico en pacientes sintomáticos (por ejemplo acidez nocturna y regurgitación). Además del alivio sintomático se han observado evidencias endoscópicas a corto plazo de curación de pacientes con esofagitis por reflujo que recibieron 10 mg de cisaprida, 4 veces por día durante 6-16 semanas, también se disminuyó la necesidad de antiácidos durante el tratamiento con cisaprida. La cisaprida podría ser comparable en efectividad a cimetidina y ranitidina (bloqueadores H_2) y la terapia combinada con estos agentes parece ser más efectiva en el alivio sintomático y en promover la curación que los antagonistas H_2 administrados solos.

Cisaprida: Prepulsid, Cinacol, Digenormotil, Norpride, Pulsar. Comprimidos de 5 y 10 mg. Suspensión oral de 1 mg/ml.

Clebobprida: Gastridin, Velopride. Comprimidos de 0,5 mg. Solución oral de 0,1 mg/ml. Ampollas de 1 mg.

Otros agentes estudiados por sus propiedades procinéticas son el glucagon y la eritromicina. El glucagon ha demostrado producir relajación en segmentos del tracto gastrointestinal. Ha sido usado previamente a estudios radiográficos y como una terapia coadyuvante para promover el pasaje de cuerpos extraños. El mecanismo de la acción de los efectos gastrointestinales del glucagon no se conoce. Una dosis empírica de glucagon para obtener los efectos sobre el tracto gastrointestinal en chicos es de 1 mg. Estudios obtenidos con eritromicina, indican también que este agente puede ser efectivo para mejo-

rar el tiempo de vaciamiento gástrico y estimular la motilidad intestinal. Las dosis varían de 20 a 250 mg administrados por vía oral 3 veces por día en adultos. Se cree que la eritromicina imita los efectos del polipéptido gastrointestinal motilina. La motilina estimula la motilidad intestinal interdigestiva, es decir entre las comidas, pero no la motilidad postprandial. La utilidad clínica del glucagon se debería a sus efectos agudos sobre el tracto gastrointestinal, mientras que la eritromicina parece ser beneficiosa para tratamientos crónicos en pacientes con alteraciones del vaciamiento gástrico, como por ej. la diabetes gastroparésica.

Ondansetrón (Bloqueante $5HT_3$)

Este agente prácticamente carece de efectos sobre receptores D_2 y $5HT_4$. Se están utilizando en clínica otros análogos del ondansetrón como el granisetron, el tropisetron. La metoclopramida y los agonistas $5HT_4$ son también bloqueadores de $5HT_3$ pero mucho menos potentes.

Los bloqueantes $5HT_3$ han sido aprobados para el tratamiento de los vómitos por antineoplásicos. Demostraron gran eficacia en los vómitos agudos por cisplatino (primeras 24 horas), siendo el ondansetrón el primer fármaco que logró que un porcentaje estadísticamente significativo de pacientes no vomite. Sin embargo para la prevención de los vómitos tardíos no demostró ser más eficaz que otros tratamientos antieméticos.

Los bloqueantes $5HT_3$ carecen de efectos bloqueantes D_2 y agonista $5HT_4$, por ello poseen baja potencia procinética.

Tiene baja biodisponibilidad oral. El 95% de una dosis de ondansetrón se elimina por biotransformación hepática, con una vida media de 3-4 en adultos; 2,5 horas en niños y mayor de 4 horas en ancianos.

Los efectos indeseables son difíciles de evaluar debido a que se administran con antineoplásicos que son drogas con numerosos y severos efectos adversos.

Se han comunicado como efectos adversos probables: constipación, elevación de transaminasa y rash.

Con algunos de estos agentes $5HT_3$ se ha hallado efecto cancerígeno en roedores por lo que es prudente no utilizarlas para otra indi-

cación que la emesis por antineoplásicos, hasta que estén mejor evaluados sus efectos adversos.

Ondansetrón: Zofrán, Cetrón, Dasentrón, Finox. Comprimidos de 4 y 8 mg. Ampollas de 4 mg (2mg/ml)

Granisetron: Kytrel. Ampollas de 3 mg (1mg/ml).

Tropisetron: Navoban. Amp. 5 mg, cap. 5mg

Otros agentes antieméticos

Cuando los vómitos son incontrolables y refractarios a tratamiento durante la quimioterapia antineoplásica se puede utilizar la nabilona, que es un agente sintético derivado de la marihuana (delta - 9 - tetra - hidro-cannabinol), actúa a nivel central pero no se conoce su mecanismo de acción.

Los **bloqueantes H1** de la histamina con propiedades anticolinérgicas como difenidramina, dimenhidrinato, prometazina, cinaricina son empleados como antieméticos para el control de vómitos y cuadros de vértigo originados por estimulación laberíntica o por causa del movimiento (cinetosis). Con la misma indicación estarían los **anticolinérgicos** como atropina y escopolamina.

Muchas veces los bloqueadores H1 se usan en combinación con antieméticos antipsicóticos para evitar el extrapiramidismo.

Las **benzodiacepinas** no son antieméticas, pero pueden aumentar la efectividad de los antieméticos, sobre todo en los vómitos por antineoplásicos, probablemente por el efecto inhibitorio del GABA en la ZQG.

Los **glucocorticoides** (dexametasona, por ej.) aumentan la eficacia de los antieméticos para prevenir los vómitos de la quimioterapia antineoplásica. El mecanismo no se conoce, pero el efecto fue comprobado en numerosos estudios controlados doble ciego..

ANTIDIARREICOS:

Los mecanismos por los cuales puede ocurrir diarrea podemos clasificarlos en 4 categorías: Incrementada osmolaridad del contenido intestinal, disminución en la absorción de líquidos, secreción intestinal incrementada o motilidad intestinal anormal. Alguno de estos mecanismos pueden ser responsables de la diarrea. Por ejemplo la pérdida de células intestinales

maduras debido a una infección aguda a rotavirus, produce una disminución de la superficie absorptiva de la mucosa, disminuida absorción de líquido y una autolimitada intolerancia a la lactosa y diarrea con ingestión de leche. Las infecciones con E. coli o V. cólera causan diarrea por una enterotoxina que causa excreción neta de cloruros a través de los enterocitos. En países industrializados la diarrea aguda es debida generalmente, a agentes virales (rotavirus, Norwalk virus o similares) y no requiere tratamiento específico. Los viajeros a países menos desarrollados están expuestos a enfermedades diarreicas no comunes en sus países (cólera, E. coli enterotoxigena, entamoeba histolítica), cada una de las cuales tiene un especial manejo.

Para la mayoría de la gente que padece diarrea sin infección invasiva, con una evolución autolimitada, la terapia es mantener un estado adecuado de hidratación. Las sales de rehidratación oral representan el mayor avance en la terapéutica de la diarrea severa.

Si la diarrea no va acompañada de síntomas de infección invasiva, puede considerarse la terapia sintomática con antidiarreicos. Los opiáceos y los AINEs han demostrado ser útiles. Los compuestos adsorbtivos como kaolín y pectina que se han usado por siglos en el tratamiento de la diarrea, alteran la composición de las heces (mejoran la cosmética) pero no disminuyen el volumen o la frecuencia y no están recomendados.

Los AINEs como aspirina e indometacina pueden disminuir el volumen de las heces en diarreas por infecciones agudas, pero no en el grado que sería útil clínicamente.

Difenoxilato

El difenoxilato está relacionado químicamente a la meperidina (es un opiáceo) y por décadas fue el antidiarreico más frecuentemente prescrito como medicación antidiarreica. La droga habitualmente se encuentra disponible en combinación con atropina. El difenoxilato es ampliamente metabolizado por la vía de hidrólisis de los ésteres a ácido difenoxílico, el cual es biológicamente activo y representa el mayor metabolito encontrado en sangre. Menos de 1% de la droga madre es excretado en forma inalterada por la orina. La vida media del difenoxilato en los adultos es de 7-8 hs. Porciones de la droga madre y/o sus metabolitos pueden sufrir recirculación enterohepática. El difenoxilato y su metabolito activo el

ácido difenoxílico son excretados en la leche materna.

Las reacciones adversas con difenoxilato incluyen reacciones asociadas con el uso de dosis inapropiadas, tratamiento prolongado o dosis excesivas de agentes antidiarreicos descritos anteriormente. Otros efectos colaterales frecuentes del difenoxilato son el resultado de una actividad opiácea leve e incluyen sedación y somnolencia. La mayoría de los efectos de las reacciones adversas del difenoxilato han sido descritas en niños que han sufrido intoxicación aguda seguida de una ingestión accidental. Los síntomas iniciales que siguen a la sobredosis habitualmente son de un efecto atropínico leve, con la atropina que viene conjunta en la marca comercial Lomotil. En la sobredosis moderada o severa, los síntomas opioides aparecen aproximadamente 2 a 3 horas después y son los que predominan. Los síntomas incluyen bradicardia, respiración lenta y deprimida, somnolencia y letargo que pueden evolucionar a convulsiones y coma. El efecto tóxico opiáceo de la intoxicación con difenoxilato es rápidamente reversible con la naloxona.

Loperamida

La loperamida es un derivado alfa-difenil-buteramida, que es utilizado ampliamente por sus propiedades como un agente antidiarreico. Esta droga sintética es estructuralmente similar al difenoxilato. Sin embargo a diferencia del difenoxilato, únicamente pequeñas cantidades de loperamida pasan al SNC, después de una dosis farmacológica. Esta falta de penetración, por lo menos parcialmente explica la carencia de efectos opiáceos sobre el SNC. Estudios animales y preliminares en humanos sugieren que la loperamida estimula la absorción o tiene un mecanismo antisecretorio sobre la mucosa intestinal como mecanismo antidiarreico primario. Evaluaciones subsecuentes demostraron que la loperamida ejerce su efecto antidiarreico de un modo similar a la codeína y otros agentes afines, por ejemplo cambian la función motora del intestino disminuyendo el movimiento de líquido a través del intestino. A pesar de estudios animales previos el estudio cuidadosamente controlado de Schiller y col. demostraron que el efecto antidiarreico de la loperamida era debido primariamente a cambios en la función motora intestinal más que un cambio en el grado de absorción por células de la mucosa

intestinal. Este efecto en la motilidad intestinal se debe más posiblemente a un efecto inhibitorio (enlentecimiento) sobre la actividad muscular de las fibras longitudinales.

Numerosos estudios controlados y no controlados han demostrado la eficacia de la loperamida en mejorar el tiempo de recuperación, disminuyendo el número de deposiciones diarias con mejoría en la consistencia de las deposiciones. La loperamida como una droga antidiarreica ha demostrado ser superior al placebo y por lo menos equivalente a dosis apropiadas de opioides (por ej. codeína) o difenoxilato.

De acuerdo a información acumulada de estudios publicados, las reacciones adversas con loperamida no parecen diferir de aquellas reportadas en pacientes que recibieron placebo. Los efectos adversos asociados a loperamida incluyen trastornos a nivel del SNC como mareos, nerviosismo, somnolencia, cefalea al igual que constipación, vómitos, íleo y rara vez rash cutáneo. La perfil global de seguridad de la loperamida llevó que la FDA en los EE.UU., autorice su venta sin prescripción, en marzo de 1988. Sin embargo, el potencial que tiene la loperamida para ocasionar efectos adversos importantes (íleo, megacolon tóxico, etc) sugieren sea utilizada con prudencia en pacientes seleccionados bajo estrecha supervisión médica.

Bismuto

Las preparaciones que contienen bismuto han sido utilizadas por más de 2 siglos para distintos trastornos abdominales. El producto primario o inicial que contenía bismuto en los EE.UU., salicilato de bismuto se estima está en los botiquines de aproximadamente el 60% de los hogares de los Estados Unidos. A pesar de este fenómeno mundial de familiaridad del producto por los profesionales de la salud al igual que consumidores, solo recientemente se han llevado a cabo evaluaciones de productos con bismuto para diarrea y úlcera. Este interés renovado en determinar la farmacología y farmacodinamia de las sales de bismuto bajo condiciones controladas fue muy estimulado por la reciente determinación de la importancia del *Helicobacter pylori* (antes *campylobacter pylori*) en las gastritis crónica y úlcera.

Independientemente de la forma de la sal de bismuto administrada, únicamente pequeñas cantidades de bismuto son absorbidas a la circulación sistémica, luego de una dosis terapéutica habitual. Aunque estudios prelimina-

res sugerían la no absorción del bismuto de preparaciones orales, estos hallazgos fueron más bien debidos a la que presencia de bismuto en plasma eran inferiores al límite de detección de los ensayos tecnológicos. La espectrometría de absorción atómica es actualmente la más utilizada para medir concentraciones de bismuto en líquidos biológicos. Froomes y col. han descrito la farmacocinética del bismuto en adultos jóvenes voluntarios sanos y 4 pacientes bajo condiciones de dosis múltiples y dosis únicas. La vida media de 18 horas aproximadamente después de la primera dosis fue muy diferente de la aparente vida media de 18 a 22 días determinada después de dosis crónicas de subcitrate de bismuto durante 4 a 8 semanas. Estos datos demuestran la necesidad de mayor evaluación clínica del bismuto. Sin embargo las concentraciones de bismuto en plasma obtenidas en este estudio y en evaluaciones terapéuticas utilizando sales de subcitrate o subsalicilato, no desaconsejan la utilización terapéutica de estos compuestos. Aún más, la información disponible sugiere que la eficacia del bismuto se debe a su efecto de concentración local más que su concentración plasmática.

La sal más comúnmente utilizada de bismuto es el subcitrate la cual está disponible en la mayoría de los países. A un pH menor de 4 el subcitrate o el subsalicilato se encuentran prácticamente hidrolizado para formar oxocloruro de bismuto y ácido salicílico o citrate de bismuto de la sal del subcitrate. El bismuto y el bismuto no disociado se adhieren a la superficie de la mucosa del estómago y pueden penetrar las microvellosidades del tracto gastrointestinal. El bismuto aparentemente se localiza en los cráteres de las úlceras encontrándose únicamente trazas del mismo en la mucosa normal alrededor. La disociación del bismuto de su sal ocurre primariamente en el estómago; la absorción del salicilato se cree ocurre en el intestino delgado. El salicilato disponible de la sal del subsalicilato de bismuto se absorbe casi completamente. El bismuto que alcanza el intestino delgado se liga al bicarbonato o al fosfato, formando subcarbonato de bismuto insoluble y sales de fosfato de bismuto. Porciones de estas sales de bismuto que llegan al colon reaccionarán con sulfato de hidrógeno de las bacterias anaeróbicas formando sulfato de bismuto insoluble que confiere a las heces el color oscuro característico en los pacientes que reciben sales de bismuto. Las sales de bismuto han sido utilizadas durante décadas para el tratamiento coadyuvante sintomático y la automedicación

del paciente con diarrea y otras alteraciones gastrointestinales.

Hay un interés creciente en el uso terapéutico de las sales que contienen bismuto en con reconocimiento de la importancia del *H. pylori* en la etiología de la gastritis crónica y enfermedad ulcerosa. Esta bacteria parece tener una afinidad única por la mucosa gástrica, incluyendo sitios de metaplasia gástrica. Sigue siendo desconocida la forma como este organismo estimula una respuesta inflamatoria en el estómago. Se ha demostrado que el *H. pylori* secreta una proteasa que puede degradar las glicoproteínas del moco gástrico y también es capaz de sintetizar una ureasa que genera bicarbonato y amoníaco. Esta producción de bicarbonato puede proteger a estos organismos del efecto bactericida del jugo gástrico, mientras potencializan la hidrólisis enzimática de la glicoproteína de la mucosa. No se sabe si la invasión de la mucosa gástrica del *H. pylori* es un evento primario o si el organismo coloniza a una mucosa previamente inflamada. Sin embargo una unión definitiva parece existir entre la presencia del *H. pylori* y la gastritis antral y duodenitis activa, aminorando la importancia de las drogas que efectivamente inhiben o erradican a este patógeno. Sin embargo parecería importante evaluar si existe la presencia de *H. pylori* en quienes se sospecha lesiones inflamatorias de la mucosa gástrica y en particular que responden pobremente a la terapia convencional con antiácidos o bloqueadores H_2 de la histamina. El régimen óptimo antimicrobiano para la erradicación del *H. pylori* de la mucosa gastrointestinal no se ha establecido. Aún no se sabe si la terapéutica antimicrobiana es más efectiva cuando se administra tópicamente, sistémicamente o ambas. De la experiencia disponible parecería que la terapéutica antimicrobiana es más eficaz en aquellos individuos con una enfermedad documentada de la mucosa gástrica, comparado con aquellos pacientes con colonización. Una combinación de antibióticos con sales de bismuto ha sido utilizada en el tratamiento de *H. pylori* asociado a enfermedad gastrointestinal, siendo el régimen más común bismuto más amoxicilina. Se han iniciado más recientemente estudios para evaluar el efecto terapéutico de la combinaciones de bismuto con antibióticos más pobremente absorbidos como la furazolidona. Existe información conflictiva con respecto a las drogas antimicrobianas lo mismo que con las dosis y el número de las mismas, haciendo difícil hacer una recomendación sólida o bien respaldada para el tratamiento

antimicrobiano de estos pacientes. Sin embargo, está claro que las sales de bismuto son efectivas en el tratamiento de las enfermedades gastrointestinales. Sin embargo qué combinación antimicrobiana, si es que es necesaria, y como debe ser dosificada asociada a sales de bismuto está pendiente de ser determinado.

Los efectos adversos asociados con el uso terapéutico de las sales de bismuto son muy poco frecuentes. A los pacientes o sus familiares debe de informárseles sobre el oscurecimiento de las heces, debido a la excreción fecal de sulfato de bismuto, y el posible oscurecimiento de la lengua. Otros efectos colaterales del bismuto los cuales aparecen muy esporádicamente, incluyen mareo leve, cefalea y constipación. En grandes dosis administradas crónicamente y particularmente en pacientes con una función renal disminuida, el bismuto acumulado puede ocasionar neurotoxicidad. La neurotoxicidad asociada al bismuto incluye ataxia leve, mioclonos, temblor, y convulsiones. Además, se describió una aparente epidemia de neurotoxicidad de aproximadamente mil pacientes en Francia entre 1973 y 1980. La razón es desconocida y la epidemia no ha recurrido, parecería ocurrir en aquellos pacientes que se automedican con varias sales de bismuto por largos periodos de tiempo (4 semanas a 30 años) con ingestión de grandes dosis diarias. Las concentraciones plasmáticas de bismuto en pacientes con neurotoxicidad son variables pero parecen ser mayores de 150 a 300 µg/l, las concentraciones plasmáticas de bismuto seguidas de dosis terapéuticas, aún por periodos prolongados de tiempo (más de 8 semanas) han oscilado entre 50 y 70µg/l .

El potencial de las sales de bismuto para interferir con la absorción de otras drogas administradas conjuntamente no ha sido adecuadamente estudiado. La información preliminar sugiere una absorción disminuida para tetraciclina, hierro, y calcio. cuando son administrados conjuntamente con bismuto. Las tabletas de subsalicilato de Bi pero no el líquido, contienen carbonato de calcio como parte de la fórmula y por ello pueden disminuir aún más la absorción de las tetraciclinas., debe utilizarse con cuidado en pacientes con anticoagulantes (warfarina), hipoglucemiantes orales (sulfonilureas). Por último es importante evocar que más del 90% del salicilato administrado en la fórmula de subsalicilato de Bi se absorbe sistémicamente.

LAXANTES

La constipación primaria es un problema clínico frecuente. Numerosos medicamentos son causa común de constipación algunos de los cuales se especifican en la tabla :

Medicamentos que pueden causar constipación.

Antiácidos (con Ca o Al)
Anticolinérgicos(atropina)
Antihistaminicos H1 (difenhidramina)
Antidepresivos tricíclicos
Diuréticos (hipocalcemia)
Metales pesados (plomo, hierro)
Opiáceos
Fenotiazina (efectos anticolinérgicos)
Resinas polistirene (colestiramina)

La constipación puede ser el resultado de defectos en el llenado o el vaciamiento del recto, que puede ser producido por uso de drogas (opiáceos) o por enfermedades (hipotiroidismo), o por obstrucción intestinal o estasis colónica causada por anomalías estructurales o por la enfermedad de Hirschprung.

Los laxantes son comúnmente usados para el tratamiento de la constipación ocasional o crónica. Cuando la constipación es severa los laxantes son utilizados para evacuar materia fecal sólida e impactada. El curso usual de la terapéutica con laxantes para una constipación severa crónica con materia fecal impactada es de 3 a 6 meses. Sin embargo no es infrecuente que la terapéutica con laxantes sea mantenida por varios años. El objetivo de la terapéutica es permitir al megacolon dilatado disminuir en tamaño y evitar un inapropiado espasmo del esfínter externo que se asocia con el pasaje de materia fecal de gran tamaño y que provoca dolor. Una cantidad de laxantes están disponibles para el consumo general público.

Agentes formadores de volumen: Laxantes a base de fibras alimentarias forman una masa que actúa por contacto incrementando el contenido de agua y el tránsito de las materias fecales. Los laxantes formadores de masa producen muy pocos efectos adversos a excepción de producción de gas por fibras fermentables. Aunque no existen datos muy precisos los laxantes formadores de volumen pueden disminuir la absorción intestinal de algunas drogas. Estas drogas pueden ser glucósidos digitálicos, salicilatos y posible-

mente derivados cumarínicos. La naturaleza exacta del mecanismo de esta posible interacción no se conoce pero se sugiere cuidados y precaución con la coadministración conjunta de medicamentos de este tipo con laxantes. Como estos agentes son capaces de adsorber grandes cantidades de agua para la producción de la masa o volumen, han sido también usados en pacientes con diarrea secretoria.

Laxantes emolientes: Los docusatos (sódico y cálcico) son surfactantes aniónicos que posiblemente promueven una hidratación de las materias fecales manteniéndolas blandas y de esa manera pasan fácilmente a través del colon. Estas drogas son usadas frecuentemente para prevenir dificultades asociadas con la defecación. Tienen escasa indicación en la constipación crónica excepto cuando el paciente está restringido de líquidos o incapaz de incrementar en su dieta las fibras.

Laxantes estimulantes: Los laxantes estimulantes son derivados de antraquinona (Sen, cáscara sagrada), o derivados difenilmetano (fenoltaleína o bisacodilo). Estos compuestos ejercen sus efectos laxantes por una estimulación directa de los nervios y sus efectos se ejercen sobre el flujo neto de líquidos en la luz del intestino grueso. El efecto adverso más común de esta clase de laxantes son las excesivas contracciones intestinales. El uso de compuestos a base de sen ha sido asociado con melanosis cólica que presumiblemente es una afección benigna. La fenoltaleína puede producir reacciones alérgicas dermatológicas severas. Las dosis recomendadas de estos agentes pueden producir resultados variables en los pacientes: la dosis que puede ser terapéutica para un paciente puede ocasionar severas contracciones abdominales y diarreas en otros.

Laxantes osmóticos: Los catárticos salinos se absorben escasamente y promueven cataris por sus propiedades osmóticas. Algunos datos preliminares sugieren que las sales de magnesio pueden también estimular la secreción de fluidos intestinales y la motilidad por incremento de la secreción duodenal de colecistokinina. Los agentes osmóticos pueden facilitar las deposiciones por promover flujo de agua en el colon. La distensión luminal resultante promueve la peristalsis. La glicerina, (usada solo rectalmente) y la lactulosa son ejemplos de esta clase de agentes. La lactulosa es un azúcar no absorbible que puede fermentar en

el colon con producción de gas. Ocasionalmente la producción de gas es abundante de tal manera de aconsejarse la disminución o supresión de las dosis de esta droga. Polietilenglicol en solución y sales de sodio y potasio son otros agentes disponibles los cuales si se consumen en cantidades suficientes pueden inducir un lavaje cólico suficiente para limpiar el colon previo a estudios radiológicos o colonoscópicos.

Los laxantes lubricantes: recubren las heces duras y facilitan su pasaje. La posibilidad de aspiración limita su uso en pacientes con reflujo gastroesofágico. El gusto ha sido mejorado en muchos debido a combinación con agentes emulsionantes. Se han descrito posibles interferencias en la absorción de vitaminas liposolubles, no hay estudios prospectivos que muestren este efecto. Las enemas han sido de utilidad en el manejo inicial de impactación fecal. Deshidratación hipocalcémica, hiperfosfatémica e hipernatrémica de tipo iatrogénica ha sido descrita con el uso agresivo de estos agentes. Enemas de aceite mineral dadas la noche antes de la enema purgante de bifosfato pueden facilitar la desimpactación.

Agentes formadores de volumen:

Son capaces de producir retención de líquido e incremento de la masa fecal produciendo estimulación y peristalsis. Generalmente son efectivos dentro de las 12 a 24 horas.

PSYLLIUM O MUCILAGO DE LLANTEN
ISPAGHULA HUSK,
METILCELULOSA,
POLICARBOFIL,
BRAN
EXTRACTO DE MALTA BARLEY

Laxantes a base de fibras forman una masa que actúa por contacto incrementando el contenido de agua y el tránsito de las materias fecales. No deben usarse cuando existe dolor abdominal, náusea, vómitos, obstrucción intestinal, o impactación fecal. El polvo de PSYLLIUM puede causar reacción alérgica. Los laxantes formadores de masa producen muy pocos efectos adversos a excepción de producción de gas por fibras fermentables. Flatulencia, borborismos; impactación esofágica y obstrucción; picazón de ojos; dolor de pecho; dificultades respiratorias; síntomas de asma; rinitis; rash cutáneo; y anafilaxia.

Aunque no existen datos muy precisos los laxantes formadores de volumen pueden disminuir la absorción intestinal de algunas dro-

gas. Estas drogas pueden ser glucósidos digitálicos, salicilatos y posiblemente derivados cumarínicos. La naturaleza exacta del mecanismo de esta posible interacción no se conoce pero se sugiere cuidados y precaución con la coadministración conjunta de medicamentos de este tipo con laxantes.

Aplicaciones clínicas: constipación, diarrea, trastornos gastrointestinales, hipercolesterolemia, en embarazadas, pacientes geriátricos y para regular colostomías.

Como estos agentes son capaces de adsorber grandes cantidades de agua para la producción de la masa o volumen, han sido también usados en pacientes con diarrea secretoria.

Laxantes estimulantes (estimulantes colónicos específicos): Los laxantes estimulantes son derivados de antraquinona, compuestos derivados de plantas (Sen, cáscara sagrada, aloe), o derivados de difenilmetano (fenoltaleína o bisacodilo).

Mecanismo de Acción

Tienen una acción directa sobre la mucosa intestinal incrementando la tasa de motilidad colónica, aumentando el tránsito colónico e inhibiendo la secreción de agua y electrolitos (Gilman et al, 1990; Godding, 1988; Thompson, 1980). Estos agentes también pueden actuar sobre el plexo y nervios intramurales del colon (Thompson, 1980). También poseen propiedades ablandadoras de las heces y no alterarían el patrón de defecación normal. (Gilman et al, 1990; Godding, 1988).

La administración oral de glucósidos de antraquinona se absorbe pobremente a nivel intestinal, luego de ser hidrolizados por bacterias colónicas ocurre una moderada absorción. Son eliminados por la orina, bilis, heces y leche.

El efecto adverso más común de esta clase de laxantes son las excesivas contracciones intestinales y decoloración de la orina. El uso de compuestos a base de sen ha sido asociado con melanosis cólica que presumiblemente es una afección benigna. La fenoltaleína puede producir reacciones alérgicas dermatológicas severas. Las dosis recomendadas de estos agentes pueden producir resultados variables en los pacientes: la dosis que puede ser terapéutica para un paciente puede ocasionar severas contracciones abdominales y diarreas en otros.

Los laxantes con CASCARA SAGRADA y SEN puede producir decoloración de la orina ácida a marrón amarillento y de la orina alcalina a rosado, rojo violáceo o marón rojizo. (Olin, 1991).

Las dosis crónicas pueden producir nefritis. (Gilman et al, 1990).

Se utilizan principalmente para el tratamiento a corto plazo de la constipación y para evacuar el colon para examen rectal e intestinal. (Curry & Tatum-Butler, 1990; Gilman et al, 1990).

Los preparados con Sen son más potentes que los que contienen cascara sagrada. (Curry & Tatum-Butler, 1990).

ABUSO DE LAXANTES:

Los laxantes deben utilizarse por cortos períodos, no más de una semana. El uso crónico de laxantes estimulantes puede producir dependencia (síndrome de abuso de laxantes), pudiendo producirse desbalance de líquidos y electrolitos, esteatorrea, osteomalacia, colon catártico y deficiencia de vitaminas y minerales.

El uso crónico de laxantes de antraquinona puede producir debilidad de la función colónica. (Olin, 1991).

Con el uso abusivo de sen se ha producido Finger CLUBBING, que desaparece al suspender la droga. (Reynolds, 1991; Levine et al, 1981; Silk et al, 1975; Malmquist, 1980; Fitzgerald & Redmond, 1983).

Los típicos síntomas del abuso de laxantes son dolor abdominal, debilidad, fatiga, sed, vómitos, edema, dolor óseo (por la osteomalacia), desbalance de fluidos y electrolitos, hipoalbuminemia (debido a la pérdida de proteínas por la gastro-enteropatía) y síndromes semejantes a la colitis (Longe & DiPiro, 1992). Si el intestino no ha sido dañado permanentemente, puede requerir varios meses para que el intestino vuelva a la normalidad sin la asistencia de laxantes (Curry, 1993).

REFERENCIAS

1. Connolly P, Hughes IW & Ryan G: Comparison of 'Duphalac' and 'irritant' laxatives during and after treatment of chronic constipation a preliminary study. Curr Med Res Opin 1975; 2:620-625.
2. Fitzgerald O & Redmond J: Anthraquinone-induced clubbing associated

- with laxative abuse. *Irish J Med Sci* 1983; 152:246-247.
3. Fleischer N, Brown H, Graham DY et al: Chronic laxative-induced hyperaldosteronism and hypokalemia simulating Bartter's syndrome. *Ann Intern Med* 1969; 70:791-798.
 4. Gilman AG, Rall TW, Nies AS et al (eds): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed. Pergamon Press, New York, NY, 1990.
 5. Godding EW: Laxatives and the special role of senna. *Pharmacology* 1988; 36(suppl 1):220-236.
 6. Levine D, Goode AW & Wingate DL: Purgative abuse associated with reversible cachexia, hypogammaglobulinaemia, and finger clubbing. *Lancet* 1981; 1:919-920.
 7. Malmquist J, Ericsson B, Hulten-Nosslin MB et al: Finger clubbing and aspartylglucosamine excretion in a laxative-abusing patient. *Postgrad Med J* 1980; 56:862-864.
 8. Marlett JA, Li BUK, Patrow CJ et al: Comparative laxation of psyllium with and without senna in an ambulatory constipated population. *Am J Gastroenterol* 1987; 82:333-337.
 9. McHardy G: Management of chronic constipation and "Irritable bowel syndrome": a clinical test. *J La St Med Soc* 1971; 123:405-408.
 10. Martindale: The Extra Pharmacopoeia, (electronic version). Micromedex, Inc, Denver, CO, 1991.
 11. Silk DBA, Gibson JA & Murray: Reversible finger clubbing in a case of purgative abuse. *Gastroenterology* 1975; 68:790-795.

Comentarios: la mayoría de los laxantes usados intermitentemente en ausencia de contraindicaciones son relativamente seguros. Los agentes formadores de volumen pueden disminuir la absorción de algunos minerales, vitaminas y drogas. La ingestión crónica de laxantes estimulantes puede producir "colon catártico", aunque se necesitan mayores estudios para su demostración.

SALICILATOS USADOS EN LA ENFERMEDAD GASTROINTESTINAL

Sulfasalazina

La enfermedad intestinal inflamatoria continua pasando por importantes cambios, la enfer-

medad inflamatoria incluye dos trastornos crónicos de etiología desconocida, la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Cronh (EC) y una forma autolimitada de colitis no específica. La incidencia aguda y prevalencia de CU y EC se estiman en alrededor de 4 a 6 casos por 100.000 para EC y 3 a 13 por 100.000 para CU. Menos del 10% de todas las enfermedades inflamatorias ocurren durante la primer década de la vida. La CU es un proceso crónico no-específico caracterizado por inflamación aguda y crónica que es limitada a la mucosa colónica. La mayoría de las colitis ulcerativas involucran el recto con variado grado de extensión. Por el contrario la EC es una inflamación crónica transmural que se extiende a través de la serosa, produciendo un tracto sinusal, microabscesos y formación de fístulas; la EC puede involucrar alguna porción del tracto gastrointestinal.

Debido a que la etiología de la EC y CU es desconocida, la terapia fue dirigida a la experiencia clínica, experiencias y errores y aproximaciones terapéuticas se basaron en "blancos" hipotéticos. La sulfasalazina y los corticoides son los agentes más utilizados en la terapéutica de enfermedades inflamatorias que involucran al colon. Algunos datos sugieren un rol secundario a las drogas inmunosupresoras (6-mercaptopurina, azatioprina, o ciclosporina) y/o metronidazol en pacientes seleccionados con EC.

Sulfasalazina fue sintetizada en 1938-39 para el uso de pacientes con artritis reumatoidea, con variable respuesta clínica, resultados impresionantes se observaron en pacientes con colitis. Subsecuentemente, la sulfasalazina ha sido la más común droga usada en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal tanto en chicos como adultos. La sulfasalazina es un conjugado del ácido 5-aminosalicílico con sulfapiridina unido por un enlace azo. Luego de la administración oral, una parte (20-30%) del compuesto se absorbe como sulfasalazina en el tracto gastrointestinal proximal. El pico de concentración plasmático se describe a las 3-5 horas de la administración y es muy variable. La vida media de la sulfasalazina va desde 5 a 16 horas, el volumen de distribución aparente es mayor a 1 litro/kg. Se absorbe pequeña cantidad como ácido 5aminosalicílico y parecería no haber conversión sistémica de sulfasalazina a sulfapiridina a ácido 5aminosalicílico. Menos del 10% de la dosis administrada se excreta sin cambios por orina como sulfasalazina. La

mayoría de la droga absorbida se excreta por bilis y se metaboliza en el intestino delgado distal y en el colon. Cerca del 99% de sulfasalazina y sulfapiridina absorbida se enlazan a proteínas plasmáticas, primariamente albúmina. La sulfasalazina ha demostrado tener la misma biodisponibilidad en adultos sanos o con enfermedad inflamatoria intestinal. La sulfasalazina no absorbida y la absorbida sistémicamente de la droga madre, es excretada vía biliar en el intestino y es metabolizada por las bacterias colónicas a sulfapiridina y ácido 5-aminosalicílico. Las bacterias intestinales presentes en la porción distal del intestino delgado y colon reducen el enlace azo y liberan sulfapiridina y ácido 5-aminosalicílico. Los pacientes con ileostomía son incapaces de metabolizar el compuesto y la mayoría de la droga es excretada sin cambios en la ileostomía efluente. Luego de la reducción del enlace azo toda la sulfapiridina se absorbe desde el colon mientras que solo pequeñas cantidades de ácido 5-aminosalicílico se absorben sistémicamente. La mayoría de la sulfapiridina es excretada en orina en forma libre o como sulfa metabolizada, mientras que la mayoría del aminosalicílico es recobrado en las heces. Estos datos soportan la hipótesis que la sulfasalazina es una prodroga que deposita 5-aminosalicílico en el colon que permanece sin absorberse, produciendo su efecto terapéutico en forma local. Además cuando la sulfapiridina y 5-aminosalicílico son administrados separadamente como agentes individuales por la vía oral, ambos se absorben a la circulación sistémica desde el tracto gastrointestinal proximal y se excreta como droga madre y metabolitos en la orina. Estos datos combinados con la experiencia de enemas con 5-aminosalicílico demuestran que el 5-aminosalicílico es la molécula primaria farmacológicamente activa.

El uso de sulfasalazina se asocia frecuentemente con reacciones adversas. Los efectos colaterales son experimentados por un 21% de los pacientes que reciben la droga. La incidencia y severidad de estas reacciones adversas parece disminuir (menos del 12%) con la terapia crónica. La mayoría de los efectos adversos son suaves e incluyen náuseas, vómitos, anorexia, rash cutáneo, cefalea y menos frecuentemente diarrea y distress epigástrico. La cefalea inducida por sulfasalazina es común y limita el uso de esta droga en chicos. Muchos de estos efectos adversos son dosis-dependiente y requieren el inicio de la terapia con bajas dosis, hasta llegar a las dosis corrientemente recomendadas. La expe-

riencia con salicilatos que son "antiinflamatorios que actúan localmente" los cuales no contienen la molécula de sulfa han demostrado claramente que la mayoría de las reacciones adversas son debidas a la absorción sistémica de la sulfapiridina. Das y col. describen una relación estrecha entre la incidencia de reacciones adversas a la sulfasalazina y la concentración sérica total de sulfapiridina (ej. la concentración de la droga madre más los metabolitos de sulfapiridina) de 50 mg/l. Los pacientes con elevada concentración de sulfapiridina también fueron identificados con el fenotipo acetilador lento.

Otros efectos serios relacionados con la sulfasalazina son las reacción tipo lupus, la agranulocitosis y severas reacciones hepatotóxicas. Estas reacciones parecen ser debidas a la molécula de sulfapiridina de la sulfasalazina. Las reacciones adversas de naturaleza alérgica aparecen tempranamente durante la terapia (en el primer mes) y responden a la discontinuación de la droga o altas dosis de corticoides. En pacientes con reacciones alérgicas menos severas, como rash cutáneo con o sin fiebre, algunos de los investigadores han sugerido un protocolo de desensibilización para sulfasalazina. A pesar de algunos beneficios en la desensibilización de la sulfasalazina en algunos pacientes, están en investigación preparados de 5-aminosalicílico libres de sulfonamida o 5-aminosalicílico para utilización en enemas. Todos los pacientes alérgicos a sulfasalazina no toleran el 5-aminosalicílico tópico.

Muy pocas interacciones farmacológicas se encontraron con sulfasalazina, sugiriendo que aunque la sulfapiridina absorbida puede producir reacciones adversas la cantidad es insuficiente como para interferir con las uniones proteicas plasmáticas de otras drogas o de la bilirrubina. La sulfasalazina ha mostrado dificultar la absorción del ácido fólico tanto en pacientes sanos como en aquellos con enfermedad inflamatoria intestinal. Este resultado se debe probablemente a una interacción competitiva inhibitoria de la enzima conjugadora de folatos en el ribete en cepillo yeyunal que es responsable de la hidrólisis del folato poliglutamato transportado al intestino como monoglutamato.

Los pacientes que necesitan suplemento de ácido fólico es prudente monitorear los niveles de B12 para evitar una anemia producida por drogas que podría estar enmascarada por la administración de ácido fólico.

La administración conjunta de colestiramina en pacientes con EC puede disminuir la incidencia de reacciones adversas de la sulfasalazina por reducción de uniones azo. Este efecto se debe probablemente más a la absorción de la sulfasalazina por la colestiramina. La administración conjunta de antibióticos de amplio espectro puede disminuir el metabolismo colónico de la sulfasalazina presumiblemente por su efecto sobre la flora intestinal que es la responsable de la reducción de las uniones azo. Esta interacción de drogas es muy variable. La sulfasalazina también ha demostrado disminuir la biodisponibilidad de la digoxina, reflejando una disminución aproximadamente del 25% en la ~~digoxina~~ ^{digoxina} importancia clínica de estas interacciones con digoxina es desconocida, pero sugiere que cuando se deba administrar sulfasalazina a pacientes con digoxina, la administración oral sea separada por 1 a 2 horas. Aunque la sulfasalazina y sulfapiridina cruzan la placenta y se excretan por leche materna, ambas parecen ser débiles desplazadores de bilirrubina. Estudios clínicos de sulfasalazina en el embarazo y la lactancia no demostraron efectos fetales.

Bibliografía

Daniel Hoyer, David Clarke et al. International Union of Pharmacology Classification of receptors for 5-Hydroxytryptamine (Serotonin) Pharmacological Reviews. Vol.46:2, 157-184, junio 1994.

- Hansten, D.P. Drug interactions. Lea and Febiger Eds. 6º Ed. 1985
- Melmon, K.L.; Morelli, H.F.; Hoffman, B.B.; Nierenberg, D.W. Clinical Pharmacology: basic principles in therapeutics. 3º Ed. Mc Graw - Hill, Inc, 1992.
- Clark, W.G.; Brater, G.D.; Johnson, A.R.; Mosby Goth, Farmacología Médica, 1993.
- Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la terapéutica. 8º Edición. Ed. Panamericana. 1991
- Smith, C.M; Reynard, A.M. Farmacología. Ed. Médica Panamericana. 1993.
- Rang, H.P.; Dale, M.M. Farmacología. Churchill Livingstone, 1992.
- Velazco, A.; Lorenzo, P.; Serrano, J.S.; Andrés - Trelles, F. Velazquez. Farmacología 16º Edición Interamericana- Mc Graw - Hill, 1993.
- Yaffe S.F.; Aranda, J.V. Pediatric Pharmacology W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1992
- Dukes, M.N. Meyler's Side Effects of Drugs Elsevier Amsterdam, 1992
- Fabr . Terapéutica Médica . 1984
- Litter Manuel. Farmacología Experimental y Clínica . 7º Edición, 1986.
- Harrison. Principios de Medicina Interna. 11º Edición, 1987.