



Farmacocinética: antiulcerosos y antiinflamatorios

Euclides Martínez-Hernández*, Osvaldo Garrido-Acosta**

RESUMEN

Se revisan los aspectos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos antiulcerosos y antiinflamatorios con mayor frecuencia utilizados en la práctica clínica.

Palabras clave: Farmacocinética, antiulcerosos, antiinflamatorios

ABSTRACT

Revising the aspects of absorption, distribution, metabolism and excretion of inflammatory and anti-ulcer drugs most frequently used in clinical practice.

Key words: Pharmacokinetics, antiulcer, anti-inflammatory.

OBJETIVO

Obtener los conocimientos, conceptos, principios y procedimientos del campo de la farmacología para hacer un uso racional de los medicamentos en la práctica de la medicina.

Establecer la definición conceptual para comprender las bases teóricas y habilidades necesarias para la prescripción racional de los medicamentos que se emplean en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del ser humano.

ADME

El acrónimo ADME significa absorción, distribución, metabolismo y excreción; describe la disposición de un compuesto farmacéutico en el organismo. Estos cuatro criterios tienen una influencia directa sobre el nivel del fármaco y la farmacocinética al ser expuesto a los tejidos y por tal razón, influyen en el rendimiento y actividad farmacológica del compuesto medicamentoso.

Ocasionalmente el potencial o toxicidad real de un compuesto se toma en cuenta (ADME-Tox o ADMET). Cuando la liberación del fármaco de sus excipientes o de la forma galénica en que se incluye es también tomada en cuenta se habla de LADME. La inclusión de ambos criterios da lugar al acrónimo LADMET o LADME-Tox: liberación, absorción, distribución, metabolismo, excreción, toxicidad.

ABSORCIÓN/ADMINISTRACIÓN

Para que un compuesto llegue a un tejido, por lo general debe tenerse en el torrente sanguíneo –a menudo, a través de mucosas de superficies como el tracto digestivo (intestinal absorción)– antes de ser absorbido por las células diana. Factores como la solubilidad compuesto pobre, el tiempo de vaciado gástrico, el tiempo de tránsito intestinal, la inestabilidad química en el estómago y la incapacidad de penetrar en la pared intestinal, pueden reducir el grado en que se absorbe un fármaco tras la administración oral. La absorción crítica determina el compuesto de biodisponibilidad. Los medicamentos que se absorben mal cuando se toman por vía oral deben ser administrados por vías menos deseables como la intravenosa o por inhalación (por ejemplo, el zanamivir).

DISTRIBUCIÓN

El compuesto tiene que ser llevado a su sitio efector, más a menudo a través del torrente sanguíneo. A partir de ahí el compuesto puede distribuirse en los músculos y órganos, por lo general, en diferentes grados. Tras la entrada en la circulación sistémica, ya sea por inyección intravascular o por absorción de cualquiera de los sitios extracelulares diferentes, el fármaco está sometido a numerosos procesos de distribución que tienden a reducir su concentración plasmática.

La distribución se define como la transferencia reversible de un fármaco entre un compartimiento a otro. Algunos factores que afectan la distribución de drogas incluyen

* Instituto Politécnico Nacional, Hospital Juárez de México.

** Doctorado en Ciencias, Escuela Superior de Medicina, IPN.

las tasas regionales de flujo sanguíneo, tamaño molecular, polaridad y unión a las proteínas séricas, formando un complejo. La distribución puede ser un grave problema en algunas de las barreras naturales como la de sangre-cerebro.

METABOLISMO

Compuestos para romper tan pronto entran en el cuerpo. La mayoría del metabolismo de los fármacos de moléculas pequeñas se lleva a cabo en el hígado por redox, denominadas enzimas del citocromo P450 de enzimas. Como el metabolismo ocurre, el inicial (matriz) compuesto se convierte a nuevos compuestos llamados metabolitos. Cuando los metabolitos son farmacológicamente inertes, el metabolismo desactiva la dosis administrada de fármaco original y, en general, reduce los efectos en el cuerpo. Los metabolitos también pueden ser farmacológicamente activos, a veces más que el fármaco original.

EXCRECIÓN/ELIMINACIÓN

Los compuestos y sus metabolitos deben ser eliminados del cuerpo a través de la excreción, generalmente a través de los riñones (orina) o en las heces. A menos que la excreción sea completa, la acumulación de sustancias extrañas puede afectar negativamente el metabolismo normal.

Hay tres lugares donde se produce la excreción de la droga. El riñón es el sitio más importante y es donde los productos se excretan por la orina. La excreción biliar o la excreción fecal es el proceso que se inicia en el hígado y pasa a través del intestino hasta que los productos son finalmente excretados junto con los productos de desecho o heces. El último método de eliminación es a través de los pulmones, por ejemplo, los gases anestésicos.

La excreción de los fármacos por el riñón consta de cuatro mecanismos principales:

- Filtración glomerular de la droga libre.
- Secreción activa de drogas (libre y en unión a proteínas) por los transportistas; por ejemplo, aniones (ácido úrico, penicilina, glucurónido, sulfato conjugados) o cationes, como la colina.
- Concentración 100 veces del filtrado en los túbulos para un gradiente de concentración favorable para ser reabsorbido por difusión pasiva y se pasa a través de la orina.

TOXICIDAD

A veces el potencial o real toxicidad del compuesto se tiene en cuenta (ADME-Tox o ADMET). Cuando se consi-

dera la liberación de la sustancia (de la capa protectora u otros excitantes) se habla de LADME.

Los químicos computacionales predicen las cualidades ADME-Tox de compuestos a través de métodos como QSPR o QSAR.

La vía de administración influye críticamente en la ADME.

Concentración letal

La concentración letal de un fármaco se puede determinar en el laboratorio mediante la prueba de salmuera susceptible del camarón. El cultivo de los huevos de camarón en salmuera, y luego las larvas (nauplios) escotilla, la administración de los extractos de la droga. Trazar la curva de la mortalidad frente a la concentración de la droga para encontrar CL50 como la concentración que mata a 50% de los nauplios por interpolación, o cualquier otra concentración deseada.

Toxicidad aguda

Administrar los extractos de las drogas a los animales, como las ratas, que viven en el ámbito clínico. Observar los resultados toxicológicos física o psicológicamente. Después, realizar un análisis completo de sangre de los animales y observar cada parte del animal como respuesta al fármaco administrado.

En farmacología, la biodisponibilidad (BA) es una subcategoría de absorción y se utiliza para describir la fracción de una dosis de fármaco inalterado que llega a la circulación sistémica, una de las principales propiedades farmacocinéticas de los fármacos. Por definición, cuando un medicamento se administra por vía intravenosa su biodisponibilidad es de 100%. Sin embargo, cuando un medicamento se administra a través de otras vías (por ejemplo, la oral) su biodisponibilidad disminuye (debido a la absorción incompleta y primer paso en el metabolismo) o puede variar de paciente a paciente. La biodisponibilidad es una de las herramientas esenciales en la farmacocinética, se debe considerar en el cálculo de dosis para vías de administración no intravenosa.

La interacción es la alteración en el efecto de un fármaco producida por la administración de otro fármaco. La interacción puede ser farmacocinética (cuando se modifica la disponibilidad del fármaco en el órgano diana) o farmacodinámica (cuando se modifica la respuesta del órgano diana a dicho fármaco).¹ La probabilidad de que ocurran interacciones clínicamente significativas es mayor en pacientes que toman varios fármacos, problema muy frecuente



en la práctica médica actual, especialmente en pacientes ancianos. Muchas recomendaciones sobre interacciones medicamentosas están basadas en datos obtenidos *in vitro*, sin confirmación clínica.² El abuso de fármacos que no necesitan receta médica supone un factor importante que aumenta el riesgo de interacciones medicamentosas, así como la ausencia de un médico que coordine eficazmente los tratamientos pautados por distintos especialistas en pacientes con varias afecciones. Los fármacos antiulcerosos son utilizados con muchísima frecuencia como tratamiento empírico de la dispepsia, profilaxis de la gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), tratamiento del reflujo gastroesofágico y como tratamiento de la úlcera péptica. Las interacciones de los antiulcerosos con otros fármacos pueden ocurrir por diversas vías:^{3,4}

- **Alteración de la absorción intestinal.** Los antiácidos y el sucralfato⁵ se unen en la luz intestinal a diversos fármacos, disminuyendo su absorción, por lo que es conveniente separar su toma al menos una hora. Es probable que los preparados de bismuto tengan efectos similares, pero no hay muchos datos al respecto. Los fármacos antisecretorios pueden alterar la absorción de otros fármacos por el aumento que producen en el pH intraluminal (ej. ketoconazol). Por ese mecanismo también puede disminuir la absorción de vitamina B-12 de la dieta, de hierro y de calcio.
- **Interacciones a través del citocromo P 450 (CYP).**⁶ Hay fármacos que inhiben el metabolismo de otros uniéndose de forma competitiva a la CYP encargada del metabolismo de ambos, de manera que pueden aumentar los niveles de uno de ellos hasta valores tóxicos. Otros fármacos pueden aumentar la actividad de la CYP, disminuyendo los niveles y la eficacia del fármaco afectado. Los antagonistas de los receptores H2 de la histamina (anti H2) y los inhibidores de la bomba de protones (IBP) pueden inhibir o potenciar la actividad de las enzimas de la superfamilia citocromo P 450, alterando así el metabolismo de diversos fármacos. Aspectos a tener en cuenta sobre el metabolismo a través de esta vía son:^{2,3}
 - Los efectos dependen de la dosis y del tiempo, de manera que se necesitan de tres a cinco días para alcanzar la inhibición máxima del metabolismo del fármaco.
 - Las interacciones son muy variables entre distintos individuos, especialmente ancianos y pacientes que toman más de tres fármacos.
 - La superfamilia de la CYP está formada por tres familias (CYP 1-3), varias subfamilias y numerosas isoen-

zimas en cada subfamilia. Un fármaco puede interactuar con varias isoenzimas sobre las que actúa a su vez otro fármaco. La repercusión clínica de estas interacciones depende de que existan vías alternativas para el metabolismo del fármaco afectado.

- Hay pruebas *in vitro* que sirven para predecir posibles interacciones del fármaco con la CYP. Las interacciones con mayor repercusión clínica ocurren con fármacos que tienen un margen terapéutico estrecho.

La cimetidina⁷⁻⁹ inhibe el metabolismo de los anticoagulantes orales, teofilina, fenitoína y nifedipino. La ranitidina en raras ocasiones puede producir intoxicación por teofilina y aumento de los niveles de fenitoína. No hay datos que sugieran que la famotidina y la nizatidina a dosis terapéuticas induzcan reacciones farmacológicas mediadas por la CYP. El omeprazol actúa a través de la CYP2C9, que metaboliza los anticoagulantes orales y la fenitoína, alterando sus niveles séricos aunque con dudoso significado clínico.

Todos los IBP son metabolizados en alguna medida por la CYP3A43,¹⁰⁻¹⁴ con la que interactúan el omeprazol, la claritromicina y la cisaprida, por lo que esta última no debe ser utilizada con los dos primeros por el riesgo de arritmias cardíacas. No hay datos concluyentes sobre el lansoprazol y el pantoprazol en esta vía, aunque es prudente no asociarlos con la cisaprida.

Otros fármacos que interactúan con esta vía son: ketoconazol, macrólidos, algunos antitumorales y diversos psicótrópos. El omeprazol y la cimetidina pueden interactuar con el diazepam a través de la CYP2C19, aunque no suele existir repercusión clínica excepto en los metabolizadores lentos.

- **Alteración en el aclaramiento renal.** Los anti H2 interfieren con la excreción renal de fármacos catiónicos (ej. la cimetidina aumenta los niveles de lidocaína por este mecanismo). Compitiendo por la secreción tubular renal la cimetidina y la ranitidina en menor medida disminuyen el aclaramiento de la procainamida, N acetilprocainamida y teofilina.
- Los anti H2 interfieren el metabolismo del alcohol inhibiendo la alcohol deshidrogenasa, aunque el significado clínico de esto es dudoso.

INTERACCIONES MÁS FRECUENTES

A continuación se detallan las interacciones más frecuentes en los distintos grupos de fármacos antiulcerosos y sus implicaciones clínicas.

Antiácidos

Tanto los antiácidos que contienen aluminio como los que contienen calcio pueden unirse al fosfato de los alimentos e impedir su absorción, provocando hipofosfatemias.¹⁰ Pueden alterar la velocidad o el porcentaje de absorción de muchos fármacos al unirse con ellos o aumentar el pH gástrico (ej. tetraciclinas, quinolonas, hierro, ketoconazol, anticoagulantes, etc.) (Cuadro 1). Por este motivo deben administrarse 2 h antes o después de tomar otros fármacos para evitar interacciones. También pueden disminuir la excreción renal de la quinidina, aumentando su toxicidad.

Sucralfato

Disminuye la absorción de diversos fármacos como quinolonas, ketoconazol, lansoprazol, etc. (Cuadro 1). Su uso concomitante con antiácidos que contienen aluminio puede provocar una intoxicación por aluminio, especialmente en pacientes con insuficiencia renal. Todos los fármacos concomitantes deben ser tomados 2 h antes del sucralfato.

Antagonistas de los receptores H₂

Hay cuatro fármacos disponibles dentro de este grupo: cimetidina, famotidina, nizatidina y ranitidina. Todos ellos disminuyen la absorción de fármacos que necesitan un pH gástrico ácido para su absorción (ej. ketoconazol, etc.).

La cimetidina³ disminuye la excreción renal de la lidocaína favoreciendo su toxicidad. La cimetidina y la ranitidina a dosis altas disminuyen la eliminación renal de la procainamida y de la teofilina.

Mediante la inhibición de la CYP la cimetidina inhibe el metabolismo de teofilina,⁹ fenitoína,¹⁵ anticoagulantes orales, antidepresivos tricíclicos y diazepam,¹⁶ aumenta sus niveles y favorece su toxicidad, ya que tienen un margen terapéutico estrecho. También puede inhibir el metabolismo del nifedipino, aunque no suele tener repercusiones clínicas.

INTERACCIONES DE LOS ANTI-H₂

Cimetidina

Aumenta la toxicidad de anticoagulantes orales, antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivantes (fenitoína y ácido valproico), benzodiazepinas, antiarrítmicos (procainamida, flecainida, tocainida, amiodarona, quinidina, lidocaína), fluorouracilo, carmustina, analgésicos narcóticos.

Cuadro 1. Fármacos cuya absorción disminuye por los antiácidos y el sucralfato.

Antibióticos (quinolonas, tetraciclinas)
Anfetaminas
Alopurinol
Anticoagulantes orales
Antiepilépticos (fenitoína, etc.)
Benzodiazepinas
Betabloqueadores
Captopril
Clorpromacina
Corticoesteroides
Digoxina*
Anti H ₂
Hierro
Isoniacida
Levodopa
Antiinflamatorios no esteroideos
Pseudoefedrina
Quinidina
Resinas de intercambio iónico
Teofilina

*Su absorción aumenta cuando aumenta el pH.

Disminuye la absorción de tetraciclinas, indometacina, sales de hierro, fluconazol, ketoconazol.

Los antiácidos disminuyen su absorción.

Famotidina

Puede disminuir el efecto de anticolinérgicos, metoclopramida.

Disminuye la absorción de ketoconazol, itraconazol.

Los antiácidos disminuyen su absorción.

Nizatidina

Puede disminuir el efecto de: anticolinérgicos, metoclopramida.

Los antiácidos disminuyen su absorción.

Ranitidina

Puede aumentar la toxicidad de ciclosporina, gentamicina, glipizida, gliburida, midazolam, metoprolol, pentoxifilina, fenitoína y quinidina, procainamida (disminución de la eliminación renal).

Efectos variables sobre los anticoagulantes orales.

Disminuye el efecto de ketoconazol, itraconazol, procainamida (disminuye su absorción), sulfato ferroso, rela-



jantes musculares no depolarizantes, cefpodoxima, cianocobalamina, diacepam.

Los antiácidos disminuyen su absorción.

La ranitidina^{3,5} en dosis altas puede inhibir el metabolismo de la fenitoína, teofilina, anticoagulantes orales y diacepam, aunque generalmente sin repercusiones clínicas.

Cimetidina, ranitidina y nizatidina^{3,5} disminuyen los niveles de la enzima alcohol deshidrogenasa hepática y con ello el metabolismo del etanol. La administración concomitante de antiácidos disminuye la absorción de los anti H2 en 10-20%.

Hay pocas interacciones comunicadas clínicamente importantes con la ranitidina, famotidina y nizatidina. La cimetidina prácticamente no se utiliza hoy en día porque es el fármaco de este grupo con más efectos secundarios y con más potencial para producir interacciones medicamentosas significativas.

Agentes procinéticos

Metoclopramida, betanecol y cisaprida se utilizaban solos o asociados a IBP o anti-H2 para el reflujo gastroesofágico, pero han caído en desuso por su perfil de efectos secundarios e interacciones medicamentosas potencialmente graves. La cisaprida utilizada simultáneamente con fármacos que inhiben la CYP3A aumenta el riesgo de producir arritmias graves especialmente torsades de pointes (cimetidina, claritromicina, eritromicina, fluconazol, ketoconazol, itraconazol, miconazol, trolean-dromicina). Ha sido reservada para uso restringido por este problema.^{6,17}

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

Actualmente están disponibles en España el omeprazol, ansoprazol, pantoprazol y rabeprazol. Las isoenzimas específicas de la CYP que intervienen en el metabolismo de los IBP y su implicación en las interacciones medicamentosas de estos fármacos es variable (Cuadro 2):^{5-7,10,11} el omeprazol¹⁸⁻²⁰ se metaboliza fundamentalmente a través de la CYP2C19, y es el que más interacciones tiene de todo el grupo. La actividad de la enzima está influida genéticamente y es variable en distintas razas (5% de caucásicos y 20% de asiáticos son homocigotos para una mutación que hace que la actividad de esta enzima esté ausente, aunque el significado clínico de estas variaciones es dudoso). El omeprazol puede inhibir el metabolismo de diacepam, fenitoína, antipirina, aminopirina y anticoagulantes orales.

RECOMENDACIONES PARA DISMINUIR LAS INTERACCIONES

- Es muy importante convencer a los pacientes de que no deben tomar ningún tipo de medicamento sin consultar antes a su médico. Esto es especialmente importante en pacientes con enfermedades crónicas y en los que toman varios fármacos.
- Hay que simplificar los tratamientos y reducir su duración a lo mínimo imprescindible para lograr el resultado clínico deseado.
- Cuanto mayor es la experiencia sobre un fármaco, es más probable que se conozcan más interacciones medicamentosas.
- Dentro de los anti H2, famotidina, ranitidina y nizatidina, no suelen presentar interacciones medicamentosas clínicamente significativas.
- Dentro de los IBP, el pantoprazol es el único que no presenta interacciones medicamentosas significativas, aspecto a tener muy en cuenta en pacientes que toman otros fármacos.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINEs)

- **Definición.** Son compuestos que se relacionan químicamente por ser ácidos orgánicos, tienen carácter lipofílico en medio ácido y gran afinidad a las proteínas plasmáticas, lo que determina una distribución selectiva en los tejidos inflamados y su acción farmacológica.
- **Efectos:**
 - *Analgésicos.* De eficacia moderada, no ejercen acción sobre la corteza cerebral, aun cuando en la actualidad muchos trabajos de la literatura reportan que los AINEs actúan en forma local (a nivel periférico) y espinal (a nivel central), mecanismos involucrados en la transmisión y percepción del dolor y en la modulación central de la inflamación.
 - *Antipiréticos.* Son capaces de provocar descenso de la temperatura corporal en sujetos febriles.
 - *Antiinflamatorios:* Inhiben procesos inflamatorios de naturaleza inespecífica.

Farmacocinética

Todos los AINEs son absorbidos rápidamente y casi por completo con la administración bucal. La absorción ocurre por difusión pasiva en el estómago y en la zona superior del intestino delgado.

Como estas drogas son ácidos débiles no son ionizados en el medio ácido de la mucosa gástrica, en este estado los AINEs son lípidos solubles y difunden rápidamente dentro de las células gástricas, donde el pH es muy alto y la droga se disocia; de esta forma, el AINEs se convierte en un ión atrapado dentro de las células gástricas. Esta alta concentración local contribuye al efecto adverso gastrointestinal y coadministrando antiácidos

se retarda la absorción, pero la misma cantidad de droga es absorbida. Una gran fracción de la dosis del medicamento es absorbida en el intestino delgado a pesar de esta circunstancia.

La vía rectal no confiere ventajas, ya que la absorción es errática e incompleta y de la misma forma por los mecanismos sistémicos se producen los efectos secundarios. Por ello se prefiere la vía oral.

Cuadro 2. Interacciones de los inhibidores de la bomba de protones.

- Omeprazol:
Aumenta la toxicidad de ciclosporina, fenitoína, diazepam, anticoagulantes orales, antipirina, aminopirina, claritromicina.
El sucralfato disminuye su absorción.
Disminuye la absorción de ketoconazol e itraconazol.
- Lansoprazol:
Aumenta los niveles de teofilina.
Puede disminuir la eficacia de anticonceptivos orales.
El sucralfato disminuye su absorción.
Disminuye la absorción de ketoconazol e itraconazol.
- Pantoprazol:
No hay interacciones significativas.
- Rabeprazol:
Puede aumentar los niveles de digoxina.
Disminuye la absorción de ketoconazol e itraconazol.
- El lansoprazol²¹ se metaboliza fundamentalmente por la CYP3A4; disminuye ligeramente los niveles de teofilina y puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales. Disminuye la absorción de ketoconazol, itraconazol y otros fármacos que necesitan un medio ácido para su absorción.
- El rabeprazol^{19 22-25} se metaboliza por la CYP2C19 y tiene mucha afinidad por la CYP3A4, aunque de momento no se han comunicado interacciones clínicamente significativas, en parte porque es el más reciente de los cuatro IBP. Interfiere en la absorción de fármacos dependientes del pH gástrico (ej. disminuye la absorción de ketoconazol y aumenta la absorción de digoxina).
- El pantoprazol²⁶⁻²⁸ se metaboliza fundamentalmente por la CYP2C19 y en menor medida por CYP3A4, 2D6 y 2C9 (hay una demetilación seguida de una rápida conjugación con un grupo sulfato). No se han comunicado interacciones clínicamente significativas con fármacos que se metabolizan por vías enzimáticas (cisaprida, carbamazepina, diclofenaco, gliburida, fenitoína, metoprolol, anticonceptivos orales, anticoagulantes orales, etc.). Tampoco interacciona con la teofilina ni con la digoxina. Por lo tanto, es el IBP que menos interacciones medicamentosas produce, aspecto que favorece mucho su elección, ya que la mayoría de los pacientes que tienen que usar IBP son pacientes polimedicados.
Todos los IBP disminuyen la absorción de fármacos que dependen de un pH gástrico ácido para su absorción (ej. ketoconazol).
Aunque la importancia clínica de las interacciones medicamentosas con los antiulcerosos es pequeña, hay que tener especial precaución cuando se utilizan fármacos con margen terapéutico estrecho (anticoagulantes orales, fenitoína, teofilina, cisaprida, carbamazepina, etc.), cuando se usan fármacos con los que no hay amplia experiencia clínica, y cuando se utilizan varios fármacos que se metabolizan a través de la CYP.
- Misoprostol.³ Se utiliza en la profilaxis de la gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos.
Su administración con comida o antiácidos disminuye su absorción. El uso concomitante de antiácidos que contengan magnesio favorece la aparición de diarrea.
- Bismuto.³ Disminuye el efecto de las tetraciclinas y los uricosúricos. Puede favorecer la toxicidad de aspirina, anticoagulantes orales e hipoglucemiantes.



En el plasma los AINEs se combinan con albúmina en gran proporción. Pero es una combinación fácilmente dissociable por lo que son frecuentes las interacciones.

Las uniones proteicas sirven como una reserva y sólo la droga libre es activa, esto es, capaz de producir los efectos terapéuticos o tóxicos y disponibles para el metabolismo o la eliminación.

Los AINEs se distribuyen de manera uniforme por todo el organismo y en particular aquéllos que desarrollan un proceso inflamatorio: probablemente a causa de sus características ácidas. Esta débil acidificación de las drogas afecta la concentración diferencial en el plasma y los tejidos; sólo las moléculas no ionizadas son liposolubles y capaces de difundir a través de las membranas biológicas. Por lo tanto, sí hay una disminución del pH sérico, aumenta la fracción del AINE no ionizada y el movimiento de la droga desde el plasma hasta los tejidos.

Se metabolizan a nivel del hígado y se produce una recirculación entero-hepática, esto contribuye a la persistencia de los niveles sanguíneos terapéuticos.

Además de las concentraciones plasmáticas, también alcanzan importantes niveles en el líquido sinovial. Pasan a todos los tejidos y atraviesan fácilmente la placenta a excepción del Sulindac.

Casi todas estas drogas se eliminan a nivel renal, como metabolitos. Sin embargo, su biotransformación es específica para cada fármaco debido a su naturaleza química.

Farmacodinamia

Los AINEs cumplen fundamentalmente tres efectos terapéuticos: analgésico, antipirético y antiinflamatorio. Sin embargo, se hará hincapié en el mecanismo de los AINEs para producir el efecto antiinflamatorio, por ser el efecto primordialmente buscado en el control de la enfermedad periodontal.

Para producir el efecto antiinflamatorio, estas drogas inhiben el ciclo de la ciclooxygenasa y por ende impiden la producción de las prostaglandinas, siendo ésta la acción terapéutica fundamental de los antiinflamatorios no esteroideos.

Para ser más específicos, estos fármacos inhiben la biosíntesis y liberación local de las prostaglandinas a concentraciones terapéuticas, es decir, que existe una correlación razonable entre la actividad enzimática y la potencia terapéutica. Esto explica el efecto antiinflamatorio de los AINEs, pero también el efecto analgésico y antipirético, ya que las prostaglandinas son mediadores bioquímicos que están presentes tanto en la inflamación como en el dolor y la fiebre.

Hoy en día se sabe que las prostaglandinas aumentan notablemente los niveles de sustancia P y glutamato en las vías que involucran la transmisión del dolor a nivel de la médula espinal, además sus niveles incrementados favorecen la continuación del estímulo doloroso en las fibras C. Estudios clínicos revelan que las prostaglandinas están involucradas en el bloqueo de la liberación de norepinefrina. De esta forma, al evitar la síntesis de prostaglandinas, los AINEs pueden prevenir la amplificación de los impulsos dolorosos.

Igualmente, los antiinflamatorios no esteroideos:

- Privan al tejido inflamado de la energía metabólica necesaria para mantener la respuesta inflamatoria.
- Impiden la producción de inmunoglobulinas.
- Interfieren en las funciones realizadas por los polimorfonucleares neutrófilos, como adhesividad, agregación, fagocitosis, generación de metabolitos reactivos de oxígeno.
- Interfieren en el metabolismo de los nucleótidos cíclicos.
- Desintegran la membrana lisosomal.
- Alteran los receptores de membrana.
- Interfieren en la interacción ligando-receptor.

Sin embargo, aún cuando se sabe que es a nivel bioquímico que se llevan a cabo estos últimos tres cambios, no está claro cuál es el mecanismo intrínseco por el cual se producen.

REVISIÓN DE LA INFLAMACIÓN

Inflamar es encender fuego.

Inflamación

- Respuesta dinámica de los tejidos ante una herida.
- Mecanismos de defensa.
- Cicatrización en el sitio de la herida.
- Respuesta protectora.
- Se inicia como una reacción local de defensa.
- Es provocada por múltiples factores:
 - Físicos, químicos, infecciosos, etc.
- Determina cambios en sangre y en el tejido conectivo.

El objetivo es localizar y aislar al agente agresor para eliminarlo y reparar el daño producido.

Los cinco signos de la inflamación son:

- **Calor.** Caliente por hiperemia.
- **Rubor.** Enrojecimiento por hiperemia.
- **Tumor.** Exudado o hinchazón.
- **Dolor.** Presión y mediadores sobre terminaciones nerviosas.
- **Limitación funcional.** Por todo lo anterior.

Manifestaciones sistémicas de la inflamación

Se conocen como respuesta de la fase aguda. Proteínas plasmáticas aumentan; disminuyen proteína C reactiva A-2-macroglobulina, fibrinógeno amiloide sérico A, albúmina, transferina, pirógenos exógenos, pirógenos endógenos. Hipotálamo anterior IL1, TNF PGE2, fiebre.

Tipos de inflamación

- Temporal y/o clínica.
 - *Inflamación aguda, inflamación crónica.* Cambios hemodinámicos, alteración de la permeabilidad vascular. Modificaciones leucocitarias. Es más exudativa. Angiogénesis, fibrinólisis. Infiltrado mononuclear (linfocitos). Infiltrado de macrófagos y células plasmáticas. Es más productiva (tejido fibroso).
- Morfológica:
 - *Inflamación alterativa, inflamación productiva.* Según el componente predominante. Inflamación exudativa.
 - Inflamación alterativa.
 - a) Poco frecuente.
 - b) El componente principal es la necrosis.
 - c) Propia de tejidos con poco estroma.
 - d) Afecta al parénquima.
 - e) Ejemplos: miocarditis, angitis, encefalitis, bronquiolitis.
 - *Inflamación exudativa.* Catarral, fibrinosa. Son las más frecuentes. Exudado líquido que fluye. Exudado semisólido que no fluye.

a) Inflamación exudativa catarral.

- Catarral, absceso, supurada, infiltrativa, leucocitaria, serosa.

Secuencia de la inflamación

- Inicio de la respuesta inflamatoria.
- Aparición de mediadores químicos.
- Efecto local.
- Respuesta celular.
- Resolución.
- Cronicidad.

Inicio de la respuesta inflamatoria:

- Contacto con el agente agresor (noxa).
- Calidad, duración, intensidad del contacto.
- Destrucción y/o daño celular: restos celulares.
- Sensibilidad individual.

Agente agresor o noxa:

- Agentes vivos: bacterias, virus, hongos, parásitos.
- Agentes físicos: calor, frío, radiaciones.
- Agentes químicos: venenos, toxinas.
- Alteraciones vasculares: isquemia.
- Alteraciones inmunitarias: hipersensibilidad.
- Traumatismos y cuerpos extraños.

- A. Inicio de la respuesta inflamatoria.
- B. Aparición de mediadores químicos.
- C. Efecto local.
- D. Respuesta celular.
- E. Resolución.
- F. Cronicidad.

Secuencia de la inflamación: agresión celular, restos celulares, membrana celular.

Aparición de mediadores químicos:

- Membrana celular, fosfolípidos, ácido araquidónico, leucotrienos, factores quimiotácticos, prostaglandinas, tromboxano, prostaciclina, lipooxigenasa, ciclooxigenasa (COX).
- Son los responsables de la respuesta inflamatoria:
 - Metabolitos del ácido araquidónico (mediadores lipídicos).
 - Proteasas plasmáticas.
 - Aminas y péptidos.



- Citoquinas proinflamatorias.
 - Óxido nítrico (NO).
 - Factor activador de plaquetas (PAF).
 - Radicales libres.
 - Metabolitos del ácido araquidónico:
 - Prostaglandinas (PGE2, PGI2, PGD2).
 - a) Mediadores de dolor, fiebre, vasodilatación.
 - Tromboxano A2 (TXA2).
 - a) Provocan vasoconstricción, agregación plaquetaria.
 - Leucotrienos (LTC4, LTD2, LTE4).
 - a) Mediadores de vasoconstricción, aumento de permeabilidad vascular.
 - Leucotrieno B4.
 - a) Estimula la adherencia leucocitaria, quimiotaxis.
 - Proteasas plasmáticas.
 - Cininas.
 - a) Bradicinas: vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, dolor.
 - Sistema del complemento.
 - a) Vasodilatación, liberación de histamina o leucotrienos, adhesión y quimiotaxis de leucocitos.
 - Sistema de coagulación.
 - a) Quimiotaxis, adherencia leucocitaria, proliferación de fibroblastos.
 - Aminas y péptidos:
 - Histamina y serotonina.
 - a) Sintetizada y almacenada en mastocitos, basófilos y plaquetas, y en el sistema cromafín.
 - b) Causan vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular.
 - Neuropeptidos.
 - a) Sustancia P.
 - b) Neurokinina A (NKA).
 - c) Péptido intestinal vasoactivo (PIV).
 - d) Péptido del gen relacionado con la calcitonina (CGRP).
 - e) Neuropeptido Y.
- Taquicinas:
- Oxido nítrico:
 - Producido por los macrófagos, neuronas y en células endoteliales.
 - Acción corta y local.
 - Actúa como neurotransmisor.
 - Es relajante del músculo liso: vasodilatación.
 - En exceso produce vasodilatación periférica y necrosis tisular.
 - Citoquinas proinflamatorias:
 - Factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α)
 - Interleukina-1 (IL-1).
 - Interleukina-6 (IL-6).
 - Interleukina-8 (IL-8).
 - Interferón-gama (INF- γ).
 - Funciones:
 - a) Reclutamiento y maduración de neutrófilos.
 - b) Expresión de moléculas de adhesión.
 - c) Incremento de la permeabilidad vascular.
 - d) Activación de la coagulación.
 - e) Estímulo de síntesis de prostaglandinas.
 - f) Son factores de crecimiento del endotelio y de fibroblastos.
- A. Inicio de la respuesta inflamatoria.
 B. Aparición de mediadores químicos.
 C. Efecto local.
 D. Respuesta celular.
 E. Resolución.
 F. Cronicidad.
- Secuencia de la inflamación:
- Cambios hemodinámicos, vasodilatación, aumento del flujo sanguíneo, permeabilidad vascular aumentada, activación de los neutrófilos
- Efecto local**
- Cambios hemodinámicos. Reacción en cadena

- Cambios hemodinámicos. Capilar, torrente circulatorio intersticio. Histamina, bradiquinina, leucotrienos.
- Cambios hemodinámicos. Bases anatómicas:
 - Contracción del endotelio (actina y miosina).
 - Reorganización del citoesqueleto endotelial.
 - Lesión endotelial, necrosis, desprendimiento.
- *Vaso sanguíneo*. Marginación y adhesión de leucocitos. Circulación sanguínea normal. Glóbulos rojos. Glóbulos rojos blancos 7 micras 12 a 22 micras.
- *Vaso sanguíneo*. Circulación sanguínea normal. Glóbulos rojos. Glóbulos rojos blancos 7 micras 12 a 22 micras. Marginación y adhesión de leucocitos.
- *Vaso sanguíneo*. Circulación sanguínea normal. Los leucocitos normalmente no salen del torrente circulatorio. Marginación y adhesión de leucocitos.
- *Circulación sanguínea en inflamación/alergia*. Se expresan las moléculas de adhesión. Adhesión, diapédesis, quimiotactismo, marginación y adhesión de leucocitos. Selectinas, integrinas.
- *Marginación de leucocitos TNF*. Tumor necrosis factor. IL: interleukin. Selectinas. Chemokinas. Activación de integrina. Receptor TNF, IL-1.
- *Endotelio*. Adhesión de leucocitos IL: interleukina TNF IL-1 Monocito. Sitio de inflamación: mediadores quimiotácticos atraen leucocitos. Macrófagos. Daño endotelial. Neutrófilo. Endotelio. Adhesión. Trombosis microvascular. Factor tisular IL-6. IL-8 Factor Necrosis Tumoral (TNF). Citocinas: IL-6, IL-8, IL-10. Radicales libres Factor activador plaquetas. Proteasas. Prostaglandinas. Leucotrienos. Bradicina. Inflamación. Coagulación ↓ fibrinólisis.
- *Circulación sanguínea en inflamación/alergia*. Las moléculas de adhesión sacan a los leucocitos de la sangre. Los leucocitos se dirigen, por diapédesis, al lugar del problema atraídos por la quimiotaxis. Adhesión. Diapédesis. Quimiotactismo. Marginación y adhesión de leucocitos.
- Adhesión. Diapédesis. Quimiotactismo. Diapédesis.
- Inicio de la respuesta inflamatoria.
- Aparición de mediadores químicos.
- Efecto local.
- Respuesta celular.
- Resolución.
- Cronicidad.

Secuencia de la inflamación:

- Células inflamatorias:

- Neutrófilos.
- Monocitos y macrófagos.
- Mastocitos.
- Eosinófilos.
- Plaquetas y linfocitos.
- Células endoteliales.

Respuesta celular

- **Neutrófilos**. Fagocitos profesionales. Responden a la quimiotaxis. Se marginan por las moléculas de adhesión. Salen de la sangre. Movimiento ameboideo. Fagocitan partículas marcadas.
- **Monocitos y macrófagos**. Complementan la acción de los neutrófilos. Fagocitan al elemento agresor y/o los restos celulares. Liberan mediadores inflamatorios. Papel central en la inflamación crónica.
- **Mastocitos**. Amplia distribución en todo el organismo. Presencia en mucosas. Porteros inmunológicos. Inmunorreguladores. Liberan mediadores inflamatorios: histamina, citoquinas, leucotrienos, prostaglandinas, etc.
- **Eosinófilos**. Participan en la respuesta alérgica: respiratoria, gastrointestinal, dermatológica. Presencia de parásitos intestinales (helminths). Linfocitos: linfocitos B y T forman anticuerpos. Responsables de la fase crónica. Linfocitos B forman los anticuerpos de superficie. Linfocitos T forman los anticuerpos circulantes.
- **Plaquetas**. Degradación de mastocitos. Inmunocomplejos. Colágeno. Anafilatoxinas. Ácido araquidónico. Gránulos densos. Lisosomas. Gránulos alfa PGE2 + TxA2. Serotonina. Enzimas. Fibrinógeno. Factor 3 plaquetario. Protrombina. Trombina. Fibrinógeno. Fibrina.
 - Interacción con los leucocitos para que salgan al tejido.
 - Liberan citoquinas y mediadores inflamatorios.
 - Liberan mediadores de vasodilatación y vasoconstricción.
 - Efecto funcional sobre el sistema de coagulación.
 - Tienen proteínas contráctiles (actina y miosina).
- **Células endoteliales**. Herida tisular. Formación de coágulo de fibrina.
 - A. Inicio de la respuesta inflamatoria.
 - B. Aparición de mediadores químicos.
 - C. Efecto local.
 - D. Respuesta celular.
 - E. Resolución.
 - F. Cronicidad.



Secuencia de la inflamación:

Periodo de limpieza. Las células afectadas deben ser eliminadas. Apoptosis = muerte celular programada. Se aplica a células senescentes. Regulada por citoquinas (TNF- α , IL-10, etc.).

Resolución

- Alargamiento del proceso:
 - Resolución incompleta del foco inicial.
 - Episodios recurrentes en el mismo sitio.
 - Infecciones intracelulares (TBC, lepra).
 - Suele producirse por cuatro causas:
- a) Cronicidad:
 - Infiltrado: linfocitos, macrófagos, células plasmáticas.
 - Desarrollo de tejido vascular y conectivo.
- Angiogénesis y fibrosis.
 - Formación de granulomas.
 - En articulaciones se forma el pannus.

Inflamación crónica

- Inflamación crónica. Macrófago. Linfocito T. Mononucleares. Monolito. Célula epiteliode. Reacción inmune.
- Inflamación crónica. Célula epiteliode. Reacción inmune. Granuloma. Mononucleares.
- Revisión de inflamación. Dolor.
- **Dolor.** Es una experiencia emocional (subjetiva) y sensorial (objetiva) desagradable, asociada a una lesión tisular o expresada como si ésta existiera. Es el síntoma más frecuente por el que consultan los pacientes.
- **Dolor.** Neurofisiología. Percepción del dolor:
 - Estructura periférica (receptor).
 - Sinapsis en la médula espinal.
 - Vías de conducción ascendentes (bulbo, diencefalo, tálamo, corteza).
 - Vías de conducción descendentes (corteza, tálamo, núcleos reticulares) 1a. N 2a. N.
- **Dolor.** Neurofisiología:
 - Estructura periférica (receptor). Neurona T o primera neurona. Arborización plexiforme sin mielina: ter-

minaciones libres. No son específicas: conducen dolor, tacto, calor y presión. Son abundantes en la superficie corporal: 200 por cm². La percepción dolorosa es de umbral más alto que tacto, calor y presión. Excepto en: pulpa dentaria, córnea, tímpano.

- **Dolor.** Neurofisiología. Sensación. Transducción. Transmisión. Percepción. Reacción.
 - Colecistoquinina
 - PVI-STH.
 - Angiotensina II.
 - Sustancia P.

Emocional racional (simpática) 1a. N 2a. N.

- **Dolor.** Transducción interfase química. Señales eléctricas.
- **Dolor.** Transmisión. Corteza cingulada. Médula. Bulbo. Tálamo ventral posterior. Corteza somatostésica.
- **Dolor.** Percepción. Corteza pre-frontal. Sistema límbico.
- **Dolor.** Neurofisiología. Sensación. Transducción. Transmisión. Percepción. Reacción. Neuromodulación.
 - Colecistoquinina.
 - PVI-STH.
 - Angiotensina II.
 - Sustancia P.

Emocional racional (simpática) 1a. N 2a. N. Sustancia P. Receptores opioides, adrenérgicos, GABAérgicos, serotoninérgicos y adrenérgicos anulan la transmisión supraespinal analgesia. Hiperactivan las vías nociceptivas.

- Revisión de inflamación. 5) Concepto COX.
- 5) Concepto COX. COX1, COX2 y COX3: las tres son enzimas COX1, COX2, COX3. Agregación plaquetaria. Síntesis. PGs gastroprotectoras. Vasodilatación y antiagregante vía tromboxano A 2. Síntesis. PGs inflamatorias. Vasodilatación y antiagregante vía tromboxano A 2. Síntesis. PGs inflamatorias. Presente en SNC dipirona.
- Diferencia entre las COX valina, isoleucina, serina, serina, valina, valina COX 1, COX 2.
- Concepto COX. Bolsillo lateral accesible, abierto. Inhibidor selectivo. Bolsillo lateral inaccesible, cerrado. Inhibidor no selectivo. Sitio activo. Valina en 523. Isoleucina en 523. Difieren en 523. Iguales en 120 arginina, 530 serina, 513 arginina COX 2, COX 1, COX 1/COX 2.
- AINEs vs. COX Coxibs. Específicos COX 2. Meloxicam, nimesulida. Preferenciales COX 2. Aspirina en

dosis altas, piroxicam, naproxeno, diclofenaco, ketoprofeno. No selectivos COX 1. Aspirina en dosis bajas. Selectivos COX 1.

- Concepto COX. Regulación de la presión arterial. Regulación de la homeostasis de fluidos y electrolitos. Riñón. Regulación de la proliferación celular durante la reparación tisular, procesos inflamatorios o neoplásicos. Tracto gastrointestinal. Actividad antiagregante (por vía del tromboxano A 2). Vasodilatación (por vía del tromboxano A 2). Endotelio vascular. Activación del centro termorregulatorio. Facilitación de la transmisión del dolor. Regulación de la neurotransmisión CNS COX-2. Vasodilatación. Riñón. Protección de la mucosa. Tracto gastrointestinal. Agregación. Plaquetas. Modulación de la neurotransmisión SNC COX-1. Función. Sistema corporal.
- Concepto COX1-COX2 AINEs selectivos preferentes COX2: frecuencia de problemas cardíacos serios. AINEs selectivos específicos COX2: coxibs. Meloxicam.
- Alternativas terapéuticas: diclofenaco, comprimidos 50 y 75 mg; ketoprofeno, cápsulas 200 mg; meloxicam, comprimidos 15 mg.

CONCLUSIONES

- El proceso infeccioso e inflamatorio de etiología multifactorial, que afecta los tejidos del organismo, es el principal factor causal, y la respuesta inmunológica el elemento desencadenante.
- Los microorganismos ejercen directamente su mecanismo patogénico causando la destrucción del tejido o indirectamente estimulando y modelando la respuesta inmunitaria del hospedero.
- Dentro de los elementos destructivos microbianos presentes en la enfermedad inflamatoria se encuentran las proteinasas, las citocinas y los mediadores de la inflamación.
- Las prostaglandinas son mediadores importantes de la inflamación que se encuentran implicadas en la patogenia de la enfermedad.
- Los AINEs son compuestos antiinflamatorios no esteroideos que para producir el efecto antiinflamatorio inhiben el ciclo de la ciclooxigenasa y, por ende, bloquean la producción de las prostaglandinas.
- Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son de gran valor terapéutico para tratar la enfermedad inflamatoria debido a su capacidad de interferir con el metabolismo del ácido araquidónico y, por tanto, inhibir el proceso inflamatorio.
- El flurbiprofeno parece ser un AINEs valioso, ya que inhibe la migración de los polimorfonucleares, reduce la permeabilidad vascular e inhibe la agregación de plaquetas por la inhibición de la ciclooxigenasa. El flurbi-

profeno inhibe significativamente los signos de enrojecimiento, sangrado y pérdida de la adherencia epitelial.

- El empleo preoperatorio de los AINEs representa una opción válida para el tratamiento del dolor posquirúrgico.

REFERENCIAS

1. Oates JA, Roden DM, Wilkinson GR. Principles of drug therapy. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson LJ. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th Ed. New York: McGraw-Hill; 2001, p. 419-30.
2. Drug interactions. Med Letter 1999; 41: 61-2.
3. Soll AH. Peptic ulcer and its complications. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, Sleisenger, Fordtran's. Gastrointestinal and Liver Disease. Vol. 1. 6th Ed. Philadelphia. WB Saunders; 1998, p. 620-78.
4. Drugs for treatment of peptic ulcer. Med Letter 1997; 39: 1-4.
5. Vivian EM, Thomson Maya A. Pharmacologic Strategies for treating Gastroesophageal Reflux Disease. Clin Therapeutics 2000; 22: 654-72.
6. Flockhart DA, Desta Z, Mahal SK. Selection of drugs to treat gastro-oesophageal reflux disease: role of drug interactions. Clin Pharmacokinet 2000; 39: 295-309.
7. Arora AS, Castell DO. Medical Therapy for Gastroesophageal Reflux Disease. Mayo Clin Proc 2001; 76: 102-6.
8. Welage LS, Berardi RR. Drug interactions with antiulcer agents: Considerations in the treatment of acid-peptic disease. J Pharm Pract 1994; 7: 177-95.
9. Powell JR. Inhibition of theophylline clearance by cimetidine. Arch Intern Med 1997; 144: 484-6.
10. Horn J. The proton-pump inhibitors: similarities and differences. Clin Therapeutics 2000; 22: 266-80.
11. Andersson T. Pharmacokinetics, metabolism and interactions of acid pump inhibitors: Focus on omeprazole, lansoprazole, and pantoprazole. Clin Pharmacokinet 1996; 31: 9-28.
12. Andersson T, Miners JO, Veronese ME. Identification of human liver chromosome P-450 isoforms mediating omeprazole metabolism. Br J Clin Pharmacol 1993; 36: 521-30.
13. Maton PN, Burton ME. Antacids revisited. A review of their clinical pharmacology and recommended therapeutic use. Drugs 1999; 57: 855-70.
14. D'Arcy PF, Mc Elnay JC. Drug-antacid interactions: assessment of clinical importance. Drug Intell Clin Pharm 1987; 21: 607-17.
15. Neuvonen PJ, Tokola RA, Kaste M. Cimetidine-phenytoin interaction: effect on serum phenytoin concentration and antipyrine test. Eur J Clin Pharmacol 1981; 21: 215-20.
16. Greenblatt DJ, Abernethy DR, Morse DS. Clinical importance of the interaction of diazepam and cimetidine. N Engl J Med 1984; 310: 1639-43.
17. Piquette RK. Torsade de pointes induced by cisapride/clarithromycin interaction. Ann Pharmacother 1999; 33: 22-6.



18. Maton PN. Omeprazole. *N Eng J Med* 1991; 324: 965-75.
19. Miyoshi M, Mizuno M, Ishiki K, Nagahara Y, Maga T, Torigoe T. A randomized open trial for comparison of proton pump inhibitors, omeprazole versus rabeprazole, in dual therapy for *Helicobacter pylori* infection in relation to CYP2C19 genetic polymorphism. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 723-8.
20. Cavuto NJ, Flockhart DA. Effect of omeprazole on theophylline clearance in poor metabolizers of omeprazole. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57: 215.
21. Barradell LD, Fauda D, McTavish D. Lansoprazole. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic efficacy in acid-related disorders. *Drugs* 1992; 44: 225-50.
22. Rabeprazole. *Med Letter* 1999; 41: 110-2.
23. Caos A, Moskovitz M, Dayal Y, Perdomo C, Niecestro R, Barth J. Rabeprazole for the prevention of pathologic and symptomatic relapse of erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3081-8.
24. Lanza F, Bardhan KD, Perdomo C, Niecestro R, Barth J. Efficacy of rabeprazole once-daily for acid related disorders. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 587-96.
25. Humphries TA. A review of the drug-drug interaction potential of rabeprazole sodium based on CYP-450 interference or absorption effects. *Digestion* 1998; 59 (Suppl.): 76.
26. Pantoprazole. *Med Letter* 2000; 42: 65-6.
27. Avner DL. Clinical experience with pantoprazole in gastroesophageal reflux disease. *Clin Ther* 2000; 22: 1169-85.
28. Middle MV, Muller FO, Schall R. No influence of pantoprazole on the pharmacokinetics of phenytoin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996; 34: S72-S75.

Solicitud de sobreiros:

Dr. Euclides Martínez-Hernández
 Instituto Politécnico Nacional
 Hospital Juárez de México
 Correo electrónico:
 sociedaddecirugia@yahoo.com.mx