



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO



Facultad de Estudios Superiores
"Cuautitlán"

***"INVESTIGACION EXPERIMENTAL DE LAS REACCIONES
ADVERSAS PROVOCADAS POR IBUPROFEN, KETOPROFEN
Y NAPROXEN EN RATAS LONG - EVANS"***

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

CECILIA HERNANDEZ BARBA

ASESORES: Q.F.B. MA. EUGENIA R. POSADA GALARZA
M.V.Z. JORGE TORRES MARTINEZ

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

	Pag.
INDICE	1
INDICE DE FIGURAS.....	3
INDICE DE TABLAS.....	5
INTRODUCCION.....	6
OBJETIVO	9
CAPITULO 1.- GENERALIDADES.....	10
1.1.-La reacción inflamatoria.....	10
1.2.-Control de la inflamación.....	15
CAPITULO 2.- FARMACOLOGIA DE LOS ANTIINFLAMATORIOS	
NO ESTEROIDES.....	16
2.1.-Clasificación.....	16
2.2 -Origen y Química.....	18
2.3.-Acciones Farmacológicas.....	20
2.4.-Relación entre estructura química y acción farmacológica.....	21
2.5.-Farmacocinética.....	22
2.6.-Farmacodinámica.....	28
2.7.-Interacciones Farmacológicas.....	34
CAPITULO 3.-DESCRIPCION FRAMACOLOGICA DE LOS FARMACOS	
EMPLEADOS.....	35
CAPITULO 4.- REACCIONES ADVERSAS.....	41
4.1.-Generalidades acerca de las reacciones adversas.....	41
4.1.1.-Conceptos.....	41

4.1.2.-Factores que predisponen a la aparición de las reacciones adversas.....	43
4.1.3.-Clasificación de las reacciones adversas.	44
4.1.4.-Frecuencia e importancia de las reacciones adversas.....	46
4.1.5.-Fármacos que con mayor frecuencia producen reacciones adversas.....	47
4.2.-Reacciones adversas de los AINES.....	48
4.3.-Reacciones adversas de los fármacos empleados.....	53
CAPITULO 5.- PARTE EXPERIMENTAL.....	56
5.1.-Material.....	56
5.2.-Metodo.....	58
5.2.1.-Plan de administración.....	58
5.2.2.-Estudio Histopatológico.....	60
5.2.3.-Parametros evaluados.....	64
5.3.- Resultados y observaciones.....	65
5.3.1.-Peso.....	65
5.3.2.-Comportamiento general.....	69
5.3.3.-Morfología general macroscópica.....	71
5.3.4.-Resultados del estudio histopatológico...	77
CAPITULO 6.- ESTADISTICA Y ANALISIS DE RESULTADOS.....	89
CAPITULO 7.-CONCLUSIONES Y COMENTARIOS.....	95
BIBLIOGRAFIA.....	99

INDICE DE FIGURAS

	PAG
FIGURA 1.-Esquema operativo del proceso Inflamatorio.....	11
FIGURA 2.-Metabolismo del ácido araquidónico síntesis de prostaglandinas.....	13
FIGURA 3.-Fórmulas estructurales de algunos AINES...	19
FIGURA 4.-Metabolismo del Ibuprofén.....	25
FIGURA 5.-Metabolismo del Ketoprofén.....	26
FIGURA 6.-Metabolismo del Naproxén.....	27
FIGURA 7.-Mecanismos de acción de los AINES.....	29
FIGURA 8.-Mecanismo de acción antipirética de los AINES.....	31
FIGURA 9.-Mecanismo de daño gastrointestinal de los AINES.....	49
FIGURA 10.-Mecanismo de daño renal de los AINES.....	51
FIGURA 11.-Manejo de animales y vía de administración.....	59
FIGURA 12.-Técnica de perfusión cardiaca.....	61
FIGURA 13.-Comportamiento del peso con respecto al periodo de estudio.....	68
FIGURA 14.-Comparación del tamaño de un animal tratado con AINES y un animal control.....	74
FIGURA 15.-Panoramica de un animal tratado con AINES.	75
FIGURA 16.-Comparación entre los ID de un animal tratado con AINES y un animal control.....	76

FIGURA 17.-Detalle de las velocidades intestinales de un animal control.....	80
FIGURA 18.-Detalle de las velocidades intestinales de un animal tratado con AINES.....	81
FIGURA 19.-Morfología microscópica de un ID de rata tratada con AINES.....	82
FIGURA 20.- Morfología microscópica de un ID de rata tratada con AINES.....	83
FIGURA 21.-Morfología microscópica del estómago de una rata tratada con AINES.....	84
FIGURA 22.-Morfología microscópica del hígado de un animal control.....	85
FIGURA 23.-Detalle del hígado de un animal control...	86
FIGURA 24.-Morfología macroscópica de un animal tratado con AINES.....	87
FIGURA 25.-Detalle del hígado de un animal tratado con AINES.....	88

INDICE DE TABLAS

	PAG.
Tabla 1.-Parametros farmacocinéticos de algunos AINES...	23
Tabla 2.-Posible mecanismo de acción de los AINES.....	32
Tabla 3.-Indicaciones terapéuticas.....	35
Tabla 4.-Propiedades fisicoquímicas.....	36
Tabla 5.-Farmacocinética.....	37
Tabla 6.-Farmacología general.....	38
Tabla 7.-Nombres comerciales más comunes en México.....	39
Tabla 8.-Interacciones medicamentosas.....	40
Tabla 9.-Factores que predisponen a las reacciones adversas.....	43
Tabla 10.-Reacciones adversas con una frecuencia mayor al 1%.....	53
Tabla 11.-Reacciones adversas con una frecuencia menor al 1%.....	54
Tabla 12.-Control (peso vs. periodo de estudio).....	66
Tabla 13.-Ibuprofén (peso vs. periodo de estudio).....	66
Tabla 14.-Ketoprofén (peso vs. periodo de estudio).....	67
Tabla 15.-Naproxén (peso vs. periodo de estudio).....	67
Tabla 16.-Comportamiento general.....	70
Tabla 17.-Morfología general macroscópica.....	73
Tabla 18.-Estudio histopatológico.....	79

INTRODUCCION:

La inflamación es un mecanismo importante para proteger al organismo contra el ataque de agentes invasores, sin embargo también es la causa de una diversidad de trastornos cuando ésta se vuelve patológica por ejemplo, en la artritis, la prolongación de la reacción inflamatoria puede ocasionar limitaciones de la función articular, destrucción de hueso y cartilago. (1)

- Los agentes Antiinflamatorios No Esteroides (AINES) ,son empleados para tratar las enfermedades reumáticas principalmente, los cuales comparten la capacidad de suprimir los signos y síntomas de la inflamación. Algunos de los medicamentos también ejercen acciones antipiréticas y analgésicas, pero son sus propiedades antiinflamatorias los que los hacen útiles en el manejo de trastornos en los cuales el dolor está relacionado con la intensidad del proceso inflamatorio. (2), (3).

Las reacciones adversas provocadas por la aspirina (en particular la irritación gástrica que se produce cuando se emplean dosis grandes), han conducido a la búsqueda de compuestos alternativos .(1), (4).

Los derivados del ácido propiónico junto con el tolmetil, piroxicam, sulindac y naproxén, han sido usados desde 1975 y representan un avance en seguridad con respecto a la aspirina, indometacina y fenilbutazona. El Suprofen y Ketoprofen fueron aprobados en 1986, el primero como analgesico y el segundo como compuesto antiinflamatorio.

El Ibuprofen fue introducido en la decada de los 80s dada su utilidad como antiinflamatorio.

La utilidad clinica de los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES), se ve restringida por la cantidad de efectos adversos que producen, por ejemplo a la fenilbutazona se le atribuyó necrosis hepática y hepatitis granulomatosa, y al sulindac, indometacina, ibuprofen y naproxén hepatitis y hepatitis colestásica. Todos los fármacos incluso la aspirina inhiben la sintesis de las prostaglandinas que contribuyen a regular la filtración glomerular y la excreción renal de agua y sodio; además todos estos fármacos pueden producir úlcera péptica entre otros padecimientos. (7).

Después de administrar un fármaco es posible observar 2 tipos de acciones: el efecto deseado, esto es, la acción clinicamente conveniente, y benefica que buscó el médico; y los efectos indeseados (que a veces aparecen con los deseados), que son frecuentemente fenómenos adicionales no buscados originalmente. Estas últimas alteraciones pueden ser dañinas o inocuas y si son lesivas, reciben el nombre de *reacciones adversas*. (8).

En un sentido más amplio, una reacción adversa de un medicamento es cualquier efecto indeseable producido por este medicamento. En los últimos años el tema de las reacciones adversas producidas por los medicamentos ha adquirido unas dimensiones considerables, debido a varias razones:

- a) Cada vez van apareciendo nuevos medicamentos (ibuprofén y Ketoprofén), cuyos efectos farmacológicos y adversos no están suficientemente estudiados. (9).
- b) La facilidad de adquisición de los medicamentos en México y la creencia en los medicamentos milagrosos, han hecho que haya aumentado de forma considerable el consumo de medicamentos.
- c) La automedicación. (10).

Dada la importancia y trascendencia de las reacciones adversas el presente trabajo tiene como finalidad llevar a cabo la inducción experimental de las reacciones adversas provocadas por tres fármacos antiinflamatorios no esteroideos pertenecientes al grupo ácidos arilpropiónicos, dos de ellos de reciente introducción en el mercado mexicano (ibuprofén y ketoprofén), comparando dichos efectos con los que produce el naproxén dada la antigüedad y frecuencia de su uso en México.

OBJETIVO:

LLEVAR A CABO LA INDUCCION EXPERIMENTAL DE LAS REACCIONES ADVERSAS PROVOCADAS POR IBUPROFEN, KETOPROFEN (FARMACOS DE RECIENTE INTRODUCCION EN EL MERCADO MEXICANO), EN RATAS LONG-EVANS COMPARANDO SUS EFECTOS CON LOS QUE PRODUCE EL NAPROXEN DADA LA ANTIGUEDAD Y FRECUENCIA DE SU USO EN MEXICO

CAPITULO I.- GENERALIDADES:

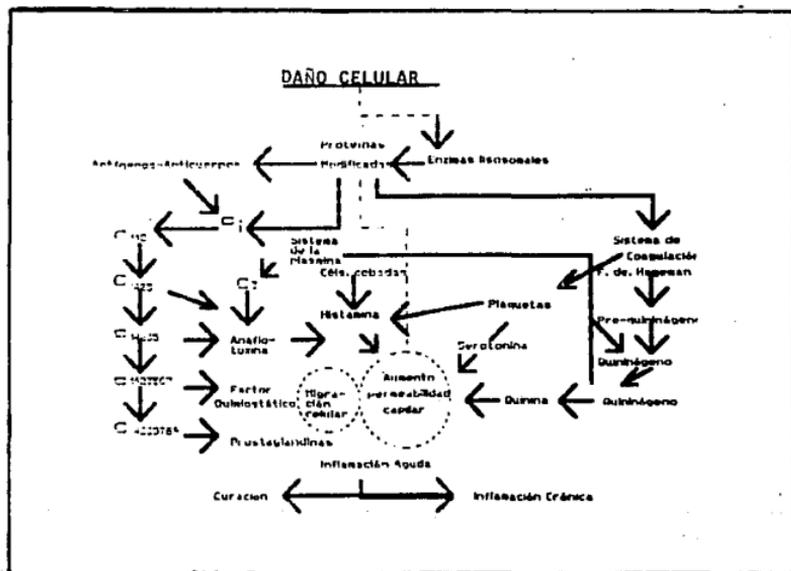
1.1.) LA REACCIÓN INFLAMATORIA

LA INFLAMACION (MECANISMOS):

La inflamación es una respuesta biológica a una serie de estímulos, su función es la protección contra infecciones o cuerpos extraños y la solución al daño causado por el agente etiológico. Los protagonistas de la inflamación intervienen en secuencia (cascada) y las diferentes cascadas guardan entre sí una estrecha relación. (9).

El resultado de una lesión de la piel es la pérdida de sangre que cesa gracias a la formación de un coágulo; la cascada de los factores de la coagulación provoca la oclusión de las brechas vasculares. El factor XII, activa otra cascada, llamada de las quininas, que desencadena el proceso inflamatorio a partir de precursores inactivos presentes en la sangre. El factor XII también, activa de manera rápida y explosiva (de 20 a 30 segundos) una sustancia llamada calicreína, que transforma al quininógeno en bradiquinina, la cual provoca una intensa dilatación de los vasos sanguíneos y acarrea la aparición de los primeros signos de dolor y de contracción de las fibras musculares, como se observa en la figura 1.

Figura: 1 **ESQUEMA OPERATIVO DEL PROCESO INFLAMATORIO**



El resultado de los daños celulares es activado por un sistema complejo que causa la liberación de numerosos mediadores de la inflamación, como son, la Histamina, la Serotonina, la Quinina, las Prostaglandinas, los - Leucotrienos y los Factores lisosomales. (11)

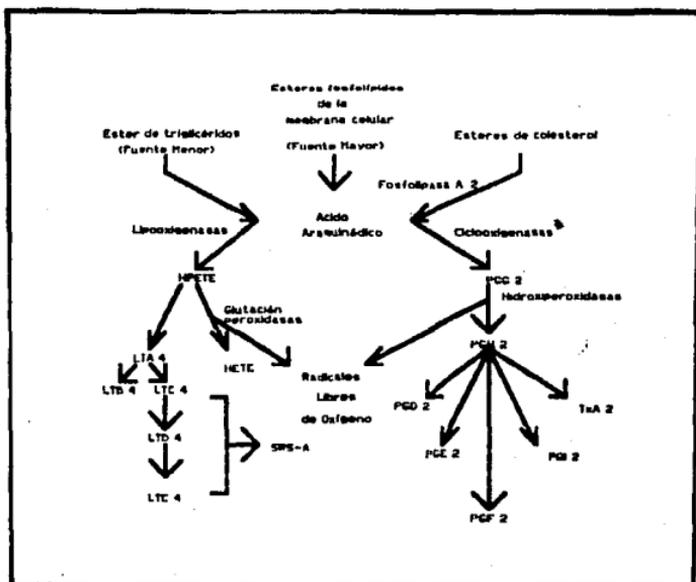
La sangre que circula por debajo de la herida es el vehículo de los componentes de una tercera cascada, la llamada del complemento. Dicha cascada es activada de dos maneras. La primera conocida como VIA CLASICA que depende de la presencia de anticuerpos: es importante para la defensa antimicrobiana. La segunda, llamada la VIA ALTERNA desempeña un papel esencial en la reacción inflamatoria.

R. Friedberger demostró en 1910 que la activación del complemento libera fragmentos de los compuestos C3, C4 y C5, llamados ANAFILATOXINAS . Estas provocan a su vez la liberación de sustancias inflamatorias, como la histamina , que induce la contracción de las fibras musculares y provocan la hinchazón local.

Son los mastocitos, las primeras células residentes en la piel y mucosas que se ven afectadas por la inflamación , estos contienen numerosas sustancias mediadoras de la inflamación. (9).

Los mastocitos poseen una compleja maquinaria enzimática que elabora sustancias promotoras de la inflamación a partir de un compuesto normal de las membranas celulares: el ACIDO ARAQUIDONICO. Cuando un mastocito es activado una de las enzimas de la cara interna de la membrana, la fosfolipasa A2, separa el ácido araquidónico del fosfolípido en el que está normalmente fijado. Seguidamente es transformado principalmente por dos vías enzimáticas divergentes que se distribuyen de manera variable entre las diferentes células.ver figura 2.

Figura; 2 METABOLISMO DEL ACIDO ARAQUIDONICO Y SINTESIS DE PROSTAGLANDINAS



*Las cicloxigenasas y las hidroxiperoxidasas son componentes de un complejo multienzimático conocido como Prostaglandín Sintetasa.

- (12) PG = prostaglandina
 LT = leucotrieno
 Tx = tromboxano
 HETE = ácido hidroxielcosatetranoico
 HPETE = ácido hidroxiperoxielcosatetranoico
 SRS-A = Sustancia de reacción lenta de la anafilaxis

La primera vía, llamada *CICLOXIGENASICA*, crea un ciclo interno en la estructura de la molécula del ácido araquidónico a partir de la cual se forman las prostaglandinas y los tromboxanos. Esta vía de síntesis es bloqueada por los AINES. (1), (9).

La otra vía conduce a la formación de moléculas lineales, muy heterogeneas: la *LIPOXIGENASICA*, cuyos productos son principalmente los leucotrienos (LT). Estos son compuestos esenciales de la sustancia de la reacción lenta de la anafilaxis (SRL-A). (1).

1.2.- CONTROL DE LA INFLAMACION :

La reacción inflamatoria es un arma de doble filo... Contribuye a la reparación de la integridad física del paciente pero con la amenaza latente de volverse en cualquier momento contra él. (9).

Ya se ha comentado el efecto benéfico de la inflamación la cual restaura el tejido dañado. No ocurre igual con la inflamación patológica, que incide en el organismo como conjunto y causa múltiples problemas a veces graves. (13), (14).

Los metabolitos del ácido araquidónico, tienen un efecto dañino, al menos al principio del proceso inflamatorio patológico, algunas veces violento y doloroso, que repercute en el órgano o aparato afectado, o en fin, en todo el organismo y estado general del paciente. Fácilmente se comprende, pues, que los farmacólogos traten de bloquear las vías de síntesis de estas sustancias, a fin de reducir el proceso inflamatorio. (15).

La posibilidad que se ofrece a quienes desean ejercer una modulación terapéutica sobre los derivados del ácido araquidónico, es el uso de algunas moléculas bloqueadoras de la producción de prostaglandinas como son los AINES.

CAPITULO II.- FARMACOLOGIA DE LOS AINES

2.1.- CLASIFICACION :

Los (AINES) están agrupados en 8 clases principales:
(1), (6), (13), (14), (15) y (16)

1) Derivados del ácido propiónico ó aril propiónico :

CARPROFEN
FENOPROFEN
FLURBIPROFEN
IBUPROFEN
KETOPROFEN
NAPROXEN

2) Derivados del ácido aril acético ó fenilacético :

DICLOFENAC
ACLOFENAC

3) Derivados del Indol :

INDOMETACINA
SULINDAC
TOLMETIN

4) Derivados del ácido arilántranílico ó Fenamatos :

ACIDO MEFENAMICO ó MECLOFENACO
ACIDO FLUFENAMICO
FLECTAFENINA

5) Derivados del para aminofenol :

FENACETINA ó ACETOFENATIDINA
PARACETAMOL ó ACETAMINOFEN

6) Derivados de la Pirazolona :

AMINOPIRINA

ANTIPIRINA & FENAZONA

APAZONA

BENCIDAMIDA

BUMADIZONA CALCICA

CLOFENAZONA

DIPIRONA

FENILBUTAZONA

OXIFENBUTAZONA

PIRAZOBUTAZONA

PROPIOFENAZONA

SUXIBUTAZONA

7) Derivados enólicos ú Oximas :

PIROXICAM

8) Acidos Salicilicos :

ACIDO ACETILSALICILICO

BENOZILATO

SALICILAMIDA

SALICILATO DE SODIO

SALICILATO DE METILO

2.2.- ORIGEN Y QUIMICA :

Entre los AINES sintéticos modernos se destacan los derivados del ácido arilacético constituido por un grupo arílico unido al ácido acético. En otros derivados, se ha introducido un grupo metilo en el carbono alfa del ácido acético para dar lugar a los ácidos aril propiónicos, con propiedades semejantes a los anteriores.

Se tiene así los siguientes compuestos principales : (5), (6), (17).

A C L O F E N A C :

Con una función éter añadida al anillo bencénico siempre unido al acético.

D I C L O F E N A C :

Usado como sal sódica, derivado de la fenilamina y del ácido acético.

I B U P R O F E N :

El grupo arílico es el isobutilfenilo, con el agregado de ácido propiónico(alfa-metilacético).

I N D O P R O F E N :

Derivado de la oxoisoindolina siempre con el agregado de ácido propiónico.

I N D O M E T A C I N A :

Cuyo grupo arílico corresponde al indol y la cadena lateral ácido acético.

K E T O P R O F E N :

Es derivado del benzolifenilo con agregado del ácido propiónico.

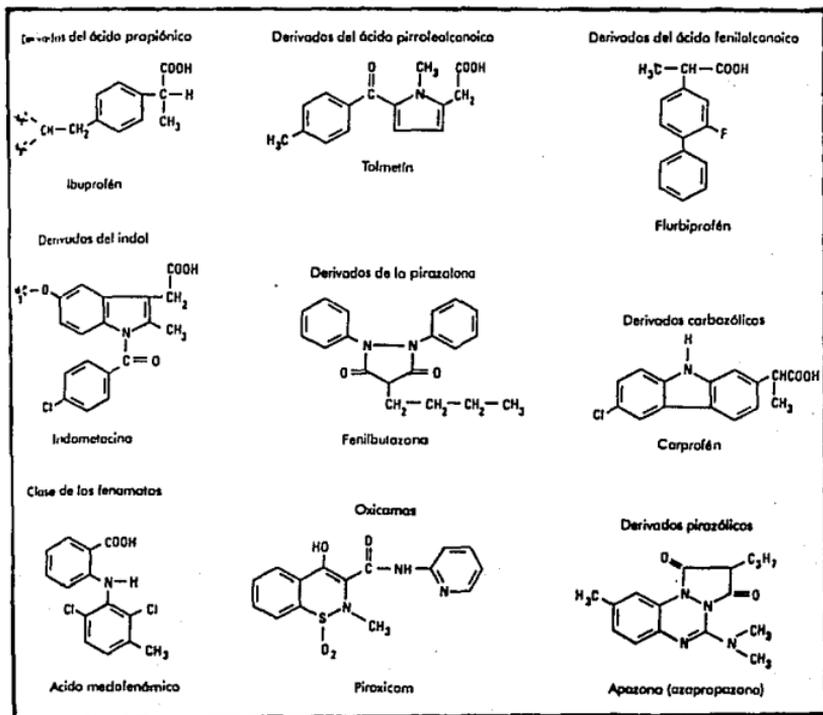
N A P R O X E N :

Tiene un grupo arílico que es el naftaleno unido al ácido propiónico.

S U L I N D A C :

Se considera como isómero de la indometacina, con un halógeno(fluor) y un grupo metil sulfónico.

Figura: 3 FORMULAS ESTRUCTURALES DE ALGUNOS AINES (1)



2.3.- ACCIONES FARMACOLOGICAS DE LOS AINES :

- 1) Acciones Antiinflamatoria, Analgésica y Antipirética.
- 2) Acción sobre el Sistema Nervioso Central.
- 3) Acción sobre el Sistema Cardiovascular.
- 4) Acciones sobre el tracto Gastrointestinal.
- 5) Sangre (Acción Hematológica)
- 6) Acción sobre el Hígado y Riñón.
- 7) Acción sobre el Metabolismo y el Estado Nutricional.
- 8) Acción sobre la Piel.
- 9) Sobre los Sentidos especiales (ojos y oídos).
- 10) Acción sobre el Sistema Respiratorio.

2.4.-RELACION ENTRE ESTRUCTURA QUIMICA Y ACCION FARMACOLOGICA

La Indometacina es el fármaco más potente como antipirético, analgésico y antiinflamatorio (desde luego con respecto a la dosis). El Sulindaco isostero de la Indometacina, con los grupos bencilidentileno y acilindol con los que cuenta, hace que sus propiedades disminuyan.

Los compuestos simples no nitrogenados como el Aclofenac y el Ibuprofén. Presentan una potencia antiinflamatoria menor, semejante a la de la Fenilbutazona, potencia que aumenta mucho si el grupo arílico es el benzoilfenilo o la oxoindolina, como sucede respectivamente en el Ketoprofén y el Indoprofén. Dicha potencia es menor, al igual que la correspondiente a las acciones analgésicas y antipiréticas, si el grupo arílico es el naftaleno, como ocurre con el Naproxén. (6).

Con respecto a la acción antipirética de los tres fármacos empleados, el Ketoprofén es el más potente, seguido del Ibuprofén y Naproxén. (7).

En cuanto a la diferencia de potencias de estos tres fármacos se tiene que los analgésicos más potentes con respecto a la dosis son el Ketoprofén, seguido del Ibuprofén y por último el Naproxén. (6), (7).

Por último con respecto a la potencia relativa antiinflamatoria, los fármacos más potentes son el Ketoprofén, seguido del Naproxén y finalmente el Ibuprofén. (1), (7)

2.5.- FARMACOCINETICA DE LOS AINES :

ABSORCION

Los ácidos arilpropiónicos se absorben perfectamente en forma completa, por todas las vías incluyendo el tracto digestivo, en el estómago y principalmente en el intestino. También se absorben algunos por vía rectal como es el caso del ketoprofén y naproxén. (6), (16).

DISTRIBUCION

Después de su absorción, los fármacos pasan a la sangre, donde se unen a las proteínas plasmáticas aproximadamente entre un 95 y un 99 %, la combinación se realiza principalmente con la albúmina. La vida media depende de cada fármaco, así como la máxima concentración plasmática que alcanzan.

METABOLISMO Y EXCRECION

Las biotransformaciones se realizan en el hígado y los metabolitos formados se excretan en orina y algunos en bilis, (existe circulación enterohepática), para aparecer parcialmente en heces, como es el caso del ibuprofén.

En cuanto a la excreción renal, el aclaramiento es mayor que el correspondiente de la filtración glomerular, de manera que la excreción se realiza por dicha filtración y secreción tubular. Las reacciones químicas que se llevan a cabo en el hígado para la biotransformación de los fármacos son diferentes en cada caso, por ejemplo para la Indometacina se lleva a cabo una desmetilación, para el Sulindac una oxidación, el Aclofenac una hidrólisis, para el Ibuprofén una hidrólisis (que da origen al metabolito A) y una oxidación (que da origen al metabolito B)

Tabla No. 1 PARAMETROS FARMACOCINETICOS DE ALGUNOS AINES

Fármaco	Unión a proteínas	Metabolismo /excreción	Vida media plasmática (hrs)	Dosis media recomendada (mg)	Núm. de dosis diarias divididas
Diclofenac	99%	Bilis 35% Riñon 65%	2	200	2
Fenoprofén	99%	Higado	2-3	2,400	4
Flurbiprofén	99%	Higado, Riñon	3-6	200	3
Ibuprofén	99%	Higado, Riñon 1%-14%	2	2,400	4
Indometacina	99%	Higado	2-5	150	3
Ketoprofen	99%	Higado	2-3	200	3
Metoclofenomato	90%-99%	Higado	2-3	400	4
Naproxén	99%	Riñon	13	750	2
Fenilbutazona	99%	Higado Riñon	84	400	1
Piroxican	90%-99%	Higado	30-86	20	1
Solin-dac	93%-98%	Significativamente en circulación enterohepática	8-16	400	2
Tolmetin	99%	Higado	1	1,600	4

el Ketoprofén sufre una hidroxilación y el Naproxén una desmetilación.

Todos los metabolitos formados se conjugan con el ácido glucurónico y se excretan junto con el fármaco por el riñón.

En la tabla 1, se muestran los parámetros farmacocinéticos de algunos AINES; así como en las figuras 4, 5 y 6 se muestran las vías metabólicas del ibuprofén, del ketoprofén y del naproxén.

Figura: 4 METABOLISMO DEL IBUPROFEN (6)

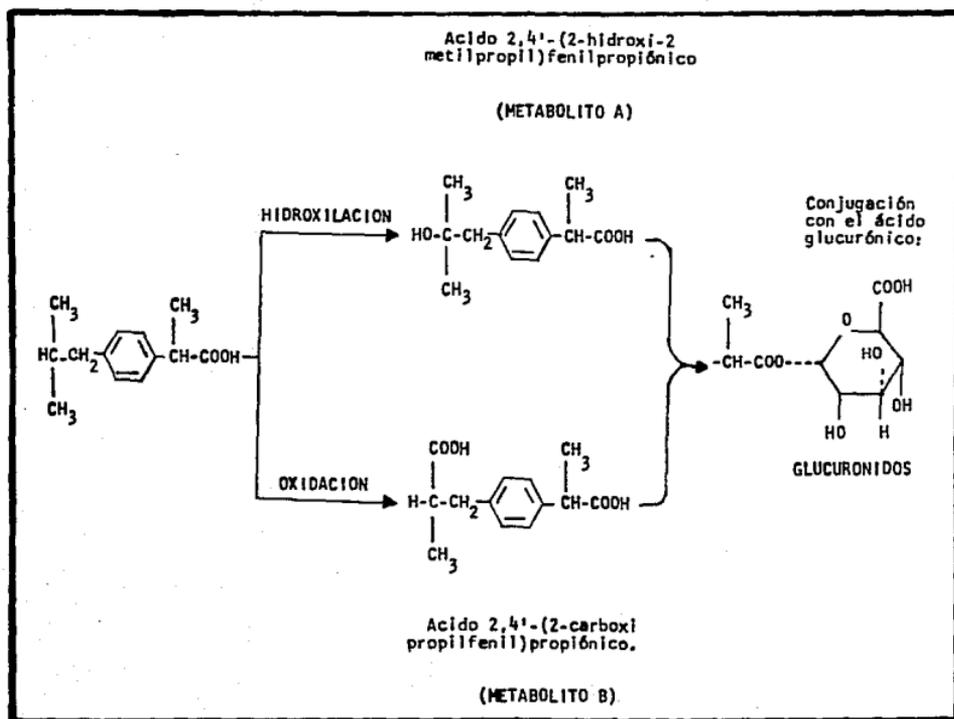


Figura: 5 METABOLISMO DE KETOPROFEN (6)

26

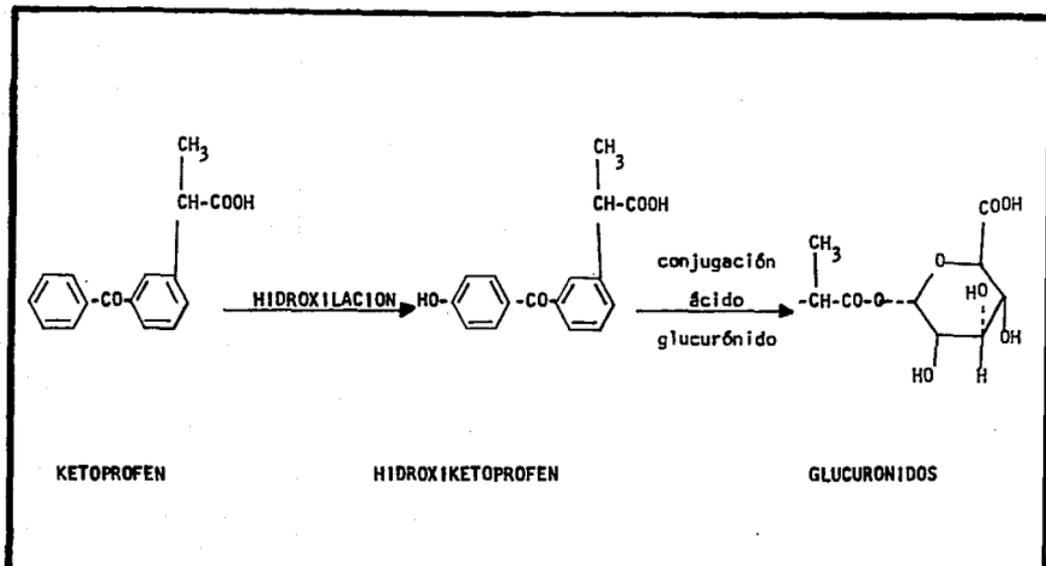
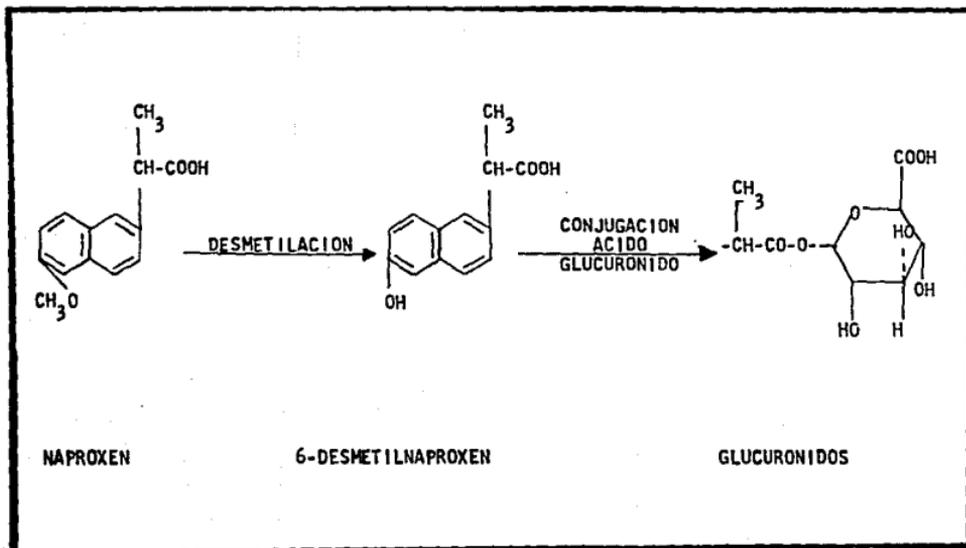


Figura: 6 METABOLISMO DE NAPROXEN (6)



2.6.- FARMACODINAMIA DE LOS AINES :

El Ibuprofén, Ketoprofén y Naproxén, al igual que todos los AINES del grupo arilpropiónicos, son inhibidores de prostaglandinas que alivian el dolor y la inflamación por bloqueo de una etapa temprana en la reacción inflamatoria.

Las prostaglandinas se forman cuando la célula es dañada o tal vez aun la distorsión de las membranas celulares inicia una reacción en cadena. Primero las enzimas producidas por fagocitos en el sitio de la lesión degradan los fosfolípidos presentes en todas las membranas celulares, liberando ácido araquidónico. Este ácido graso normalmente inactivo es entonces activado por la enzima *prostaglandinsintetasa* para crear las prostaglandinas de las series G y H denominadas *endoperóxidos*. Estas prostaglandinas intermediarias altamente inestables se convierten en tromboxanos y prostaciclina, las que respectivamente favorecen la agregación plaquetaria, y en prostaglandinas de las series E, F y D. Estas últimas en particular las de la serie E (PGE₁, PGE₂ y PGE₂alfa) causan la inflamación y el dolor.

Los inhibidores de las prostaglandinas bloquean la acción del complejo enzimático ciclo-oxigenasa (como se muestra en la fig.7) e impiden la conversión del ácido araquidónico en endoperóxidos. Esta inhibición competitiva e irreversible se logra debido a cierta similitud química de los AINES, con los ácidos grasos insaturados precursores de las prostaglandinas. (6).

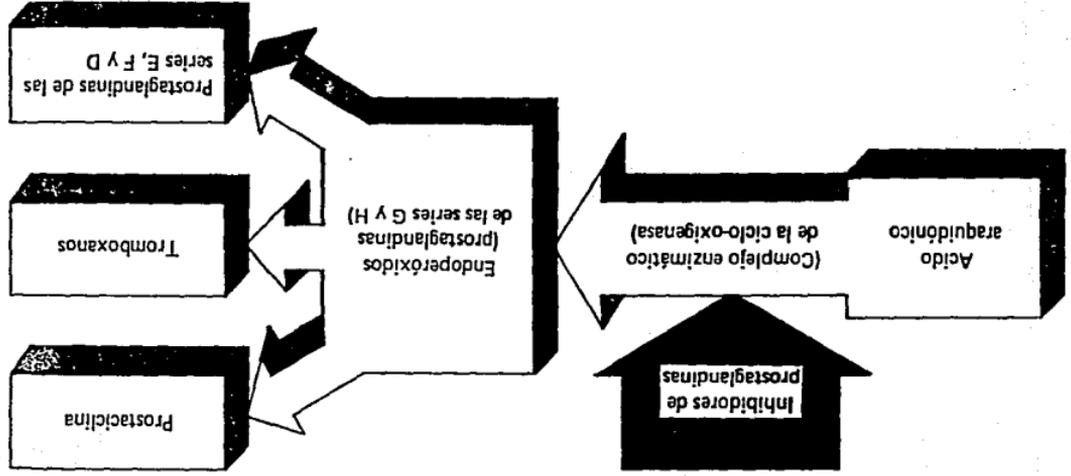


Figura: 7 MECANISMO DE ACCION DE LOS AINES (22)

Los inhibidores de prostaglandinas atemperan pero no detienen la reacción inflamatoria o sus consecuencias. Por ejemplo, en el paciente con artritis reumatoide estos agentes pueden reducir el dolor, enrojecimiento e hinchazón, pero la destrucción de la articulación continua (36).

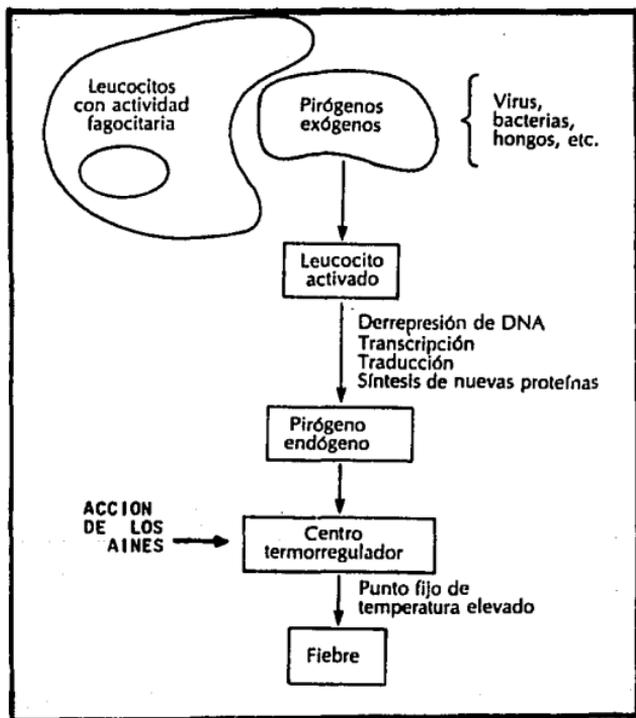
La inflamación disminuye entonces por la reducción de la liberación de mediadores procedentes de granulocitos, basófilos y células cebadas. Los AINES, reducen la sensibilidad de los vasos sanguíneos a la bradiquinina y a la histamina, afectan la producción de linfocina en los linfocitos T y suprime la vasodilatación (1).

La acción analgésica de los AINES es periférica, inhibiendo la biosíntesis de prostaglandinas PGE_1 , PGE_2 y $PGE_{2\alpha}$; por lo que al impedir la sensibilización de los receptores dolorosos periféricos a la estabilidad del mediador químico bradiquinina, cesa el dolor.

A diferencia de la analgesia el sitio de acción antipirética de los AINES es central. La antipirésis es ocasionada por una acción central ejercida a nivel de centro termoregulador que posiblemente derive del efecto antiprostaglandínico a nivel hipotalámico, por lo que al inhibir competitivamente a las prostaglandinas (piretógenos potentes), se produce por consecuencia pérdida de calor por vasodilatación periférica y sudoración (43).

En la figura 8, se muestra el mecanismo de acción antipirética de los AINES.

Figura: 8 MECANISMO DE ACCION ANTIPIRETICA DE LOS AINES



La acción antipirética de los AINES, es ocasionada por un efecto central ejercido a nivel de Centro Termorregulador.

(55)

Ford y Cols. (11), hacen un resumen que se muestra en la tabla 2, en la cual mencionan los posibles mecanismos de acción de los (AINES).

Tabla 2 POSIBLES MECANISMOS DE ACCION DE LOS AINES

Inhibición de la síntesis de prostaglandinas
Inhibición de la síntesis de Leucotrienos
Inhibición de la Histamina
Antagonismo no confrontado con la Quinina
Prevención de la acumulación de leucocitos
Estabilización de la membrana lisosomática
Inhibición de la síntesis de mucopolisacáridos
Desacoplamiento de fosforilación oxidativa
Acción de scavenger de los radicales libres de oxígeno
Inhibición de Fagocitos
Inhibición de síntesis de complemento
Inhibición de agregación plaquetaria.

Un fármaco antiinflamatorio no esteroideo puede tener por lo tanto varias modalidades de acción. Generalmente, los fármacos antiinflamatorios más importantes han sido asociados a una elevada actividad anticiclooxigenásica.

Los desarrollos recientes de las investigaciones han llevado a la síntesis de sustancias dotadas de acción inhibitoria; la lipoxigenasa (en funciones antileucotriénicas) o los así llamados

''scavengers'' (pepenadores) de los radicales, esto es, los fármacos que eliminan del sitio de la inflamación, el exceso de radicales libres producidos por macrófagos y por los polimorfonucleares.

Liberados en círculo por los lisosomas para trabajar como defensas en las confrontaciones con las bacterias, los radicales libres pueden mostrarse citotóxicos en las comparaciones con los mismos leucocitos y pueden alterar químicamente las estructuras de los tejidos. Gerschman ha asimilado el daño provocado por el oxígeno naiente (O° con electrones desaparecidos) con el daño producido por las radiaciones ionizantes. En realidad, los radicales libres, producidos por las radiaciones ionizantes, una vez generados, dan origen a interacciones incontroladas con estructuras lipídicas proteicas, celulares o tisulares, de las cuales se pueden derivar toxicidad celular y reacción inmune que pueden potenciar la inflamación en curso.

2.7.- INTERACCIONES FARMACOLOGICAS MAS COMUNES EN LOS AINES

a) Alcohol: Por su acción irritante gástrica, el alcohol puede favorecer las hemorragias provocadas por los AINES, sobre todo si se emplean cantidades excesivas de ambas sustancias.

b) Corticosteroides: Aunque la asociación es empleada frecuentemente para efectos antiinflamatorios, debe tenerse en cuenta la acción ulcerogénica gastroduodenal de ambas clases de fármacos.

c) Anticoagulantes: Dada la acción inhibitoria de la función plaquetaria de algunos AINES, puede interferir con el mecanismo hemostático cuando se administran anticoagulantes con los peligros de hemorragia consiguiente.

d) Otros AINES: La administración conjunta con otros AINES aumenta la posibilidad de daños gastrointestinales.

CAPITULO 3.-DESCRIPCION FARMACOLOGICA DE LOS FARMACOS EMPLEADOS

En las tablas siguientes se resume la farmacología general de los fármacos empleados(Ibuprofén, ketoprofén y Naproxén)

Tabla No. 3 INDICACIONES TERAPEUTICAS

<u>REUMATOLOGIA</u>	<u>TRAUMATISMOS</u>
-Artritis reumatoide	-Fracturas
-Poliartritis	-Contusiones
-Ostoartritis	-Esguinces
-Espondiloartritis	-Desgarres
-Coxantrosis	musculares
-Gonartrosis	
	<u>GINECOLOGIA</u>
<u>PADECIMIENTOS</u>	-Dismenorrea
<u>EXTRAARTICULARES</u>	-Anexitis
-Bursitis	-Cervicitis
-Tenditis	-Salpingitis
-Tensinovitis	-Episiotomias
-Mialgias	
-Lumbago	<u>INFECCIONES EN</u>
	<u>VIAS RESPIRATORIAS</u>
<u>CIRUGIAS</u>	<u>SUPERIORES</u>
-Otorrinolaringologia	-Amigdalitis
-Cirugias en general	-Faringitis
como analgésicos y	-Bronquitis
antipiréticos.	-Otitis

Nota .El ibuprofen se utiliza también en procesos Odontológicos

Tabla No. 4

PROPIEDADES FISICOQUIMICAS

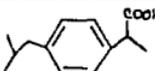
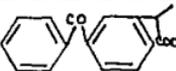
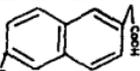
PARAMETRO	IBUPROFEN	KETOPROFEN	NAPROXEN
FORMULA ESTRUCTURAL			
NOMBRE QUIMICO	Acido 2-(4-isobutilfenil) propiónico.	Acido 2-aril - propiónico(2-APA)	Acido(+)-6-metoxi-alfa-2-naftaleno.
FORMULA CONDENSADA	$C_{13}H_{18}O_2$	$C_{16}H_{14}O_3$	$C_{14}H_{14}O_3$
PESO MOLECULAR	206.27	257.26	230.50
DESCRIPCION	Polvo cristalino blanco a blancuzco, de olor y sabor característico.	Polvo cristalino blanco, inodoro y de sabor amargo.	Polvo cristalino blanco a blancuzco de sabor amargo.
PUNTO DE FUSION	75 °C	184 °C	155 °C
pKa	5.2	-----	4.15
SOLUBILIDAD	Muy soluble en alcohol y otros disolventes orgánicos, muy poco soluble en agua.	Prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en alcohol.	Prácticamente insoluble en agua a pH 2, ligeramente soluble en agua a pH 8 ó más; escasamente soluble en alcohol.
PREPARACION	El proceso para su síntesis es a partir del isobutileno.	El proceso para su síntesis es a partir del benceno.	acetilando el 6-metoxi-naftaleno en posición 2, el grupo acetilo pasa a -CH ₃ , obteniéndose el di-naproxén

Tabla No. 5 FARMACOCINETICA

PARAMETRO	IBUPROFEN	KETOPROFEN	NAPROXEN
ABSORCION	El 80% de la dosis se absorbe en el tracto GI. Los antiácidos no modifican su absorción. Cpmax=22-27mcg/ml de 1 a 2 horas con una dosis de 200mg.	Se absorbe en su mayoría en el tracto GI, tras una administración oral.	Se absorbe totalmente en el tracto GI, tras una administración oral. Cpmax=35mcg/ml de 1 a 2 horas con una dosis de 500mg.
DISTRIBUCION	99% del fármaco se une a proteínas. En rata y conejo atraviesa barrera placentaria.	El 99% del fármaco se une a la albúmina.	El 99% del fármaco se une a la seroalbúmina.
METABOLISMO y EXCRECION	Se metaboliza en el hígado por oxidación dando lugar a 2 metabolitos inactivos A y B. Del 50 al 60% de la dosis se excreta por vía renal en forma metabolizada A y B ó como conjugado glucurónico. Menos del 10% se excreta en forma inalterada. Posiblemente se excreta por bilis en poca cantidad	Se metaboliza en el hígado por hidroxilación y el fármaco y su metabolito el (hidroxi-ketoprofén), se conjugan con glucuronidos para eliminarse principalmente en orina.	Más del 95% de la dosis se excreta en la orina, en su mayor parte como conjugado de naproxen y de su metabolito el 6-desmetil-naproxen.

Tabla No. 6 FARMACOLOGIA GENERAL

PARAMETRO	IBUPROFEN	KETOPROFEN	NAPROXEN
DOSIFI - CACION	<p><u>ADULTOS</u> Una tableta (400mg) hasta 4 veces al día.</p> <p><u>NIÑOS</u> 18mg/Kg de peso por día.</p>	<p><u>ADULTOS</u> 150 a 300mg divididos en 3 ó 4 tomas, la dosis habitual es de 75mg 3 veces al día.</p> <p><u>NIÑOS</u> No se recomienda</p>	<p><u>ADULTOS</u> 250 a 500mg 2 veces al día.</p> <p><u>NIÑOS</u> Supositorios de 50mg 4 veces al día. Tabletas de 100mg 2 veces al día.</p>
DOSIS MAXIMA	2,400 mg/día	200 mg/día	750 mg/día
VIAS DE ADMINIS- TRACION	ORAL	ORAL RECTAL INTRAMUSCULAR	ORAL RECTAL INTRAMUSCULAR TOPICA
INDICE TERAPEUTICO	68	—	190

Tabla 7 NOMBRES COMERCIALES MAS COMUNES EN MEXICO (5) (22) (36)

NOMBRE COMERCIAL	NOMBRE GENERICO	PRESENTACION	LABORATORIO
Advil	Ibuprofén	tabletas	American Home Prod.
Antaflex	Naproxén	tabletas	Armstrong
Artrinex	Naproxén	tabletas	Cryopharma
Butacortelone	Ibuprofén	cápsulas	Riker
Donaprox	Naproxén	tabletas	Reuffer
Flanax	Naproxén	caps. supositorio, suspen.	Syntex
Fuxen	Naproxén	tabletas	Fustery
K-Profen	Ketoprofén	cápsulas	Medix
Keduril	Ketoprofén	grag. sol.	Rhone-Poulenc
Ketoprofén	Ketoprofén	tabletas	Cryopharma
Ketoprofén-Briter	Ketoprofén	tabletas	Briter
Motrin	Ibuprofén	grageas	UPJOHN
Naprodil	Naproxén	cápsulas	DIBA
Naprosyn	Naproxén	cápsulas	Syntex
Naxen	Naproxén	tab; lny; gel supositorio	Syntex
Naxil	Naproxén	tabletas	Galen
Novaxin	Naproxén	tabletas	Novag
Nuprin	Ibuprofén	tabletas	Bristol-Mayers
Orudis	Ketoprofén	tabletas	Wyeth-Ayers lab.
Pro-Mav	Naproxén	tabletas	Provil
Proartinal	Ibuprofén	grageas	Provil
Profenid	Ketoprofén	caps; supositorio, inyectable	Rhone-Poulenc
Pronax	Naproxén	tabletas	Wilfer
Quadrax	Ibuprofén	tabletas	Promeco
Tabalon	Ibuprofén	tabletas	Hoestch

Tabla No. 8 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

FARMACOS	IBUPROFEN	KETOPROFEN	NAPROXEN
DIGOXINA	Aumenta los niveles de Digoxina en plasma.	No reportada	No reportada
LITIO	Aumenta los niveles de Litio en plasma.	Aumenta los niveles de Litio en plasma	Aumenta los niveles de Litio en plasma y disminuye su eliminación renal.
DIURETICOS	Disminuye su acción diurética.	Con las Hidroclor tiazidas se disminuye la excreción de potasio y cloro en orina.	Inhibe los efectos natriuréticos de la Furosemida.
ANTICOAGULANTES	disminuye el tiempo de coagulación.	Con Warfarina no se han reportado interacciones importantes.	No se han reportado.
SULFONILUREAS	No reportada	No reportada	No reportada
ANTIHIPERTENSIVOS	Disminuye la acción antihipertensiva de beta bloqueadores	Disminuye la acción antihipertensiva de beta bloqueadores	Disminuye la acción antihipertensiva del Propanolol y de otros beta - bloqueadores.
PROBENECID	Disminuye su efecto antiurémico.	Disminuye la depuración del Ketoprofeno y su unión a proteínas.	Aumenta la concentración plasmática y la vida media del Naproxen.
METOTREXATO	Aumente la concentración del Metotrexato y su toxicidad.	Aumenta la toxicidad del Metotrexato.	Disminuye la secreción tubular del Metotrexato y aumenta su toxicidad.

CAPITULO 4.-REACCIONES ADVERSAS

4.1.- GENERALIDADES ACERCA DE LAS REACCIONES ADVERSAS

4.1.1.- CONCEPTOS

La Organización Mundial de la Salud (OMS), ha sugerido como definición de reacción adversa de un medicamento a "cualquier respuesta perjudicial que no es buscada y que aparece a las dosis empleadas habitualmente en el hombre para el tratamiento , profilaxis o diagnóstico". En consecuencia no se consideran como reacciones adversas medicamentosas , las intoxicaciones provocadas por la ingestión voluntaria o involuntaria de dosis excesivas de un medicamento (10).

En circunstancias ideales no surgirían efectos adversos si se administra el fármaco adecuado , al paciente indicado , en la dosis conveniente (forma , cantidad e intervalo) y en la vía más apropiada , en el momento exacto y para la enfermedad perfectamente diagnosticada . Sin embargo , esta situación rara vez se observa en la práctica , porque ningún medicamento es tan específico que origine solo los efectos deseados y buscados , en todos los individuos . Ningún medicamento de utilidad en clínica (incluso los placebos) carece absolutamente de efectos adversos (8).

A la hora de valorar los efectos indeseables de los medicamentos , es conveniente definir algunos términos para no confundirlos.

EFEECTO SECUNDARIO:

Efecto farmacológico que puede ser consecuencia indirecta de la acción principal del medicamento, y que no es debido a sobredosificación, es decir, se presenta a dosis terapéuticas.

SOBREDOSIFICACION:

Se trata de un efecto farmacológico característico , pero excesivo , producido por la administración de un medicamento a dosis superiores a las que normalmente se recomiendan .

INTERACCION MEDICAMENTOSA:

Se trata de una respuesta farmacológica no habitual, que no puede explicarse por la acción de un solo fármaco y que se debe al efecto simultáneo de dos o más medicamentos .

4.1.2.-FACTORES QUE PREDISPONEN A LA APARICION DE REACCIONES ADVERSAS

Es imposible obtener cifras exactas de la frecuencia de reacciones adversas a medicamentos , pero por fortuna , se conocen muchas de las variables que influyen en un número de casos. Sin embargo, debemos insistir en que, aún así, es imposible en la mayoría de las veces, prever o predecir que pacientes son los más predispuestos a sufrir reacciones adversas a los medicamentos.

Dado lo anterior en la tabla 9, se muestran los factores predisponentes a la aparición de las reacciones adversas

TABLA No. 9 FACTORES QUE PREDISPONEN A LAS REACCIONES ADVERSAS

FACTORES MEDICAMENTOSOS

- Características químicas
- Vía de administración
- Número de fármacos administrados (polifarmacia)
- Sinergismo de sus efectos farmacológicos
- Combinación de los fármacos con coadyuvantes
- Potencia del fármaco, dosis aplicada (dentro del MS)

FACTORES DEL HUESPED

- Edad (niños, ancianos)
- Peso y composición corporal
- Nivel alimenticio
- Sexo
- Grupo sanguíneo
- Raza o grupo étnico y herencia (Farmacogenética)
- Temperamento
- Color de la piel
- Medio ambiente y dieta
- Diátesis alérgica (predisposición)
- Patología asociada
- Embarazo
- Lactancia
- Errores por parte del paciente
- Variaciones fisiológicas (variabilidad biológica)
- Estado de la microflora del huesped

FACTORES CORRESPONDIENTES AL EQUIPO DE SALUD (IATROGENIA)

- Errores por parte del médico
- Errores por parte de la enfermera
- Errores por parte del Q.F.B.

Ref: (39), (40), (41), (42), (43).

4.1.3.-CLASIFICACION DE LAS REACCIONES ADVERSAS :

No existe una clasificación ya establecida de las Reacciones Adversas. Teniendo en cuenta su naturaleza, su mecanismo de producción, podrían dichas reacciones agruparse en las siguientes categorías :

GRUPO I :

REACCIONES DE TIPO TOXICO :

- 1.- Reacciones por intoxicación.
- 2.- Reacciones idiosincráticas.

GRUPO II :

EFFECTOS COLATERALES O SECUNDARIOS :

- 1.- Un mismo efecto producido por distintos farmacos.
- 2.- Efectos producidos por un mismo grupo farmacodinámico.

GRUPO III :

REACCIONES POR DISTORCION DEL METABOLISMO NORMAL :

- 1.- Por alteraciones enzimáticas.
- 2.- Por deficiencias inducidas.

GRUPO IV :

REACCIONES POR ACOSTUMBRAMIENTO :

- 1.- Habito (dependencia psíquica).
- 2.- Adicción (dependencia física).

GRUPO V :

REACCIONES POR SENSIBILIZACION :

- 1.- Reacciones alergicas
 - a) Reacción de tipo inmediata.
 - b) Reacción de tipo tardío.
- 2.- Reacción anafiláctica.
- 3.- Transtornos alergosimiles por liberación de histamina.

GRUPO VI :

REACCIONES FOTOINDUCIDAS :

- 1.- Fenómenos fototóxicos.
- 2.- Fotosensibilización.

GRUPO VII :

REACCIONES TERATOGENAS Y EMBRIOTOXICAS :

- 1.- Efectos teratogénicos.
- 2.- Toxicidad embriotópica.
- 3.- Toxicidad neonatal.
- 4.- Toxicidad selectiva en el recién nacido.

4.1.4.-FRECUENCIA E IMPORTANCIA DE LAS REACCIONES ADVERSAS

Es muy difícil o imposible determinar la verdadera frecuencia con que se presentan las reacciones adversas de los medicamentos, ya que a menudo no es posible decidir si el síntoma que presenta una persona es consecuencia de la medicación o se trata puramente de una asociación fortuita .

En términos generales se ha calculado que el 5% de los enfermos hospitalizados son debido a los efectos adversos de los medicamentos, y que un mínimo de 15% de los enfermos hospitalizados han sufrido por lo menos una reacción adversa. La relación: reacción adversa medicamentosa-admisión al hospital se ha considerado en aumento .(45)

La gravedad de las reacciones adversas es muy variable. La mayor parte son leves y no requieren suspender la medicación, y muchas veces no llegan al conocimiento del médico. Otras veces, sin embargo, pueden causar lesiones muy severas (como es el caso de los antiinflamatorios no esteroides) .(46)

En un estudio de 234 personas (45) hospitalizadas , se encontró que las reacciones adversas más comunes fueron, comezón (16%), náuseas (10%), vómito (8.2%) y dolor estomacal (7%). Las reacciones adversas detectadas en las administraciones al hospital incluyen hipotensión, síncope, hipokalemia, sangrado duodenal, úlceras, esofagitis y neuropatía periférica .

4.1.5.- FARMACOS QUE CON MAYOR FRECUENCIA PRODUCEN REACCIONES ADVERSAS

Prácticamente, todos los medicamentos pueden producir alguna reacción adversa, e incluso las sustancias farmacológicamente inactivas pueden originar efectos adversos a ciertas personas.

Es muy difícil saber cuáles son los grupos farmacológicos que con mayor frecuencia producen alguna reacción adversa, y las opiniones difieren según los autores.

Los fármacos que se han reportado con mayor cuidado por los especialistas (47) son los diuréticos, antiinflamatorios no esteroides (AINES) y digoxina, que son los más frecuentes, seguidos por las benzodiazepinas, antagonistas H_2 , bloqueadores de los canales de calcio, β -bloqueadores y antidepresivos tricíclicos.

4.2. - REACCIONES ADVERSAS DE LOS AINES:

Los efectos adversos más comunes producidos por los AINES son los gastrointestinales , que incluyen dispepsia, indigestión, náuseas , vómito , diarrea y constipación . La úlcera gástrica se desarrolla en 1% aproximadamente entre los pacientes con un tratamiento de 6 a 12 meses (10)

La comezón se desarrollo en un 3% aproximadamente en los pacientes consumidores de AINES . La urticaria es una de las manifestaciones más comunes en la piel , en adición la fotosensibilidad también fue reportada . (40)

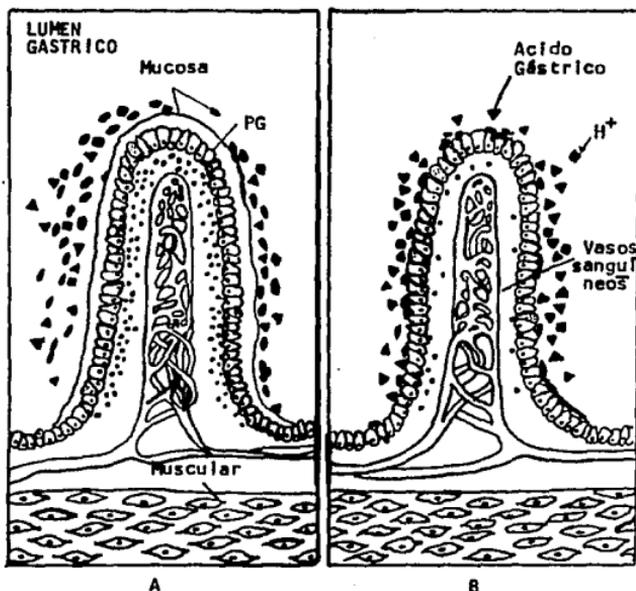
Otros efectos potencialmente serios son la neurotoxicidad , hepatotoxicidad y nefrotoxicidad . Los efectos sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) , incluyen dolor de cabeza , cambios en la conducta (principalmente en ancianos) (41) y tinnitus .

Cuando una lesión gástrica se presenta , esta ocurre predominantemente en la zona antral y prepilórica en vez de duodenal en humanos . (16)

Se presume que el mecanismo de daño gastrointestinal es la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas . Todos los AINES inhiben en forma reversible a la enzima de la vía ciclooxigenasica , y evitan la conversión de ácido araquidónico en prostaglandinas .

Las prostaglandinas son normalmente sintetizadas por la mucosa gástrica , donde tienen una función citoprotectora como se observa en la figura 9.

Figura: 9 MECANISMO DE DAÑO GI DE LOS AINES



A.-Las prostaglandinas sintetizadas en la mucosa gástrica, inhiben la secreción de ácido gástrico, incrementan el flujo sanguíneo de la mucosa, así como la formación de una barrera protectora por la estimulación de moco gástrico.

B.-La inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas, es el mecanismo propuesto de las gastropatías provocadas por los AINES, dado que la supresión del efecto citoprotector, expone a las células de la mucosa a la difusión perjudicial del ion hidrógeno. (16)

La inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas suprime el efecto citoprotector; y esto parece ser la primera causa de gastropatías producidas por los AINES, en vez de la secreción de ácido gástrico por sí mismo.

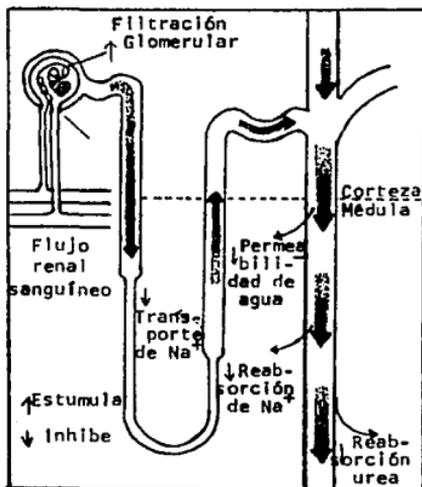
La toxicidad renal es otro de los efectos adversos producidos por los AINES, se expresa como edema periférico, hiperkalemia, síndrome de insuficiencia renal aguda, nefropatía intersticial o necrosis papilar. Las primeras tres manifestaciones son relacionadas con la supresión de la biosíntesis de prostaglandinas renales.

Las prostaglandinas sintetizadas en la corteza (prostaciclina y PGE₂), regula procesos fisiológicos corticales que incluyen la filtración glomerular, resistencia vascular y secreción de renina. Las prostaglandinas sintetizadas en la médula (PGE₂), regula las sales y la excreción de agua en la médula, ver figura 10.

La hiperkalemia inducida por los AINES usualmente acompaña a la insuficiencia renal, pero puede ocurrir independientemente de ésta.

La nefritis intersticial inducida por los AINES es una acción idiosincrática, como oposición a una reacción de tipo alérgico. La proteinuria ocurre impredeciblemente después de un período de tratamiento de algunos meses, el cual es reversible cuando la terapia con AINES cesa. La necrosis papilar raramente se ha reportado en pacientes que toman AINES, la razón de su asociación se desconoce. (16)

Figura: 10 MECANISMO DE DAÑO RENAL
DE LOS AINES



La toxicidad renal aumenta con las gastropatías asociadas a la administración de terapias con AINES, provocando así un mayor efecto adverso, este efecto es atribuible en parte, a la supresión de la síntesis de prostaglandinas sintetizadas en la corteza renal, las cuales aumentan la liberación de renina de las células yuxtaglomerulares, e incrementan el flujo renal sanguíneo, así como la velocidad de filtración glomerular. En la médula las prostaglandinas incrementan el flujo renal sanguíneo, inhiben el transporte de sodio, desde el asa ascendente de Henle, antagonizan la acción de la vasopresina en el conducto colector, e inhiben también la reabsorción de sodio y de urea desde el conducto colector. (16)

Otro posible efecto adverso de los AINES es la supresión de las prostaglandinas renales, las cuales estimulan la eritropoyesis en respuesta a la hipoxia tisular. Esta función puede ser importante en pacientes con artritis reumatoide; así este grupo de pacientes presenta una alta frecuencia de anemia. (16)

4.3.- REACCIONES ADVERSAS DE LOS FARMACOS EMPLEADOS

Tabla No. 10 REACCIONES ADVERSAS CON UNA FRECUENCIA MAYOR AL 1%

REACCION ADVERSA	IBUPROFEN	KETOPROFEN	NAPROXEN
GASTRO INTESTINALES (1 a 16%)	náuseas y/o vómito dolor epigástrico pirósis anorexia diarrea indigestión estreñimiento	dispépsia(11.5%) náuseas y/o vómito dolor abdominal diarrea constipación flatulencia anorexia estomatitis	dolor epigástrico náuseas y/o vómito dispepsia malestar abdominal
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (3 a 9%)	cefaleas mareos nerviosismo ansiedad somniaencia	cefaleas mareos somniaencia depresión insomnio nerviosismo	cefaleas incapacidad para la concentración vértigo
DERMATOLOGICOS (3 a 9%)	erupciones prurito	comezón	prurito exantema urticaria
OTROS	edema retención de líquidos aumento de peso	tininitus trastornos visuales insuficiencia renal edema nefrototoxicidad incremento del BUN irritación en el tracto urinario	edema

Tabla No.11 REACCIONES ADVERSAS CON UNA FRECUENCIA MENOR AL 1%

GASTRO INTES TINALES	úlceras gástricas con sangrado y/o perforación úlceras duodenales y/o perforación hemorragia oculta	gastritis eructaciones hemorragia rectal melena sangre oculta en heces salivación úlceras pépticas perforación GI hematemesis úlceras intestinales	estomatitis úlceras úlceras pépticas hemorragia oculta
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	depresión insomnio meningitis aséptica	amnesia confusión impotencia migraña parálisis vértigo	insomnio disfunción cognoscitiva
DERMA _ TOLOGICOS	erupciones vesiculares urticaria exantema eritema poliforme	alopécia exantema prurito comezón purpúrica sudoraciones urticaria dermatitis exfoliativa fotosensibilidad decoloración de la piel	erupciones exantema prurito
SENTIDOS ESPECIALES	ambliopía escotomas otros trastornos tinnitus	conjuntivitis dolor en los ojos hemorragias en la retina y cambios en su pigmentación	alteraciones de la vista tinnitus
HEMA_ TOLOGICOS	leucopenia disminución de la hemoglobina agranulocitosis anemia aplásica aumento en el tiempo de sangrado	agranulocitosis anemia hemolítica trombocitopenia aumento en el tiempo de sangrado	agranulo_ citopenia trombo_ citopenia anemia plástica anemia hemolítica aumento en el tiempo de sangrado

CARDIO - VASCULARES	Insuficiencia cardíaca Hipertensión edema periférico	Hipertensión Palpitaciones Taquicardia Ataque al corazón desorden vascular periférico Vasodilatación	edema periférico Disnea
UROGENITAL	Insuficiencia renal aguda Nefritis intersticial Síndrome nefrótico	metomenorragia Hematuria Deterioro renal Nefritis intersticial Síndrome nefrótico	nefrotoxicidad
HEPATICOS	Elevación de enzimas hepáticas	Disfunción hepática Elevación de enzimas hepáticas	Elevación de enzimas hepáticas
RESPIRA - TORIOS	Broncoespasmos	Dispnea Epitaxis Faringitis Rinitis Broncoespasmos Edema laríngeo	no reporta- dos
ESTADO GENERAL DEL PACIENTE	Reacción alérgica a la formulación	Edema facial Infección Escalofríos Dolor corporal Reacción alérgica a la formulación Anafilaxis	Reacción alérgica a la formulación
METABOLISMO Y ESTADO NUTRICIONAL	Anorexia	Sed Aumento del apetito Aumento de peso Hiponatremia	Ictericia

CAPITULO 5. -PARTE EXPERIMENTAL :

5.1. - MATERIAL :

a) Reactivos

Eter etílico

Reactivo de Bouin (ver apéndice A)

Solución salina fisiológica

Alcohol (diferentes concentraciones)

Parafina

Xilol

Colorantes hematoxilina y eosina

b) Cristalería

Cajas Petri

Frascos de vidrio con tapa de rosca

Portaobjetos y cubreobjetos de vidrio

c) Instrumental

Dispositivos orales (inducción)

Pinzas de disección

Tijeras

Mango y hojas para bisturí

Navajas de rasurar

d) Aparatos

Histokinette

Dispersador de parafina

Baño de flotación

Platina térmica

Micrótopo

Microscopio fotónico

Balanza Granataria

e) Biológico

Ratas Long-Evans

f) Otros

Jeringas y agujas desechables

Punzocats No. 18

Equipo de venoclisis

Cámara de anestesia

5.2. - METODO :

5.2.1.- Plan de administración.

Se utilizaron ratas de la raza Long-Evans, formándose 4 lotes de 15 animales cada uno, distribuyéndolos aleatoriamente de la siguiente manera:

- Lote 1: Grupo CONTROL (sin fármaco)
- Lote 2: Grupo administrado con IBUPROFEN
- Lote 3: Grupo administrado con KETOPROFEN
- Lote 4: Grupo administrado con NAPROXEN

Los lotes 2 , 3 y 4 fueron dosificados dentro del margen de seguridad a dosis terapéuticas y en base a la posología adecuada para cada animal. Las condiciones de alimentación y cuidado durante el período de estudio fueron iguales para todos los lotes.

Las dosis de los medicamentos fueron las máximas recomendadas, por los fabricantes, adecuandolas a las características del animal de experimentación.(54)

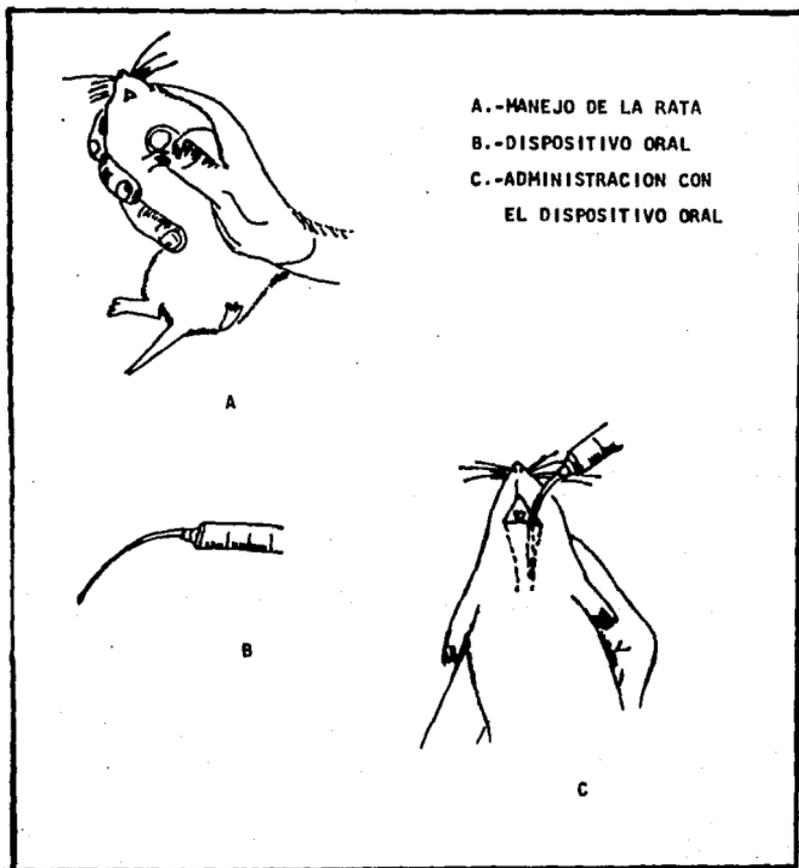
IBUPROFEN: 2,400 mg/70 kg. al día, en 3 tomas.

KETOPROFEN: 200 mg/70 kg. al día, en 3 tomas.

MAPROXEN: 750 mg/70 kg. al día, en 3 tomas.

La vía de administración fúe oral (tabletas) para los 3 lotes tratados, las cuales se pulverizaron y disolvieron en agua, utilizando un dispositivo oral, ver figura No. 11.

Figura 11 MANEJO Y VIA DE ADMINISTRACION DE ANIMALES



La duración del período de estudio fue de 12 semanas, durante el cual se administró diariamente los fármacos en las dosis correspondientes.

Se realizaron sacrificios cada 10 días aproximadamente de 2 animales por cada lote con el objeto de tomar muestras para que, por medio de un estudio histopatológico, se cuantificara el efecto de los fármacos.

5.2.2 - Estudio histopatológico.

1. Fijación de los órganos *in vivo* :

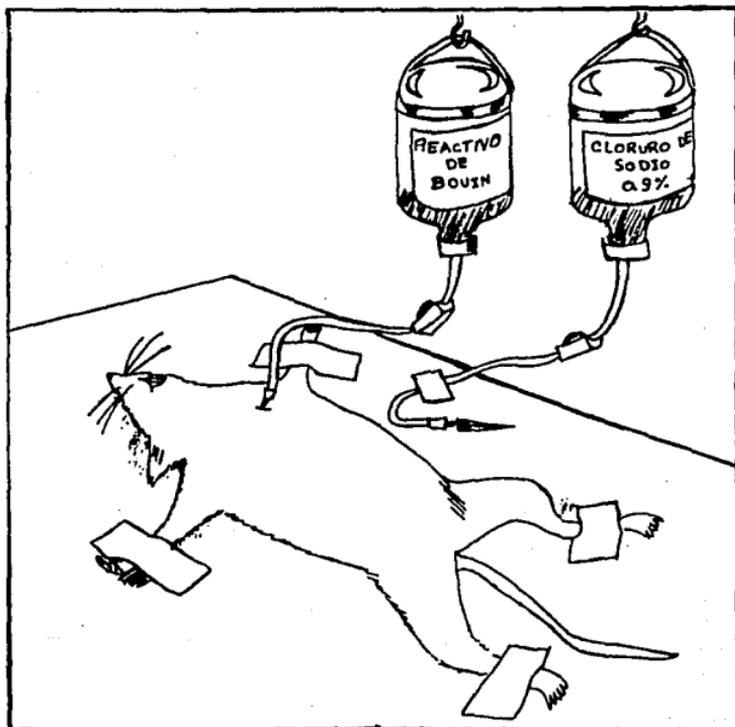
Se utilizó la técnica de perfusión cardiaca usando como fijador el reactivo de Bouin y bajo anestesia general, mediante la inhalación de éter, como se muestra en la figura No. 12.

2. Toma de muestra para histología:

Una vez realizada la fijación *in vivo* y antes del sacrificio del animal (por sobredosis de éter) se procede de la siguiente manera:

- a) Se extiparon los órganos (intestino delgado en sus 3 porciones, intestino grueso, estómago, riñón e hígado) bajo anestesia general, para evitar al máximo la autólisis celular.
- b) La manipulación de los tejidos se hizo con mucho cuidado, practicando cortes que contenían un área representativa de la zona y un área aparentemente normal.

Figura: 12 TECNICA DE PERFUSION CARDIACA



c) Las muestras se tomaron con bisturí (para evitar cualquier daño) y se colocaron en cajas de Petri que contenían solución salina fisiológica para lavar y eliminar sangre de los tejidos.

Con el objeto de lograr una buena fijación, el tamaño de las muestras fue el siguiente:

ORGANO		
parenquimatoso	hígado riñón	0.5 cm de grosor por 1.0 cm de altura por 1.5 cm de largo aproximadamente
tubular (huecos)	estómago intestino delgado intestino grueso	2.0 cm de longitud (considerando los tramos de orilla que se evaginan con el corte)

d) Una vez lavados los órganos, se colocaron en frascos con fijador de Bouin, identificando cada frasco con la nomenclatura del animal, el fármaco administrado, la fecha de la toma de muestra y los órganos que contiene cada frasco (uno para cada roedor).

e) Las muestras permanecieron en el fijador de Bouin durante 24 horas; luego se lavaron con agua corriente durante 20 minutos; finalmente se colocaron en alcohol etílico al 70% , donde estuvieron sumergidas hasta su procesamiento.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3. Procesamiento de las muestras:

El procesamiento de todas las muestras se llevó a cabo en el Laboratorio de Histología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia (FES-Cuautitlán, Campo 4), bajo la supervisión del MVZ Jorge Torres Martínez; se procedió de la siguiente manera:

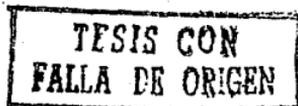
Luego de fijar, la muestra es deshidratada por inmersiones en concentraciones crecientes de alcohol, desde alcohol al 60% hasta alcohol absoluto (100%). Así mismo el proceso de aclaramiento se realizó por inmersiones en xilol, hasta volver traslucidas las muestras. Para el proceso de infiltración, las muestras son colocadas en recipientes con parafina fundida (generalmente 60° C) la que, por acción del calor, ocupa los lugares del xilol evaporado; la parafina al solidificar confiere consistencia suficiente al tejido para ser después cortado.

La deshidratación, aclaramiento e infiltración se realizaron de manera mecánica en el aparato Histokinette.

La inclusión de las muestras se realizó también con parafina fundida, con la ayuda de un *dispersador de parafina*.

Una vez que son obtenidos los bloques de parafina, se realizaron los cortes con el Micrótopo, el cual consta de una cuchilla de acero que permite cortes desde 4 hasta 8 mm de espesor.

Con la ayuda de un *baño de flotación de tejidos* y una *platina térmica*, se llevó a cabo el montaje, colocando los cortes sobre agua caliente (40° C), la que contenía gretetina diluida, para lograr la adherencia al portaobjetos de vidrio.



Finalmente la tinción de todas las muestras se llevó a cabo usando colorantes permanentes, utilizando la técnica del *tren de coloración hematoxilina-eosina*. (49), (50), (52).

5.2.3.- PARAMETROS EVALUADOS :

a) PESO.-Se tomó el peso diariamente a cada animal de experimentación, utilizando una Balanza Granataria, con los datos obtenidos se sacaron los promedios para cada semana se estudio. los valores obtenidos se resumen en las tablas 12, 13, 14 y 15, los cuales se graficaron posteriormente.

b) COMPORTAMIENTO GENERAL.-Los parámetros evaluados fueron: Alimentación:Se controla diariamente la cantidad de alimento que se les proporcionaba a cada lote. ACTIVIDAD Y EDO.GENERAL: El comportamiento de cada animal se observó diariamente, manipulándolos y examinándolos para observar cualquier cambio en su comportamiento. CONSISTENCIA DE LAS HECES: Diariamente se observó la consistencia de las heces de cada uno de los animales.

c) MORFOLOGIA GENERAL MACROSCOPICA.-Después del sacrificio de cada animal, se desecó y observó el estado morfológico de cada uno de ellos.

d) TAMAÑO DEL HEPATOCITO : A cada muestra de hígado se le realizaron observaciones microscópicas, como es la medición del diámetro de los hepatocitos, tanto de animales tratados con AINES como de animales control. El diámetro promedio de los hepatocitos de animales control, se comparó con el diámetro promedio de los hepatocitos tratados con AINES.

5.3.- RESULTADOS Y OBSERVACIONES :

Se evaluarón los siguientes parámetros :

5.3.1.- PESO :

Para el lote tratado con Ibutrofén se observó una tendencia a incrementar el peso corporal al igual que el lote Control, observándose en ambos lotes un aumento final aproximadamente de 20 grmos, aumento que fue mas visible a partir de la 5/a semana de estudio.

En el caso del lote tratado con Ketorprofén, la tendencia del peso con respecto al periodo de estudio fue un decremento pronunciado a partir de la 3/a semana, observándose en este lote la mayor pérdida de peso que fué de aproximadamente 36 gramos.

Por último para el lote de Naproxén, al igual que para el lote de Ketopprofén se observa una tendencia a la pérdida de peso con respecto al periodo de estudio, siendo en este caso menos drástica las variaciones de peso y obteniéndose una pérdida final de aproximadamente 7 gramos, con respecto al lote control..

En la figura 13 se observa gráficamente el comportamiento del peso con respecto al período de estudio.

Tabla. 12 CONTROL

PESO (gr.)	PERIODO DE ESTUDIO (semanas)
203	0
205	1/a.
207	2/a.
210	3/a.
208	4/a.
212	5/a.
213	6/a.
220	7/a.
218	8/a.
219	9/a.
220	10/a.
218	11/a.
223	12/a.

Tabla. 13 IBUPROFEN

PESO (gr.)	PERIODO DE ESTUDIO (semanas)
183	0
183	1/a.
185	2/a.
183	3/a.
184	4/a.
186	5/a.
187	6/a.
190	7/a.
192	8/a.
195	9/a.
197	10/a.
200	11/a.
201	12/a.

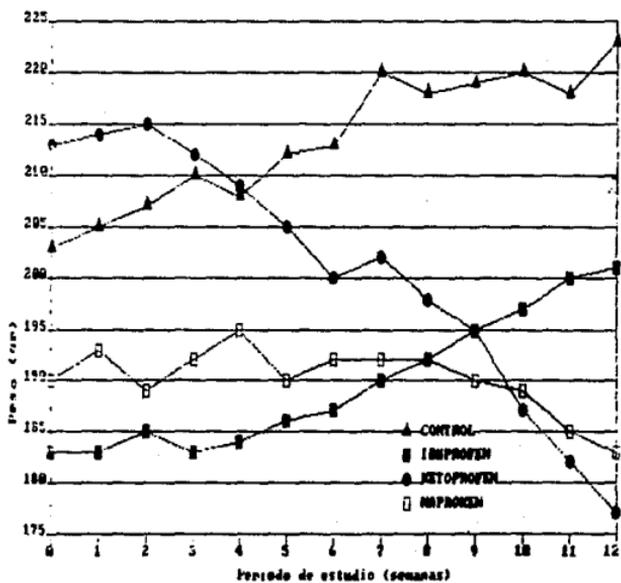
Tabla. 14 KETOPROFEN

PESO (gr.)	PERIODO DE ESTUDIO (semanas)
213	0
214	1/a.
215	2/a.
212	3/a.
209	4/a.
205	5/a.
200	6/a.
202	7/a.
198	8/a.
195	9/a.
187	10/a.
182	11/a.
177	12/a.

Tabla. 15 NAPROXEN

PESO (gr.)	PERIODO DE ESTUDIO (semanas)
190	0
193	1/a.
189	2/a.
192	3/a.
195	4/a.
190	5/a.
191	6/a.
192	7/a.
192	8/a.
190	9/a.
189	10/a.
185	11/a.
183	12/a.

**Figura: 13 COMPORTAMIENTO DEL PESO CON RESPECTO
AL PERIODO DE ESTUDIO**



5.3.2.-COMPORTAMIENTO GENERAL :

Con excepción del lote Control, los lotes tratados con Ibuprofén, Ketoprofén, y Naproxén mostraron una actividad motora tranquila y un comportamiento pasivo; así como una posición encorbada y el pelo erizado, además a la hora de su manipulación chillaban, lo que nos indicó, la presencia de dolor abdominal y posible inflamación en esa zona, a partir de la 4 /a semana de estudio.

A excepción del lote Control que mostró una consistencia normal en sus heces, en los 3 lotes tratados , se observó la presencia de diarreas , el lote de Ibuprofén en un 10%, y los lotes de Ketoprofén y Naproxén en un 20%, aproximadamente después de la 2 /a semana.

Los animales tratados con Ketoprofén y Naproxén , aproximadamente a partir de la 7/a u 8/a semana de estudio presentaron anorexia y decaimiento.

COMPORTAMIENTO GENERAL :

A excepción del lote CONTROL, que mostró un comportamiento normal, los 3 lotes tratados mostraron un comportamiento diferente a éste, el cual se resume en la tabla siguiente:

Tabla 16 COMPORTAMIENTO GENERAL

PARAMETRO	IBUPROFEN	KETOPROFEN	NAPROXEN
ALIMENTACION	INGESTA NORMAL	INGESTA DISMINUIDA	INGESTA DISMINUIDA
ACTIVIDAD	PASIVIDAD	PASIVIDAD	PASIVIDAD
ESTADO GENERAL	DOLOR ABDOMINAL	DOLOR ABDOMINAL DECAIMIENTO ANOREXIA	DOLOR ABDOMINAL DECAIMIENTO ANOREXIA
CONSISTENCIA DE LAS HECES	10% PRESENTO DIARREAS	20% PRESENTO DIARREAS	20% PRESENTO DIARREAS

5.3.3.- MORFOLOGIA GENERAL MACROSCOPICA :

Al realizar la disección de los animales, se encontró que a excepción del lote Control que mostró una morfología general aparentemente normal los lotes tratados mostraron las siguientes observaciones:

INTESTINO DELGADO (ID):

Los cambios que se presentaron en el ID, fueron principalmente debilitamiento de la pared y presencia de fibrina en las asas intestinales, además de presentarse úlceras en la región duodenal para los lotes de Ketoprofén y Naproxén; así como la presencia de áreas nodulosas que indicaban el desarrollo de una futura úlcera en la región ileal para el caso de Ibuprofén .

INTESTINO GRUESO (IG) :

Los IG de los animales tratados se mostraron Sin Cambios Patológicos Aparentes (SCPA).

ESTOMAGO :

Los estómagos de los animales tratados con Ibuprofén se mostraron Sin Cambios Patológicos Aparentes (SCPA), sin embargo el 50% de ellos mostraron una consistencia dura, al igual que los otros 2 lotes tratados , que además de endurecimiento presentaron gastritis, en el 60% para el lote de Ketoprofén , y un 75% para el lote de Naproxén. En los 3 lotes la región más afectada fue la glandular , siendo el lote de Ketoprofén el que presentó con mayor severidad los daños causados. Por último los lotes de Ketoprofén y Naproxén presentaron aciditis , la cual produjo una severa peritonitis en un 40% de los animales y una enteritis en el 55% de los animales de estos lotes.

HIGADO

El hígado de las ratas, en los 3 lotes tratados presentaban un tamaño menor al Control, así como la presencia de bordes redondeados, indicando con esto una posible inflamación; el lote de Ketoprofén además presentó depósitos de fibrina en algunas zonas del hígado, en un 30% de los animales tratados.

RIÑÓN :

Los animales tratados se mostraron Sin Cambios Patológicos Aparentes (SCPA).

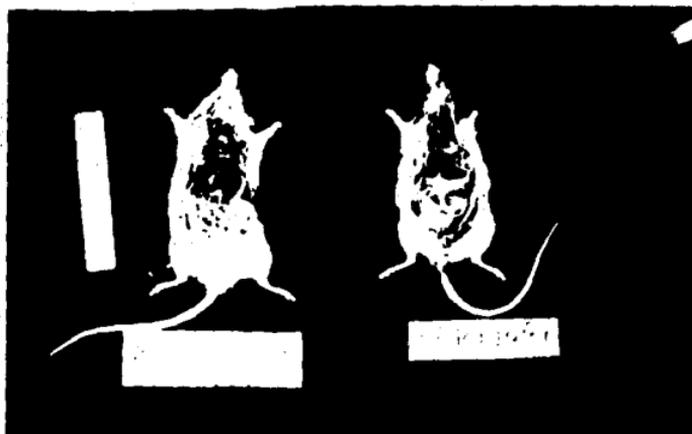
MORFOLOGIA GENERAL MACROSCOPICA :

A excepción del lote CONTROL que mostró una morfología Sin Cambios Patológicos Aparentes(SCPA), los 3 lotes tratados mostrarán una morfología diferente a éste, la cual se resume en la tabla siguiente :

Tabla 17 MORFOLOGIA GENERAL MACROSCOPICA

ORGANO	IBUPROFEN	KETOPROFEN	NAPROXEN
TEJIDO SUBCUTANEO	SCPA	DESHIDRATAACION	DESHIDRATAACION
INTESTINO DELGADO	AREAS NODULOSAS DEBILITAMIENTO DE LA PARED INTESTINAL	DEBILITAMIENTO DE LA PARED INTESTINAL PRESENCIA DE ULCERAS	DEBILITAMIENTO DE LA PARED INTESTINAL PRESENCIA DE ULCERAS
INTESTINO GRUESO	SCPA	HEMORRAGIAS EL CIEGO REDUCIDO DE TAMAÑO	HEMORRAGIAS EL CIEGO REDUCIDO DE TAMAÑO PRESENCIA DE ULCERAS
ESTOMAGO	SCPA	ENDURECIDO REDUCIDO DE TAMAÑO REGION GLANDULAR MAS AFECTADA	REDUCIDO DE TAMAÑO REGION GLANDULAR MAS AFECTADA
HIGADO	REDUCIDO DE TAMAÑO BORDES REDONDEADOS	REDUCIDO DE TAMAÑO BORDES REDONDEADOS DEPOSITOS DE FIBRINA	REDUCIDO DE TAMAÑO BORDES REDONDEADOS
RIÑON	SCPA	SCPA	SCPA

Figura: 14 COMPARACION DEL TAMAÑO DE UN ANIMAL
TRATADO CON AINES Y UN ANIMAL CONTROL



En esta fotografía panorámica, se observa como -
el tamaño de los órganos del animal tratado con AINES
así como su tamaño en general se ha reducido, con --
respecto al animal del lote control.

Figura: 15 PANORAMICA DE UN ANIMAL TRATADO
CON AINES



Esta Fotografía nos muestra, el aspecto de una rata tratada con AINES, en la cual observamos la presencia de exudados fibrinosos (E) cubriendo las asas intestinales, sugestivo de peritonitis. Así como la presencia de úlceras (U).

Figura: 16 COMPARACION ENTRE LOS ID DE UN ANIMAL TRATADO CON AINES Y UN ANIMAL CONTROL



- A.-Esta fotografra nos muestra una porción de ID de una rata control, donde podemos observar una estructura morfológica normal.
- B.-En este segmento de ID de rata tratada con AINES, seccionado longitudinalmente podemos observar hemorragias (H), fibrina en su pared externa (F), úlceras (U) y desarrollo de nódulos linfoides (N).

5.3.4.- ESTUDIO HISTOPATOLOGICO :

Al hacer la revisión al Microscopio se encontró que , a excepción del lote control que mostró una Histología aparentemente normal, los lotes tratados mostraron las siguientes observaciones:

INTESTINO DELGADO (ID) :

Los ID de estos lotes presentaban destrucción en la parte apical de las vellocidades, siendo el lote de Naproxén el que presentó las lesiones más severas, ya que se observó además una importante reacción inflamatoria, producto de la úlcera perforante que se estaba formando.

INTESTINO GRUESO (IG) :

Los 3 lotes presentaron una disminución en el tamaño de sus vellocidades, siendo nuevamente el lote de Naproxén el que presentó con mayor severidad las lesiones, así como un marcado adelgazamiento en la túnica mucosa.

ESTOMAGO :

En los 3 lotes la zona más afectada fue la glandular, encontrándose a todo lo largo de la mucosa la presencia de queratina (la cual es indicadora de la fuerte irritación que se presentaba en esa zona), Los lotes de Ketoprofén y Naproxén mostraron con mayor severidad las lesiones estomacales, así como la presencia de membranas con eritrocitos, indicativo de posibles hemorragias.

HIGADO :

Para los lotes tratados con Ibuprofén y Ketoprofén se observó una condensación de cromatina en el núcleo celular, así como la fragmentación de algunos de ellos, principalmente en la zona periférica del lobulillo hepático, siendo el lote de Ketoprofén el que mostró la mayor severidad en los daños, ya que además de presentar una leve reacción inflamatoria, se observaron algunas imágenes mitóticas.

Con respecto al tamaño del hígado los 3 lotes tratados presentaron una aparente reducción en el tamaño del hepatocito, por último el lote de Naproxén además mostró una disminución en la basofilia citoplasmática.

RIÑÓN :

Para los 3 lotes tratados se observó una histología aparentemente normal.

ESTUDIO HISTOPATOLOGICO

A excepción del lote CONTROL que mostró una Histología Normal (HN), los 3 lotes tratados mostrarán una histopatología que se resume en la tabla siguiente:

Tabla 18 ESTUDIO HITOPATOLOGICO

ORGANO	IBUPROFEN	KETOPROFEN	NAPROXEN
INTESTINO DELGADO	DISMINUCION EN EL TAMAÑO DE LAS VELLOCIDADES	DISMINUCION EN EL TAMAÑO DE LAS VELLOCIDADES	DESTRUCCION DE LAS VELLOCIDADES AREAS CON SEVERA REACCION INFLAMATORIA ULCERAS
INTESTINO GRUESO	DISMINUCION DE VELLOCIDADES	DISMINUCION DE VELLOCIDADES ULCERAS	DISMINUCION DE VELLOCIDADES ADELGAZAMIENTO DE LA TONICA MUCOSA ULCERAS
ESTOMAGO	ZONA GLANDULAR MAS AFECTADA PRESENCIA DE QUERATINA	ZONA GLANDULAR MAS AFECTADA PRESENCIA DE QUERATINA MEMBRANAS CON ERITROCITOS ZONA MESENTERICA MENOS AFECTADA	ZONA GLANDULAR MAS AFECTADA PRESENCIA DE QUERATINA MEMBRANAS CON ERITROCITOS Y FIBRINA (COAGULOS) MEMBRANAS BASOFILAS
RIÑON	HN	HN	HN
HIGADO	NUCLEOS FRAGMENTADOS Y CONCENTRACION DE CROMATINA EN LOS NUCLEOS CELULARES.	LEVE REACCION INFLAMATORIA DISMINUIDO EL TAMAÑO DEL HEPATOCITO NUCLEOS FRAGMENTADOS Y CONCENTRACION DE CROMATINA MITOSIS	AUMENTO EN LA BASOFILIA CITOPLASMATICA AUMENTO APARENTE EN EL TAMAÑO DEL HEPATOCITO

Figura: 17 DETALLE DE LAS VELLOCIDADES INTESTINALES DE UN ANIMAL CONTROL



En esta foto se aprecia la estructura normal de los ápices de las vellosidades intestinales que mostraron los rats control. Esto es el epitelio se encuentra intacto, -- simple columnar, con microvellosidades (M), y exocrinos caliciformes (E), tanto en los bordes laterales como en el ápice de las vellosidades, y el tejido conectivo (T) que rellena estas vellosidades nos ofrece un aspecto normal.

H-E 100 X

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**Figura: 18 DETALLE DE LAS VELLOCIDADES INTESTINALES
DE UN ANIMAL TRATADO CON AINES**



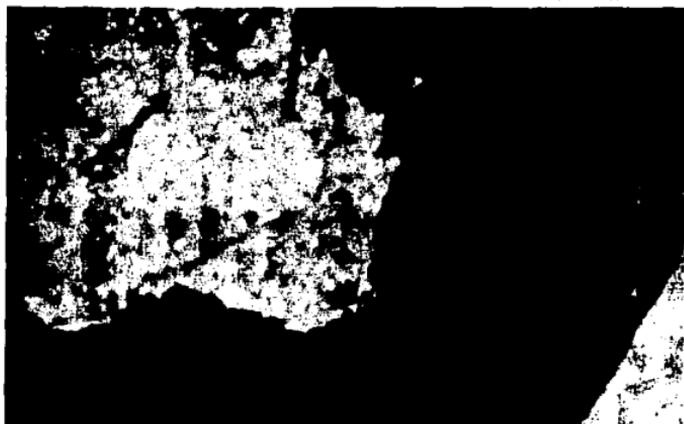
En este detalle podemos observar como las vello-
cidades intestinales de los animales tratadas con --
AINES, estan siendo destruidas.
H-E 100 X

Figura: 19 MORFOLOGIA MICROSCOPICA DE UN ID DE RATA TRATADA CON AINES



Aquí observamos un fragmento de ID de un lote tratado con AINES, si nos vamos hacia la luz del intestino, apreciamos que los ápices de las vellosidades intestinales se encuentran destruidos, observamos así restos de las células que los integraban.
H-E 40 X

Figura: 20 MORFOLOGIA MICROSCOPICA DE UN ID DE RATA TRATADA CON AINES



Esta foto que es una porción de ID de rata tratada con AINES, apreciamos como toda una zona de la mucosa ha sido destruida, y se observa como la pared del intestino empieza a ser perforada, dándose la inminente formación de una úlcera.

H-E 40 X

Figura: 21 MORFOLOGIA MICROSCOPICA DEL ESTOMAGO
DE UNA RATA TRATADA CON AINES



Esta fotografía que nos muestra la pared del estómago de un lote tratado con AINES, podemos apreciar - llenándonos hacia la luz del órgano como la mucosa ha sido destruida, por una aparente autodigestión.
H-E 40 X

Figura: 22

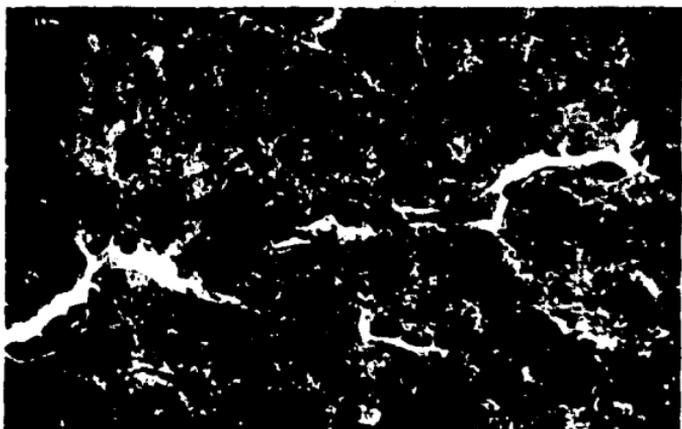
MORFOLOGÍA MICROSCÓPICA DEL HIGADO
DE UN ANIMAL CONTROL



Esta foto nos muestra una porción de hígado de rata control, donde observamos, la forma poliédrica de los hepatocitos, los cuales pueden ser mononucleados (M) ó binucleados (B), con núcleo de cara abierta, así mismo se ve en el citoplasma áreas con intensa basofilia, sugestivo de un metabolismo normal; también cabe señalar que los sinusoides hepáticos son poco aparentes y que los macrófagos hepáticos (H) se ven inactivos.
H-E 400 X

Figura: 23

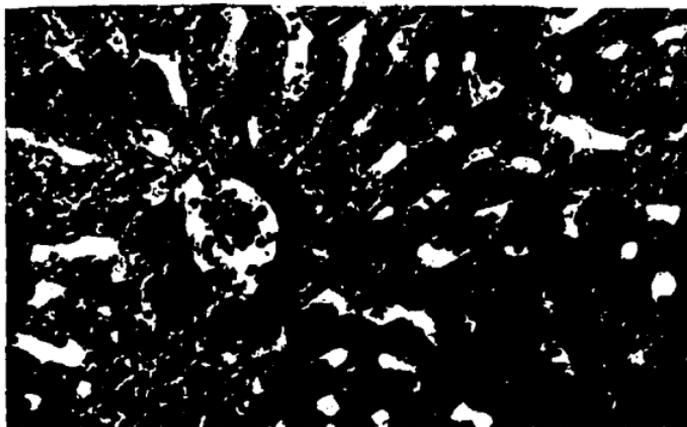
DETALLE DEL HIGADO DE UN
ANIMAL CONTROL



En este detalle que es una porción de hígado de
una rata control, se confirma el aspecto normal de
este órgano
H-E 1000 X

Figura: 24

MORFOLOGIA MICROSCOPICA DE UN
ANIMAL TRATADO CON AINES

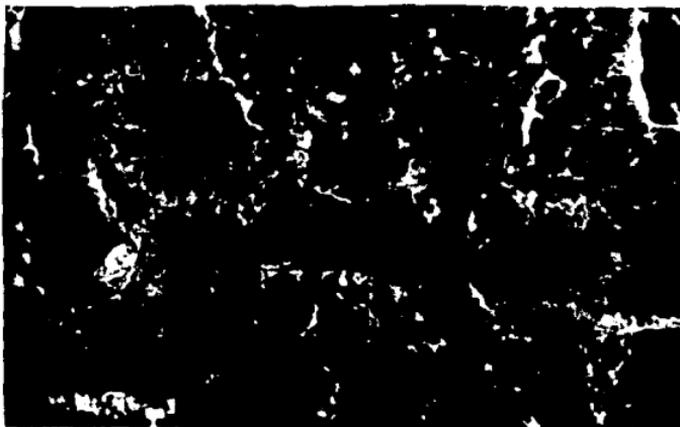


Esta muestra de hígado de rata tratada con AINES que nos sitúa al centro de un lobulillo, apreciamos la vena central (V), donde también observamos la mar cada reducción en el diámetro del hepatocito, lo que hace verse de un mayor calibre a los sinusoides hepáticos.

H-E 400 X

Figura: 25

DETALLE DEL HIGADO DE UN ANIMAL
TRATADO CON AINES



Este detalle del hígado, nos muestra como los hepatocitos han perdido su estructura y su afinidad tintorial basófila se ha reducido. Podemos apreciar también como los núcleos muestran cromatina condensada (C) y la pérdida de su forma esférica. Sugiriendo todo esto una inminente muerte celular.

H-E 1000 X

CAPITULO 6. - ESTADISTICA Y ANALISIS DE RESULTADOS

ESTADISTICA:

Para todos los resultados obtenidos tanto del estudio macroscópico como del estudio microscópico se realizaron pruebas estadísticas por medio de la Prueba de Hipótesis de Proporciones bilateral, a continuación se muestra un ejemplo de como se realizó dicha prueba estadística. (53).

1) DATOS :

Los datos se obtuvieron de 15 ID, provenientes de animales tratados con ibuprofén, de los cuales 9 presentaron afección es decir, $\bar{P} = \frac{9}{15} = 0.60$ (60%).

Donde : \bar{P} = Proporción de la muestra.

2) SUPOSICIONES :

La distribución muestral de p es aproximadamente normal, de acuerdo con el Teorema del Límite Central. Si H_0 es verdadera $P = 0.01$, el error estándar es

$$\sigma_P = \sqrt{\frac{Pq}{n}}$$

Donde: $P=0.01$ (porcentaje normal = Proporción Poblacional)

$q=0.99$

$n= 15$ (número de muestras)

NOTA: Se tomaron los valores del 1% como porcentaje normal (no afectados), para evitar primero la indeterminación, y segundo la posibilidad de que existiera al menos un animal enfermo.

3) HIPOTESIS :

$H_0 : P = 0.01$ (El porcentaje de afecciones encontradas en el ID no son debidas al ibuprofén)

$H_a : P \neq 0.01$ (El porcentaje de afecciones encontradas en el ID son debidas al ibuprofén)

4) ESTADISTICA DE PRUEBA :

$$Z = \frac{\bar{p} - q}{\sqrt{\frac{pq}{n}}}$$

Donde : $Z = Z_{\text{experimental}}$

$$Z_{\alpha/2} = Z_{\text{tablas}}$$

5) DISTRIBUCION DE LA ESTADISTICA DE PRUEBA :

Si la Hipótesis nula es verdadera, la estadística de prueba está distribuida normalmente.

6) REGLA DE DECISION :

Sea $\alpha = 0.05$. Los valores criticos de $Z_{\alpha/2}$ son (+/-) 1.96.

Se rechaza H_0 , si $Z_{\text{exp}} \notin (-1.96, 1.96)$

7) ESTADISTICA DE PRUEBA CALCULADA :

$$Z_{\text{exp}} = \frac{0.60 - 0.01}{\sqrt{\frac{(0.01)(0.99)}{15}}} = 22.96$$

Como $Z_{\text{exp}} = 22.96 \notin (-1.96, 1.96)$

8) DECISION ESTADISTICA :

Se rechaza la hipótesis nula (H_0), ya que 22.96

~~2~~ (-1.96, 1.96)

9) DECISION ADMINISTRATIVA :

Se concluye que el 60% de las afecciones encontradas en el
ID son debidas al Ibuprofén

ANALISIS DE RESULTADOS

De acuerdo a los resultados obtenidos se realizó el siguiente análisis:

Se presentaron transtornos GI, sobre todo en los lotes tratados con ketoprofén y Naproxén, presentandose anorexia, que dió como consecuencia una pérdida en el peso corporal y debilitamiento, estos transtornos además ocasionaron inflamación y malestar abdominal, provocando así una actividad motora pasiva, ya que el propio animal al sentir dolor, trata de permanecer quieto.

INTESTINO DELGADO :

Macroscópicamente las lesiones encontradas en los intestinos, como es el caso del debilitamiento de la pared y la presencia de fibrina en las asas intestinales, pudiendose corroborar con las observaciones al microscópio, ya que a nivel histológico, la mucosa y la submucosa mostraban también una marcada disminución en su grosor, afectando así la apariencia del intestino .

La disminución, y en algunos casos la destrucción, del ápice de la vellocidades, se debió a que las puntas de estas vellocidades están en mayor contacto con los fármacos , ocasionando así la erosión de las mismas.

Dado que la inflamación es un importante mecanismo de defensa y protección del organismo, las áreas de la mucosa que desarrollaron la reacción inflamatoria , confirman la presencia de una destrucción celular, la cual origina el advenimiento de células propias para la defensa. (S2)

La presencia de fibrina y membranas con eritrocitos en algunos órganos (ID, IG, Estómago), es indicativo de hemorragias debidas seguramente a que la lesión provocada por los fármacos, no solo erosionó las vellosidades, sino que llegó hasta la submucosa, la cual alberga plexos de grandes vasos sanguíneos.

ESTOMAGO :

A pesar de que los estómagos del lote tratado con Ibuprofén se mostró SCPA a nivel macroscópico, a nivel histológico si se observaron lesiones , aunque en menor grado que los otros 2 lotes tratados.

La presencia de queratina en algunas zonas del estómago se debió a que este albuminoide, constituyó una cubierta protectora la cual impide el paso de agua y protege el medio líquido de las células epiteliales. (49)

HIGADO :

Con respecto a las lesiones encontradas en el hígado , en especial la aparente reducción en el tamaño de éste órgano con respecto al lote Control, se puede comparar dicha observación con lo encontrado microscópicamente , ya que a este nivel , se observó también una aparente reducción en el tamaño del hepatocito, que después de realizar varias medidas de su tamaño con hepatocitos tratados con Naproxén y hepatocitos Control se encontró que si existe una diferencia significativa, resultando que dichas células tienen menor tamaño con respecto al lote control.

Por otra parte, se sabe que cuando el hígado es lesionado por alguna enfermedad , o por agentes externos como algunos fármacos (como en este caso), éste órgano (el mayor de la economía de todo el organismo), puede ser autorregenerable. En este estudio la presencia de núcleos fragmentados y las imágenes mitóticas observadas a nivel histológico, son datos sugestivos de una reproducción celular, reafirmandose con la observación de la presencia de cromatina condensada en los núcleos celulares, ya que como se sabe, cuando se observa cromatina condensada se está en la etapa de Profase de la división celular, es decir cuando existe una separación de cromosomas de cada par, para formarse las 2 células hijas.

Como se sabe, la necrosis inicia un proceso inflamatorio, es por esto que en algunas zonas del hígado se encontró el desarrollo de reacción inflamatoria. (51)

Por último las cicatrices fibrosas que se forman para regenerar las lesiones causadas , rompen la arquitectura de la célula hepática e interfieren con el flujo de sangre que va y viene al hígado. La mayor presión en el sistema Portal puede producir pérdida excesiva de líquidos en la cavidad abdominal (ascitis), de ahí la deshidratación y palidez que mostraban los órganos al realizar la disección de los animales tratados con Ketoprofén y Naproxén. (51,52)

CAPITULO 7.-CONCLUSIONES Y COMENTARIOS

CONCLUSIONES :

De acuerdo a la Prueba de Hipotesis por Proporciones realizada, los resultados muestran, que estadísticamente las lesiones obtenidas son debidas a los 3 farmacos empleados (IBUPROFEN, KETOPROFEN y NAPROXEN).

Se concluye también que de acuerdo a la severidad de las lesiones provocadas , el fármaco que presentó en menor grado las reacciones adversas fué el IBUPROFEN.

Las lesiones provocadas por el KETOPROFEN estadísticamente, no presentaron diferencias significativas con las lesiones provocadas por el NAPROXEN, por lo que podemos concluir que estos 2 fármacos presentaron las reacciones adversas más severas y en el mismo grado de severidad.

De acuerdo a la proporción de los efectos obsevados, concluimos que los órganos más afectados por los fármacos fueron en orden decreciente :

INTESTINO DELGADO	(70%)
INTESTINO GRUESO	(60%)
HIGADO	(55%)
ESTOMAGO	(50%)
RIÑON	(no significativos)

Las afecciones encontradas en riñón, no fueron significativas por lo que estadísticamente no pudimos demostrar que estos fármacos hayan causado daños a este nivel.

Por último se concluye que el estudio de los efectos de los fármacos, en especial de las reacciones adversas, es de suma importancia, ya que como se mostró en el presente trabajo, los fármacos estudiados, presentaron al menos una reacción adversa por lo que recomendamos que este tipo de estudios se tome en cuenta al momento de realizar una terapia con este tipo de medicamentos.

COMENTARIOS :

Como se pudo observar en el presente trabajo, el estudio de las acciones de los fármacos y en especial de las reacciones adversas, es de suma importancia, es por esto que es transcendental, que este tipo de investigaciones se realicen con más frecuencia y profundidad.

Para el caso exclusivo de este trabajo, nosotros propondríamos, que se continuara la investigación, sobre todo con muestras histopatológicas de hígado, ya que en éste órgano se encontraron datos muy interesantes que sugieren ser estudiados.

Otra posibilidad es la de realizar la misma inducción pero muestrear el efecto de los fármacos mediante pruebas de Laboratorio, esto es, hacer determinaciones de funcionamiento hepático (enzimas hepáticas), funcionamiento renal, pruebas de coagulación, tiempo de protrombina , etc. para tener un estudio realmente completo acerca de la acción farmacológica de este tipo de fármacos.

A pesar de que en nuestro trabajo no pudimos asegurar, la presencia de lesiones en Rifón, no descartamos la posibilidad que en trabajos posteriores, si se logre demostrar su existencia.

También es importante poner en consideración el hecho de que existe relativamente poca información tanto bibliográfica como hemerográfica, para consultar acerca de este tipo de temas, esto es indicativo de lo inexplorado que está este campo de estudio, esto es otro punto más a favor, que se tiene, para que se apoye al Q.F.B., en la investigación y desarrollo de nuevos tópicos dentro del área de Farmacia Hospitalaria.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Katzung, Farmacología Básica y Clínica, 4a.ed.,
El Manual Moderno, México 1991, pag.: 438-57.
- (2) Craig, Farmacología Médica,
Interamericana, México 1985, pag.: 579-88.
- (3) Pullar T, et al, 'Patterns of out-patients non-esteroidal
anti-inflammatory drug prescribing in two teaching hospital
rheumatology units-implications for post-marketing
surveillance', J.Clin Pharm Therap.1990;15:267-72.
- (4) Halvorsen L, Hilli S, 'Gastrotopic observations following
aspirina and naproxeno sodium administration',
J.Clin Pharmacol 1981;21:23-7
- (5) Genaro A, Reminton Farmacia, tomo II, 17a.ed.
Panamericana, Argentina 1987, pag.: 1517-26.
- (6) Litter, M, Farmacología Experimental y Clínica, 6a.ed.
El Ateneo, Argentina 1983, pag.: 1364-6, 1396-1402.
- (7) Prensa Médica Mexicana, Medicamentos Nuevos,
México 1969, pag.: 184-9.
- (8) Bevan, Fundamentos de Farmacología, 2a.ed.,
Interamericana, México 1982, pag.: 62-89.
- (9) Gualde N, 'La reacción inflamatoria: una reacción agresiva'
Mundo Científico, 1986;6(6):34-40

- (10) Ainsa B, Miquel S, Reacciones adversas de los medicamentos y enfermedades iatrogenas, Toray, España 1980. pag: 2-10, 15-30.
- (11) Ford S, Drugs of Today, 1984;20(4):175-86.
- (12) Van de Stadl K, Neth J. Med., 1882;25(1):45-8
- (13) Moncada S, in 'The Pharmacological Basis of Therapeutics', 6a.ed., Goodman and Gilman (Eds), Macmillan, USA 1980, pag.: 668-81.
- (14) Simon L, Mills S, N.Engl J. Med. patr. 1:1980;302(21):1179-85
- (15) Gerschman R, Science 1954;119:623
- (16) Hochberg MC, 'Salds:Patterns of usage and side efects', Hospital Practice 1988;15:167-74.
- (17) Hawley GG, Diccionario de Química y Productos Químicos, Omega, España 1975. pag: 45-6, 67-8, 101-2.
- (18) Kendall MJ, et al, 'A pharmacokinetic comparison of ibuprofen sustained released tablets given to young and elderly patients', J.Clin Pharm TTher 1990;15:35-40.
- (19) Loebl S, et al, Manual de Farmacología, Limusa, México 1986, pag.: 36-50, 448-53.
- (20) Martindale, The Extra Pharmacopea, 29th.ed, USA 1989, pag.: 20-1.
- (21) The Merck Index, 10th.ed., USA 1983, pag.: 712.
- (22) Guía Profesional de Medicamentos, El Manual Moderno, México 1987, pag: 67-72.
- (23) Sahntel BP, et al, 'Ibuprofeno y paracetamol en el alivio del dolor por episiotomia', J.Clin Pharmacol 1989;26(6):550-3

- (24) Frame JW, et al, 'A comparison of ibuprofen and dihydrocaine in relieving pain following wisdom and removal', Br. Dent J. 1989;166:201.
- (25) Cancino-León A, 'Estudio comparativo de tres anti-inflamatorios no esteroides en la enfermedad articular degenerativa', Investigación Médica Internacional 367:23-8
- (26) Christensen M, Dennis S, 'Ibuprofen piconol hydrolysis in vitro in plasma whole blood and serum using different anticoagulants', J.Pharm.Sci. 1991;16(1).
- (27) Farbes JA, et al, Pharmacotherapy 1989;4:389.
- (28) Raboun T, Michel G, J. of Dentistry for Children, march-april 23:5-8
- (29) Castro-González F, 'Estudio comparativo del efecto analgésico', Compendio de Investigación Clínica Latinoamericana 1986:VI(2):45-8
- (30) Cadwell JR, et al, 'Ketoprofen versus indometacin in patients with rheumatoid arthritis: A multicenter double blind comparative study', J. Rheumatol. 1989;5:134-8
- (31) Cooper SA, et al, 'Comparison of ketoprofen, ibuprofen and placebo in a dental surgery pain model', Advances in Therapy 1988;5:43-53.
- (32) Schmitt M, Guentert TM, 'Biopharmaceutical evaluation of ketoprofen following' J.Pharm.Sci. 1990;79(7):143-8
- (33) Jamaly F, et al, 'Ketoprofen pharmacokinetics in humans: Evidence of enantiomeric inversion and lack of interaction', J.Pharm.Sci 1990;79(5):765-9.

- (34) Chi CH, Jan W, 'Anti-inflammatory activity of ketoprofen gel on carrageenan-induced paw edema in rats'
J. Pharm Sci 1990;79(11):234-7
- (35) Peswani KS, Laila K, 'Naproxen parenteral formulation studies', J. of Parenteral Formulation Sciences and Technology 1990;44(6):336-42.
- (36) Rosenstein E, et al, Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, 3a. ed., Ed. P.L. México 1990. pag: 47-8, 61-2.
- (37) Ismail FA, et al, 'Disease and drug-induced changes in naproxen binding to plasma', Drug Development and Industrial Pharmacy 123:4 (5):34-6
- (38) Levy M, et al, 'Hospital admissions due to adverse drug reactions: A comparative study from Jerusalem and Berlin'
Europ J. Clin Pharmacol 1980;170:25-31.
- (39) Lawson DH, et al, Clinical Pharmacy and Hospital Drug Management, London Chapman Hall, Gran Bretaña 1982, pag.: 211-237
- (40) Haffener CA, Main A, 'Adverse drug reactions and elderly'
J. Clin Pharm. and Ther. 1990;15:77-9
- (41) Cho CH, Ogle CW, 'Paracetamol potentiates stress induced gastric ulceration in rats', J. Pharm. Pharmacol 1990; 6:106-8
- (42) Wang JY, et al, 'Delayed healing of acetic acid-induced gastric ulcers in rats by indomethacin',
Gastroenterology 1989;96:392-402

- (43) Wesley GC, et al, Farmacología Clínica 12a.ed., Panamericana, México 1990, pag.: 50-68
- (44) Kallis SG, 'Drug usage in the elderly principles' The Australian Journal of Pharmacy 1989:70:684-7
- (45) Thirsa K, 'Incidence of Adverse reactions in elderly hospital patients', The Australian Journal of Pharmacy 1979:10:220
- (46) Kalis DJ, 'Development of one adverse drug reaction reporting program self-study module for nursing personnel' Hospital Pharmacy 190:25:143-52:220-1
- (47) Kot T, 'Cost of adverse drug reactions', The Australian Journal of Pharmacy 1989:70:608
- (48) Naranjo P, Farmacología, Prensa Médica Mexicana, México 1968, pag.:3-20.
- (49) Ham A, Tratado de Histología, 3a.ed., Interamericana, México 1961, pag.: 5-11
- (50) Geneser F, Atlas en Color de Histología, Panamericana, España 1990, pag.:35-50.
- (51) Jacob WS, Anatomía y Fisiología Humana, 4a.ed., Interamericana, México 1982, pag.:480-96
- (52) Guyton CA, Tratado de Fisiología Médica, 5a.ed., Interamericana, México 1977, pag.: 846-74
- (53) Daniel WW, Bioestadística, Limusa, México 1979, pag.: 180-1
- (54) Testa, Bernard. Drug Metabolism Chemical and Biochemical Aspects. Vol 4. Cap. 2.1. Marciil Dekker Inc.E.U.A. 1976.
- (55) Clark.W.Goth Farmacología Clínica 12a. edición. Panamericana, México 1990