



Universidad Nacional Autónoma
de México

Facultad de Estudios Superiores
CUAUTITLÁN



46
20/02

**“REVISION BIBLIOGRAFICA DE LAS REACCIONES
ADVERSAS DE LOS FARMACOS ANALGESICOS”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A**

MA. DE JESUS LUCILA PAREDES ALVA

Asesor: Q.F.B. MA. EUGENIA R. POSADA GALARZA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México

1994



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR

DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES, N. A. M.

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN

ASUNTO: VOTOS APROBATORIO



Departamento de
Exámenes Profesionales

DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:

« Revisión Bibliográfica de los Reacciones Adversas de los
Fármacos Anticancerígenos »

que presenta la pasante: Marta de Jesús Lucila Paredes Alva,
con número de cuenta: 3139741-5 para obtener el TITULO de:
Química Farmacéutica Biológica.

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuatitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 9 de Diciembre de 199 3

PRESIDENTE

L. R. P. Elizabeth G. Peris García

VOCAL

M. en C. Juana Martínez Aguilar

SECRETARIO

L. R. M. Eugenio R. Posada Galarza

PRIMER SUPLENTE

L. R. E. Virginia Olivia Arellano

SEGUNDO SUPLENTE

L. R. E. Lidia Raquel Trujano

DEDICATORIA.

A mis padres Lucila Alva y Jesús Paredes por su apoyo, esfuerzos, paciencia, sacrificios para que pudiera tener una profesión y aún más hacerme una persona de bien.

Mil Gracias.

A mis hermanos Alejandro y Rubén por la ayuda prestada, esperando que triunfen en todo lo que se propongan.

A mi compañero Javier Aguilar por su cooperación, amor, y apoyo en todo momento.

AGRADECIMIENTOS.

A la profesora Q.F.B. Ma. Eugenia R. Posada
Galarza por su paciencia y tiempo invertido
en la elaboración de este trabajo.

A los miembros del jurado:

Q.F.B. Elizabeth G. Toriz García.

M. en C. Luisa Martínez Aguilar.

Q.F.B. Virginia Oliva Arellano

Q.F.B. Lidia Rangel Trujano

por las observaciones hechas al presente
trabajo.

INDICE

	Página
RESUMEN.....	i
LISTA DE CUADROS Y TABLAS.....	ii
LISTA DE FIGURAS Y DIAGRAMAS.....	ii
I. INTRODUCCION.....	1
II. OBJETIVO.....	4
III. GENERALIDADES.....	5
III.1. Definiciones.....	5
III.2. Clasificación de las Reacciones Adversas y su Importancia en la Clínica.....	6
III.3. Fisiología Normal del Sistema Hipotalámico (Aspectos Relacionados con el Dolor).....	8
III.4. Clasificación del Dolor a Nivel Clínico....	14
III.5. Importancia de los Analgésicos a Nivel Clí- nico.....	15
III.6. Farmacología de los Analgésicos.....	16
III.6.1. Definición de Analgésico.....	16
III.6.2. Clasificación.....	16
III.6.3. Descripción Farmacológica de Los Hipnoanalgésicos.....	19
III.6.3.1. Alcaloides del Opio....	19
III.6.3.2. Sintéticos.....	25
III.6.4. Descripción Farmacológica de los Analgésicos Antipiréticos.....	42
III.6.4.1. Salicilatos.....	42

III.6.4.2. No Salicilatos.....	53
IV. REACCIONES ADVERSAS.....	68
IV.1. Alcaloides del Opio.....	68
IV.2. Sintéticos.....	78
IV.3. Salicilatos.....	86
IV.4. No Salicilatos.....	92
V. CUADRO RESUMEN.....	120
VI. DISCUSION.....	130
VII. CONCLUSIONES.....	144
VIII. RECOMENDACIONES.....	145
APENDICE. No. 1 FARMACOS ANALGESICOS (PRESENTA-- CIONES FARMACEUTICAS)......	147
APENDICE. No. 2 PROPIEDADES FISICOQUIMICAS DE LOS FARMACOS ANALGESICOS.....	157
IX. REFERENCIAS.....	165

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo es: Llevar a cabo la Investigación Bibliográfica y Clasificación de las reacciones adversas producidas por los fármacos analgésicos.

Dentro de la revisión, se incluyen los siguientes aspectos:

La expresión efecto secundario según la nomenclatura internacional es reservado para los efectos ya sean nocivos o beneficios que se producen de la propia acción terapéutica. Aunque mucha gente la suele utilizar como sinónimo de reacción adversa, aunque esta última se refiere únicamente a los efectos nocivos que acompañan a la acción terapéutica.

El efecto tóxico se refiere a la respuesta que da el organismo después de la ingestión de altas dosis de un medicamento o sustancias venenosas.

Por otra parte la contraindicación se entiende como cualquier estado o condición, especialmente en una enfermedad que hace que no se incluya un fármaco determinado en un tratamiento ya que puede ser perjudicial, inadecuado o nocivo para el paciente.

Ahora hablaremos de la clasificación de las reacciones adversas; haciendo incapié en que las reacciones adversas que se recopilamos para cada uno de los analgésicos se ordenó según la clasificación de Plutarco Naranjo [114], la cual reúne características tales que la hacen ser una clasificación completa sin dejar de mencionar la clasificación actual, dictada por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

El dolor es un síntoma que se manifiesta por una sensación física

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo es: Llevar a cabo la Investigación Bibliográfica y Clasificación de las reacciones adversas producidas por los fármacos analgésicos.

Dentro de la revisión, se incluyen los siguientes aspectos:

La expresión efecto secundario según la nomenclatura internacional es reservado para los efectos ya sean nocivos o beneficios que se producen de la propia acción terapéutica. Aunque mucha gente la suele utilizar como sinónimo de reacción adversa, aunque esta última se refiere únicamente a los efectos nocivos que acompañan a la acción terapéutica.

El efecto tóxico se refiere a la respuesta que da el organismo después de la ingestión de altas dosis de un medicamento o sustancias venenosas.

Por otra parte la contraindicación se entiende como cualquier estado o condición, especialmente en una enfermedad que hace que no se incluya un fármaco determinado en un tratamiento ya que puede ser perjudicial, inadecuado o nocivo para el paciente.

Ahora hablaremos de la clasificación de las reacciones adversas; haciendo incapié en que las reacciones adversas que se recopilieron para cada uno de los analgésicos se ordenó según la clasificación de Plutarco Naranjo [114], la cual reúne características tales que la hacen ser una clasificación completa sin dejar de mencionar la clasificación actual, dictada por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

El dolor es un síntoma que se manifiesta por una sensación física

desagradable y localizada; provocada por múltiples estímulos que, conducidos por las vías nerviosas específicas, llegan a la corteza cerebral, donde se hace conciente tal sensación.

Los fármacos analgésicos son aquellas sustancias que tienen la propiedad de suprimir el dolor al actuar directamente sobre el SNC deprimiendo los centros correspondientes sin producir embotamiento de la conciencia.

Los analgésicos se clasifican en dos grandes grupos:

Hipnoanalgésicos

Alcaloides del Opio.

Compuestos Sintéticos.

Analgésicos

Antipiréticos.

Salicilatos.

No Salicilatos o AAANE.

A la forma en que estos fármacos alivian el dolor, se le conoce como mecanismo de acción y este es diferente para cada uno de los dos grupos que conforman a los fármacos analgésicos.

Hipnoanalgésicos. (Mec. de acción).

Este se da por medio de la unión del fármaco a receptores cerebrales principalmente del tipo y

Analgésicos Antipiréticos. (Mec. de acción).

Este se da por medio de la inhibición de la síntesis y liberación de las prostaglandinas.

Clinicamente, la frecuencia de uso de los analgésicos es muy grande, lo que varia dependiendo del servicio que se trate, por lo que la frecuencia de las reacciones adversas por éstos también se reporta alta () por ello, el interés que existe en el conocimiento de las diferentes reacciones adversas, con la finalidad de conjuntar la información y poder prever su presencia en aquellos pacientes que hacen uso de este tipo de fármacos, sea en terapia o sin haber recibido prescripción (p. ej. aspirina). De todo lo anterior se concluyó:

- 1.- Todos los fármacos analgésicos producen reacciones adversas en menor o mayor grado.
- 2.- Las reacciones adversas más peligrosas producidas por los Hipnoanalgésicos son: depresión respiratoria, adicción y tolerancia analgésica.
- 3.- Las reacciones adversas más peligrosas producidas por los Analgésicos Antipiréticos son: daños gastrointestinales, daño renal, daño hepático y hemorragias.
- 4.- Los factores que incrementan el riesgo de desarrollar estas reacciones son: dosis, frecuencia de uso y periodos prolongados de uso.
- 5.- Los estados patológicos que aumentan el riesgo de desarrollar estas reacciones son: daño en riñones e hígado ya que son los órganos de desactivación y excreción de todos los fármacos.

Cumplíndose con esto, los objetivos marcados al inicio de esta investigación.

Así mismo se proponen algunas recomendaciones, así como un folleto

de información al paciente sobre el uso de estos fármacos con la idea de crear conciencia. al mismo tiempo de informar, sobre los efectos farmacológicos, de los analgésicos.

Las recomendaciones son:

1.- Investigar como influyen el resto de los factores mencionados sobre el desarrollo de las reacciones adversas.

2.- Ya que es difícil restringir la venta de los analgésicos antipiréticos; que éstos sean consumidos de forma ocasional y no aumentar la dosis, ya sea la que prescribió el médico o la que indica la presentación farmacéutica.

3.- Poner leyendas o etiquetas de advertencia en las formas farmacéuticas que indiquen la reacción adversa más frecuente y peligrosa que se produce cuando se utiliza durante largo tiempo y/o dosis elevadas.

4.- Que se informe, en caso de que se presenten reacciones adversas ya sea a su médico, al organismo responsable (Secretaría de Salud), o bien a la misma industria farmacéutica, con la finalidad de que se tome en cuenta, ya sea para estudios de frecuencia; investigación más profunda del fármaco y para difundir la información y evitar así que se vuelva a presentar.

5.- Que el médico al prescribir y el público al ingerir el fármaco no olviden que aunque son muy poco frecuentes las reacciones de hipersensibilidad, estas suceden y en ocasiones provocan la muerte.

6.- Que se pudiera difundir las reacciones adversas no solo de los analgésicos sino también del resto de los fármacos que tienen una acción terapéutica, por medio de folletos de información.

Lista de Tablas y Cuadros.

Tablas.		Pag.
1	Números de Unidades de Anal-- gésicos usados en el INP.....	2

Cuadros.

1	Clasificación Química del 1er. Grupo de Analgésicos.....	17
2	Clasificación Química del 2do. Grupo de Analgésicos.....	18

Lista de Figuras y Diagramas.

Figura.		Pag.
1	Representación de la Transmi- sión del Dolor al Cerebro....	13
2	Efecto Antiplaquetario de los Salicilatos y los AAANE.....	47

Diagramas

Pag.

1 Inhibición de los Salicilatos
y los AAANE sobre la Síntesis
de Prostaglandinas.....

45

ABREVIATURAS.

AAANE. - Analgésicos Antipiréticos Antiinflamatorios No
Esteroides.

ADP. - Adenosindifosfato.

AMPc. - Monofosfato Cíclico de 3',5'-adenosina.

ASA. - Acido Acetilsalicílico.

ATP. - Adenosintrifosfato.

BUN. - Nitrogeno Ureico en sangre.

CD₄. - Linfocitos T Helper.

CTD. - Desordenes del Tejido Conectivo.

DH. - Dermatitis Herpetiforme.

DNA. - Acido Desoxirribonucleico.

EEG. - Electroencefalograma.

OC. - Fibrosis Cística.

GCH. - Gonadotropina Coriónica Humana.

GH. - Hormona del Crecimiento.

GGPD. - Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.

GMPC. - Monofosfato cíclico de Guanosina.

Grag. - Grageas.

HETE. - Acido 5-hidroperoxicoicosatetraenoico.

HIV (+). - Virus de la Inmunodeficiencia Humana positivo.

IFN- α . - Interferón α .

IgE. - Inmunoglobulina E.

IgG. - Inmunoglobulina G.

INP. - Instituto Nacional de Pediatría.

Iny. - Inyección.

LH. - Hormona Luteinizante.
MAO. - Monoaminoxidasa.
OCD. - Desorden Compulsivo Obsesivo.
-OH. - Grupo Hidroxilo.
O²⁻. - Peróxido.
PBMC (PMN). - Células Polimorfonucleares.
PDA. - Ductos Arteriosos Obstruidos.
PGD-2. - Prostaglandina de la Serie D.
PGE-2. - Prostaglandina de la Serie E.
PGF-2. - Prostaglandina de la Serie F.
PGG-2. - Prostaglandina de la Serie G.
PGH-2. - Prostaglandina de la Serie H.
PPP. - Púrpura Progresiva Pigmentaria.
SGOT. - Transaminasa Glutamicooxalacética.
SGPT. - Transaminasa Glutamicopirúvica.
Soln. - Solución.
SNC. - Sistema Nervioso Central.
T₃. - Triyodotironina.
T₄. - Tiroxina.
Tab. - Tableta.
TX2. - Tromboxanosintetasa.
TXA-2. - Tromboxano A₂.
UV-A. - Rayos Ultravioleta Tipo A.
UV-B. - Rayos Ultravioleta Tipo b.

I.- INTRODUCCION.

1

El dolor es un síntoma que se manifiesta por una sensación física desagradable y localizada, provocada por múltiples estímulos que, conducidos por las vías nerviosas específicas, llegan a la corteza cerebral, donde se hace consciente tal sensación. [39].

El dolor es un mecanismo protector del cuerpo; se produce cuando un tejido es lesionado, y obliga al individuo a reaccionar de forma refleja para suprimir ese estímulo doloroso. [65].

Los fármacos analgésicos como la aspirina, mitigan el dolor ligero de diversas causas, incluyendo algunas dolencias muy comunes (cefalea tensional, dolores articulares y de los músculos, malestares de las infecciones virales, etc.), además de disminuir la temperatura corporal y reducir la inflamación de la artritis reumatoidea y de la fiebre reumática. [80].

Los fármacos denominados hipnoanalgésicos como la morfina y sus derivados mitigan el dolor profundo y visceral como espasmos de la musculatura lisa, cólico biliar, cólico renal, etc. Pero tienen el inconveniente de producir adicción. [90].

El uso de este tipo de fármacos pueden producir una serie de alteraciones en el organismo, que pueden causar tanto o más daño que la misma enfermedad y a las cuales se les conoce como reacciones adversas o efectos secundarios. [114].

Actualmente, el uso de los analgésicos está ampliamente difundido no sólo a nivel hospitalario, sino también a nivel casero, en donde estos productos se adquieren sin una receta médica y que pueden disimular los síntomas de la enfermedad; además de producir

alteraciones en los estudios de laboratorio e interferir la acción ²
de otros productos. (139).

En nuestro país no existen estudios o estadísticas sobre las cantidades vendidas de estos productos por farmacias privadas y hospitalarias, por lo que tal vez, no se alcance a visualizar el gran consumo que existe de los mismos.

Un claro ejemplo de que tan necesarios son para los diferentes servicios de un hospital y a su vez las cantidades que se utilizan se observan en la Tabla No. 1 ésta fue obtenida de la farmacia del Instituto Nacional de Pediatría (I.N.P.). (123).

Tabla No. 1. Números de unidades de analgésicos usados en el INP.

Analgésicos	Unidades utilizadas por Servicio ^m					
	I	II	III	IV	V	VI
Servicios.						
Aspirina (Tab.).	31	28	234	16	17	3585
Acetaminofen (Tab.).	138	91	73	34	8	
Dipirona (Soln.).	29	17	8	16	20	
" (Iny. 0.1 mg)	258	409	315	296	208	
" (Grag.).	33	81	84	55	64	
Nalbufina (Iny.).	81	39	41	36	300	
Naproxen (Tab.).	2	44	34	31	22	
Ac. Mefenámico (Tab.).	63	234	32	44	39	

^m dosis unitarias.

I.- Urgencias.

II.- Infectología.

III.- Medicina Interna.

IV. - Cirugia General.

3

V. - Terapia Intensiva.

VI. - Unidades totales por mes.

II- OBJETIVO:

Agrupar las reacciones adversas por los fármacos analgésicos mediante una investigación bibliográfica.

III.- GENERALIDADES.

III.1- DEFINICIONES.

Con la finalidad de manejar el mismo lenguaje a lo largo del trabajo, aquí se anotan las definiciones de términos parecidos o relacionados en farmacología lo que dará una idea más clara y precisa del tema a tratar.

Según la nomenclatura internacional la expresión efecto secundario es reservado para los efectos ya sean nocivos o benéficos que se producen después de la propia acción terapéutica. Aunque mucha gente la suele utilizar como un sinónimo de reacción adversa, aunque esta última se refiere únicamente a los efectos nocivos que acompañan a la acción terapéutica.[186].

Otros términos que también están relacionados con las reacciones adversas son : contraindicación y efecto tóxico.

La contraindicación es cualquier estado o condición, especialmente en una enfermedad, que hace que no se pueda llevar a cabo una norma determinada de un tratamiento ya que puede ser perjudicial, inadecuada o nociva para el paciente.[33]. Mientras que el efecto tóxico se refiere a la respuesta que da el organismo después de una ingestión de altas dosis de un medicamento o sustancias venenosas.[9].

De lo anteriormente dicho, se desprende que estas definiciones no solo son importantes sino necesarias para evitar posibles confusiones en la consulta del presente trabajo.

III.2.- CLASIFICACION DE LAS REACCIONES ADVERSAS Y SU IMPORTANCIA ⁶
EN LA CLINICA.

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

Grupo I.

Reacciones de Tipo Tóxico.

-Reacciones por intoxicación.

-Reacciones idiosincráticas.

Grupo II.

Efectos Colaterales o Secundarios.

-Un mismo efecto producido por distintas drogas.

-Efectos producidos por un mismo grupo farmacodinámico.

Grupo III.

Reacciones por Distorsión del Metabolismo Normal.

-Por alteraciones enzimáticas.

-Por deficiencias inducidas.

Grupo IV.

Reacciones por Acostumbramiento.

-Hábito [dependencia psiquica].

-Adicción [dependencia física].

Grupo V.

Reacciones por Sensibilización.

-Reacciones alérgicas.

a) Reacciones de tipo inmediato.

b) Reacciones de tipo tardío.

-Reacciones anafilácticas.

-Trastornos alérgicos por liberación de histamina.

Grupo VI.

Reacciones Fotoinducidas.

-Fenómenos fototóxicos.

-Fotosensibilización.

Grupo VII.

Reacciones Teratógenas o Embriotóxicas.

-Efectos teratógenos.

-Toxicidad embriotrópica.

-Toxicidad neonatal.

-Toxicidad selectiva del recién nacido. [114].

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las reacciones adversas generalmente se clasifican como:

Leve.- No necesita antídoto, tratamiento o prolongación de la hospitalización.

Moderada.- Requiere de cambio en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente requiere la suspensión del medicamento causante de la reacción.

Grave.- Constituye una amenaza para la vida del paciente, requiriendo la suspensión del medicamento causante de la reacción y la administración de un tratamiento específico para la reacción adversa.

Letal.- Contribuye directa o indirectamente a la muerte del

paciente. [115].

8

En esta investigación la clasificación de las reacciones adversas se hizo de acuerdo con la 1a. clasificación por considerarse más completa y específica en la descripción de los efectos secundarios producidos por los fármacos analgésicos.

A nivel clínico es de suma importancia conocer los diferentes tipos de reacciones adversas que se pueden presentar en el organismo de un individuo, por la administración de cualquier fármaco, ya que éstas pueden causar tanto o más daño que la propia enfermedad.

Aquí cabe mencionar que aunque el Q.F.B. no participa directamente en la prescripción de los medicamentos, sí tiene la capacidad y el conocimiento para sugerir y colaborar en la terapia en conjunto con el médico, para seleccionar el medicamento más adecuado y que las reacciones adversas que se puedan presentar sean mínimas.

III.3.- FISIOLOGIA NORMAL DEL SISTEMA HIPOTALAMICO.

9

ASPECTOS FISIOLÓGICOS RELACIONADOS CON EL DOLOR. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SISTEMA HIPOTALAMICO)

El conocimiento por parte del hombre, en su medio ambiente, es posible gracias al funcionamiento integrado del sistema nervioso. La unidad básica del sistema nervioso es la neurona, o célula nerviosa, que conduce el impulso eléctrico de una parte del cuerpo a otra. Las neuronas tienen dos tipos de prolongaciones: axones y dendritas; el axón transporta impulsos nerviosos que se alejan del cuerpo celular, las dendritas son proyecciones que llevan impulsos hacia el cuerpo celular.

Hay tres tipos de neuronas que entran en la formación de las vías nerviosas. Las neuronas sensitivas, o aferentes, conducen impulsos desde la piel u otro órgano sensitivo hacia la médula espinal y el cerebro.

Las neuronas motoras, o eferentes, transportan impulsos, que salen del cerebro y médula espinal, hacia los músculos y glándulas. Las neuronas internunciales (intercaladas) conducen impulsos de las neuronas aferentes hacia las eferentes, formando cadenas en las vías neurales o situándose por completo dentro del sistema nervioso central. [76].

Sistema Espinalámico.

La mayoría de los expertos en anatomía dividen la vía espinalámica en tres trayectos diferentes:

- a) El haz espinotalámico ventral.
- b) El haz espinotalámico lateral.
- c) El haz espinoreticular.

Estas tres vías se superponen mucho, y siguen en forma difusa por todos los cuadrantes anterolaterales de los cordones blancos de la médula.

Haz Espinotalámico Ventral.- La mayor parte de las fibras espinotalámicas situadas aquí corresponden a los sentidos del tacto. Las fibras de estas neuronas se decusan (comisura anterior) y pasan al cordón anterior del lado opuesto, donde forma el haz espinotalámico ventral que asciende directamente hasta el tálamo, el haz espinotalámico ventral termina principalmente en las áreas reticulares del bulbo o del mesencefalo.

Haz Espinotalámico Lateral.- Cuando entran a la médula por las raíces posteriores, las fibras del dolor y temperatura ascienden por el fascículo de Lissauer durante uno de los tres segmentos, terminando luego en la sustancia gris del asta posterior. Las fibras del haz espinotalámico lateral son principalmente A o del tipo C.

Haz Espinoreticular.- Otras fibras se originan en las astas posteriores de la médula junto con las fibras de estas dos que acabamos de mencionar, pero nunca prosiguen lejos, estas fibras acaban en la sustancia reticular de las áreas bulbares mesencefálicas. Las fibras de este haz probablemente sean todas del tipo C y destinadas total o casi totalmente a la transmisión de señales dolorosas. [55].

El haz espinotalámico representa un tipo más simple de transmisión que el sistema del cordón posterior. Sin embargo hay que tener presente que algunos tipos de sensaciones sólo son transmitidas por el haz espinotalámico incluyendo las del dolor, térmicas y sexuales. [55].

Las vías aferentes a través de las cuales se conducen las informaciones procedentes de noxas dolorosas hacia el Sistema Nervioso Central, se inicia en los receptores específicos localizados en el extremo de cada neurona, generalmente en la periferia y sustancia gelatinosa. Los estímulos dolorosos se conducen primero hacia el lado opuesto de la neurona y se transmiten a través de las vías espinotalámicas hacia las estructuras cerebrales. En el ámbito del tronco cerebral, las informaciones dolorosas alcanzan la formación reticular, partiendo desde la conducción espinotalámica. [174].

Los estímulos nociceptivos transmitidos a través de las vías reticuloespinales, son conducidos en el ámbito de la médula espinal gris periacueductal por unas fibras de flujo inhibitorio con puntos de ataque en las vías espinotalámicas y en los reflejos de retiro polisinápticos. [174].

El recorrido de las informaciones nociceptivas empieza en los citados núcleos talámicos y sigue hacia el « gyrus post-centralis » de la corteza cerebral gris. Allí se localiza el dolor en el sistema sensorial específico de proyección. La actividad del cerebro se modula desde el talámo o el « gyrus postcentralis » a

través de sistemas de proyección difusos o inespecíficos. Las vías ¹²
de este sistema terminan en parte en el lóbulo frontal el cual se
relaciona con la primera persona del dolor, es decir con el sujeto
en cuya conciencia aparece algún tipo de dolor. [174].

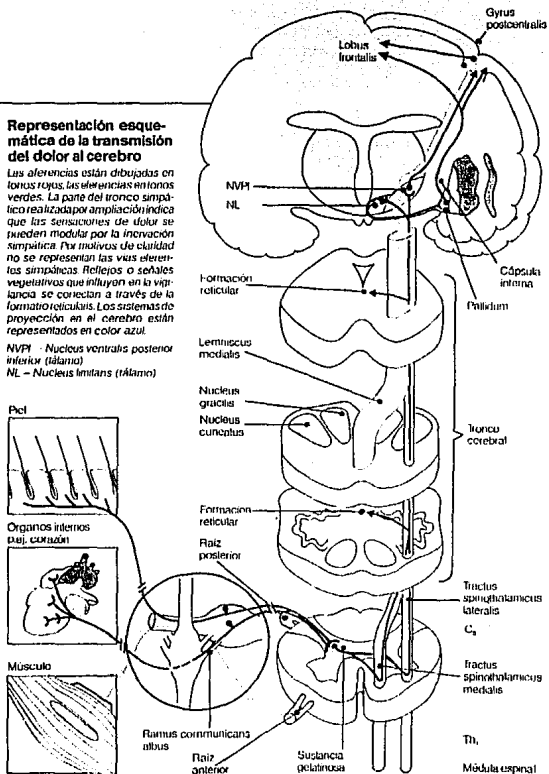
La figura No. 1 muestra la Transmisión del dolor anteriormente
descrita.

Representación de la Transmisión del Dolor al Cerebro. (1741).

Representación esquemática de la transmisión del dolor al cerebro

Las aferencias están dibujadas en tonos rojos, las eferencias en tonos verdes. La parte del tronco simpático señalada por amplificación indica que las sensaciones de dolor se pueden modular por la inervación simpática. *Px* molivus de claridad no se representan las vias eferentes simpáticas. Reflejos o señales vegetativas que influyen en la vigilancia se conectan a través de la formación reticular. Los sistemas de proyección en el cerebro están representados en color azul.

NVP1 - Nucleus ventralis posterior inferior (tálamo)
 NL - Nucleus limitans (tálamo)



III.4.- CLASIFICACION DEL DOLOR A NIVEL CLINICO.

14

El dolor es un sintoma que se manifiesta por una sensación física desagradable y localizada, provocada por múltiples estímulos que, conducidos por las vías nerviosas específicas, llegan a la corteza cerebral, donde se hace consciente tal sensación. (65).

Finalidad del Dolor.- El dolor es un mecanismo protector del cuerpo; se produce siempre que un tejido es lesionado, y obliga al individuo a reaccionar en forma refleja para suprimir ese estímulo doloroso. (39).

CLASIFICACION DEL DOLOR.

El dolor se ha clasificado en tres tipos diferentes:

- Dolor Punzante.- Se percibe cuando se pincha la piel con una aguja, o cuando se corta con un cuchillo. También se percibe muchas veces cuando una zona amplia de la piel es irritada en forma difusa, pero intensa.

- Dolor Quemante.- Como lo dice su nombre, es el tipo de dolor que se experimenta al quemarse la piel. Puede ser intensísimo, y es la variedad de dolor que hace sufrir más.

- Dolor Continuo.- De ordinario no se percibe en la superficie del cuerpo; se trata de un dolor profundo que causa grados diversos de molestia. El dolor continuo de poca intensidad, en zonas amplias de la economía puede sumarse constituyendo a veces una sensación muy desagradable. (39).

III.5.- IMPORTANCIA DE LOS ANALGESICOS A NIVEL CLINICO.

15

Actualmente, los analgésicos tienen gran importancia a nivel clínico ya que mitigan las dos principales clases de dolor: el superficial (o sea que afecta la piel), y el profundo.

Para el dolor superficial generalmente se utilizan los salicilatos y sus derivados, que además de mitigar el dolor también son antipiréticos y antiinflamatorios.

Para el dolor profundo se utiliza la morfina y sus derivados, los cuales son sumamente efectivos aunque tienen la desventaja de producir adicción.

III.6.- FARMACOLOGIA DE LOS ANALGESICOS.

16

III.6.1.- DEFINICION DE ANALGESICO.

Los fármacos analgésicos son aquellas sustancias que tienen la propiedad de suprimir el dolor al actuar directamente sobre el sistema nervioso central deprimiendo los centros correspondientes sin producir embotamiento de la conciencia. [99].

III.6.2.- CLASIFICACION.

Los analgésicos se clasifican en dos grupos :

1.- Los hipnoanalgésicos: Que provocan sueño y que por lo general producen farmacodependencia. Estos a su vez se dividen en:

a).- Alcaloides del Opio (incluyendo los semisintéticos de los mismos).

b).- Hipnoanalgésicos Sintéticos.

2.- Los Antipiréticos Analgésicos que provocan descenso térmico, no producen farmacodependencia y poseen la propiedad de inhibir los procesos inflamatorios. Estos a su vez se dividen en:

a).- Salicilatos y sus Derivados.

b).- Fármacos no salicílicos.

Desde el punto de vista químico y farmacológico estos dos grandes grupos se pueden clasificar de la siguiente manera, la cual se observa en las tablas No. 2 y 3. [99].

Clasificación Química del Primer Grupo de los Analgésicos.

Hipnoanalgésicos.

Grupo	1a. División (en base a su origen).	2a. División (en base a su estruc- tura química).
HIPNOANALGESICOS	Alcaloides Del Opio.	Alcaloides Fenotrópicos. Alcaloides Benzilisoquinolínicos.
	Compuestos Sintéticos.	Tipo de la Petidina o Meperidina. Tipo de la Metadona. Tipo del Morfinano y del Benzomorfanio.

Clasificación Química del Segundo Grupo de Analgésicos.

Analgésicos Antipiréticos.

Grupo	1a. División. (en base a su origen).	2a. División. (en base a su estructura química).
ANALGESICOS ANTIPIRETIICOS.	Salicilatos o derivados del ácido acetilsalicílico.	Salicilatos Inorgánicos. Esteres Alquílicos. Amida Salicílica.
	No Salicilatos.	Ácidos arilacéticos. Pirazolonas. Derivados del p-aminofenol. Indoles e Indazoles. Ácidos Arilantranfílicos.

III.6.3.- DESCRIPCION FARMACOLOGICA DE LOS HIPNOANALGESICOS.

19

III.6.3.1.- ALCALOIDES DEL OPIO.

MORFINA.

El opio contiene unos 25 alcaloides, de los que sólo unos pocos (morfina, codeína y papaverina) tienen utilidad clínica. Los compuestos clínicamente útiles son los morfínicos, benzomorfinanos, metadona, fenilpiperidinas y propionanilidas. Aunque la representación plana bidimensional de estos compuestos es químicamente muy diferente, exámenes de los modelos moleculares indican que todos ellos tienen o simulan un anillo de piperidina. (59).

RELACION ESTRUCTURA-ACTIVIDAD.

Los alcaloides fenantrénicos poseen una potente acción sobre el sistema nervioso central (SNC), combinación de acciones depresoras y estimulantes, siendo predominantemente hipnoanalgésicas. El enmascaramiento del hidroxilo fenólico de la morfina disminuye las acciones depresoras centrales y aumenta las acciones estimulantes. El enmascaramiento de ambos hidroxilos (tebaina) reduce en gran forma las acciones depresoras centrales, aumenta las estimulantes de manera que dicha droga es francamente convulsivante. En el caso de la diacetilmorfina o heroína, donde ambos hidroxilos están esterificados, en el organismo se pierde el grupo acetilo fenólico, de manera que sólo queda enmascarado el hidroxilo alcohólico con el consiguiente aumento de la potencia analgésica. (60).

Para que la acción selectiva de la morfina pueda ejercerse, ha de implicar receptores situados generalmente en la superficie de las células; se ha deducido que el receptor analgésico posee una estructura tridimensional con estos caracteres:

a).- Una zona aniónica que se une por un enlace electrovalente con la porción básica ionizada, del nitrógeno aminico de la molécula de la morfina.

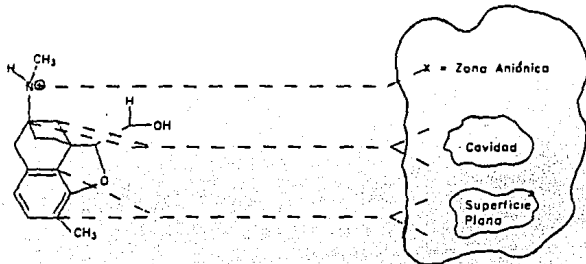
b).- Una superficie plana que se une por un enlace de Van der Waals al anillo aromático de dicha molécula.

c).- Una cavidad que alberga la porción hidrocarbonada de la molécula del analgésico, correspondiente al anillo piperidínico unido a dicha cavidad por un enlace de Van der Waals.

d).- Para la morfina puede postularse una cuarta zona de unión para el hidróxido fenólico por medio de un enlace de hidrógeno.

Una vez unida la droga al receptor produce un estímulo que da lugar a la analgesia. (99).

La siguiente figura muestra la unión de morfina al receptor:



ABSORCION.

Los opiáceos son fácilmente absorbidos en el tubo gastrointestinal, también se absorbe por la mucosa nasal y por los pulmones (cuando la heroína se utiliza como rapé o cuando se fuma opio) y por la inyección subcutánea o intramuscular.

Cuando se administra por vía intravenosa, la morfina y la mayor parte de sus congéneres, actúan rápidamente. Sin embargo, las sustancias más liposolubles tienen comienzo de acción algo más rápido de la administración subcutánea a causa de diferencias en la rapidez de absorción.

DISTRIBUCION Y DESTINO.

Al igual que la mayor parte de las aminas básicas, la morfina libre abandona rápidamente la sangre y se concentra en los tejidos parenquimatosos del riñón, pulmón, hígado y bazo.

El músculo esquelético recibe una concentración algo menor de morfina, pero por su mayor volumen contiene la mayor cantidad del alcaloide en el organismo.

La vía principal de desintoxicación de la morfina es la conjugación con el ácido glucurónico; después de la administración intravenosa la concentración de morfina libre en el organismo disminuye progresivamente mientras aumenta la concentración de morfina conjugada (morfina-3-monoglucoronido) la cual disminuye después con lentitud. La mayoría de las especies, incluyendo el hombre, los narcóticos sufren N-desmetilación, pero este no es uno de los procesos metabólicos principales de la morfina en el

hombre.

EXCRECION.

En la orina se encuentran pequeñas cantidades de morfina libre y grandes cantidades de morfina conjugada.

La vía principal de eliminación es por filtración glomerular.

En la bilis se encuentra una cantidad mesurable de morfina conjugada. Aproximadamente 7 a 10% de la dosis administrada aparece en las heces y esta cantidad proviene exclusivamente de la bilis.

USOS E INDICACIONES.

Estos medicamentos son indispensables en el ejercicio de la medicina y las indicaciones se esquematizan en las tres D, o sea dolor, disnea y diarrea.

Dolor.- No existen sustancias más importantes para aliviar el dolor que los analgésicos naturales y sintéticos. se utilizan para los dolores intensos. En los dolores con espasmo de la musculatura lisa y obstrucción cananicular, como el cólico biliar y el cólico renal. En el infarto del miocardio deben emplearse dosis altas y repetidas de morfina por vía subcutánea. También se utiliza en dolores traumáticos y quemaduras extensas.

En el cáncer avanzado se usará la morfina pero antes es necesario utilizar los antipiréticos analgésicos junto con la codeína y recién cuando estos no actúen se recurrirá a la meperidina y después a la morfina. Otros procesos dolorosos en los que está indicada la morfina son la pericarditis, pleuresia, neumotórax espontáneo, neumonía si el dolor es intenso.

Diarrea.- Se utilizan las drogas que se están estudiando para detener la diarrea. Se emplean también para provocar constipación de vísceras abdominales, intervenciones anorectales.

Tos.- Como antitusivos, los alcaloides fenantrónicos están indicados en la tos improductiva, bronquitis aguda en el primer periodo (pleuritis); tos peligrosa, como en la insuficiencia miocárdica y en la hemoptisis. La morfina se emplea en los casos peligrosos (hemoptisis, insuficiencia cardíaca). [99].

CONTRAINDICACIONES.

Los hipnoanalgésicos potentes (morfina, opio, oxycodona) pueden ser peligrosos en el shock, en la cirrosis y hepatitis agudas (falta de desintoxicación); en los procesos pulmonares cuando existe cianosis, en las anemias graves, en el asma bronquial durante el acceso, en los traumatismos e hipertensión endocraneana, estados convulsivos; en los ancianos en la insuficiencia tiroidea y niños pequeños. [99].

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.

Las acciones depresoras de la morfina y narcóticos afines se acentúan y se prolongan cuando al mismo tiempo se administran derivados de la fenotiacina, inhibidores de la monoaminoxidasa y antidepressores tricíclicos; el mecanismo de este efecto supraaditivo no se conoce bien, pero puede entrañar modificaciones en la velocidad de transformación metabólica del opio y de opioide

o cambios en los neurotransmisores que participan en las acciones de los opioides. Algunas fenotiacinas, no todas ellas, disminuyen la cantidad de narcótico necesario para producir un nivel dado de analgesia. Sin embargo, también parece aumentar los efectos depresores del centro respiratorio, el grado de sedación crece y los efectos hipotensores de la fenotiacina complican la situación. Algunos derivados de la fenotiacina favorecen los efectos sedantes, pero al mismo tiempo parecen ser antianalgésicos y aumentan la cantidad de narcótico necesario para producir un alivio satisfactorio del dolor. [59].

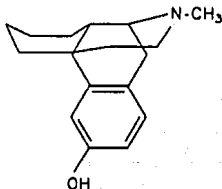
LEVORFANOL Y CONGENERES.

El levorfanol es el único analgésico comercial del grupo morfina. Se parece más a la morfina que cualquier otro narcótico sintético.

RELACION ESTRUCTURA ACTIVIDAD..

El d-isómero posee una acción analgésica y contribuye poco a la actividad del racemato. La relación estructura-actividad es este compuesto es similar a la de la morfina.

La estructura química del levorfanol es la siguiente:



FARMACODINAMIA.

Similar a la de morfina.

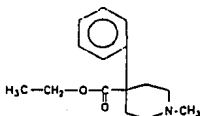
FARMACOCINETICA.

El levorfanol se absorbe con mayor rapidez por vía subcutánea y aunque es menos eficaz por vía bucal, la reacción de potencia bucal parenteral es considerablemente mejor que la morfina.

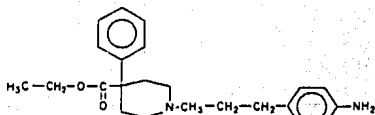
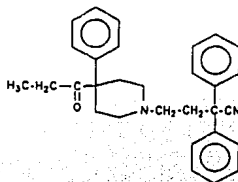
La meperidina es un analgésico sintético. Su estructura química es poco parecida a la morfina y durante mucho tiempo se consideró que no poseía muchos de los efectos indeseables de este alcaloide, es probablemente el analgésico narcótico más eficaz y más usado.

La meperidina y sus derivados fenilpiperidínicos, tienen las fórmulas siguientes:

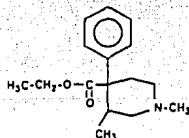
Meperidina



Difenoxilato



Aniferidina



Alfaprodina

Con la excepción del difenoxilato, todas forman sales ácidas solubles en agua.

FARMACOCINETICA.

ABSORCION.

La meperidina se absorbe bien cualquiera que sea la vía de administración.

DISTRIBUCION Y EXCRECION.

Aproximadamente el 40% de la meperidina se liga a las proteínas del plasma. La meperidina se metaboliza principalmente en el hígado. En el hombre se hidroliza en el ácido meperidínico el cual se conjuga en parte.

La meperidina se N-desmetila para convertirse en normeperidina, la cual se hidroliza en ácido normeperidínico, que después se conjuga. Aproximadamente la tercera parte de la meperidina administrada aparece en la orina en forma de derivados N-desmetilados.(59).

USOS E INDICACIONES.

El uso principal de la meperidina es producir analgesia, por eso tiene las mismas indicaciones que la morfina, siempre que el dolor no sea de gran intensidad. También es útil la droga para producir analgesia previa a procedimientos diagnósticos dolorosos (gastroscopia, broncoscopia) o pequeñas maniobras quirúrgicas (curaciones, paracentesis, apertura de abscesos). Se utiliza mucho en el preoperatorio, asociada con anticolinérgicos y/o fenotiacinas.(60).

CONTRAINDICACIONES.

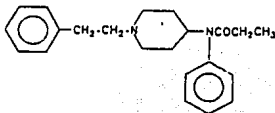
La meperidina debe suministrarse con cuidado en los casos de shock, insuficiencia hepática, hipertensión intracraneana, asma bronquial; no hay contraindicación para su uso en los niños pequeños.(60).

La atropina y la escopolamina en dosis terapéuticas no parece interferir en la intensidad de la analgesia que produce la meperidina. La administración simultánea de anfetamina aumenta los efectos analgésicos. Pueden ocurrir reacciones graves en pacientes que estén bajo tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa, que se manifiesta por excitación, delirio y convulsiones, o por presión respiratoria intensa y cianosis sin hipotensión.

Cuando se inyectan dosis terapéuticas de meperidina simultáneamente con fenotiacinas, se exagera de manera notable los efectos depresores de la respiración. La depresión respiratoria que es producida por meperidina puede también aumentar cuando se administran simultáneamente antidepresores de tipo de la imipramina. [59].

FENTANIL.

El fentanil es opioide de síntesis relacionado con la fenilpiperidina, tiene la siguiente fórmula:



Se estima que su potencia analgésica es 80 veces la de la morfina.

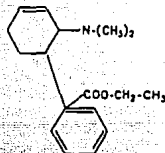
El efecto depresor respiratorio es más breve que el de la

meperidina; los efectos analgésicos y euforizantes son anulados por antagonistas de opiáceos, pero no se alargan ni se forman más intensos de manera importante por el droperidol " agente neuroleptico " con el que suele combinarse para emplearse como analgésico por vía intravenosa. (59).

Dosis grandes de fentanil producen rigidez muscular intensa, probablemente al actuar sobre el SNC. El fentanil se usa exclusivamente para anestesia.

TILIDINA.

La tilidina (valorón) es tipo de una clase que farmacológicamente guarda semejanza con las fenilpiperidinas. Su estructura química es la siguiente:

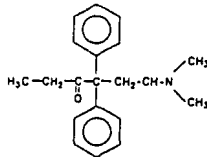


Por vía suncutánea, tiene potencia aproximadamente de una décima a una vigésima parte de la morfina para producir analgesia, efectos subjetivos semejantes a los de la morfina y para suprimir signos de suspensión de morfina. Por vía bucal, la tilidina tiene aproximadamente potencia al doble de la codeína para producir efectos morfínicos y probablemente sea más potente que la codeína como analgésico. El fármaco tiene mayor potencia por vía bucal que parenteral; ello sugiere que su metabolito es la forma activa del medicamento.

Dosis muy grandes producen ansiedad, temblor o hiperactividad de reflejos tendinosos. Todavía no se expende tilidina para uso clinico.[59].

METADONA Y CONGENERES.

Las propiedades farmacológicas son cualitativamente semejantes de la morfina. La metadona tiene la siguiente fórmula:



RELACION ESTRUCTURA-ACTIVIDAD.

A pesar que la estructura bidimensional de la metadona no guarda ni remotamente semejanza con la de la morfina, factores estéricos o tridimensionales obligan a la molécula a simular la configuración del anillo de pseudopiperidina que parece ser indispensable para la actividad de los opioides.[59].

FARMACODINAMIA.

Similar a la de morfina.

FARMACOCINETICA.

Diez minutos después de la inyección subcutánea, en el plasma se descubren concentraciones apreciables de metadona. También se

absorbe bien por el tracto gastrointestinal y puede descubrirse en el plasma en el termino de 30 min. de la ingestión.

Al igual que la mayor parte de los analgésicos narcóticos, el fármaco sale rápidamente de la sangre y se localiza en tejidos de la índole de pulmones, hígado, riñones y bazo, es pequeña la parte que llega al cerebro. La metadona se conjuga finalmente a las proteínas en diversos tejidos en ellos el cerebro. La metadona experimenta biotransformación amplia en el hígado. Los metabolitos principales, resultados de N-desmetilación y ciclización para formar pirrolidinas. Se excreta por la orina y la bilis junto con pequeñas concentraciones del fármaco no modificado. La cantidad de metadona que se excreta por la orina aumenta al acidificar la orina. (59).

USOS E INDICACIONES.

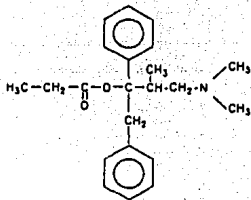
Los usos principales de la metadona son aliviar el dolor, tratar los síndromes de abstinencia de narcóticos y tratar a los consumidores de heroína. No se emplea mucho como peristáltico, pero es un antitusivo eficaz. Debe emplearse con suma precaución si es que se usa en el trabajo de parto. (59).

PROPOXIFENO.

RELACION ESTRUCTURA-ACTIVIDAD.

De los cuatro esteroisómeros, sólo el alfa racemato, conocido como propoxifeno, tiene actividad analgésica, la cual reside en el

isómero dextrorrotatorio, d-propoxifeno. Sin embargo el leve propoxifeno parece tener algo de actividad contra la tos. Según se ve en la fórmula siguiente tiene relación estructural con la metadona.



FARMACODINAMIA.

Simular a la de morfina.

FARMACOCINETICA.

El propoxifeno se absorbe después de la administración bucal o parenteral. Tras la administración bucal, el clorhidrato hidrosoluble se absorbe algo más rápidamente que el napsilato, relativamente insoluble en el agua. En el humano la vía principal del metabolismo es la N-desmetilación que brinda norpropoxifeno el cual se excreta por la orina. [58].

Aunque se ha utilizado experimentalmente para anular los síntomas de abstinencia en casos de adicción a opiáceos, el único uso reconocido del propoxifeno es para tratar el dolor benigno a moderado que no es aliviado adecuadamente por la aspirina. [50].

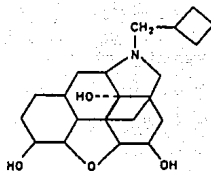
La búsqueda de compuestos útiles como antagonistas de narcóticos condujo al descubrimiento de nuevos fármacos, tales como los narcóticos analgésicos agonistas-antagonistas que tienen acciones agonistas intensas además de sus efectos antagonistas.

Dentro de este grupo se encuentran la nalbufina, la buprenorfina, el tramadol y el butorfanol que son fármacos que tienen poco tiempo en el mercado. [50].

NALBUFINA.

La nalbufina es un narcótico sintético analgésico agonista-antagonista de la serie fenantreno, está químicamente relacionado con naloxona antagonista de los narcóticos y oximorfona, potente analgésico. El clorhidrato de nalbufina químicamente es: (5-alfa,6 alfa)-clorhidrato de 17-(ciclobutilmetil)-4,5 epoximorfinan-3,6,14 triol.

Es potente analgésico, cuya potencia analgésica es comparable miligramo a miligramo a la de la morfina. Su estructura química es la siguiente:



FARMACODINAMIA.

El mecanismo exacto de acción para estos compuestos es desconocido. Parece que esta clase de narcóticos analgésicos agonista-antagonista ejercen su acción analgésica vía SNC. Consecutivamente se cree, que el mecanismo de acción es actuar en el centro de la analgesia subcortical, posiblemente en el sistema límbico. [137,165].

FARMACOCINETICA

Su acción se inicia a los 2 o 3 min., después de su administración intravenosa, y en menos de 15 min., siguiendo la inyección subcutánea o intramuscular. La vida media en plasma de la nalbufina es de 5 hrs. y en estudios clínicos la duración de la actividad analgésica ha reportado de 3 a 6 hrs.

La actividad narcótica de la nalbufina es un cuarto más potente que la nalorfina y 10 veces más que la pentazocina. [137,165].

Control del dolor moderado a severo. la nalbufina puede emplearse en analgesia preoperatoria, como suplemento de analgesia quirúrgica y para control del dolor postoperatorio.

En obstetricia para analgesia durante el tercer período del parto.

En cardiología para el alivio del dolor en infarto agudo del miocardio.

En procedimientos de exploración diagnóstica molestos o dolores donde se indique un analgésico potente. [137.105].

CONTRAINDICACIONES

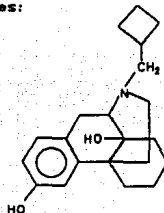
Hipersensibilidad al fármaco. [137.105].

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS.

La administración de nalbufina en pacientes recibiendo un narcótico analgésico, anestésico general fenotiazina u otro tranquilizante, sedantes, hipnóticos u otros depresores del SNC (incluyendo alcohol) pueden presentar efecto aditivo.

Cuando se contempla la combinación, la dosis de uno o ambos agentes debe ser reducida. También la nalbufina puede precipitar un síndrome de abstinencia en pacientes farmacodependientes o en pacientes que hayan recibido narcóticos en forma crónica. [137.105].

El butorfanol es un analgésico potente con actividad agonista-antagonista, miembro de una serie del fenantreno. Es una sustancia cristalina soluble en soluciones acuosas. Su estructura química es la siguientes:



El butorfanol tiene actividad narcótica antagonista, la cual es equivalente a la nalorfina, 5 veces mayor que la morfina y nalbufina, 30 veces mayor que la pentazocina y en 1/40 que la de la naloxona, como una medida de referencia de analgesia en la prueba del coletazo de la rata. [137,105].

FARMACODINAMIA.

Similar a la de nalbufina.

FARMACOCINETICA.

El butorfanol es un analgésico potente. La duración de la analgesia es generalmente de 3 a 4 hrs. y es aproximadamente similar a la morfina. La aparición de la analgesia por vía intramuscular es alrededor de 10 min. y de la vía intravenosa es de 2 min. El pico máximo de la analgesia se obtiene alrededor de los 30 y 60 min.,

por vía intramuscular y a los 5 a 30 min., por vía intravenosa.
(137,165).

37

USOS E INDICACIONES.

El butorfanol está recomendado para aliviar el dolor moderado y grave. El butorfanol también puede ser usado en medicación preanestésica o preoperatoria, como suplemento para balancear la anestesia, para aliviar el dolor de trabajo de parto y el dolor postquirúrgico. (137,165).

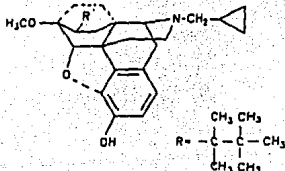
CONTRAINDICACIONES.

No deberá administrarse a pacientes hipersensibles a la fórmula, infarto agudo del miocardio. (137,165).

BUPRENORFINA.

El clorhidrato de buprenorfina es un polvo blanco grisáceo, de carácter débilmente ácido y con solubilidad limitada en agua.

Su fórmula es la siguiente:



Es un analgésico potente de acción prolongada dotado de fuertes propiedades narcóticas antagonistas y agonistas. La buprenorfina inyectable es aproximadamente de 30 veces más potente que la morfina y, a dosis terapéuticamente equivalentes presentó un inicio de acción y calidad de analgesia similares, pero con duración mas prolongada de la acción. (137,165).

FARMACODINAMIA.

Similar a la de nalbufina.

FARMACOCINETICA.

La biodisponibilidad de la buprenorfina después de su aplicación oral es bajo; por lo que se administra principalmente por vía parenteral. Además hay tabletas sublinguales. La vida media plasmática es de 4 hrs., dos veces más larga que la de la morfina. La duración del efecto alcanza 8 hrs., después de una aplicación única. En la orina se encontraron compuestos nitrogenados y dealquilados y varios conjugados. (137,165).

USOS E INDICACIONES.

La buprenorfina esta indicada para el alivio del dolor moderado a severo, también es recomendado por ejemplo, para aliviar el dolor de pacientes posquirúrgicos con traumatismos, infarto del miocardio, o con dolor causado por enfermedad maligna o terminal. Puede usarse también durante la anestesia quirúrgica como coadyuvante de otras técnicas anestésicas generales. (137,165)

CONTRAINDICACIONES.

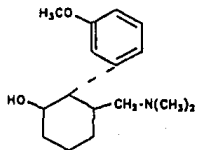
No se debe administrar a pacientes que han mostrado hipersensibilidad a este fármaco o a otros analgésicos de acción central. Debe usarse con cautela en pacientes que reciben inhibidores de la MAO. [137,105].

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS.

Las interacciones comunes a otros analgésicos opiáceos también pueden ocurrir con buprenorfina. El uso concurrente de buprenorfina con agentes depresores del SNC, como analgésicos narcóticos, anestésicos generales, antihistamínicos, benzodiazepinas, fenotiacinas, tranquilizantes, sedantes, hipnóticos o alcohol pueden aumentar la depresión del SNC.

Se ha comunicado sospecha de una interacción entre buprenorfina y fenprocumón que ha resultado en púrpura. [137,105].

Tramadol es un analgésico considerado dentro del grupo agonistas opiáceos, es un potente analgésico. [137,165].



FARMACODINAMIA.

Similar a la de nalbufina.

FARMACOCINETICA.

La administración oral de tramadol es igual de eficaz que en aplicación parenteral. Esto diferencia a tramadol posiblemente de los demás analgésicos de acción central, cuya administración oral va unida a una pérdida considerable del efecto.

El efecto analgésico de tramadol se inicia rápidamente después de su administración, se distribuye en forma rápida de donde se deduce su pronto inicio de acción. El tiempo de vida media biológica es de 6 hrs.

Los metabolitos principales de tramadol son eliminados con tiempos de vida media comparables, tanto tramadol y sus metabolitos se eliminan casi completamente por el riñón. [137,165].

USOS E INDICACIONES.

41

Esta indicado en todo proceso que curse con dolor de moderado a severo de origen agudo o crónico (fracturas, luxaciones, infarto agudo del miocardio, cáncer, etc.). También puede utilizarse como analgésico preoperatorio, como complemento de anestesia quirúrgica, en el postoperatorio y puede ser utilizado en procedimientos de exploración diagnóstica que cursen con dolor. [137,185].

CONTRAINDICACIONES.

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, intoxicación por : alcohol, somníferos, analgésicos y psicofármacos. [137,185].

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.

Al usarse simultáneamente con otros medicamentos de acción central (tranquilizantes, somníferos), es posible un incremento del efecto depresor (cansancio, sueño).

Tramadol no puede ser administrado a pacientes tratados con inhibidores de la MAO.

Se ha comprobado que tramadol es incompatible en solución con :
diclofenaco, indometacina, fenilbutazona, diazepam,
flumitrazepam, midazolam, trinitrato de glicerina. [137,185].

III.7.4. DESCRIPCION FARMACOLOGICA DE LOS ANALGESICOS
ANTIPIRETIICOS

42

III.7.4.1.- SALICILATOS.

Se denomina salicilatos a todos los derivados del ácido salicílico.

El ácido salicílico (ácido carboxílico aromático que posee además un grupo fenólico en posición orto) es demasiado irritante para poder usarlo en forma sistémica, utilizandose para ello los salicilatos, que se clasifican en cuatro grupos:

- a).- Los salicilatos inorgánicos como el de sodio, sustancia soluble, y fácilmente ionizable con producción del ión salicílico o salicilato.
- b).- Esteres acílicos con remplazo del hidrógeno del hidróxilo fenólico por un grupo acilo, como el ácido acetilsalicílico o aspirina droga que por hidrólisis da ácido salicílico y ácido acético.
- c).- Esteres alquílicos, con remplazo del hidrógeno del grupo carboxilo por un grupo alquilo, como el salicilato de metilo droga irritante que se emplea en uso externo como revulsivo o contrairritante.
- d).- Amida salicílica, es decir la salicilamida, sustancia que no es hidrolizada. (99).

RELACION ESTRUCTURA-ACTIVIDAD.

Los salicilatos poseen tres acciones fundamentales, antiinflamatoria (que incluyen la antireumática), analgésica y antipirética, y tanto el fenol como el ácido benzoico, de los que deriva el ácido salicílico, son muy poco o nada activos en este

sentido, siendo necesarias ambas funciones químicas (carboxilo, hidróxilo fenólico) sobre el anillo bencénico para obtener una sustancia eficiente, el ácido salicílico, solo es activo si el hidróxilo esta en posición orto (los ácidos para y meta-hidroxibenzoicos son inactivos), porque el ácido salicílico tiene la propiedad de formar un anillo a través de un enlace de hidrógeno entre el hidróxilo fenólico y el oxígeno y el grupo carboxilo y esto es posible por la proximidad de ambos grupos en el ácido orto-hidroxibenzoico (en los ácidos meta y para la distancia es mayor); la actividad de los derivados del ácido salicílico depende esencialmente de su transformación, el anión salicílico o salicilato en el organismo; sin embargo, el ácido acetilsalicílico y la salicilamida poseen propiedades farmacológicas propias dependientes de su molécula íntegra, y así la aspirina es un analgésico más potente que los otros salicilatos, mientras que la salicilamida por el grupo amida produce efectos depresores sobre el sistema nervioso central (los restantes salicilatos son estimulantes del mismo).(59).

FARMACODINAMIA.

Mecanismos de Acción y Lugares de Acción.- Los analgésicos antipiréticos antiinflamatorios no esteroideos (AAANE) producen sus efectos antiinflamatorio, antipirético y analgésico por la inhibición de la síntesis y liberación de prostaglandinas.

Estos fármacos inhiben la enzima ciclooxigenasa, que cataliza la síntesis de endoperóxidos cíclicos importantes para la formación de prostaglandinas. En contraste con la distribución ubicua de la prostaglandinsintetasa, las enzimas necesarias para la producción

de prostaciclina (prostaciclinsintetasa) y tromboxano A-2 (TX2; tromboxanosintetasa) estan presentes en forma selectiva en ciertos tejidos. Los AAANE inhiben la actividad ciclooxigenasa sin alterar de modo especifico las prostaciclinsintetasas ni la tromboxanosintetasas. Ninguno de estos fármacos actúa como antagonista de los receptores prostaglandínicos.

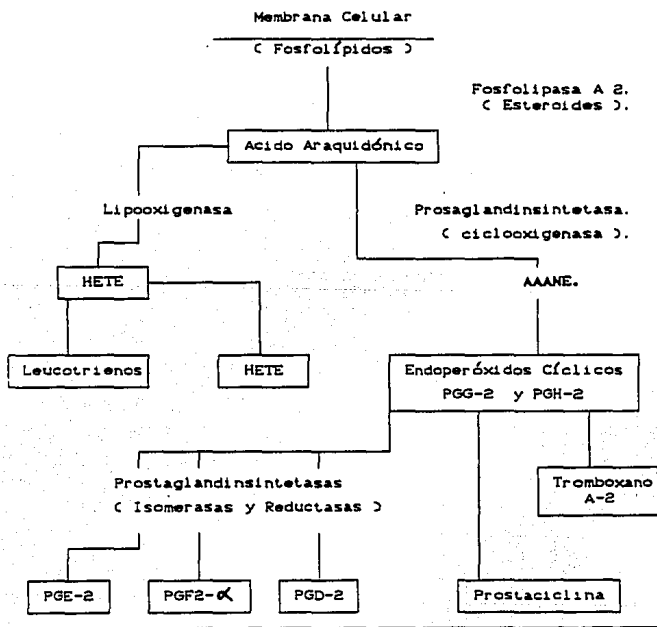
Puesto que las prostaglandinas no se almacenan en la célula, su liberación durante los procesos inflamatorios requieren síntesis de novo. Así, pues, la inhibición de la actividad ciclooxigenasa por los fármacos analgésicos antipiréticos antiinflamatorios no esteroideos reduce la influencia de prostaglandinas hacia el lugar de la inflamación. Como las prostaglandinas producen síntomas inflamatorios (eritema, edema) y potencia el efecto de la bradicinina sobre los receptores que median el dolor, la disminución de las prostaglandinas en la zona inflamada proporciona una respuesta terapeutica por ejemplo, acción antiinflamatoria y analgésica. (80). La acción antipirética de los AAANE esta mediada también por la inhibición de la actividad ciclooxigenasa. Se presume que el efecto antipirético está causado por la inhibición de la actividad ciclooxigenasa en las neuronas del hipotálamo. La fiebre se debe a un reajuste de la temperatura (termostato) por acción de pirógenos sobre las neuronas del centro termorregulador de la región preóptica del hipotálamo. Los AAANE reducen el aumento de la temperatura corporal asociada con la fiebre, pero no altera la temperatura normal basal. Tampoco reduce la elevación de la temperatura asociada con el ejercicio. los fármacos, las lesiones hipotalámicas, los trastornos en el

metabolismo de las monoaminas dentro del SNC o las anomalías metabólicas. 45

El diagrama No. 1 muestra la inhibición de los salicilatos y los AAANE sobre la producción de las prostaglandinas. (80).

Diagrama No. 1

Inhibición de los Salicilatos y los AAANE sobre la Síntesis de Prostaglandinas.



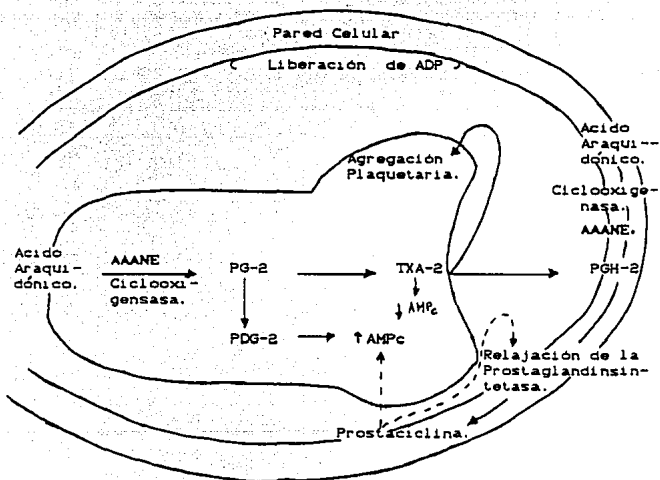
La acción antiplaquetaria de los salicilatos y otros AAANE está mediada también por la inhibición de la actividad ciclooxigenasa. Además de ciclooxigenasas, las plaquetas contienen tromboxanosintetasa, que catalizan la formación de TXA2 a partir de los endoperóxidos cíclicos.(60).

La figura No. 2 muestra las acciones opuestas sobre la homeostasis plaquetaria del TXA2 formado en la plaqueta y de la prostaciclinsintetasa en la pared vascular. El TXA2 favorece la acción plaquetaria y la vasoconstricción, mientras que la prostaciclina tiene los efectos contrarios; es decir, inhibe la agregación de las plaquetas y favorece la vasodilatación.(60)

El efecto antiplaquetario de los AAANE indica la importancia relativa de la inhibición de la síntesis de TXA2 sobre la función de las plaquetas.(60).

Debido a que este mecanismo de acción es el mismo para todo el grupo de los analgésicos antipiréticos, ya no se mencionará para el resto de los compuestos que conforman este grupo.(60).

Efecto Antiplaquetario de los Salicilatos y los AAANE. (60).



FARMACOCINETICA.

ABSORCION.

La aspirina, un ácido débil con pKc de 3.5 se absorbe con rapidez y de forma completa a través del tracto gastrointestinal alto. Las tabletas de aspirina deben desintegrarse primero en partículas menores, que después se disuelven en el jugo gástrico. (60).

Cuando se ha disuelto la aspirina la fracción no ionizada penetra a través de la membrana mucosa por difusión pasiva. La tasa de absorción depende después de la liposolubilidad de la fracción no ionizada (HA) y de su concentración en el punto de absorción. Aunque parte de una dosis de aspirina se absorbe en el estómago, la mayoría lo hace en el duodeno y en el intestino delgado alto, debido a la mayor área superficial. [80].

DISTRIBUCION.

Aproximadamente el 80% a 90% de la aspirina en plasma se encuentra ligada a proteínas sobre todo la albúmina. La aspirina y su metabolito activo, el salicilato, se encuentran en el líquido cefalorraquídeo, la saliva y los fluidos peritoneal y sinovial. El salicilato cruza la barrera placentaria y llega al feto en desarrollo. El ácido salicílico experimenta nueva metabolización, sobre todo en el hígado, por oxidación hasta ácido genticico por conjugación con glicina para formar ácido salicilúrico y con glucuronato para formar conjugados éster y éter, el metabolismo más rápido se basa en la conjugación con glicina y aproximadamente el 75% del salicilato se excreta en forma de conjugados glucurónicos y menos del 1% como ácidos genticicos y genticúrico.

EXCRECION.

Los salicilatos se excretan principalmente por el riñón. Los ácidos salicílico y salicilúrico son filtrados en el glomérulo y después se reabsorben por un proceso pasivo dependiente del pH [80].

Los salicilatos tienen pocos usos locales y muchos generales de esto se desprende lo siguiente:

- Usos generales.- Antipirepsis, el tratamiento antipirético se reserva para los casos en que la fiebre puede ser nociva y para los pacientes que experimentan considerable alivio cuando baja la fiebre.

- Analgesia.- El salicilato es útil en el alivio no específico de algunas formas de dolor como: cefalea, artritis, dismenorrea, neuralgia y mialgia.

- Resfriados y otras enfermedades respiratorias leves.- El salicilato no modifica el curso del resfriado común ni de las infecciones de las vías respiratorias superiores puede hacer que el paciente se sienta mejor porque disminuye la fiebre y alivia la cefalea y dolores musculares.

- Fiebre reumática aguda.- En esta enfermedad los salicilatos reprimen el proceso exudativo agudo de la enfermedad, pero no modifica la evolución progresiva de ésta, las últimas fases de la inflamación granulomatosa o la formación cicatrizal.

- Artritis reumatoide.- Los salicilatos reducen la inflamación de los tejidos articulares y de las estructuras circundantes. (59).

- Otros usos.- El efecto inhibitorio de bajas dosis de aspirina sobre la conglomeración plaquetaria ha motivado varios usos potenciales de este fármaco. Exigen valoración ulterior, pero tiene importancia suficiente para mencionarlos; la aspirina tiene efecto protector equivalente al de anticoagulantes bucales contra

la trombosis venosa y la embolia pulmonar. Además la aspirina se esta estudiando como profilaxis de la trombosis coronaria.

Hay algunos datos de que la aspirina puede prevenir la degeneración cartilaginosa que ocurre secundariamente a luxaciones de la rodilla y otras lesiones articulares, en donde se administra inmediatamente después del baño. (59).

- Usos tópicos.- El ácido salicílico se aplica localmente como queratolítico. Junto con ácido benzóico, suele prescribirse contra la epidermofitosis. El ácido salicílico también se utiliza para quitar berrugas y callos (en solución a 10 o 20 por 100).

A veces se transcribe en talco (2 a 4 por 100) contra la hiperhidrosis.

El salicilato de metilo solo tiene uso externo contra irritaciones y para el dolor muscular y articular, se prescribe en forma de pomada o liliemento. (59).

INDICACIONES.

Probablemente estas son los fármacos más empleadas de toda la farmacología.

- Analgesia.- La analgesia constituye hoy el uso primordial de estas drogas, se emplean en casos de cefalea, jaqueca, sinusitis, neuralgias, ciática, dismenorrea, odontalgia, dolores postparto, dolores traumáticos o dolores postoperatorios no muy intensos, procesos reumáticos como fibrosistis, mialgia, lumbago, osteoartritis, artritis reumatoidea; en este último caso interviene principalmente la acción antiinflamatoria de dichas drogas. (99).

La cefalea es una de las indicaciones máximas de estos analgésicos y en este caso en especial puede ser útil el agregado de cafeína, la que actúa favorablemente por vasoconstricción cerebral, siendo útil en las llamadas cefaleas vasculares, cefalea de "ramillete", en la hipertensión arterial y también en la cefaleas comunes.[99].

CONTRAINDICACIONES.

Se debe dar con gran cuidado a los pacientes con historia de úlcera péptica de sangrado o de asma a una administración previa.[80].

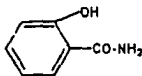
INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.

Los salicilatos y agentes similares desplazan a los anticoagulantes orales como idantoinas, sulfonilureas, sulfamidas. El riesgo de ulceración es mayor con esteroides, fenilbutazona o alcohol.[80].

SALICILAMIDAS.

La salicilamida, amida del ácido salicílico, ha dejado de ser fármaco oficial. Sus efectos en el ser humano no son confiables y no se aconseja usarla. Probablemente sean ineficaces las dosis pequeñas que contiene las mezclas de analgésicos y sedantes que se expenden sin receta de facultativo. Aunque en el organismo no experimentan metabolismo en salicilato, la salicilamida tiene efectos antipiréticos, analgésicos y antiinflamatorios semejantes a los del salicilato. También tiene acciones sedantes e

hipotensoras. Sin embargo, el fármaco se inactiva rápidamente 52 durante la absorción y la circulación inicial por el hígado. La salicilamida puede inhibir el metabolismo de otros medicamentos por el hígado. (59).



III-B.4.2.- NO SALICILATOS.

Son fármacos, todos de origen sintético, que corresponden a una serie de grupos químicos.

1).- Pirazolonas, cetonas derivadas del pirazol:

a).- Antipirina o fenazona, aminopirina o aminofenazona (derivado dimetilamino del anterior, el más antiguo y poco usado hoy)
dipirona derivado del anterior por el agregado de un grupo sulfónico como sal sódica soluble y la oxifenbutazona, ambas pirazolidinas, con dos funciones cetónicas.

2).- Derivados del p-aminofenol (que deriva a su vez de la anilina), fenacetina o acetaminofén, derivados éter etílico de la antigua acetanilidina, hoy en desuso por su toxicidad; en el organismo, la primera se transforma por desacetilación en acetaminofeno o paracetamol, que se emplea también como tal.

3).- Indóles e indazoles.- La indometacina deriva del indol y con un grupo ácido acético, y la benzidamina del indazol y usada como clorhidrato.

4).- Ácidos arilantranílicos.- Derivan del ácido antranílico, son drogas nuevas y corresponden:

a).- Ácido mefenámico y el ácido flufenámico este último con flúor en su molécula.

b).- Ácido niflúmico compuesto isómero del ácido flufenámico.

5).- Ácidos arilacéticos, derivados del ácido acético, además de la indometacina que también lo es:

a).- Alobfenaco con una función éter en el anillo bencénico.

b).- Ácido metiazúrico derivado ácido acético simple de la fenotiacina. (99).

La mayoría de los antipiréticos analgésicos derivan del fenol y la anilina que consisten en un grupo hidróxilo y amino respectivamente sobre el anillo bencénico, poseyendo ambas sustancias aquellas funciones farmacológicas, así como el p-aminofenol que tienen ambos grupos químicos, pero dichos compuestos son demasiado tóxicos para su empleo químico. Se disminuye la toxicidad del fenol, y se aumentan las citadas propiedades si se le añade un grupo carboxilo al ácido salicílico y derivados. La toxicidad de la anilina puede disminuirse así como aumentar las citadas propiedades farmacológicas, reemplazando los hidrógenos por grupos amino, tal como sucede en la antipirina que puede considerarse como derivados de la anilina. La introducción de un grupo sulfónico en la aminopirina (dipirona) disminuye aun mas la toxicidad de aquella. La fenilbutazona da lugar en el organismo a un metabolito, la oxifenbutazona, y la presencia de un hidróxilo fenólico en la misma suprime casi toda la actividad analgésica, con una acción antipirética superior a la fenilbutazona y una actividad antiinflamatoria sensiblemente igual. Los derivados del p-aminofenol se transforman en el organismo en un derivado de ella, el acetaminofeno, y la acetanilida es menos tóxica que la anilina debido a la sustitución de un hidrógeno del grupo amino o el radical acetilo, pero aun resulta bastante tóxico, de manera que se ha buscado efectuar sustituciones directamente en la molecula del p-aminofenol para disminuir la toxicidad, en esta forma se llegó al acetaminofeno o

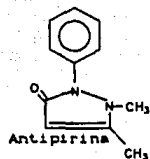
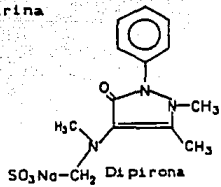
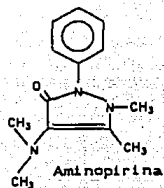
paracetamol, derivado acetilado como acetanilida y a la fenacetina o acetofenetidina, éter etílico de la anterior, siendo estos derivados de la anilina o del p-aminofenol potentes antipiréticos analgésicos con no muchas propiedades antiinflamatorias. La toxicidad de la anilina también se disminuye mucho si se añade un grupo carboxilo para formar el ácido antranílico, cuyos derivados arílicos, los ácidos mefenámicos y flufenámico son analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios, y la introducción de hidrogeno flúor (ácido flufenámico) aumenta la potencia antiflogística, mientras que el isómero del ácido flufenámico, el ácido niflúmico, derivado del ácido nicotínico, posee menor actividad antiflogística que aquel y la acción antipirética queda suprimida; en cuando a los indoles e indazoles son derivados indirectos de la anilina, cuyo nitrógeno aminico está separado del anillo bencénico por un átomo de carbono y desde el punto de vista experimental, la indometacina derivado del indol, es la sustancia más potente como antipirético, analgésico y antiinflamatorio, siéndolo mucho menos la benzidamida, derivado del indazol; como la indometacina es un derivado del ácido arilacético, existen derivados similares, el alclofenaco, de menor potencia antiinflamatoria y analgésica, siendo semejantes a los de la fenilbutazona, y el ácido metazínico, derivado simple de la fenotiazina y de potencia mayor que la anterior y que la fenilbutazona. (99).

La antipirina y la aminopirina se introdujeron en la medicina a finales del siglo XIX como antipiréticos y anteriormente se usaron de manera amplia como analgésicos y antiinflamatorios sin embargo el uso clínico de la aminopirina se vió muy limitado al reconocerse la posible toxicidad mortal sobre la médula ósea.

La antipirina se absorbe rápidamente y de manera practicamente completa en el tubo digestivo. Se conjuga en menos del 10% a las proteínas plasmáticas y se distribuye en diferentes tejidos proporcionalmente a la concentración de agua; alrededor del 30 al 40% del fármaco se convierte en 4-hidroxi antipirina. Este metabolito se conjuga rápidamente casi completamente con ácido glucorónico y quizá con ácido sulfúrico, y se excreta por la orina. [59].

La dipirona derivado metasulfonato de la aminopirina, tiene propiedades farmacológicas y tóxicas semejantes, entre ellas la posibilidad de causar agranulocitosis mortal. Solo difiere porque es más soluble y se expende para administración parenteral.

Si se emplea para tratar fiebres rebeldes, la aminopirina o la dipirona deben administrarse unicamente después que han resultado ineficaces fármacos menos peligrosos y otras medidas, y solo con vigilancia y supervisión adecuadas, la administración de dipirona con cloropromacina puede causar hipotermia grave, la combinación esta contraindicada. La dipirona puede agravar la tendencia hemorrágica o la deficiencia de protombina. [59].

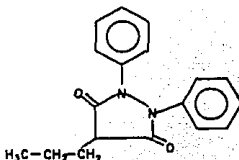


La fenilbutazona congénere de la antipirina y la aminopirina se emplea únicamente como agente solubilizador de la aminopirina.

La fenilbutazona es un antiinflamatorio eficaz pero la toxicidad impide el tratamiento a largo plazo. (59).

RELACION ESTRUCTURA-ACTIVIDAD.

La fenilbutazona es la 3,5-dioxo-1,2-difenil-4-n-butilpirazolidina un derivado de la pirazolona. Su estructura es la siguientes:



Ligeros cambios de estructura química alteran profundamente las cualidades farmacológicas de la fenilbutazona quizá porque sus metabolitos son los que causan muchos de los efectos farmacológicos.

Los efectos antiinflamatorios de la fenilbutazona son semejantes a los de salicilato, pero difieren mucho los efectos tóxicos de ambas sustancias. (59).

FARMACODINAMIA.

Al igual que los salicilatos; la fenilbutazona inhibe la

biosíntesis de prostaglandinas, desacopla fosforilación oxidativa e inhibe la síntesis de sulfato de mucopolisacárido que depende de ATP en el cartilago.(59).

FARMACOCINETICA.

La fenilbutazona se absorbe rápida y completamente en el aparato gastrointestinal. Después de dosis terapéuticas, la fenilbutazona se conjuga en el 98% a proteínas plasmáticas. La biotransformación por el sistema microsómico hepático produce dos metabolitos; oxifenbutazona y hidroxifenilbutazona. La fenilbutazona y la oxifenbutazona se excretan lentamente por la orina, pues la conjugación a proteínas plasmáticas limita la filtración glomerular, y considerando que ambos tienen pKa completamente alta, que facilita la resorción pasiva en el tubo distal.

Se excreta por orina en cantidades insignificantes fenilbutazona sin modificación; alrededor del 4% se presenta en forma de oxifenbutazona y el 15% como el metabolito uricosúrico.(59).

USOS E INDICACIONES.

La fenilbutazona se utiliza para tratar la gota aguda y la artritis reumatoide y trastornos afines. Las exacerbaciones de estos estados reaccionan particularmente bien al fármaco, y su empleo debe reservarse para estas crisis.

No debe emplearse como analgésico y antipirético general.

La fenilbutazona tiene papel limitado para tratar la artritis reumatoide principalmente para aliviar exacerbaciones del trastorno que no ceden con otros métodos. Tratamientos breves de

fármaco, si se justifican, puede tener efecto beneficioso semejante en las exacerbaciones de la espondilitis alquilosante y la osteoartritis.[50].

CONTRAINDICACIONES.

La fenilbutazona y oxifenbutazona estan contraindicadas en la gastritis, úlcera gastroduodenal activa o bien anterior, daño hepático o renal, presencia de edemas, insuficiencia cardiaca, alergia a dichas drogas, afecciones hemáticas, especialmente con valores disminuidos de los leucocitos.[52].

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS.

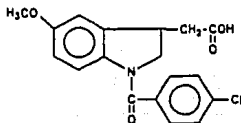
Otros agentes antiinflamatorios, sustancias anticoagulantes bucales, hipoglucemiantes bucales, sulfonamidas y varios fármacos pueden experimentar desplazamiento de la conjugación a proteínas por la fenilbutazona. El resultado neto pudiera ser el aumento del efecto farmacológico o tóxico del fármaco desplazado, según el medicamento y su disposición despues del desplazamiento. El mayor riesgo plenamente comprobado de hemorragia concomitante con la administración simultánea de fenilbutazona y warfarina entraña desplazamiento de esta indole, pero la fenilbutazona también modifica la acción del anticoagulante bucal e influye en la acción plaquetaria. Los efectos gastrointestinales de la fenilbutazona son factores que intervienen para causar este riesgo. Desplazamiento de la hormona tiroidea ligada a proteínas plasmáticas complica la interpretación de las pruebas de función tiroidea. Se afirma que aumenta el efecto de la insulina. La

absorción bucal de la fenilbutazona disminuye por la administración simultánea de colestiramina. Un esteroide anabólico, la metandrosterona aumenta la concentración plasmática de oxifenbutazona administrada, pero los caracteres de la interacción han sido incostantes. (59).

INDOMETACINA.

La indometacina fué producto de la búsqueda en el laboratorio de fármacos con propiedades antiinflamatorias. Aunque es agente antiinflamatorio eficaz, la toxicidad suele limitar su uso.

La indometacina es el ácido 1-(p-clorobenzoil) -5-metoxi-2-metilindol-3-acético. Su estructura es la siguiente:



FARMACODINAMIA.

Al igual que los salicilatos y los antiinflamatorios afines, la indometacina inhibe la biosíntesis de prostaglandinas; esta acción pudiera ser la base de las propiedades antiinflamatorias y antipiréticas. (59).

La indometacina se absorbe rápida y completamente en el aparato gastrointestinal después de la ingestión. La indometacina se conjuga en un 90% a proteínas plasmáticas y también se conjugan ampliamente a los tejidos. La indometacina se convierte en gran medida en metabolitos inactivos. Alrededor del 50% de una dosis bucal presenta o-desmetilación y aproximadamente 10% se conjuga con el ácido glucorónico por las enzimas microsómicas hepáticas. Una parte también presenta N-desmetilación por un sistema no microsómico. Alguno de estos metabolitos libres y conjugados se eliminan por orina, bilis y heces. Del 10 al 20% se excreta sin modificación por la orina, en parte por secreción tubular. [59].

USOS E INDICACIONES.

No se recomienda usar la indometacina como analgésico y antipirético general, por la elevada frecuencia e intensidad de los efectos secundarios que ocasiona su administración crónica. Sin embargo, ha sido útil como antipirético en la enfermedad de Hoskin si la fiebre no ha sedido con otros medicamentos.

La indometacina alivia el dolor, disminuye la tumefacción y el adolorimiento de las articulaciones y aumenta la fuerza de presión.

Se afirma que la indometacina es útil en espondilitis anquilosante, osteoartritis y artritis psoriasisica. [59].

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS.

El antagonismo formado entre la indometacina y la aspirina en algunas pruebas de laboratorio para actividad antiinflamatoria ha motivado la bihipótesis de que pudiera ocurrir antagonismo semejante durante el tratamiento. La concentración plasmática total de la indometacina más sus metabolitos inactivos aumenta por la administración simultánea de probenecid. Se afirma que la indometacina no modifica el efecto de los anticoagulantes bucales. Sin embargo, la administración simultánea podría ser peligrosa a causa de mayor peligro de hemorragia gastrointestinal. [59].

ACETAMINOFEN Y FENACETINA.

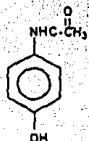
El acetaminofén y la fenacetina son alternativas eficaces de la aspirina por sus empleos analgésicos y antipiréticos. El acetaminofeno tiene toxicidad global algo menor y se prefiere sobre la fenacetina. A causa de que el acetaminofeno se tolera adecuadamente y carece de muchos de los efectos perjudiciales de la aspirina, ha estado ganando favor como el "analgésico hogareño corriente". Sin embargo, se discute que sea adecuado para este fin; en sobre dosis agudas, el acetaminofeno puede causar necrosis mortal hepática. [59].

RELACION ESTRUCTURA-ACTIVIDAD.

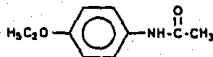
Estudiando las fórmulas estructurales se puede observar la relación con la anilina. El efecto antipirético de estos

compuestos reside en la estructura del aminobenceno, pero la anilina en si es demasiado tóxica para usarla en clínica. La introducción de estos radicales en el OH del p-aminofenol y en el grupo amino de la anilina acentúa la toxicidad sin pérdida de la acción antipirética. Los mejores resultados se obtienen cuando se coloca un grupo alquilo en el OH o se introduce un grupo ácido en el grupo amino de la anilina. [59].

Sus estructuras químicas son las siguientes:



Acetaminofén



Fenacetina

FARMACOCINETICA.

El acetaminofeno se absorbe rápida y casi por completo en el tubo digestivo. El acetaminofeno se distribuye de manera relativamente uniforme en la mayor parte de los líquidos corporales; la conjugación del fármaco a proteínas plasmáticas es variable.

Alrededor del 3% de acetaminofeno se excreta sin modificaciones en la orina, y el 80% por la orina después de conjugarse en el hígado, principalmente con el ácido glucurónico y en menor medida con el ácido sulfúrico. El glucurónido se acumula en el plasma antes de la excreción. También se ha descubierto un conjugado con cisteína y metabolitos producidos por hidroxilación y desacetilación. [59].

Los metabolitos hidroxilados son la base de la formación de la metahemoglobina y la hepatotoxicidad. [59].

USOS E INDICACIONES

El acetaminofeno y la fenacetina son sustitutos de la aspirina para su uso analgésico o antipirético en pacientes alérgicos a la aspirina. Se usa para mitigar el dolor causado por cefalea, dismenorrea, artralgia, mialgia y padecimientos semejantes.

El uso de la fenacetina y el acetaminofeno para disminuir la fiebre es semejante al de la aspirina. [59].

CONTRAINDICACIONES.

Los derivados del p-aminofenol no deben suministrarse en la anemia y en los estados de anoxia (origen pulmonar, cardíaco). [99].

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS.

El acetaminofeno y la fenacetina pueden inhibir síntesis de enzimas microsómicas hepáticas, pero el efecto no se observa con dosis corrientes. De manera análoga, el efecto protombinopéxico de los anticoagulantes de uso bucal pueden aumentar por la administración crónica de dosis completas de acetaminofeno. [59].

ACIDO MEFENAMICO Y AGENTES AFINES.

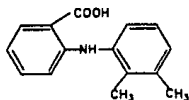
El ácido mefenámico es derivado del ácido antranílico, el análogo aminado del ácido salicílico. Es el único fenamato disponible para uso clínico. Aunque otros derivados del ácido antranílico pueden

tener actividad antiinflamatoria algo mejor, la toxicidad del ácido mefenámico tiende a anular el interés de este grupo. (59).

El ácido mefenámico, el flufenámico se oxidan y se conjugan por el ácido glucurónico y se eliminan por la orina y por las heces. (60). Estos compuestos no deben administrarse en los pacientes afectados por úlcera gastroduodenal activa y diarrea. (60).

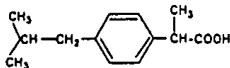
El fármaco aumenta el efecto de los anticoagulantes por vía bucal. (59).

La estructura química del ácido mefenámico es la siguiente:



IBUPROFENO Y OTROS ACIDOS ARILALCANOICOS.

El ibuprofeno, es un derivado del ácido fenilpropiónico, se ha utilizado clínicamente en algunos países desde fines del decenio de 1960. (59). La estructura química del ibuprofeno es la siguiente:

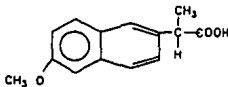


El ibuprofeno quizá brinde alivio del dolor sin efecto antiinflamatorio objetivo. En comparación con la aspirina, el ibuprofeno causa menos hemorragias y menores quejas de molestias gastrointestinales. En algunos pacientes hay cefalegia y otros

efectos centrales, y se ha advertido modificaciones en las pruebas de función hepática. Ha ocurrido disminución de la agudeza visual y de defectos en los campos visuales.[50].

Los ácidos arilalcanóicos actualmente están en investigación como el naproxeno y el cetoprofeno, solo han tenido ensayo clínico limitado. Sin embargo, parecen ser más eficaces que el ibuprofeno como antiinflamatorio en el ser humano. Aunque causa menos molestias gastrointestinales que la aspirina, el uso de naproxeno ha guardado relación con frecuencia importante de hemorragia gastrointestinal grave.[50].

La estructura química del naproxeno es la siguiente:



IV.- REACCIONES ADVERSAS.

68

IV.1.- ALCALOIDES DEL OPIO.

(HIPNOANALGESICOS).

Estos fármacos son de origen natural y solo tres (morfina, codeína y papaverina), tienen utilidad clínica.

Las reacciones producidas por estos son variables y en algunos casos son similares.

A continuación se mencionan por separado las reacciones adversas para cada uno de ellos.

MORFINA.

Efectos Colaterales o Secundarios.

- Depresión en el Curso Respiratorio.- Se presenta al administrar morfina intratecalmente y ocurre aproximadamente en un 4 a 7 % de los pacientes; cuando se administra por vía extradural, este efecto se presenta en un 0.2 a 0.4 % de los pacientes. [63].

- Vómitos y Náuseas.- Ocurre en un 15 a 75% de los pacientes. [63].

- Retención Urinaria.- Se nota en un 10 a 15% de los pacientes. [63]. En concentraciones que van de 5 mc g hasta 5 mg/Kg de peso de morfina, por vía intravenosa, es capaz de inhibir completamente la contracción de la vejiga y por ende genera la retención de orina. Esta resulta de la inhibición que produce la morfina sobre los centros de micción en el SNC. [65].

- Parálisis Temporal Motora y Sensorial.- Se reportó de un caso, donde el paciente después de haber recibido una inyección de morfina por vía intratecal presentó esta parálisis; se llegó a la conclusión de que para evitar este tipo de problema, se debe administrar la morfina en un volumen adecuado.[83].

- Sequedad de la Boca.- Cuando se administra la morfina por cualquier vía, produce una mayor sequedad de la boca que cualquier otro tipo de analgésico.[171].

- Alteraciones Inmunes.- Se presentan a nivel in vitro, particularmente en el caso del timo y el bazo, debido a la disminución en el número de las células; se incrementa el número de linfocitos T (CD4) en el bazo y disminuye en el timo.

Se piensa que este incremento de CD4 en los organismos expuestos a la morfina puede facilitar el acceso del HIV a estas células en personas que abusan de opiáceos.[8].

También el consumo de morfina causa un daño significativo en la actividad respiratoria de los fagocitos mononucleares (PBMC) La cual, se detecta por una disminución en la producción de O₂. [124].

- Alteraciones Hormonales.- Estudios realizados en carneros (hembras) demostraron que la morfina disminuye la frecuencia de liberación de la hormona luteinizante (LH) y se menciona que esto puede reflejar una pérdida de algunos componentes que intervienen en la respuesta moduladora por la pituitaria e hipotálamo.[36]. La morfina también altera la secreción de GCH (gonadotropina corionica humana), esto se demostró en un estudio realizado con tejido placentario, a los cuales se les administro morfina y se vario el tiempo de incubación; los

resultados revelaron que conforme se aumenta el tiempo de incubación, la liberación de GCH aumentaba en algunos casos, este aumento era el doble de la cantidad detectada en el tejido control. [28].

Al administrar morfina en ratas (machos) intactos y castrados, se produce un aumento en la liberación de prolactina y de la hormona del crecimiento (GH). [182].

- Hipotensión, Bradicardia y Taquicardia.- Una infusión intravenosa de morfina puede causar hipotensión y bradicardia aunque estas son transitorias se manifiestan en una forma muy marcada; sobre todo en el lapso de tiempo entre 15 y 20 min., después de la administración. También se llega a presentar una taquicardia, posiblemente debida a la inhibición de la actividad parasimpática del corazón. [197].

Al utilizar morfina como analgésico en pacientes con infartación del miocardio, las reacciones adversas que se llegan a presentar son: depresión en la conducción atrioventricular e hipotensión ventricular, este tipo de reacciones prevalecen más en pacientes con infartación inferior debido al alto tono vagal. [141].

- Inhibición del Tránsito Gastrointestinal.- En estados diabéticos, la morfina produce una inhibición sobre el tránsito gastrointestinal, esta inhibición se ve aumentada conforme se va aumentando la dosis. Lo anterior no se observa en ratones normales (no diabéticos) lo cual sugiere que puede haber una interacción entre insulina y morfina; pero se requiere de mayores estudios para verificar lo anterior. [18,153,126].

- Hepatotoxicidad.- Es producida por la morfina debido a

conjugados formados con glutatión, o bien por generación de radicales libres (óxidos reactivos) que provocan el agotamiento de glutatión, el cual se manifiesta provocando una inflamación centrobiliar del hepatocito, así como el aumento de ciertas enzimas SGPT, SGOT, fosfatasa alcalina. (21).

- Depresión del SNC. - La administración de morfina produce una depresión en el SNC. esta depresión depende de la dosis y la vía de administración. Si es dada por vía subcutánea en dosis de 10 a 20 mg/Kg se ven afectados los reflejos corneales; si es por vía intraperitoneal con dosis de 20 mg/Kg solo se deprime el reflejo directo, por vía intratecal se producen estados catalepticos y akinesia. (131).

En dosis de 10 a 80 mg/Kg por vía intraperitoneal produce estados específicos de inmovilidad, estados catalepticos que se rompen con algún ruido; también se ve inhibida la respuesta del EEG (electroencefalograma); aún en estados catalepticos se responde a dolores tónicos (pelliscos, presión en la piel, etc.). (37).

- Daños Neurológicos. - Con 100 nmol hay pérdida de células en el cerebro; con 200 nmol el tejido cerebral se torna adematoso e hinchado, algunas neuronas se contraen y se ennegrecen, si esta dosis se mantiene por un periodo de 10 a 15 días hay un mayor trastorno, ya que la pérdida de neuronas es mucho mayor. Todas estas degeneraciones o trastornos se observaron en la amígdala, el hipocampo, tálamo, cortez olfatorias y sustancia negra de la parte posterior del cerebro.

Estas alteraciones son similares a las encontradas en los cerebros humanos a los que se les realizó una autopsia después de una

epilepsia temporal.

Además de los trastornos neurológicos se producen alteraciones tales como periodos de akinesia, temblor, parpadeo de los ojos, sacudimiento de la humedad (sudor) y convulsiones motoras con dosis que van de 25 a 200 nmol. [74].

- Alopecia.- Se ha reportado pérdida de pelo por la administración de 4 mg de morfina durante tres días por vía epidural; la parte afectada es la zona occipital. se registra una picazón constante y posteriormente la caída del pelo, la dimensión del área afectada es de 8 X 8 cm. [6].

- Trombocitopenia.- Se presentó un caso en donde una mujer desarrollo una trombocitopenia inmune después de una terapia con 10 mg de morfina cuatro veces al día, esta a su vez desaparecio completamente después de dos semanas de haber descontinuado el fármaco. Pruebas inmunológicas demostraron que el suero solo tenia una actividad litica del 25% y al adicionar el fármaco este suero aumento su capacidad litica en un 98%, lo que sugiere la presencia de un anticuerpo plaquetario dependiente de morfina; esta especificidad pudo haber resultado de la exposición de la morfina durante el periodo de sensibilización. [30].

Reacciones Por Acostumbramiento.

- Dependencia Física.- En un estudio realizado con ratas se aplicaron concentraciones de morfina de 0.1 a 0.4 mg/ml la dependencia se presentó 24 hrs., después de tomar una solución de morfina con sucrosa al 5 %, para enmascarar el sabor desagradable de la morfina. por lo que sólo se requiere de una semana para

generaría.

Las medidas para determinar el grado de dependencia son: el aumento en el porcentaje de pérdida de peso corporal y de los signos de retiro, así como la cantidad de heces excretadas por día. [91]

Al suspender la administración de morfina se presenta el síndrome de abstinencia caracterizado por ocho respuestas importantes: irritabilidad al tacto, diarrea, peptosis, temblor del cuerpo, sacudimiento de la cabeza, insomnio, rechinado de dientes, saltos. [32].

- Tolerancia Analgesica.- Al administrar morfina en solución salina, a concentraciones de 2 a 8 mg/Kg peso, diariamente por vía intraperitoneal produce tolerancia analgesica, es decir, que el grado de analgesia producida por morfina es el mismo o casi el mismo aunque se aumente la dosis del fármaco. [10].

- Tolerancia a la Hipertemia.- Se desarrolla después de administrar altas y prolongadas dosis de morfina. Cabe señalar que primero ocurre el efecto contrario (hipotermia), antes de llegar a la tolerancia. [111].

Reacciones por Sensibilización

Alérgicas.

- Prurito.- Este se puede presentar de 2 a 25 min. después de la administración y se da en un porcentaje de 15 a 70% de los pacientes. [63]. En estudios posteriores se demostró que la mayor incidencia se presenta en mujeres y que esta puede estar relacionada a la edad, el sexo, factores hormonales, dosis de

morfina o tipo de cirugía a realizar. [156].

74

CODEINA.

Reacciones de Tipo Tóxico.

- La administración de codeína a dosis muy altas producen reacciones tóxicas tales como regocijo (al inicio), seguida de narcosis y convulsiones, náuseas, vómitos, depresión circulatoria y edema pulmonar. [144].

Efectos Colaterales o Secundarios.

- Depresión en Niños y Otros Efectos.- En infantes no es recomendable administrar codeína ya que produce depresión profunda, otros efectos asociados son: somnolencia, ataxia, miosis, salpullido y comezón.

En adictos que usan codeína por vía intravenosa pueden presentarse muerte repentina. [144].

- Alucinaciones.- Se presentó un caso de sicosis aguda acompañada de alucinaciones visuales y auditivas, en un individuo que había tomado tabletas que contenían acetaminofén y codeína. Se cree que en sujetos no dependientes y no tolerantes, altas dosis pueden interactuar con algunos receptores en el SNC y producir estas alucinaciones. [104].

- Hipotensión.- El fosfato de codeína por vía intravenosa produce hipotensión prolongada, lo anterior se reportó en tres personas que recibieron este analgésico, se cree que lo anterior se debe a

que los opioides ejercen un efecto depresor sobre el miocardio o bien en el centro vasomotor. [121].

- Pérdida del Sentido.- Cuando se ingieren dosis elevadas de formulaciones que contienen aspirina y codeína (30 g de aspirina y 800 mg de codeína) se presentan reacciones tales como fuerte depresión del sentido (pérdida del sentido), miosis, además de un posible coma por la ingesta excesiva de salicilatos. [90].

Reacciones Por Acostumbramiento.

- Dependencia Física.- Al mezclar fosfato de codeína en la comida de ratas en dosis de 19.7 a 38.1 mg/Kg, estas desarrollan dependencia física en 24 hrs. El grado fue medido por la pérdida de peso en la rata, conforme aumenta el período de administración aumenta la pérdida de peso.

También para comprobar si hay dependencia, se retira el fármaco y los animales presentan signos de retiro tales como diarrea, peptosis, rechinado de dientes, temblor de cuerpo, salivación, sangrado de la nariz, irritabilidad y lagrimación. [154].

- Desorden Compulsivo Obsesivo.- Es producido por el consumo indiscriminado de codeína en donde los pacientes desarrollan los siguientes síntomas:
insomnio, bostesos, rinorrea, lagrimación, dilatación pupilar, transpiración, así como síntomas de retiro. El OCD desaparece al dejar de ingerir la codeína. [142].

Reacciones por Sensibilización.

Alérgicas.

- Dermatitis y Otros Efectos.- Al investigar reacciones adversas producidas por codeína en personas que trabajan con alcaloides se observó que desarrollaban dermatitis en la cara, brazos y manos; además también se presentaron síntomas de rinitis, sinusitis, bronquitis y conjuntivitis. Cuando se realizaron pruebas con este fármaco a concentraciones de 5 y 10 % se observó que causaban irritaciones.[136].

IV.2.- SINTETICOS.

(HIPNOANALGESICOS)

MEPERIDINA.

Efectos Colaterales o Secundarios.

- Neurotoxicidad.- Un estudio realizado con 67 pacientes que recibieron el fármaco arrojó el siguiente resultado: 48 de ellos presentaron signos de neurotoxicidad manifestados por agitación, temores y ataques mioclonicos. los ataques se relacionaron a los niveles de normeperidina que oscilaron entre 424 y 1856 ng/ml.[57].

Reportes adicionales indican que la meperidina también produce irritabilidad del SNC, convulsiones y encefalopatía; la neurotoxicidad de este fármaco es debido a un metabolito activo denominado normeperidina. este tiene un poder analgésico mayor que la meperidina pero es doblemente neurotóxico. Un factor de riesgo que aumenta esta toxicidad es el daño renal por lo que se debe tener cuidado al administrarlo en personas con este problema.[59].

- Efectos Adversos.- Se reportan cuatro casos en donde se

presentaron reacciones adversas por la administración de meperidina, conjuntamente con prometazina y clorpromacina este último potencia la acción e incrementa la toxicidad del fármaco. Los efectos adversos que se presentaron en los cuatro casos son: ansiedad, enrojecimiento de la cara, movimientos torpes y descontrolados, adormecimiento, depresión respiratoria, pupila dilatada, estado letárgico, llanto, pulso irregular y somnolencia. (113).

Reacciones por Sensibilización.

Alérgicas.

- Anafilaxis. - Se reportó el caso de una pequeña de dos años que desarrolló una serie de reacciones anafilácticas debido a la administración de 25 mg de meperidina, los síntomas se presentaron 1 min. después de la administración y estos consistieron en : urticaria facial, tos, ronquera, cianosis y ataques tónico-clónicos, además una radiografía del pecho mostró un edema pulmonar y el electrocardiograma reveló taquicardia; 20 hrs. después todos los signos desaparecieron y la niña se recuperó. Seis semanas después se realizó una prueba para detectar anticuerpos IgE específicos para meperidina, resultando positiva. El rápido desarrollo de los signos y la presencia de anticuerpos confirma que estas reacciones fueron de tipo anafiláctico, aunque estas sean extremadamente raras para este tipo de fármacos. (95).

Efectos Colaterales o Secundarios.

- Convulsiones y Pérdida de la Conciencia.- Al ser administrado por vía intravenosa (50 mcg/ml o 30 ml del mismo) produce pérdida de la conciencia y cuando se alcanzan concentraciones en plasma de 620 ng/ml se producen convulsiones.

Se cree que estas convulsiones se presentan por administrar rápidamente el fármaco, ya que hay cambios hemodinámicos. [15].

- Depresión Respiratoria.- En la administración de este por vía extradural se presenta una depresión respiratoria, así como una súbita apnea.

La alta liposolubilidad de este fármaco hace que se absorba rápidamente en el tejido adiposo y cause esta depresión. [22].

Reacciones Por Acostumbramiento.

- Dependencia Física y Tolerancia.- Un estudio con 50 neonatos demostró que al administrarlo en dosis mayores de 1.6 mg/Kg y un periodo de exposición corto produce dependencia física y tolerancia. Lo anterior se demuestra cuando al retirar el fármaco, el 57% de los neonatos presenta el síndrome de abstinencia neonatal. [7].

Reacciones por Sensibilización.

Alérgicas.

- Reacción anafiláctica.- La aparición de esta, por administración epidural de fentanil es rara, pero suele

presentarse. esta es caracterizada por edema, eritema y colapso vascular. Una previa exposici3n a este, alfentanil y subfentanil puede actuar como dosis sensibilizante ya que presentan reactividad cruzada; por ello puede presentarse esta reacci3n al volver a entrar en contacto con cualquiera de los f3rmacos antes mencionados.(128).

METADONA.

Efectos Colaterales o Secundarios.

- En las Mujeres Embarazadas.- Cuando son adictas o dependientes de drogas se administra metadona para mantenimiento y evitar los s3ndromes de abstinencia.

Las reacciones que se presentan en estas son: nacimientos prematuros en un 12 %, p3rdida fetal en un 8 % y reci3n nacidos con complicaciones en un 8 %.(80).

- Alteraciones Hormonales.- Pacientes eutiroides tratados con metadona por adici3n a narc3ticos, presentan un aumento en las concentraciones de T3 (triyodotironina) y T4 (tiroxina). Aunque hay un aumento de estas hormonas no se produce en los pacientes un estado de hipertiroidismo.(161).

- Alteraciones Inmunes.- Se realiz3 un estudio de como afectaba el f3rmaco la funci3n de los fagocitos mononucleares y los linfocitos T , que son los que median la inmunidad celular. Se formaron tres grupos de individuos; el grupo I eran donadores sanos, el grupo II individuos tratados con metadona por adici3n a sustancias de abuso (hero3na, coca3na, benzodicepinas), el

ESTA TERCIA NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

grupo III eran individuos homosexuales con HIV (+) y sin adicción a las drogas anteriores. Se tomó sangre a c/u de los tres grupos y se separaron los fagocitos mononucleares (PBMC), para posteriormente ser cultivados con la metadona y realizaron pruebas de producción de O2- y producción de IFN- . Encontrándose que el fármaco causaba un daño significativo en la actividad respiratoria de los PBMC, ya que se vió disminuida la producción de O2- para los tres grupos estudiados, aunque hay que tomar en cuenta que en los paciente infectados por HIV se producen defectos en los PBMC causados por la misma infección.

En cuanto a la producción de linfocina IFN- parece estar intacta para los tres grupos. (128).

Reacciones Por Acostumbramiento.

- Dependencia Física.- Cuando se administra el fármaco por vía intravenosa, se desarrolla dependencia física a las 72 hrs. Lo anterior se comprueba por los signos de retiro que se presentan al dejar de administrarlo.

Siendo los más frecuentes:

diarrea, exoftalmia, ptosis, rinorrea, salivación, blanqueamiento de los oídos y algunas veces se presenta la muerte. (97).

Reacciones por Sensibilización.

Alérgicas.

- Eritema.- Es producido por la presencia de metadona en el organismo, además también provoca endurecimiento de la piel al ser

administrada por vía subcutánea con dosis continuas de 3 mg/ml. o 0.4 ml/hr en un periodo de 12 a 24 hrs. Los mismos efectos se presentan con dosis de 40 mg/ml en un periodo de 48 a 72 hrs. [23].

Reacciones Teratogénas o Embriotóxicas.

- Efectos sobre el Feto.- Se comprobó que la metadona es un químico que puede interferir en la capacidad reproductiva de las ratas embarazadas al ser embriotóxico y/o fetotóxico.

El fármaco produjo una disminución en el peso fetal, así como la disminución en el periodo de vida de la descendencia.

Por otra parte también se asocia a mortalidad infantil, a mortalidad materna y a parto muerto. [24].

PROPOXIFENO.

Reacciones de Tipo Tóxico.

- Intoxicación.- Produce graves efectos sobre el SNC y el corazón. La dosis mínima considerada ya tóxica es de 10 mg/Kg y de 20 mg/kg es considerada como letal; las reacciones producidas por propoxifeno son:

coma que ocurre en 25 a 75% de los pacientes, convulsiones en 10 a 25% y muerte en 5 y 30%. Exámenes neurológicos muestran infiltraciones muy frecuentes que pueden producir directamente efectos tóxicos como edema pulmonar y congestión; las complicaciones cardiovasculares incluyen: taquicardia, pérdida de la contractibilidad, vasodilatación periférica profunda, colapso circulatorio y paro cardíaco. [152].

Efectos Colaterales o Secundarios.

- Estenosis Rectal.- Se reportaron siete casos por el uso de supositorios analgésicos, conteniendo propoxifeno y paracetamol.

Una radiografía reveló que la estenosis era irregular y tenía 2 cm de largo; la mucosa rectal mostró ulceraciones con sangrado, por lo que se recomendó utilizar lo menos posible este tipo de analgésicos.[133].

Reacciones Teratógenas o Embriotóxicas.

- Signos de Retiro y Malformaciones.- Se reportó el caso de un niño recién nacido que los presentó a nivel craneo-faciales y digitales por la exposición a propoxifeno, ya que la madre ingirió este fármaco durante todo el embarazo (6 a 10 tabletas).

Los signos de retiro desarrollados por el pequeño fueron temor, nerviosismo e irritabilidad, en cuanto a las malformaciones el niño nació con nariz picuda, campanilla bifida, el cuarto y quinto dedo del pie izquierdo eran largos, sobrelapados y medianamente curvados y micrognatia (pequeño volumen de la mandíbula, localizada más frecuentemente en la parte inferior).

Los signos de retiro se atribuyeron a la exposición de propoxifeno que cruza la placenta, en cuanto a las malformaciones se cree que pudieron deberse a la combinación de propoxifeno con otras drogas, aunque no se descartó la posibilidad de que estos efectos se hayan producido por una toxicidad del fármaco generada por la inmadura función fetal del hígado.[58].

Efectos Colaterales o Secundarios.

- Edema Pulmonar.- Una mujer que recibió 40 mg del fármaco, 15 min., después de la inducción de la anestesia lo desarrolló. Un análisis posterior demostró que éste era el agente causante, ya que recibió una dosis grande por vía intravenosa; además presentó depresión respiratoria y retención de dióxido de carbono, estas últimas características de un edema pulmonar. Lo que sugiere que los opiáceos administrados en dosis altas lo provocan. [149].

Reacciones Teratógenas o Embriotóxicas.

- Modelo Sinusoidal.- La nalbufina (nubain) es un analgésico sintético que se usa durante la labor de parto su administración por vía intravenosa provocó un modelo sinusoidal. El cual se manifestó por un cambio abrupto de la señal del electrodo, este tipo de modelo es asociado a un rápido comienzo de daño cardíaco fetal usualmente atribuido a una severa isoinmunización o hemorragia. Este es el primer reporte de este tipo, por lo que se recomienda realizar una mayor investigación al respecto. [49].

- Efectos sobre Niños Recién Nacidos.- La administración de nalbufina en la labor de parto se ha asociado al desarrollo de varias reacciones adversas sobre los niños recién nacidos; dentro de estos efectos se encuentran bradicardia, bradipnea, cianosis, apnea, hipotonía y depresión respiratoria. Se cree que estas reacciones se deben a la función inmadura del hígado y el riñón que contribuyen a la acumulación del fármaco. [143].

Efectos Colaterales o Secundarios.

- Reacciones Adversas.- Las reacciones adversas observadas en 1250 pacientes tratados con butorfanol (Stadol), son:

	No.	%
Sedación.	503	40
Náusea.	82	6
Sudación fría.	76	6
Reacciones Menos Frecuentes.		
Cefalea.	35	3
Vértigo.	33	3
Sedación de Flotación.	33	3
Zumbido de oídos.	23	2
Letargia.	19	2
Confusión.	15	1
Fosfenos.	12	1

Pueden ocurrir otras reacciones secundarias (incidencia reportada del 1%) que son:

- SNC.- Nerviosismo, sueños no habituales, agitación, euforia, alucinaciones, convulsiones, resequedad de la boca, bochornos, rubores, hipersensibilidad al frío.
- Cardiovascular.- Palpitaciones, incremento o decremento de la presión arterial.
- Gastrointestinal.- Vómitos.
- Respiratorios.- Bradipnea, apnea, respiración superficial.
- Dermatológicas.- Exantema cutáneo.

- Ópticas.- Diplopía, visión borrosa.
- Dependencia Física. [137,105].

BUPRENORFINA (Temgesic).

Efectos Colaterales o Secundarios.

- Reacciones Adversas.- El efecto secundario comunicado con mayor frecuencia ha sido somnolencia. Especialmente durante el periodo postoperatorio, también puede ocurrir sueño del cual se puede despertar fácilmente al paciente.

Otras reacciones adversas comunicadas con menor frecuencia incluyen náuseas y mareos/vértigo. Otras reacciones adversas comunicadas raras veces incluyen sudoración, hipotensión, vómito, miosis, cefalalgia, hipoventilación, pérdida del apetito, disforia, agitación, diarrea, urticaria y convulsiones/falta de coordinación muscular. Otros efectos observados incluyen malestar, alucinaciones, despersonalización, coma, dispepsia, flatulencia, apnea, erupción cutánea, ambliopía, temblores y palidez. [137,105].

TRAMADOL (Tradol).

Efectos Colaterales o Secundarios.

- Reacciones Adversas.- Tras la administración de tradol puede aparecer sudoración, mareos, náuseas, vómito, sequedad bucal, cansancio y obnubilación.

Raramente se han reportado alteraciones de la regulación cardiovascular (por ejemplo palpitaciones, hipotensión postural o colapso cardiovascular).

Efectos secundarios indeseables aparecen especialmente si el paciente realiza esfuerzos desmedidos. [137,163].

IV.3. - SALICILATOS.

ACIDO ACETILSALICILICO O ASPIRINA.

Dentro de estos se encuentra principalmente la aspirina cuyo uso esta ampliamente difundido en todo el mundo; y para adquirirlo no se requiere receta medica. lo que lo hace un medicamento peligroso si no se toman las medidas necesarias para su consumo.

Reacciones de Tipo Tóxico.

- Intoxicación.- Cuando es aguda o crónica por la administración de salicilatos puede causar una serie de reacciones potencialmente severas; dentro de estas las más comunes son: náuseas, vómitos, hiperventilación, alcalosis respiratoria/acidosis metabólica, sudoración y ensordecimiento.

Las reacciones poco comunes son: coma, fiebre, hipoglicemia, hemorragia alimentaria, retención de líquidos, edema pulmonar, edema cerebral y daño renal; cuando se llega a presentar la muerte esta es debida a un repentino paro cardíaco o severo daño

cerebral.[132].

Efectos Colaterales o Secundarios.

- Edema Pulmonar.- Un estudio con 24 personas que ingirieron aspirina en altas dosis demostró que los salicilatos solos lo producian y que la frecuencia de esta reacción era del 22 %, así como el fumar es un factor de riesgo para padecerlo. Previos resultados sugieren que los salicilatos generan edema pulmonar por incrementar la permeabilidad de las membranas capilares alveolares.[68].

- Daños Gastrointestinales.- Los daños producidos por la aspirina se deben a la rápida desacetilación de la misma a salicilatos; estos son tóxicos para la célula y también para el epitelio gástrico ya que puede provocar necrosis del mismo.[81].

La aspirina también puede producir sangrado gastrointestinal.[94]. y al ser combinado con el alcohol puede producir isquemia y perfusión, se sabe que este daño es producido por radicales libres oxigenados que pueden interactuar con otras moléculas y producir el daño.[127].

- Daños Cardiovasculares.- En pacientes diabeticos el consumo de aspirina puede ser beneficioso cuando se tiende a padecer enfermedades cardiovasculares; pero a pesar de este beneficio se presentan ciertas anomalías que no se deben perder de vista ya que provocan un 2% de muertes en estos pacientes, algunas de estas son bloqueo atrioventricular, taquicardias, arritmias y fibrilación atrial.

Aunque se demostró que la mortalidad final en los diabeticos es

baja no hay que dejar de tomar en cuenta este tipo de anomalías que pueden presentarse. [47].

- Sangrado Prolongado.- En pacientes uremicos la administración de dosis moderadas de aspirina provoca un aumento en el tiempo de sangrado, esto es debido al efecto inhibitor que produce sobre las plaquetas. En estos pacientes cuando es inhibido el primer paso de la hemostasis no hay otros caminos que puedan compensarla como ocurre normalmente, por lo que se considera que la aspirina no debe administrarse en estos pacientes. [100].

- Síndrome de Reye.- Se demostró que cuando la aspirina es administrada por largos periodos a niños menores de 12 años de edad, provoca un elevado riesgo de que desarrollen este. Se caracteriza por desordenes heterogeneos, algunos con causas identificables; como errores inatos en el metabolismo, otros por ejemplo son resultado de efectos combinados de una infección viral (influenza o varicela) y tratamiento con aspirina. [129,130].

- Alteraciones Inmunes.- Se demostró por medio de un estudio realizado con aspirina (100 mg/ml) que esta tiene un alto poder inhibitor sobre la migración de los neutrofilos; tambien inhibe la quimiotaxis a concentraciones mas bajas que la antes mencionada. [108].

Reacciones por Distorsión del Metabolismo Normal.

- Anemia Hemolítica.- Se reportó un caso en donde por deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) y administración de aspirina (100 mg/Kg) provocó una aguda anemia hemolítica. Se piensa que esta hemólisis podría deberse a alguna enfermedad infecciosa, pero se comprobó que el paciente no padecía

ningun tipo de infección. Por lo que se recomienda que la administración de aspirina a este tipo de pacientes se siga muy cuidadosamente para evitar crisis hemolíticas. (110).

Reacciones por Sensibilización.

Alérgicas.

- Intolerancia, Edema y Urticaria.- En pacientes asmáticos la intolerancia a ASA (ácido acetilsalicílico) y fármacos antiinflamatorios no esteroides, presentan una frecuencia de alrededor del 23 % (167).

Estas reacciones para ASA se manifiestan desde una urticaria hasta obstrucciones bronquiales, en cuanto a fármacos antiinflamatorios no esteroideos se pueden presentar también urticaria y edema angioneurótico. Las reacciones adversas con manifestaciones dermatológicas ocupan el 84.4 % de incidencia, el edema alérgico subcutáneo el 71.8 %, la urticaria el 12.5 % y las manifestaciones respiratorias por falta de aire el 15.6 % de incidencia. (167).

Aquí es importante mencionar que el ASA y algunos aditivos de comida como la tartrazina, dióxido de sulfuro (que se encuentra en vino, jugo de uva y vinagre), y el benzoato de sodio; son altamente peligrosos para este tipo de pacientes ya que presentan una reactividad cruzada con el ASA. (56).

- Ataques Asmáticos y Otras Alteraciones.- En pacientes asmáticos la inhalación de aspirina produce una extensa rinorrea y estornudos; así como agudos ataques de asma bronquial. (122).

La incidencia de estas reacciones en adultos son del 10 al 16% .

Reacciones Teratogénas o Embriotóxicas.

- Efectos Teratogénicos.- Cuando se combinan aspirina y etanol se tienen efectos teratogénicos graves sobre el feto. Lo anterior se demostro en un estudio realizado con ratones, pero muchas de estas malformaciones o alteraciones también se presentan en humanos al combinar los fármacos antes mencionados.

Las malformaciones o alteraciones en ratas solamente son: rabo ensortijado, vejiga alargada, ovario ectopico, y las malformaciones en humanos y ratones son: paladar endido, exencefalia (deformidad caracterizada por la salida del cerebro fuera del cráneo), defectos en el tracto genitourinario como hidronefrosis, hidroureter y anaormalidades esqueléticas como costillas superpuestas o fusionadas.[64].

- Microencefalia, Retraso Mental e Hipoxia.- Se presentan cuando se combinan alcohol y aspirina con las siguientes dosis alcohol (50 mg/Kg/día) y aspirina (12.5 - 50 mg/Kg/día). Se piensa que hay varios mecanismos involucrados en estos efectos; el primero es que la aspirina provoca un desequilibrio ácido-base que resulta en acidosis metabólica y que cuando se combinan con alcohol la acidosis producida es mucho mayor afectando directamente a la célula y produciendo hipoxia, este es el mecanismo por el cual el alcohol produce defectos en el recién nacido. El otro mecanismo que se menciona es la integridad del revestimiento del estómago, ya que si este se encuentra dañado la absorción de nutrientes es deficiente, también puede haber pérdida de sangre gastrointestinal

que afectan directamente sobre el desarrollo del feto.[16].

- Defectos Cardiacos.- Se comprobó que cuando la aspirina es tomada en los primeros meses del embarazo, cuando se está desarrollando el corazón del feto, está puede provocar algunos defectos cardiacos. El rango en el que se ve aumentado este riesgo es de 1.5 a 2.4 y los efectos cardiacos que se pueden presentar son: estenosis aortica, coartación de la aorta y las transposiciones de las grandes arterias.[170].

SALICILAMIDAS.

Reacciones por Sensibilización

Alérgicas.

- Síndrome de Lyell's.- Una niña de cuatro años después de administrarle durante dos días seguidos supositorios que contenían fosfato de fenacetina y salicilamida; desarrolló una necrosis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell's), al tercer día la niña presentó lesiones eritematosas y formación de bolas en la cara, axilas, brazos, espalda, piernas y asentaderas; una biopsia reveló descomposición debajo de la capa basal de la epidermis, queratinocitos hinchados y necróticos, además de infiltraciones con linfocitos. Una prueba en piel reveló que el agente responsable de estas lesiones fue la salicilamida ya que con pequeñas dosis se volvieron a presentar estas lesiones.[102].

IV. - NO SALICILATOS.

Son fármacos de origen sintético, que corresponden a una serie de grupos químicos, también son denominados como No Salicilatos.

El primer grupo químico corresponde a las pirazolonas que son cetonas derivadas del pirazol; aquí se encuentran la aminopirina, antipirina, dipirona y fenilbutazona.

AMINOPIRINA.

Reacciones de Tipo Tóxico.

- Intoxicación.- La administración excesiva de este fármaco produce efectos sobre el SNC y el corazón, en niños esta puede ocurrir después de la ingestión de 0.7 a 1.3 g en infantes y de 1 a 3 gr en niños pequeños; las reacciones características de la intoxicación con aminopirina y los porcentajes en los que se presentan son: somnolencia 47% , coma 13%, vómito 8% , excitación 4% , miosis/midriasis 4% , convulsiones 8% , dolor abdominal 4% , hipotermia 8% , shock 4%. [119].

ANTIPIRINA.

Efectos Colaterales o Secundarios.

- Mutagenicidad.- Se comprobó que la antipirina tiene un fuerte poder mutagénico sobre cepas bacterianas de *Salmonella typhimurium*, así como también en los humanos esta toxicidad es resultado de las interacciones entre el compuesto y algunos constituyentes de la dieta, pero para la verificación completa de

lo anterior se requieren de más investigaciones. [120].

- Daños Renales.- Al estudiar algunas de las reacciones adversas producidas por el consumo de analgésicos que contengan antipirina; se comprobó daño capilar, vacuolización del epitelio pélvicorenal, así como en la vejiga después del tratamiento con el fármaco. Esta vacuolización es un signo del efecto tóxico con degeneración y el principio de la muerte de la célula. Altas dosis de antipirina produjo necrosis papilar renal en el 50% de las ratas tratadas, por lo que antipirina a dosis de 1% a 1.5% en la dieta por un período prolongado puede ser un compuesto carcinogénico. [78].

DIPIRONA.

Reacciones de Tipo Tóxico.

- Intoxicación.- La administración desmedida o sin prescripción médica de este fármaco produce reacciones adversas en el SNC y el corazón; las más comunes que se presentan son las siguientes: vómito 30% , vértigo 15% , coma 8% , shock 8% , taquicardia 8% , convulsiones 8% , somnolencia 8%. [119].

Efectos Colaterales o Secundarios.

- Agranulocitosis.- Se han reportado casos de agranulocitosis asociados con la administración de dipirona, esta produce alteraciones por medio de un mecanismo inmune que involucra interacciones anticuerpo-hapteno; en pacientes ya sensibilizados por la droga se ve inhibida por la proliferación de

células progenitoras mieloides, así como en cultivos in vitro de células de la médula. También produce agranulocitosis en personas con anomalías eritropoyéticas o trombopoyéticas.[67].

- Alteraciones Inmunes.- Por medio de un estudio realizado con dipirona y sus principales metabolitos 4-metilaminoantipirina (MAA), 4-formilaminoantipirina (FAA) y 4-acetilaminoantipirina (AAA) a las siguientes concentraciones FAA (3 mcg/ml) y MAA (10 mcg/ml), se demostró que este fármaco presenta un alto poder inhibitor sobre la migración de los neutrófilos humanos, concentraciones más bajas de estos compuestos inhiben la quimiotaxis de los mismos.[108].

Reacciones por Sensibilización.

Alérgicas.

- Manifestaciones Dermatológicas.- En un estudio realizado con 21 pacientes alérgicos a los analgésicos antipiréticos antiinflamatorios no esteroideos, nueve fueron alérgicos a la dipirona y algunas de las manifestaciones dermatológicas presentadas por estos pacientes solamente fueron el de edema alérgico subcutáneo y la distribución respecto al sexo fue de 3:1 con un promedio del sexo femenino.[107].

Reacciones Teratógenas o Embriotóxicas.

- Crisis Cianótica.- Se reportó un caso de un infante amamantándose cuya madre tomaba dipirona, se supo que esta crisis se debía al fármaco contenido en la leche de la madre (4.30 mcg/ml) ya que al retirarsela desapareció la crisis.

Además se sabe que esta no sólo se difunde de la sangre a la leche, también puede acumularse esta última e incluso alcanzando grandes cantidades. [135]. 95

FENILBUTAZONA.

Efectos Colaterales o Secundarios.

- Carcinogenicidad.- En un estudio realizado a cerca del carácter carcinogénico de la fenilbutazona, se demostró que este no producía lesiones neoplásicas, ni degeneración en el hígado, tampoco depresión en la médula ósea. Lo que se contrastó es que tiene un alto efecto promotor sobre la tumorigénesis renal y tiroidea, además de una alta mortalidad al final del estudio. [103].

- Neurotoxicidad y Daños Gastrointestinales.- Al administrar fenilbutazona en las siguientes dosis 25, 125, 250, 400 y 500 mg/Kg/día durante 7 días consecutivos, se presentaron severas reacciones adversas a nivel del riñón, estos efectos letales se incrementaron conforme se aumento la dosis y la mayor mortalidad se presentó en hembras. Dentro de las alteraciones que se presentaron estan las siguientes:

Dosis de 125 mg/Kg produjeron dilatación focal de los túbulos renales que contenian material eosinofílico. A las más altas dosis 400 y 500 mg los dos riñones presentaron moderada inflamación, áreas amarillas, también se presentó una alta degeneración tubular con un alto incremento del tejido fibroso, vacuolización de los citoplasmas en las células epiteliales así como hiperplasia del epitelio.

Con dosis de 125 mh/Kg se presentaron ulceraciones hemorrágicas en el fondo y cuerpo del estómago, esto solamente en hembras, también hubo pérdida parcial del vello. A altas dosis se presentaron alteraciones histológicas como pérdida total de la arquitectura glandular de la mucosa, esto solamente en hembras; otras alteraciones fueron necrosis superficial de la mucosa con severa congestión en los vasos de la submucosa y algunos edemas.

Se piensa que la gran sensibilidad de las hembras a la toxicidad de fenilbutazona puede deberse a la farmacocinética hepática y renal de los diferentes metabolitos entre las hembras y los machos. [41].

- Daño Hepático.- La fenilbutazona produce distintas formas de daño hepático cuando se ingieren dosis de 2 hasta 33gr. por periodos prolongados; estos daños son: daño agudo hepatocelular mostrando necrosis, colestiasis, hemosiderosis, degeneración celular y necrosis focal, cirrosis biliar, acumulación de células hepáticas periportales, granulomas múltiples portales y periportales. [11].

Reacciones por Sensibilización.

Alérgicas.

- Vasculitis Sistémica.- Se reportaron dos casos debido a la fenilbutazona. en el primer caso se produjo salpullido mientras que en el segundo se presentó eosinofilia; al ser tratados con fármacos inmunosupresoras desaparecieron estas manifestaciones por lo que se les consideró como reacciones

adversas de tipo alérgico. A este fármaco se le reporta como un compuesto que produce reacciones de hipersensibilidad, varias formas de síndromes vasculíticos locales o sistémicos, poliartritis nodosa y angitis alérgica; las cuales se pueden presentar inmediatamente una vez administrada varios meses después de la exposición.[93].

- Dermatomositis.- Inflamación simultánea de la dermis y los músculos subyacentes. Se reportó un caso caracterizado por salpullido, debilidad muscular y elevación de las enzimas musculares, después de una dosis de fenilbutazona de 100 mg por siete días. A este fármaco se le asocia también diversas alteraciones dermatológicas que incluyen el Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y salpullidos cutáneos menores.[35].

El segundo grupo químico perteneciente a estos analgésicos no esteroideos son los indoles o indazoles, del cual la indometacina es el más usado clínicamente.

INDOMETACINA.

Reacciones de Tipo Tóxico.

- Envenenamiento.- En varios casos de envenenamiento producido por ingerir altas dosis de indometacina, se demostró que los efectos adversos que comúnmente se producen son: náuseas, vómito, dolor abdominal, anorexia, somnolencia, dolor de cabeza, impaciencia y agitación.[145].

Efectos Colaterales o Secundarios.

- Alteraciones Inmunes.- Algunas de las funciones de los leucocitos polimorfonucleares (PMN) se ven inhibidas al administrar indometacina. Las funciones inhibidas por este fármaco son la adhesividad que demostró ser dependiente de la concentración y la quimiotaxis que se ve inhibida en un 12 a 22% y que también es dependiente de la concentración.[14].

- Síndrome de la No-ruptura del Folículo.- Cuando se padece este síndrome y se administra indometacina, el problema puede hacerse mayor ya que se observa que la superficie de los folículos se torna lisa y los vasos sanguíneos sobre esta área se hacen visualmente prominentes, las cavidades antrales de los folículos se amplían conteniendo considerables cantidades de fluido; si se disipa la corrosión vascular de los folículos ovulatorios se observan defectos en el relleno de la cima y las áreas lumbinales se ven marcadamente reducidas; algunas veces las venas penetran la capa granulosa y producen edemas en los tejidos.[112].

- Pérdida de la Función Renal.- En pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico activo la administración de indometacina produce la pérdida de la función renal; ya que el fármaco inhibe la síntesis de prostaglandinas y estos pacientes son dependientes de ellas, por lo que se produce esta disfunción.[20].

- Lesiones Gástricas.- La indometacina es un fármaco antiinflamatorio no esterooidal que produce severas lesiones a nivel gástrico, lo anterior se demostró al administrar 25 mg/Kg de esta por vía subcutánea; la efectos en la mucosa gástrica se presentaron 4 hrs., después la longitud de estos fue 17.1 ± 4.3

mm., se producen también severas lesiones hemorrágicas en el cuerpo de la mucosa y su longitud fue 31.4 ± 4.3 mm., el daño en la superficie de las células del estómago ocurre 1 hr. después del tratamiento. [147].

- Anemia Aplástica.- La indometacina puede producir anemia aplástica por inhibir la síntesis de prostaglandinas e indirectamente la producción de nucleótidos (AMPc y GMPc), ya que estos están involucrados en la maduración y diferenciación de las células progenitoras de la médula ósea, lo anterior se comprobó al registrarse varios casos de anemia aplástica seguida de la ingestión del fármaco por periodos prolongados de 2 a 4 años. [86].

- Hipercalemia.- Para saber si es producida por la administración de indometacina, y además determinar si provoca una complicación en el mejoramiento del estado de salud del paciente, se realizó un estudio con 50 enfermos que la ingerían por diferentes motivos. En todos se incrementaron las concentraciones de potasio en suero hasta que el tratamiento se detuvo, los resultados obtenidos demostraron que el fármaco no ocasiona complicación alguna en enfermedades comunes, pero es potencialmente peligroso en estados de azotaemia. [172].

- Exacerbación de Dermatitis Herpetiforme.- Pacientes con este mal presentaron una exacerbación de la enfermedad al administrárles indometacina por 1 semana.

Las lesiones en piel producidas por esta DH son caracterizadas por microabscesos papilares conteniendo neutrófilos, los cuales se ven aumentados por el uso del fármaco también produce exacerbación

en psoriasis por lo que después de esta experiencia se recomienda evitarlo en este tipo de pacientes. [62].

Reacciones Fotoinducidas.

- Fotosensibilidad.- La aplicación de indometacina en pacientes con comezón actínica provoca un aumento en la respuesta inflamatoria caracterizada por eritemas que presentan una marcada brillantez y permanecen por varios días después de haber sido expuesta la piel a los rayos UV-B y UV-A del sol. El aumento en la fotosensibilidad por indometacina es debida a una incrementada producción o metabolismo del ácido araquidónico o bien la incrementada respuesta a productos lipooxygenados. [48].

Reacciones Teratógenas o Embriotóxicas.

- Oligohidramnios, Insuficiencia Renal y Perforaciones ileales.- Se reportaron tres casos de niños recién nacidos que desarrollaron un síndrome caracterizado por oligohidramnios, edema, sangrado, difusión renal y perforaciones focales ileales después de que sus madres recibieron indometacina durante el parto. Los niños presentaron severa oliguria durante las primeras 18 hrs. de vida, acidosis metabólica a las 48 hrs. y sangrado intestinal a los 4 días para posteriormente desarrollar las perforaciones ileales. [168].

- Sepsis.- Una terapia aceptada para niños con ductos arteriosos obstruidos (PDA), es la de administrar indometacina pero, se observo en 31 neonatos a los que se les dió 7 de ellos (23 %) desarrollaron sepsis, esta infección fué la responsable de la

muerte de todos ellos, por lo que se piensa que este tipo de terapia fué la responsable. La infección es debida a las lesiones en la mucosa, así como la pérdida de sangre, la distensión abdominal y algunas veces enterocolitis necrotizante producidas por el fármaco y también a que esta inhibe las funciones de adherencia y quimiotaxis de los leucocitos PMN que ya no pueden actuar eficientemente sobre esta.[70].

Los derivados del p-aminofenol (que deriva a su vez de la anilina) fenacetina, acetaminofén o paracetamol forman el tercer grupo químico de los analgésicos antipiréticos antiinflamatorios no esteroideos.

FENACETINA.

Efectos Colaterales o Secundarios.

- Carcinogenicidad.- Por medio de estudios de tipo epidemiológico se encontro que la fenacetina producía cáncer en la vejiga y del parenquima renal.[109], además produce también vacuolización del epitelio de la pelvis renal y de la vejiga, particularmente después de un tratamiento de tres semanas con esta. [78].

También se menciona que si se consumen mezclas de analgésicos (por ejemplo.- fenacetina/aspirina/cafeína) y se fuma, el riesgo de padecer este tipo de cáncer es mucho mayor sobre todo en el sexo femenino.[138].

En estudios más recientes se demostró que tiene el mayor poder mutagénico comparado con otros compuestos derivados de la anilina

como acetanilida, acetaminofén y 4-aminofenol; esta actividad mutagénica se asocia a grupos electrodonadores.[148].

- Citotoxicidad.- Se produce al administrar fenacetina en las siguientes dosis: 100, 525 y 1250 mg/Kg durante 1 a 2 semanas el daño se presenta en las células de la mucosa nasal (mucosa respiratoria y olfatoria). La citotoxicidad se manifiesta por la migración de células inflamatorias, por el incremento en la replicación de estas, además por la degeneración y desorganización. También se observó que dosis acumuladas del fármaco; se provoca un 10 % de incidencia en carcinoma nasal. [16].

- Hipertensión.- Un estudio epidemiológico demostró que el abuso de analgésicos que contienen fenacetina producen hipertensión. Pero solamente en personas que toman grandes cantidades por muchos años, esta es resultado de una supresión de las prostaglandinas vasodilatadoras. [42].

ACETAMINOFEN O PARACETAMOL.

Reacciones de Tipo Tóxico.

- Hipofosfatemia.- Es un rasgo característico del envenenamiento o ingestión de dosis tóxicas de paracetamol, lo anterior se observó en un estudio realizado con 273 pacientes quienes ingirieron dosis muy altas de este fármaco.

La hipofosfatemia contribuye a la mortalidad y morbilidad del paciente que la presenta ya que induce confusión mental, irritabilidad, coma, anormalidades de las plaquetas,

rabdomielosis, disfunciones en células blancas y rojas.[79].

- Shock Anafiláctico. - Se reportó uno en una mujer que tomo 500 mg de paracetamol, este se caracterizó por vómito, diarrea, prurito generalizado, edema facial e hipotensión. Se cree que el paciente pudo presentar esta reacción por el uso prolongado del fármaco o bien por una reacción de tipo idiosincrático por no haber evidencia de procesos inmunológicos.[40].

Efectos Colaterales o Secundarios.

- Degeneración Grasa del Corazón. - Se reportó un caso de una mujer que consumo 35 g de acetaminofén en 8 días, esto provocó una extensiva degeneración de grasa intramiocárdica, las cavidades ventriculares se ablandaron y dilataron, las paredes ventriculares presentaron una coloración amarilla; por medio de la tinción de hematoxilina-eosina se observó en las fibras del miocardio numerosas vesículas grasas, por microscopia electrónica se observaron vacuolas lipídicas; este es el primer reporte por dosis masivas de acetaminofén.[108].

- Nefrotoxicidad. - En un estudio hecho en laboratorio la administración de acetaminofén por vía intraperitoneal produjo nefrotoxicidad en ratas después de 2 meses de ser tratados con este fármaco. Las principales alteraciones presentadas son: necrosis en el tejido renal, concentración de BUN y peso del riñón incrementado; pueden ser debidas a los cambios hemodinámicos renales, los cuales pueden inducir alteración y necrosis de la estructura distal y tejido medular.[163].

- Hepatotoxicidad. - Al administrar acetaminofén en dosis de 1.1 y

1.25 % de la dieta por 48 semanas se produce un daño severo en el hígado, las alteraciones presentadas son:

peso del hígado menor al del grupo control, zonas de degeneración severa y necrosis de hepatocitos mostraron alargamiento del núcleo, también se presentaron adenomas en las células hepáticas que tenían un diámetro de 2 y 4.5 mm. [107].

La administración de paracetamol ha sido asociada con hepatotoxicidad, lo anterior se demostró al dar dosis bajas y elevadas del fármaco; las primeras si son tomadas por tiempos prolongados producen un severo daño hepático, las últimas provocan coma hepático. también se debe tomar en cuenta que se ingiere alcohol este daño es mucho mayor. [38,46,72].

- Daños en las Células Beta del Páncreas.- Se demostró que al administrar acetaminofén en dosis de 100, 200 y hasta 500 mg/Kg producían severos daños en las células beta del páncreas; los daños sufridos fueron: hinchazón y rompimiento de la membrana citoplasmática al igual que la estructura interna, los gránulos secretores tenían diferentes tamaños y formas, los restos de la membrana estuvieron presentes en los espacios intracelulares así como también en las isletas y dentro había numerosos macrófagos. Después de 8 y 20 hrs. de haber administrado el fármaco los daños se tornaron más severos; las mitocondrias se deformaron, adquirieron una forma alargada, también este daño aumento la cantidad de insulina en suero. [50].

- Traslocaciones Cromosómicas.- Se reportó el caso de un individuo que ingirió grandes cantidades de acetaminofén y desarrollo infecciones oportunistas, carcinomas, defectos en las células T y

un síndrome mielodisplásico debida a una translocación (1;7) 105
(p11,p11) que le provocó la muerte.

Una biopsia de la médula ósea reveló marcada deseritropoyesis con características mielodisplásicas en la serie de las células blancas; un cariotipo demostró una translocación (p11,p11) entre los cromosomas 1p y 7p; la autopsia reveló aspergillosis invasiva pulmonar y cerebral con meningitis vasilar.

Se han observado aberraciones cromosomales in vitro y mielodisplasia provocada por esta translocación debida a agentes alquilantes, por lo que se cree que el consumo crónico de acetaminofén puede producir similares efectos sobre el DNA y los cromosomas. [54].

- Trombocitopenia.- Se reportaron dos casos producidos por dosis de 500 mg de paracetamol, se piensa que esta se debió al daño renal agudo y encefalopatía hepática diagnosticada durante el periodo de hospitalización y que son similares a las producidas por hepatitis A y B, aunque no se descartó la posibilidad de que esta reacción adversa pudo haberse presentado por un elemento de tipo idiosincrático. [158].

- Ulceración Gástrica.- El paracetamol administrado por vía oral y en dosis de 250 mg/Kg provoca una degranulación de las células del tallo, con la consiguiente liberación de histamina, la cual sumada a otros factores ulcerogénicos de estimulación vagal (stress), incrementan la ulceración de la mucosa glandular; así como también el fármaco unido a un vehículo (tween 80 y metilcelulosa), producen petequias en la mucosa glándular. [28]. Otros estudios demuestran que aplicando este en dosis elevadas como 500 mg

provocan hemorragias en el esofago.[159].

- Genotoxicidad.- Se observó que al exponer células V79 con paracetamol, durante 30 min. se vio inhibida la síntesis replicativa de DNA, lo que indica daño en él y a su vez que la administración del fármaco en dosis de 0.5 a 1 nM puede ser genotóxico.[73].

- Daño al Miocardio.- Se reportó el caso de un paciente con severo daño ventricular provocado por la toma de dosis tóxicas de paracetamol, el daño se manifestó por arritmias multifocales ventriculares, además de un severo daño hepático. Las anomalías cardíacas fueron debidas a la degeneración metabólica derivada del daño hepático y la propia farmacología del compuesto.[118].

- Anemia Hemolítica.- Una mujer con una historia de consumo crónico, periódico y ocasionalmente excesivo de un producto analgésico que contenía dextropropoxifeno y paracetamol desarrolló una anemia hemolítica, se piensa que este tipo de reacción pudo deberse a una hemólisis generalizada por la combinación de estos dos fármacos, aunque se requiere de mayor investigación para confirmarlo.[53].

- Vómito.- La ingestión de altas dosis de paracetamol lo provocan, lo anterior se observó en varios casos reportados en donde el vómito ocurre (algunas veces), inmediatamente después de la ingestión, mientras que en otras ocurre varias horas después; posiblemente este vómito se debió a una aguda irritación gástrica.[160].

- Daño Renal.- Dosis de 12.5 a 75 g de paracetamol provocan un

daño renal muy severo, este es caracterizado por cambios tubulointersticiales incluyendo edema con filtración de linfocitos, hemorragias; además de células intersticiales exhibieron dilataciones del retículo endoplásmico, así como membranas fragmentadas. [15,25].

- Hiperlactatemia y Acidosis Metabólica.- Un estudio realizado con altas dosis de paracetamol demostró que causa disturbancia metabólica (acidosis metabólica e hiperlactatemia), en dos periodos distintos seguidos de la administración del fármaco. En el primer periodo se presenta la hiperlactatemia dentro de las primeras 15 hrs. después de la ingestión, este periodo es asociado a acidosis metabólica; en la segunda etapa la concentración de lactato se eleva sobre todo si hay daño hepático. Ambas etapas son responsables de producir coma y pérdida de la conciencia debido a un efecto cerebral directo del fármaco. [81].

Reacciones por Sensibilización.
Alérgicas.

- Prurito, Congestión Nasal y Otros Efectos.- Estas son consideradas raras un reporte reciente describió a 5 adultos con reacciones de hipersensibilidad a acetaminofén, las cuales se manifestaron por prurito, congestión nasal, tos y un ruido en el pecho; se comprobó que se debieron a la liberación de histamina por medio de una prueba realizada in vitro con sangre periférica y diferentes concentraciones del fármaco. [45].

- Púrpura Progresiva Pigmentaria.- La enfermedad de Schamberg's púrpura progresiva pigmentaria ó (PPP) es una enfermedad de

etiología desconocida, la cual se caracteriza por Petequias, máculas café-rojizas que se presentan simétricamente sobre las piernas y ocasionalmente se extiende a los muslos, abdomen y extremidades superiores. Un paciente que tomaba una preparación analgésica que contenía acetaminofén presentó máculas rojo-púrpuras, Petequias sobre las piernas y abdomen; para comprobar si estas manifestaciones se debían al fármaco contenido en la preparación se realizó una prueba de desafío con este, 24 hrs., después se presentaron los signos característicos de la PPP, por lo que se considero que era una reacción alérgica de tipo IV .[3].

- Reacciones Alérgicas.- Se reportan como raras, pero si se llegan a presentar, algunas de estas son:

En piel.- Sarpullidos que pueden ser eritematosos o maculopapulares, urticaria, angioedema y enrojecimiento.

En sistema respiratorio.- Disnea o Broncoplasma.

En sistema circulatorio.- Hipotensión, daño circulatorio o colapso y dolor en el pecho.

Otros síntomas.- Prurito o palpitaciones.[15].

Estas reacciones son generalmente asociadas con dosis de 500 y 1000 mg de paracetamol y el tiempo que transcurre para que se presenten después de haber sido administrado el fármaco oscila entre los 5 y 120 min.[92].

Reacciones Teratógenas o Embriotóxicas.

- Fetotoxicidad.- El acetaminofén ha mostrado ser causa de ésta in vitro e in vivo. Lo anterior se demostró al administrarlo en

ratas embarazadas, con dosis de 300 mcM, 450 mcM y 750 mcM después de 48 hrs., el 50 % de los embriones presentaron anomalías, consistentes en: exencefalia, vesículas ópticas comprimidas y curvatura incompleta del cuerpo.

En el caso de humanos, se demostró que acetaminofén puede producir polihidramnios, daño renal neonatal y muerte fetal en cualquier trimestre del embarazo. [169].

ACIDO MEFENAMICO.

Es el único analgésico utilizado clínicamente que pertenece a los derivados del ácido antranílico y a su vez forma el cuarto grupo químico perteneciente a los AAANE.

Efectos Colaterales o Secundarios.

- Nefrotoxicidad.- Se administró ácido mefenámico a cuatro grupos de ratas y posteriormente se tomaron muestras del tejido de los conductos aferentes y eferentes del riñón de cada grupo para un análisis microscópico e histológico. El tejido con mayor daño fue el obtenido del grupo al que se le administró el ácido con cafeína, en donde se observaron áreas con necrosis coagulativa, separación de la papila nefrótica y daño en el epitelio transitorio.

Los análisis histológicos revelaron necrosis papilar renal la cual puede dar lugar a un infarto isquémico [71], otros estudios demuestran que el ácido mefenámico también produce fibrosis intersticial y nefritis intersticial. [75,17].

- Proctitis y Colitis.- La diarrea es un efecto adverso conocido del tratamiento con ácido mefenámico, pero también se han reportado otro tipo de problemas como colitis y proctitis.[66]. Se han reportado varios casos por la administración de ácido mefenámico en dosis de 250 y 500 mg en periodos que van de 8 meses hasta 3 años; las lesiones más comunes observadas por biopsias y sigmoidoscopias son : áreas de ulceración aptosa, mucosa del recto inflamada y sangrante, excesivas células plasmáticas, así como infiltraciones de eosinófilos. Se sabe que estos problemas son producidos por el fármaco ya que ninguno de los pacientes padeció anteriormente colitis, además que al hacer un re-desafío con el fármaco los síntomas aparecen de nuevo y al retirarla las lesiones sanan meses después. Parece ser que esto es debido a la inhibición de prostaglandinas las que pueden jugar un papel importante en la protección de la mucosa.[134].

Reacciones por Sensibilización.

Alérgicas.

- Erupción Fijada a el Fármaco.- La presentación clínica de una erupción fijada a un fármaco es característica ya que se desarrollan una o más placas anulares u ovales que se tornan recurrentemente inflamadas, en el mismo sitio donde se administro sistemáticamente el fármaco. Las lesiones usualmente se desarrollan dentro de las primeras 8 hrs. de la exposición, causando eritema, prurito, inflamación y formación de una ampolla o vejiga en el sitio afectado; repetidas exposiciones producen

hiperpigmentación de la piel involucrada.

Hasta la fecha solamente se han reportado 17 casos de este tipo debidas a ácido mefenámico; en los últimos 3 casos se observan lesiones tales como : placas hiperpigmentadas en el ojo y antebrazo izquierdo que tenían duración de hasta 12 meses, máculas anulares cafe-grisáceas con un diámetro de 2 a 5 cm en rodillas y parte dorsal de ambas manos, lesiones anulares eritematosas en piernas y abdomen con diámetro de 1 a 2 cm y placas hiperpigmentadas que median 15 cm de diámetro sobre las asentaderas. Las biopsias revelan infiltraciones epidérmicas de linfocitos y macrófagos, acantosis y degeneración vacuolar de las células basales. [101].

Los ácidos arilalcanoicos forman el quinto grupo químico perteneciente a los AAANE, los compuestos que tienen utilidad clínica son Ibuprofen y Naproxen.

IBUPROFEN.

Reacciones de Tipo Tóxico.

- Intoxicación. - En un periodo de 2 años que duró un estudio, se recibieron 58000 reportes de todas las intoxicaciones ocurridas de los cuales 75% correspondió a ibuprofen; 38% fueron adultos y 37% niños. Los síntomas reportados en los pacientes intoxicados fueron: somnolencia, sudoración, doble visión, dolor de cabeza, latineo, sordera, vómito, hipotensión, confusión, hiperventilación y puede ocurrir la muerte por un paro cardíaco.

Efectos Colaterales o Secundarios.

- Aplasia de Células Blancas y Agranulocitosis.- Se investigó el mecanismo por el cual produce agranulocitosis reversible y aplasia granulocítica de la médula ósea, en pacientes que son tratados con este fármaco; aquí se observó la presencia de un complemento dependiente de los anticuerpos (IgG), y que con la presencia del ibuprofen inhibía profundamente el crecimiento de progenitores mieloides. El decremento de esta actividad se denominó un efecto adverso de la combinación de estos tres elementos sobre la población celular comprometida en el crecimiento de estos progenitores. Se han reportado cerca de 50 casos de agranulocitosis por ibuprofen y no se han notificado más, tal vez por la reversibilidad del proceso. [105].

- Daño en Mucosa Gástrica.- Una evaluación endoscópica reveló que ibuprofen (200 mg) producía lesiones en la mucosa gástrica de 12 voluntarios sanos, estas lesiones consistieron en irritabilidad de la mucosa gástrica y no se observaron daños en el tracto gastrointestinal [13], aunque una recopilación de trabajos anteriores demuestra que el fármaco puede producir hemorragias, escoriaciones e incluso perforaciones en el tracto gastrointestinal pero esto depende de la dosis administrada. [117].

- Proctitis Ulcerativa.- Aunque muy raramente se han reportado daños en el tracto gastrointestinal bajo (intestino grueso, ano, recto), por ibuprofen en el año de 1986, se presentaron 4 casos

de lesiones en este tracto estas consistieron en colitis ulcerativa, proctitis, sangrado rectal, úlcera cecal y peritonitis focal; todas se presentaron en un lapso de 1 día hasta un año después de haber tomado ibuprofen. [82].

- Colitis.- Se reportó el caso de un hombre que la desarrolló después de tomar 400 mg de ibuprofen, una biopsia rectal demostró aguda inflamación de la mucosa, los neutrófilos PMN invadieron las criptas del epitelio. El problema de colitis desapareció después de 3 meses de haber retirado el fármaco. [31].

- Meningitis.- Los pacientes con lupus eritematoso sistémico la desarrollan meningitis y meningitis aséptica, después de la ingestión de ibuprofen. El mecanismo por el que se da este tipo de reacción no ha sido bien definido se piensa que es un proceso de hipersensibilidad de tipo I [77], debido a la rapidez con que se inician los síntomas; dentro de estos se incluyen fiebre, dolores abdominales, elevación transitoria de las enzimas hepáticas, salpullido maculopapular, conjuntivitis transitoria y en algunas ocasiones hipotensión. [43].

- Efectos sobre el Sistema Inmunológico.- Al realizar un estudio sobre el efecto de ibuprofen en las funciones de los leucocitos PMN, se encontró que éste inhibía de forma irreversible la quimiotaxis, adherencia, liberación lisosomal enzimática y generación de iones peróxido. A concentraciones mayores de 2.50 mg/ml se observó un efecto de citotoxicidad. [116].

- Epistaxis.- Se observó que al administrar ibuprofen en dosis de 300 y 400 mg en niños con fibrosis quística se producía epistaxis; posteriormente se realizó otro estudio con otros niños también con

F.C. a los que se les dió ibuprofen, obserbandose de los 18 niños 114
que tomaron el fármaco, 12 de ellos presentaron epistaxis,
aunque no se sabe del porque de éste efecto, se considera una
reacción adversa menor la cual desaparece al dejar de administrar
el fármaco.[84].

- Acidosis Metabólica.- Se presenta cuando se ingieren altas
cantidades de ibuprofen, ésta es de corta duración y se
presenta en personas de todas las edades siempre y cuando se
hayan tomado dosis elevadas.

También es relacionada a la presencia de grandes cantidades de
ibuprofen y sus metabolitos en suero; algunas complicaciones
donde se observa ésta son daño renal agudo, hipertensión,
sangrado intestinal y daño respiratorio.[96].

- Disturbancias Visuales.- Algunos fármacos utilizados en el
tratamiento de condiciones reumaticas son capaces de causar
disturbancias visuales. Se reportó el caso de una mujer que
recibió un tratamiento con ibuprofen inicialmente con 800 mg tres
veces al día por 7 días, posteriormente se disminuyó a 400 mg, un
mes después de iniciado el tratamiento presento disturbancias
visuales tales como líneas, vista borrosa y deformación de las
cosas, por lo que se tubo que descontinuar el fármaco.

La incidencia de este tipo de reacciones adversas es menor del 1 %
pero se requiere de una revisión oftalmológica detallada y la
descontinuación del fármaco para considerarla como tal.[164].

- Coma.- Se reportó el caso de un individuo de 70 años quien entro
en estado comatoso después de ingerir 12 g de ibuprofen, al
ingresar al hospital la concentración sanguínea de ibuprofen fue

de 840 mcg/ml, posteriormente disminuyó a 220 mcg/ml en 3 hrs.; el estado comatoso fué presedido por acidosis, apnea e hipotensión. [28].

Reacciones por Sensibilización.

Alérgicas.

- Urticaria.- Fuerón reportados cuatro casos severos producidos por ibuprofen en un periodo de 3 meses. Los pacientes tomaban diferentes medicaciones que lo contenian además de aspirina (Nuprin., Advil, Motrin, Naprosyn, Clinoril, Tolectin, Indocin, Feldene, Nalsón, Bufferin y Ascriptin), en dosis de 200 y 400 mg, después de varias pruebas, se comprobó que la urticaria se debía a una sensibilidad cruzada de ibuprofen con aspirina. [146].

- Erupciones Penfigoides.- Se han reportado al administrar ibuprofen, éstas incluyen eritemas multiformes, Síndrome de Steves Johnson, necrosis epidérmica tóxica, vesículas con infiltraciones y aquellas fijadas al fármaco. También se reportaron dos pacientes que desarrollaron lesiones pruríticas semejantes a las antes mencionadas sobre las piernas, pies, tobillos y se extendieron hasta las asentaderas; estas presentaron unas longitudes de 1 a 2 cm y de 1 a 3 cm respectivamente. En el segundo paciente las lesiones tenían forma de costras y vesículas; una biopsia de la piel demostró vesículas suprabasilares espongióticas con prominente infiltrado de eosinófilos y neutrófilos las cuales sanaron 1 semana después de retirar la terapia con ibuprofen. [87].

- Efectos sobre el SNC.- Dos pacientes con desordenes del tejido

conectivo (CTD), que ingirieron pequeñas dosis de ibuprofen (200 y 400 mg), desarrollaron encefalopatía transitoria (uno oftalmoplejía y el otro hemiparesis). Se consideró la posibilidad de que estos efectos hayan sido, un tipo de hipersensibilidad de los pacientes con CTD a este fármaco y que se manifestó en anomalías neurológicas, por lo que se sugiere tener cuidado al administrar este tipo de compuestos a pacientes con esta enfermedad.[4].

Reacciones Fotoinducidas.

- Fototoxicidad.- Una mujer que tomaba ibuprofen tres veces al día desarrolló en muy poco tiempo lesiones de tipo picante en las áreas expuestas al sol, tres meses después, se observaron placas rojas endurecidas en la cara, espalda y manos. Para saber si las lesiones eran producidas por ibuprofen se realizaron pruebas de fototoxicidad en donde se comprobó que este fármaco producía fotosensibilidad pero solo con los rayos UV-A.[12].

NAPROXEN.

Efectos Colaterales o Secundarios.

- Pérdida Repentina del Oído.- Se reportó el caso de un paciente que perdió la audición por el consumo de 250 mg de naproxen por tres semanas. Este tipo de reacción adversa es poco frecuente ya que solo se han reportado 5 casos hasta la fecha y 2 de ellos, si recuperaron la audición. El daño producido se compara con la ototoxicidad causada por el ácido etacrínico.[27].

- Esofagitis Ulcerativa.- Se reportó el caso de una mujer que la presentó después de tomar 250 mg de naproxen. una endoscopia gastrointestinal reveló una úlcera esofagica distal la cual sangraba. El mecanismo por el cual los AAANE pueden relacionarse a la esofagitis son la motilidad esofagica, el reflujo gastroesofagico y que el tratamiento con éste fármaco haya sido prolongado.[44].

- Nefropatia.- El uso de los AAANE en pacientes con lupus eritematoso sistémico produce una seria nefropatia así como un síndrome nefrótico y daño renal. Los efectos producidos por naproxen son: glomérulos totalmente escleroticos, nefritis intersticial el cual estuvo caracterizado por fibrosis intersticial, regeneración tubular focal y atrofia. Las arterias y arteriolas se vieron aumentadas, algunas células epiteliales tubulares contenian gránulos de proteína típicos de una proteinuria nefrótica, los filtrados intersticiales estuvieron compuestos principalmente de linfocitos y neutrófilos.[98].

Otros estudios reportan también moderada arterionefroesclerosis, edema intersticial [140], necrosis papilar (que también se presenta en pacientes pediaticos), hipercalemia y nefritis tubulointersticial.[89].

- Lesiones Gastrointestinales.- La administración de 750 mg/día de naproxen produjo serias lesiones en el estómago y duodeno de 65 voluntarios sanos, estas consistieron en pequeñas erosiones y gastritis además de una aumentada cantidad de sangre en heces fecales [1]. Otras lesiones observadas son: hemorragias y en

muy pocos casos ulceraciones. [2].

118

Reacciones por Sensibilización.

Alérgicas.

- Eosinofilia Pulmonar.- Un hombre la desarrolló por estar bajo un tratamiento con naproxen este sufría de espondilitis esquilosante; una radiografía del pecho mostró una zona bilateral con infiltraciones. Como las manifestaciones desaparecieron cuatro semanas después de retirar el fármaco se considero que se debida a una hipersensibilidad al naproxen. [51].

- Manifestaciones Cutáneas.- Tres tipos de reacciones cutáneas más frecuentes producidas por naproxen han sido reportadas y estas son: eritema multiforme, erupción vesiculo-lobular y erupciones fijadas al fármaco. [150].

Reacciones Fotoinducidas.

- Fotodermatitis.- Fue desarrollada por 22 niños que recibían naproxen por periodos de 3 meses hasta 4 años; la erupción se caracterizó por eritema, vesiculación y una incrementada fragilidad de la piel, manifestada por cicatrificaciones de esta. La fragilidad sugiere una reacción de fotosensibilidad debida al fármaco, además de que este se hace más fotoreactiva a los rayos UV-A. Otros investigadores consideraron que este tipo de reacciones son de origen fototóxico ya que ocurren inmediatamente después de la exposición a la luz. [88].

Reacciones Teratogénas o Embriotóxicas.

- Retención de Fluidos e Hiponatremia.- El naproxen es un inhibidor de la prostaglandin-sintetasa y por lo tanto no es recomendada para su uso en neonatos ya que debido a su inmadura función renal retiene líquidos, presentando edemas periféricos, hiponatremia severa, irritación cerebral e ileón paraltico cuando es administrado naproxen a la madre y como consecuencia este pasa la barrera transpaentaria.(5).

V.- CUADRO-RESUMEN

Nombre Genérico.	Tipo de Analgésico.	Mecanismo de Acción.	Farmacocinética.	Reacciones Adversas.
Morfina.	Hipnoanalgésico. Alcaloide del Opio.	Unión a receptores cerebrales. Tipo <i>M</i> .	Absorción. - Se absorbe lentamente por el tracto G.I. por lo que es mucho mejor la vía parenteral. Biotransformación. - La principal vía de desintoxicación es la conjugación en el hígado con el ácido glucurónico. Excreción. - La principal vía de eliminación es por filtración glomerular. En la orina se excreta el conjugado. También se excreta por bilis en un 7 a 10 %.	- Depresión en el Curso Respiratorio. - Vómitos y Náuseas. - Retención Urinaria. - Parálisis Temporal Motora y Sensorial. - Sequedad de la Boca. - Alteraciones Inmunes. - " " Hormonales. - Hipotensión, Bradicardia y Taquicardia. - Inhibición del Tracto G.I. - Hepatotoxicidad. - Depresión del SNC. - Daños Neurológicos. - Alopecia. - Dependencia Física. - Tolerancia Analgésica. - " " a la Hipertermia. - Prurito. - Trombocitopenia.
Codefina.	Hipnoanalgésico. Alcaloide del Opio.	Unión a receptores cerebrales. Tipo <i>M</i> .	Absorción. - Se absorbe en un 90 % por vía oral y parenteral. Biotransformación. - Se metaboliza en el hígado por ortodesmetilación a morfina, este se conjuga para formar metabolitos de glucurónico y --	- Intoxicación. - Depresión. - Alucinaciones. - Hipotensión. - Pérdida del Sentido. - Dependencia Física. - Desorden Compulsivo Obsesivo. continua.....

Nombre Genérico.	Tipo de Analgésico.	Mecanismo de Acción.	Farmacocinética.	Reacciones Adversas.
			<p>sulfatos.</p> <p>Excreción. - Se excreta por orina en donde el 40 a 70 % es codeína conjugada; 5 a 15% es conjugado de morfina y 10 a 20 % es conjugado y libre de norcodeína.</p>	<p>- Dermatitis.</p>
Metadona.	Hipoanalgésico. Sintético.	Unión a receptores cerebrales.	<p>Absorción. - Se absorbe bien por tracto G.I. y vía subcutánea.</p> <p>Biotransformación. - Se metaboliza en el hígado, los metabolitos generados por N-desmetilación y ciclización para formar pirrolidinas.</p> <p>Excreción. - Se excretan por orina y la bilis, con pequeñas cantidades del fármaco no modificado.</p>	<p>- Alteraciones Inmunes.</p> <p>- Efectos sobre la Mujer Embarazada.</p> <p>- Alteraciones Hormonales.</p> <p>- Dependencia Física.</p> <p>- Eritema.</p> <p>- Efectos Nocivos sobre el Feto.</p>
Fentanil.	Hipoanalgésico. Sintético.	Unión a receptores cerebrales.	<p>Absorción. - Se absorbe en un 100 % por vía parenteral ya que es la única vía de admon.</p> <p>Biotransformación. - Se metaboliza rápidamente en el hígado por N-desmetilación y oxidación.</p> <p>Excreción. - Se excreta por orina, 60 % como metabolitos</p>	<p>- Convulsiones y Pérdida de la Conciencia.</p> <p>- Depresión Respiratoria.</p> <p>- Dependencia Física.</p> <p>- Tolerancia.</p> <p>- Reacciones Anafilácticas.</p>

continua....

Nombre Genérico.	Tipo de Analgésico.	Mecanismo de acción.	Farmacocinética.	Reacciones Adversas.
c			y solo el 7 % se excreta sin modificación.	
Nalbufina.	Hipoanalgésico Sintético con Propiedades Agonistas-Antagonistas.	Unión a receptores cerebrales. Agonista de los receptores K Antagonista de los receptores M .	Absorción. - Se absorbe bien por vía I.M. y oral y un poco menos por subcutánea. Biotransformación. - Se metaboliza en el hígado para formar metabolitos glucorónicos y sulfatos. Excreción. - Se excreta en orina el 70 % y muy poco en bilis y heces.	- Edema Pulmonar. - Modelo Sinusoidal. - Efectos sobre Niños Recien Nacidos. - Alucinaciones. - Depresión. - Hipotensión. - Visión Borrosa. - Euforia. - Confusión.
Buprenorfina.	Hipoanalgésico Sintético con Propiedades Agonistas-Antagonistas.	Unión a receptores cerebrales. Agonista de los receptores K Antagonista de los receptores M .	Absorción. - Es baja por vía oral por lo que se administra por vía parenteral o sublingual. Biotransformación y Excreción. - Se metaboliza en el hígado formando compuestos nitrogenados dealquilados y varios conjugados. Todos se excretan por orina.	- Síndrome de Abstinencia. - Adicción. - Somnolencia. - Náuseas. - Mareos/Vértigo. - Sudoración. - Hipotensión. - Vómito. - Urticaria. - Convulsiones. - Alucinaciones. - Apnea. - Agitación. - Erupción Cutánea.

Nombre Genérico.	Tipo de Analgésico.	Mecanismo de acción.	Farmacocinética.	Reacciones Adversas.
Tramadol.	Hipnoanalgésico Sintético con Propiedades Agonistas-Antagonistas.	Unión a receptores cerebrales. Agonista de los receptores κ Antagonista de los receptores μ .	Absorción. - Es igual de eficaz por vía oral y parenteral. Biotransformación y Excreción. Se metaboliza en el hígado formando metabolitos inactivos que son excretados por orina.	- Sequedad de la Boca. - Náuseas y Vómito. - Depresión Respiratoria. - Síndrome de Abstinencia. - Mareos.
Butorfanol.	Hipnoanalgésico Sintético con Propiedades Agonista-Antagonista.	Unión a Receptores cerebrales. κ Agonista de los receptores Antagonista de los receptores. μ	Absorción. - Se absorbe bien por vía parenteral I.M o I.V. Biotransformación y Excreción. Se metaboliza en el hígado para formar metabolitos inactivos que son excretados por orina.	- Sedación. - Náuseas y Vómitos. - Sudación Fría. - Cefalea. - Zumbido de Oídos. - Letargia. - Confusión. - Alucinaciones. - Agitación. - Resequedad de la Boca. - Exantema. - Dependencia Física. - Apnea.
Meperidina.	Hipnoanalgésico Sintético.	Unión a receptores cerebrales. Tipo μ .	Absorción. - Se absorbe bien por cualquier vía de administración. Biotransformación. - Se metaboliza en el hígado por medio de una N-desmetilación para convertirse en normeperidina la que se hidroliza y después se conjuga.	- Neurotoxicidad. - Efectos Adversos. - Anafilaxis. - Depresión Respiratoria. - Mareo. - Sedación. - Náuseas y Vómitos. - Transpiración.

continúa.....

Nombre Genérico.	Tipo de Analgésico.	Mecanismo de Acción.	Farmacocinética.	Reacciones Adversas.
			Excreción. - La tercera parte de la orina contiene los metabolitos N-desmetilados y el resto los demás compuestos.	
Propoxifeno.	Hipoanalgésico. Sintético.	Unión a receptores cerebrales. Tipo <i>M</i> .	Absorción. - Se absorbe bien por administración bucal o parenteral. Biotransformación y Excreción. En el humano la vía principal del metabolito es la N-desmetilación que brinda norpropoxifeno, el cual se excreta por orina.	- Intoxicación. - Estenosis Rectal. - Signos de Retiro y Malformaciones.
Acido Acetilsalicílico.	Analgésico Antipirético. Salicilatos.	Inhibición de las Prostaglandinas.	Absorción. - Se absorbe rápida y completamente a través del tracto G.I. Biotransformación. - Se metaboliza en el hígado formando ácido genticico y genticurico asi como compuestos glucorónicos. Excreción. - Se excretan por orina, el 75 % de salicilato en forma de conjugados glucorónicos y menos del 1 % de los ácidos.	- Intoxicación. - Daños G.I. - Daños Cardiovasculares. - Sangrado Prolongado. - Síndrome de Reyes. - Anemia Hemolítica. - Intolerancia, Edema y Urticaria - Ataques Asmáticos. - Efectos Teratogenos. - Microencefalea, Retraso Mental e Hipoxia. - Defectos Cardíacos. - Edema Pulmonar. - Alteraciones Inmunes.

Nombre Genérico.	Tipo de Analgésico.	Mecanismo de Acción.	Farmacocinética.	Reacciones Adversas.
Antipirina.	Analgésico Antipirético No Salicilato.	Inhibición de las Prostaglandinas.	Absorción. - Se absorbe rápida y completamente en el tubo digestivo. Biotransformación y Excreción. - Alrededor del 30 al 40 % del fármaco se convierte en 4-hidroxi-antipirina la cual se conjuga completamente con ácido glucurónico y quizá con ácido sulfúrico excretándose por orina.	- Mutagenicidad. - Daños Renales.
Dipirona.	Analgésico Antipirético No Salicilato.	Inhibición de las Prostaglandinas.	Absorción. - Debido a su buena solubilidad se absorbe rápida y completamente por vía oral y parenteral. Biotransformación y Excreción. - Se metaboliza en el hígado con ácido glucurónico y ácido sulfúrico, los metabolitos formados son excretados en orina.	- Agranulocitosis. - Manifestaciones Dermatológicas - Crisis Cianótica. - Intoxicación. - Alteraciones Inmunes.
Fenilbutazona.	Analgésico Antipirético No Salicilato.	Inhibición de las Prostaglandinas.	Absorción. - Se absorbe rápida y completamente por el tracto G.I. Biotransformación. - Se metaboliza en el hígado formando compuestos inactivos. Excreción. - Se excretan lentamente por orina debido a su pKa alto que favorece la reabsorción.	- Carcinogenicidad. - Nefrototoxicidad. - Daños Gastrointestinales. - Vasculitis Sistémica. - Dermatomiositis. - Hepatotoxicidad.

Nombre Genérico.	Tipo de Analgésico.	Mecanismo de Acción.	Farmacocinética.	Reacciones Adversas.
Indometacina.	Analgésico Antipirético No Salicilato.	Inhibición de las Prostaglandinas.	<p>Absorción. - Se absorbe rápida y completamente por el aparato G.I.</p> <p>Biotransformación. - El 50 % experimenta o-desmetilación y 10% conjugación con el ácido glucorónico en hígado, otra parte presenta N-desmetilación no microsomica.</p> <p>Excreción. - Algunos de estos metabolitos libres y conjugados se eliminan por orina, bilis y heces. Del 10 al 12 % se excretan sin modificación en orina.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Intoxicación. - Alteraciones Inmunes. - Síndrome de la No Ruptura del Folículo. - Pérdida de la Función Renal. - Lesiones Gastricas. - Anemia Aplastica. - Hipercalcemia. - Fotosensibilidad. - Oligohidramnios, Insuficiencia Renal y Perforaciones Ileales. - Sepsis. - Exacerbación de Dermatitis Herpetiforme.
Fenacetina.	Analgésico Antipirético No Salicilato.	Inhibición de las Prostaglandinas.	<p>Absorción. - Se absorbe bien en tracto G.I. aunque su absorción intestinal es modificada por el tamaño de partículas del fármaco administrado.</p> <p>Biotransformación. - La fenacetina se convierte por lo menos en una docena de otros metabolitos por N-desmetilación.</p> <p>Excreción. - Los metabolitos de fenacetina son excretados por orina.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Carcinogenicidad. - Citotoxicidad. - Hipertensión.
Acetaminofén	Analgésico Antipirético No Salicilato.		<p>Absorción. - Se absorbe rápida y casi completamente por el tubo</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Degeneración Grasa del Corazón - Nefrototoxicidad. continua...

Nombre Genérico.	Tipo de Analgésico.	Mecanismo de Acción.	Farmacocinética.	Reacciones Adversas.
<p>Acetaminofén</p> <p>o</p> <p>Paracetamol.</p>	<p>Analgésico</p> <p>Antipirético</p> <p>No Salicilato.</p>	<p>Inhibición de las Prostaglandinas.</p>	<p>digestivo.</p> <p>Biotransformación. - El 80 % se -- conjugua en el hígado con el -- ácido glucorónico y ácido sul- fúrico.</p> <p>Excreción. - El 3 % se excreta -- sin modificaciones en la orina, al igual que los compuestos -- conjugados.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Hepatotoxicidad. - Translocaciones Cromosómicas. - Daño en las Celulas β del -- Pancreas. - Prurito y Congestion Nasal. - Púrpura Progresiva Pigmentaria - Fetotoxicidad. - Hipofosfatemia. - Shock Anafiláctico. - Trombocitopenia. - Ulceración Gastrica. - Genotoxicidad. - Daño al Miocardio. - Anemia Hemolítica. - Vómito. - Hiperlactatemia y Acidosis Me- tabolica. - Daño Renal. - Hepatotoxicidad. - Reacciones Alérgicas.
<p>Acido Mefenamico.</p>	<p>Analgésico</p> <p>Antipirético</p> <p>No Salicilato.</p>	<p>Inhibición de las Prostaglandinas.</p>	<p>Absorción. - Se absorbe casi -- completamente en el tubo diges- tivo.</p> <p>Biotransformación y Excreción. - Se oxida y se conjugua con el -- ácido glucorónico y se elimina</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Nefrototoxicidad. - Colitis y Proctitis Ulcerativa - Erupción Fijada a la Droga.

continua...

Nombre Genérico.	Tipo de Analgésico.	Mecanismo de Acción.	Farmacocinética.	Reacciones Adversas.
Ibuprofen.	Analgésico Antipirético No Salicilato.	Inhibición de las Prostaglandinas.	<p>por orina.</p> <p>Absorción. - Es absorbido rápida y completamente por vía oral.</p> <p>Biotransformación. - Se metaboliza en hígado. El principal metabolito es formado por la 2-hidroxlación a ácido 2-[4-(2-hidroxi-2-metilpropil) fenil] propiónico.</p> <p>Excreción. - Más del 90 % es excretado por orina como metabolitos y menos del 10 % es excretado sin modificación.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Intoxicación. - Aplasia de las Células Blancas y Agranulocitosis. - Daño en la Mucosa Gastrica. - Proctitis Ulcerativa. - Colitis. - Meningitis. - Efectos sobre el Sistema Inmunológico. - Epistaxis. - Disturbancias Visuales. - Estado Comatoso. - Acidosis Metabólica. - Urticaria. - Erupciones Penfigoides. - Efectos sobre el SNC. - Fototoxicidad.
Naproxen.	Analgésico Antipirético No Salicilato.	Inhibición de las Prostaglandinas.	<p>Absorción. - Se absorbe completamente en el intestino despues de su administración parenteral así como por la vía oral.</p> <p>Biotransformación. - Se metaboliza en el hígado sufriendo desmetilación en la posición o-metoxi.</p> <p>Excreción. - Es eliminado en la orina primeramente como el con-</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pérdida Repentina del Oído. - Esofagitis Ulcerativa. - Nefropatía. - Lesiones Gastrointestinales. - Eosinofilia Pulmonar. - Manifestaciones Cutáneas. - Fotodermatitis. - Retención de Fluidos e Hiponatremia. <p style="text-align: right;">continua...</p>

Nombre Genérico.	Tipo de Analgésico.	Mecanismo de Acción.	Farmacocinética.	Reacciones Adversas.
			Jugado glucorónido de naproxen (60 %), sin modificar (10%) y 30 % restante como S-o-desmetilnaproxen.	

Esta discusión se enfoca a la efectividad y las reacciones adversas producidas por los fármacos analgésicos, para ello; primero trataremos el grupo de los Hipnoanalgésicos el cual, se subdivide en Alcaloides del Opio (Morfina y Codeína) y los Compuestos Sintéticos (Meperidina, Fentanil, Metadona, Propoxifeno, Nalbufina, Buprenorfina, Butorfanol y Tramadol), se discutirá sobre cada uno de ellos para posteriormente compararlos todos entre si.

El otro gran grupo que también pertenece a estos fármacos son los denominados Analgésicos Antipiréticos, el cual también se subdivide en Salicilatos (Acido acetilsalicílico ó Aspirina y la Salicilamida) y los No Salicilatos (Aminopirina, Antipirina, Dipirona, Fenacetina, Acetaminofén ó Paracetamol, Fenilbutazona, Indometacina, Acido Mefenámico, Ibuprofen y Naproxen), al igual que con el grupo anterior se discutirá sobre cada uno y se compararán entre si. Finalmente se hará una comparación y una discusión global que comprenda a todos los compuestos que conforman estos dos grupos.

Hipnoanalgésicos.

Alcaloides del Opio.

Morfina.

Este fármaco no se encuentra en el mercado mexicano por lo que tampoco se utiliza como analgésico, ni siquiera se encuentra en las farmacias de las Instituciones de Salud Gubernamentales como

la Secretaría de Salubridad y Asistencia (S.S.A.), el Instituto Mexicano del Seguro Social (I.M.S.S.) y el Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado (I.S.S.S.T.E.), debido a que provoca serias reacciones adversas sobre el paciente como: La adicción y la depresión respiratoria entre muchas otras, siendo éstas dos las más comunes y peligrosas.

En algunos países europeos (Dinamarca, Islandia, Noruega, Finlandia) y Estados Unidos se ha utilizado, aunque su frecuencia de uso en humanos es pequeña; no así en los animales de experimentación cuyos resultados sirven para comparar la potencia analgésica de la morfina con otros compuestos nuevos que llegan a salir al mercado.

Su efectividad para controlar el dolor es muy buena, pero el desarrollo de las reacciones adversas antes mencionadas hace que se busquen otras alternativas, en donde éstas se manifiesten de forma menos marcada.

Codeína.

Es un fármaco con propiedades analgésicas, antitusivas y antidiarreicas, pero su uso en México no es como analgésico, sino como antitusivo y solo existe una preparación que la contiene ésta es el " Eucaliptine ".

En Estados Unidos se suele utilizar conjuntamente con aspirina o propoxifeno, así como con algunos sedantes para controlar al máximo el dolor y evitar en lo posible el uso de morfina.

Su efectividad y potencia analgésica es buena aunque comparada con la morfina éstas son menores.

La codeína al igual que la morfina tiene como reacciones adversas más comunes, la adicción y la depresión respiratoria profunda; aunque los efectos son menos pronunciados en codeína.

Compuestos Sintéticos.

Meperidina.

Se dice que es el analgésico más eficaz y más usado después de la morfina, específicamente en nuestro país. La meperidina ó Demerol es de uso exclusivo para pacientes con cáncer terminal. Donde el dolor en estos pacientes es insoportable; en estos casos por lo general se toma primero en cuenta el alivio del dolor y después la posibilidad de desarrollar adicción.

Las reacciones adversas que más se desarrollan por la administración de este fármaco son: adicción y depresión respiratoria profunda entre otras, siendo éstas las más peligrosas.

En cuanto a su efectividad es un analgésico potente comparado con muchos otros incluida la codeína, pero con respecto a morfina este es menor.

La mayoría de las veces cuando el paciente responde favorablemente a otro compuesto analgésico, como lo es nalbufina cuya potencia y eficacia es muy semejante a meperidina, esta última se descarta y se sigue controlando el dolor con nalbufina.

Fentani.

Este compuesto más que ser utilizado como analgésico se emplea como anestésico. Al igual que los fármacos anteriores también produce depresión respiratoria, sólo que esta es menor que la

desarrollada por meperidina.

Para poder ser utilizado como analgésico en alguna intervención quirúrgica debe ir combinado con droperidol por vía intravenosa.

Metadona.

Este fármaco se utiliza más para controlar los síndromes de abstinencia de personas adictas a heroína que como analgésico.

En México no existe ninguna preparación farmacéutica que la contenga por lo que no se utiliza.

Las reacciones adversas que produce son: depresión respiratoria y adicción. por lo que en Estados Unidos se han establecido controles especiales para impedir su uso a gran escala, sólo se puede conseguir a través de programas de tratamiento de narcomanía; específicamente autorizados y en farmacias especiales, principalmente en aquellas que guardan relación con hospitales.

Propoxifeno.

Aunque es un medicamento controlado se suele utilizar un poco más que los otros fármacos que conforman este grupo.

Su efectividad y potencia analgésica es muy similar a la que posee dipirona, a veces puede aumentar cuando se combina con aspirina pero aún así comparada con morfina y codeína estos efectos son menores.

Las reacciones adversas más frecuentes son depresión respiratoria y adicción, pero éstas son menos severas que las producidas por codeína.

Nalbufina, Butorfanol, Buprenorfina y Tramadol.

Son fármacos analgésicos potentes, que tienen la característica de ser agonista y antagonista del efecto

analgésico. Son de reciente aparición en el mercado mexicano y han demostrado ser buenos e incluso en algunos casos mejores a aquellos analgésicos tradicionales (morfina, codeína y meperidina) ya que la depresión respiratoria y la adicción generados por su administración son mucho menores que la de la meperidina.

Su efectividad y potencia son muy buenas por lo que son los fármacos de primera elección en dolores fuertes como infarto, postoperatorios e incluso son una de las mejores opciones para los pacientes con cáncer no terminal. Otro dato que nos da una idea de lo bueno que han resultado ser es que en el Instituto Mexicano del Seguro Social (I.M.S.S.) se prescriben mil nalbufinas por una meperidina lo cual muestra su gran uso y utilidad; también han probado su efectividad al utilizarse como complemento en la anestesia.

De lo anteriormente expuesto, se desprende que los hipnoanalgésicos son necesarios para el control del dolor fuerte o severo y su administración debe reservarse hasta que ya no exista posibilidad de alivio con otro tipo de analgésicos. Entre los más utilizados se encuentran el propoxifeno, la meperidina y la nalbufina aunque esta última se utiliza más que los otros dos fármacos ya que logra disminuir mucho las reacciones adversas que caracterizan a este grupo y que son la depresión respiratoria profunda y la adicción. Los hipnoanalgésicos tienen una efectividad elevada si se utilizan sólo en casos indicados, aunque no hay que olvidar dos puntos que son de suma importancia para mantenerla y además

proporcionar al paciente el analgésico más adecuado:

- 1.- En problemas agudos la administración de estos medicamentos puede oscurecer los síntomas o el progreso de la enfermedad, ya que en muchos casos el dolor es un signo diagnóstico principal y por lo tanto su desaparición total puede dificultar seriamente el descubrimiento de la enfermedad.
- 2.- Las personas con enfermedades crónicas poseen una mayor tendencia a contraer dependencia emocional a estos fármacos.

Analgésicos Antipiréticos.

Salicilatos.

Acido Acetilsalicílico (Aspirina).

Es el analgésico antipirético y antiinflamatorio más ampliamente usado, es también al igual que la morfina el estándar de referencia para comparar y valorar otros agentes con las mismas propiedades.

La aspirina se suele utilizar y tiene muy buen efecto sobre todos los tipos de dolor leve o triviales, tales como: Dolor de cabeza, de oídos, de muelas, etc. Tiene también un buen efecto sobre problemas que involucran procesos inflamatorios, además parece tener un buen resultado sobre la prevención de ataques al corazón y trombosis cerebral.

Las reacciones adversas más comunes y peligrosas que se presentan por el consumo de este fármaco son: molestias gástricas, intolerancia, sangrado prolongado, así como intoxicación (principalmente en niños pequeños). Debido a su gran difusión se suele ingerir sin ninguna precaución o sin tomar en cuenta ciertos estados patológicos que pueden aumentar el riesgo de sufrir reacciones adversas; algunas de éstas son: daño renal, daño hepático, úlceras y asma provocada por el mismo fármaco.

Salicilamidas.

Este compuesto prácticamente ha dejado de ser un fármaco de uso oficial en Estados Unidos y en los países nórdicos (Noruega, Islandia, Finlandia y Dinamarca), debido a que sus efectos sobre los seres humanos no son muy confiables, en México sólo existen 3 formulaciones que la contienen "Coricidin", "Coricidin F", y "Flexamol".

No Salicilatos.

Aminopirina, Antipirina y Dipirona.

Sólo existen en el mercado mexicano preparaciones con los dos últimos, ya que el primero debido a que presenta una toxicidad mortal básicamente sobre la médula ósea, se tuvo que descontinuar.

La antipirina ya no existe en Estados Unidos, pero en México aun existe una preparación que la contiene "Orecil"; no obstante se sabe que produce agranulocitosis, hasta la fecha los casos reportados con este problema son muy pocos pero aun así no se aconseja su uso como analgésico ni antipirético.

La dipirona es un compuesto ampliamente utilizado en México no sólo como analgésico en dolores leves sino también en dolores severos como infarto al miocardio, esto debido a que es el único fármaco de este grupo que se encuentra disponible en forma de inyectable.

Su efectividad y potencia analgésica es muy semejante a la generada por propoxifeno, lo que hace que este fármaco sea una buena opción para dolores severos.

Su reacción adversa más grave es la agranulocitosis, aunque actualmente el riesgo de desarrollarla se calcula como de un caso por cada millón de personas tratadas en un periodo no superior a una semana, lo que indica que terapias de larga duración pueden provocar esta reacción, la cual puede ser mortal.

Fenilbutazona.

Si bien es cierto que este fármaco tiene un buen poder analgésico sólo se puede utilizar para tratar problemas inflamatorios, como: gota aguda, artritis reumatoide y trastornos afines. Las exacerbaciones de estos padecimientos responde particularmente al empleo del fármaco, por lo que debe reservarse para estas crisis.

Las reacciones adversas más frecuentes son: daños gastrointestinales, nefrotoxicidad y hepatotoxicidad por lo que no es recomendable utilizarlo como analgésico y antipirético general, sino solamente cuando se ha fracasado con otros fármacos para controlar la inflamación y el dolor generado por ella.

Indometacina.

Es un compuesto que alivia el dolor, disminuye la tumefacción y el adoloramiento de las articulaciones, pero no se recomienda usarlo

como analgésico general, ya que su elevada frecuencia de uso aumenta el riesgo de desarrollar alguna de las reacciones adversas producidas por éste y entre las más frecuentes se encuentran: lesiones gástricas, daño renal y fotosensibilidad. Por lo que se considera que su efectividad es menor que la aspirina, motivo por el cual sigue siendo el agente primario de elección, además de ser mejor tolerada por el paciente.

Fenacetina y Acetaminofén.

El compuesto denominado fenacetina ya no se encuentra en el mercado mundial debido a que se comprobó que producía cáncer de la vejiga y pelvis renal, siendo estas sus reacciones adversas más frecuentes y peligrosas.

El acetaminofén también conocido como paracetamol es un compuesto que ha estado tomando gran importancia debido a que carece de muchos de los efectos perjudiciales de la aspirina y su efectividad y potencia son muy similares.

Su uso más frecuente es para mitigar cualquier dolor de origen trivial además de ser una buena opción para aquellos pacientes que son alérgicos a la aspirina ó para aquellos estados patológicos en los que esta se encuentra contraindicada tales como: gota o úlcera péptica.

El hecho de que el acetaminofén se expenda en forma líquida hace que tenga una pequeña ventaja adicional sobre otros analgésicos pertenecientes a este grupo.

Dentro de las reacciones adversas que produce se encuentran: daño al miocardio, daño renal y hepático. Este último es altamente peligroso ya que es irreversible; se ha comprobado que se presenta

cuando se ha ingerido en grandes cantidades o por periodos muy prolongados. 139

Acido Mefenámico.

El uso de este fármaco en México prácticamente se ha reducido al alivio del dolor producido por las dismenorreas, tiene muy buen efecto sobre éstas y sólo las preparaciones " Ponstan 500 " y " Meclofen " lo contienen.

Durante la investigación se encontró que este fármaco no tiene un gran uso a excepción del ya señalado, debido a que su toxicidad restringe su uso.

Las reacciones adversas más comúnmente presentadas por este fármaco son: diarrea, colitis, daño renal y lesiones a nivel gástrico.

Ibuprofen y Naproxen.

Ambos compuestos pertenecen a un grupo químico denominado ácidos arilalcanoicos que si no son de muy reciente introducción en el mercado nacional, si tienen poco tiempo en él, sobre todo en el caso del naproxen ya que para 1978 todavía se encontraba en investigación.

La efectividad y potencia del naproxen es similar al de la aspirina e indometacina, por lo que si algunos de estos dos compuestos están contraindicados, el naproxen representa una buena opción para aliviar el malestar.

Al igual que la aspirina, el naproxen se utiliza para el alivio de dolores que tienen un origen trivial así como problemas inflamatorios agudos en donde también se utiliza indometacina.

Dentro de las reacciones adversas que ocasiona se encuentran entre

las más comunes: lesiones gástricas y hemorragias ocultas, que comparadas con las que produce la aspirina son menos severas.

La efectividad y potencia del ibuprofen es similar al de la aspirina, pero comparada con el naproxen; ésta es menor. Lo anterior se verifica con lo siguiente:

Para que el ibuprofen desarrolle su acción analgésica se tiene que administrar de 500 mg a 1200 mg y para provocar la acción antiinflamatoria se tienen que dar dosis de 2.4 gr o más diariamente, mientras que con naproxen y aspirina generalmente las dosis para desarrollar estas acciones oscila entre los 500 mg y los 1000 mg.

El ibuprofen se utiliza para dolores triviales y problemas inflamatorios que no son muy severos.

Las reacciones adversas más comúnmente desarrolladas por el uso de este fármaco son: daños gastrointestinales, hemorragias ocultas, colitis, epistaxis y urticaria que comparadas con las producidas por aspirina son menos severas.

Todos los compuestos que conforman este segundo grupo de los Fármacos Analgésicos tienen un gran uso tanto en los pacientes hospitalizados como en los ambulatorios.

La mayoría de estos fármacos tienen una efectividad analgésica e inflamatoria igual o casi igual a la de aspirina, lo que permite tener un amplio abanico de opciones para escoger el más adecuado a la situación o estado patológico que se presente.

La administración de la mayoría de estos fármacos es por la boca, alivian el dolor leve a moderado, a excepción de dipirona que como

ya se mencionó se utiliza en caso de dolor fuerte, no producen tolerancia importante ni predisposición a la dependencia física. Las reacciones adversas que caracterizan a este grupo son: lesiones o molestias gástricas, daño renal y hepático.

En seguida se analizará la comparación de los dos grupos de analgésicos anteriormente expuestos, basados también en la efectividad, potencia y reacciones adversas, además se hablará un poco a cerca del consumo de los mismos.

Es evidente que la potencia analgésica del primer grupo sobre el segundo es mucho mayor, pero no hay que olvidar que estos sólo se utilizan en casos muy específicos en donde el dolor es muy severo. Además de ser un grupo altamente controlado por producir adicción cuando se utiliza muy frecuentemente, otras reacciones adversas como depresión respiratoria y tolerancia hacen que este grupo sea más peligroso.

La efectividad analgésica de los dos grupos es muy buena siempre y cuando se utilicen en las situaciones en las que están indicados y que además, se ingieran en las cantidades y tiempos de tratamiento señalados. Sobre todo para el grupo de Analgésicos Antipiréticos los cuales se adquieren muy fácilmente y sin receta médica.

El desarrollo de las reacciones adversas por la administración de estos fármacos casi siempre se presentan porque se ingieren grandes cantidades o por que se usan por un período prolongado, aunque no son los únicos factores que se ha visto que pueden aumentar el riesgo de desarrollarlas y estos son: edad, sexo, vía de administración, frecuencia de uso, farmacocinética.

embarazo, reacciones cruzadas entre los mismos analgésicos, hipersensibilidad, estados patológicos como daño renal, daño hepático, diabetes y lupus eritematoso sistémico.

En la introducción de este trabajo se menciona que el consumo de estos fármacos es muy elevado ya que cualquier proceso patológico implica casi siempre la presencia del dolor como una manifestación de la enfermedad; también se menciona que no existen estadísticas que contemplen las cantidades vendidas de estos fármacos en todo el país.

A pesar de esto se realizó una pequeña investigación en el Centro Médico Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (I.M.S.S.) debido a que es una institución que se encuentra diseminada en todo el país; ello podría dar una idea de cuales son los analgésicos más consumidos además el orden en el que se prescriben, tomando en cuenta, las cantidades en que se consumen cada uno de ellos.

Como resultado de esta investigación se desprende que las cantidades (se refiere a cifras) no fue posible obtenerlas, ya que el personal encargado de la farmacia no estaba autorizado para ello, pero en cambio se nos proporcionó el orden en el que se prescriben y distribuyen estos fármacos dentro del Instituto Mexicano del Seguro Social (I.M.S.S.) y que a continuación se enlistan en orden decreciente:

Acido Acetilsalicílico.

Dipirona.

Nalbufina.

Acetaminofén.

Naproxen.

Ibuprofen.

Indometacina y Fenilbutazona.

Propoxifeno.

Meperidina.

Como puede observarse el ácido acetilsalicílico (Aspirina) y la dipirona son los medicamentos de primera elección para aliviar la mayoría de los dolores triviales y moderados, mientras que la nalbufina lo es para los dolores fuertes o severos.

Cabe mencionar que este gran grupo denominado Fármacos Analgésicos ocupa el tercer sitio dentro de todos los fármacos existentes que poseen una acción terapéutica, la cual va de la mano con el consumo de los mismos.

VII.-CONCLUSIONES.

144

De acuerdo a toda la información recopilada y al análisis de la misma, se llegó a las siguientes conclusiones:

- 1.- Todos los fármacos analgésicos ya sea del grupo Hipnoanalgésicos o Analgésicos Antipiréticos producen reacciones adversas en menor o mayor grado.
- 2.- Las reacciones adversas más frecuentes de los Hipnoanalgésicos son: depresión respiratoria, adicción y Tolerancia analgésica.
- 3.- Las reacciones adversas más frecuentes de los Analgésicos Antipiréticos son: daños gastrointestinales, daño renal, daño hepático y hemorragias.
- 4.- Los factores que incrementan el riesgo de desarrollar estas reacciones son: dosis, frecuencia de uso y periodos prolongados de uso.
- 5.- Los estados patológicos que aumentan el riesgo de desarrollar estas reacciones son: daño en riñones e hígado ya que son los órganos de desactivación y excreción de todos los fármacos.
- 6.- El objetivo mencionado al inicio de esta investigación se cumplió.

VIII.- RECOMENDACIONES.

145

A continuación se exponen algunas recomendaciones que pueden ayudar a disminuir las reacciones adversas producidas por estos fármacos Analgésicos.

1.- Investigar como influyen el resto de los factores mencionados sobre el desarrollo de las reacciones adversas.

2.- Ya que es difícil restringir la venta de los analgésicos antipiréticos; que éstos sean consumidos de forma ocasional y no aumentar la dosis, ya sea la que prescribió el médico o la que indica la presentación farmacéutica.

3.- Poner leyendas o etiquetas de advertencia en las formas farmacéuticas que indiquen la reacción adversa más frecuente y peligrosa que se produce cuando se utiliza durante largo tiempo y/o dosis elevadas.

4.- Que el médico al prescribir y el público al ingerir el fármaco no olviden que aunque son muy poco frecuentes las reacciones de hipersensibilidad, éstas suceden y en ocasiones provocan la muerte.

5.- Difundir las reacciones adversas no solo de los analgésicos sino también del resto de los fármacos que tienen una acción terapéutica, por medio de folletos como el siguiente:

RIESGOS

POR

CONSUMO

EXCESIVO

DE

ASPIRINAS



Soy el ácido acetilsalicílico ó mejor conocido como ASPIRINA.

Desde mi nacimiento en 1876 hasta la fecha, he servido para aliviar algunos dolores leves, como son : el dolor de cabeza, de oídos, de muelas y algunos malestares del resfriado. Así como también desordenes en las articulaciones de las personas que tienen más de setenta años.

¡ Soy un genio ! y por si fuera poco, tengo 2 propiedades más :

1. Disminuyo la fiebre.
2. Reduzco la inflamación o hinchazón que producen algunas enfermedades como:
 - a) Artritis reumatoide.
 - b) Fiebre reumática.

Actualmente he dado buenos resultados en la prevención de INFARTOS Y TROMBOSIS CEREBRAL

¡ COMO PUEDES VER SOY MUY UTIL!

Aunque si ABUSAS de mí puedo ser muy malo y causarte un daño que tú, no IMAGINAS.



Mejor me tomo 2 más por que ayer 1 no me quito el dolor.



Algunos posibles daños ó problemas son :

1. Irritación en la mucosa gástrica (en el estomago).
2. Úlceras.
3. Sangrado en tracto gastrointestinal (estomago - intestino).

4 Anemia hemolítica.

5. Edema pulmonar.

6. Asma.

7. Síndrome de Reye. Solo cuando soy consumido por niños menores de doce años.

8. Urticaria.

9. Malformaciones, retraso mental y defectos cardiacos. Solo cuando me tomas en los primeros meses del embarazo, o me combinas con alcohol.

¡ Y EN OCASIONES LA MUERTE !



¡ESPERA NOTEMASI

Sigue estas recomendaciones y ¡NO! te haré daño.



1. Tómame en Forma
OCASIONAL

2. **CONSUME** cantidades
PEQUEÑAS & las indi-
cadas en el medica-
mento o por tu médico.

3. Si el malestar persiste, lo mejor será :

¡ACUDIR AL MEDICO !



APENDICE No.1

147

A continuación se presentan varios cuadros que contienen las preparaciones comerciales de los hipnoanalgésicos y los analgésicos antipiréticos que se encuentran actualmente en el mercado.

HIPNOANALGÉSICOS.

Nombre Genérico	Nombre Comercial.	Presentaciones.
Codeína.	Eucaliptine.	Jarabe con 10 mg/100 ml.
Meperidina.	Demerol.	Ampolletas con 100 mg.
Alfentanil.	Rapifen.	Ampolletas con 0.5 mg.
Propoxifeno.	Dibagesic.	Tabletas con 65 mg.
Dextropropoxifeno.	Qual.	Tabletas con 50 mg.
Nalbufina.	Nalbu 20 th.	Ampolletas con 10 mg/ ml.
	Nubain.	Ampolletas con 10 mg/ml. Fco. ampula con 100 mg/100 ml.
Butorfanol.	Stadol.	Fcos. ampula con 1 y 2 mg.
Buprenorfina.	Temgesic.	Ampolletas con 30 mg.
Tramadol.	Tradol.	Capsulas con 50 mg. Ampolletas con 100 mg. Gotas con 100 mg/ ml.

Nombre Generico.	Nombre Comercial.	Presentaciones.
Acido Acetilsali- cílico.	Aspirina.	Tabletas de 500 mg.
	Adiro.	Comprimidos de 500 mg.
	ASA 500.	Capsulas de 500 mg.
	Asawin.	Tabletas de 500 mg. Tabletas mast. de 500 mg.
	Aciben.	Grageas de 500 mg.
	Acitab.	Tabletas de 500 mg.
	Ascriptin A/D.	Tabletas de 325 mg.
	Ecotrin 650.	Grageas de 650 mg.
	Disprina.	Tabletas de 300 mg.
	Disprina Junior	Tabletas de 81 mg.
	Disprina 500.	Tabletas de 500 mg.
	Femidol.	Comprimidos de 250 mg.
	Lisodol.	Capsulas de 325 mg.
	Mejoral.	Tabletas de 500 mg.

continúa.....

Nombre. Generico.	Nombre Comercial.	Presentaciones.
	Alka Seltzer.	Tabletas efervescentes o. 324 g
	Bufferin.	Tabletas de 500 mg.
Salicilamidas.	Coricidin.	Capsulas de 320 mg.
	Coricidin F	Capsulas de 320 mg.
	Flexanol.	Tabletas de 250 mg.
Antipirina.	Orecil.	Gotas con 50 mg/ml.
Dipirona.	Connel.	Tabletas de 500 mg. Jarabe con 150 mg.
	Connel Plus.	Tabletas de 500 mg.
	Dolmasin.	Tabletas de 500 mg. Supositorios de 300 mg. Ampolletas de 1 g. Gotas con 500 mg. Jarabe con 5 g/100 ml.
	Dolofur.	Tabletas de 500 mg. Ampolletas de 1 g.
	Exodalina.	Tabletas de 400 mg. Ampolletas de 2.150 g.
	Nescl.	Tabletas de 500 mg.
	Tredol.	Comprimidos de 500 mg.

Nombre Generico.	Nombre Comercial.	Presentaciones.
	Magnol.	Comprimidos de 500 mg. Ampolletas de 2g. Supositorios adulto de 1 g. " " inf. de 250 mg.
	Magnopirol.	Comprimidos de 500 mg. Ampolletas de 1 y 2 g. Supositorios adulto de 1 g. " " inf. de 250 mg. Gotas con 0.4 g/ml.
	M-Piral.	Tabletas de 500 mg.
	Neo-Melubrina.	Tabletas de 500 mg. Gotas con 500 mg/ml. Jarabe con 50 mg/ml. Supositorios adulto de 1 g. " " inf. de 300 mg. Ampolletas de 1 y 2.5 g.
	Prodolina.	Tabletas de 500 mg. Ampolletas de 2 g. Gotas con 500 mg/ml.
	Utidol.	Tabletas de 500 mg. Ampolletas de 2.5 g. Gotas con 500 mg/ml.
	Ayoral.	Tabletas de 500 mg. Supositorios inf. de 200 mg. Ampolletas de 1 g. continua.

Nombre Generico.	Nombre Comercial.	Presentaciones.
	Baralgina.	Tabletas de 500 mg. Gotas con 500 mg/ml. Ampolletas de 2.5 g. Supositorios adulto de 1 g. " " inf. de 300 mg.
	Bipasmin Compuesto.	Grageas de 500 mg. Ampolletas de 2 g.
	Buscapina Compositum.	Grageas de 250 mg. Ampolletas de 2.5 g. Gotas con 333.4 mg/ml.
	Busconet.	Tabletas de 250 mg. Ampolletas de 2.5 g.
	Byladoce D.P.	Ampolletas de 1 g.
	Cintaverin Compuesto.	Grageas de 250 mg. Gotas con 500 mg/ml.
	Dolo-Pangavit.	Grageas de 500 mg. Ampolletas de 500 mg.
	Mecoten.	Tabletas de 500 mg. Ampolletas de 2 g. Supositorios adulto de 800 mg.
	Algosfar.	Grageas de 500 mg. Ampolletas de 1 g. continua....

Nombre Generico.	Nombre Comercial.	Presentaciones.
Fenilbutazona	Butazolidina ALKA 100.	Comprimidos de 100 mg.
	Mefezolidina.	Grageas de 200 mg.
	Butazolidina	Grageas de 200 mg. Ampollitas de 600 mg.
Indometacina.	Indodex.	Capsulas de 25 mg.
	Indocid.	Capsulas de 25 mg. Supositorios de 100 mg.
	Malival.	Capsulas de 25 mg.
	Malival AP.	Capsulas de 50 mg.
	Malival Compuesto.	Capsulas de 25 mg.
Acetaminofen.	Acetamol.	Supositorios de 300 mg.
	Algitrin	Tabletas de 500 mg.
	Alpirex.	Gotas con 100 mg/ml.
	Analphen.	Tabletas de 300 mg.
	Aldopan.	Gotas con 60 mg/ml.
	Bifebral.	Tabletas de 300 mg. Suspension con 85 mg/ml. continua....

Nombre Generico.	Nombre Comercial.	Presentaciones.
	Brontonyl.	Supositorios adulto de 300 mg. inf. de 100 mg.
	Acetif 300.	Tabletas de 300 mg.
	Dolviran NF.	Tabletas de 500 mg.
	Minofen.	Gotas con 100 mg/ml.
	Tempra adultos.	Tabletas de 500 mg. Tabletas mast. de 80 y 180 mg. Suspension con 120 mg/5 ml. Gotas con 100 mg/ml. Supositorios de 300 mg.
	Winasorb.	Tabletas de 500 mg. Tabletas mast. inf. de 80 mg. Suspension con 3.2 g/100 ml.
	Febrin.	Tabletas de 300 y 500 mg. Jarabe con 2.4 g/100 ml. Gotas con 100 mg/ml. Supositorios de 300 mg.
	Febronyl.	Gotas con 100 mg/ml.
	Son's Piral.	Gotas con 100 mg/ml.
	Son's Piral 300	Tabletas de 300 mg.
	Parengesico.	Capsulas de 500 mg. continua.....

Nombre Generico.	Nombre Comercial.	Presentaciones.
	Sinedol.	Tabletas de 500 mg. Gotas con 80 mg/ml. Supositorios de 300 mg.
	Tylenol adulto.	Tabletas de 500 mg. Suspension con 3.334 g/10 ml. Supositorios de 300 mg.
	Tylenol inf.	Tabletas de 80 mg. Gotas con 100 mg/ml. Solucion con 3.200 g/100 ml. Supositorios de 100 y 300 mg.
Paracetamol.	Panadol.	Tabletas de 500 mg.
	Coricidin Pediátrico.	Gotas con 80 mg/ml.
	Corilin P.	Tabletas de 500 mg.
	Calpol.	Suspension con 500 mg/100 ml.
	Datril.	Tabletas de 500 mg. Tabletas mast. de 80 y 160 mg.
	Febrax.	Tabletas de 300 mg. Suspension con 2 g/100 ml. Supositorios inf. de 200 mg.
	Nocalen.	Solucion con 2.4 g/100 ml. continua.....

Nombre Generico.	Nombre Comercial.	Presentaciones.
	Temperal.	Gotas con 100 mg/ml.
	Saridon.	Comprimidos de 500 mg.
	Sedalmerck.	Tabletas de 500 mg.
Acido Mefenamico.	Meclofen.	Capsulas de 100 mg.
	Ponstan 500	Tabletas de 500 mg.
Ibuprofen.	Butacortelone.	Capsulas de 400 mg.
	Motrin.	Grageas de 400, 600 y 800 mg.
	Proartinal.	Grageas de 400 mg.
	Quadrax.	Tabletas de 200 mg.
	Tabalon 400	Tabletas de 400 mg.
	Medifen.	Tabletas de 250 mg.
Naproxen.	Benaprox.	Tabletas de 250 mg.
	Donaprox.	Tabletas de 250 y 500 mg.
	Fuxen.	Tabletas de 250 mg.
	Flanax.	Tabletas de 550 y 275 mg. Capsulas de 100 mg. Suspension con 2.5 g/100ml. Supositorios inf. de 50 mg. continua.....

Nombre Generico.	Nombre Comercial.	Presentaciones.
	Naprodil.	Capsulas de 275 mg.
	Naxen.	Tabletas de 250 y 500 mg y 1 g. Ampollitas de 500 mg. Gel con 10 g/100 g. Supositorios de 500 mg.
	Naxil.	Tabletas de 250 mg.
	Velsay	Tabletas de 250 mg.
	Febrax.	Tabletas de 275 mg. Suspension con 2,5 g/100 ml. Supositorios de 100 mg.
	Naxodol.	Capsulas de 250 mg.
	Profenlax.	Tabletas de 250 mg.
	Somalgesic.	Capsulas de 250 mg.
	Artrinex.	Tabletas de 250 mg.

APENDICE No. 2

157

Propiedades fisicoquímicas de los Hipnoanalgésicos y los Analgésicos Antipiréticos.

MORFINA.

Fórmula condensada: $C_{17}H_{17}NO_3 \cdot H_2O$

Nombre químico: 7,8-dehidro-4,5-epoxy-3,6-dihidro-n-metilmorfinan.

Peso Molecular (anhidro): 303.4 gr./mol. (285.3).

pKa (amina terciaria, hidrógeno fenólico): 7.93 y 9.83.

Solubilidad en alcohol: 1 en 250.

en agua: 1 en 5000.

Coefficiente de Partición octano/agua: 8.03

La morfina se obtiene en forma de cristales o polvos blancos, con sabor amargo. (173).

CODEINA.

Fórmula Condensada: $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot 1/2 H_2O$

Nombre Químico: Fosfato hemihidratado 7,8-dehidro-4,5-epoxy-3-metoxi-N-metilmorfinan-8-ol.

Peso Molecular (sal): 405.4 gr/mol.

(anhidra): 397.4 gr/mol.

(base): 299.4 gr/mol.

pKa: 8.2

Solubilidad en alcohol: 1 en 325.

en agua: 1 en 4.

Coefficiente de Partición octano/agua: bajo.

La codeina se encuentra naturalmente como un alcaloide del opio;

el volumen de codeína usado clínicamente es preparado por metilación de morfina obteniéndose cristales finos en forma de agujas o como polvo blanco con un sabor amargo, es afectada por la luz. En soluciones con agua es ácida hasta tornasol y levorrotatoria. [173].

LEVORFANOL.

Fórmula Condensada : $C_{17}H_{23}NO \cdot C_4H_2O_6 \cdot 2H_2O$

Nombre Químico : Tartrato dehidratado 3-hidroxi-N-metilmorfinan.

Tartrato dehidratado 17-metil-morfinan-3-ol.

Peso Molecular (base) : 443.5 gr/mol (257.4).

pKa : 8.2

Solubilidad en alcohol : 1 en 110.

" " en agua : 1 en 40.

Coefficiente de Partición octano/agua : 12.5

Levorfanol es un polvo cristalino de color blanco y con un sabor agrio. De la síntesis química se obtiene una mezcla racémica de el (1D)-enantiomero, levorfanol y el (1d)-enantiomero, dextorfan que no es analgésico. [173].

FENTANIL.

Fórmula Condensada : $C_{22}H_{28}N_2O \cdot C_8H_8O_7$

Nombre Químico : Citrato

N-(1-fentanil-4-piperidil)propionanilida.

Peso Molecular (base libre) : 528.6 gr/mol (338.5).

pKa (amino) : 8.43

Solubilidad en alcohol : 1 en 40.

'' en agua : 1 en 40.

Coefficiente de Partición octano/agua : 955.

El citrato de fentanil es un polvo cristalino de color blanco, preparado por síntesis química.

Este se presenta en combinación con droperidol en ampollita. [173].

METADONA.

Fórmula Condensada : $C_{21}H_{27}NO \cdot HCl$

Nombre Químico : Clorhidrato de

5-dimetilamino-4,4-difenil-3-fentanona.

Peso Molecular (base libre) : 345.9 gr/mol (309.5).

pKa (grupo amino) : 8.3

Solubilidad en alcohol : 1 en 7.

'' en agua : 1 en 12.

Coefficiente de Partición octano/agua del :

l-isómero 57

d-isómero 28.

Es un polvo cristalino blanco o incoloro de degustación agria, este es preparado por síntesis química, y el racemato o l-isómero es usado clínicamente. [173].

NALBUFINA.

Fórmula Condensada : $C_{21}H_{27}NO_4 \cdot HCl$

Nombre Químico : Clorhidrato (1)-(-)-(5R,6S,14S)-9a-(ciclobutilmetil)-4,5-epoximorfinan-3,6, 14 triol.

Peso Molecular (base libre) : 393.9 gr/mol (357.4).

pKa : 8.71 y 9.95

Solubilidad en alcohol : soluble.

Solubilidad en agua : soluble.

Coefficiente de Partición octano/agua : —

Este es un polvo blanco preparado por síntesis química. Nalbufina no se expende en ninguna preparación combinada. [173].

BUPRENORFINA.

Fórmula Condensada : $C_{19}H_{41}NO_4 \cdot HCl$

Nombre Químico : Clorhidrato de N-ciclopropilmetil-7-[(1S)-hidroxi-1,2,2-trimetilpropil]-endoctano-6,7,8,14-tetrahidro-noropavina.

Peso Molecular (clorhidrato) : 304 gr/mol.

(base libre) : 488 gr/mol.

pKa : 8.42 y 9.92

Solubilidad en alcohol : 1 en 24.

'' en agua : —

Coefficiente de Partición octano/agua : —

Buprenorfina es un polvo inodoro de color blanco preparado por síntesis química de tebalna. [173].

ASPIRINA.

Fórmula Condensada : $C_9H_8O_4$

Nombre Químico : ácido 2-acetiloxibenzóico.

Peso Molecular : 180.15 gr/mol.

pKa (-COOH) 3.5

Solubilidad en alcohol : 1 en 5.

'' en agua : 1 en 300.

Coefficiente de Partición octano/agua a pH= 7.4 : 0.08

La aspirina es un sólido blanco cristalino, inodoro, preparado por síntesis química, p. ej.- acetilación del ácido salicílico con anhídrido acético usando ácido sulfúrico como catalizador. Es estable en el aire seco y se hidroliza al estar en contacto con la humedad. [173].

FENILBUTAZONA.

Fórmula Condensada : $C_{19}H_{20}O_2N_2$

Nombre Químico : 1,2-difenil-3,5-n-butilpirazolidina.

Peso Molecular : 308.4 gr/mol.

pKa (N) : 4.5

Solubilidad en alcohol : 1 en 20.

'' en agua : 1 en 11000.

Coefficiente de Partición octano/agua a pH= 7.4 : 5.

Fenilbutazona es un compuesto cristalino, incoloro, soluble en solventes orgánicos, pero escasamente soluble en agua. Este es sintetizado por la condensación de hidrazobenceno con el dietilester de ácido n-butilmalónico. [173].

INDOMETACINA.

Fórmula Condensada : $C_{19}H_{18}ClNO_4$

Nombre Químico : ácido 1-(4-clorobenzoil)5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acético.

Peso Molecular : 357.8 gr/mol.

pKa (-COOH) : 4.5

Solubilidad en alcohol : 1 en 50.

Solubilidad en agua : insoluble.

Coefficiente de Partición octano/agua a pH= 7.4 : 0.1

La indometacina es un polvo cristalino de color blanco o amarillo, inodoro y de sabor débilmente astringente. Este es preparado por síntesis química; usualmente se administra en forma de cápsula, cápsula de liberación prolongada, suspensión o supositorio. [173].

ACETAMINOFEN O PARACETAMOL.

Fórmula Condensada : $C_8H_9NO_2$

Nombre Químico : N-acetil-p-aminofenol.

4-hidroxiacetanilida.

4-acetamidofenol.

Peso Molecular : 151.2 gr/mol.

pKa (-OH) : 9.5

Solubilidad en alcohol : 1 en 70.

en agua : 1 en 70.

Coefficiente de Partición octano/agua : ———

Acetaminofen es un polvo cristalino, inodoro de sabor amargo preparado por síntesis química. [173].

ACIDO MEFENAMICO.

Fórmula Condensada : $C_{15}H_{15}NO_2$

Nombre Químico : ácido N-C 2,3-xilil Dantranílico.

Peso Molecular : 241.3 gr/mol.

pKa : 4.2

Solubilidad en alcohol : 1 en 185.

en agua : prácticamente insoluble.

Coefficiente de partición octano/agua : —

El ácido mefenámico es un polvo blanco o blanco grisáceo, insípido, soluble en álcali. No se expende en preparaciones combinadas. [173].

IBUPROFEN.

Fórmula Condensada : $C_{13}H_{18}O_2$

Nombre Químico : ácido (d)-2-(4-isobutilfenil)propiónico.

Peso Molecular : 206.3 gr/mol.

pKa : 4.4 y 5.2

Solubilidad en alcohol : 1 en 15.

" en agua : < 1 en 10000.

Coefficiente de Partición octano/agua : alto.

Ibuprofen es un sólido o polvo cristalino de color blanco con un olor y sabor ligero, no es higroscópico tiene una baja solubilidad en agua pero es soluble en soluciones acuosas de carbonato, álcalis e hidroxidos. Su punto de fusión es de 75° C. [173].

NAPROXEN.

Fórmula Condensada : $C_{14}H_{14}O_3$

Nombre Químico : ácido (d)-6-metoxi- -metil-2-naftalenoacético.

Peso Molecular (sal de sodio) : 230.25 gr/mol (252.2).

pKa (-COOH) : 4.39

Solubilidad en alcohol : 1 en 25 (> 1 en 100).

" en agua : < 1 en 10000 (> 1 en 30).

Coefficiente de Partición octano/agua : 1514.

Naproxen es un polvo blanco cristalino con sabor agrío. Este es

preparado por síntesis química y solamente los isómeros 164
dextrorrotatorios son farmacológicamente activos y usados
clínicamente. [173].

- 1.- AABAKKEN I., DYBDAHL H.J., EIDSAUNET W., HAALAND A.: Optimal Assessment of Gastrointestinal Side Effects Induced by Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs. Scand. J. Gastroenterol. 24:1007-1013.1989.
- 2.- AABAKKEN A., OSNES M.: Gastroduodenal Lesions Induced by Naproxen. Scan. J. Gastroenterol. 25:1215-1222.1990
- 3.- ABECK D., GROSS E.G., KUWERT C., STEINKRAUS V., MENSING H., RING J.: Acetaminophen induced Progressive Pigmentary Purpura (Schamberg's disease). J. Am. Acad. Dermatol. 27:123-124.1992.
- 4.- AGUS B., NELSON J., KRAMER N., MAHAL S.S., ROSENSTEIN D.E.: Acute Central Nervous System Symptoms Caused by Ibuprofen in Connective Tissue Disease. J. Reumatol. 17:1094-1095.1990.
- 5.- ALUN-JONES E., WILLIAMS J.: Hyponatremia and Fluid Retention in a Neonate Associated with Maternal Naproxen Overdosage. Clin. Toxicol. 24:257-260.1986.
- 6.- ANDERSEN T.P.: Alopecia Areata after Epidural Morphine. Anesth Analg. 63:1139-1144.1984.
- 7.- ARNOLD J.H., TRVOG M.D. ET AL.: Tolerance and Dependence in Neonates Sedated with Fentanyl During Extracorporeal Membrane Oxygenation. Anesthesiol. 73:1136-1140.1990.
- 8.- ARORA K.P., FRIDE E., PETITTO J., WAGGIE K.: Morphine- induced Immune Alterations in vivo. Cell. Immunol. 126:343-353.1990.
- 9.- BABOUT E: DICCIONARIO DE MEDICINA., Editora Nacional.,

- 10.- BADAWY B.A., EVANS C.M., EVANS M.: Production of Tolerance and Physical Dependence in The Rat by Simple Administration of Morphine in Drinking Water. Br. J. Pharmacol. 75:485-491.1982.
- 11.- BENJAMIN B.S., ISHAK G.K., ZIMMERMAN J.H., GRUSHKA A.: Phenylbutazone Liver Injury. A Clinical Pathologic Survey of 23 cases and Review of The Literature.Hepatology. 1:255-263.1981.
- 12.- BERGHER T., PRZYBILLA B.: Photosensitization Caused by Ibuprofen. J. Am. Acad. Dermatol. 26:114-116.1992.
- 13.- BERGMANN F.J., CHASSANY O., GENEVE J., ABITEBOUL M., ET ALT.: Endoscopic Evaluation on The Ketoprofen, Ibuprofen and Aspirin on The Gastroduodenal Mucosa. Eur. J. Clin. Pharmacol. 42:685-688.1992.
- 14.- BERRADIA N., MARCHAND-ARVIER M., HUMBERT C.J., ET ALT.: Effects of Indomethacin and Diclofenac on Some Functions of Polymorphonuclear Neutrophils. J. Pharm. Pharmacol. 40:806-808.1988.
- 15.- BJORCK S., SVALANDER T.C., AURELL M.: Acute Renal Failure Analgesic Drugs Including Paracetamol.Nephron, 49:45-53.1988.
- 16.- BOGDANFFY S.M., MAZIKA J.T., FASANO J.W.: Early Cell Proliferative and Cytotoxic Effects of Phenacetin on Rat Nasal Mucosa.Toxicol. Appl. Pharmacol. 98:100-112.1989.
- 17.- BOLETIS J., WILLIAMS J.A., SHORLAND R.J., BROWN B.C.: Irreversible Renal Failure Following Mefenamic Acid. Nephron. 51:575-576.1989.

- 18.- BONSINATH M., RAMABADRAN H., TURNDORF M.M.: Effects of Acute and Chronic Hyperglycemia on Morphine-induced Inhibition of Gastrointestinal Transit in Mice. Pharmacol. 37:281-285.1988.
- 19.- BONTIUS J.D., WEST R.J.: Aspirin Augments Alcohol in Restricting Brain Growth in the Neonatal Rat. Neurotoxicol. and Teratol. 11:135-143.1988.
- 20.- BORG J.E., JONG P.E., MEIJERS., KALLENBERG M.G.C.: Renal Effects of Indomethacin in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. Nephron. 53:238-243.1989.
- 21.- BORODY T.J., QUIGLEY M.M.: Effects of Glutathione Depletion on Morphine Toxicity in Mice. Biochem. Pharmacol. 38:207-209.1989.
- 22.- BROCKWAY M.S., NOBLE D.W., SHARWOOD G.H., McCLURE J.H.: Profund Respiratory Depression after Extradural Fentanyl. Br. J. Anesth. 64:243-245.1990.
- 23.- BRUERA E., FAININGER R., MOORE M., THIBAUT R., ET AL.: Local Toxicity with Subcutaneous Methadone. Experience of Two Centers. Pain. 45:141-143.1991.
- 24.- BUI Q.Q., MINH TAM B., WEST L.W.: A Comparative Study of The Reproductive Effects of Methadone and Benzofalpyrene in The Pregnant and Pseudopregnat Rat. Toxicol. 42:195-204.1986.
- 25.- BURRELL H.J., YONG C.L., MACDONALD J.G.: Analgesic Nephropaty in Fisher 344 Rats Comparative Effects of Chronic Treatment with either Aspirin or Paracetamol. Pathol. 23:107-114.1991.
- 26.- CEMERIKIC B., GENBACEV O., SULOVIC V., BEACONSFIELD R.:

- Effect of Morphine on HGC Release by First Trimester Human Trophoblast in vivo. Life Sciences. 42:1773-1779.1988.
27. - CHAPMAN P.: Napeoxen and Sudden Hearing Loss. J. Laryngol. Otol. 98:163-166.1982.
28. - CHELLURI L., JASTREMSKI S.M.: Coma Caused by Ibuprofen Overdose. Crit. Care Med. 14:1078-1079.1988.
29. - CHO H.C., OGLE W.C.: Paracetamol Potentiates Stress-induced Gastric Ulceration in Rats.J. Phama. Pharmacol. 42:505-507.1990.
30. - CIMO L.P., HAMMOND J.J., MOAKE L.J.: Morphine-induced Immune Trombocytopenia. Arch. Intern. Med. 142:832-834.1982.
31. - CLEMENTS D., WILLIAMS T.G., RHODES J.: Colitis Associated with Ibuprofen. Br. Med. J. 301:987.1990.
32. - COLLIER J.O.H., FRANCIS D.L., HENDERSON G., SCHNERIDER C.: Quasi Morphine-abstinence Syndrome. Nature. 249:471-473.1974.
33. - CORTADA J. Francisco: DICCIONARIO MEDICO LABOR, Tomo 3., Labor, B.A. Argentina. 1970. Pag. 315.
34. - COURT H., STREETE P., VOLANS N.G.: Acute Poisoning with Ibuprofen. Human Toxicol. 2:381-384.1983.
35. - CURRAN J.J., JAIMESON W.T.: Dermatomyositis-Like Syndrome Associated with Phenylbutazone Therapy. J. Rheumatol. 14:397-398.1987.
36. - CURRIE D.W., RAWLINGS C.N.: Fluctuation in Responsiveness of LH and Lack of Responsiveness of FSH to Prolonged Infusion of Morphine and Naloxone in The Ewe. J. Reprod. Fert. 88:359-366.1989.

- 37.- DERYCK M., TEITELBAUM P.: Morphine Catalepsy as an Adaptative Reflex State in Rats. Behavioral Neurosc. 98:243-261.1984.
- 38.- DEVENPORT A., FINN R.:Paracetamol Poisoning Resulting in Acute Renal Failure without Hepatic Coma.Nephron. 50:55-56.1988.
- 39.- DICCIONARIO DE CIENCIAS MEDICAS DORLAND, 6a.ed., El Ateneo, B.A. Argentina, 1979.
- 40.- DIEM V., GRILLIANT P.J.: Anaphilactic Shock Induced by Paracetamol. Eur. J. Clin. Pharmacol. 38:389-390.1990.
- 41.- DOCIU N., COJOCEL C., BAUMANN K.: Sex Differences in Nephrotoxic and Gastrointestinal Effects of Phenylbutazone. Toxicol. 53:163-175.1989.
- 42.- DUBACH G.V., BERNARD M.D., ROSNER B., STURNER T.: An Epidemiologic Study of Abuse of Analgesic Drugs Effects of Phenacetin and Salicylate on Mortality and Cardiovascular Morbidity 1968 to 1987 J. N. Eng. Md. 324:155-160.1991.
- 43.- DURBACK A.M., FREEMAN J., SCHUMACHER R.H.: Recurrent Ibuprofen-induced Aseptic Meningitis. Third Episode after only 200 mg of Genetic Ibuprofen.Arthritis and Rheumatism. 24:813-814.1988
- 44.- ECKER A.G., KARSH J.: Naproxen Induced Ulcerative Esophagitis. J. Rheumatol. 19:646-647.1992.
- 45.- ELLIS M., HAYDIK I., GILLMAN S., CUMMINS L., CAIRO S.M.: Immediate Adverse Reactions to Acetaminophen in Children. Evaluation of Histamine Release and Spirometry.J. Pediatr. 114:654-656.1989.

46. - ERICKSSON S.L., BROOME V., KALINM., LINDHOLM M.: Hepatotoxicity due to Repeated intake of Low Doses of Paracetamol. J. Intern. Med. 231:567-570.1992.
47. - ETRS Investigations: Aspirin Effects on Mortality and Morbidity in Patients with Diabetes Mellitus. JAMA. 268:1292-1300.1992.
48. - FARR. P.M., DIFFEY L.B.: Augmentation of Ultraviolet Erytema by Indomethacin in Actinic Prurigo: Evidence of Mechanism of Photosensitivity. Photochem. Photobiol. 47:413-417.1988.
49. - FEINSTEIN J.S., LODEIRO G.J., VINTZILEOS M.A., ET ALT.: Sinusoidal Fetal Heart Rate Pattern after Administration of Nalbuphine Hydrochloride: A Case Report. Am. J. Obstet. Gynecol. 154:159-160. 1986.
50. - FERGUSON V.D., ROBERTS W.D., HAN-SHU H., ANDREWS A., ET ALT.: Acetaminophen-induced Alterations in Pancreatic Beta Cell and Serum Insulin Concentration in B6C3F1 Mice. Toxicol Appl. Pharmacol. 104:225-234.1990.
51. - FLINT C.K., JOHNSON N.: Pulmonary Eosinophilia Associated with Naproxen Therapy. J. R. Soc. Med. 80:120-121.1986.
52. - FREDERICK H. Myers., JAWETZ Ernest.: MANUAL DE FARMACOLOGIA CLINICA, 4a. Ed., El Manual Moderno, Mexico, D.F.,1980. Pag. 316-328.
53. - FULTOND., MCGONIGAL G.: Steroid Responsive Haemolytic Anaemia due to Dextropropoxiphene and Paracetamol. J. R. Soc. Med. 82:228.1989.
54. - FYFE I.A., WRIGHT M.J.: Chronic Acetaminophen Ingestion Associated with (1:7) (p11:p11) Translocation and Immune

- Deficiency Syndrome, Am. J. Med. 88:443-444.1990.
- 55.- GANONG F.William: FISIOLOGIA MEDICA, 9a. ed., El Manual Moderno, México, D.F., 1984. Pag. 104-108.
- 56.- GENTON C., FREI P.C., PECOUD A.: Value of Oral Provocation Test to Aspirin and Food Additives in The Routine Investigation of Asma and Chronic Urticaria. J. Allergy Clin. Immunol. 76:40-45.1985.
- 57.- GEOTING G.M., THIRMAN J.M., MICHIGAN A.A.: Neurotoxicity of Meperidine. Ann. Emerg. Med. 12:1007-1009.1985.
- 58.- GOLDEN L.N., KING C.K., SOKOL J.R.: Propoxyphene and Acetaminophen. Clin. Pediatr. 21:752-754.1982.
- 59.- GOODMAN S. Louis., GILMAN Alfred.: BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA, 5a. ed., Interamericana, México, D.F.,1978. Pag. 207-229, 273-294.
- 60.- GOTH Andres: FARMACOLOGIA MEDICA, 11a. ed., Edotorial DOYM., B. España, 1984. Pag. 336-348.
- 61.- GRAY A.T., BUCKLEY M.B., VALE A.: Hyperlactataemia and Metabolic Acidosis Following Paracetamol Overdose. Quar. J. Med. 246:811-821.1987.
- 62.- GRIFFITHS M., LEONARD N.J., FRY L.: Dermatitis Herpetiformis Exacerbated by Indomethacin. Br. J. Dermatol. 112:443-445.1985.
- 63.- GUSTAFSSON R.T., SCHILDT B., JACOBSEN K: Adverse Effects of Extradural and Intrathecal Opiates: Report of a Natiowide Survery in Sweden. Br. J. Anesthesiol. 54:479-485. 1982.
- 64.- GUY F.J., SUCHESTON E.M.: Teratogenic Effects on CD-1 Mouse Embryo Exposed to Concurrent Doses of Ethanol and Aspirin.

- Teratol. 34:249-261.1986.
65. - GUYTON C. Arthur; TRATADO DE FISIOLOGIA MEDICA., 5a. ed., Interamericana., México, D.F., 1977. Pag. 658-665.
66. - HALL I.R., PETTY H.A.: Enteritis and Colitis Associated with Mefenamic Acid. Br. Med. J. 287:1182.1983.
67. - HARGIS B.J., LARUSSA F.V., REDMOND J.: Agranulocytosis Associated with " Mexican Aspirin " (Dipyron). Evidence for and Mechanism Affecting Multipotential Hematopoietic Progenitors. Am. J. Hematol. 31:213-215.1989.
68. - HEFFNER E. J., SAHN A.S.: Salicylate-induced Pulmonary Edema. Ann. Intern. Med. 95:405-409.1981.
69. - HERSHEY A.L.: Meperidine and Central Neurotoxicity. Ann. Intern. Med. 98:548-549.1983.
70. - HERSON C.V., KRAUSE J.P., ET ALT.: Indomethacin Associated Sepsis in Very Low Weight Infants. A.J.D.C. 142:555-558.1988.
71. - HEWITSON D., CRESPIGNY P.I., KINCAID-SMITH P.: Caffeine Potentiation of Mefenamic Acid Induced Lesions in The Rat Renal Medulla. J. Pathol. 165:343-347.1991.
72. - HIROSHI A., TOSHIHARU H., MASAHIRO H., SHOJI A.: An Alteration in The Liver Microsomal Membrane of The Rat Following Paracetamol Overdose. J. Pharm. Pharmacol. 39:1047-1049.1985.
73. - HONGSLO K.J., CHRISTENSEN T., BRUNBORG G., ET ALT.: Genotoxic Effects of Paracetamol in V79 Chinese Hamster Cells. Mutation Res. 204:333-341.1988.
74. - IKONOMIDOV C., CAVALHEIRO A.E., TURSKI W.A., BORTOLOTTIO

- A.Z.: Convulsant Action of Morphine (D-ALAZ, D-LEUS)-
Enkephalin and Naloxone in The Rat
Amygdala: Electroencephalographic, Morphological and
Behavioural Sequels. *Neurosc.* 20:671-686.1987.
- 75.- ITAMI N., AKUTSU Y., YASOSHIMA K., TOCHIMARU H., ET ALT.:
Progressive Renal Failure Despite Descontinuation of
Mefenamic Acid. *Nephron.* 54:281-282.1990.
- 76.- JACOB W. Stanley: ANATOMIA Y FISTIOLOGIA HUMANA, 4a. ed.,
Interamericana, México, D.F., 1982. Pag. 235-239.
- 77.- JENSEN S., GLUD K.T., BACHER T., ERGAARD H.: Ibuprofen
induced Meningitis in Male with Systemic
Lupus Erythematosus. *Acta. Med. Scand.* 221:509-511.
- 78.- JOHANSSON L.S., RADIO J.S., SAIDI J.: The Effects of
Acetaminophen, Antipyrine and Phenacetin on Rat Urothelial
Cell Proliferation. *Carcinogenesis* 10:105-111.1989.
- 79.- JONES F.A., HARVERY M.J., VALE A.J.: Hypophosphataemia and
Phosphaturia in Paracetamol Poisoning. *Lancet.* Sep.
9:608-609.1989.
- 80.- KALTENBACH K., FINNEGAN P.L.: Perinatal and Developmental
Outcome of Infants Exposed to Methadone in Utero.
Neurotoxicol. and Teratol. 9:311-313.1987.
- 81.- KAUFFMAN G.: Aspirin-induced Gastric Mucosal Injury Lessons
Learned from Animal Models. *Gastroenterol.* 95:605-614.1989.
- 82.- KHOURY I.M.: Ulcerative Proctitis in Juvenile Systemic Lupus
Erythematosus after Ibuprofen Treatment. *J. Rheumatol.*
16:217-218.1989.
- 83.- KLEINER I.L., KRZEMINKI J., ROSENWASSER R.: Temporary Motor

- and Sensory Paralysis Associated with
Intrathecal Administration of Morphine.
Neurosurgery. 24:756-757.1989.
84. - KONSTAN W.M., HOPPEL L.C., CHAI B., DAVIS B.P.: Ibuprofen in Children with Cystic Fibrosis. Pharmacokinetic and Adverse Effects. J. Pediatr. 118:956-964.1991.
85. - KONTANI H., KAWABATA Y: A Study of Morphine-induced Urinary Retention in Anesthetized Rats Capable of Micturition. Japan J. Pharmacol. 48:31-36. 1988.
86. - KORNBERG A., RACHMILEWITZ A.E.: Aplastic Anaemia after Prolongaded Ingestion of Indomethacin. Acta. Hematol. 67:136-138.1982.
87. - LAING B.V., SHERERTZ F.E., FLOWERS P.F.: Pemphigoid-like Bollow Eruption Related to Ibuprofen. J. Am. Academ. Dermatol. 19:91-94.1988.
88. - LAVY L.M., BARRON S.K., ELCHENFIELD A., HONIG J. P.: Naproxen Induced Pseudoporphyria. A Distinctive Photodermatitis. J. Pediatr. 117:660-664.1990.
89. - LAXER M.R., SILVERMAN D.E., BALFE W.J., POUCELL S., BAUMAL R.: Naproxen Associated Renal Failure in a Child with Arthritis and Inflammatory Bowel Disease. Pediatr. 80:904-909.1987.
90. - LESLIE J.P.: Opiate Toxicity after Self Poisoning with Aspirin and Codeine. Br. Med. J. 242:95.1986.
91. - LEUNG C.M.K., DAI S., OGLE C.W.: Rapid Induction of Dependence to Morphine in Rats. Neuropharmacol. 25:305-307.1986.

92. - LEUNG R., PLOMLEY R., CZARNY D.: Paracetamol Anaphylaxis.
Clin. Exp. Allergy 22:831-833.1992.
93. - LEUNG C. T., McLAY A., DOBBIE W.: Phenylbutazone induced Systemic Vasculitis with Crescentic Glomerulonephritis. Arch. Intern. Med. 145:685-687.1985.
94. - LEVY M. D., MILLER D. R., KAUFMAN D. W., ET AL.: Major Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. Arch. Intern. Med. 148:281-285.1988.
95. - LEVY H. J., ROCKOFF A. M.: Anaphylaxis to Meperidine. Anesth. Analg. 61:301-303.1982.
96. - LINDEN H. C., TOWNSEND L. P.: Metabolic Acidosis after Acute Ibuprofen Overdosage. J. Pediatr. 111:922-925.1987.
97. - LING F. S., TAPPE S. N., INTURRIS E. C.: Methadone-induced Physical Dependence in The Rat. Life Sci. 34:683-690.1983.
98. - LING N. B., BURKE E., CAMPBELL G. W., DELANEY B. V.: Naproxen Induced Nephropaty in Systemic Lupus Erythematosus. Nephron. 54:249-255.1990.
99. - LITTER Manuel.: COMPENDIO DE FARMACOLOGIA. 2a. ed., El Ateneo, B.A. Argentina, 1984. Pag. 112-122, 455-468.
100. - LIVIO M., VIGANO G., BENIGNI A., MECCA G.: Moderate Doses of Aspirin and Risk of Bleeding in Renal Failure. Lancet. Feb. 22. 1986.
101. - LONG C. C., FINLAY Y. A., MARKS R.: Fixed Drug Eruption to Mefenamic Acid. A Report of Three Cases. Br. J. Dermatol. 126:404-411.1992.
102. - LUDERSCHMIDT C., LINDERKAMO O., RING J.: Drug-induced Toxic Epidermal Necrosis (Lyell's Syndrome) in a 4-year

- old Girl. Eur. J. Pediatr. 144:91-93.1985.
- 103.- MAEKAWA A., ONODERA H., ET ALT.: Long-Term Studies on Carcinogenicity and Promoting Effect of Phenylbutazone in DONRYU Rats. J. N. C. I. 90:577-594.1987.
- 104.- MALEK-AHMADI P., RAMSEY L.M.: Acute Psychosis Associated with Codeine and Acetaminophen. A Case Report. Neurobehav. Toxicol. and Teratol. 7:193-194.1985.
- 105.- MAMUS W.S., BURTON D.I., GROAT D.I., ET ALT.: Ibuprofen Associated Pure White-Cell Aplasia. N. Engl. Med. 314:624-625.1985.
- 106.- MANN M.J., PIERRE M., KRAGEL J.P., ROBERTS C.W.: Cardiac Consequences of Massive Acetaminophen Overdose. Am. J. Cardiol. 63:1018-1021.1989.
- 107.- MARUYAMA H., WILLIAMS M.G.: Hepatotoxicity of Chronic high Dose Administration of Acetaminophen to Mice. Arch. Toxicol. 62:465-469.1988.
- 108.- MATZNER Y., DREXLER R., LEVY M.: Effects of Dipyrene, Acetylsalicylic Acid and Acetaminophen on Human Neutrophil Chemotaxis. Eur. J. Clin. Investig. 14:440-443.1984.
- 109.- McCREIDIE M., STEWART H.J., MATHEW H.T., DISNEY S.P., FORD M.J.: The Effect of Withdrawal of Phenacetin Containing Analgesic on The Incidence of Kidney and Urothelial Cancer and Renal Failure. Clin. Nephrol. 31:35-39.1989.
- 110.- MELONI T., FORTELEONI G., OGANA A., FRANCA V.: Aspirin-induced Haemolytic Anaemia in Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase-Deficient Children with Systemic Arthritis. Acta Haemat. 81:208-209.1989.

- 111.- MUCHA R.F., KALANT H., KIM C.: Tolerance to Hyperthermia produced by Morphine in Rat. Psychopharmacol. 92:452-458.1987.
- 112.- MURDOCH J.W., CAVENDER L.J.: Effect of Indomethacin on The Vascular Architecture of Preovulatory Ovine Follicles. Possible Implication in The Luteinized Unrupted Follicle Syndrome. Fertility Sterility. 51:153-155.1989.
- 113.- NAHATA C.M., CLOTZ A.M., KROGG A.E.: Adverse Effects of Meperidine, Promethazine and Chlorpromazine for Sedation in Pediatric Patients. Clin. Pediatr. 24:558-560.1985.
- 114.- NARANJO Plutarco: FARMACOSOLOGIA, REACCIONES INDESEABLES POR DROGAS. 1a. ed., Editorial La Prensa Mexicana, México,D.F., 1988. Pag. 8-11, 39-41.
- 115.- NARANJO A. Claudio., USOA E. Busto.: Farmacía Clínica. 1a. ed., Ed.- OPS. Pag.330-350.
- 116.- NIELSEN G.V., WEBSTER O.R.: Inhibition of Human Polymorphonuclear Leukocyte Functions by Ibuprofen. Immunopharmacol. 13:61-71.1987.
- 117.- Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs and Serious Gastrointestinal Adverse Reaction 1 and 2. Br. Med. J. 292:614 Y 1190.1989.
- 118.- OHTANI N., MASURONY D.M., ANNO Y., AGAWA H., ET ALI.: A Case of Myocardial Damage Following Acute Pracetamol Poisoning. Jap. Circ. J. 53:278-282.1989.
- 119.- OKONEK S., REINECKE H.: Acute Toxicity of Pyrazolones. Am. J. Med. 77:94-98.1983.
- 120.- PARISIS D.M.: Mutagenicity of 4-aminoantipyrine and

- 4-nitroantipyrine. The C-nitroso Derivate of Antipyrine.
Mut. Res. 205:317-320.1988.
121. - PARKE J.Y., NANDI R.P., BIRD K.J., JEWKES D.A.: Profund Hypotension Following Intravenous Codeine Phosphate. Anesth. 47:852-854.1992
122. - PAWLOWICZ A., WILLIAMS W.R., DAVIES B.H.: Inhalation and Nasal Challenge in The Diagnosis of Aspirin-induced Asthma. Allergy. 46:405-409.1991.
123. - PEREZ MEJIA Y CARDOSO Ma. del Carmen : Tesis Estudio Retrospectivo Del Consumo De Medicamentos Dentro Del Instituto Nacional De Pediatria. Facultad de Quimica en C.U., México., D.F., 1993.
124. - PETERSON K.P., GEKKER G., BRUMMITT C.: Supresion of Human Peripheral Blood Mononuclear Cell Function by Methadone and Morphine. J. Infec. Disc. 159:480-487.1989.
125. - PETERSON P.K., INTURRIS E.C.: Supresion of Human Peripheral Blood Mononuclear Cell Function by Methadone. J. Infec. Disc. 159:480-487.1989.
126. - PHILLIPS S.F., et Alt: Effects of Morphine and Atropine on Motility and Transit in The Human Ileon. Gastroenterol.89:562-570.1985.
127. - PIHAN G., REGILLO C., SZABU S.: Free Radical and Lipid Peroxidation in Ethanol or Aspirin-induced Gastric Mucosal Injury. Dig. Scin. 32:1395-1400.1987.
128. - PINCHOFF .B., RAMANATHAN S.: Anaphilactic Reaction to Epidural Fentanyl. Anesthesiol. 11:599-601.1989.
129. - PINSKY P.F., EUGENE M.P., ET ALT.: Reye's Syndrome and

- Aspirin. JAMA. 260:657-661.1988.
- 130.- PORTER J.D.H., GLASGOW J.F.T., ET ALT.: Trends in The Incidence of Reye's and The Use of Aspirin. JAMA. 248:697-691.1982.
- 131.- POYLIA R., KALSO A.E.: Antinoceptive Effects and Central Nervous System Depression Caused by Oxycodone and Morphine in Rats. Pharmacol. and Toxicol. 70:125-130.1992.
- 132.- PROUDFOOT T.A.: Toxicity of Salicylates. Am. J. Med. 77:99-103.1983.
- 133.- PUY-MONTBRUN T., DELECHENAUULT P., GANANSIA R., DENIS J.: Rectal Stenosis due to Veganine Suppositories. Gastrointest. Radiol. 15:169-170.1990.
- 134.- RAVI S., KEAT C.A., KEAT B.C.E.: Colitis Caused by Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs. Prostag. Med. J. 62:773-776.1986.
- 135.- RIZZONI G., FURLANUT M.: Cyanotic Crises in a Breastfed Infant from Mother Taking Dipyrene. Human Toxicol. 3:505-507.1989.
- 136.- ROMAGUERA C., GRIMALT F.: Occupational Dermatitis from Codeine. Contact. Dermatitis. 9:170. 1983.
- 137.- ROSENSTEIN Emilio: DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS, 37a. ed., Ediciones PLM., Mexico, D.F., 1991.
- 138.- ROSS K.R., PAGANINI-HALL A., LAMDOLPH J., GERKINS V., HENDERSON E.B.: Analgesic, Cigarette Smoking, and other Risk Factor for Cancer old The Renal Pelvis and Ureter. Cancer Res. 49:1045-1048.1989.
- 139.- SCHERER C.Jeanne: INTRODUCCION A LA FARMACOLOGIA CLINICA.

- 2a. ed., Haria, México, D.F., 1983. Pag 70.
- 140.- SCHWARTZMAN M., D'AGATI V.: Spontaneous Release of Naproxen Related Nephrotic Syndrome. Am. J. Med. 82:329-332.1987.
- 141.- SEMENKOVICH M.D., JAFFE M.D.: Adverse Effects due to Morphine Sulfate. Am. J. Med. 79:325-330.1985.
- 142.- SENJO M.: Obsessive-Compulsive Disorder in People that Abuse Codeine. Acta Psychiatr. Scand. 79:619-620.1989.
- 143.- SGRO C., ESCOUSSE A., TENNENBAUN D., GOUYTON B.J.: Perinatal Adverse Effects of Nalbuphine given During Labour. Lancet. Oct. 27, June 30.:1070.1588.1990.
- 144.- SHANAHAN C.E., MARSHALL G.A., GARRET O.P.: Adverse Reactions to Intravenous Codeine Phosphate in Children. Anesth. 38:40-43.1983.
- 145.- SHEEHAN T.M., BOLDY R.A., VALE A.J.: Indomethacin Poisoning. Clin. Toxicol. 24:151-158.1986.
- 146.- SHELLEY D.E., SHELLEY B.W.: Ibuprofen Urticaria. J. Am. Academ. Dermatol. 17:1057-1058.1987.
- 147.- SHIGERU M.A., KOJI TAKAUCHI D., SUSUMU O.: Gastric Motility is an Important Factor in The Pathogenesis of Indomethacin Induced Gastric Mucosal Lesions in Rats. Dig. Disc. Sci. 33:209-216.1988.
- 148.- SICARDI M.S., MARTIARENA L.J., IGLESIAS T.M.: Mutagenic and Analgesic and Activites of Aniline Derivatives. J. Pharm. Sci. 80:761-764.1991.
- 149.- STADNYK A., GROSSMAN F.R.: Nalbuphine-induced Pulmonary Edema. Chest. 90:773-774.1986.
- 150.- STERN S.R., BIGBY M.: An Expanded Profile of Cutaneous

- Reactions to Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs, JAMA.
252:1433-1437.1984.
151. - STRICKER B.H., MEYBOOM H.R.: Acute Hypersensitivity Reactions to Paracetamol. Br. Med. J. 291:938-939.1985.
152. - STROM J.: Acute Propoxyphene Self-poisoning. Dan. Med. Bull. 36:316-336.1989.
153. - SULLIVAN N.S., LEE M.G., BLOOM R.S., LAMKI L., DUPRE J.: Reduction by Morphine of Human Postprandial Insulin Release is Secondary to Inhibition of Gastrointestinal Motility. Diabetes. 35:324-328.1986.
154. - SUZUK T., SHIMADA M., YOSHIT T., YANAURA S.: Induction of Physical Dependence on Codeine in Rat by Drug-admixed Food Ingestion. Jap. J. Pharmacol. 34:441-446.1984.
155. - TADIKONDA L.K., NAGAPRASADARAO M., ADEL A.: Convulsions an Unusual Response to Intravenous Fentanyl Administration. Anesth. Analg. 81:1020-1021.1982.
156. - THANGATHURI D., FFERCS M.D., BOWELS H.F.: The Incidence of Pruritus after Epidural Morphine. Anesthesia. 43:1055-1056.1988.
157. - THORNHILL J.A., TOWNSEND C., GREGOR L. : Intravenous Morphine Infusion (IMF) to Drug-naive, Conscious Rat Evokes Bradycardic, Hypotensive Effects, but Pressor Actions are Elicited after IMF to Rats Previously given Morphine. Can. J. Pharmacol. 67:213-222.1988.
158. - THORTON R.J., LOSOWSKY S.M.: Severe Thrombocytopenia after Paracetamol Overdose. Gut. 31:1159-1160.1990.
159. - THORNTON R.J., LOSOWSKY S.M.: Fatal Visceral Haemorrhage

- after Paracetamol Overdose. Gut. 30:1424-1425.1989.
160. - TILLER J., TREASURE J.: Purging with Paracetamol. Report of 4 Cases. Br. Med. J. 305:618.1992.
161. - TREVOR N., RUYTON D., EASTMAN C.: Abnormalities in Thyroid Function Associated with Chronic Therapy with Methadone. Clin. Chem. 34:2202-2204.1988.
162. - TRUDEAU V.L., MEIJER D.F., BEVERS M.M.: Effects of Morphine and Naloxone on Plasma Levels of LH, FSH, Prolactin and Growth Hormone in The Immature Male Pig. J. Endocrinol. 119:501-508.1988.
163. - TRUMPER L., GIRALDI G., ELIAS M.M.: Acetaminophen Nephrotoxicity in Male Wistar Rats. Arch. Toxicol. 65:107-111.1992.
164. - TULLIO J.C.: Ibuprofen induced Visual Disturbance. Am. J. Hosp. Pharm. 38:1362.1981.
165. - VADEMECUM FARMACEUTICO, 1a. ed., Editorial Información Profesional Especializada, México, D.F., 1992.
166. - VALDECASAS G. Francisco.: FARMACOLOGIA, 7a. ed. Haria, México, D.F., 1978. Pag. 3-14, 188-195.
167. - VALDES S.A., SOBRINO A.D., ET ALT.: Reacciones Adversas a la Aspirina (ASA) en un Grupo de Pacientes Alérgicos. Rev. Cubana Farm. 21:63-70.1987.
168. - VANHAESEBROUCK P., THIERY M., LEROY G.J., ET ALT.: Oligohydranmios, Renal Insufficiency, and Ileal Perforation in Preterm Infants after Intrauterine Exposure to Indomethacin. J. Pediatr. 113:738-743.1988.
169. - WEEKS S.B., GAMACHE P., KLEIN W.N., HINSON A.J., BRUNO M.

- KHAIRALLAH E.: Acetaminophen Toxicity to Cultured Rat Embryos. Teratogenesis, Carcinogenesis, Mutagenesis. 10:381-371.1980.
- 170.- WERLER M.M., ALLEN A.A., SHAPIRO S.: The Relation of Aspirin Use During The First Trimester of Pregnancy to Congenital Cardiac Defects. N. Eng. J. Med. 36:1639-1642.1988.
- 171.- WHITE D.I., HOSKIN J.P., HANKS W.G., BLISS M.J.: Morphine and Dryness of The Mouth. Br. Med. J. 298:1222-1223.1989.
- 172.- ZIMRAN A., KRAMER M., PLASKIN M., HERSHKO C.: Incidence of Hyperkalaemia induced by Indomethacin in a Hospital Population. Br. Med. J. 291:107-108.1985.
- 173.- BOOBIS R., BURLEY D., MARGERISON D., DAVIES S. D.: Therapeutic Drugs. 1a. ed., Ed. BOARD., Vol. 1 y 2., Gran Bretaña. 1991. Pag. A-146, B-130, C-334, F-26, I-1, I-35, L-20, M-31, M-92, M-225, N-10, N-30. P-13, P-82.
- 174.- FORTH W., MARTIN E., PETER K.: El Alivio del Dolor. Visión Analítica del Manejo Moderno del Dolor. 1a. ed., Editada por Laboratorio Hoechst., México, D.F., 1988. Pag. 11-15.