

1P
2eje



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

FACTORES DE RIESGO QUE PREDIS-
PONEN A LA PRESENCIA DE EFECTOS
SECUNDARIOS POR EL USO DE ACIDO
ACETILSALICILICO E INDOMETACINA EN
PACIENTES DE UNA UNIDAD DE
MEDICINA FAMILIAR

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO

P R E S E N T A

CAROLINA CUEVAS APARICIO

ASESOR: M. EN C. BEATRIZ ESPINOSA FRANCO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

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 "ZARAGOZA"

JEFATURA DE LA CARRERA DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

ASUNTO: ASIGNACION DE SINDOCALES

ESTIMADOS MAESTROS:

La Dirección de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", ha nombrado a usted como Sindocal del Examen Profesional del (la) señor (ita):

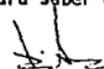
CAROLINA CUEVAS APARICIO

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo:

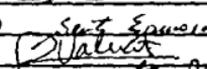
Le agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado:

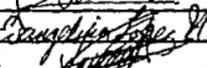
"FACTORES DE RIESGO QUE PREDISPONEN A LA PRESENCIA DE EFECTOS SECUNDARIOS POR EL USO DE ACIDO ACETILSALICILICO E INDOMETACINA EN PACIENTES DE UNA U.M.F."

y asistir en la fecha que después se les hará saber al Examen de Recepción Profesional.

PRESIDENTE H. en C. BENITA MENDIOLA GARCIA 

VOCAL M. en C. BEATRIZ ESPINOSA FRANCO

SECRETARIO Q.F.B. VALENTIN ISLAS PEREZ 

SUPLENTE Q.F.B. EVANGELINA LOPEZ NIETO 

SUPLENTE Q.F.B. VICTOR HUGO BECERRA LOPEZ 

ATENTAMENTE.
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
México, D.F. 24 de JUNIO de 1994.

Q.F.B. PATRICIA PARRA CERVANTES
JEFE DE LA CARRERA

c.c.p. Departamento de Control de Egresados.
c.c.p. Interesado.

El presente trabajo se realizó en la Unidad de Medicina Familiar No. 16 "Francisco González Bocanegra", perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social, dentro de un proyecto de investigación a cargo de la M. en C. Beatriz Espinosa Franco contando con la colaboración de la Dra. Leticia C. Lopez Muñoz, encargada de Investigación y Enseñanza, así como del Dr. Martín Gil Candelaria Cerón y Dra. Bernardita Durán García jefes del Departamento Clínico de esa Unidad.

Dedico esta tesis a:

Mis padres:

Federico Cuevas Fera

Brigida Aparicio de Cuevas

A quienes me dieron la vida. No tengo palabras para agradecerles por todo el cariño, apoyo, comprensión y confianza brindados durante estos años de mi vida, así como compartir junto conmigo los buenos y malos momentos. Gran parte de lo que soy se los debo a ustedes. Espero no defraudarlos. Los quiero mucho.

Al personal de la Farmacia UMF 16.

Gracias por su amistad y apoyo incondicional.

A todos los pacientes que participaron en la realización de este trabajo.

Mil gracias.

A Silvia y Ana Lilia (☺) donde quiera que se encuentren.

A Silvia, Alicia, Yolanda, Verenice, Rocio, Lola, Olivia, Claudia, Leticia Cecilia y Oscar.

Por compartir toda una carrera llena de alegrías, satisfacciones y sufrimientos.

A Q.F.I. Luz María Hernández Juárez, Dra Laura Marcia Albarrán.

Por sus constantes motivaciones para conmigo.

AGRADECIMIENTOS

M en C. Beatriz Espinosa Franco por su apoyo y asesoría brindados para la realización de este trabajo.

Dra Leticia C. López Muñoz por su paciencia y entusiasmo.

Dr. Fermín Paul Pacheco Moises por su guía y asesoramiento en el manejo de los programas de cómputo utilizados en este trabajo.

INDICE.

INTRODUCCION	1
---------------------	----------

CAPITULO 1. Enfermedades reumáticas.

1.1 Inflamación	2
1.2 Mediadores químicos de la inflamación	3
1.3 Clasificación de las enfermedades reumáticas	4

CAPITULO 2. Factores de riesgo reportados para el desarrollo de efectos secundarios de los medicamentos.

2.1 Generalidades	6
2.2 Edad y sexo	8
2.3 Padecimientos	11
2.4 Hábitos alimenticios	11
2.4.1 Picante y condimentos	12
2.4.2 Café	13
2.5. Tabaquismo	13
2.6 Alcohol	14

CAPITULO 3. Tratamiento farmacológico para las enfermedades reumáticas.

3.1	Antiinflamatorios no esteroides	15
3.2	Criterios para la prescripción de antiinflamatorios no esteroides	15
3.3	Clasificación general de los antiinflamatorios no esteroides	16
3.4	Mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroides	18

CAPITULO 4. Efectos secundarios del ácido acetilsalicílico e indometacina.

4.1	Generalidades	19
4.2	Farmacología y efectos secundarios del ácido acetilsalicílico	19
4.3	Farmacología y efectos secundarios de la indometacina	25
4.4	Farmacia hospitalaria	27

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	30
OBJETIVOS	31
HIPOTESIS	32
MATERIAL Y METODO	33
RESULTADOS Y DISCUSION	35
CONCLUSIONES	49
PROPUESTAS	51
ANEXOS	52
BIBLIOGRAFIA	59

INTRODUCCION

En México, las enfermedades reumáticas son padecimientos que no son exclusivos de los ancianos, éstas afectan al 8 % del total de los pacientes que acuden a consulta médico familiar y constituye una de las primeras causas de incapacidad permanente. Por lo que esto representa una carga económica y social al país.

Uno de los tratamientos terapéuticos para el manejo de estas enfermedades es con el empleo de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES); sin embargo el hecho de que estos tratamientos sean administrados por tiempos prolongados, provoca que aparezcan efectos secundarios, principalmente a nivel gastrointestinal (que va desde hemorragias hasta úlcera péptica), ocasionando que los pacientes abandonen el uso de estos medicamentos.

Se realizó un estudio epidemiológico con trescientos noventa y dos pacientes a los cuales se les prescribió el ácido acetilsalicílico y/o indometacina. De los factores de riesgo evaluados: el sexo, número de medicamentos prescritos, número de padecimientos asociados, así como el tratamiento y efecto adverso anterior fueron estadísticamente significativos, en tanto que la edad, forma farmacéutica, ingesta de picante, condimento, café, cigarros y bebidas alcohólicas no se comportaron como factores de riesgo, ya que no presentaron significancia estadística, sin embargo existe la probabilidad que estos factores pudieran predisponer a la presencia de efectos secundarios.

Los resultados encontrados en este estudio sugieren que es necesario que los pacientes que cursen alguna enfermedad reumática, y reciben como terapia al ácido acetilsalicílico y/o indometacina a largo plazo sean monitoreados continuamente para evitar o disminuir la presencia de efectos secundarios.

CAPITULO 1.

ENFERMEDADES REUMATICAS

1.1 Inflamación

La inflamación es un proceso fisiológico muy complejo. Este es activado cuando existe daño tisular ocasionado por microorganismos o sustancias irritantes, y está controlada por mediadores químicos que actúan en condiciones normales, pero que en otras existe un desequilibrio que ocasiona un proceso inflamatorio crónico (como es el caso de las enfermedades reumáticas).

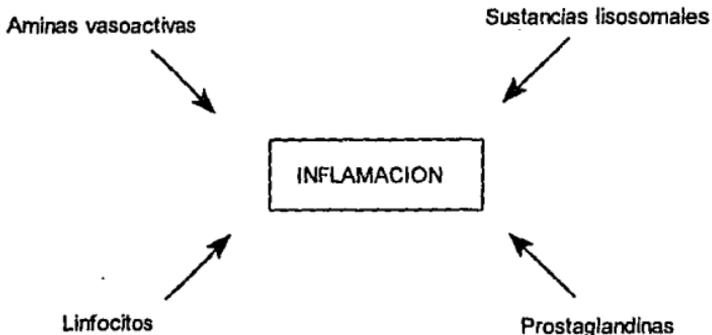
Celsus hizo una analogía entre la inflamación y los cuatro puntos cardinales: calor, rubor, tumor y dolor. En general, la inflamación se lleva a cabo en tres etapas, cada una de las cuales se encuentra mediada por mecanismos diferentes (1).

A) **FASE AGUDA:** donde se observa una vasodilatación local así como un incremento en la permeabilidad capilar.

B) **FASE SUBAGUDA:** caracterizada por infiltración de leucocitos y células fagocíticas.

C) **FASE PROLIFERATIVA CRONICA:** en donde existe tanto una degeneración del tejido como una fibrosis (2).

1.2 Mediadores químicos de la inflamación.



Existen muchos mediadores químicos que resultan del proceso de la inflamación, dentro de los que destacan:

A) **AMINAS VASOACTIVAS:** están representadas por la histamina y serotonina, las cuales son liberadas en la fase aguda de la inflamación contribuyendo a la vasodilatación y permeabilidad capilar (2).

B) **CININAS:** polipéptidos de suma importancia en la producción de prostaglandinas. Son potentes agentes de dilatación, entre los más importantes se encuentran la bradicinina y calidina (2).

C) **PROSTAGLANDINAS:** son ácidos orgánicos liposolubles que contienen anillos de cinco carbonos que se derivan de ácidos grasos esenciales a partir del ácido araquidónico, que es un ácido graso insaturado

Las prostaglandinas desempeñan un papel muy importante durante la inflamación, especialmente la PGE 1, PGE 2, y PGE 2 α , las cuales producen vasodilatación y dolor en combinación con histamina y serotonina (3).

1.3 Clasificación de las enfermedades reumáticas.

Las enfermedades reumáticas son procesos inflamatorios crónico-degenerativos multicausales, complejos y de etiología desconocida, aunque se sabe que no son enfermedades infecciosas (3).

Estas enfermedades se pueden clasificar de la siguiente manera (ver tabla 1):

TABLA 1. Enfermedades reumáticas más comunes (3).

A.	Trastornos degenerativos.
A.1	Daño o trauma de los ligamentos o tendones y otros tejidos blandos.
B.	Osteoartritis
C.	Síndrome de dolor miofascial.
D.	Inflamaciones reumáticas
D.1	Artritis reumatoide, Osteoporosis y otros
D.2	Inflamación inducida por cristales, por ejemplo: gota, pseudogota

La osteoartritis es una enfermedad degenerativa de las articulaciones caracterizada por un deterioro y abrasión del cartilago articular.

La osteoporosis es una alteración ósea, relacionada principalmente con la edad y caracterizada por la reducción en la cantidad de hueso mineralizado normal, de tal manera que este es susceptible a sufrir fácilmente fracturas.

La artritis reumatoide se caracteriza por inflamación, dolor y cambios anatómicos que resultan de la destrucción de ciertas estructuras articulares y para-articulares. Este padecimiento engloba a la artritis reumatoide juvenil, la espondiloartritis anquilopoyética, el síndrome de Reiter y el lupus eritematoso (4).

Estas enfermedades se caracterizan por el siguiente cuadro clínico (4):

A) Una **FASE AGUDA**, donde la enfermedad presenta todos los síntomas clínicos como son dolor, inflamación severa y calor en las articulaciones, rigidez completa, lo que imposibilita a realizar actividad física que involucre desplazamiento.

B) Una **FASE SUBAGUDA**, donde el dolor e inflamación son moderados, la actividad articular y la movilidad es normal, esto implica que no haya un esfuerzo extra para el desplazamiento.

C) Una **FASE CRONICA**, el dolor e inflamación es leve y el paciente puede realizar cualquier actividad.

CAPITULO 2.

FACTORES DE RIESGO REPORTADOS PARA EL DESARROLLO DE EFECTOS SECUNDARIOS A LOS MEDICAMENTOS.

2.1 Generalidades.

La administración de un medicamento puede presentar dos tipos de efectos: a) el primero es la acción buscada por el médico y que da lugar el efecto terapéutico, diagnóstico o curativo; b) las reacciones colaterales, adversas y que ningún medicamento esta excluido de dar origen a estas reacciones.

Algunas efectos se pueden manifestar rápidamente (en cuestión de minutos u horas) y otras aparecen después de un periodo muy prolongado de administración. Otros se presentan solo a ciertos pacientes o cuando son administrados simultáneamente con varios medicamentos (favoreciendo una interacción medicamentosa). En algunos casos, estos efectos se presentan como una extensión del efecto preventivo y puede ser evitado ajustando la dosis, otros se producen en forma de acciones distintas a las que da lugar el efecto preventivo y tienen que ser suspendidos definitivamente. Por último, de acuerdo con las leyes de la probabilidad estadística, existen ciertas reacciones que son impredecibles. La mayoría de ellas son indeseables por presentar contraindicaciones o poner en peligro la vida.

En la actualidad, las reacciones adversas de los medicamentos constituyen uno de los puntos críticos de la terapéutica médica moderna que deben ser tomadas muy en cuenta al momento de prescribir (2.5).

Existen factores que deben ser tomados en cuenta y que influyen para desencadenarlos:

A) Factores debidos al medicamento.

1. Vías de administración.
2. Dosificación y duración del tratamiento.
3. Forma farmacéutica.

B) Factores debidos al paciente.

1. Edad.
2. Sexo.
3. Peso.
4. Hábitos alimenticios.
5. Padecimientos.
6. Tabaquismo.
7. Alcoholismo.

Para reducir su frecuencia será conveniente tomar las siguientes medidas (4):

1. Utilizar el menor número posible de medicamentos.
2. Conocer el metabolismo, vías de excreción y principales efectos colaterales de los medicamentos que se prescriben. Algunos medicamentos requieren de ser monitoreados, en sus parámetros específicos de laboratorio (hematocrito, hemoglobina, transaminasas, ácido úrico).

3. Individualizar la dosis cuando sea posible, considerando edad, peso, estado metabólico y renal del paciente.

4. Hacer una historia cuidadosa de las reacciones anteriores a fármacos y registrarlas en el expediente clínico del paciente.

5. Informar de las reacciones adversas de los medicamentos a organismos competentes.

Factores debidos al medicamento.

La prescripción de un medicamento se encuentra influenciada en gran parte de las propiedades físicas y químicas del principio activo, las cuales dependen principalmente de la vía de administración y la forma farmacéutica. Estos parámetros junto con la dosificación y duración del tratamiento hacen que algunos pacientes sufran de efectos secundarios. Sin embargo, los factores debidos a los pacientes son los que más contribuyen a la presencia o ausencia de efectos.

Factores debidos al paciente

2.2 Edad y sexo.

Los efectos secundarios de los medicamentos afectan principalmente a pacientes muy jóvenes (neonatos) así como a pacientes de edad avanzada (geriátricos).

La edad influye sobre la absorción, distribución, metabolismo y excreción dependiendo de las características del fármaco y estado clínico del paciente. En los neonatos, su metabolismo no se encuentra totalmente desarrollado, pero conforme

vaya creciendo va a tener una mayor capacidad para metabolizar y eliminar fármacos. Por otro lado, los ancianos sufren de alteraciones degenerativas tanto en estructura como funcionamiento del hígado, riñón y corazón lo que produce modificaciones en su fisiología originando alteraciones en la farmacodinamia y farmacocinética de los fármacos (6).

Existen datos experimentales reportados donde demuestran que los ancianos presentan una disminución en el número y sensibilidad de receptores haciendo que el efecto del fármaco sea lento, de menor intensidad y por lo tanto requiera de dosis elevadas (con lo cual aparecen los efectos adversos) [7].

A continuación, en las tablas 2, 3, 4 y 5 se señalan los efectos en las etapas farmacocinéticas del anciano (7).

Tabla 2. Efectos de la edad sobre la absorción gastrointestinal de los medicamentos

Cambio	Problema
↓ número de células absorbivas.	↓ absorción de algunos nutrientes
↑ de pH gástrico.	↓↑ grado de solubilidad, grado de ionización.
↓ velocidad de vaciamiento gástrico.	↓ degradación gástrica de fármacos ácido sensibles. ↓ velocidad de absorción.
↓ efecto del primer paso	↑ biodisponibilidad de fármacos de extracción hepática.

Tabla 3. Efectos de la edad sobre la distribución de fármacos.

Cambio	Problema
↓ tamaño corporal. ↓ agua corporal.	↓ volúmen de distribución de fármacos hidrosolubles.
↑ grasa corporal. ↓ volúmen plasmático.	↑ volúmen de distribución de fármacos liposolubles
↓ albúmina plasmática.	↑ fracción libre de fármacos ácidos.
↑ α -globulinas plasmáticas.	↓ fracción de fármacos básicos.

Tabla 4. Efectos de la edad sobre el metabolismo de los fármacos.

Cambio	Problema
↓ disminución metabólica.	↓ metabolismo de fármacos que sufren de hidrólisis, N de alquilación, N-desmetilación, nitrorreducción.
↓ flujo plasmático hepático.	↓ metabolismo de fármacos con alta extracción hepática.

Tabla 5. Efectos de la edad sobre la excreción renal de fármacos.

Cambio	Problema
↓ masa renal, flujo plasmático renal, aclaramiento de creatinina y secreción tubular.	↓ aclaramiento renal de fármacos.

Con respecto al sexo, estudios epidemiológicos de las reacciones adversas a los medicamentos han mostrado que pacientes del sexo femenino y principalmente de edad avanzada presentan con más frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos. Lo anterior es debido a los cambios hormonales surgidos en la menopausia (8).

2.3 Padecimientos.

Una sola enfermedad puede causar muchos cambios en las etapas de absorción, distribución, metabolismo, excreción y efecto del fármaco, dañando órganos tales como el hígado y riñón (6).

2.4 Hábitos alimenticios.

Juegan un papel muy importante en el metabolismo de muchos fármacos, principalmente en la fase de absorción y distribución. Si un fármaco es ingerido durante o después de los alimentos disminuye la eficacia del medicamento debido a que el aparato digestivo al tener alimento reduce la absorción del fármaco, por eso es

preferible que el medicamento se ingiera antes de los alimentos porque el aparato digestivo vacío favorece la absorción (9).

2.4.1 Picante y condimentos.

Por otro lado, como ya se indicó, los alimentos pueden ejercer cierta protección a la mucosa gástrica contra la irritación causada por los fármacos. Evidencia de lo anterior la aportaron Grossman y colaboradores (10), quienes experimentaron con ratas las cuales fueron sometidas a diferentes dietas y posteriormente aplicarles indometacina inyectable. Al cabo de unas horas, las ratas fueron sacrificadas para observar el daño, encontrando que algunas de ellas no presentaron indicio alguno, con lo cual concluyeron que la alimentación previene la formación de lesiones gástricas. Sin embargo, otros autores han reportado que el efecto de los alimentos cuando se administra indometacina y/o ácido acetilsalicílico no ejerce ninguna protección a la mucosa gástrica (11).

Otros investigadores como Graham y colaboradores (12) han profundizado en el efecto de los alimentos, pero enfocándolos hacia los condimentos (pimienta) y el picante (chile, cuyo componente principal es la capsaicina), los cuales pudieran ejercer protección a la mucosa gástrica contra la irritación ocasionada por los medicamentos mencionados. Sus resultados mostraron que los alimentos que contienen una alta cantidad de condimentos y picante en personas sanas no mostraron daño en la mucosa gástrica observada a través de endoscopia. Concluyendo que los alimentos condimentados y con picante disminuyen la secreción ácido gástrica y a la vez previenen la irritación ocasionada por el ácido acetilsalicílico. El mecanismo por medio del cual la capsaicina ejerce su acción gastroprotectora, es a través de la activación de terminaciones aferentes de los vasos sanguíneos de la submucosa y mucosa, los cuales están inervados por neuronas aferentes sensibles a esta sustancia (13).

2.4.2 Café

El café, ingerido en forma crónica (cinco o más tazas al día) llega a producir en los bebedores nerviosismo, irritación y dolor de cabeza.

En bebedores casuales llegan a sentir los mismos signos anteriormente descritos solo que acompañados con dolor epigástrico. Esto da una idea de que la cafeína, constituyente del café, llega a producir tolerancia y dependencia.

Personas que ingieren grandes cantidades de café (aproximadamente entre 300 - 600 mg de cafeína) les produce insomnio, inquietud, ansiedad, temblor, vértigo, trastornos de la visión, audición y dolor de cabeza.

Se sabe que el hecho de tomar café esta asociado con el infarto al miocardio así como a la predisposición de úlcera péptica (14).

2.5 Tabaquismo.

Los constituyentes del humo del cigarro son principalmente el monóxido, dióxido de carbono y ácido cianhídrico; irritantes (óxidos de nitrógeno I y II, aldehídos y cetonas); nicotina y carcinógenos. Estos componentes van a ejercer una alteración a órganos internos del organismo lo que origina que aparezcan otros padecimientos característicos (15).

Se conoce que el fumar se encuentra relacionado con la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas, la nicotina altera la adhesión plaquetaria provocando una vasoconstricción e incremento en los niveles de catecolaminas. Por otro lado, el fumar también se asocia con el desarrollo de úlcera péptica, retardando su cicatrización o acentuándola más.

Se cree que el mecanismo por medio del cual el cigarro ejerce esta acción se debe a la disminución del Factor de Crecimiento Epidermal (FCE), el cual es un polipéptido que es secretado en la saliva, estimulando la proliferación epitelial y protegiendo a la mucosa gastrointestinal contra la úlcera péptica y otras enfermedades

Este polipéptido por lo regular se encuentra disminuido en pacientes reumáticos que ingieren antiinflamatorios no esteroides y por lo tanto es un grupo predispuesto a sufrir de estos malestares (16).

Si la persona es fumador ocasional, el cigarro le ocasiona náusea, vómito, mareo y ligero dolor epigástrico. En cambio, en fumadores habituales llegan a desarrollar tolerancia después de fumar hasta una cajetilla al día (14).

2.6 Alcohol.

Por lo regular cuando se esta fumando siempre o por lo regular se hace acompañar de bebidas alcohólicas. El alcoholismo además de constituir un problema social, el uso crónico afecta desde el punto de vista médico a varios sistemas, de los cuales destacan el gastrointestinal, hepático y sistema nervioso central (SNC).

El etanol deprime el SNC afectando la memoria cuando la persona es bebedora ocasional, pero cuando se ingiere en forma crónica se agrava la situación porque produce daño cerebral, amnesia, insomnio y somnolencia (2).

Con lo que respecta al sistema digestivo, se sabe que la ingesta de alcohol es causa importante de erosiones gástricas (17).

El alcohol estimula la secreción de ácido gástrico, lo que repercute en pacientes con daño gastrointestinal. Bebidas alcohólicas con un contenido de etanol al 10% produce esta secreción. Con un contenido del 40% o más de etanol aparecen irritaciones en la mucosa gástrica causando hiperemia, gastritis erosiva (2,8).

En bebedores casuales llega a producir diarrea (2). Por último, las lesiones en tubo digestivo y duodeno pueden ocasionar pancreatitis aguda (18).

CAPITULO 3.

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO PARA LAS ENFERMEDADES REUMATICAS

3.1 Antiinflamatorios no esteroides.

El tratamiento de primera elección para las enfermedades reumáticas es a base de antiinflamatorios no esteroides (AINEs), los cuales constituyen unas de las clases terapéuticas comúnmente prescritas en todo el mundo, cerca de 30 millones de personas los consumen a nivel mundial y el 50% de éstas son mayores de 60 años.

Los AINEs son un grupo diverso de compuestos, la mayoría de ellos son ácidos orgánicos, cuyo pKa varía entre 3.0 a 5.0. Casi todos éstos proporcionan efectos analgésicos - antiinflamatorios y algunos antipiréticos (19).

3.2 Criterios para prescripción de antiinflamatorios no esteroides.

1. El tratamiento debe comenzar con el uso de ácido acetilsalicílico en pacientes sin antecedentes de asma o úlcera (debido a que pueden desarrollar intolerancia a la misma manifestada por exacerbación de broncoespasmos y rinitis, la cual es el resultado de la inhibición en la síntesis de prostaglandinas vía ciclooxigenasa, lo que trae como consecuencia un aumento en la síntesis de leucotrienos a través de la vía lipooxigenasa, favoreciendo la broncoconstricción y producción de moco en los pulmones. Por otro lado con la disminución en la síntesis de prostaglandinas, aumenta la secreción de ácido gástrico, lo cual produce irritación y úlcera [2]). Si el médico no desea iniciar con el ácido acetilsalicílico lo puede reemplazar, por ejemplo con piroxicam o cualquier otro AINE, según su criterio.

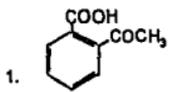
2. Mantener la dosis al mínimo para producir el alivio y estar sujeto a observación médica por si llegan a aparecer efectos adversos al medicamento.
3. En caso de que el paciente no haya respondido al primer tratamiento después de una o dos semanas es necesario cambiar el tratamiento. En estos casos por lo regular se recurren a medicamentos de segunda línea como metotrexato, D-penicilamina o sales de oro, los cuales son muy tóxicos (20).

3.3 Clasificación general de los antiinflamatorios no esteroides.

En la actualidad ha aumentado el número de antiinflamatorios no esteroides disponibles para tratar enfermedades reumáticas y síndromes dolorosos, esto se debe a la gran eficacia que tienen para reducir el dolor y la inflamación (tabla 6). El máximo representante de los AINES es el ácido acetilsalicílico (ASA).

Tabla 6. Clasificación general de los antiinflamatorios no esteroides (20):

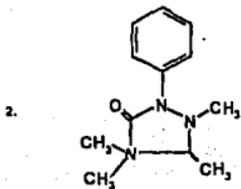
1. Salicilatos o derivados del ácido salicílico
2. Pirazolonas y derivados
3. Indoles
4. Acido aril-antranílicos.
5. Acidos aril - alcanoficos, aril propiónicos.
6. Derivados del p-aminofenol.
7. Oxícamos



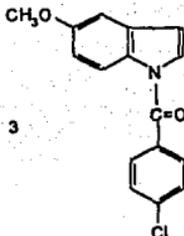
Acido Acetilsalicílico



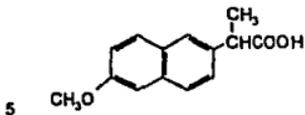
Acido Salicílico



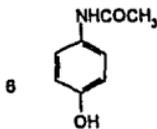
Dipirone



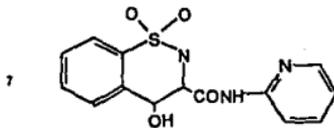
Indometacina



Naproxen



Acetaminofén



Piroxicam

Figura 1. Estructuras químicas de los principales analgésicos-antiinflamatorios no esteroides.

3.4 Mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroides.

Las propiedades analgésicas - antiinflamatorias de los AINES dependen principalmente de inhibir la síntesis de prostaglandinas, leucotrienos y radicales libres de oxígeno (1, 21). El efecto del ácido acetilsalicílico sobre la enzima ciclooxigenasa es el de acetilarla covalentemente, inhibiéndola irreversiblemente, mientras que otros AINES que no son derivados del ácido salicílico bloquean de manera reversible la actividad de la ciclooxigenasa, de la cual depende la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas (ver figura 2). Estas últimas junto con los tromboxanos y el LTB₄, producen varios efectos inflamatorios como son: vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, hiperalgesia, incremento de la agregación plaquetaria, lo cual ha sido demostrado tanto *in vitro* como *in vivo* (2).

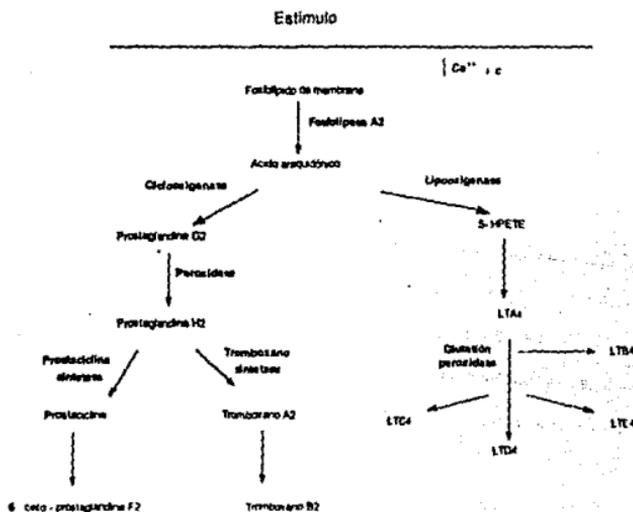


Figura 2. Síntesis de prostaglandinas y leucotrienos (LT) a partir del ácido araquidónico

CAPITULO 4.

EFFECTOS SECUNDARIOS DEL ACIDO ACETILSALICILICO E INDOMETACINA

4.1 Generalidades.

La farmacología es el estudio de la historia, origen, propiedades fisicoquímicas, asociaciones, efectos bioquímicos y fisiológicos, mecanismos de acción, absorción, distribución, biotransformación, excreción y usos terapéuticos de los fármacos (2).

Se denomina efecto secundario a una reacción indeseada pero natural y prevista, distinta al efecto curativo, preventivo y/o diagnóstico que tiene un medicamento en el organismo (4).

De los analgésicos - antiinflamatorios no esteroideos los de mayor importancia por su uso son el ácido acetilsalicílico e indometacina, y a continuación se explican sus efectos.

4.2 Farmacología y efectos secundarios del ácido acetilsalicílico (5).

El ácido acetilsalicílico (ASA) es un polvo blanco poco soluble en agua y soluble en medio alcalino. Se absorbe bien por vía oral, parcialmente en el estómago y principalmente en el intestino, las concentraciones plasmáticas son detectables a los treinta minutos y máximas a las dos horas posteriores a su administración oral. La distribución es amplia en todo el organismo, incluyendo líquido sinovial, espinal y peritoneal, saliva y leche materna, penetra lentamente la barrera hematoencefálica y atraviesa rápidamente la placenta. La biotransformación se lleva a cabo en el plasma e hígado y se excreta por riñones.

Esta indicado como analgésico-antipirético-antiinflamatorio y antiplaquetario. El efecto analgésico-antipirético se logra a concentraciones plasmáticas de 20 - 100µg/ml, el efecto antiinflamatorio es a concentraciones mayores de 150 - 300 µg/ml (4.0 a 5.0 g de ácido acetilsalicílico).

Otras posibles acciones profilácticas del ácido acetilsalicílico son atribuidas en pacientes que sufren de cardiopatía isquémica (21); así como ejercer una protección contra la catarata (22).

El ácido acetilsalicílico esta contraindicado en pacientes con historia de asma y poliposis nasales. Asimismo debe ser empleada con cuidado en aquellos pacientes con hiperuricemia. A dosis bajas de este fármaco (1.0 - 2.5 g/día) produce retención de ácido úrico, pero a dosis altas (3.0 - 5.0 g/día) es uricosúrico (4). Asimismo este fármaco esta contraindicado tanto en pacientes con trastornos gastrointestinales como en pacientes que sufren de problemas de coagulación (hemofílicos) y en mujeres que cursen el último trimestre de embarazo (2)

Cuando se administra simultáneamente el ácido acetilsalicílico junto con algunos AINES, existe una competencia por unirse a las proteínas plasmáticas y la concentración plásmatica de uno de ellos disminuye, por esto, no se recomienda su prescripción conjunta (23).

Considerando que los efectos secundarios de el ácido acetilsalicílico se deben a la inhibición de la enzima ciclooxygenasa, los efectos más frecuentes son a nivel gastrointestinal, ya que al bloquearse la actividad de esta enzima, la concentración de prostaglandinas disminuye. Lo anterior es de gran importancia ya que las prostaglandinas protegen a la mucosa gástrica contra el contenido intraluminal agresivo para disminuir la secreción de ácido gástrico y aumentar la de bicarbonato y moco (19).

La explicación de lo anterior, es que al pH gástrico el ácido acetilsalicílico no se encuentra ionizado y por lo tanto es liposoluble. A causa de esta liposolubilidad, este fármaco difunde libremente a través de las membranas celulares al citoplasma de las células de la mucosa. Una vez que se encuentra en el citoplasma (el cual tiene un pH neutro) se disocia, transformándose en hidrosoluble y quedando atrapado. Este atrapamiento modifica la permeabilidad de la membrana, lo cual conduce a un flujo anormal de iones hidrógeno, sodio y a una alteración en la secreción de bicarbonato, lo cual finalmente se refleja en daño celular. Por lo que existen diferentes presentaciones de ácido acetilsalicílico como son la amortiguada y grageas con capa entérica, proporcionando una protección al estómago y reduciendo la irritación. Sin embargo, se recomienda que cualquier presentación de ácido acetilsalicílico se ingiera con los alimentos o junto con antiácidos (4, 24).

El daño ocasionado por el ácido acetilsalicílico ocurre tanto en tratamientos cortos (dosis pequeñas) como en tratamientos a largo plazo. A dosis de 325 mg, puede producir dolor abdominal, dispepsia. Con respecto a los tratamientos a largo plazo (de más de 650 mg/ día) hay evidencia de ulceraciones, las cuales son observadas desde la primera semana del tratamiento. El daño observado a través de técnicas de endoscopia es en forma de microhemorragias en las capas superficiales de la mucosa gástrica que ocasionan lesiones de gastritis erosiva, las cuales son desarrolladas después de varias horas de haber ingerido el fármaco (24) y quienes son más a sufrirlas son los pacientes artríticos así como las personas de edad avanzada (25).

Se desarrolla más frecuentemente la úlcera gástrica que la duodenal, aunque ésta última puede aparecer en personas sanas después de haber ingerido el ácido acetilsalicílico en las primeras 24 horas (26)

Ciertos estudios suponen la existencia de factores de riesgo para el desarrollo de trastornos gástricos cuando se ingieren los AINES (principalmente el ácido acetilsalicílico), siendo la edad el factor más importante. Sin embargo, tres años más

tarde otro estudio, realizado por Moore y colaboradores (27), señalan que la edad no influye para el desarrollo de problemas gástricos.

Algunos factores predisponentes incluyen a pacientes con hipertensión arterial, quienes sufren de congestión gástrica, personas alcohólicas, así como pacientes que padecen de enfermedades hemorrágicas (25).

Una manera indirecta que indica daño a nivel gastrointestinal ocasionado por el ácido acetilsalicílico, es por medio del examen de pérdida de sangre oculta en heces¹. Las personas sanas pueden perder aproximadamente 0.5 ml/día al defecar, pudiéndose incrementar a 2.0 - 6.0 ml/día, ya que existe una dependencia entre la pérdida de sangre con respecto a la dosis. Por ejemplo, si se ingiere 300 mg de ácido acetilsalicílico cuatro veces al día, se pierde un promedio de 4.5 ml/día; con 900 mg cuatro veces al día se pierden 11 ml/día. El problema que ocasiona esta pérdida de sangre es el desarrollo de anemia deficiente en hierro (25).

Actualmente, se encuentra en discusión que el ácido acetilsalicílico predisponga a la apendicitis así como a complicaciones de colon (28).

Otros estudios, han atribuido a el ácido acetilsalicílico la producción enteropatía afectando a los pacientes reumáticos, quienes sufren de inflamación intestinal. Esta enteropatía parece ser reducida al administrar simultáneamente a el ácido acetilsalicílico con metronidazol (29).

Otro órgano afectado por el ácido acetilsalicílico es el riñón, el cual recibe el 25% del gasto cardíaco, además de poseer la capacidad de concentrar solutos. Las prostaglandinas renales juegan un papel muy importante en el riñón, ya que participan en los procesos críticos de la fisiología renal, incluyendo la autorregulación del flujo renal sanguíneo, filtración glomerular, modulación de renina y transporte tubular (30). Al ser bloqueada la síntesis de prostaglandinas por parte de el ácido acetilsalicílico da

¹ Melena

como resultado una retención de sodio, agua, hipercalemia y disminución de la filtración glomerular.

Las personas de edad avanzada así como aquellas que tengan problemas de hipoperfusión renal, hipertensión, cirrosis hepática, síndrome nefrótico están propensos a sufrir estos efectos (31).

El uso prolongado de el ácido acetilsalicílico llega a producir necrosis papilar, síndrome conocido como "nefropatía del analgésico". Se sabe que una dosis única de ácido acetilsalicílico provoca una descamación de células epiteliales renales las cuales aparecen en la orina (14).

El desarrollo de la necrosis papilar no puede ser solamente atribuido a los AINES ya que puede deberse a otros factores tales como: el ambiental, el genético, la toxicidad medicamentosa (por ejemplo la ampicilina) e infección del tracto urinario (14).

El ácido acetilsalicílico disminuye los niveles de creatinina así como el aumento de los niveles de albúmina (4).

El hígado puede ser afectado por el ácido acetilsalicílico de dos maneras. La primera puede producir hepatotoxicidad, la cual es dependiente de la dosis, ya que a concentraciones plasmáticas de alrededor de 150 µg/día da como resultado, un aumento de los niveles de transaminasas hepáticas (TGP y TGO) así como de la fosfatasa alcalina en plasma (32). Algunos pacientes reumáticos llegan a presentar síntomas tales como la anorexia, náusea, ictericia así como hepatomegalia, la cual puede ser una señal de alarma (necrosis hepática), por ello es necesario una vigilancia estrecha de los niveles séricos cuando el ácido acetilsalicílico es utilizado en tratamientos prolongados (2). Si aún persisten estos síntomas inmediatamente debe ser suspendido el tratamiento y no prescribirlo en pacientes que cursen enfermedades crónicas del hígado.

La segunda manera con la que el ácido acetilsalicílico daña al hígado es la asociada con el Síndrome de Reye (SR). En los últimos años se ha visto un incremento

en la atención médica en pacientes con este síndrome, el cual fué identificado en 1963 y aunque todavía los aspectos clínicos, metabólicos y patológicos han sido delucidados, la etiología y patogénesis no esta clara todavía (33,34).

El Síndrome de Reye parece ser exclusivamente para los niños y adolescentes. Se caracteriza por presentar una encefalopatía aguda así como una degeneración rápida de grasa en el hígado y es una de las causas más frecuente de mortalidad en niños de los Estados Unidos (35). Se supone que uno de los factores que lo desencadena es una infección viral y dos de los virus más comunes y que se ha encontrado con frecuencia son el de la influenza A y varicela, también se ha considerado que una elevación de las transaminasas hepáticas pueda ejercer este daño.

El ácido acetilsalicílico se receta a los niños como antipirético; para el caso de que padezcan de artritis reumatoide juvenil (ARJ) la terapia inicial es con el ácido acetilsalicílico, la que parece dar muy buenos resultados, sin embargo no debe prescribirse cuando haya epidemia de enfermedades virales y en el mejor de los casos, una alternativa sería cambiar de fármaco por otro AINE, como podría ser el acetaminofén. Sobre éste último, J. Waldman y colaboradores (33), encontraron una relación directa con el Síndrome de Reye, por la hepatotoxicidad que tiene.

Por otra parte, el ácido acetilsalicílico a dosis mayores puede causar hipoprotrombinemia y antagonizar a la vitamina K (36), en pacientes reumáticos aumenta el volumen de sedimentación globular (37).

Aproximadamente una persona de entre quinientas puede manifestar alguna reacción de hipersensibilidad a el ácido acetilsalicílico (38).

Las reacciones de hipersensibilidad pueden ser observadas con dosis pequeñas originando urticaria, exantema, poliposis nasal y asma (39)

A nivel del sistema nervioso central, el ácido acetilsalicílico a dosis elevadas ejerce en los pacientes una sensación de vértigo, tinnitus (zumbido de oídos), vómito,

confusión mental, estimulación del centro respiratorio así como desequilibrio ácido-base, este síndrome es conocido como "salicilismo" (40).

4.3 Farmacología y efectos secundarios de la indometacina (2).

La indometacina es el segundo fármaco de elección para el tratamiento de enfermedades reumáticas y gota aguda. Es considerada veinte veces en peso más potente que el ácido acetilsalicílico para inhibir la síntesis de prostaglandinas aumentando con ello su toxicidad, lo que limita su uso.

La indometacina se absorbe rápida y completamente en el tracto gastrointestinal después de su ingestión oral. La concentración plasmática máxima se obtiene a las dos horas de su ingestión en personas voluntarias en ayunas, y tarda más tiempo cuando se ingiere entre comidas, por lo que este medicamento al igual que el ácido acetilsalicílico debe ingerirse entre comidas o inmediatamente después de ellos con el fin de disminuir molestias gástricas. Todavía no se ha determinado la concentración en plasma para ejercer el efecto antiinflamatorio pero se presume que es menor a 1.0 μ g/ml. Su tiempo de vida media es de 4.5 hrs, se une a las proteínas plasmáticas, en un 99% se metaboliza a nivel hígado y se excreta como conjugados glucurónicos en orina, heces fecales y bilis.

Este fármaco está contraindicado en pacientes con enfermedades renales, ulceraciones en estómago e intestino, en mujeres embarazadas, en niños y pacientes con trastornos psiquiátricos.

La dosis inicial de la indometacina es de 25 mg dos veces al día y puede aumentar la dosis por incrementos semanales de 25 mg hasta llegar a 100 - 150 mg, sin embargo son realmente pocos los pacientes que llegan a tolerar más de 100 mg sin presentar los efectos secundarios.

Se estima, que alrededor del 35 al 50% de los pacientes que reciben dosis terapéuticas de indometacina presentan dichos efectos y aproximadamente el 20% de ellos tienen que suspender el tratamiento.

Como ya se menciono anteriormente la indometacina y el ácido acetilsalicílico tienen una similitud con respecto a los efectos secundarios, por lo que solamente se hará breve mención de ellos. El daño gastrointestinal provocado por la indometacina inicia primeramente con dolor abdominal, anorexia, náusea, dispepsia (41) y diarrea (esta última esta asociada con ulceraciones del intestino bajo).

El mecanismo por medio del cual la indometacina y otros AINES causan el daño gastrointestinal es algo incierto, y se ha sugerido que es similar a el ácido acetilsalicílico.

También se han reportado estudios en la que la indometacina es un factor predisponente para desarrollar úlcera duodenal así como complicaciones del colon y de hemorragia rectal debido a la administración de indometacina en presentación de supositorios (ya que es ulcerógena) [14].

Otro efecto ejercido por la indometacina es a nivel sistema nervioso central donde se ha encontrado que los pacientes sufren de fuertes dolores de cabeza (cerca del 25 al 50% cuando son tratamientos prolongados), vértigo, mareo, confusión mental y tinnitus. Se han reportado casos extremos con la administración de indometacina donde los pacientes sufren de depresión, alucinaciones e incluso hasta suicidio (42).

Nuevamente el riñón parecer ser el órgano más afectado por la indometacina ya que produce lesiones renales en pacientes con enfermedades cardiacas, así como en pacientes con cirrosis aparentemente controlada, produciendo en ambos casos el aumento en los niveles de creatinina en suero, disminución del fluido sanguíneo en riñón y de la filtración glomerular. Tambien causa el síndrome nefrótico (43).

Las reacciones de hipersensibilidad ocasionada por la indometacina incluyen erupciones maculopapulosas, urticaria, angioedema periorbital, estomatitis ulcerativa, vasculitis, purpura trombocitopénica y necrosis epidérmica tóxica (44).

Al igual que el ácido acetilsalicílico, la indometacina puede desencadenar ataques de asma, por lo que está contraindicado este fármaco para aquellos pacientes que tienen asma o sensibilidad a cualquier otro AINE (45).

Por último, se ha dicho que la indometacina se va depositando en las opacidades corneales afectando a la retina ocasionando visión borrosa (14).

Los efectos secundarios de estos dos fármacos representan las reacciones adversas que con mayor frecuencia se reportan en comparación con otros fármacos. Cabe mencionar, que en muchas ocasiones no existe una correlación entre los síntomas característicos de cada efecto y los resultados de estudios (como de laboratorio y endoscopia por ejemplo), ya que se han llegado a reportar casos en los que los pacientes ingieren dosis elevadas de estos dos fármacos y sin embargo permanecen asintomáticos durante todo el tratamiento y que mediante análisis de laboratorio, radiografías o endoscopia se observa el daño ocasionado por los fármacos (25).

4.4 Farmacia hospitalaria.

La información relacionada con los medicamentos está prácticamente en manos de los laboratorios farmacéuticos y que de alguna manera se limita al público en general y sólo algunos profesionales preocupados por el tema se informan a través de publicaciones médicas sobre avances y revisiones actualizadas.

Por ello, surgió la necesidad de un profesional de la salud, con la suficiente preparación para que de una manera se preocupe por informar, orientar e investigar

más a fondo sobre las acciones farmacológicas y toxicológicas de los fármacos con los que se cuenta en la actualidad, hablar sobre sus usos, interacciones químicas, inestabilidades, problemas de biodisponibilidad, abuso de fármacos, caducidad etc, de tal manera que se logre la racionalización terapéutica (principalmente en las unidades de atención primaria a la salud).

El farmacéutico de hospital es el profesionalista encargado no solamente de la administración, adquisición y distribución de los recursos de la farmacia, sino que debe integrarse al equipo de salud para establecer una serie de servicios dirigidos al paciente con relación a la dispensación y uso adecuado de los medicamentos con el fin de racionalizar la terapéutica (4).

Las funciones del farmacéutico de hospital son principalmente:

1. Orientar al público sobre el uso y administración de los medicamentos.
2. Evaluar el uso de los medicamentos.
3. Proporcionar ayuda al médico en las terapias.
4. Prevenir posibles interacciones medicamentosas.
5. Informar al médico y paciente sobre las reacciones adversas de los medicamentos.
6. Establecer políticas de uso racional de antibióticos en coordinación con Centros de Microbiología e infectología.
7. Colaborar en emergencias toxicológicas.
8. Participar en la organización de protocolos de nutrición parenteral.
9. Establecer un seguimiento de niveles terapéuticos de alto riesgo.
10. Realizar el historial farmacológico del paciente.
11. Organizar y proporcionar servicio en un Centro de Información de Medicamentos.
12. Establecer políticas en la adquisición, administración y almacenamiento de los medicamentos.

13. Organizar y controlar los servicios de farmacia en el hospital.
14. Ayudar a establecer políticas de prescripción y uso de los medicamentos.
15. Montar técnicas analíticas para la evaluación de los niveles terapéuticos de los fármacos en fluidos biológicos.
16. Identificación de equivalencias farmacológicas y farmacéuticas.
17. Identificar con el equipo de salud, enfermedades iatrogénicas.
18. Orientar la prescripción de los medicamentos en situaciones especiales.
19. Desarrollar y elaborar protocolos experimentales que favorezcan la optimización de la terapéutica .
20. Colaborar en la elaboración de Cuadros Básicos en el hospital.
21. Establecer esquemas de dosificación.
22. Detectar zonas infecciosas y control de áreas quirúrgicas.
23. Informar al equipo de salud sobre diversos aspectos de los medicamentos tales como: precios, bioequivalencias, toxicidad, eficacia, seguridad, reacciones adversas, etc.
24. Vigilar la evolución terapéutica.

Por ello, la farmacia hospitalaria ha surgido como una posible solución para disminuir la frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos a través del sistema de farmacovigilancia, el cual tiene como objetivo principal de prevenir a los médicos sobre las nuevas reacciones adversas que se han encontrado con medicamentos que tienen años de ser empleados (principalmente el ácido acetilsalicílico e indometacina) y monitorear constantemente a los pacientes para evitar que sufran de estos efectos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades crónico-degenerativas (trastornos reumáticos principalmente) se ubican dentro de los diez primeros motivos de consulta médica² de la Unidad de Medicina Familiar número 16. La mayoría de los pacientes son tratados con antiinflamatorios no esteroides (ácido acetilsalicílico e indometacina) ya que son los fármacos de primera elección para iniciar el tratamiento.

Sin embargo, las terapias de éstos dos fármacos a largo plazo producen efectos secundarios a los pacientes que los ingieren, produciendo frecuentemente molestias gastrointestinales, seguidos en menor grado por las del SNC y hepático. Estos efectos, son sin duda los que más repercuten en el paciente, ya que éste al no encontrar mejoría de su padecimiento reumático y al presentar otros padecimientos termina por abandonar el tratamiento médico.

Debido a que en nuestro país no se cuenta con estudios de farmacovigilancia que en cierto momento determinarían qué factores de riesgo deben considerarse en el momento de prescribir un medicamento para que no se desarrollen los efectos secundarios, surgió la necesidad de plantear el presente estudio, para evaluar y describir a la población en cuanto a los siguientes factores de riesgo: edad, sexo, forma farmacéutica, padecimientos, historia de reacción adversa, ingesta de bebidas alcohólicas, café, consumo de cigarros, dieta condimentada y picosa para determinar si se presentan los mismos factores de riesgo en pacientes mexicanos al administrar el ácido acetilsalicílico y/o indometacina.

² Datos proporcionados por el Sistema de Información Médica Operativa de la UMF 16 en el periodo de agosto de 1991 a agosto de 1992.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Determinar qué factores de riesgo se asocian con la presencia de efectos secundarios en pacientes de una Unidad de Medicina Familiar tratados con ácido acetilsalicílico y/o indometacina.

OBJETIVOS PARTICULARES:

1. Estudiar si la edad, sexo, otros padecimientos, consumo de cigarrros, café, alcohol, picante, forma farmacéutica, enfermedades gástricas e historia de reacción adversa son factores de riesgo en pacientes bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico y/o indometacina.
2. Realizar un estudio descriptivo de la población estudiada.

HIPOTESIS.

Tomando en cuenta que en nuestro país presenta diferentes costumbres, como la alimentación muy diferentes a la de otros países, se espera que los factores de riesgo que se asocien a la presencia de efectos secundarios en pacientes mexicanos sean la ingesta de picante, historia de reacción adversa, la edad, sexo, otros padecimientos, consumo de cigarros, ingesta de café y bebidas alcohólicas durante el tratamiento con ácido acetilsalicílico y/o indometacina.

MATERIAL Y METODO.

Se estudió una muestra de trescientos noventa y dos pacientes que acudieron a consulta médica en la Unidad de Medicina Familiar número 16. A cada paciente se le aplicó dos cuestionarios, uno antes de iniciar el tratamiento y otro una vez terminado dicho tratamiento (ver anexo 1). En el lapso entre la aplicación del primer y segundo cuestionario se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes.

Criterios de inclusión: pacientes con prescripción de ácido acetilsalicílico (ASA) e indometacina (en cualquier presentación que maneja el Cuadro Básico de Medicamentos: ASA, tabletas efervescentes; ASA, tabletas de 500 mg y ASA, grageas con capa entérica 500 mg; indometacina, cápsulas 25 mg e indometacina, supositorios 100 mg), que pertenecían a la UMF número 16 y que aceptaron colaborar voluntariamente en el estudio.

Criterios de exclusión: pacientes que no contestaron el segundo cuestionario o que fallecieron durante el transcurso del estudio.

Análisis estadístico: los resultados obtenidos se analizaron utilizando el estadígrafo χ^2 (ji-cuadrada).

$$\chi^2 = \frac{n(ad-cb)^2}{(a+c)(b+d)(a+b)(c+d)}$$

$\chi^2 > 3.84$ son valores significativos, con un nivel de confianza del 95%.

Así con el teorema de Bayes (cuadro de 2X2)

		Efecto adverso		
		Sí	No	
Factor de riesgo	caso	a	b	n ₁
	control	c	d	n ₀
		m ₁	m ₀	n

Relación de productos cruzados o razón de momios:

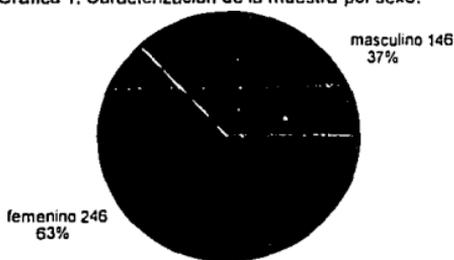
$$RPC = ad/cb$$

Los datos obtenidos de los cuestionarios se clasificaron en una base de datos y se analizaron en el programa epidemiológico DEPID (46).

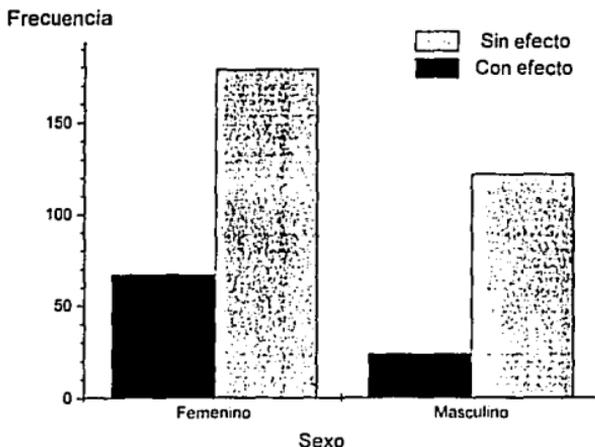
RESULTADOS Y DISCUSION

Se caracterizó a la muestra de acuerdo al grupo etáreo y factores de riesgo. Se contó con la participación de 246 pacientes del sexo femenino (63%) y 146 del sexo masculino (37%) [ver gráfica 1], cuyos rangos de edad fluctuaron desde un año hasta más de sesenta años. Noventa y un pacientes (23%) presentaron efectos secundarios al ácido acetilsalicílico e indometacina. [ver gráfica 2]

Gráfica 1. Caracterización de la muestra por sexo.



Gráfica 2. Frecuencia de efectos secundarios por sexo.



Con relación al grupo etáreo se encontró que el sexo femenino independientemente que les prescriban el ácido acetilsalicílico y/o indometacina representa un grupo con mayor predisposición para presentar los efectos secundarios en comparación con el sexo masculino, es decir, de los noventa y uno pacientes que presentaron efectos secundarios, sesenta y siete casos correspondieron al sexo femenino (74%) y veinticuatro casos al sexo masculino (26%). Estos resultados concuerdan con lo publicado en la literatura (6, 7, 8 y 15), ya que como se mencionó anteriormente, la mujer sufre de cambios fisiológicos, los cuales van relacionados con la edad (cambios hormonales surgidos en la menopausia) [ver tabla número 1].

Además hay que considerar que la cantidad de mujeres estudiadas en esta investigación fué mayor a la de hombres

TABLA No. 01

EVALUACION POR SEXO

FACTOR DE RIESGO	R.P.C.	χ^2	P
SEXO			
FEMENINO	1.90	6.00	$p > 0.05$
MASCULINO			

También se encontró que la edad no pudo considerarse como un factor de riesgo ya que la prueba de ji cuadrada no demostró significancia estadística, pero se observó que conforme aumenta la edad, el RPC (relación de productos cruzados) es mayor a uno, existiendo una mayor probabilidad de presentar los efectos secundarios.

De lo anterior se obtuvo que el rango de edades que cumplen con esa condición son a partir de los cuarenta años (RPC = 1.88), acentuándose después de los sesenta años (RPC = 3.17) [ver gráfica 3]. Esto último debido a que los pacientes de edad avanzada sufren de otros padecimientos crónicos, tales como diabetes, hipertensión

arterial, insuficiencia cardíaca, etc. Muchas de estas padecimientos pueden modificar la respuesta frente a los medicamentos y más aún cuando están bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico y/o indometacina por períodos prolongados, ocasionando que sean un grupo de alto riesgo. [ver tabla número 2]

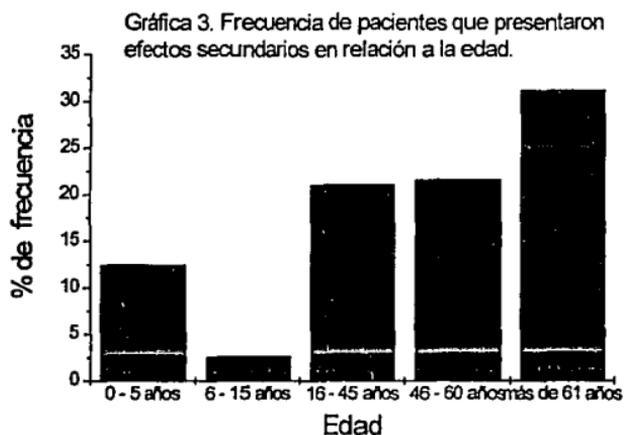


TABLA No. 02

EVALUACION POR EDAD

FACTOR DE RIESGO	R.P.C.	χ^2	P
EDAD(AÑOS)			
6-15	0.19	1.54	p < 0.05
16-40	1.88	0.62	p < 0.05
41-60	1.93	0.37	p < 0.05
> de 61	3.17	1.25	p < 0.05

Otro aspecto que debe mencionarse es que pacientes que presentan más de un padecimiento repercute en las etapas farmacocinéticas del fármaco prescrito, alterando desde la absorción (vaciamiento gástrico), distribución (alteración en la unión del fármaco a la albúmina), metabolismo y excreción renal, trayendo como consecuencia que el efecto terapéutico de los fármacos se vea alterado y generando finalmente los efectos secundarios.

Como se puede apreciar en la gráfica 4, de los noventa y uno pacientes, se encontró que existe influencia con el número de padecimientos ya que los pacientes que presentaron dos o hasta tres padecimientos a la vez fueron estadísticamente significativos (RPC = 2.40 y ji-cuadrada de 7.40 ; RPC = 3.40 y ji-cuadrada de 12.00 respectivamente) [ver tabla número 3].

Gráfica 4. frecuencia de pacientes que presentaron efectos secundarios en relación al número de padecimientos.

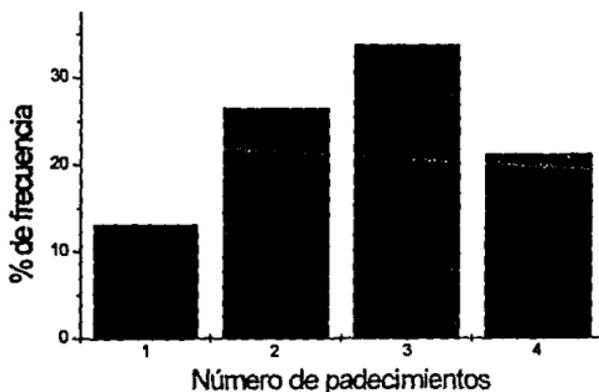


TABLA No. 03

EVALUACION DEL NUMERO DE PADECIMIENTOS.

FACTOR DE RIESGO	R.P.C.	χ^2	P
PADECIMIENTOS			
*2	2.40	7.40	p > 0.05
*3	3.40	12.00	p > 0.05
*4	1.78	1.45	p < 0.05

En la mayoría de los pacientes en su historia clínica se describió como padecimiento más frecuente daño gastrointestinal como gastritis, síndrome ácido péptico, dispepsia, agruras etc., y que tenían prescritos medicamentos tales como antiácidos (gel de aluminio y magnesio), antiulcerosos (ranitidina, cimetidina, butilhioscina), con lo cual la irritación gástrica se reducía al máximo. Cabe mencionar que la administración simultánea de ácido acetilsalicílico con algún antiácido puede originar una interacción medicamentosa, puesto que el antiácido reduce la concentración plasmática de el ácido acetilsalicílico y este efecto es suficiente para que algunos pacientes requieran de dosis más elevadas (21).

Considerando que cada paciente presenta diferentes padecimientos, es necesario prescribirles más de un medicamento y entre mayor sea el número de medicamentos prescritos, la posibilidad de presentarse una interacción farmacológica aumenta en proporción geométrica y como consecuencia la aparición de los efectos secundarios (2, 14). En este estudio se encontró que de los noventa y un pacientes que sufrieron efectos secundarios, nueve de ellos tenían hasta seis medicamentos prescritos, lo cual como se observa en la tabla 4 este número de medicamentos se puede considerar como factor de riesgo, ya que los valores de $RPC = 3.84$ y ji-cuadrada de 4.0 son estadísticamente significativos.

Gráfica 5. Frecuencia de pacientes que presentaron efectos secundarios en relación al número de medicamentos prescritos.

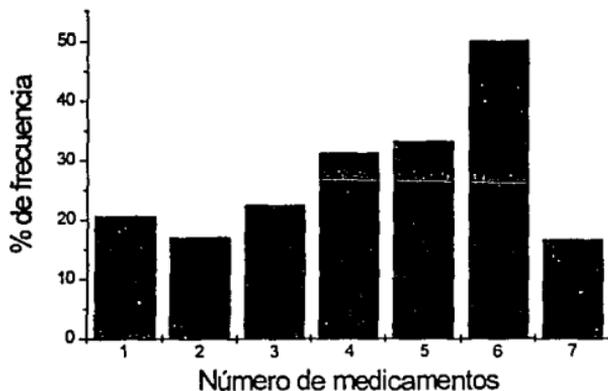


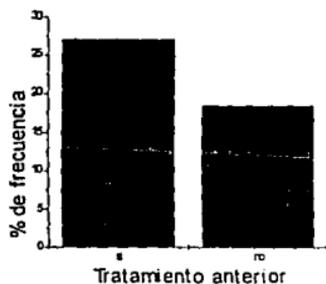
TABLA No. 04 EVALUACION DEL NUMERO DE MEDICAMENTOS

FACTOR DE RIESGO	R.P.C.	χ^2	P
MEDICAMENTOS			
2	0.78	0.28	$p < 0.05$
3	1.11	0.04	**
4	1.75	1.13	**
5	1.91	0.84	**
6	3.84	4.40	$p > 0.05$

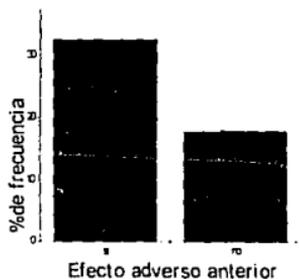
Ahora bien, cuando un paciente ha experimentado anteriormente alguna reacción adversa a los medicamentos (reacciones de hipersensibilidad, las cuales van desde exantema, asma o incluso choque anafiláctico) tienen la probabilidad de volver a presentarla (2,6). La proporción de reacciones adversas a los medicamentos son originadas por hipersensibilidad inmune. Esto es debido a que los fármacos de bajo peso molecular, actúan como haptenos provocando hipersensibilidad después de

fijarse a algún componente de tejidos u órganos para dar origen al antígeno activo y por lo tanto estimular la producción de anticuerpos . La vía de administración y la dosis son determinantes para que en el paciente experimente hipersensibilidad (8).

En este estudio se evaluó si el paciente que había sido tratado anteriormente con ácido acetilsalicílico y/o indometacina habían presentado efectos secundarios (gráfica 6 y 7). Los resultados fueron los siguientes: aquellos pacientes que por primera vez les fueron prescritos estos dos fármacos, solo treinta y dos de ellos (de ciento cuarenta y dos) no presentaron efecto alguno, sin embargo, para los pacientes que ya habían recibido por mucho tiempo los dos fármacos, cincuenta y nueve de ellos (de ciento setenta y cinco) presentaron efecto secundario. Lo que hace suponer en que tanto el tratamiento como el efecto adverso anterior sí influyen para hacer que los pacientes presenten efectos secundarios. El valor de RPC para el tratamiento anterior fué 1.65 y ji-cuadrada de 4.20, para el efecto anterior, el RPC = 2.22 y ji-cuadrada de 10.93. Por lo anterior, sí se deben considerar como factores de riesgo (ver tabla número 5).



Gráfica 6. Frecuencia de pacientes que presentaron efectos secundarios con relación al tratamiento anterior.



Gráfica 7 Frecuencia de pacientes que presentaron efectos secundarios con relación al efecto adverso anterior

TABLA No. 05 EVALUACION DEL TRATAMIENTO Y EFECTO ANTERIOR

FACTOR DE RIESGO	R.P.C.	χ^2	P
TX ANTERIOR	1.64	4.08	p > 0.05
EFECTO ANTERIOR	2.21	10.93	p > 0.05

Con respecto a otros factores planteados como de riesgo: la ingesta de café, consumo de cigarros y bebidas alcohólicas no demostraron ser estadísticamente significativas. Sin embargo y de acuerdo a los RPC para cada uno de ellos fué posible determinar la probabilidad de presentar efectos secundarios.

Para el caso del café y como se indica en la tabla No. 6, se observó que aquellos pacientes que no tomaban café tienden a presentar efectos secundarios en comparación con aquellos que ocasionalmente lo ingieren (siete tazas de café/semana) o los que toman más de catorce tazas de café/semana. Cabe aclarar que el 46% de la población no fué muy afecta a ingerir café.

Tabla No 6. Frecuencia de pacientes que presentaron efectos secundarios en relación al consumo de café.

Ninguno	44/179
< 7 tazas/semana	30/140
8 - 14 tazas/semana	8/43
> 14 tazas/semana	9/30

Y aunque solo mostró probabilidad de ejercer efectos secundarios cuando el paciente ingiere más de calorce tazas de café/semana. El valor de RPC = 1.31 y ji-cuadrada de 0.40 [ver tabla 7], es más probable que entre mayor cantidad de café se ingiera hay posibilidad de aparecer efectos secundarios

TABLA No. 07

EVALUACION DE LA INGESTA DE CAFE

FACTOR DE RIESGO	R.P.C.	χ^2	P
CAFE			
< 7 TAZAS / SEM	0.83	0.43	p < 0.05
8-14 TAZAS/SEM	0.70	0.70	p < 0.05
> 14 TAZAS/SEM	1.31	0.40	p < 0.05

En cuanto a la muestra estudiada, como se observa en la tabla No. 8, ésta se caracterizó por no fumar. Por otra parte, el cigarro tampoco resultó ser significativo estadísticamente, pero existe la probabilidad de que los no fumadores y aquellos que llegan a fumar de 8-35 cigarros/semana (fumador moderado) corran el riesgo de presentar los efectos secundarios. Lo anterior lo indica los valores de RPC para los fumadores ocasionales, que fué de 1.20 y ji-cuadrada de 0.13 y de RPC para los fumadores moderados fué, de 1.81 y ji-cuadrada de 1.70 [ver tabla número 9].

Tabla No 8. Frecuencia de pacientes que presentaron efectos secundarios en relación al consumo de cigarro.

Ninguno	70/307
< 7 cigarros/semana	6/23
8 - 35 cigarros/semana	8/23
> 35 cigarros/semana	7/39

TABLA No. 09

EVALUACION DEL CONSUMO DE CIGARROS

FACTOR DE RIESGO	R.P.C.	χ^2	P
CIGARRO			
<7 CIGARROS/S	1.20	0.13	p < 0.05
8-35 CIGARROS	1.81	1.70	p < 0.05
< 35 CIGARROS	0.74	0.42	p < 0.05

En referente a las bebidas alcohólicas, como se señala en la tabla No. 10, el 76% de la muestra no ingiere bebidas alcohólicas y aunque no hubo significancia estadística, los posibles candidatos para presentar los efectos secundarios son aquellos pacientes que llegan a tomar menos de cuatro copas/mes. El RPC para este grupo de pacientes fue de 1.21 [ver tabla número 11].

Tabla No. 10 Frecuencia de pacientes que presentaron efectos secundarios en relación al consumo de alcohol.

Ninguna	68/300
< 7 copas/mes	22/84
5 - 12 copas/mes	1/4
> 12 copas/mes	0/4

TABLA No. 11

EVALUACION DEL CONSUMO DE ALCOHOL.

FACTOR DE RIESGO ALCOHOL	R.P.C.	χ^2	P
< 4 COPAS/MES	1.21	0.45	p < 0,05
5-12 COPAS/MES	1.13	0.01	p < 0.05

Cabe mencionar que estos factores (café, cigarro y alcohol) son considerados como de riesgo en pacientes de otras nacionalidades con diagnóstico de úlcera gástrica o duodenal y que han encontrado que tanto el café como el cigarro son capaces de aumentar los efectos secundarios originados por el ácido acetilsalicílico y/o indometacina (47). En este estudio, estos factores no ejercieron en ningún momento alguna asociación con los efectos secundarios, lo cual podría deberse en primer lugar a que la mayoría de los pacientes no consumían cigarro, alcohol y café, por lo que la

cantidad variaba, en segundo lugar la constitución de cada individuo y a otros factores tales como los ambientales y la alimentación.

En cuanto a la comida condimentada y con picante, se ha reportado que la ingesta de picantes y condimentos ejercen daño gastrointestinal, efecto que es similar al producido por el ácido acetilsalicílico e indometacina. Por otro lado y considerando que la alimentación de los mexicanos (que es picosa y condimentada) el daño gastrointestinal no sea muy notorio y esto podría deberse a que tanto el condimento como el picante ejercen una acción gastroprotectora, la cual hace que el individuo no resienta la irritación gástrica cuando se esta bajo tratamiento con medicamentos que dañan la mucosa gástrica (tabla 12 y 13).

Tabla No 12. Frecuencia de pacientes que presentaron efectos secundarios en relación al consumo de picante.

Nada	23/90
Poco	48/221
Moderado	7/24
Mucho	13/57

Tabla No 13. Frecuencia de pacientes que presentaron efectos secundarios en relación al consumo de condimentos.

Nada	6/16
Poco	62/278
Moderado	11/58
Mucho	12/40

En este estudio no se encontró significancia estadística entre la ingestión de picante, condimentos y la presencia de efectos secundarios, ya que el RPC para picante fué menor a uno a excepción de los pacientes que ingerían cantidades moderadas de picante (RPC = 1.20 y ji-cuadrada de 0.127). En relación al condimento, los RPC fueron menores de uno [ver tablas 14 y 15].

TABLA No. 14

EVALUACION DEL CONSUMO DE PICANTE.

FACTOR DE RIESGO	R.P.C.	χ^2	P
PICANTE			
POCO	0.80	0.53	$p < 0.05$
MODERADO	1.20	0.12	$p < 0.05$
MUCHO	0.86	0.44	$p < 0.05$

TABLA No. 15

EVALUACION DEL CONSUMO DE CONDIMENTOS.

FACTOR DE RIESGO	R.P.C.	χ^2	P
CONDIMENTOS			
POCO	0.48	1.20	$p < 0.05$
MODERADO	0.40	2.43	$p < 0.05$
MUCHO	0.71	0.30	$p < 0.05$

La forma farmacéutica también se evaluó para los dos fármacos. El ácido acetilsalicílico en tabletas provocó una mayor frecuencia de irritación gástrica en los pacientes comparada con las grageas con capa entérica, esto es debido a que las primeras tienen que sufrir un proceso de disolución parcial en el estómago para ser absorbidas posteriormente en el intestino, lo que provoca la irritación, en cambio, las grageas con capa entérica pasan por el estómago pero la disolución y absorción es únicamente en el intestino. Los resultados obtenidos no fueron estadísticamente significativos $RPC = 1.26$ y χ^2 -cuadrada de 0.48, indican que las tabletas pudieran considerarse como factor de riesgo

Asimismo, al comparar a la indometacina en cápsulas y supositorios, se encontró que las primeras producen el efecto antes señalado para el ácido

acetilsalicílico en tabletas. Sin embargo hay que considerar que el número de pacientes que recibieron supositorios fué menor a los que les fueron prescritas las cápsulas. Los datos de RPC y ji cuadrada indican que existe la probabilidad de que los pacientes que ingieren tabletas o cápsulas puedan presentar los efectos secundarios en comparación con las grageas y supositorios. [ver tabla 16]

TABLA No. 16

EVALUACION DE LA FORMA FARMACEUTICA

FACTOR DE RIESGO	R.P.C.	χ^2	P
FORMA FARMACEUTICA.			
TABLETAS	1.26	0.48	p < 0.05
CAPSULAS	1.35	0.40	p < 0.05

A los pacientes cuando se les hizo el primer cuestionario, una de las preguntas era si presentaban algún malestar con los medicamentos, la mayoría respondió que las tabletas de naproxen les irritaba el estómago, por lo que se investigó si el ingerir el ácido acetilsalicílico y/o indometacina y simultáneamente con otros AINES (acetaminofén, diclofenac, dipirona, naproxen, piroxicam e incluso el mismo ácido acetilsalicílico e indometacina) pudiera aumentar el riesgo de efecto secundario. De los noventa y un pacientes con efecto secundario, dieciséis de ellos involucraron la combinación con otros AINES y por frecuencia de efectos secundarios fueron de mayor a menor los siguientes: ácido acetilsalicílico + naproxen; indometacina + acetaminofén; Indometacina + dipirona; indometacina + naproxen; ácido acetilsalicílico + piroxicam e indometacina + ácido acetilsalicílico (ver tabla número 17).

TABLA No. 17

EVALUACION CON OTROS AINES.

FACTOR DE RIESGO	R.P.C.	χ^2	P
OTROS AINES			
ASA+NAPROXEN	2.32	1.90	p < 0.05
INDOCID+ ACETAMINOFEN	2.04	1.23	p < 0.05
INDOCID+ DIPIRONA	1.91	0.69	p < 0.05
INDOCID+NAPROXEN	1.05	0.07	p < 0.05

ASA = ácido acetilsalicílico

INDOCID = indometacina

CONCLUSIONES.

De los resultados obtenidos se concluye que:

1. Las pacientes del sexo femenino tiene mayor predisposición a presentar efectos secundarios provocados por el ácido acetilsalicílico y/o indometacina, en comparación con el sexo masculino.

2. El número de padecimientos así como el de medicamentos si se pueden considerar como factores de riesgo, puesto que el paciente al tener más de un padecimiento y recibir más de un medicamento la posibilidad de presentarse una interacción farmacológica se incrementa lo que dar como origen un efecto secundario.

3. El efecto secundario que predominó de estos dos fármacos fueron las molestias gástricas.

4. Aunque en este estudio, la edad no resultó ser un factor de riesgo, cabe la posibilidad de que los efectos secundarios ocasionados por estos fármacos se incrementen conforme aumente la edad, siendo un grupo de alto riesgo los pacientes de edad avanzada.

5 Otros factores analizados en este estudio como la ingesta de café, consumo de cigarrros, bebidas alcohólicas, alimentos condimentados y con picante no resultaron ser factores de riesgo. En relación a la comida picosa y condimentada hay que considerar el papel que ejerce el picante y el condimento al brindar una cierta gastroprotección al paciente cuando esta bajo tratamiento con los fármacos mencionados.

6. La forma farmacéutica de estos dos medicamentos no se consideraron como factores de riesgo, aunque se observó que la mayor frecuencia de efectos secundarios fue asociada con las tabletas de ácido acetilsalicílico y con las cápsulas de indometacina.

7. La administración conjunta de ácido acetilsalicílico y/o indometacina con otros AINES puede aumentar el riesgo de desarrollar una complicación gastrointestinal.

8. La farmacia hospitalaria ofrece un amplio campo de acción al QFB para contribuir al aprovechamiento y uso correcto de los medicamentos para evitar los efectos adversos de los mismos, así como participar en el sistema nacional de farmacovigilancia.

PROPUESTAS

Los pacientes que sufren de padecimientos reumáticos y que reciben como terapia inicial a los AINES (principalmente el ácido acetilsalicílico y/o indometacina) y a la vez presentan daño renal, daño hepático, historia de enfermedad ácido péptico o problemas cardíacos es un grupo de alto riesgo para presentar efectos secundarios, por lo que es necesario que el médico individualice la prescripción así como identificar pacientes de alto riesgo, reconocer a los pacientes que se puedan prevenir y si es necesario, en un tiempo no muy lejano se establezca un sistema de vigilancia y monitoreo de los efectos adversos, por lo que este estudio debería continuarse y considerarse como la pauta para posteriores estudios, para determinar la magnitud, frecuencia y otros factores que no fueron considerados en esta investigación. Además se debería considerar la integración del Q.F.B. (tanto de la orientación clínico como de farmacia) para apoyar al médico y brindar así una mejor atención al paciente.

Continuar con el estudio de factores de riesgo, en base a los resultados obtenidos, pero que ahora que sea un estudio más profundo, en el cual abarque a una mayor muestra de pacientes que consuman mucho picante, condimentos, café, cigarros, alcohol etc. y extrapolarlo con todos los medicamentos que maneja el Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud, en particular con el naproxen y otros antiinflamatorios no esteroides.

ANEXO 1.

Cuestionario 1

Fármaco:

Forma farmacéutica:

Fecha:

1) Nombre del paciente:

Dirección:

2) Edad del paciente:

Ocupación:

3) Sexo del paciente:

Femenino ()

Masculino ()

4) Medicamentos prescritos:

Fármaco	Clave	Dosis	Vía de adm.	Horario	Duración del tratamiento

5) Presenta algunas de las siguientes enfermedades:

a) daño renal ()

b) daño hepático ()

c) pirosis ()

d) agruras ()

e) indigestión ()

f) inflamación ()

6) Presenta algún otro malestar no incluido anteriormente (especifique):

7) Presenta algún malestar al ingerir los medicamentos: sí () no ()

8) Qué utiliza para tomar sus medicamentos: agua () refresco () otros () especifique

9) Toma todos sus medicamentos al mismo tiempo: sí () no ()

10. Si contesto no en la pregunta anterior mencione cómo los toma.

11. Dentro de su alimentación diaria consume picante en alguna de las siguientes formas:

() guisado Cantidad:

() salsa Cantidad:

() chiles en vinagre Cantidad:

() chiles verdes fresco Cantidad:

() otros Especifique:

12. Consume los siguientes condimentos en sus comidas:

ajo () Cantidad:

cebolla () Cantidad:

pimienta () Cantidad:

13. Fuma: sí () no ()

14. Toma café: sí () no ()

15. Consume alcohol: sí () no ()

Número de copas por mes:

¿Qué tipo de bebida consume?:

pulque ()

cerveza ()

brandy ()

tequila ()

otros () especifique:

16. Horario de comida:

17. ¿Ha tomado este medicamento anteriormente?:

18. ¿Cuánto tiempo lo ha utilizado anteriormente?:

19. ¿Ha presentado enrronchamiento al ingerir algún medicamento?: sí () no ()

20. ¿Se automedica?: sí () no ()

Cuestionario 2

Analgésicos - antiinflamatorios no esteroides.

- 1) Fecha: Forma farmacéutica:
- 2) Nombre del paciente:
- 3) Número de afiliación:
- 4) ¿Cumplió con el tratamiento prescrito? sí () no ()
- 5) Si contesto que no a la pregunta anterior mencione por qué lo suspendió:
- 6) ¿Consumió otros medicamentos no incluidos dentro de su tratamiento? sí () no ()
- 7) Mencione cuáles, cuánto tiempo y en qué dosis los utilizó:
- 8) ¿Presento algún malestar ajeno a su padecimiento?
- 9) Si contesto que sí a la pregunta anterior, mencione qué malestares presentó:
- 10) Se presentaron algunos de los siguientes molestias:
- | urticaria () | tipo de urticaria: |
|-----------------------------------|--------------------|
| broncoespasmo | () |
| asma | () |
| hemorragia nasal | () |
| náusea | () |
| vómito | () |
| eliminación de sangre en la orina | () |
| eliminación de sangre en heces | () |
| irritación gástrica | () |
| úlceras | () |
| dolor de cabeza agudo | () |

vértigo	()
temblor	()
insomnio	()
somnolencia	()

11) ¿Cuánto tiempo después de haber ingerido el medicamento presentó las molestias?

GLOSARIO.

ANOREXIA: trastorno del apetito (falta de hambre) y que es común en las enfermedades gastrointestinales.

DISPEPSIA: trastorno de la digestión.

GASTRITIS: es una inflamación de la mucosa del estómago, que puede ser difusa y afecta todas las partes del órgano o localizarse en el fondo, cuerpo y antro. La gastritis se clasifica en aguda y crónica en base a los hallazgos histológicos, endoscópicos o de ambos tipos.

HIPERCALEMIA: elevación del potasio sanguíneo a un nivel por encima del normal.

PIROSIS: es una manifestación más común de la enfermedad del esófago. Comúnmente se usa el término "ardor" más que "dolor". La pirosis mejora, aunque sea por un tiempo, con antiácidos.

SINDROME NEFROTICO: es un grupo de síntomas y signos que con frecuencia se observan en pacientes con enfermedad glomerular que se caracteriza por un aumento notable de la permeabilidad de la pared capilar a las proteínas séricas antes que cambios glomerulares inflamatorios (o a veces junto con estos cambios). La anomalía primaria en el síndrome nefrótico es la cantidad (más de 3.5 gr/día) de proteína en orina. Otras manifestaciones que pueden ocurrir en la proteinuria son hipoalbuminemia, edema, hiperlipidemia y lipiduria.

TROMBOCITOPENIA: es la disminución del número de plaquetas de la sangre que normalmente es de 150 000 a 400 000 por milímetro cúbico y que se encuentra menos de 100 000.

ULCERA PEPTICA: grupo de trastornos ulcerosos del tubo digestivo alto tienen en común la participación de ácido y pepsina en su patogenia. Las formas principales son úlcera gástrica y úlcera duodenal crónica.

BIBLIOGRAFIA

1. Cantú GG, Hojyo TMT, Domínguez SL. (1989). "Mediadores de la inflamación y piel". *Med Cut I L A* 17: 137-141.
2. Insel A P. (1990). "Analgesic-antipiretic antiinflammatory agents: drugs employed in the treatment of rheumatoid arthritic and gout". En: Goodman L S, Gilman A. (Eds) *The Pharmacological Basis of the Therapeutics*. 8a ed. Ed. MacMillan Publishing. New York. pp 673-678.
3. Robinson RD. (1988). "Management of gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs during the therapy of rheumatic diseases" *Am J Med* 84 (suppl 2A): 4-10.
4. Laporte JR. (1985). Manual de la terapéutica médica. 3a. ed. Ed. Salvat. Madrid España, pp 397, 408-409
5. Rodríguez CR. (1984). Vademecum académico de medicamentos. Dirección General de Publicaciones UNAM. México, D. F. tomo 1 p 15
6. Wesley GC, Graig BD. (1992). Farmacología médica. 3a. ed. Ed. Mosby. España. pp 59, 61 - 62.
7. Vargas CE, Moreno GA . (1992). "Ancianos y fármacos". *Medicine* 46: 9-12.
8. Harrison's. (1989). Tratado de Medicina Interna. Ed. Nueva Interamericana. México D.F. p 1545.
9. Añache JM, Devissaguet J. (1983). Biofarmacia. 2a ed. Ed. El Manual Moderno. México, D.F. pp. 74, 79-80
10. Grossman IM, Guth HP, Satoh H. (1982). "Role of food in gastrointestinal ulceration produced by indomethacin in the rat". *Gastroenterol* 83: 210-215

11. Cole AT, Brundell S, Hudson N. et.al. (1992). "Ranitidine, aspirin, food and the stomach". *B MJ* 304: 544-545.
12. Graham YD, Lacey SJ, Opekun RA. (1989). "Spicy food and the stomach". *JAMA* 260(23): 3473-3475.
13. Holzer P. (1989). "Peppers, capsaicin, and the gastric mucosa". *JAMA* 261(22): 3244-3245.
14. Bowman WC. (1984) Farmacología: bases bioquímicas y patológicas. 2a ed. Ed. Nueva Interamericana. México, D.F. pp. 16.20- 16.21.
15. Freira F, Solera PA (1981). Toxicomanías: un enfoque multidisciplinario. Ed. Fontanella. Barcelona, España. pág. 34.
16. Jones PD, Hudson N, Hawkey JC. (1992). "Depression of salivary epiderma growth factors by smoking". *Br Med J* 304:265-268.
17. Battaglia GD, Vianello F. (1992). "Alcohol intake and acute duodenal ulcer healing". *Am J Gastroenterol* 85(9): 1198-1199.
18. Mallory AK. (1980). "Drug-induced pancreatitis: a critical review". *Gastroenterol* 78(613):20.
19. Amadio P, Cummings MD, Amadio P. (1993). "Antiinflamatorios no esteroideos: tratamiento para lograr buenos resultados y evitar toxicidad". *Medicina de posgrado* 2(2): 48-61.
20. Litter M. (1983). Farmacología experimental y clínica. 7a. ed. Ed. El Ateneo. Argentina. pp. 1303-1314.
21. Serrano MJS. (1987). "Farmacos antitérmicos-analgésicos y antiinflamatorios". En Vazquez B.L (Editor): Farmacología y su proyección clínica. 15a ed. Ed. Oteo. Madrid. pp 428-429.

22. Harding JVR. (1988). "Drugs, including alcohol, that act as risk factors for cataract, and possible protection against cataract by aspirin-linked analgesics and cyclopentiazide". *Br J Ophthalmol* 72: 809-814
23. Hansten PD. (1990). *Drug interaction*. 6a ed. Ed. Lea & Febiger. U.S.A. pp. 35, 48, 63
24. Graham YD. (1990). "The relationship between non-steroidal antiinflammatory drugs use and peptic ulcer disease". *Gastroenterol Clin North Am* 19: 171-182
25. Ivey JK. (1988). "Mechanism of NSAID induced gastrointestinal damage". *Am J Med* 84(suppl 2A): 41-42.
26. Graham YD, Lacey SJ. (1988). "Gastroduodenal complications of chronic NSAID therapy". *Am J Gastroenterol* 83(10): 1081-1083
27. Moore GJ, Bjorkman JD, Mitchell DM. (1991). "Age does not influenced acute aspirin-induced gastric mucosal damage". *Gastroenterol* 100: 1626- 1629
28. Campbell KL, DeBeaux AC. (1993). "More problems with aspirin: it may cause appendicitis". *Gastroenterol* 104(5): 1571-1572
29. Bjamason I, Hayllar J, Smethurst P, et al. (1992). "Metronidazole reduces intestinal inflammation and blood loss in non-steroidal antiinflammatory drug induced enteropathy". *Gut* 33:1204-1208
30. Dibona FG. (1986). "Prostaglandins and Non-steroidal anti-inflammatory drugs". *Am J Med* 80(suppl 1A): 12-15
31. Clive MD, Stoff SJ. (1984). "Renal syndromes associated with non-steroidal antiinflammatory drugs". *New Engl J Med* 310(9): 563-567
32. Zimmerman HJ. (1981). "Effects of aspirin and acetaminophen on the liver". *Arch Int Med* 141: 333-342
33. Waldman DD, Hall NW, McGee H. et. al. "Aspirin a risk factor in Reye's Syndrome". *JAMA* 247(22): 3088-3094

34. Hurwitz ES. (1987). "Public Health Service study of Reye's syndrome and medicaments". *JAMA* 257: 1905-1911
35. Hurwitz ES. (1988). "The changing epidemiology of Reye's syndrome in the United States: further evidence for a public health success". *JAMA* 260: 3178-3180
36. Vigano G, Remuzzi G. (1993). "Low-dose aspirin and bleeding in uremia". *Am J Hematol* 42(2): 235-236
37. Gaspari F, Vigano G, Orisio G. et al. (1987). "Aspirin prolongs bleeding time in uremia by a mechanism distinct from platelet cyclooxygenase inhibition". *J Clin Invest* 79: 1788
38. Settignano AG. (1981). "Adverse reactions to aspirin and related drugs". *Arch Intern Med* 141: 328-330
39. Stevenson DD. (1984). "Diagnosis, prevention and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs". *Allerg Clin Immunol* 74: 617-619
40. Campbell K. (1993). "ASA: tinnitus and vertigo". *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 119(4): 474
41. Prichard PJ, Poniatowska TJ, Willars EJ. et al. (1988). "Effect in man of aspirin, standard indomethacin and sustained release indomethacin preparations on gastric bleeding". *Br J Clin Pharmacol*. 26: 167-172
42. Lloyd DL. (1992). "Depression of withdrawal of indomethacin". *Br J Rheumatol* 31(3):211
43. Boiskin I, Saven A, Méndez M. et al. (1987). "Indomethacin and nephrotic syndrome". *Ann Intern Med* 106(5): 776-777
44. Allegue F, Boxeida P, España A. et al. (1989). "Síndrome de Reiter exacerbado por indometacina". *Med Cut I L A* 17: 113-116
45. Sheehan JG, Morley RM. (1989). "Acute asthma due to ophthalmic indomethacin". *Ann Intern Med* 111(4): 337-338

46. Sullivan MK, Foster AD. (1988). *DEPID-Epidemiology analysis* versión 2.12
47. McIntosh JH, Piper DW, Berry G. et al. (1988). "Smoking, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acetaminophen in gastric ulcer". *Am J Epidemiol* 128 (4): 761-769.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO - DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS
 SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS BIBLIOTECARIOS, DEPARTAMENTO DE TESIS
 RELACION TESIS DEL AÑO: 1 9 9 4
 FACULTAD O ESCUELA: ZARAGOZA, ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES

CARRERA: Químico Farmacéutico Biólogo

CLAVE: 050524

UNIVERSIDAD:

Página No. : 1

REGISTRO	A U T O R	T I T U L O
1	Alvarez Córdoba, Rebeca	Elaboración de un conjugado polisacárido-porinas a partir de <i>Salmonella typhi</i>
2	Armenta Cortes, Blanca Verónica	Valores de referencia para la glucosa, urea, creatinina y ácido úrico en mu
3	Arredondo Pineda, Angélica María	Comportamiento cromatográfico de la hormona foliculo estimulante (FSH) y de
4	Avila Gonzalez, Leticia	Desarrollo y validación de un método analítico por cromatografía de líquido
5	Banuelos Panuco, Carmen Adriana	Reducción de color de aguas residuales provenientes de una empresa papeler
6	Barco Gonzalez, Ana Isabel	Valores de referencia de glicohemoglobina de una población pediátrica, por
7	Bucio Carrillo, Enriqueta	Desarrollo de una formulación para tabletas de vitamina C
8	Cabrera Fernandez, Rosa	Diagnóstico de candidiasis vaginal por cuantificación de IgA secretora espe
9	Cabrera Gomez, Sandra	Determinación de la concentración y composición de antibióticos para el ais
10	Callejas Gomez, Laureano	Incidencia de parasitosis intestinal en la población infantil (6 a 11 años)
11	Carmona Lopez, Jose Juan	Estudio de algunas variables involucradas en el recubrimiento acuoso emplea
12	Castillo Acosta, Silvia	Caracterización de los efectos en la fotosíntesis de 2-guanidinobencimidazo
13	Castillo Gonzalez, Ma. de Jesus Rocio	Frecuencia del acaro <i>Demodex folliculorum</i> y <i>Demodex brevis</i> en personas con
14	Cazares Domínguez, Vicenta	Mapeo de dos epítomos de la porina Omp C de <i>Salmonella typhi</i>
15	Chavez Gomez, Sara	Sinergismo analgésico entre morfina y aspirina en el modelo experimental pi
16	Cortes Reyes, Patricia	Determinación de fluor excretado por orina en una población mexicana de adu
16-A	Cruz Angeles, Leoncio José Luis	Desarrollo y validación de un método analítico ...
17	Cruz Santos, Raquel	Obtención, tipificación y conservación de sueros anti-HLA
18	Cuevas Aparicio, Carolina	Factores de riesgo que predisponen a la presencia de efectos secundarios po