

131



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"ESTUDIO DE REVISION DE LA UTILIZACION DE TRES MEDICAMENTOS EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL".

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

M A R T H A R U I Z O R T I Z

29/5/90



MEXICO, D. F.



2001.

EXAMENES PROFESIONALES FACULTAD DE QUIMICA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Jurado asignado:

Presidente: Profra. Ana María Vázquez Álvarez

Vocal: Profra. Elia Brosla Naranjo Rodríguez

Secretario: Profra. Juana Leticia Rodríguez y Betancourt

1^{er} Suplente: Profra. Sofía Margarita Rodríguez Alvarado

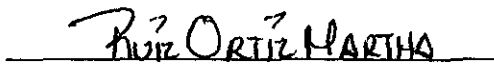
2^o Suplente: Profra. Eva Eloina Hernández Avitia

Sitio donde se desarrolló el tema: Hospital General Regional No. 25 del
Instituto Mexicano del Seguro Social.

Asesor del tema:


Q.F.B. Juana Leticia Rodríguez y Betancourt

Sustentante:


Martha Ruíz Ortiz

AGRADECIMIENTOS

- A Dios por haberme brindado a lo largo del camino la inteligencia, sabiduría y paciencia, así como la fuerza y entereza para llegar al termino de esta meta, ser una profesional.
- A mis Padres por todo su apoyo y animo para llegar a la conclusión de esta carrera.
- A José Antonio Jiménez Velázquez por todo su apoyo y ayuda a lo largo de este trabajo.
- A mi maestra J. Leticia Rodríguez y Betancourt por toda su paciencia, tiempo y enseñanzas transmitidas, su amistad y cariño brindados. Gracias Maestra.
- A todos mis compañeros del CIRAM, en especial a Laura Rodríguez Arenas por toda la ayuda brindada en su momento para la realización de este trabajo.
- A mis amigos de la Facultad de Química, especialmente a Angélica Delgado de Flores por haber compartido conmigo horas de angustia, logros y momentos felices. Gracias Angie.

Dame, Señor,

Agudeza para entender,

Capacidad para retener,

Método y facultad para aprender,

Sutileza para interpretar,

Gracia y abundancia para hablar.

Dame, Señor

Acierto al empezar,

Dirección al progresar

Y perfección al concluir.

Santo Tomás de Aquino

ÍNDICE

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN.

	Pag.
1.1 Introducción	1
1.2 Planteamiento del Problema	3
1.3 Objetivos	4
• General	4
• Específicos	4

CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES.

2.1 Estudios de Uso de Medicamentos	5
• Cuantitativos	6
• Cualitativos	6
2.2 Estudios de Revisión de la Utilización de los Medicamentos	7

CAPÍTULO 3. RANITIDINA.

3.1 Propiedades Físicoquímicas	9
3.2 Formas Farmacéuticas	9
3.3 Farmacocinética	9
3.4 Propiedades Farmacológicas	10
• Mecanismo de acción	10
3.5 Reacciones Adversas	10
• Hematológicas	11
• Genitourinarias	11
• Hepáticas	11
• Dermatológicas	11
• Cardiovasculares	12
• Sistema nervioso central	12
• Gastrointestinales	12
• Otras	12

3.6 Precauciones	12
3.7 Interacciones Farmacológicas	13
• Ranitidina - Ketoconazol	13
• Ranitidina - Teofilina	14
• Ranitidina - Warfarina	14
3.8 Aplicación Clínica	14
• Reflujo Gastroesofágico	15
• Enfermedad Ácido - Péptica	19
❖ Úlcera Duodenal	20
❖ Úlcera Gástrica	20
❖ <i>Helicobacter pylori</i>	21
❖ Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos	21
❖ Factores contribuyentes	21
• Úlcera por Estrés	23
• Síndrome Zollinger - Ellison	24
• Gastritis	25
❖ Gastritis Aguda	25
❖ Gastritis Crónica	26

CAPÍTULO 4. PENTOXIFILINA.

4.1 Propiedades Físicoquímicas	28
4.2 Formas Farmacéuticas	28
4.3 Farmacocinética	28
4.4 Propiedades Farmacológicas	29
• Mecanismo de acción	30
4.5 Reacciones Adversas	30
• Gastrointestinales	31
• Sistema nervioso central	31
• Cardiovasculares	31
• Otras	31
3.6 Precauciones	32

3.7 Interacciones Farmacológicas	32
3.8 Aplicación Clínica	32
• Arteriosclerosis obliterans	33

CAPÍTULO 5. NAPROXEN.

5.1 Propiedades Fisicoquímicas	37
5.2 Formas Farmacéuticas	38
5.3 Farmacocinética	38
5.4 Propiedades Farmacológicas	39
• Mecanismo de acción	39
5.5 Reacciones Adversas	39
• Gastrointestinales	40
• Cardiovasculares	40
• Sistema nervioso central	40
• Hepáticas	41
• Dermatológicas	41
• Otras	41
5.6 Precauciones	41
5.7 Interacciones Farmacológicas	42
5.8 Aplicación Clínica	42
• Artritis Reumatoide	42
• Artritis Reumatoide Juvenil	45
• Espondilitis Anquilosante	47
• Osteoartritis	47

CAPÍTULO 6. METODOLOGÍA.

6.1 Población Objeto del Estudio	51
• Criterios de inclusión	51
• Criterios de exclusión	51
6.2 Procedimiento	52

CAPÍTULO 7. RESULTADOS

7.1 Resultados	53
Tablas y gráficas de Resultados	56

CAPÍTULO 8. ANÁLISIS DE RESULTADOS

8.1 Análisis de Resultados	82
----------------------------	----

CAPÍTULO 9. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

9.1 Conclusiones	85
9.2 Recomendaciones	85

CAPITULO 10. BIBLIOGRAFÍA

10.1 Bibliografía	86
-------------------	----

ANEXOS

Anexo 1 Criterios de uso de la Ranitidina aprobados por el Comité de Farmacia y Terapéutica	90
Anexo 2 Criterios de uso de la Ranitidina aprobados por el Comité de Farmacia y Terapéutica	91
Anexo 3 Clasificación de frecuencias de efectos adversos medicamentosos emitidos por la Organización Mundial de la Salud	92
Anexo 4 Criterios de uso de la Pentoxifilina aprobados por el Comité de Farmacia y Terapéutica	93
Anexo 5 Criterios de uso del Naproxen aprobados por el Comité de Farmacia y Terapéutica	94
Anexo 6 Formato de captura de datos	95
Anexo 7 Costos Institucionales de los medicamentos objeto de este Estudio en 1998	96

GLOSARIO

Glosario	97
----------	----

ABREVIATURAS

OMS	Organización Mundial de la Salud.
HGR	Hospital General Regional.
RA	Reacción adversa.
RGE	Reflujo gastroesofágico.
EEB	Esfínter esofágico bajo.
EAP	Enfermedad ácido péptica.
TGIS	Tracto gastrointestinal superior.
UD	Úlcera duodenal.
UG	Úlcera gástrica.
AINE'S	Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos.
UE	Úlcera por estrés.
SZE	Síndrome Zollinger-Ellison.
GA	Gastritis aguda.
MV	Metabolito activo de la pentoxifilina: 1-(3-carboxipropil)-3,7-dimetilxantina.
MI	Metabolito activo de la pentoxifilina: 1-(5-hidroxihexil)-3,7-dimetilxantina.
AEO	Aterosclerosis obliterans.
AR	Artritis reumatoide.
ARJ	Artritis reumatoide juvenil.
EA	Espondilitis anquilosante.
OA	Osteoartritis.

INTRODUCCIÓN

1.1 INTRODUCCIÓN

A partir de la 2ª. Guerra mundial, el desarrollo de nuevos medicamentos ha cobrado una gran importancia, hecho que ha permitido la cura, el alivio sintomático o el control de muy diversas patologías. Sin embargo, esta amplia disponibilidad de los medicamentos también ha condicionado que se haga un uso irracional de los mismos con sus consiguientes consecuencias, las cuales inciden en el paciente y en la institución hospitalaria.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1985, ante esta problemática y buscando evitar el uso indiscriminado de los medicamentos, definió al uso racional de la siguiente manera:

"El uso racional de los medicamentos implica el alcanzar el efecto terapéutico deseado, con el menor número posible de fármacos en un periodo corto de tiempo y a un costo razonable"

Desafortunadamente en la actualidad la tendencia mundial está dirigida de manera más importante hacia el uso irracional de los medicamentos, situación relacionada con múltiples y variadas causas, entre las cuales se incluyen a las estrategias de mercadotecnia desarrolladas por las compañías de este ramo; el incremento en el volumen y la complejidad de la literatura sobre medicamentos así como el empleo de la polifarmacia, todas ellas incidiendo en el médico, quién es el responsable de la prescripción, redundando a su vez en el incremento de los costos de la atención hospitalaria.

En vista de lo anteriormente expuesto, las instituciones en que se brinda la atención a la salud han empleado diversas estrategias para controlar el uso inmoderado de los medicamentos, siendo una de ellas la realización de estudios de revisión de la utilización de los medicamentos (DUR siglas en inglés), los cuales permiten no sólo

identificar los problemas o factores asociados al uso irracional de un medicamento, sino también la implementación de las medidas correctivas viables para lograr optimizar la utilización de dicho fármaco.

El presente estudio DUR, se enfocó a los medicamentos naproxen, ranitidina y pentoxifilina, por haberse encontrado dentro de los diez fármacos más consumidos en el Hospital General Regional No. 25 (HGR No. 25), durante el primer trimestre de 1998, situación que atrajo de manera importante la atención de los profesionales de la salud de este centro hospitalario.

La realización de este estudio tuvo como finalidad conocer la vigencia de los hábitos farmacoterapéuticos seguidos por los médicos de este nosocomio en lo referente a la prescripción de los medicamentos antes mencionados, lo que a su vez permitió plantear las acciones conducentes para evitar su uso irracional, contribuyendo así a mejorar la calidad de la atención a la salud brindada al paciente.

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En vista de que la ranitidina, la pentoxifilina y el naproxen (forma farmacéutica de tabletas) se encuentran dentro de los 10 medicamentos más consumidos en el HGR No. 25 del IMSS, y con la finalidad de conocer las causas implicadas en su elevada utilización, se planteó realizar un estudio de revisión de la utilización de dichos medicamentos en esta unidad de atención a la salud.

1.3 OBJETIVOS

• OBJETIVO GENERAL

Realizar un estudio de revisión de la utilización de la ranitidina, la pentoxifilina y el naproxen en el HGR No. 25 del IMSS el cual tendrá duración de un día para cada uno de los diferentes servicios de este centro hospitalario.

• OBJETIVOS PARTICULARES

- Caracterizar la utilización de la ranitidina, la pentoxifilina y el naproxen en el HGR No. 25 del IMSS.
- Conocer la vigencia de los hábitos farmacoterapéuticos seguidos por los médicos de este centro hospitalario en lo referente a la prescripción de la ranitidina, la pentoxifilina y el naproxen.
- Detectar las causas implicadas en el uso inapropiado de estos medicamentos.
- Determinar el costo por concepto del uso adecuado e inadecuado de los mismos.

ESTUDIOS DE REVISIÓN DE LA UTILIZACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

2.1 Estudios de uso de medicamentos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), define la utilización de medicamentos como:

"La comercialización, distribución, prescripción y uso de los fármacos en una sociedad, con énfasis especial en las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes"¹.

De acuerdo con esta definición, el uso de los medicamentos no solamente incluye aspectos clínicos, sino también administrativos, sociales y económicos relacionados con la utilización de los mismos, es decir todos estos factores influyen en la adecuada utilización de los fármacos, es por esta razón que fueron diseñados los estudios de uso de medicamentos, los cuales tienen como objetivos generales ²:

1. Identificar el problema.
2. Analizar el problema:
 - Importancia.
 - Causas.
 - Consecuencias.
3. Establecer las bases para la toma de decisiones dirigidas a la resolución del problema.
4. Evaluar los resultados obtenidos de las acciones tomadas para la resolución del problema.

Todos ellos dirigidos a lograr una prescripción racional de los medicamentos y la consecuente mejoría en la calidad de la atención a la salud, siendo esta la más importante; así como la disminución de los gastos innecesarios en la atención médica ².

Los estudios de uso de medicamentos se dividen en dos tipos:

- Cuantitativos ³.

El objetivo de estos es cuantificar el estado actual, las tendencias y el tiempo de utilización del medicamento, dentro del sistema de atención a la salud, ya sea nacional, regional, local o institucional.

Con base en los resultados obtenidos es posible:

1. Caracterizar la utilización de los medicamentos por:
 - a. edad
 - b. sexo
 - c. clase social
 - d. morbilidad
2. Identificar las áreas de sobreutilización o subutilización.
3. Obtener el denominador del cociente de incidencia de reacciones adversas (RA).
4. Monitorear la utilización de categorías terapéuticas específicas (aquellas que puedan presentar problemas).
5. Conocer los resultados de programas de información y actividades regulatorias.
6. Utilizarlos como marcadores en la estimación de la frecuencia de enfermedades.
7. En la planeación de la importación, producción y distribución, así como la estimación de la venta de fármacos.

Este tipo de estudios han sido dirigidos principalmente a poblaciones de Europa.

- Cualitativos ³.

Estos evalúan la apropiada utilización del medicamento al comparar su uso contra criterios de utilización del mismo (diagnóstico-terapéutica), esta característica es la que lo diferencia del anterior.

Dentro de los criterios de uso de un medicamento se incluyen parámetros tales como:

- Indicación
- Duración de la terapia
- Dosis diaria
- Interacciones farmacológicas
- Vía de administración
- Intervalo de administración

los cuales permiten conocer la vigencia temporal de los hábitos farmacoterapéuticos seguidos por los médicos, tomando en consideración el estado de salud del paciente, además de la presencia de otros padecimientos y terapias concomitantes.

Este tipo de estudios en América (Estados Unidos) se dirigen principalmente a pacientes, es decir están centrados a un nivel individual.

2.2 Estudios de revisión de la utilización de los medicamentos³.

En Estados Unidos los estudios de uso de medicamentos se realizan principalmente a nivel institucional o regional y son conocidos como Estudios de Revisión de la Utilización de los Medicamentos (DUR, siglas en inglés) o estudio DUR.

Estos son de tipo cualitativo y se enfocan principalmente a la detección y cuantificación de los problemas asociados a un medicamento, además de que se aplican durante un periodo de tiempo determinado.

En este caso la revisión de la utilización de los medicamentos se centra en un nivel individual, y son diseñados con el objeto de evaluar el uso racional de los medicamentos, es decir: Garantizar que el paciente recibe un medicamento seleccionado adecuadamente y que lo recibirá en la dosis, vía e intervalo de administración también correctos.

De aquí que los estudios DUR permitan conocer:

- La vigencia temporal de los hábitos de prescripción de los médicos.

- El impacto de los programas de educación continua dirigidos a los médicos.
- El impacto de las estrategias de mercadotecnia de la industria farmacéutica sobre el conocimiento médico.

que hace de este tipo de estudios una herramienta que ha demostrado su utilidad para evaluar el uso de los medicamentos, además de derivar la aplicación de las intervenciones pertinentes orientadas al logro del uso racional de los medicamentos, las cuales se dirigen a los profesionales de la salud.

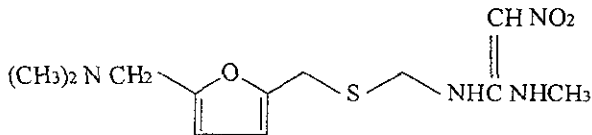
Además de los estudios DUR, existen los programas DUR, los cuales se caracterizan por ser sistemas autorizados de seguimiento del uso de medicamentos dentro de un sistema de salud determinado, se puede decir que son parte de las actividades dirigidas al aseguramiento de la calidad de la atención a la salud.

Cabe destacar el hecho de que en los Estados Unidos, los programas DUR son un requisito indispensable dentro de los sistemas Medicare y Medicaid, los cuales representan una forma de monitoreo constante orientado al logro del uso racional de los medicamentos, lo que a su vez redundará en una mejor calidad de la atención a la salud brindada.

Con base en lo anteriormente expuesto es posible suponer que la realización de este tipo de estudios, dentro de los sistemas de atención a la salud en México, redundará en grandes beneficios tanto para la institución (uso racional de sus recursos) como para el paciente, colaborando así a mejorar la calidad de la atención a la salud brindada.

RANITIDINA

1 Propiedades Físicoquímicas.



Nombre químico: NN - Dimetil - 5 - [2 - (1 - metilamino - 2 - nitrovinilamino)
etiltiometil] furfurilamina.

Formula condensada: $\text{C}_{13} \text{H}_{22} \text{N}_4 \text{O}_3 \text{S}$.

Peso molecular: 314.5 g/mol.

En forma de clorhidrato presenta una solubilidad de 660 mg/mL en agua y de 90 mg/mL en alcohol. Tiene un punto de fusión entre 69-70°C y un pKa de 8.2 y 2.7⁴.

Es un polvo granular de color blanco a amarillo claro, con sabor ligeramente amargo, además de presentar un olor semejante al del azufre^{5,6}.

2 Formas Farmacéuticas.

Comercialmente la ranitidina (Azantac, Ranissen) se presenta en tabletas, cápsulas o solución inyectable. Las tabletas y cápsulas deben ser guardadas a temperatura ambiente y en un lugar seco. Por lo que respecta a la forma inyectable, esta es estable durante 48 h a temperatura ambiente una vez que ha sido reconstituida diluida en soluciones intravenosas^{4,7,8}.

3 Farmacocinética.

La ranitidina administrada oralmente se absorbe rápidamente en el intestino delgado⁹, alcanzando concentraciones pico en 2 a 3 h y su biodisponibilidad es del

orden del 50% en relación a la alcanzada cuando se administra intravenosamente, lo que obedece al hecho de que este compuesto sufre metabolismo de primer paso ⁴.

Su volumen de distribución promedio es de 1.7 L/kg y se une en un 15% a proteínas plasmáticas; se distribuye en la leche materna y cruza tanto la barrera placentaria como la hematoencefálica (aunque en mínimo grado esta última).

La ranitidina se metaboliza en el hígado formando los metabolitos inactivos: N-óxido (4%), S-óxido y desmetilranitidina (1% respectivamente).

Se elimina principalmente de manera inalterada vía renal por filtración glomerular y secreción tubular, dentro de las primeras 6 horas posteriores a su administración. Aproximadamente el 30% de la dosis oral se excreta en forma de fármaco inalterado ocupando los metabolitos las siguientes proporciones: N-óxido, 4%; ranitidina desmetilada, 1 a 2% y S-óxido, 1%. Por lo que respecta a la vía intravenosa el 70% de la dosis se excreta como fármaco inalterado. Es importante mencionar que también se presenta excreción en heces fecales, aunque en un porcentaje menor.

Su tiempo de vida media es de 2 a 2.5 h, la cual es susceptible de prolongarse en la insuficiencia renal y hepática ^{4, 8, 10}.

3.4 Propiedades Farmacológicas.

● Mecanismo de acción

La ranitidina es un antagonista de los receptores H₂ de histamina ya que inhibe competitivamente la acción de la histamina en los receptores H₂ de las células parietales, reduciendo la secreción de ácido gástrico durante el día y la noche, así como la secreción de ácido estimulada por alimentos, insulina, aminoácidos, histamina o pentagastrina ⁴.

3.5 Reacciones Adversa(RAs).

La incidencia de reacciones adversas de acuerdo con la Clasificación de Frecuencias de Efectos Adversos Medicamentosos emitida por la Organización Mundial

de la Salud (ver ANEXO 3) es baja y por lo general son de severidad menor. Este bajo nivel de RAs puede relacionarse con la gran especificidad que presenta la ranitidina por los receptores H₂ del estómago ¹¹. Entre las reacciones adversas reportadas se encuentran:

- Hematológicas.

A este nivel se presenta frecuentemente neutropenia (5%, en pacientes con trasplante de médula ósea) y de forma rara, granulocitopenia, anemia hemolítica, pancitopenia (en ocasiones con hipoplasia de médula ósea), anemia aplásica, agranulocitosis, trombocitopenia, trombocitopenia acompañada de eosinofilia y una ligera elevación de Inmunoglobulina E.

- Genitourinarias.

De acuerdo con los datos disponibles se sabe que la ranitidina no estimula a las hormonas pituitarias, además de que no posee actividad antiandrogénica, sin embargo se tienen reportes de disfunción sexual: impotencia y disminución de la libido.

- Hepáticas.

Por lo que a esta área se refiere se han reportado rara vez: hepatitis hepatocelular, hepato canicular o una combinación de ambas, con o sin presencia de ictericia, además de elevaciones en los niveles de transaminasas séricas (TGO, TGP). La incidencia de estos efectos aún no es conocida.

- Dermatológicas.

Se presentan de forma muy rara rash maculopapular prurítico, dermatitis herpetiforme, dolor en el sitio de inyección (en la administración intramuscular se presenta dolor transitorio y en la administración intravenosa sensación de quemadura o edematización en el sitio de aplicación), dermatitis de contacto, vasculitis, lesiones eritematosas pruríticas, alopecia así como eritema multiforme.

- Cardiovasculares.

No obstante que se han reportado cambios cardiovasculares de poca importancia, es recomendable su empleo cauteloso en pacientes hemodinámicamente inestables. Ya que también se han llegado a presentar arritmias cardíacas aunque raramente, entre ellas: taquicardia, bradicardia, bloqueo auriculoventricular y contracciones ventriculares prematuras.

- Sistema Nervioso Central.

Entre las reacciones adversas que afectan a este sistema se mencionan: mareo, somnolencia, insomnio, vértigo (poco frecuente); confusión mental o alucinaciones, así como depresión (en pacientes ancianos graves); cefalea severa o exacerbación de migraña (1.8%).

- Gastrointestinales.

Las reacciones adversas que se han asociado con el uso de la ranitidina son: constipación, diarrea, náusea, vómito y malestar abdominal acompañado de dolor.

- Otras.

En esta categoría se ha incluido a la tolerancia a la ranitidina (5 casos), así como también a la resistencia desarrollada en pacientes cuadriplejicos, a los que se les administró este fármaco como profiláctico de la úlcera por estrés; las reacciones de hipersensibilidad (rara, se presentó con broncoespasmo, fiebre, rash y eosinofilia), y las elevaciones menores de la creatinina sérica.

3.6 Precauciones.

- En vista de que la ranitidina es metabolizada en el hígado, aquellos pacientes afectados por insuficiencia hepática que reciban el medicamento por vía intravenosa a dosis de 100 mg/6 h o mayores, durante 5 días o más, se les deberán monitorear

los niveles de alanina transaminasa a partir del quinto día del tratamiento y hasta el final del mismo.

- El desarrollo de bradicardia en pacientes predispuestos a sufrir alteraciones del ritmo cardiaco ha sido asociado con la administración rápida de ranitidina, por lo que se recomienda no exceder la velocidad de administración recomendada.
- La ranitidina no deberá emplearse en pacientes con antecedentes de porfiria aguda, ya que existen reportes relacionados con la capacidad de este medicamento para precipitar ataques de este tipo.

3.7 Interacciones Farmacológicas.

Se han presentado reportes aislados de interacciones con otros fármacos, lo cual sugiere que este medicamento puede alterar la biodisponibilidad de otros fármacos.

A continuación se describen las interacciones farmacológicas más significativas de la ranitidina.

• RANITIDINA - KETOCONAZOL.

Efecto adverso: disminución de la eficacia de ketoconazol.

Inició: rápido.

Severidad: moderada.

Mecanismo probable: disminución de la absorción gastrointestinal.

Documentación: suficiente.

La administración de 150 mg de ranitidina, dos horas antes de la administración de 400 mg de ketoconazol, disminuyó el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de este último medicamento de 37 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{L}$ a 2 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{L}$. Con la finalidad de evitar este efecto, se recomienda administrar ácido glutámico 10 a 20 min. antes del ketoconazol ^{8, 12}.

• RANITIDINA - TEOFILINA.

Efecto adverso: desarrollo de efectos tóxicos atribuibles a la teofilina (náusea, vómito, palpitaciones, convulsiones).

Inició: rápido.

Severidad: mayor.

Mecanismo probable: disminución del metabolismo hepático de la teofilina.

Documentación: suficiente.

En pacientes ancianos, cirróticos o con edema pulmonar, el uso concurrente de ranitidina y teofilina puede disminuir el metabolismo de esta última. Cuando se requiere el uso de ambos fármacos en este tipo de pacientes es necesario monitorear los niveles de teofilina ^{8, 12}.

• RANITIDINA - WARFARINA.

Efecto adverso: incremento en el riesgo de sangrado.

Inició: retardado.

Severidad: moderada.

Mecanismo probable: disminución del metabolismo de la warfarina.

Documentación: excelente.

En los adultos, la ranitidina administrada concomitantemente con la warfarina inhibe el metabolismo hepático de la warfarina dentro de las dos primeras semanas, incrementándose los niveles de warfarina en un 27% o más. Este efecto desaparece 3 a 5 días después de suprimir la administración de ranitidina ^{8, 12}.

3.8 Aplicación Clínica.

Los inhibidores de los receptores H₂ de histamina son los fármacos de elección en el tratamiento de pacientes con úlcera duodenal, gástrica así como para el reflujo gastroesofágico.

La ranitidina ha demostrado tener una eficacia similar a la cimetidina, así como una menor incidencia de efectos adversos, lo que ha determinado que ésta sea el fármaco de elección en el tratamiento de la úlcera duodenal y el Síndrome Zollinger-Ellison.

- Reflujo Gastroesofágico (RGE).

El reflujo gastroesofágico (RGE) se define como el movimiento retrogrado del contenido gástrico del estómago hacia el esófago lo que puede llevar a condiciones clínicas sintomáticas e histológicas propias de la esofagitis por reflujo.

La esofagitis por reflujo se refiere a la inflamación del esófago consecuente a la acción nociva del material gástrico reflujado ¹³.

A. Fisiopatología.

En un principio se creía que el RGE estaba asociado con la presencia de hernia hiatal, concepto que tuvo que ser modificado al observarse que no todos los pacientes que presentaban esta última padecían de RGE.

Actualmente se sabe que los mecanismos por los cuales puede presentarse el RGE son tres ^{13, 14}:

1. Después de una relajación espontánea del esfínter bajo esofágico (EEB), la cual no esta asociada con la deglución. No se conoce el mecanismo exacto por el cual disminuye el tono del esfínter, pero la deglución, la distensión esofágica, el vómito, los eructos y las nauseas han demostrado causar relajación del EEB. El desarrollo del RGE posterior a la disminución del tono del esfínter depende de numerosos factores entre los que se incluyen el grado de relajación del esfínter, la eficacia del aclaramiento del esófago, la posición del paciente, el volumen gástrico y la presión intragástrica.

2. Posterior a un aumento transitorio en la presión intrabdominal (reflujo por estrés).
Un aumento en la presión intrabdominal puede superar un EEB débil y esto puede dar origen a reflujo.
3. El EEB puede estar atónico permitiendo así un reflujo libre.

Los síntomas y/o severidad del daño producido por el RGE dependen en parte de la duración del contacto entre el contenido gástrico y la mucosa esofágica. A su vez el tiempo de contacto depende de la velocidad con la cual el esófago elimina al material nocivo (aclaramiento), así como de la frecuencia del reflujo. El aclaramiento en el esófago se lleva a cabo a través de movimientos peristálticos, los cuales se inician en respuesta a la deglución (peristalsis primaria) y que se continúan como consecuencia de la distensión esofágica y por acción de los efectos de la gravedad (peristalsis secundaria). La deglución también contribuye al aclaramiento esofágico puesto que involucra un aumento en la secreción de saliva, material que posee propiedades amortiguantes en la superficie del esófago.

Otro factor que contribuye al desarrollo del RGE postprandial son los alimentos ricos en grasas, ya que estos disminuyen la velocidad del vaciamiento gástrico, así como la presión del EEB.

La esofagitis consecuente al RGE, es el resultado de la agresión a la mucosa del esófago por el material reflujado, el cual fundamentalmente es de naturaleza ácida, lo que conlleva a que dicha agresión dependa tanto de la composición del material que refluja como del volumen del mismo ¹⁵.

Se ha demostrado que la combinación de ácido, pepsina y sales biliares es potencialmente dañina en el epitelio esofágico ¹⁶.

B. Presentación Clínica.

El RGE al igual que la esofagitis se caracterizan por la presencia de agruras o pirosis, síntoma que generalmente se describe como una sensación de calor o ardor que puede irradiarse al cuello.

Otros síntomas que pueden presentarse son: regurgitación, disfagia, odinofagia y hemorragia, los cuales son menos específicos ya que pueden presentarse en otras enfermedades como lo son diverticulum esofágico, aclasia, obstrucción, espasmo esofágico e infecciones esofágicas y escleroderma. Por lo general la severidad de los síntomas no se relaciona con el grado de esofagitis, pero sí con la duración del reflujo.

El RGE puede dar lugar a muchas complicaciones severas entre las que se encuentran: ulceración esofágica, estrechamiento esofágico, perforación esofágica, alteraciones faríngeas/orales, asma, sangrado, anemia y esófago de Barrett.

C. Tratamiento.

Los esquemas farmacoterapéuticos empleados en el tratamiento del RGE tiene como objetivos:

1. Aliviar/eliminar los síntomas del paciente.
2. Disminuir la frecuencia y duración del reflujo.
3. Promover la cicatrización de la mucosa dañada.
4. Prevenir el desarrollo de complicaciones.

es decir, la terapéutica esta dirigida a favorecer el incremento de los mecanismos de defensa que intervienen en la prevención del reflujo y/o disminución de los factores agresivos que potencian el reflujo o el daño a la mucosa esofágica, de manera específica la terapia se enfoca a:

- a. Aumentar la presión del EEB.
- b. Aumentar el aclaramiento esofágico.
- c. Acelerar el vaciamiento gástrico.
- d. Proteger la mucosa del esófago.
- e. Disminuir la acidez del material reflujado.
- f. Disminuir el volumen de material gástrico disponible a ser reflujado.

El tratamiento inicial depende principalmente de la condición clínica del paciente, es decir del grado de esofagitis, presencia de complicaciones, etc.

La terapéutica utilizada puede resumirse de la siguiente manera:

FASE I:

- Elevación de la cabeza en la cama.
- Modificaciones en la dieta.
- Disminución o eliminación del hábito del tabaquismo.
- Evitar medicamentos ulcerogénicos.
- Utilización de antiácidos o ácido alginico.

FASE IIa.

- Antagonistas H₂ a dosis estándar.
- Agentes proquinéticos.
- Betanecol.
- Agentes protectores de la mucosa.

FASE IIb

- Antagonistas H₂ a dosis altas.
- Omeprazol.

FASE II

- Cirugía.

En lo referente a las modificaciones en la dieta, estas consisten en evitar aquellos alimentos que puedan disminuir la presión del esfínter esofágico bajo, como lo son las grasas, el chocolate, el alcohol, la pimienta, así como los alimentos que tengan un efecto irritante directo sobre la mucosa esofágica, es decir los alimentos condimentados, el jugo de naranja y tomate y el café. Otras recomendaciones relacionadas con la dieta se enfocan a disminuir el volumen gástrico, para lo cual se aconseja comer alimentos en porciones pequeñas y evitar la ingesta de estos antes de ir a dormir. En pacientes

obesos se recomienda el disminuir de peso corporal ya que se ha observado que de esta forma se disminuyen los síntomas (ver ANEXO 1).

- Enfermedad Ácido - Péptica (EAP).

El término enfermedad ácido - péptica, denomina a un grupo de padecimientos ulcerativos del tracto gastrointestinal superior (TGIS), los cuales requieren de la presencia del ácido y la pepsina para su formación. En este caso las úlceras se diferencian de las erosiones superficiales al considerarse su profundidad sobre la musculatura de la mucosa. De igual forma las úlceras de tipo crónico se distinguen de las agudas de acuerdo con su etiología, profundidad, presentación clínica y tendencia a recurrir ¹⁷.

Las úlceras gástricas y duodenales son las que se presentan con mayor frecuencia, aunque en ocasiones llegan a presentarse úlceras en el esófago distal, yeyuno o ileón.

La incidencia de este padecimiento varía de acuerdo con el tipo de úlcera (duodenal o gástrica), la edad, sexo y ubicación geográfica del paciente.

La úlcera duodenal generalmente se presenta entre los 25 a 55 años, con una incidencia pico a los 40 años; por otra parte la úlcera gástrica desarrolla entre los 55 a 65 años, es decir en pacientes adultos mayores, lo que muy probablemente obedece al empleo de medicamentos ulcerogénicos, los cuales se utilizan en el tratamiento de patologías crónicas.

A. Fisiopatología.

Tomando en consideración que fisiológicamente el estómago es el órgano encargado de la digestión de los alimentos, proceso que se lleva a cabo con intermedio del ácido y de la pepsina, es posible considerar que bajo condiciones normales la mucosa del tubo digestivo alto no sufre daño alguno relacionado con estas sustancias, o que pone de manifiesto la existencia de mecanismos protectores, en tanto que

cuando estos se alteran la mucosa queda expuesta a las acciones de estos agentes lo que se traduce en el desarrollo de erosiones y úlceras.

❖ Úlcera Duodenal (UD).

Se presenta con mayor frecuencia en la primera porción del duodeno (bulbo duodenal). Al parecer las causas relacionadas con su desarrollo involucran un aumento relativo o absoluto de la acidez duodenal, sin embargo en la mayoría de los casos este no guarda relación con la hipersecreción de ácido puesto que dos tercios de los pacientes muestran una tasa de secreción normal y solamente un tercio de ellos si presenta hipersecreción, la cual se atribuye a un aumento en el número de células parietales así como de las células productoras de pepsina. Con relación al aumento relativo del contenido ácido gástrico, este puede deberse a un vaciamiento gástrico acelerado o a una secreción duodenal de bicarbonato insuficiente, lo que implica el antes mencionado desequilibrio entre los factores agresivos y los mecanismos de defensa ^{15,17}.

❖ Úlcera Gástrica (UG).

Las UG de tipo benigno se pueden presentar en cualquier zona del estómago, pero por lo general se localizan en la curvatura menor del mismo, justo después de la unión entre el antro y la mucosa secretora de ácido. En vista de que se ha encontrado que los pacientes afectados de UG presentan una tasa normal o reducida en la secreción de ácido, se piensa que el desarrollo de este tipo de úlcera obedece a un defecto en la protección que normalmente brinda la mucosa gástrica, lo que permite la difusión retrograda de los iones hidrógeno. Otras causas implicadas en la patogénesis de la UG son los patrones anormales en la motilidad antro – píloro - duodeno ya que permiten que el contenido duodenal, el cual contiene sales biliares y enzimas pancreáticas refluje hacia el estómago, así mismo la disminución de la velocidad del vaciamiento gástrico aumenta el tiempo de exposición de la mucosa gástrica a la acción de la pepsina, el ácido y en su caso al contenido duodenal reflujado.

❖ *Helicobacter pylori* (*Campylobacter pylori*).

En vista de que los estudios realizados en la última década han demostrado una asociación entre la presencia de *H. pylori* y la EAP, la cual esta etiológicamente relacionada con el carácter recidivante de este padecimiento, actualmente el tratamiento de la misma incluye su erradicación mediante el uso de antibióticos y/o sales de bismuto, además de los antagonistas de los receptores H₂ de histamina ^{15, 18, 19}.

En la EAP, esta bacteria se encuentra presente en casi todos los pacientes con úlcera duodenal y en el 70% de los pacientes con úlcera gástrica ¹⁷.

El mecanismo exacto por el cual este microorganismo contribuye a al desarrollo de la úlcera, es aún desconocido.

❖ Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Entre las causas implicadas en la génesis de las úlceras gastroduodenales es el empleo prolongado y continuado de los AINEs, ya que este tipo de medicamentos tienen un efecto irritante directo sobre la mucosa gástrica además de que inhiben la biosíntesis de la prostaglandina E, involucrada en la producción de mucus. La consecuencia obvia en estos pacientes es el sangrado de la úlcera e incluso la perforación de la misma, situaciones que contribuyen a elevar la tasa de mortalidad y que a su vez incrementan las erogaciones institucionales por concepto de hospitalización ^{17, 19}.

El riesgo que los AINEs presentan para el desarrollo de la EAP aumenta cuando el paciente tiene historia de úlcera péptica, alcoholismo y además presenta el hábito del tabaquismo.

❖ Factores contribuyentes.

Existe evidencia epidemiológica de que el tabaquismo contribuye a la úlcera péptica, ya que aumenta el riesgo de su desarrollo y recurrencia. Se considera que el mecanismo de este efecto consiste en el incremento en la velocidad de vaciamiento gástrico, inhibición de la secreción de bicarbonato pancreático, promoción del reflujo duodenogástrico, así como la reducción en la producción de prostaglandinas mucosales.

Los factores psicológicos y el estrés, juegan un papel controversial en la génesis de la EAP, ya que no se ha demostrado clínicamente la relación causa - efecto de los mismos ^{17, 19}.

3. Presentación clínica.

Las pacientes afectadas por la EAP, presentan una variedad de síntomas los cuales son denominados en conjunto como dispepsia. Dentro de este grupo se incluyen la anorexia, el vómito, náusea, los eructos, inflamación abdominal, agruras y dolor epigástrico.

El dolor epigástrico es el síntoma clásico y el más frecuente en las úlceras duodenal y gástrica, generalmente este dolor se describe como un ardor, pero puede presentarse como un malestar leve, inflamación y retortijones.

Los síntomas pueden resumirse de la siguiente forma ¹⁷:

SÍNTOMA	ÚLCERA GÁSTRICA	ÚLCERA DUODENAL
DOLOR		
Epigástrico	++	+++
Frecuente	++	++
Irradiado a la espalda	+	+
Episódico (clusters)	0	++
Nocturno	++	+++
Aliviado con la comida	+	++
Aliviado por los antiácidos	+++	+++
ANOREXIA	++	+
PÉRDIDA DE PESO	++	+
NÁUSEA	+++	++
VÓMITO	+++	++
AGRURAS	0	++
ERUCTOS	++	++
INFLAMACIÓN	++	++
RECURRENCIA DE ÚLCERA	++	+++

+++ : PERSISTENTE ++ : FRECUENTE + : POCO FRECUENTE 0 : RARO

La severidad de los síntomas varía de paciente a paciente y en algunos de ellos estos pueden ser estacionales presentándose más frecuentemente en primavera u otoño, además de caracterizarse por periodos de exacerbación y recurrencia.

C. Tratamiento.

La farmacoterapia se enfoca principalmente al alivio del dolor, aceleración de la cicatrización y prevención de recurrencia de la úlcera y sus complicaciones, además de prevenir la presentación de complicaciones.

Dentro de las medidas higiénico - dietéticas se recomienda a los pacientes dejar de fumar o disminuir el número de cigarrillos consumidos por día; evitar medicamentos ulcerogénicos tales como la aspirina y otros AINEs sobre todo cuando la úlcera se encuentra en fase activa (sangrante); el consumo de alcohol debe ser eliminado o disminuído ya que este daña la mucosa gástrica; finalmente el manejo del estrés puede ser de gran ayuda para el paciente, ya que contribuye a disminuir la sintomatología (ver ANEXO 1).

- Úlcera por Estrés (UE).

Se denomina de esta forma a las úlceras que se desarrollan después de un periodo de estrés fisiológico severo. Generalmente son lesiones múltiples localizadas principalmente en el estómago y ocasionalmente en el duodeno.

Se clasifican de acuerdo a su profundidad en erosiones (daño superficial de la mucosa) y en úlceras (herida de mayor profundidad).

Este tipo de úlcera se encuentra más comúnmente en pacientes en estado de shock, o que han sufrido quemaduras extensas (>35% de la superficie corporal), sepsis o traumatismo severo; y en cualquier condición que involucre el aumento de la presión intracraneal.

Aquellas úlceras que se presentan habitualmente en la zona proximal del duodeno y están asociadas con quemaduras severas o traumatismos, se denominan clínicamente como úlceras de Curling. En tanto que las úlceras duodenales, gástricas y esofágicas que se presentan en pacientes con daño intracraneal o aumento de la presión intracraneal debido a intervenciones quirúrgicas o tumores a nivel cerebral, se

designan clínicamente como úlceras de Cushing, caracterizándose por mostrar una elevada incidencia de perforación ¹⁵.

A. Fisiopatología.

La génesis de este tipo de úlcera no se conoce con certeza, aunque se considera relacionada con una falta en el aporte de oxígeno. En el caso de las lesiones intracraneales, se piensa que la estimulación del centro vagal consecuente al aumento de la presión intracraneal provoca una hipersecreción de ácido gástrico común en estos pacientes.

B Tratamiento.

(ver ANEXO 2)

• Síndrome Zollinger - Ellison (SZE).

Este síndrome se caracteriza por una hipersecreción de ácido gástrico, la cual obedece a la presencia de un tumor productor de gastrina (gastrinoma), lo que ocasiona la formación de úlceras pépticas ¹⁵. Los gastrinomas pueden localizarse en el páncreas, en la región peripancreática o en las paredes del duodeno. Este tipo de tumores ocasionalmente pueden presentarse en otros sitios tales como son bazo, hígado o riñón.

A. Fisiopatología.

En el SZE, la producción ectópica de la gastrina se produce en el gastrinoma, y esta a su vez causa un aumento en la secreción de ácido gástrico en las células parietales. El efecto trófico de la gastrina conlleva un aumento en el número de células parietales, lo cual da como resultado un aumento en la secreción ácida, de esta forma el

mecanismo normal de retroalimentación por el cual la acidificación del antro inhibe la liberación de gastrina se pierde¹⁷.

3. Presentación clínica.

La manifestación clínica más frecuente del SZE son las ulceraciones pépticas (principalmente en el duodeno) recurrentes y severas, las cuales son acompañadas por dolor abdominal, aunque también se puede presentar el cuadro clínico característico de la esofagitis por reflujo (agruras) así como diarrea, además de las complicaciones propias de la úlcera péptica, es decir el sangrado y/o la perforación de la misma.

C. Tratamiento.

El tratamiento del SZE involucra el control de la secreción ácido gástrica mediante el uso de los antagonistas de los receptores H₂ de histamina, así como la extirpación quirúrgica total o parcial de la neoplasia. Generalmente cuando esta tumoración se extirpa en su totalidad el síndrome desaparece, sin embargo no es así en aquellos pacientes que presentan metástasis hepáticas, lo que finalmente determina menores expectativas de vida (ver ANEXO 1).

↳ Gastritis.

La gastritis se define de manera sencilla como la inflamación de la mucosa gástrica, la cual puede ser predominantemente aguda o crónica.

↳ Gastritis Aguda (GA).

La gastritis aguda es un proceso inflamatorio agudo de la mucosa gástrica, generalmente transitorio. La inflamación a su vez puede estar acompañada por proyección de la mucosa y en circunstancias más severas pérdida de la mucosa superficial, siendo esta última una causa importante de sangrado gastrointestinal.

A. Fisiopatología.

La patogénesis de la gastritis aguda no ha sido completamente elucidada, pero se encuentra asociada a ¹⁵:

- a. Uso crónico de AINEs.
- b. Consumo excesivo de alcohol (alcoholismo).
- c. Tabaquismo.
- d. Quimioterapia.
- e. Uremia.
- f. Infecciones sistémicas.
- g. Estrés severo.
- h. Isquemia y estado de shock.
- i. Intentos de suicidio (uso de ácidos o alcalis).
- j. Trauma mecánico (intubación nasogástrica).

Uno o más de estos factores están relacionados con la alteración de los mecanismos normales de defensa (producción de bicarbonato, mucus etc.), lo cual conlleva a una alteración en el equilibrio entre los factores protectores y agresivos.

B. Presentación clínica.

Dependiendo de la severidad del daño anatómico, la gastritis aguda puede cursar totalmente asintomática, o bien manifestarse clínicamente por dolor abdominal, náusea o vómito. Algunos pacientes presentan hematemesis y/o melena y en los casos más severos hemorragia, donde la pérdida de sangre podría ser fatal.

❖ Gastritis Crónica (GC).

Clínicamente se denomina gastritis crónica a los cambios inflamatorios crónicos de la mucosa gástrica, los cuales eventualmente dan origen a la atrofia de la mucosa

gástrica y a metaplasia epitelial, (en ausencia de erosiones gástricas), estos cambios epiteliales pueden evolucionar desarrollando carcinomas.

A. Fisiopatología.

La GC etiológicamente se ha asociado con la presencia de los siguientes factores:

- a. Infección crónica por *Helicobacter pylori*.
- b. Tóxicos: alcoholismo y tabaquismo.
- c. Alteraciones de tipo motor y/o mecánicas, incluyendo obstrucción y atonía gástrica.

B. Presentación clínica.

En este caso la sintomatología no es tan variada y generalmente se circunscribe a un cuadro clínico caracterizado por náusea, vómito y dolor epigástrico.

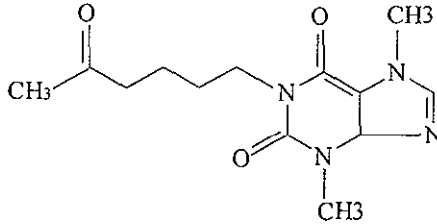
Al igual que la GA, la GC puede evolucionar desarrollando úlcera péptica e incluso carcinoma gástrico.

C. Tratamiento.

Por lo general la farmacoterapia se enfoca en la erradicación del *H. pylori*, ya que se sabe que este microorganismo es el agente causal en muchos casos de la gastritis, además de la utilización de los antagonistas de los receptores H₂ de histamina (ver ANEXO 1) ¹⁵.

PENTOXIFILINA

1.1 Propiedades Físicoquímicas.



Nombre químico: 3, 7 - Dimetil - 1 - (5 - oxohexil) xantina

Formula condensada: $C_{13} H_{18} N_4 O_3$.

Peso molecular: 278.3 g/mol.

Por lo que respecta a sus características físicas, es un polvo blanco cristalino de sabor amargo, soluble en agua (77 mg/mL a 25° C) y en alcohol (66 mg/mL a 22° C), y cuyo punto de fusión es de 105°C y siendo su pK_a es de 0.28^{4, 6, 8}.

1.2 Formas Farmacéuticas.

Comercialmente la pentoxifilina (Trental) esta disponible bajo las formas farmacéuticas de tabletas o grageas de liberación prolongada e inyectable, debiendo ser conservadas ambas presentaciones a temperatura ambiente y en un lugar seco^{4, 7}.

1.3 Farmacocinética.

No obstante que la pentoxifilina se absorbe en el tracto gastrointestinal de manera rápida y casi completa (95%), su biodisponibilidad en la forma inalterada es solamente del orden del 10 al 30% de la dosis administrada, lo que obedece fundamentalmente al hecho de que este fármaco sufre metabolismo de primer paso, proceso en el que se forma el metabolito activo 1-(3-carboxipropil)-3,7-dimetilxantina

IV), así como otros 3 metabolitos carentes de actividad farmacológica. Las concentraciones pico se alcanzan en 2 a 4 horas

Con respecto a la distribución de este medicamento, los estudios *in vitro*, muestran que el 45% de la dosis administrada de este medicamento se une a la membrana del eritrocito donde es biotransformada en el metabolito activo 1-(5-droxihexil)-3,7-dimetilxantina (MI), el cual también se une a la membrana del eritrocito (40%). Hasta el momento se desconoce si la pentoxifilina y/o sus metabolitos poseen o están desprovistos de la capacidad de cruzar la barrera placentaria ^{4,20}.

Llama la atención que el volumen de distribución de la pentoxifilina es de 168 a 176 L/kg, lo que nos hace pensar que muy probablemente este fármaco posea afinidad por algún tejido, desconociéndose hasta el momento cual pudiera ser este ⁸.

Por otro lado, en el aclaramiento de este compuesto, participan principalmente el hígado y la sangre, aunque también sucede en menor escala a nivel pulmonar.

Alrededor del 95% de la dosis oral administrada se excreta a través de la vía renal; a su vez del 50 al 80% de la cantidad excretada en la orina está representada por el metabolito MV y aproximadamente el 20% por metabolitos inactivos. Menos del 4% de la dosis se excreta en heces fecales y una menor cantidad en la leche materna.

Los tiempos de vida media de eliminación son: pentoxifilina 0.4 a 0.8 h, metabolito MI 0.83 h y metabolito MV 1 a 1.6 h ^{4,8}.

4.4 Propiedades Farmacológicas.

La pentoxifilina es una metilxantina, relacionada estructuralmente con la teobromina y farmacológicamente considerada como un agente hemorreológico, efecto que al parecer guarda relación con la reducción de la viscosidad sanguínea y el aumento de la flexibilidad del eritrocito.

Mecanismo de acción.

Hasta el momento no ha sido posible esclarecer el mecanismo de acción de este medicamento, sin embargo los estudios realizados han permitido las siguientes consideraciones ^{4, 20}:

- El aumento en la flexibilidad de los eritrocitos parece estar relacionado con la modulación de las reacciones de fosforilación/desfosforilación de las proteínas de membrana involucradas en el mantenimiento de la forma y flexibilidad del eritrocito.
- La reducción en la viscosidad sanguínea puede ser el resultado de un aumento en la actividad fibrinolítica, la cual podría obedecer a un incremento en la concentración plasmática del factor activador del plasminógeno y a la disminución en la actividad de la antiplasmina, lo que se traduce como una reducción en la concentración plasmática del fibrinógeno ²¹.
- La inhibición de la agregación plaquetaria se relaciona con la estimulación de la liberación de prostaciclina del tejido vascular.

5 Reacciones Adversas (RAs).

A través del tiempo, la pentoxifilina ha mostrado un patrón de reacciones adversas caracterizado por su gran incidencia de efectos que involucran tanto al sistema nervioso central como al tracto gastrointestinal, las cuales al no ser de naturaleza grave van propiciando su uso irracional. Sin embargo estas mismas en ocasiones resultan ser tan molestas que los pacientes se ven obligados a discontinuar su empleo (3% aproximadamente) ^{8, 4, 10}.

Es importante destacar el hecho de que las reacciones que afectan a los sistemas antes mencionados son de Tipo A, lo que conlleva implícitamente a la factibilidad de disminuir su riesgo ajustando la dosis.

Gastrointestinales.

Con base en su frecuencia estas reacciones se han incluido en dos categorías principales de acuerdo con la Clasificación de Frecuencias de Efectos Adversos Medicamentosos de la OMS (ver ANEXO 3):

- 1. Frecuentes: dispepsia (2.8%), náusea (2.2%) y vómito (1.2%)
- 2. Poco frecuentes: flatulencia, eructos e inflamación (0.6%), así mismo anorexia, constipación, colecistitis, xerostomía, disgeusia, sialorrea, cambios de peso corporal, dolor de garganta y sed (<1%).

Hoy por hoy se recomienda a los pacientes con historia de sangrado del tracto gastrointestinal hacer un empleo cauteloso de la pentoxifilina, lo anterior se basa en consideraciones relacionadas con su actividad farmacológica, ya que no se ha establecido completamente la asociación causal entre ambos.

• Sistema Nervioso Central.

Entre las reacciones más comunes se tiene al mareo (1.9%) y el dolor de cabeza, en tanto que las poco frecuentes son temblor (0.3%), malacia, ansiedad y confusión mental (<1%).

• Cardiovasculares.

El 0.3% de los pacientes que reciben pentoxifilina, en su presentación de tableta de liberación prolongada, han desarrollado angina o dolor de pecho. Además menos del 1% de los pacientes han desarrollado edema e hipotensión.

• Otras.

También se han reportado en forma poco frecuente leucopenia, visión borrosa, conjuntivitis, escotoma, epistaxis, laringitis, congestión nasal, disnea (<1%) y raramente rash, prurito, angioedema y urticaria (<0.1%).

6 Precauciones.

En vista de que las alteraciones en los mecanismos de eliminación de este medicamento son sumamente importantes para evitar su acumulación y en consecuencia la toxicidad del mismo, el empleo de este fármaco en pacientes afectados por insuficiencia renal o hepática requiere de una vigilancia médica estrecha, lo que permitirá ajustar la dosis en caso necesario ^{8, 4}.

Debido a que la pentoxifilina altera la agregación plaquetaria, aquellos pacientes que presentan cualquier condición clínica con riesgo de sangrado o sangrado activo, deberán ser vigilados continuamente para así evitar que se presenten complicaciones ²⁰.

7 Interacciones Farmacológicas.

Hasta el momento los datos disponibles en la literatura a este respecto, no indican la existencia de interacciones farmacológicas que sean clínicamente significativas para la pentoxifilina.

8 Aplicación clínica.

La pentoxifilina es utilizada en el tratamiento sintomático de la claudicación intermitente la cual está asociada con la enfermedad vascular periférica. La mejoría en movilidad de las extremidades y el alivio de los síntomas de la enfermedad, no emplazan al tratamiento instituido, en el cual se incluye el suprimir el hábito del baquismo, la disminución del peso corporal, el ejercicio e incluso la intervención quirúrgica para remover arterias ocluidas, cuando el caso lo amerite ^{22, 23}.

Arterioesclerosis obliterans (AEO).

Dentro de las enfermedades arteriales periféricas, se encuentra la arterioesclerosis obliterans, la cual es una enfermedad vascular de tipo obstructivo que involucra a las arterias de grande y mediano calibre de las extremidades, especialmente a la iliofemoral y la poplítea, así como también a la arteria tibial posterior del tobillo y la arco-arterial. Este padecimiento es denominado también como una enfermedad segmental ya que solo se presenta en una zona determinada de la arteria.

La AEO afecta principalmente a los hombres, cuyas edades fluctúan entre los 50 y 70 años, siendo su frecuencia del 5%. En las mujeres la AEO es un padecimiento poco frecuente (0.07%), cuyo desarrollo habitualmente se presenta en forma posterior a los 60 años^{22, 24}.

Entre los factores de riesgo asociados con el desarrollo de esta patología, se considera que los más significativos son:

- la hipercolesterolemia
- el tabaquismo
- la hipertensión arterial
- la Diabetes mellitus

Es importante destacar que la Diabetes mellitus es considerada como el factor de riesgo más importante puesto que los pacientes afectados por esta patología sufren desarreglos en el metabolismo de los lípidos, este hecho a su vez condiciona que el colesterol se deposite en la capa íntima de las paredes arteriales formando ateromas, las cuales al aumentar de tamaño pueden llegar a obstruir la luz del vaso sanguíneo, dando lugar a la arterioesclerosis obliterans, lo que explica que la frecuencia de este último padecimiento sea 11 veces mayor en los pacientes diabéticos en comparación con los no diabéticos^{24, 25}.

A. Fisiopatología.

La lesión inicial en la AEO, se localiza en la capa íntima arterial, la cual se engrosa progresivamente dando como resultado final la oclusión de dicha arteria, lo que conlleva

la obstrucción del flujo sanguíneo y por ende a isquemia en los tejidos irrigados por la arteria obstruida. Dicha isquemia es proporcional a:

- a. El límite proximal del proceso oclusivo.
- b. La evidencia de vasos sanguíneos colaterales.
- c. La rapidez en el desarrollo de la oclusión.

Así mismo es importante mencionar que la obstrucción de las grandes arterias, provoca que el flujo y la presión sanguínea disminuya en las pequeñas arterias distales a la oclusión, hecho que da origen a que los componentes celulares de la sangre entren en contacto con las paredes de los vasos sanguíneos (endotelio), además la concentración de los factores de coagulación se ve aumentada al estar disminuido el flujo de la sangre, así mismo el proceso de inhibición de los factores de coagulación se retrasa, todo esto en conjunto favorece la formación de trombos ²⁵.

Finalmente la falta de irrigación sanguínea da como resultado una mala oxigenación al tejido alimentado por estas arterias, lo que conlleva a la presencia de gangrena en la zona afectada.

Otra característica de este tipo de padecimientos es que en muchas ocasiones se encuentran asociados con un incremento en la viscosidad sanguínea, hipofibrinogenemia y un valor de hematocrito relativamente alto ^{22, 26}.

i. Presentación clínica.

El cuadro clínico de esta enfermedad desarrolla gradualmente, siendo el síntoma más común la claudicación intermitente, descrita esta como la presencia de dolor, calambres, debilidad o entumecimiento muscular, desarrollando estos únicamente durante el ejercicio.

La claudicación intermitente es el resultado de una irrigación sanguínea inadecuada a los músculos en movimiento, lo que determina que la distancia recorrida sin dolor sea dependiente de la extensión y severidad de la oclusión. Por lo general dicha oclusión es unilateral pero con el paso del tiempo se vuelve bilateral.

En etapas avanzadas de este padecimiento, el dolor, las parestesias y el entumecimiento no solo aparecen durante el ejercicio, sino también en el reposo, síntomas que son el resultado de una isquemia más severa debido a oclusiones múltiples en los vasos sanguíneos colaterales. Por lo general cuando se alcanza esta etapa las ulceraciones así como la gangrena son comunes ^{22, 25}.

C. Tratamiento.

La terapia instituida para el tratamiento de la AEO tiene como objetivos principales ^{22, 27, 28}:

- a. Detener el avance de la enfermedad.
- b. Mejorar el flujo sanguíneo.
- c. Aliviar el dolor.
- d. Prevenir y tratar las úlceras y la gangrena.

Para lograr la adecuación del flujo sanguíneo, la terapéutica utilizada se divide en dos principales grupos:

Quirúrgicos

- a. Cirugía arterial: para pacientes con síntomas severos y discapacidad.
- b. Angioplastia: se utiliza principalmente cuando están involucradas grandes arterias o cuando pequeñas arterias se encuentran ocluidas completamente.

No quirúrgicos

- a. Aumento del flujo colateral: aplicación de calor, eliminación de factores vasoconstrictores tales como fármacos, tabaco o el frío.
- b. Tratamiento farmacológico.

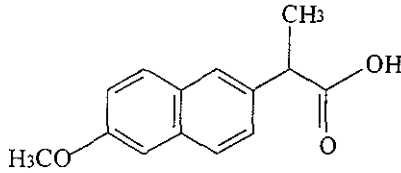
Por lo que respecta a este último punto, se utilizan distintos medicamentos, entre los que se encuentra la pentoxifilina ^{29, 30}. Este fármaco ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la AEO, pero es importante mencionar que la mayor efectividad se logra en aquellos pacientes que poseen las siguientes características ^{8, 31}:

- a. Claudicación intermitente por más de un año.
- b. Realización de un programa de ejercicio adecuado.
- c. Eliminación de otros factores de riesgo.

El esquema posológico de pentoxifilina, utilizado para el alivio sintomático de la claudicación intermitente es 400 mg cada 8 horas, el intervalo de administración puede cambiarse a cada 12 horas en caso de que el paciente presente alguna reacción adversa a este medicamento. La pentoxifilina puede ser de mayor utilidad en aquellos pacientes en los cuales un aumento en la distancia a recorrer marque la diferencia entre permanecer confinado a su hogar o llevar una vida independiente ^{4, 8, 22, 25} (ver ANEXO).

NAPROXEN

1 Propiedades Físicoquímicas.



Nombre químico: Ácido (S)- 2 - [(6 - metoxi) 2 - naftil] propiónico

Formula condensada: $C_{14}H_{14}O_3$

Peso molecular: 230.3 g/mol

El naproxen es un analgésico antiinflamatorio no esterooidal (AINE), derivado del ácido propiónico, el cual puede ser obtenido en forma de ácido o como sal sódica siendo sus características físicas las siguientes ^{8, 4, 6, 5;}

NAPROXEN	NAPROXEN SÓDICO
Polvo cristalino	Polvo cristalino
Color blanco o incoloro	Color blanco a blanco nacarado
Insoluble en agua	Soluble en agua
Soluble en:	Soluble en:
Etanol (1:25)	Agua y metanol
Cloroformo (1:15)	Ligeramente soluble en etanol
Eter (1:40)	Muy ligeramente soluble en acetona
Metanol (1:20)	Insoluble en cloroformo

El pKa aparente del naproxen es de 4.15

5.2 Formas Farmacéuticas.

A la venta al público el naproxen (Flanax, Naxen) está disponible bajo las formas farmacéuticas de tabletas, tabletas con capa entérica y suspensión, presentaciones que deben ser conservadas a temperatura ambiente ⁷.

5.3 Farmacocinética.

El naproxen se absorbe completamente en el tracto gastrointestinal, absorbiéndose más rápidamente la sal sódica en comparación con la forma ácida. La biodisponibilidad oral de este fármaco es del 95% de la dosis administrada, alcanzándose una concentración pico en 2 a 4 horas ^{4,5}.

A dosis terapéuticas este compuesto se une en más del 99% a las proteínas plasmáticas, así mismo posee la capacidad de cruzar la barrera placentaria, además de distribuirse rápidamente en el líquido sinovial. Su volumen de distribución es de 0.16 L/kg.

Por lo que respecta a su metabolismo, cerca del 30% de la dosis administrada de naproxen es metabolizada en el hígado, formándose de esta manera el metabolito inactivo naproxen 6-desmetilado ^{8,4}.

En cuanto a su eliminación, aproximadamente el 95% de la dosis se elimina por la vía renal, encontrándose las siguientes proporciones: naproxen inalterado, menos del 1%; metabolito naproxen 6-desmetilado, menos del 1% y conjugados glucorónidos, del 66 al 95%. Una pequeña cantidad (menos del 5%) del fármaco se excreta en heces y cerca del 1% en leche materna.

El tiempo de vida media de eliminación de este compuesto es de 12 a 15 h, mientras que la de sus metabolitos es menor de 12 h ^{8,4,5}.

5.4 Propiedades Farmacológicas.

● Mecanismo de acción

El naproxen al igual que otros AINEs, posee actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. El mecanismo exacto por el cual se llevan a cabo estas acciones no se conoce aún, pero parece estar relacionado con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, inhibiendo la actividad de la ciclooxigenasa, enzima que cataliza la formación de los precursores de las prostaglandinas (endoperóxidos) a partir del ácido araquidónico^{8,4}.

5.5 Reacciones Adversas.

Al igual que otros AINEs, el naproxen presenta en forma frecuente reacciones adversas gastrointestinales, las cuales se relacionan con dos hechos importantes:

1. Su mecanismo de acción, el cual involucra una inhibición en la síntesis de las prostaglandinas (PGs).
2. La naturaleza ácida del medicamento.

El primero de estos factores es el más relevante, puesto que la inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas involucra a la PGE₂ y PGI₂, cuya actividad biológica esta relacionada con la formación de mucus, considerado como uno de los factores protectores de la mucosa gástrica, y por ende cuando esta secreción se torna insuficiente, dicha mucosa queda expuesta a la acción irritante del naproxen, además de permitir la difusión retrograda de los iones hidrógeno, lo que se traduce en irritación, ulceración e incluso sangrado de este territorio^{8, 4, 5, 32, 33}.

A continuación se hace una breve revisión de las reacciones adversas más frecuentemente asociadas con la administración del naproxen, cuya selección está basada en La Clasificación de Frecuencias de Efectos Adversos Medicamentosos emitidos por la Organización Mundial de la Salud (ver ANEXO 3).

Gastrointestinales.

Como ya se mencionó con anterioridad, las reacciones adversas en las que se ha aplicado al naproxen en un número mayor de reportes son aquellas que afectan al tracto gastrointestinal contándose, entre ellas: constipación, agruras, dolor abdominal y náusea (3 a 9%); dispepsia, diarrea y estomatitis (<3%); en forma menos frecuente se ha presentado esofagitis (aprox. 1%) y raramente colitis.

La úlcera, el sangrado y la perforación de la mucosa del tracto gastrointestinal son las reacciones más severas que pueden desarrollarse con el uso del naproxen, sobretodo cuando se emplea crónicamente.

Cardiovasculares.

La inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas, influye a nivel renal, provocando un aumento en la retención de sodio, además de una disminución importante en la tasa de filtración glomerular lo que se asocia con el desarrollo frecuente de edema (3 a 9%) en los pacientes que la reciben de manera crónica, en tanto que la insuficiencia cardíaca congestiva se presenta con una frecuencia menor (<1%).

Sistema nervioso central.

Entre las reacciones adversas del naproxen que han involucrado a este sistema se encuentran: cefalea, mareo y somnolencia (3 a 9%) así como también delirio y vértigo (<3%). Hasta el momento no ha sido posible dilucidar el mecanismo de estas reacciones adversas, salvo en el caso de la cefalea, la cual puede obedecer a cambios en el volumen intravascular y extravascular dentro del compartimiento intracraneal. Así mismo es importante mencionar que se ha observado una frecuencia mayor de estas mismas reacciones adversas con la administración de indometacina o aspirina con relación al naproxen.

- Hepáticas.

Se ha observado que más del 50% de los pacientes que reciben naproxen muestran elevaciones generalmente transitorias en los niveles de TGO y TGP, los cuales pueden exceder hasta tres veces el límite normal superior (<1%). No obstante el desconocimiento que se tiene acerca del mecanismo de este efecto, el cuadro clínico que se observa en estos pacientes es sugerente de una reacción de naturaleza inmunológica (hipersensibilidad).

- Dermatológicas.

A nivel cutáneo las reacciones adversas más frecuentes asociadas con el naproxen son: equimosis, erupciones cutáneas y prurito (3 a 9%). Raramente se han reportado: sudoración, púrpura, alopecia y dermatitis fotosensible.

- Otras.

En este rubro se han incluido a las alteraciones visuales (1 a 3%), el tinitus (3 a 9%), la pérdida de la capacidad auditiva (rara) y la nefrotoxicidad.

5.6 Precauciones.

- Con base en lo anteriormente mencionado, se recomienda que los pacientes que empleen crónicamente AINEs o que presenten antecedentes de padecimientos gastrointestinales (úlceras y/o sangrado), los utilicen con precaución y bajo un estricto control médico, toda vez que ha sido evaluada la relación riesgo - beneficio para el paciente.
- Debido a que este medicamento puede dar lugar a alteraciones hepáticas, es importante realizar periódicamente pruebas de funcionamiento hepático durante el tratamiento con naproxen.

5.7 Interacciones Farmacológicas.

Hasta el momento, no existen reportes en la literatura que indiquen la existencia de interacciones farmacológicas que sean clínicamente significativas.

5.8 Aplicación Clínica.

El empleo de este fármaco en el tratamiento de la artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante y osteoartritis, obedece a su actividad tanto analgésica como antiinflamatoria.

- Artritis Reumatoide (AR).

La artritis reumatoide es una enfermedad sistémica de naturaleza crónica que afecta principalmente a las articulaciones diartroidales y que a menudo involucra también a otros órganos entre ellos, el corazón, músculo y los pulmones.

Las estadísticas muestran que entre el 1 y 3% de la población mundial sufre este padecimiento, el cual generalmente se inicia entre la cuarta y sexta década de la vida (70%), siendo mayor su frecuencia en el sexo femenino con relación al masculino^{34, 35, 36}.

A. Fisiopatología.

No obstante los esfuerzos realizados por un gran número de investigadores para conocer la etiología de esta enfermedad, hasta el momento no ha sido posible establecer de manera concluyente los mecanismos implicados en la génesis de este padecimiento.

Actualmente la información relacionada con la artritis reumatoide permite considerar que esta es desencadenada por la exposición de un huésped inmunogenéticamente susceptible a un antígeno artritogénico, el cual activa a los

linfocitos T CD4⁺ (helper), lo que da lugar a una respuesta autoinmune que aunada a la liberación local de mediadores de la inflamación y las citocinas, se traduce finalmente en la destrucción de la articulación ³⁵. En resumen, la patogénesis de esta enfermedad involucra:

- Susceptibilidad genética.
- Un antígeno exógeno primario (agente microbiano).
- Una reacción autoinmune dirigida a los componentes articulares (autoinmunidad).
- Liberación de mediadores involucrados en el daño articular.

3. Presentación Clínica.

El inicio de esta patología es sumamente variable, sin embargo en la mayoría de los pacientes el dolor o la rigidez articular desarrollan de manera insidiosa durante varias semanas, acompañándose de malestar general, fatiga, debilidad, pérdida del apetito y en ocasiones fiebre (febrícula).

En tanto que el inicio agudo del padecimiento, el cual solamente se presenta en el 20% de los pacientes (aproximadamente), se caracteriza por el desarrollo en pocos días de: fiebre, poliartritis, depresión, ansiedad, fatiga y anorexia ^{34, 35, 36, 37}.

Por lo que respecta a su evolución, ésta puede ser rápida o lenta aunque habitualmente es de uno a varios años y generalmente el daño articular más severo se observa entre los cuatro y cinco años. Es importante destacar que alrededor del 20% de los pacientes disfrutan de períodos de remisión parcial o completa, aunque inevitablemente los síntomas se volverán a presentar involucrando ahora a las articulaciones que no habían sido afectadas anteriormente. Las manifestaciones clínicas de esta patología se dividen en dos grandes categorías ³⁴:

a. Articulares

Las articulaciones de las manos, muñecas, pies, codos, hombros, rodillas y tobillos son las más frecuentemente afectadas.

Comúnmente los pacientes refieren rigidez matinal de las articulaciones, cuya duración generalmente se correlaciona directamente con la actividad del proceso inflamatorio. Así mismo durante la fase aguda el individuo afectado puede manifestar dolor, hinchazón y debilidad articular. Por lo que respecta a la fase crónica, conforme transcurre el tiempo, el paciente puede presentar subluxación, inestabilidad articular y atrofia muscular. Ahora bien, la pérdida de la movilidad en la articulación está relacionada con una tenosinovitis de los tendones flexores de la misma.

Finalmente la inflamación crónica de las articulaciones puede dar lugar a su deformación.

b. Extra-Articulares

Las manifestaciones sistémicas son comunes en la artritis reumatoide y estas incluyen:

- **Nódulos reumatoides:** solamente se presentan en el 20% de los pacientes, con frecuencia se localizan en la superficie extensora del codo aunque también se pueden encontrar en los pies y en áreas sometidas a presión.
- **Vasculitis:** es el resultado de la invasión de las paredes vasculares por las células inflamatorias, lo que conlleva la obliteración del vaso sanguíneo y posteriormente al infarto en el tejido distal al área involucrada, es decir, desarrolla una tromboflebitis. Es importante mencionar que la vasculitis afecta más frecuentemente a los vasos sanguíneos de pequeño calibre y raramente a los de gran calibre (arterias y venas).
- **Complicaciones cardíacas:** la más común es una afección pericárdica, aunque en raras ocasiones se ha podido observar el desarrollo de nódulos reumatoides en el miocardio o las válvulas cardíacas, así como vasculitis en las arterias coronarias.

- Complicaciones pulmonares: en ocasiones se llegan a encontrar nódulos intrapulmonares los cuales pueden infectarse y formar cavidades o romperse hacia el espacio pleural y producir neumotórax.
- Complicaciones oculares: estas incluyen queratoconjuntivitis e inflamación de la esclera, episclera así como la córnea. La atrofia de los conductos lagrimales generalmente se manifiesta como resequedad ocular y comezón.

C. Tratamiento.

El tratamiento de la artritis reumatoide persigue como objetivo principal la preservación del estado funcional articular, lo que obviamente redundará en una mejor calidad de vida del paciente ^{34, 36}.

Para alcanzar la finalidad antes mencionada, el tratamiento de la AR es de dos tipos:

1. No farmacológico. Enfocado a suprimir el estrés en las articulaciones inflamadas, así como también prevenir la destrucción de las mismas. Entre las medidas empleadas con esta finalidad se tienen: el descanso, la terapia física, la reducción del peso corporal y la cirugía, esta última reservada para aquellos casos donde el daño articular impide al paciente de manera importante realizar las actividades cotidianas.
2. Farmacológico. Como terapia inicial se utilizan los AINEs, grupo al cual pertenece el naproxen y cuya utilidad yace fundamentalmente en sus propiedades antiinflamatorias y analgésicas (ver ANEXO 5).

- Artritis Reumatoide Juvenil (ARJ).

La artritis reumatoide juvenil es una forma crónica de artritis que se inicia en la niñez, generalmente antes de los 16 años. Dentro de esta patología se han identificado

es subgrupos, los cuales presentan diferencias significativas en sus manifestaciones clínicas^{36, 37}. Estos subgrupos son:

. Inicio sistémico (20% de los casos).

El desarrollo de la ARJ en este subgrupo se caracteriza por iniciarse proximadamente a los cinco años de edad. Las manifestaciones clínicas que lo caracterizan son:

- Fiebre diaria en picos.
- Rash maculopapular o macular no prurítico transitorio, que aparece generalmente en el tórax.
- Linfadenopatía y hepatoesplenomegalia.
- Pericarditis, neumonitis y pleuritis, raramente.

Este tipo de manifestaciones sistémicas son autolimitadas y únicamente el 10% de los pacientes llegan a presentar poliartritis crónica y deformaciones articulares.

. Inicio poliarticular (40% de los casos).

Esta variedad de ARJ afecta más frecuentemente a los individuos del sexo femenino, cuyas edades fluctúan alrededor de los dos años. El inicio del padecimiento es insidioso generalmente involucra las articulaciones de manos y pies.

. Inicio pauciarticular, menos de 5 articulaciones afectadas (40% de los casos).

Generalmente inicia entre los dos y cuatro años de edad. Cabe destacar el hecho de que en este subgrupo se presentan características diferenciales en su evolución dependientes del sexo, tales como son:

- . El riesgo incrementado de iridociditis en las mujeres, padecimiento que puede causar ceguera.
- . Y en los hombres la compatibilidad de la patología con las espondiloartropatías, consideración derivada de la gran dificultad que existe para diferenciar a estas últimas del inicio pauciarticular de la ARJ.

Por lo que respecta a la etiología de la ARJ, esta es similar a la de la artritis reumatoide.

Finalmente el tratamiento de artritis reumatoide juvenil se enfoca principalmente al alivio del dolor y a la conservación del funcionamiento articular. Entre los fármacos utilizados para el tratamiento de esta patología esta el naproxen (ver ANEXO 5).

► Espondilitis Anquilosante (EA).

La espondilitis anquilosante es una enfermedad inflamatoria crónica progresiva de etiología aun desconocida, la cual da como resultado la fusión de las articulaciones sacroilíacas y por ende la inmovilidad de las mismas. Esta patología afecta principalmente a los pacientes del sexo masculino en la tercera década de la vida.

Destacan entre sus síntomas la rigidez y el dolor en la parte baja de la espalda aunque este último de los síntomas también puede percibirse en las caderas, hombros y glúteos. Estas molestias disminuyen generalmente con la actividad física.

Al aumentar la severidad del cuadro clínico se adicionan a la sintomatología fatiga, fiebre y pérdida de peso ^{34, 35}.

Hasta el momento, no se cuenta con un tratamiento efectivo para esta patología, motivo por el cual el objetivo fundamental del manejo farmacológico es el alivio del dolor. Con esta finalidad se utilizan diferentes fármacos, siendo los AINEs considerados los medicamentos de primera elección al inicio de la enfermedad, entre ellos, el naproxen (ver ANEXO 5).

► Osteoartritis (OA).

Entre las enfermedades articulares que afectan a los individuos de la tercera edad, la osteoartritis es la más frecuente.

El término osteoartritis se refiere a una enfermedad inflamatoria intrínseca del cartílago, caracterizada por alteraciones bioquímicas y metabólicas del mismo, que dan como resultado su destrucción progresiva ³⁸.

A. Fisiopatología.

Con base en los cambios dinámicos que se presentan en las articulaciones, la OA se divide en dos grandes categorías, cuyas características son ^{38, 35}:

- a. Primaria. Es la más común y se caracteriza por presentar un inicio insidioso, además de ser generalmente de tipo oligoarticular (afecta menos de cinco articulaciones).
- b. Secundaria. Se caracteriza por ser poliarticular (afecta más de cinco articulaciones) y por desarrollarse más frecuentemente en aquellos pacientes que tienen alguno (s) de los siguientes factores de riesgo: traumatismos previos o repetidos en articulaciones, deformidades congénitas articulares, así como también padecimientos sistémicos preexistentes (*Diabetes mellitus*, hiperparatiroidismo, obesidad, enfermedad de Wilson, entre otros).

Con relación a los cambios fisiopatológicos que se presentan en la OA estos se dividen en dos categorías ³⁸:

- Bioquímicos: consisten en el aumento del contenido de agua, la reducción de proteoglicanos, así como la disminución de los agregados de proteoglicanos en el cartílago, lo que da como resultado alteraciones en los mecanismos de autoreparación del mismo.
- Patológicos: ocurren de manera simultánea con los cambios bioquímicos, tanto en la OA primaria como en la secundaria, siendo estos:
 - Aumento inicial del cartílago articular, lo que refleja un daño en la red de colágena y una elevación en el contenido de agua.
 - Inflamación moderada del recubrimiento de la articulación sinovial.
 - Microfracturas del hueso subcondral, probablemente asociadas con la fibrilación articular (ruptura del cartílago no calcificado), consecuente a los cambios bioquímicos antes mencionados.

- Ruptura horizontal, secundaria a la fibrilación del cartilago, que va de la capa calcificada a la no calcificada.
- Reducción del tamaño del cartilago y erosión del mismo, lo que se traduce en una exposición focal del cartilago calcificado y del hueso subyacente, como resultado de un daño opresivo o del desgaste abrasivo que se presenta.

Todos estos cambios patológicos dan como resultado que el hueso pierda de manera importante su resistencia como material de soporte.

Por lo que respecta a la cápsula y al sinovium articular, estos muestran una variedad de cambios patológicos secundarios a la OA, siendo el más importante la inflamación, la cual es resultado de la liberación de prostaglandinas que son secretadas por los condrocitos.

B. Presentación Clínica.

Al inicio de este padecimiento, el paciente refiere dolor al mover la (s) articulación (es) afectada (s), mismo que disminuye con el reposo, lo que no sucede en las etapas tardías, puesto que el dolor persiste aún en el reposo ^{38, 35}.

Las articulaciones más comúnmente afectadas son:

- caderas.
- rodillas.
- vertebras cervicales.
- vertebras lumbares.
- interfalangeales proximales y distales de los dedos de las manos.
- primera carpometacarpal del pie.
- primera tarsometatarsal del pie.

Aunado al dolor, y conforme progresa esta patología el paciente puede sufrir rigidez, crepitación, deformidad y limitación de la movilidad de la articulación.

Tratamiento.

El éxito en el manejo terapéutico, depende de lo acertado del diagnóstico en lo referente a la severidad y al número de articulaciones involucradas. La terapia tiene como objetivos:

- Educar al paciente, parientes y cuidadores.
- Disminuir el dolor y la rigidez articular.
- Preservar la movilidad y el funcionamiento de la articulación, limitando así el progreso de la enfermedad.

Para lograr todos estos objetivos, el tratamiento debe ser establecido tomando en consideración las características de cada paciente (terapia individualizada), en general este tratamiento incluye:

- Educación al paciente.
- Dieta.
- Terapia física.
- Terapia farmacológica.
- Terapia ocupacional.
- Cirugía.

Con respecto a la terapia farmacológica, esta se enfoca al alivio sintomático del dolor y la inflamación, siendo la aspirina y el acetaminofen los fármacos de primera elección³⁹, en la fase inicial de padecimiento, ya que ambos poseen actividad analgésica, aunque el primero de ellos refiere adicionalmente efectos antiinflamatorios, pero desafortunadamente las reacciones adversas a que da lugar limitan su empleo crónico.

Al evolucionar esta patología se hace necesario emplear antiinflamatorios más eficaces, motivo por el cual los AINEs pasan a ser los fármacos de elección, estando el naproxen entre ellos (ver ANEXO 5).

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio de revisión de la utilización de la ranitidina, la pentoxifilina y el naproxen (tabletas) de tipo cualitativo, prospectivo y con duración de un día, abarcando los turnos matutino y vespertino en cada uno de los servicios hospitalarios con que cuenta el HGR No. 25 del IMSS.

6.1 Población objeto del estudio.

Todos aquellos pacientes atendidos en los servicios de hospitalización, consulta externa y urgencias de este centro hospitalario, y que incluyeron en su esquema farmacoterapéutico a los medicamentos antes mencionados.

- Criterios de inclusión.

Todos aquellos pacientes que se encontraban hospitalizados el día 9 de abril o que fueron atendidos en el servicio de urgencias el día 24 de abril, así como también aquellos recibidos en la consulta externa el 21 de mayo del año de 1998 y que incluyeron en su esquema posológico alguno de los siguientes medicamentos:

- Ranitidina tabletas (clave 1233)
- Pentoxifilina tabletas (clave 5101)
- Naproxen tabletas (clave 3407)

- Criterios de exclusión.

Pacientes cuyos expedientes clínicos no incluyeron los medicamentos objeto de este estudio en su esquema posológico.

RESULTADOS

1.1 Resultados.

Tomando como punto de partida que el HGR No. 25 cuenta con 311 camas censables y 150 no censables, se encontró que la ocupación de estas camas en las fechas en las que se realizó el estudio fue del 78.8% para las primeras y 18.8% para las segundas. A su vez los medicamentos objeto de este estudio estuvieron incluidos en el esquema posológico del 18.4% de los pacientes que ocupaban las camas censables y en el 37.5% de aquellos que ocupaban las camas no censables. Así mismo, en el área de consulta externa de este mismo nosocomio, los medicamentos antes mencionados estuvieron contenidos en el 11.8% (52/440) de las recetas surtidas también en la fecha en que se llevó a cabo el estudio.

La población objeto del estudio quedó conformada por 109 pacientes, cabe mencionar que con la finalidad de no modificar la población objeto del estudio, se consideraron en forma separada las administraciones concomitantes de estos medicamentos, las cuales no son interacciones farmacológicas, o sea que no representan ni ventajas terapéuticas ni interacciones farmacológicas adversas. Los fármacos que se administraron concurrentemente fueron Ranitidina - Pentoxifilina, Ranitidina - Naproxen y Pentoxifilina - Naproxen (ver tabla y gráfica No. 1).

Al revisar los resultados obtenidos y comparar el consumo de los medicamentos en estudio, se observa que el medicamento mayormente empleado fue la ranitidina, sin que haya existido diferencia significativa en la frecuencia de su utilización entre los sexos femenino y masculino, 27.6 y 25.7% respectivamente (gráfica No. 2A). La pentoxifilina ocupó el segundo lugar en importancia, destacando el hecho de que fue administrada a un mayor número de sujetos del sexo masculino, 14.7% (gráfica No. 2B), finalmente el naproxen ocupó el tercer lugar en importancia y al igual que en el caso de la ranitidina no existió diferencia significativa de su utilización entre los pacientes del sexo masculino y femenino, 9.2 y 6.4% respectivamente (gráfica No. 2C).

Por lo que respecta a las administraciones concomitantes de medicamentos, su empleo fue mínimo, observándose que las administraciones concurrentes de Ranitidina - Pentoxifilina y Ranitidina - Naproxen, se utilizaron únicamente en pacientes del sexo femenino, 2.7 y 1.8% respectivamente (gráfica No. 2D y 2E), en tanto que Pentoxifilina - Naproxen se empleó en un mayor número de pacientes del sexo masculino, 5.5% (gráfica No. 2F).

De manera general los medicamentos objeto de este estudio se utilizaron con mayor frecuencia en pacientes del sexo masculino en comparación con los del sexo femenino y así mismo estuvieron incluidos en los esquemas posológicos de los adultos mayores y de los ancianos (ver tabla No. 2).

Entre los padecimientos motivo de atención médica relacionados con el empleo de estos medicamentos se encontró que:

1. La ranitidina se incluyó más frecuentemente en la farmacoterapia empleada en el tratamiento de los trastornos gastrointestinales (9.9%) y en el de los padecimientos endocrinos (7.4%) y cardiovasculares (6.4%), siendo estos últimos la segunda y tercera causa de empleo (ver tabla y gráfica No. 3A).
2. La pentoxifilina estuvo incluida con mayor frecuencia (8.3%) en los esquemas posológicos de los pacientes afectados por padecimientos de tipo endocrino (ver tabla y gráfica No. 3B).
3. El naproxen se prescribió frecuentemente a pacientes post-quirúrgicos (4.6%) que habían sido sometidos a safenectomías y amputaciones (ver tabla y gráfica 3C).
4. Las administraciones concomitantes de los fármacos se utilizaron en el tratamiento farmacológico de padecimientos diversos, destacando el hecho de que los pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente (3.7%) recibieron más frecuentemente Pentoxifilina - Naproxen (ver tablas No. 3 D, E y F).

De manera global la utilización de estos medicamentos en la población objeto de este estudio formaron parte de la farmacoterapia empleada en el tratamiento de padecimientos de tipo endocrino (20.3%), destacando entre estos la *Diabetes mellitus* y sus complicaciones (20.3%), en segundo término se encuentran las afecciones

cardiovasculares (11.9%), así como las intervenciones quirúrgicas (11.9%) y finalmente en los trastornos gastrointestinales (11.0%). El restante 55.9% comprende enfermedades diversas entre las que se encuentran las de tipo renal, traumatismos, hematológicas, etc. (ver tabla y gráfica No. 3G).

No obstante que los medicamentos objeto del estudio fueron prescritos en los diferentes servicios clínicos del HGR No. 25, se encontró que la ranitidina fue más empleada en medicina interna, mientras que el naproxen y la pentoxifilina en el servicio de consulta externa de angiología (ver tabla y gráfica No. 4).

Al realizar la evaluación del uso clínico de estos fármacos se encontró que la ranitidina solo se prescribió adecuadamente en cuatro pacientes (3.7%), el naproxen en dos de los pacientes que la recibieron (1.8%) y la pentoxifilina en ninguno de los pacientes que la recibieron de manera individual (ver tabla y gráfica No. 5A). En lo referente al uso concomitante de los fármacos, la administración de Ranitidina - Pentoxifilina fue inadecuada en los tres pacientes que la incluyeron en su esquema terapéutico, en tanto que el empleo de Ranitidina - Naproxen fue adecuado únicamente para el naproxen en uno de los pacientes a los que se administró. En lo referente a la administración de Pentoxifilina - Naproxen, solamente la pentoxifilina fue empleada adecuadamente en uno de los pacientes (ver tabla y gráfica No. 5B).

Entre las causas implicadas en el uso inadecuado de estos medicamentos tanto de manera individualmente como administrados concomitantemente, se encontró que la indicación inadecuada (83.2%) fue el error más frecuente, es decir existió incongruencia entre el diagnóstico y la selección de los medicamentos en estudio (ver tabla y gráfica No. 6).

Con base en lo anteriormente expuesto fue posible calcular que de las 3281 unidades dispensadas, 268 unidades (8.2%) fueron utilizadas de forma adecuada y 2913 unidades (91.8%) fueron empleadas inadecuadamente (ver tabla y gráfica No. 7). Por lo tanto las erogaciones resultado del uso inadecuado de los fármacos implicados en el presente estudio ascienden a \$ 1, 496.60 M.N. (95.6%) y solo \$ 68.40 M.N. (4.4%) corresponden al uso adecuado de los mismos (ver tabla y gráfica No. 8).

TABLA No. 1
CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO CON BASE EN LOS
MEDICAMENTOS INCLUIDOS EN SU ESQUEMA POSOLÓGICO
(n = 109)

FÁRMACO	No. DE PACIENTES	%
RANITIDINA	58	53.2
PENTOXIFILINA	22	20.2
NAPROXEN	17	15.7
RANITIDINA - PENTOXIFILINA	3	2.7
RANITIDINA - NAPROXEN	2	1.8
PENTOXIFILINA - NAPROXEN	7	6.4
TOTAL	109	100.0

GRÁFICA No. 1
CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO CON BASE EN LOS
MEDICAMENTOS INCLUIDOS EN SU ESQUEMA POSOLÓGICO
(n = 109)

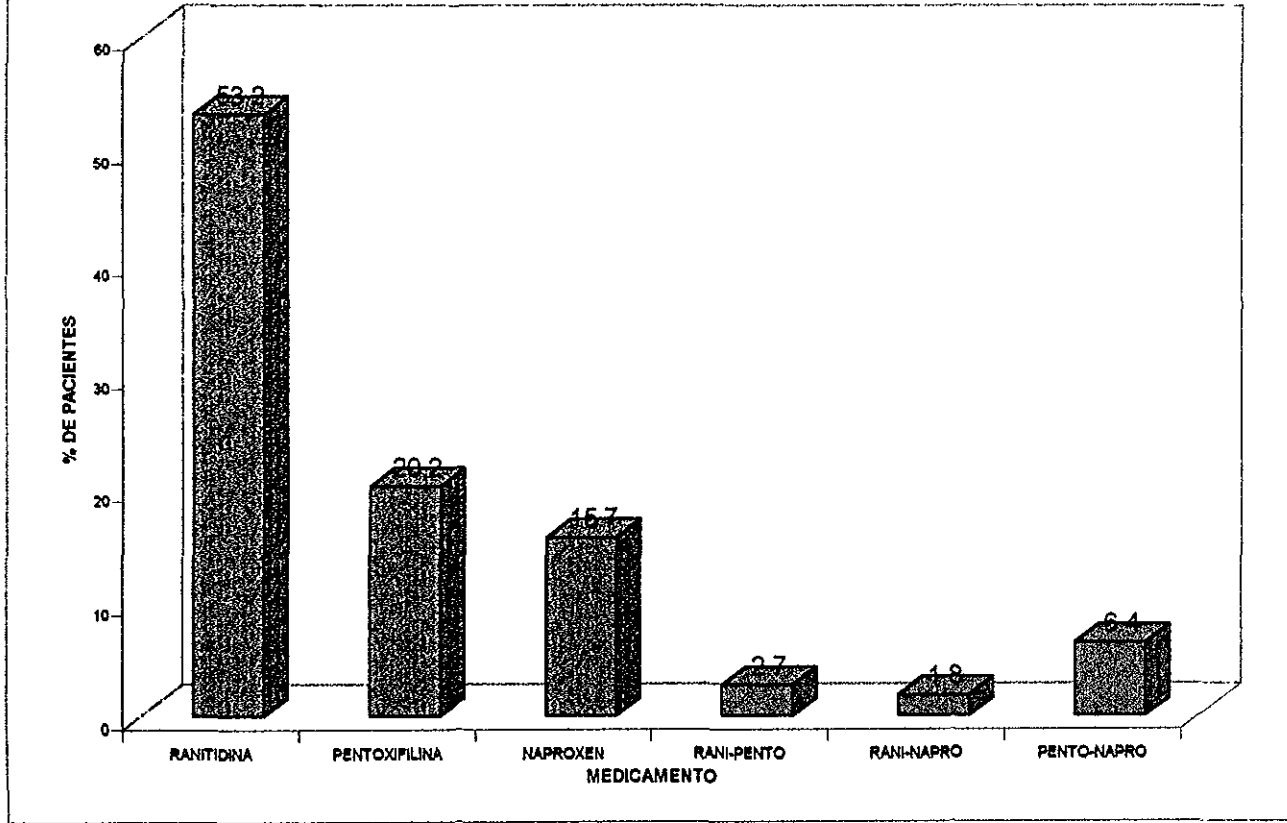


TABLA No. 2
CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO POR GRUPO ETAREO
(n = 109)

EDAD (AÑOS)	No. DE PACIENTES																				TOTAL	%				
	RANITIDINA				PENTOXIFILINA				NAPROXEN				RANI - PENTO				RANI - NAPRO						PENTO - NAPRO			
	M	%	F	%	M	%	F	%	M	%	F	%	M	%	F	%	M	%	F	%			M	%	F	%
1 - 4	2	1.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1.8
5 - 14	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
15 - 24	1	0.9	2	1.8	1	0.9	0	0	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	4.6
25 - 44	7	6.4	4	3.7	1	0.9	0	0	1	0.9	4	3.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17	15.7
45 - 64	5	4.6	18	16.6	7	6.4	4	3.7	6	5.5	0	0	0	0	2	1.8	0	0	1	0.9	3	2.7	0	0	46	42.1
65 Y MÁS	12	11.1	6	5.5	7	6.4	2	1.8	2	1.8	3	2.7	0	0	1	0.9	0	0	1	0.9	3	2.7	1	0.9	38	34.9
TOTAL	28	25.7	30	27.6	16	14.7	6	5.5	10	9.2	7	6.4	0	0	3	2.7	0	0	2	1.8	6	5.5	1	0.9	109	100.0

M = Masculino

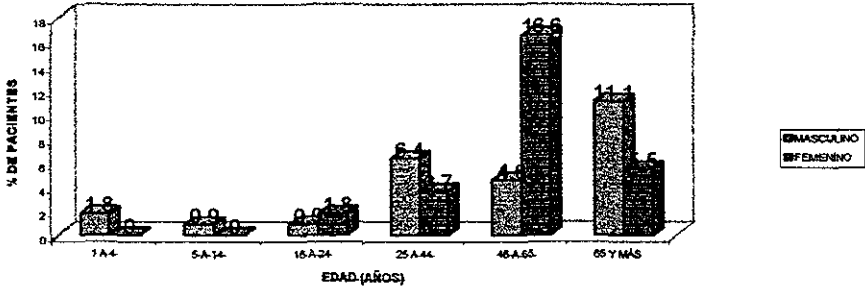
F = Femenino

RANI - PENTO = Ranitidina - Pentoxifilina

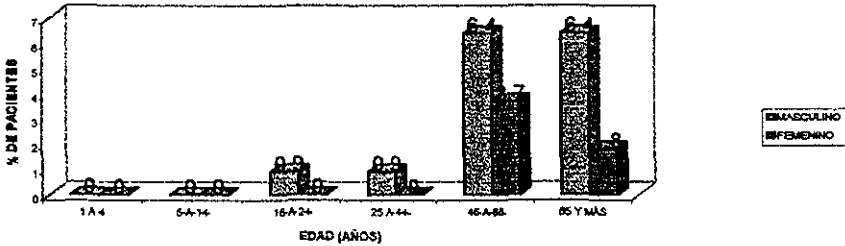
RANI - NAPRO = Ranitidina - Naproxen

PENTO - NAPRO = Pentoxifilina - Naproxen

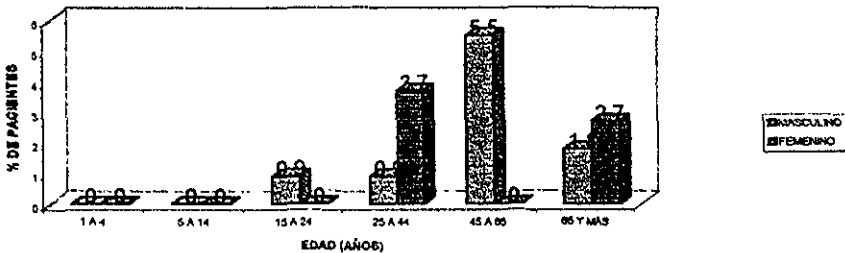
GRÁFICA No. 2A
 CARACTERIZACIÓN DE LA UTILIZACIÓN DE LA RANITIDINA EN LA POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO POR GRUPO ETAREO (n = 58)



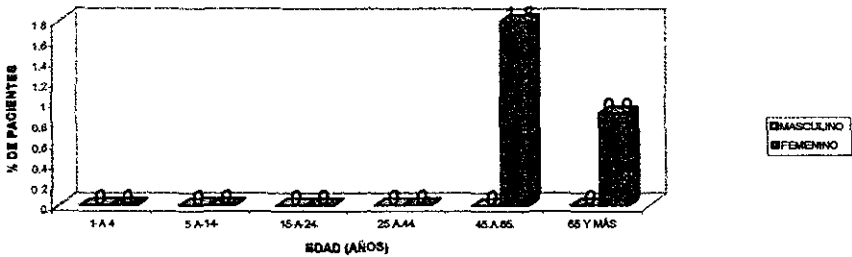
GRÁFICA No. 2B
 CARACTERIZACIÓN DE LA UTILIZACIÓN DE LA PENTOXIFILINA EN LA POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO POR GRUPO ETAREO (n = 22)



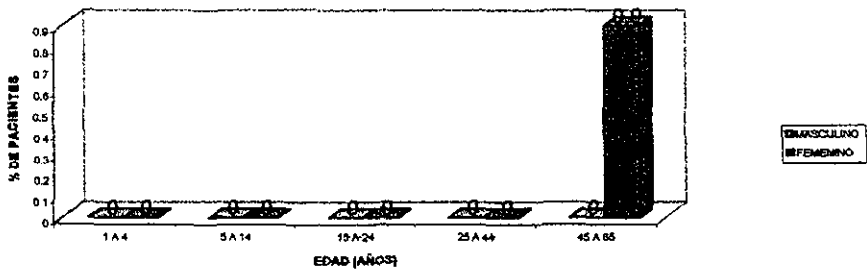
GRÁFICA No. 2C
 CARACTERIZACIÓN DE LA UTILIZACIÓN DEL NAPROXEN EN LA POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO POR GRUPO ETAREO (n = 17)



GRÁFICA No. 2D
 CARACTERIZACIÓN DE LA UTILIZACIÓN DE RANITIDINA-PENTOXIFILINA EN LA POBLACIÓN
 OBJETO DEL ESTUDIO POR GRUPO ETAREO
 (n = 3)



GRÁFICA No. 2E
 CARACTERIZACIÓN DE LA UTILIZACIÓN DE RANITIDINA-NAPROXEN EN LA POBLACIÓN
 OBJETO DEL ESTUDIO POR GRUPO ETAREO
 (n = 2)



GRÁFICA No. 2F
 CARACTERIZACIÓN DE LA UTILIZACIÓN DE PENTOXIFILINA-NAPROXEN EN LA POBLACIÓN
 OBJETO DEL ESTUDIO POR GRUPO ETAREO
 (n = 7)

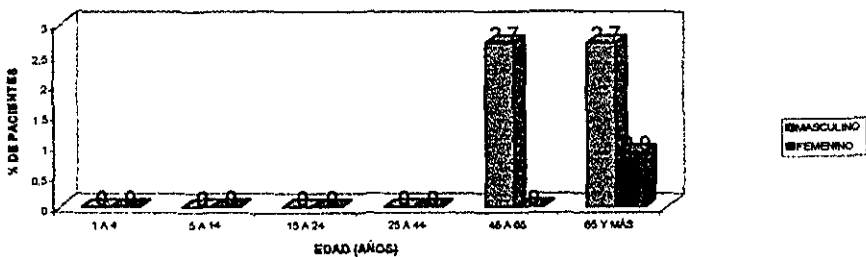


TABLA No. 3A
CARACTERIZACIÓN DEL USO DE LA RANITIDINA EN LA POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO CON BASE EN EL PADECIMIENTO MOTIVO DE ATENCIÓN

PADECIMIENTO MOTIVO DE ATENCIÓN	PADECIMIENTOS CONCURRENTES	No PACIENTES	%
CARDIOVASCULARES (CV)			
Hipertensión arterial sistémica	Obesidad en tercer grado, Diabetes mellitus	1	0.9
Infarto agudo al miocardio	Hipertensión arterial sistémica, Diabetes mellitus II	1	0.9
Infarto agudo al miocardio	Hipertensión arterial sistémica	2	1.8
Infarto agudo al miocardio		3	2.7
SUBTOTAL		7	6.4
ENDOCRINOS (ENDO)			
Diabetes mellitus descompensada	Hipertensión arterial sistémica, Insuficiencia hepática	1	0.9
Diabetes mellitus II descompensada	Infección de vías urinarias, Herpes zoster abdominal	1	0.9
Diabetes mellitus II	Hipertensión arterial sistémica, Neumonía basal	1	0.9
Diabetes mellitus II	Osteoporosis	1	0.9
Diabetes mellitus II	Pielonefritis	1	0.9
Diabetes mellitus II	Neuropatía periférica, Hipertensión arterial sistémica, Osteoartritis, Insuficiencia venosa	1	0.9
Diabetes mellitus II	Insuficiencia renal crónica terminal, Hipertensión arterial sistémica	1	0.9
Diabetes mellitus II		1	0.9
SUBTOTAL		8	7.4
GASTROINTESTINALES (GI)			
Sangrado regioanal activo	Aplasia medular	1	0.9
Reflujo gastroesofágico	Bronquitis	1	0.9
Cirrosis hepática alcohol nutricional	Epistaxis	1	0.9
Sangrado de tubo digestivo alto	Cirrosis hepática, Varices esofágicas	1	0.9
Sangrado de tubo digestivo alto secundario a gastritis medicamentosa	Diabetes mellitus, Hipertensión arterial sistémica, Hiperlipidemia	1	0.9
Sangrado de tubo digestivo alto	Varices esofágicas, Cirrosis hepática	1	0.9
Colecistitis crónica agudizada	Hipertensión arterial sistémica	1	0.9
Enfermedad ácido péptica		1	0.9
Esofagitis severa	Gastroduodenitis	1	0.9
Esofagitis grado II	Hernia hiatal	1	0.9
Síntomas dispépticos sin respuesta a bloqueadores H ₂		1	0.9
SUBTOTAL		11	9.9
HEMATOLÓGICOS (HEMA)			
Leucemia aguda		1	0.9
Leucemia de basófilos		1	0.9
Lupus eritematoso sistémico	Vulvovaginitis	1	0.9
Púrpura trombocitopenia		1	0.9
Púrpura vascular en remisión		1	0.9
SUBTOTAL		5	4.6

TABLA No. 3A
CARACTERIZACIÓN DEL USO DE LA RANITIDINA EN LA POBLACIÓN OBJETO DEL
ESTUDIO CON BASE EN EL PADECIMIENTO MOTIVO DE ATENCIÓN

PADECIMIENTO MOTIVO DE ATENCIÓN	PADECIMIENTOS CONCURRENTES	No PACIENTES	%
INMUNOLÓGICOS (INMUO)			
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida C3		2	1.8
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida	Moniliasis oral	1	0.9
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida		1	0.9
SUBTOTAL		4	3.7
NEUROLÓGICOS (NEURO)			
Probables crisis convulsivas		1	0.9
SUBTOTAL		1	0.9
ONCOLÓGICOS (ONCO)			
Probable cáncer esofágico		1	0.9
Probable cáncer gástrico		1	0.9
SUBTOTAL		2	1.8
PULMONARES			
Infección de vías respiratorias altas	Hipertensión arterial sistémica	1	0.9
Infección de vías respiratorias bajas	Escaras infectadas	1	0.9
SUBTOTAL		2	1.8
RENALES			
Infección de vías urinarias	Insuficiencia venosa periférica, Bronquitis crónica, Neumonía	1	0.9
Insuficiencia renal crónica		3	2.7
Insuficiencia renal crónica	Enfermedad vascular cerebral	1	0.9
Insuficiencia renal crónica	Hipertensión arterial sistémica, Síndrome urémico, Anemia	1	0.9
SUBTOTAL		6	5.5
REUMATOLÓGICOS (REUMA)			
Artritis reactiva	Edema de tobillos	1	0.9
Artritis reumatoide		4	3.7
SUBTOTAL		5	4.6
TRAUMATISMOS (TRAUMA)			
Fractura de tibia		1	0.9
Fractura supracondílea en consolidación viciosa		1	0.9
Fractura transfocal de cadera izquierda		1	0.9
Hematoma subdural occipital		1	0.9
Fractura de muñeca	Hipertensión arterial sistémica	1	0.9
SUBTOTAL		5	4.6
OTROS			
Fiebre en estudio		1	0.9
Lesión en remisión parcial		1	0.9
SUBTOTAL		2	1.8
TOTAL		58	53.2

GRÁFICA No. 3A
CARACTERIZACIÓN DEL USO DE LA RANITIDINA EN LA POBLACIÓN OBJETO DEL
ESTUDIO CON BASE EN EL PADECIMIENTO MOTIVO DE ATENCIÓN
(n = 22)

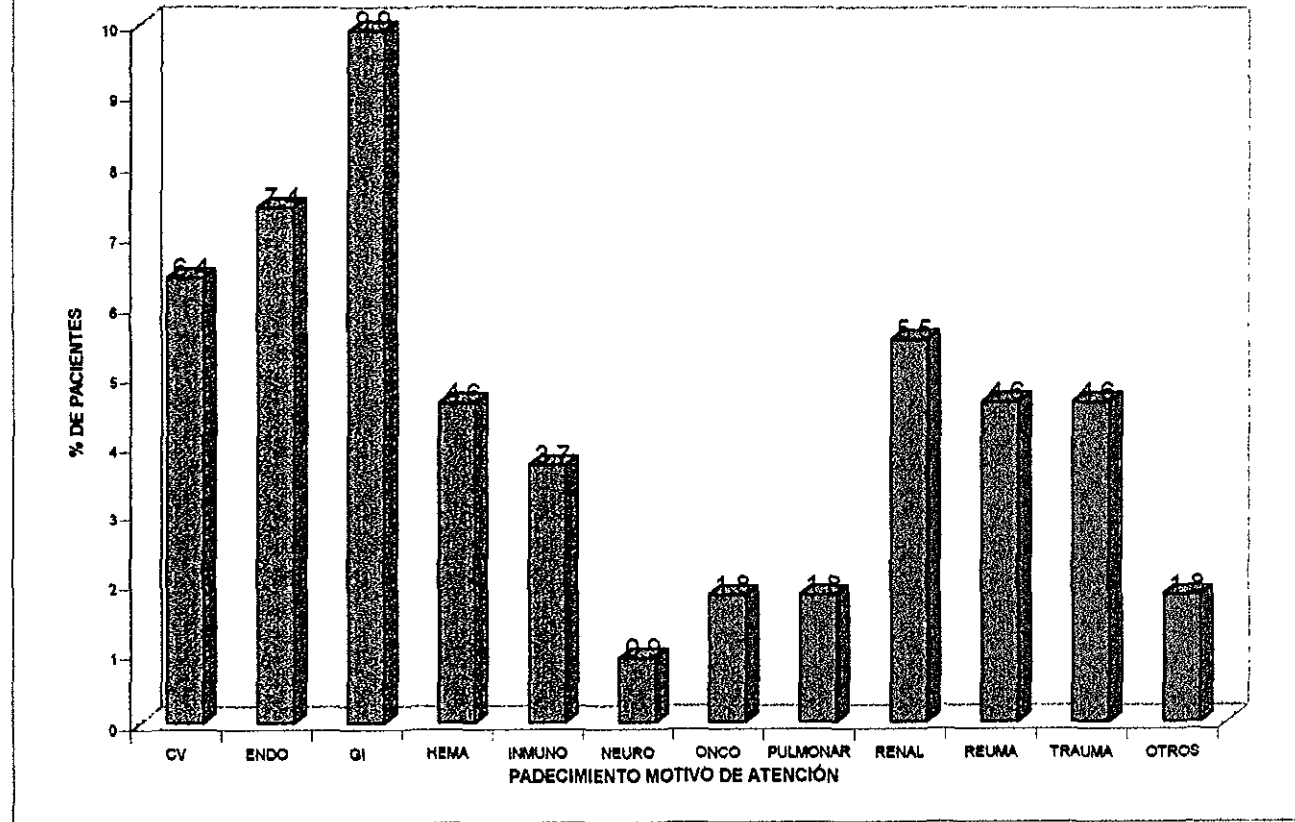


TABLA No. 3B
CARACTERIZACIÓN DEL USO DE LA PENTOXIFILINA EN LA POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO CON BASE EN EL PADECIMIENTO MOTIVO DE ATENCIÓN

PADECIMIENTO MOTIVO DE ATENCIÓN	PADECIMIENTOS CONCURRENTES	No PACIENTES	%
CARDIOVASCULARES (CV)			
Enfermedad vascular cerebral		1	0.9
Hipertensión arterial sistémica	Diabetes mellitus, Enfermedad vascular cerebral	1	0.9
Hipertensión venosa distal		1	0.9
SUBTOTAL		3	2.7
ENDOCRINOS (ENDO)			
Diabetes mellitus II	Insuficiencia renal crónica, Insuficiencia arterial crónica, Hipertensión arterial sistémica, Desequilibrio hidroelectrolítico	1	0.9
Diabetes mellitus II	Insuficiencia renal crónica terminal, Hipertensión arterial sistémica	1	0.9
Diabetes mellitus	Hipertensión arterial sistémica, Pie diabético	1	0.9
Diabetes mellitus	Microangiopatía y neuropatía diabética	1	0.9
Diabetes mellitus	Pie diabético, Hipertensión arterial sistémica	1	0.9
Diabetes mellitus II descompensada	Pie diabético	2	1.8
Diabetes mellitus	Hipertensión arterial sistémica	1	0.9
Diabetes mellitus II descompensada	Trombosis venosa profunda	1	0.9
SUBTOTAL		9	8.3
PULMONARES			
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica		1	0.9
Probable tromboembolia pulmonar		1	0.9
SUBTOTAL		2	1.8
QUIRÚRGICOS			
Amputación de quinto orjejo derecho		1	0.9
Amputación de orjejo medio de pie derecho		1	0.9
Simpatectomía derecha		1	0.9
Blefaroplastia		1	0.9
SUBTOTAL		4	3.7
OTROS			
Pie diabético		1	0.9
Hernia inguinal derecha	Criptorquidia izquierda	1	0.9
Tomografía axial de cráneo con infarto parietal izquierdo		1	0.9
Varices primarias de miembro inferior izquierdo		1	0.9
SUBTOTAL		4	3.7
TOTAL		22	20.2

GRÁFICA No. 3B
CARACTERIZACIÓN DEL USO DE LA PENTOXIFILINA EN LA POBLACIÓN OBJETO DEL
ESTUDIO CON BASE EN EL PADECIMIENTO MOTIVO DE ATENCIÓN
(n = 22)

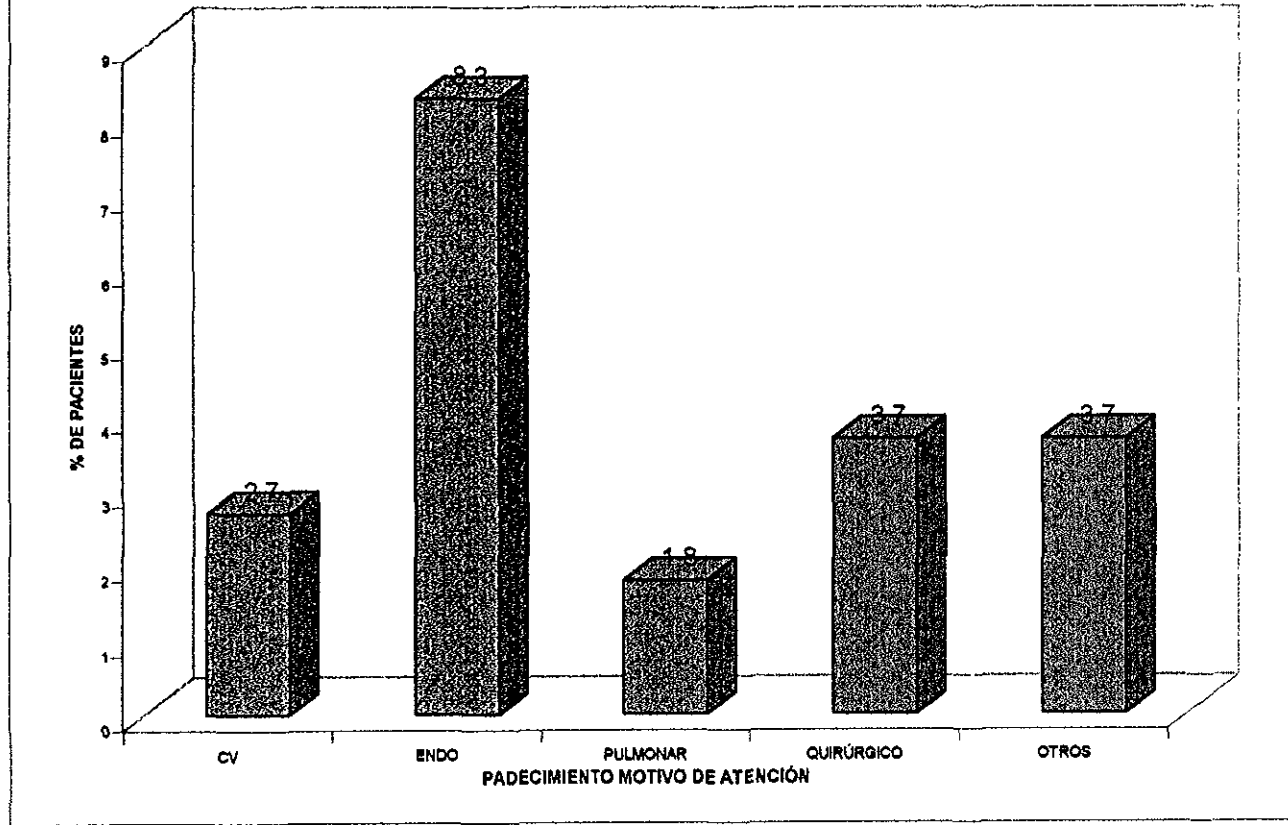


TABLA No. 3C
CARACTERIZACIÓN DEL USO DEL NAPROXEN EN LA POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO
CON BASE EN EL PADECIMIENTO MOTIVO DE ATENCIÓN

PADECIMIENTO MOTIVO DE ATENCIÓN	PADECIMIENTOS CONCURRENTES	No PACIENTES	%
CARDIOVASCULARES (CV)			
Insuficiencia mitral leve		1	0.9
SUBTOTAL		1	0.9
ENDOCRINOS (ENDO)			
Diabetes mellitus II	Probable hiperparatiroidismo, Neuropatía periférica	1	0.9
Diabetes mellitus	Necrobiosis del tercer orjejo	1	0.9
Diabetes mellitus	Otitis media	1	0.9
SUBTOTAL		3	2.7
GASTROINTESTINALES (GI)			
Gastritis crónica inespecífica de antro		1	0.9
SUBTOTAL		1	0.9
INFECCIOSOS			
Absceso en herida quirúrgica		1	0.9
SUBTOTAL		1	0.9
INMUNOLÓGICOS (INMUNO)			
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida		1	0.9
SUBTOTAL		1	0.9
ONCOLÓGICOS (ONCO)			
Probable cáncer de próstata		1	0.9
SUBTOTAL		1	0.9
QUIRÚRGICOS			
Amputación de orjejo medio de pie derecho		1	0.9
Safenectomía externa en pie izquierdo		1	0.9
Safenectomía por varices primarias		1	0.9
Safenectomía interna y externa por varices primarias grado IV		1	0.9
Safenectomía interna y externa en pie derecho		1	0.9
SUBTOTAL		5	4.6
RENALES			
Hematuria	Litiasis urémica	1	0.9
Insuficiencia renal crónica	Hipertensión renal crónica, Diabetes mellitus	1	0.9
SUBTOTAL		2	1.8
TRAUMATISMOS (TRAUMA)			
Fractura transdermal de tobillo tipo B	Diabetes mellitus	1	0.9
Lesión de menisco externo de rodilla		1	0.9
SUBTOTAL		2	1.8
TOTAL		17	15.7

GRÁFICA No. 3C
CARACTERIZACIÓN DEL USO DEL NAPROXEN EN LA POBLACIÓN OBJETO DEL
ESTUDIO CON BASE EN EL PADECIMIENTO MOTIVO DE ATENCIÓN
(n = 17)

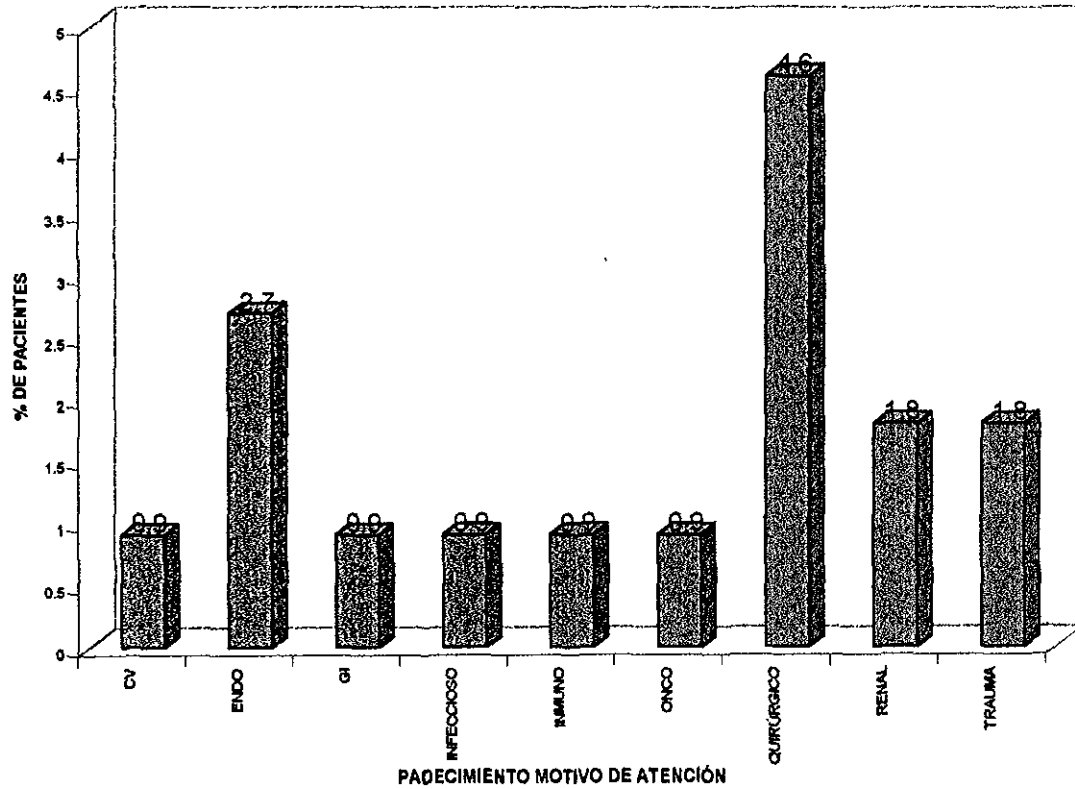


TABLA No. 3D

**CARACTERIZACIÓN DEL USO DE LA ADMINISTRACIÓN CONCOMITANTE
RANITIDINA - PENTOXIFILINA CON BASE EN EL PADECIMIENTO MOTIVO DE ATENCIÓN**

PADECIMIENTO MOTIVO DE ATENCIÓN	PADECIMIENTOS CONCURRENTES	No PACIENTES	%
CARDIOVASCULARES			
Enfermedad vascular cerebral	Cisticercosis cerebral	1	0.9
SUBTOTAL		1	0.9
DERMATOLÓGICOS			
Esclerodermia		1	0.9
SUBTOTAL		1	0.9
INFECCIOSOS			
Necrobiosis diabética con insuficiencia arterial		1	0.9
SUBTOTAL		1	0.9
TOTAL		3	2.7

TABLA No. 3E

**CARACTERIZACIÓN DEL USO DE LA ADMINISTRACIÓN CONCOMITANTE
RANITIDINA - NAPROXEN CON BASE EN EL PADECIMIENTO MOTIVO DE ATENCIÓN**

PADECIMIENTO MOTIVO DE ATENCIÓN	PADECIMIENTOS CONCURRENTES	No PACIENTES	%
REUMATOLÓGICOS			
Artritis reumatoide		1	0.9
SUBTOTAL		1	0.9
TRAUMATISMOS			
Fractura de cadera transcervical		1	0.9
SUBTOTAL		1	0.9
TOTAL		2	1.8

TABLA No. 3F

**CARACTERIZACIÓN DEL USO DE LA ADMINISTRACIÓN CONCOMITANTE
PENTOXIFILINA - NAPROXEN CON BASE EN EL PADECIMIENTO MOTIVO DE ATENCIÓN**

PADECIMIENTO MOTIVO DE ATENCIÓN	PADECIMIENTOS CONCURRENTES	No PACIENTES	%
CARDIOVASCULARES			
Insuficiencia venosa crónica de miembros inferiores		1	0.9
SUBTOTAL		1	0.9
ENDOCRINAS			
Diabetes mellitus	Pie diabético	1	0.9
Diabetes mellitus descompensada	Pie diabético	1	0.9
SUBTOTAL		2	1.8
QUIRÚRGICOS			
Amputación por necrobiosis diabética de miembro inferior izquierdo		1	0.9
Amputación de pie derecho		1	0.9
Amputación de miembro inferior		1	0.9
Safenectomía derecha		1	0.9
SUBTOTAL		4	3.7
TOTAL		7	6.4

TABLA No. 3G
CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO
CON BASE EN EL PADECIMIENTO MOTIVO DE ATENCIÓN
(n = 109)

PADECIMIENTO MOTIVO DE ATENCIÓN	No. DE PACIENTES	%
CARDIOVASCULARES (CV)	13	11.9
DERMATOLÓGICOS (DERMA)	1	0.9
ENDOCRINOS (ENDO)	22	20.3
GASTROINTESTINALES (GI)	12	11.1
HEMATOLÓGICOS (HEMATO)	5	4.6
INFECCIOSOS	2	1.8
INMUNOLÓGICOS (INMUNO)	5	4.6
NEUROLÓGICOS (NEURO)	1	0.9
ONCOLÓGICOS (ONCO)	3	2.7
PULMONARES	4	3.7
QUIRÚRGICOS	13	11.9
RENALES	8	7.4
REUMATOLÓGICOS (REUMA)	6	5.4
TRAUMATISMOS (TRAUMA)	8	7.4
OTROS	6	5.4
TOTAL	109	100.0

GRÁFICA No. 3G
 CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO CON BASE EN EL
 PADECIMIENTO MOTIVO DE ATENCIÓN
 (n = 109)

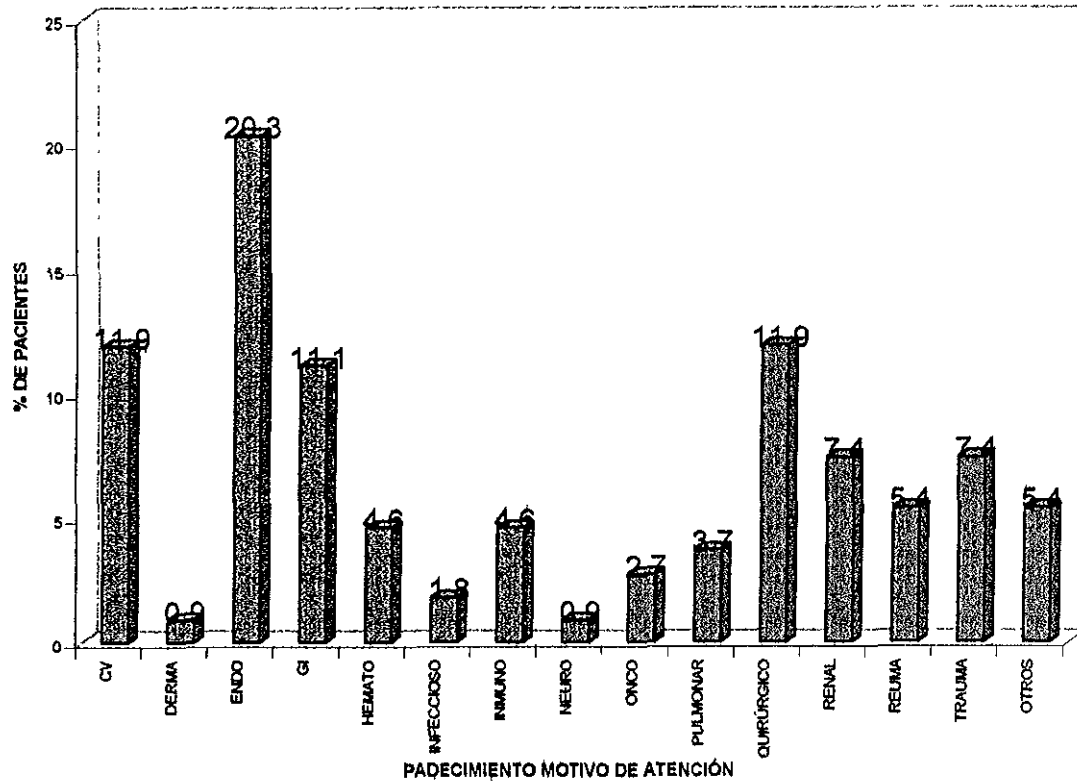


TABLA No. 4
DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO POR SERVICIO CLÍNICO
Y MEDICAMENTO (S) EMPLEADO (S)
(n = 109)

SERVICIO	MEDICAMENTOS												TOTAL	%
	RANITIDINA		PENTOXIFILINA		NAPROXEN		RANI-PENTO		RANI-NAPRO		PENTO-NAPRO			
	No. Pac	%	No. Pac	%	No. Pac	%	No. Pac	%	No. Pac	%	No. Pac	%		
MEDICINA INTERNA	24	22.1	1	0.9	2	1.8	1	0.9	0	0	1	0.9	29	26.5
URGENCIAS	4	3.7	7	6.4	1	0.9	0	0	0	0	0	0	12	11.1
PEDIATRÍA	3	2.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2.7
CIRUGÍA GENERAL	1	0.9	4	3.7	1	0.9	1	0.9	0	0	1	0.9	8	7.4
TRAUMATOLOGÍA	3	2.7	1	0.9	0	0	0	0	1	0.9	0	0	5	4.6
CONSULTA EXT. REUMATOLOGÍA	5	4.6	0	0	0	0	1	0.9	1	0.9	0	0	7	6.4
CONSULTA EXT. GASTRO-ENTEROLOGÍA	4	3.7	0	0	1	0.9	0	0	0	0	0	0	5	4.6
CONSULTA EXT. MEDICINA INTERNA	8	7.4	0	0	1	0.9	0	0	0	0	0	0	9	8.2
CONSULTA EXT. TRAUMATOLOGÍA	2	1.8	0	0	2	1.8	0	0	0	0	0	0	4	3.7
CONSULTA EXT. CARDIOLOGÍA	2	1.8	0	0	1	0.9	0	0	0	0	0	0	3	2.7
CONSULTA EXT. NEFROLOGÍA	1	0.9	0	0	3	2.7	0	0	0	0	0	0	4	3.7
CONSULTA EXT. HEMATOLOGÍA	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
CONSULTA EXT. ANGIOLOGÍA	0	0	9	8.4	5	4.6	0	0	0	0	5	4.6	19	17.5
TOTAL	58	53.2	22	20.3	17	15.6	3	2.7	2	1.8	7	6.4	109	100.0

EXT. = Externa

No. Pac. = Número de Pacientes

RANI - PENTO = Ranitidina - Pentoxifilina

RANI - NAPRO = Ranitidina - Naproxen

PENTO - NAPRO = Pentoxifilina - Naproxen

GRÁFICA No. 4
 DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO POR SERVICIO CLÍNICO Y MÉDICAMENTO (S) EMPLEADO (S)
 (n = 108)

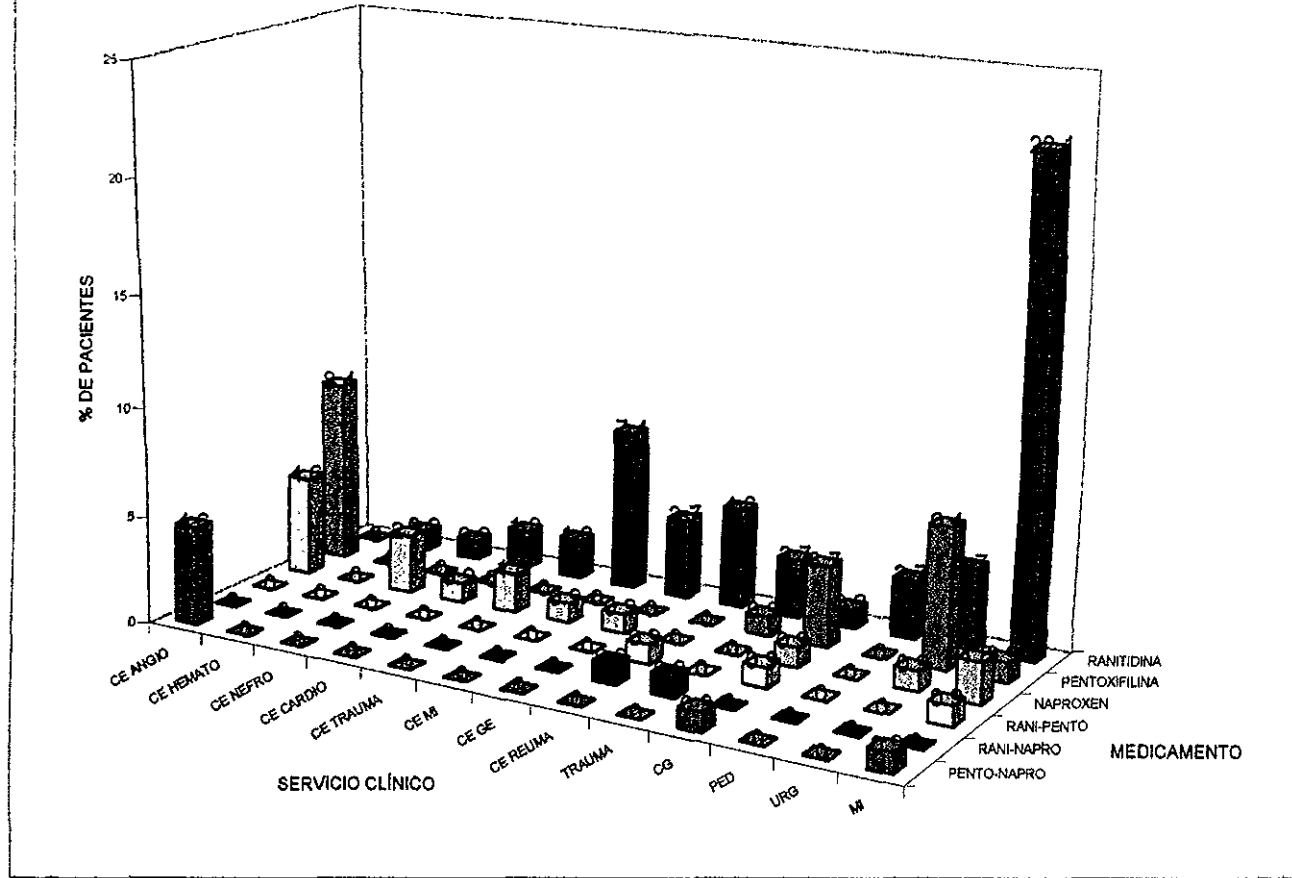


TABLA No. 5A
EVALUACIÓN DEL USO CLÍNICO DE LOS FÁRMACOS
UTILIZADOS INDIVIDUALMENTE EN LA POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO
(n = 97)

USO	No. DE PACIENTES						TOTAL	%
	RANITIDINA		PENTOXIFILINA		NAPROXEN			
	No. PACIENTES	% *	No. PACIENTES	% *	No. PACIENTES	% *		
ADECUADO	4	3.7	0	0	2	1.8	6	5.5
INADECUADO	54	49.5	22	20.3	15	13.8	91	83.6
TOTAL	58	53.2	22	20.3	17	15.6	97	89.1

* NOTA: Porcentajes calculados con base al total de la población objeto del estudio

GRÁFICA No. 5A
EVALUACIÓN DEL USO CLÍNICO DE LOS FÁRMACOS UTILIZADOS INDIVIDUALMENTE EN
LA POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO
(n = 97)

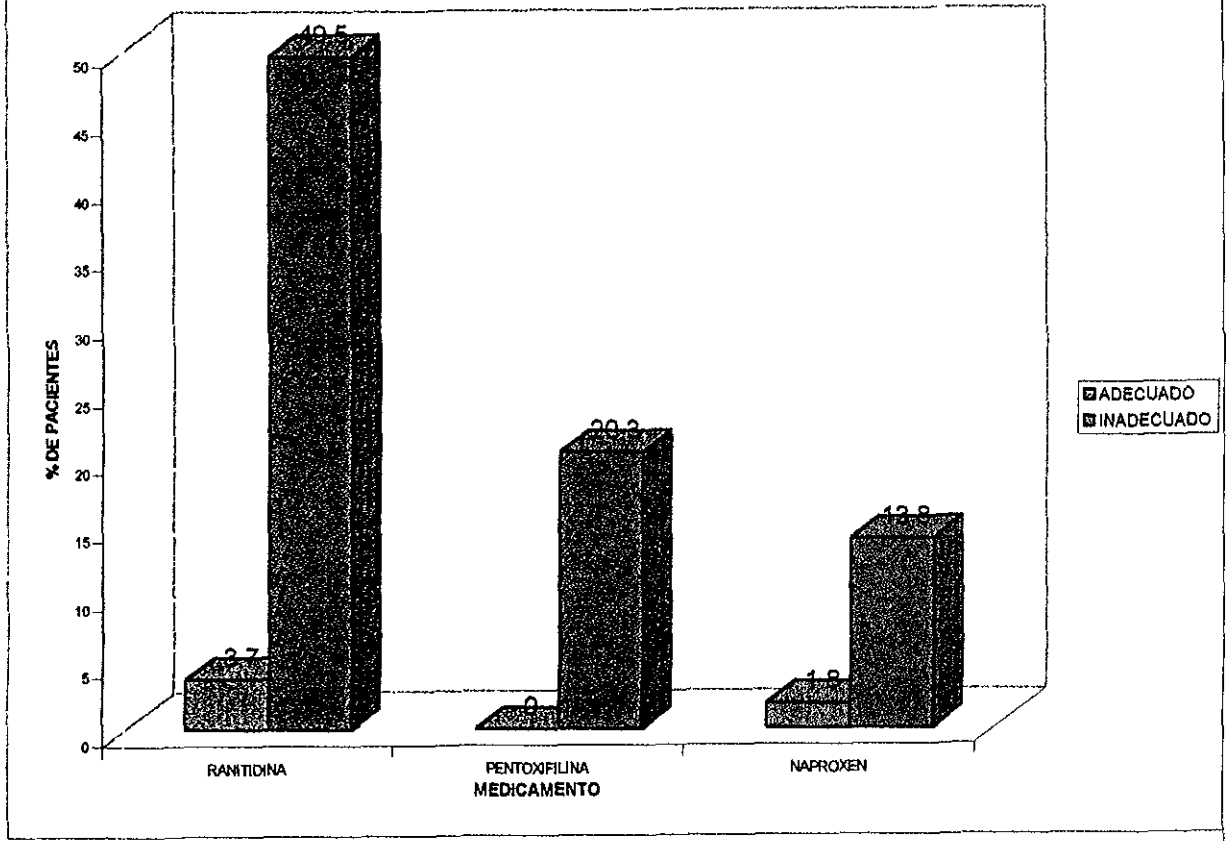


TABLA No. 5B
EVALUACIÓN DEL USO CLÍNICO DE LOS FÁRMACOS
UTILIZADOS CONCOMITANTEMENTE EN LA POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO
(n = 12)

USO	MEDICAMENTOS CONCOMITANTES						TOTAL	%
	RANITIDINA - PENTOXIFILINA		RANITIDINA - NAPROXEN		PENTOXIFILINA - NAPROXEN			
	No. PACIENTES	% *	No. PACIENTES	% *	No. PACIENTES	% *		
ADECUADO	0	0	1	0.9	1	0.9	2	1.8
INADECUADO	3	2.7	1	0.9	6	5.5	10	9.1
TOTAL *	3	2.7	2	1.8	7	6.4	12	10.9

* NOTA: Porcentajes calculados con base al total de la población objeto del estudio

GRÁFICA No. 5B
EVALUACIÓN DEL USO CLÍNICO DE LOS FÁRMACOS UTILIZADOS
CONCOMITANTEMENTE EN LA POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO
(n = 12)

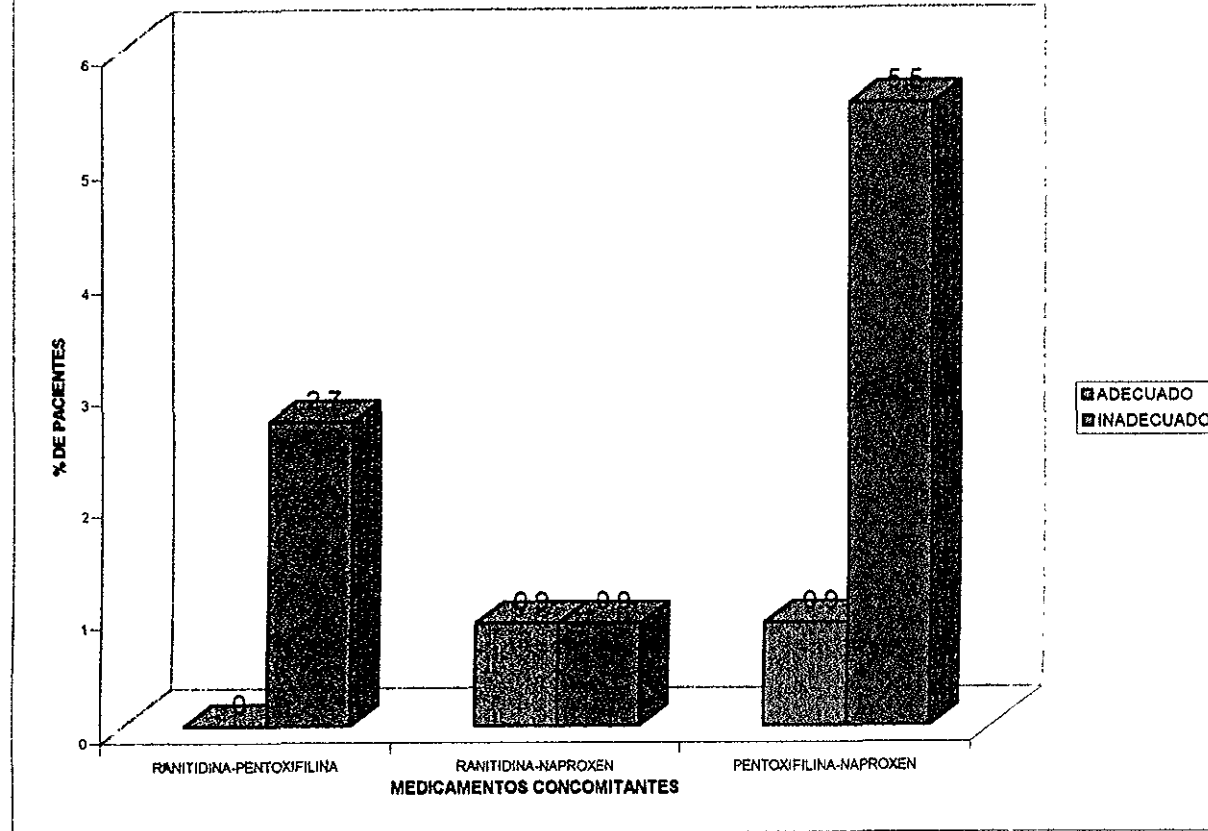


TABLA No. 6
CAUSAS IMPLICADAS EN EL USO INADECUADO DE LOS MEDICAMENTOS
EN LA POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO

ERROR EN	MEDICAMENTOS												TOTAL	%
	RANITIDINA		PENTOXIFILINA		NAPROXEN		RANI - PENTO*		RANI - NAPRO*		PENTO - NAPRO*			
	No. PAC*	%	No. PAC*	%	No. PAC*	%	No. PAC*	%	No. PAC*	%	No. PAC*	%		
INDICACIÓN	44	43.5	17	16.8	15	14.8	3	3.0	1	1.0	4	4.0	84	83.2
INTERVALO DE ADMINISTRACIÓN UTILIZADO	4	4.0	4	4.0	0	0	0	0	0	0	2	2.0	10	9.9
DOSIS UTILIZADA	1	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1.0
DOSIS, VÍA E INTERVALO DE ADMINISTRACIÓN UTILIZADO	5	4.9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	4.9
DOSIS E INTERVALO DE ADMINISTRACIÓN	0	0	1	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1.0
TOTAL	54	53.4	22	21.8	15	14.8	3	3.0	1	1.0	6	6.0	101	100.0

* No. PAC = Número de Pacientes RANI - PENTO = Ranitidina - Pentoxifilina RANI - NAPRO = Ranitidina - Naproxen PENTO - NAPRO = Pentoxifilina - Naproxen

GRÁFICA No. 6
 CAUSAS IMPLICADAS EN EL USO INADECUADO DE LOS MEDICAMENTOS EN LA
 POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO

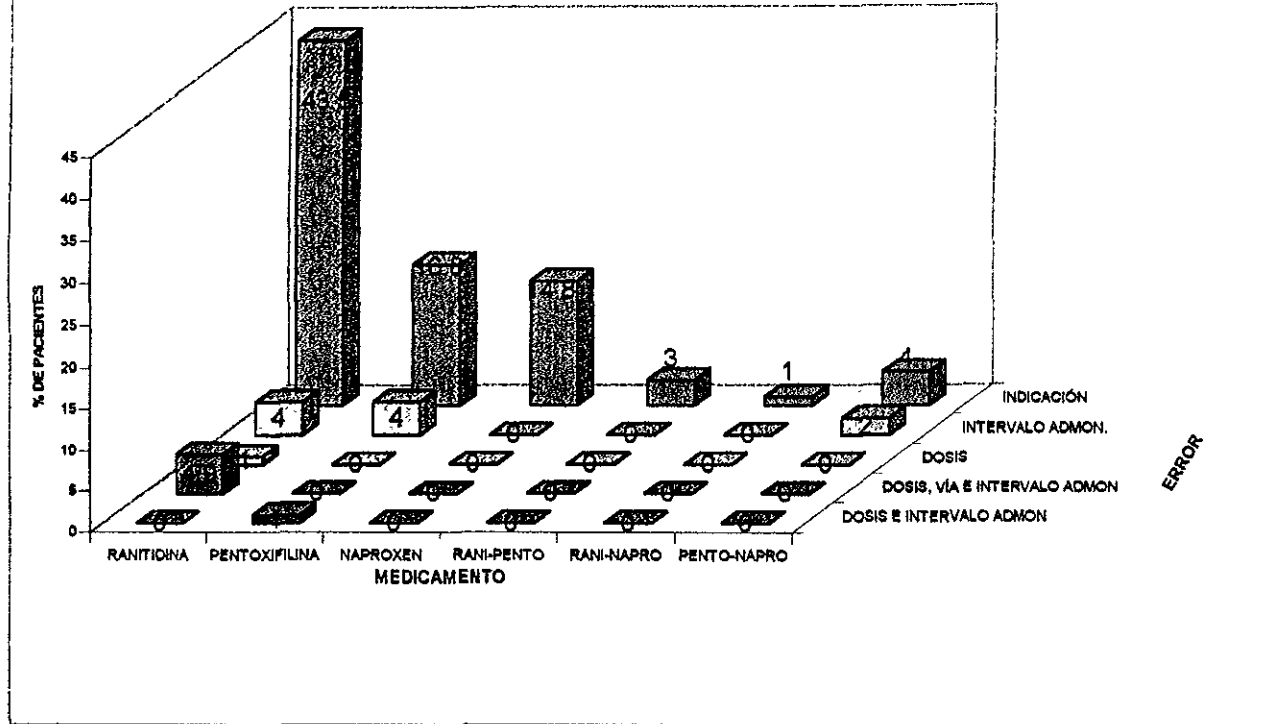


TABLA No. 7
NÚMERO DE UNIDADES DISPENSADAS DE LOS MEDICAMENTOS
EN LA POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO
(n = 109)

USO	MEDICAMENTOS						TOTAL	%
	RANITIDINA		PENTOXIFILINA		NAPROXEN			
	No. UNIDADES	%	No. UNIDADES	%	No. UNIDADES	%		
ADECUADO	85	2.6	3	0.1	180	5.4	268	8.2
INADECUADO	1492	45.5	783	23.9	738	22.5	3013	91.8
TOTAL	1577	48.1	786	24.0	918	27.9	3281	100.0

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

GRÁFICA No. 7
NÚMERO DE UNIDADES DISPENSADAS DE LOS MEDICAMENTOS EN LA POBLACIÓN
OBJETO DEL ESTUDIO
(n = 109)

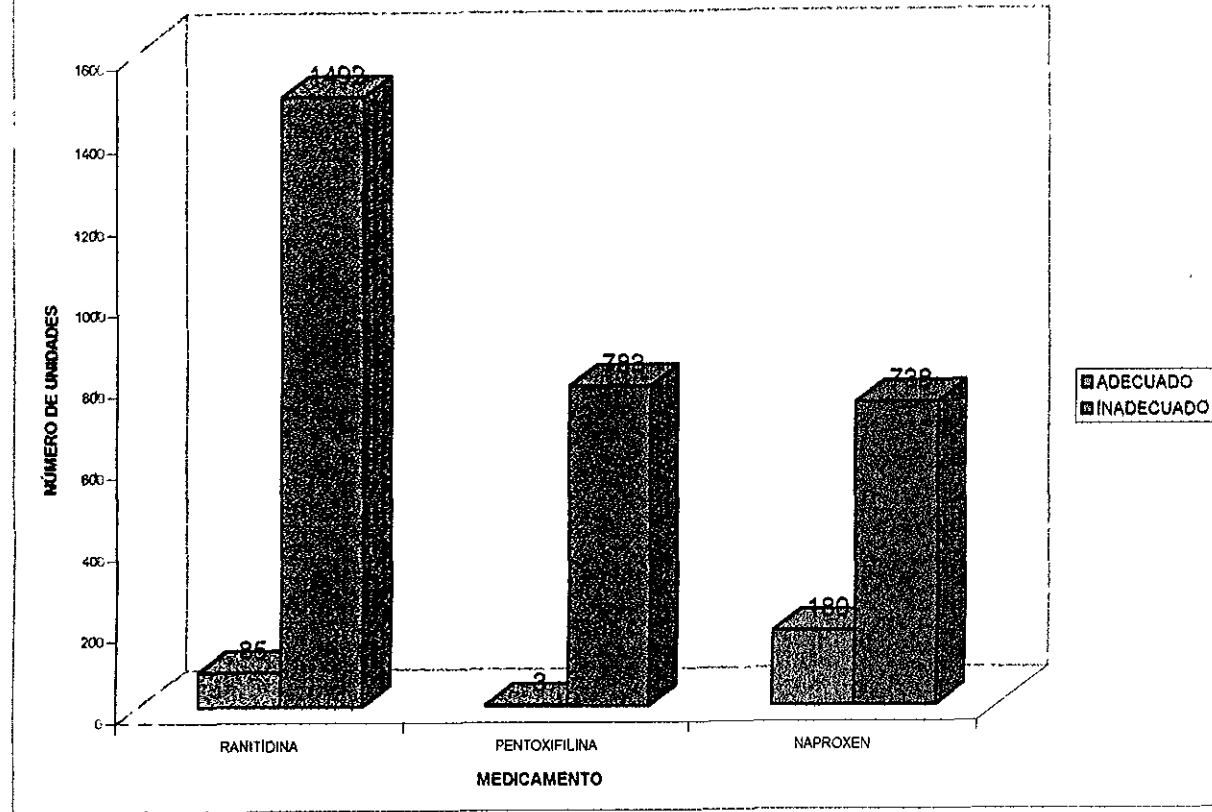
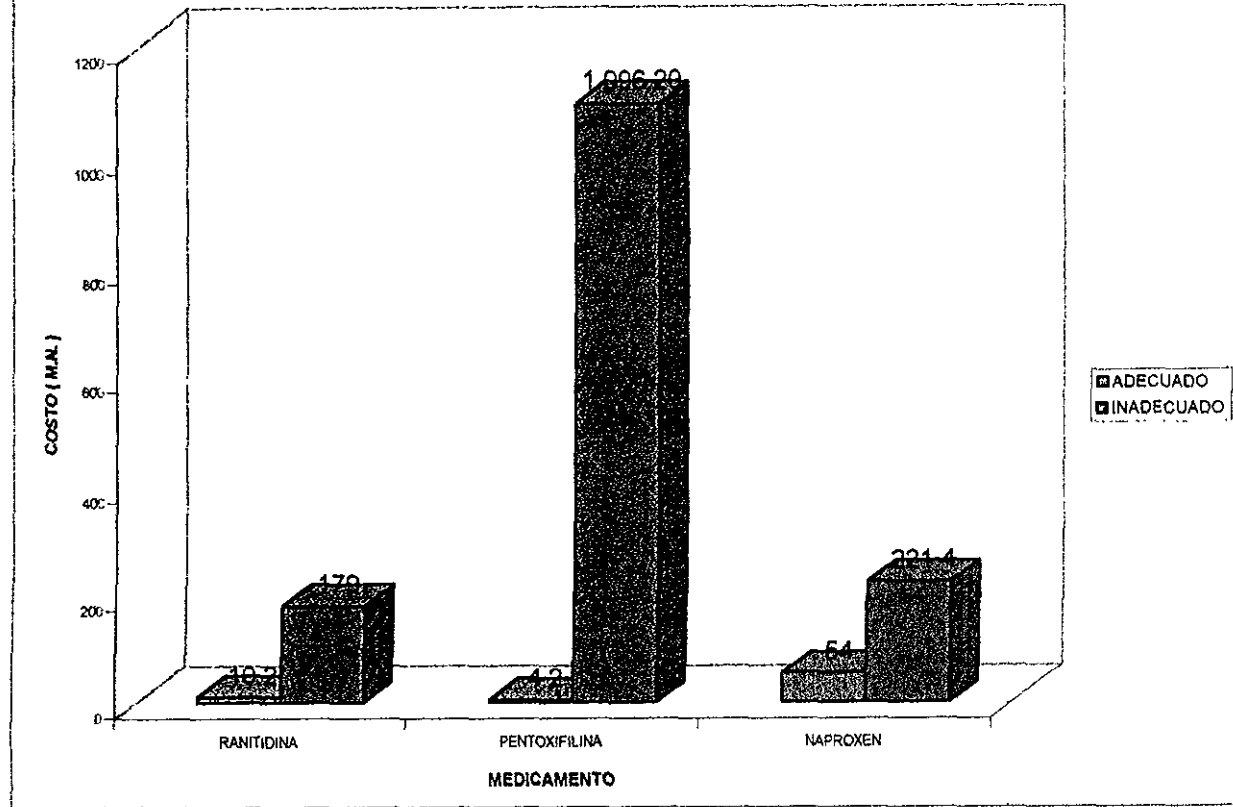


TABLA No. 8
COSTOS IMPLICADOS EN EL USO DE LOS MEDICAMENTOS
EN LA POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO
(n = 109)

USO	MEDICAMENTOS *						TOTAL	%
	RANITIDINA		PENTOXIFILINA		NAPROXEN			
	(M. N.)	%	(M. N.)	%	(M. N.)	%		
ADECUADO	10.2	0.7	4.2	0.3	54	3.4	68.4	4.4
INADECUADO	179.0	11.4	1,096.2	70.0	221.4	14.2	1,496.6	95.6
TOTAL	189.2	12.1	1,100.4	70.3	275.4	17.6	1,565.0	100.0

* Ver ANEXO 7 Costos institucionales de los medicamentos.

GRAFICA No. 8
COSTOS IMPLICADOS EN EL USO DE LOS MEDICAMENTOS EN LA POBLACION OBJETO
DEL ESTUDIO
(n = 109)



ANÁLISIS DE RESULTADOS

3.1 Análisis de Resultados.

El uso racional de los medicamentos se define como:

La elección correcta del fármaco, para el paciente al que está destinado, administrado a una dosis indicada dentro del rango considerado eficaz y seguro y en intervalos de administración que permitan alcanzar las concentraciones efectivas evitando así la acumulación del mismo "

Lo anterior tiene como base:

- Un diagnóstico acertado, basado en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad
- El conocimiento de la farmacocinética y de la farmacodinámica de los medicamentos.
- El análisis de riesgos y beneficios.

Todo esto da como resultado la implementación de un tratamiento efectivo para el paciente.

En consecuencia la prescripción irracional de los medicamentos ocurre cuando el medicamento prescrito presenta incongruencia diagnóstico - terapéutica, o su esquema posológico a sido seleccionado inadecuadamente. Las consecuencias de esta prescripción irracional incluyen:

- Manejo clínico inapropiado del paciente debido al empleo de fármacos que carecen de una eficacia demostrada.
- Exposición innecesaria del paciente a reacciones adversas inducidas por medicamentos.
- Sobreutilización innecesaria de medicamentos, lo que en ocasiones incide de manera importante en aquellos medicamentos cuyas cantidades disponibles son limitadas.

Situaciones todas que afectan no solamente al paciente, sino también a familiares, centros de trabajo (empresas) e instituciones de salud, incidiendo de manera importante en el presupuesto de estas últimas, recursos que bien podrían ser utilizados para mejorar o ampliar algunas otras áreas de dichos centros de atención a la salud y por ende la calidad de la atención prestada a la población usuaria.

En vista de que en nuestro país no se han realizado estudios que permitan conocer la utilización de los medicamentos, se decidió realizar el presente estudio.

El presente estudio muestra que los consumos elevados de la ranitidina, la pentoxifilina y el naproxen obedecen a su uso irracional, mismo que esta relacionado con el desconocimiento de los médicos con respecto a los hábitos farmacoterapéuticos vigentes para estos fármacos, hecho que se puso de manifiesto al haber encontrado como causa principal de su utilización inadecuada a la incongruencia diagnóstico - terapéutica, aunque también en una menor proporción, se cometieron errores en lo referente a la selección de la dosis, la vía o el intervalo de administración.

Entre los resultados obtenidos, destaca la gran utilización de la ranitidina en el tratamiento de los pacientes afectados por la *Diabetes mellitus* y sus complicaciones, en los cuales no existió condición patológica alguna que ameritara su empleo, situación que determinó la investigación informal del motivo implicado en dicho uso, resultando ser éste la profilaxis de la úlcera por estrés, considerada como un factor de riesgo en aquellos pacientes que reciben cinco o más medicamentos de manera concomitante, indicación que no ha sido formalmente establecida y por ende tampoco demostrada, motivo por el cual no se incluyó en los criterios de uso de este fármaco que fueron emitidos por el Comité de Farmacia y Terapéutica. Desafortunadamente no fue posible documentar este uso de la ranitidina debido a que los médicos no suelen justificar la farmacoterapia empleada en el expediente clínico.

Con respecto a la pentoxifilina, las diversas investigaciones que hasta el momento se han realizado solamente han demostrado su utilidad en el tratamiento de la claudicación intermitente en pacientes afectados por la *Aterosclerosis obliterans*, sin embargo, los médicos de este centro hospitalario la emplearon en el tratamiento de patologías tales como son: la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o los

padecimientos vasculares cerebrales, haciendo caso omiso de los estudios antes mencionados.

En lo concerniente al naproxen cuyo principal uso clínico es como antiinflamatorio, cabe destacar que los médicos de este nosocomio lo emplearon como analgésico sin considerar que en el cuadro básico del IMSS se tienen disponibles otras opciones con esta finalidad (aspirina, diclofenac, etc.).

En lo referente a las administraciones concomitantes de estos medicamentos, los resultados también mostraron el empleo inadecuado de estos fármacos al igual que en el caso de su utilización individual.

No obstante que los resultados obtenidos en este estudio son únicamente aplicables al HGR No. 25 del IMSS, en las fechas en que éste se realizó, cabe suponer que este patrón de utilización de la ranitidina, pentoxifilina y naproxen sea repetitivo en las diferentes unidades de atención a la salud del IMSS, hecho que a su vez permite considerar la posibilidad que de comprobarse dicha hipótesis, se podría demostrar no solamente las erogaciones innecesarias por concepto del uso inadecuado de estos medicamentos sino también la necesidad de implementar intervenciones diversas orientadas al logro de su uso racional, lo que redundaría en pro de la calidad de la atención brindada a la salud en el IMSS y en ahorros substanciales para la institución.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

9.1 Conclusiones.

La falta de conocimiento de los médicos del HGR No.25 del IMSS en lo referente a los hábitos farmacoterapéuticos vigentes, para el empleo de la ranitidina, la bentoxifilina y el naproxen dio lugar al uso inadecuado de estos medicamentos en el 92.7% de los pacientes de la población objeto del estudio. Las erogaciones innecesarias por concepto del uso irracional de estos medicamentos ascendieron a \$ 1, 496.60 M. N., siendo la falta de indicación terapéutica la causa principalmente involucrada.

9.2 Recomendaciones.

Entre las recomendaciones más importantes que se pueden hacer a las autoridades del HGR No. 25 son:

1. Intervenciones educativas, con la finalidad de actualizar el conocimiento de los médicos con respecto a los hábitos farmacoterapéuticos de los medicamentos objeto de este estudio, lo que redundará en una mejor calidad de la atención a la salud brindada.
2. Mejorar los sistemas de enseñanza en lo referente a la materia de farmacología así como materias relacionadas con la misma.
3. Inclusión del farmacéutico en el equipo de salud, lo cual permitirá la actualización continua de los profesionales de la salud, ya que éste puede llevar a cabo diversas actividades para promover el uso racional de los medicamentos, tales como son: suministro de información sobre medicamentos, estudios de revisión de la utilización de medicamentos, implementación y desarrollo de programas de farmacovigilancia, diseño y/o participación en cursos de actualización en materia de medicamentos.
4. Mejorar la calidad de las historias clínicas y justificar el uso de los medicamentos que se prescriben en el mismo.

BIBLIOGRAFÍA

- WHO EXPERT COMMITTEE: The Selection of Essential Drugs. The Technical Report Series N. 615. GENEVA, World Health Organization, 1997.
- Lunke PKM, Baksaas I. Epidemiology of Drug Utilization - Basic Concepts and Metodology. Acta Med. Scand. Suppl. 1988; 721: 7 - 11.
- Lee D., Bergman U. Studies of Drug Utilization. In: Strom BL (ed). Pharmacoeconomics. 2nd ed. Wiley. USA. 1994. 379 - 393.
- McEvoy GK (editor). American Hospital Formulary Service 98 Drug Information. American Society of Health - System Pharmacists Inc. USA. 1998.
- Reynolds JEF (editor). Martindale The Extra Pharmacopoeia. 13th ed. The Pharmaceutical Press. England. 1993.
- Budavari S (editor). The Merck Index An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals. 12th ed. Merck and Co, Inc. USA. 1996.
- López Juárez L (editor). Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 43^a ed. Ediciones PLM. México. 1997.
- MICROMEDEX Inc., Englewood, Colorado (Volumen 105 Expire Sep 2000).
- Halpern NA, Colucci RD, Turk J, Freed JS, McElhinney AJ, Bishop A, Greenstein R. Segmental Intestinal Absorption of Ranitidine Investigative and Therapeutic Implications. Am J Gastroenterol. 1990; 85: 539 - 543.
- Lacy C, Armstrong LL, Ingram N, Lance LL. APhA Drug Information Handbook. 4th ed. LEXI - COMP Inc. USA. 1996.
- Brunton L. Fármacos para el Control de la Acidez Gástrica y el Tratamiento de Úlceras Pépticas. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A. Goodman and Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica Vol I. 9^a ed. McGraw - Hill Interamericana. México. 1996. 922 - 980.
- Bachmann KA, Sullivan TJ, Jauregi L, Reese J, Miller K, Levine L. Drug Interactions of H₂ - Receptor Antagonists. Scand J Gastroenterol. 1994; 29 suppl 206: 14 - 19.

3. Welage LS. Gastroesophageal Reflux. In: Di Piro JT, Talbert RL, Hayes PE, Yee GC, Matzke GR, Posey LM. Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach. 2nd ed. Appleton & Lange. USA. 1993. 495 - 507.
4. Richter JE, Castell DO. Gastroesophageal Reflux. Pathogenesis, diagnosis and therapy. Ann Int Med. 1982; 97: 93 - 103.
5. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins Pathologic Basis of Disease. 6th ed. WB Saunders Co. USA. 1999. 780 - 802.
6. Safaie - Shirazi S, DenBensten L, Zike WL. Effect of Bile Salts on the Ionic Permeability of the Esophageal Mucosa and their Role in the Production of Esophagitis. Gastroenterol. 1975; 68: 728 - 733.
7. Berardi RR. Peptic Ulcer Disease and Zollinger - Ellison Syndrome. In: Di Piro JT, Talbert RL, Hayes PE, Yee GC, Matzke GR, Posey LM. Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach. 2nd ed. Appleton & Lange. USA. 1993. 511 -530.
8. Vaira D, Menegatti M, Miglioli M. What is the Role of *Helicobacter pylori* in Complicated Ulcer Disease?. Gastroenterol. 1997; 113: 578 - 584.
9. Henriksson AE, Edman A-C, Nilsson I, Bergqvist D, Wadstrom T. *Helicobacter pylori* and the Relation to Other Risk Factors in Patients with Acute Bleeding Peptic Ulcer. Scan J Gastroenterol. 1998; 33: 1030 - 1033.
10. USPDI Drug Information for The Health Care Profesional. 13th ed. United States Pharmacopeial Convention Inc. USA. 1993.
11. Isselbacher KJ, Adams RD, Braunwald E, Petersdorf RG, Wilson JD. Harrison's Principles of Internal Medicine. 9th ed. McGraw - Hill Book Co. USA. 1980.
12. Talbert RL, Peripheral Vascular Disease. En: Di Piro JT, Talbert RL, Hayes PE, Yee GC, Matzke GR, Posey LM. Pharmacotherapy A Pathophysiological Approach. 2nd ed. Appleton & Lange. USA. 1993. 388 - 400.
13. Dawson DL, DeMaribus CA, Ilagio RT, Light BDV Jr, Britt KE, Charles BE. The Effect of Withdrawal of Drugs Treating Intermittent Claudication. AM J Surg. 1999; 178 (2): 141 - 146.

4. Girolami B, Bernardi E, Prins M, Hettiarachchi R, Prandoni P, Girolami A, et al. Treatment of Intermittent Claudication with Physical Training, Smoking Cessation, Pentoxifylline or Nafronyl: A Meta - Analysis. *Am Med A*. 1999; 159 (3): 337 - 345.
5. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins Patología Estructural y Funcional. El Páncreas. 5ª ed. McGraw - Hill Interamericana. España. 1995. 1006 - 1019.
5. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins Patología Estructural y Funcional. Transtornos Hemodinámicos, Trombosis y Shock. 5ª ed. McGraw - Hill Interamericana. España. 1995. 110 - 124.
7. Neill R. A meta-analysis of the treatment of intermitent claudication. *J Fam Pract*. 1999. Jun; 48 (6): 418 - 9.
8. Hiatt WR. Current and future drug therapies for claudication. *Vasc Med*. 1997; 2 (3): 257 - 62.3
9. Moher D, Pham B, Ausejo M, Saenz A, Hood S, Barber CG. pharmacological management of intermittent claudication: a meta-analysis of randomised trials. *Drugs*. 2000. May; 59 (5): 1057 - 70.
0. Hood SC, Moher D, Barber GG. Management of intermitent claudication with pentoxifylline: meta - analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*. 1996; Oct 15; 155 (8): 1053 -9.
1. Frampton JE, Brogden RN. Pentoxifylline (oxpentifylline). A review of its therapeutic efficacy in the manage of peripheral vascular and cerebrovascular disorders. *Drugs Aging*. 1995. Dec; 7 (6): 480 - 503.
2. Bjarnason I, Thjodleifsson B. gastrointestinal toxicity of non - steroidal anti - inflammatory drugs: the effect compared with naproxen on the human gastrointestinal tract. *Rheumatology (Oxford)*. 1999. May; 38 Suppl 1: 24 - 32.
3. Garcia Rodriguez LA. Variability in risk of gastrointestinal complications with different non - steroidal inflammatory drugs. *Am J Med*. 1998. Mar 30; 104 (3A): 305 - 345.
4. Schuna AA, Schidt MJ, Wabrandt PD. Rheumatoid Arthritis and Seronegative Spondyloarthropathies. En: Di Piro JT, Talbert RL, Hayes PE, Yee GC, Matzke GR, Posey LM. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*. 2nd ed. Appleton & Lange. USA. 1993. 1717 - 1733.

5. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins Patología Estructural y Funcional. Las Articulaciones. 5ª ed. McGraw - Hill Interamericana. España. 1995. 1246 - 1259.
6. Wyngarden JB, Smith LH. Cecil's Textbook of Medicine. Vol 1 y 2. 16th ed. WB Saunders Company. USA. 1982.
7. Isselbacher KJ, Adams RD, Braunwald E, Petersdorf RG, Wilson JD. Harrison's Principles of Internal Medicine. 9th ed. McGraw - Hill Book Co. USA. 1980.
8. Boh HE. Osteoarthritis. En: Di Piro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Welis BG, Posey LM. Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach. 3th ed. Appleton & Lange. USA. 1997. 1735 - 1753.
9. Pincus T, Swearingen C, Cummins P, Callahan LF. Preference for nonsteroidal antiinflammatory drugs versus acetaminophen a of both types of drugs in patients with osteoarthritis. J Rheumatol. 2000. Apr; 27 (4): 1020 - 7.
10. Davies DM. Textbook of adverse drugs reactions. 4th ed. Oxford Medical Publications. USA. 1991.
11. Guyton AC. Textbook of Medical Physiology. 6th ed. WB Saunders Company. USA. 1981.
12. Rivard R. Drug Facts and Comparisons. Updated monthly. Facts and Comparisons. USA. 1999.
13. Clayton LT. Taber's Diccionario Médico Enciclopédico. 1ª ed. El Manual Moderno. México. 1997.

ANEXO 1

CRITERIOS DE USO DE LA RANITIDINA APROBADOS POR EL CF y T.

USO TERAPÉUTICO	DOSIS	INTERVALO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA DE ADMÓN.*	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	DOSIS DE MANTENIMIENTO
Úlcera duodenal Úlcera gástrica Esofagitis inducida por AINEs***	150 mg	Cada 12 horas	V.O.	6 semanas	150 mg al acostarse por 12 meses
Esofagitis por Reflujo Esofagitis Erosiva	150 mg	Cada 6 horas	V.O.	8 semanas	150 mg/12h
Trastornos (Heavy smokers) Úlcera duodenal >10mm Úlcera duodenal >5mm Resistentes a 800mg/día de metidina ó a 150mg/12h Ranitidina Úlcera duodenal ó gastritis inducida por AINEs*** en artritis Reumatoide y osteoartritis	300 mg	Cada 12 horas	V.O.	6 semanas	150 mg al acostarse hasta por 5 años
Úlcera duodenal sangrante Úlcera gástrica sangrante	150 mg 50 mg en infusión continua. 50 mg (carga) inicialmente e 8mg/h controlando ph=7	Intermitente cada 6 a 8 horas	V.O. I.V.	Dependiente de etiología Durante 3 días	
Úlceras esofágicas inducidas por la quimioterapia	150 mg	Cada 6 horas	V.O.	6 semanas	
Síndrome Zollinger-Ellison****	150 mg	Cada 12 horas	V.O.	1 a 12 meses	
Reflujo gastroesofágico:					
Pacientes pediátricos	2-4 mg/kg por día	Cada 12 horas	V.O.		
Pacientes neonatos	1 mg/kg	Cada 6 a 9 horas	I.V.		
Pacientes adultos	150 mg	Cada 12 horas	V.O.	8 a 12 semanas	
Casos severos	150 mg	Cada 6 horas	V.O.	12 semanas	

* Vía de Administración.

*** Analgésicos Antiinflamatorios No Esteroidales.

**** Existen reportes en la literatura de pacientes que han recibido 6.3 a 9.6 g de acuerdo a la severidad del padecimiento.

ANEXO 2

CRITERIOS DE USO DE LA RANITIDINA APROBADOS POR EL CF Y T.

La ranitidina deberá emplearse profilácticamente en la prevención de úlcera por estrés en los pacientes asistidos con ventilación mecánica, afectados de sépsis con repercusión sistémica, coagulopatías, quemaduras graves (>35% de la superficie corporal), hipertensión intracraneal e infarto agudo de miocardio

La dosis I.V. no deberá exceder de 400 mg al día.

La dosis en insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina menor de 50 ml/min es de 150 mg V.O. ó 50 mg cada 18 a 24 horas.

ANEXO 3

CLASIFICACIÓN DE FRECUENCIAS DE REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS EMITIDOS POR LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

CLASIFICACIÓN	INCIDENCIA	FRECUENCIA
MUY FRECUENTE	$\geq 1/10$	($\geq 10\%$)
FRECUENTE	$\geq 1/100$ A $< 1/10$	($\geq 1\%$ A $< 10\%$)
POCO FRECUENTE	$\geq 1/1,000$ A $< 1/100$	($\geq 0.1\%$ A $< 1\%$)
RARA	$\geq 1/10,000$ A $< 1/1,000$	($\geq 0.01\%$ A $< 0.1\%$)
MUY RARA	$< 1/10,000$	($< 0.01\%$)

ANEXO 4

CRITERIOS DE USO DE LA PENTOXIFILINA APROBADOS POR EL CF Y T

La enfermedad arterial periférica de naturaleza obstructiva, es un padecimiento etiológicamente relacionado con la formación de ateromas que se depositan en la íntima, los cuales al crecer invaden la luz arterial, hecho que conlleva alteraciones de flujo sanguíneo y por ende isquemia tisular e incluso la potencialidad de la formación de trombos, y así mismo de angrena. El tratamiento de esta patología requiere del empleo de medidas orientadas a mejorar el flujo sanguíneo, siendo una de estas el empleo de la pentoxifilina. La elección de este fármaco está basada en su capacidad para disminuir la viscosidad de la sangre e incrementar la flexibilidad del eritrocito, efectos que a su vez han determinado su consideración como agente hemorreológico. Sin embargo, la falta de evidencia científica referente a su eficacia, ha reducido su utilidad clínica a:

CLAUDICACIÓN INTERMITENTE que obedece a Padecimiento Obstructivo Vascular Periférico. Los estudios realizados han demostrado que la pentoxifilina no reemplaza el manejo quirúrgico (endarterectomía bypass). Así mismo, han demostrado que esta no ha resultado ser más efectiva que el ejercicio para incrementar la distancia caminada en 100 m. De aquí que su empleo deba limitarse al tratamiento de pacientes que no puedan ser sometidos a un programa de ejercicio o manejados quirúrgicamente.

La dosis usual es de 400 mg tres veces al día.

ANEXO 5

CRITERIOS DE USO DEL NAPROXEN APROBADOS POR EL CF Y T

USO TERAPÉUTICO	COMENTARIO
DE ELECCIÓN	OSTEOARTRITIS, ARTRITIS REUMATOIDE, ARTRITIS REUMATOIDE JUVENIL Y ESPONDILITIS ANQUILOSANTE
PREFERENCIAL	ANTIINFLAMATORIO, ANALGÉSICO

La dosis usual del naproxen es de 250 mg a 500 mg cada doce horas.

ANEXO 6

FORMATO DE CAPTURA DE DATOS

5 GENERALES DEL PACIENTE

registro (día/mes/año)		Fármaco			Presentación (No. de Clave)				
Apellido del paciente (apellido paterno, materno, nombre)					2 No. de afiliación				
Meses	Días	4. Sexo		5. Peso Corporal (kg)	6. Estatura (cm)	7. Historia de atopía		8. Historia de reacción adversa medicamentosa	
		M	F			SI	NO	SI	NO

6 CLÍNICOS DEL PACIENTE

10. Médico que prescribió el fármaco										11. El paciente recibió atención en (servicio y no. de cama)									
--------------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

12. Farmaco farmacoterapéutico empleado, iniciando con el fármaco objeto de este estudio (en caso necesario anexar hoja)

Fármaco	Clave	Indicación	Dosis/intervalo de admón.	Vía de Administración	No. de dosis administradas	Duración del tratamiento	
						Fecha de inicio	Fecha de término

13. Pruebas de laboratorio de la hemática

PRUEBA	RESULTADO	FECHA	PRUEBA	RESULTADO	FECHA	PRUEBA	RESULTADO	FECHA
Hemoglobina (Hb)			Linfocitos (%)			Basófilos (%)		
Hemcrito (Hct)			Monocitos (%)			Plaquetas (mm ³)		
Hemoglobina (Hb) (g/dl)			Neutrófilos (%)			Tiempo de coagulación (min)		
Hemoglobina (Hb) (g/dl)			Eosinófilos (%)			Tiempo de protrombina (%)		

14. Pruebas de química clínica

PRUEBA	RESULTADO	FECHA	PRUEBA	RESULTADO	FECHA	PRUEBA	RESULTADO	FECHA
Urea (mg/dl)			Creatinina (mg/dl)			Potasio (mEq/l)		
Glucosa (mg/dl)			Cloro (mEq/l)			Sodio (mEq/l)		

15. Pruebas de química de orina

PRUEBA	RESULTADO	FECHA	PRUEBA	RESULTADO	FECHA	PRUEBA	RESULTADO	FECHA
Proteína			Proteína (g/l)			sedimento		
Glucosa			Glucosa (g/l)			Acetona		

16. Pruebas de gases en sangre arterial

PRUEBA	RESULTADO	FECHA	PRUEBA	RESULTADO	FECHA	PRUEBA	RESULTADO	FECHA
HCO ₃ real (mEq/l)			HCO ₃ real (mEq/l)			PO ₂ (mmHg)		
Exceso de base (mEq/l)			Exceso de base (mEq/l)			Otra		

17. Pruebas de gases en sangre venosa

PRUEBA	RESULTADO	FECHA	PRUEBA	RESULTADO	FECHA	PRUEBA	RESULTADO	FECHA
HCO ₃ real (mEq/l)			HCO ₃ real (mEq/l)			PO ₂ (mmHg)		
Exceso de base (mEq/l)			Exceso de base (mEq/l)			Otra		

ANEXO 7

COSTOS INSTITUCIONALES DE LOS MEDICAMENTOS OBJETO DE ESTE ESTUDIO EN 1998

MEDICAMENTO	PRESENTACIÓN	COSTO INSTITUCIONAL (M.N.)	COSTO POR TABLETA (M.N.)
Ranitidina	Caja con 20 tabletas de 150 mg	2.35	0.12
Pentoxifilina	Caja con 30 tabletas de 400 mg	40.52	1.35
Naproxen	Caja con 30 tabletas de 250 mg	9.49	0.32

GLOSARIO

neutropenia	Deficiencia anormal de células neutrófilas en la sangre.
granulocitopenia	Escasez de granulocitos en sangre.
granulocito	Célula que contiene gránulos, especialmente leucocitos que contienen gránulos neutrófilos, basófilos o eosinófilos en su protoplasma.
granulocitosis	Enfermedad aguda grave caracterizada por la notable disminución o ausencia de leucocitos de la serie mieloide asociadas a ulceraciones necróticas de la boca, faringe y otras mucosas y de la piel. Disminución o ausencia de leucocitos granulosos en la sangre.
pancitopenia	Escasez de todos los elementos celulares de la sangre, anemia aplásica.
trombocitopenia	Disminución del número de plaquetas de la sangre.
hepatocelular	Que afecta a las células hepáticas.
disfagia	Deglución con dificultad.
divertículo esofágico	Dilatación del esófago limitada a un punto de la pared terminada en fondo de saco que comunica con la luz del tubo esofágico por un orificio estrecho.
metastasis	Continuidad patológica de tejidos que pueden ser más o menos diferentes.
scleroderma	Afección caracterizada por la induración de la piel y su atrofia más o menos completa.
dinofagia	Deglución dolorosa, disfagia.
estomatía	Sequedad de la boca por defecto de secreciones, boca seca, xerostomía.
disgeusia	Perversión del sentido del gusto.
salivorra	Flujo exagerado de saliva.

Halacia	Perversión del apetito, caracterizada por el deseo de alimentos condimentados y de sabor fuerte.
Escotoma	Mancha oscura más o menos extensa, inmóvil que cubre una porción del campo visual u objeto que se observa, resultado de la insensibilidad de una porción correspondiente de la retina.
Epistaxis	Hemorragia por las fosas nasales.
Pariestesia	Disturbios espontáneos de la sensibilidad subjetiva en forma de hormigueos, adormecimiento, etc., producidos por la patología de cualquier sector de las estructuras del sistema nervioso central o periférico en relación con la sensibilidad.
Dispepsia	Excesiva acidez del jugo gástrico y regurgitaciones acres o ácidas.
Estomatitis	Inflamación de la mucosa de la boca.
Equimosis	Extravasación de la sangre en el interior de los tejidos. Coloración de la piel producida por la infiltración de sangre en el tejido subcutáneo o por la rotura de vasos capilares subcutáneos.
Insidioso	Que aparece lentamente sin provocar síntomas o signos manifiestos.
Tromboflebitis	Tromboangitis venosa.
Tromboangitis	Inflamación de la pared vascular que puede afectar una o varias tónicas, aunque siempre interesa la íntima.
Queratoconjuntivitis	Inflamación de la córnea y de la conjuntiva.
Esclera o esclerótica	Membrana interior del ojo, blanca, dura, fibrosa con una abertura grande anterior en la que se encaja la córnea y otra posterior pequeña que da paso al nervio óptico.
Linfadenopatía	Enfermedad de los ganglios linfáticos
Pneumonitis	Inflamación del pulmón.
Pericarditis	Inflamación del pericardio.
Pleuritis	Inflamación de la pleura.
Iridociclitis	Inflamación del iris y del cuerpo ciliar.