

42.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES - ZARAGOZA

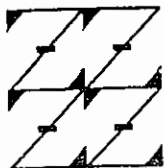
PRESCRIPCION DE DIPIRONA EN UN HOSPITAL DE
2º NIVEL (HGR No. 25) DEL IMSS.

297296

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A N :
TERESA MALAGON MEDINA
JOSEFINA SANCHEZ OSORIO

U N A M
F E S
Z A R A G O Z A

ASESOR: Q.F.B. LETICIA RODRIGUEZ Y BETANCOUR.



LO HUMANO
EJE
DE NUESTRA REFLEXION

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

MEXICO, D. F.

2001



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.

ÍNDICE

CAPÍTULO		PÁGINA
I	RESUMEN	1
II	INTRODUCCIÓN	2
III	ANTECEDENTES	4
	3.1 PRESCRIPCIÓN MEDICA	4
	3.2 DOLOR	6
	3.2.1 GENERALIDADES	
	a) DEFINICIÓN	6
	b) CONSIDERACIONES HISTORICAS	6
	c) CONSIDERACIONES ANATÓMICAS Y FISIOLÓGICAS	7
	d) CONSIDERACIONES BIOQUÍMICAS	9
	3.2.2 CLASIFICACIÓN	10
	3.2.3 MANEJO DEL DOLOR	11
	3.2.3.1 FARMACOTÉRAPIA	11
	3.2.3.2 TÉCNICAS NEUROLÓGICAS	12
	a) ESTIMULACION NERVIOSA	12
	b) ACUPUNTURA	12
	c) NEUROCIRUGÍA	12
	3.3 FIEBRE	13
	3.3.1 DEFINICIÓN	13
	3.3.2 GENERALIDADES	13
	3.3.3 MECANISMO TERMORREGULADORES	13
	3.3.4 MECANISMO DE LA FIEBRE	15
	3.3.5 MANEJO DE LA FIEBRE	15
	a) FARMACOS ANTIPIRÉTICOS	16
	b) MEDIOS FÍSICOS	17
	3.4 HIPERTERMIA	17
	3.4.1 DIFERENCIA ENTRE FIEBRE E HIPERTERMIA	18
	3.5 ANALGÉSICOS	19
	3.5.1 DEFINICIÓN	19
	3.5.2 CLASIFICACIÓN	19
	a) ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES (NSAIDS)	19
	b) ANALGÉSICOS NARCÓTICOS	21
	3.5.3 COMBINACIONES FARMACOLÓGICAS EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR	22
	3.6 DAPIRONA	24
	3.6.1 GENERALIDADES	24
	3.6.2 FARMACOCÍNÉTICA Y METABOLISMO	26
	3.6.3 FARMACODINAMIA	27
	a) EFECTO ANTIPIRÉTICO	27
	b) EFECTO ANTIINFLAMATORIO	27

	c) EFECTO ANALGÉSICO	29
	3.6.4 REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS CON DIPIRONA	30
IV	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	36
V	OBJETIVOS	37
VI	HIPÓTESIS	38
VII	METODOLOGÍA	39
VIII	RESULTADOS	41
IX	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	58
X	CONCLUSIONES	60
XI	PROPUESTAS	61
XII	BIBLIOGRAFÍA	62
XIII	ANEXOS	67

PARA LA MUY DISTIGUIDA MAESTRA **LETICIA RODRÍGUEZ Y BETANCOUR**

CON NUESTRO AGRADECIMIENTO POR EL TIEMPO, POR LA PACIENCIA Y
POR TODO EL COMOCIMIENTO BRINDADO.

TERESA MALAGÓN MEDINA
JOSEFINA SÁNCHEZ OSORIO

CON TODO MI AGRADECIMIENTO PARA MIS PADRES POR DARME LA ESCENCIA DE LA VIDA EL AMOR Y LA COMPRESIÓN QUE SIEMPRE HE NECESITADO.

CON TODO MI AMOR A TODOS MIS HERMANOS Y SOBRINOS.

PARA EDUARDO CON TODA MI ADMIRACIÓN RESPETO Y AMOR.

PARA MIS AMIGOS ¡ GRACIAS !

I. RESUMEN

El presente trabajo es un estudio retrospectivo que ha permitido conocer el perfil de prescripción de la dipirona (metamizol sódico) seguido por los médicos del Hospital General Regional No. 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), dado que hasta el momento no se tiene un antecedente que nos permita conocer tal efecto, para lo cual se recopilaban diariamente los datos clínicos y al mismo tiempo los relacionados con la farmacoterapia establecida en cada uno de los pacientes, que en su esquema terapéutico tuvieron incluida a la dipirona, población objeto del estudio (n=683), durante un período de cuatro meses (n=683).

Los resultados obtenidos muestran que la dipirona se prescribió a un mayor número de sujetos en edad adulta (rango de 45-64 años), primordialmente con fines analgésicos (47.7%), a la dosis de 1.0g, por la vía de administración endovenosa y el intervalo de administración fue de 8 horas .

II. INTRODUCCIÓN

El hombre desde tiempos inmemoriales ha sostenido una lucha constante contra la enfermedad, buscando en todo momento no solo prolongar su tiempo de vida sino también mejorar la calidad de la misma, siendo los medicamentos una de las principales armas utilizadas en este combate.

Sin embargo, al correr del tiempo la experiencia ha mostrado que los medicamentos además de los beneficios innegables que producen, también poseen la potencialidad en sí mismos o como consecuencia de su uso inadecuado de producir efectos indeseables lo que ha motivado la implementación de estrategias orientadas a la racionalización de su empleo, siendo una de éstas los estudios de utilización de los medicamentos. El desarrollo de este tipo de estudios permite conocer las tendencias tanto del consumo como de la prescripción de un fármaco en un cierto ámbito de trabajo, además de representar un mecanismo de control de los costos por este mismo concepto, colaborando así a la racionalización de la terapéutica, y por lo consiguiente a mejorar la calidad de la atención a la salud brindada en un determinado nosocomio(9,4).

No obstante la utilidad de este tipo de estudios, en México apenas se han realizado unos cuantos, entre los cuales no se ha incluido a la dipirona y por ende hasta el momento se desconoce su perfil de utilización, hecho que genera una gran inquietud puesto que en muchos países ya ha sido excluida de sus mercados (29), debido a su potencial de desarrollo de efectos adversos fatales, razón que constituyó la motivación para realizar el presente trabajo.

La viabilidad para la realización de este estudio, yace en la recopilación realizada de los datos clínicos y relacionados con la farmacoterapia de pacientes hospitalizados que incluyeron dentro de su esquema terapéutico al metamizol sódico (n=683 pacientes), por ser uno de los fármacos seleccionados para el monitoreo de las reacciones adversas a las que puede dar lugar su empleo (proyecto piloto Detección y Registro de Reacciones Adversas de los Medicamentos en el Paciente Hospitalizado).

Los resultados obtenidos en este trabajo han permitido caracterizar el empleo de la dipirona, en el paciente hospitalizado de este nosocomio, habiéndose detectado que fue empleado mayormente con fines analgésicos, lo que difiere de los lineamientos farmacoterapéuticos establecidos en los que se le considera como el agente de elección en el tratamiento de la hipertermia y de uso alternativo como analgésico, reservando en este último caso su utilización en aquellos pacientes en los que otros agentes farmacológicos no han dado un resultado satisfactorio.

III. ANTECEDENTES

3.1 PRESCRIPCIÓN MEDICA

La prescripción o receta médica es la indicación escrita del tratamiento farmacológico y no farmacológico al que deberá someterse un paciente (1), incluyéndose en ésta datos referentes a la dosis seleccionada, vía de administración por emplear, horario, duración del tratamiento e instrucciones especiales en su caso.

La prescripción constituye un documento que puede ser considerado, en el amplio sentido de la palabra, como la expresión escrita de la actividad médica, es decir, ésta representa el resumen tanto del diagnóstico como del tratamiento realizado por el médico. De aquí que una prescripción inadecuada pueda reflejar un diagnóstico erróneo y/o una selección inapropiada del o de los fármacos a emplear. Entre las causas contributorias involucradas en este último caso, se mencionan: los errores de omisión, procesos de actualización deficientes, uso de fármacos cuya eficacia no ha sido demostrada, la comunicación ineficaz entre médicos y la presencia de interacciones farmacológicas adversas(2)(3).

Entre las acciones orientadas al logro de una prescripción adecuada y por ende al uso racional de los medicamentos, se encuentran: la difusión de información impresa, la retroalimentación al médico posterior a la prescripción, discusiones de grupo, conferencias y programas de restricción de medicamentos(6).

Asimismo, es necesario implantar sistemas que favorezcan, faciliten y controlen la prescripción adecuada de los medicamentos, tales como son: los estudios de conducta prescriptiva y de utilización de los medicamentos (9).

Los estudios de conducta prescriptiva analizan todos los procesos involucrados en la emisión de una prescripción: el interrogatorio y la exploración física, el diagnóstico y la información al paciente. Este tipo de estudios puede abarcar todos los aspectos o algunos de ellos (9).

Los resultados derivados de los mismos, permiten entre otros, la identificación de las tendencias de prescripción, las cuales podrán o no estar acordes con los hábitos farmacoterapéuticos vigentes, siendo el último caso objeto de la aplicación de medidas orientadas a la racionalización de la farmacoterapia, las cuales redundarán en beneficios de índole diversa que globalmente se expresan como una forma de colaborar para mejorar la calidad de la atención a la salud brindada (8).

3.2 DOLOR

3.2.1 GENERALIDADES

a) Definición

El dolor se considera como una experiencia emocional no placentera que produce un intenso estado de angustia y malestar, siendo un fenómeno multifactorial, consistente en un estímulo doloroso, su interpretación y la reacción a dicho estímulo(18).

b) Consideraciones históricas

El dolor está referido desde los primeros escritos de la mayoría de las civilizaciones: en algunos casos se le consideró como castigo divino, lo que se puede constatar en el GENESIS 3:17, o en el CORA SURA 11:9 (15). En 1644 Descartes sentó las bases de la teoría de la especificidad del dolor. Sin embargo, fue hasta casi dos siglos después cuando esta teoría fue retomada y ampliada por Müller (1842). La importancia de esta teoría yace en el hecho que postula, por primera vez, la existencia de receptores específicos para cada sensación y que éstos, a su vez, solamente son capaces de responder a un estímulo en particular. En 1894 Von Frey basándose en trabajos que describían la presencia en la piel de áreas muy pequeñas y especializadas capaces de responder a estímulos particulares como el frío o el calor, pero no a otros, le permitieron afirmar que cada modalidad sensitiva tenía un receptor específico, concepto que fundamentó la teoría de las cuatro modalidades del dolor, incluyendo a sus componentes: receptor fibra, médula espinal y centro encefálico (15). Light y Metz en el año de 1878 acreditaron la idea de la existencia de las fibras algésicas en las raíces ventrales de la médula espinal (15). Años más tarde con los trabajos realizados por Gasser y Erlanger en el año de 1828, Zotterman en 1934 y Heinbecker también en este mismo año, establecieron que el dolor se trasmite al sistema nervioso central a través de dos sistemas de fibras aferentes: las fibras A-delta y las fibras C.

Asimismo demostraron que las fibras A-delta se activan por estímulos de intensidad importante dando lugar a un dolor agudo y de fácil localización, en tanto que las fibras C conducen sensaciones de dolor moderado y continuo (17).

Más recientemente, en 1965 Melzack y Wall presentaron la teoría de la compuerta (17), en la que estos autores proponen que la sustancia gelatinosa del cuerno posterior constituye una área de modulación en la percepción del dolor. Ellos consideraron la existencia de una célula blanco localizada en el cuerno posterior, la cual es estimulada tanto por las fibras provenientes de nociceptores susceptibles de ser activados por estímulos mecánicos como por las fibras que conducen el dolor. Esta célula blanco funciona como una estación de relevo en la vía del dolor, permitiendo que la sensación alcance los centros cerebrales superiores, en tanto que la sustancia gelatinosa inhibe el acceso a la célula blanco de la información conducida por las fibras nerviosas aferentes. Sin embargo, las fibras de diámetro pequeño que conducen el dolor son capaces de inhibir la acción de la sustancia gelatinosa, es decir, reducen el efecto inhibitorio de la misma, y por lo tanto hacen que el dolor persista; no así las fibras aferentes originadas en los nociceptores susceptibles de estimulación mecánica, las cuales incrementan el efecto inhibitorio de la mencionada sustancia gelatinosa, disminuyendo así la percepción del dolor. También se considera la presencia de una vía descendente inhibitoria involucrada en la reducción de la percepción del dolor. Más tarde en el año de 1973, Kuhar descubre la existencia de los receptores opiáceos y en 1975 Hughes y Col. aislaron un opioide endógeno denominado endorfina, éste ejerce un efecto analgésico al interactuar con los receptores postsinápticos especializados en la médula espinal, tallo cerebral, diencefalo, núcleos basales y amígdala impidiendo así la aparición del dolor (15).

c) Consideraciones anatómicas y fisiológicas

El proceso de dolor se inicia al aplicarse un estímulo nocivo el cual puede ser originado por un daño mecánico, químico o bien por agentes externos, tales como son el calor o el frío intensos. El estímulo que se produce es captado por receptores específicos que se encargan de transducirlo en un impulso eléctrico que alcanzará los centros cerebrales, proceso denominado nocicepción (19).

Las estructuras involucradas en el proceso de la nocicepción son las siguientes:

- ◆ Receptores del dolor (nociceptores)
- ◆ Fibras aferentes primarias
- ◆ Tracto espinotalámico y fibras colaterales
- ◆ Centros cerebrales superiores

Los receptores del dolor o nociceptores son terminaciones nerviosas libres, ampliamente distribuidas en todo el cuerpo, aunque existen áreas donde se

encuentran en un mayor número, como son: el tejido subcutáneo, la fascia profunda, los ligamentos, las cápsulas articulares y la córnea del ojo; y otras en las que se localizan mínimamente como es en el músculo esquelético, los huesos y el cartílago. La información nociva captada por los receptores será transmitida a través de las fibras aferentes primarias, o sea las fibras A o C, cuyo soma neuronal yace en el ganglio de la raíz dorsal. La diferencia entre estos dos tipos de fibras es tanto anatómica como fisiológica, puesto que las primeras son fibras mielinizadas pequeñas, siendo su velocidad de conducción de 6 a 30 m/seg, y caracterizándose por responder a estímulos de intensidad importante produciendo dolor agudo fácilmente localizable; en tanto que las fibras C son amielínicas razón por la cual su velocidad de conducción es más lenta (0.5 a 2 m/seg), lo que determina su participación en sensaciones dolorosas moderadas y de mayor duración. Este tipo de dolor más prolongado se asocia con reflejos somáticos y autonómicos (aumento de la frecuencia cardíaca, vasoconstricción periférica, dilatación pupilar y sudoración). Los nociceptores de las fibras C son de tipo polimodal ya que son capaces de ser activados por estímulos mecánicos, térmicos y por los mediadores de la inflamación.

Las neuronas aferentes periféricas a continuación alcanzarán la médula espinal incorporándose al funículo posterior, en el cual recorren 1 o 2 segmentos emitiendo ramas colaterales consideradas como parcialmente responsables de los reflejos somáticos y autonómicos. Posteriormente llegan a través de las raíces dorsales a las láminas I, II, III (sustancia gelatinosa), V y en menor escala a la lámina IV, sitio en el que se lleva a cabo la sinapsis con neuronas secundarias cuyos axones cruzan la línea media formando el haz espinotalámico lateral, por el que ascienden hasta la médula oblongada, sitio en el que dada la cercanía con el haz espinotalámico anterior cambia de nombre a lemnisco espinal. Así, continua ascendiendo a través del puente y mesencéfalo hasta alcanzar el núcleo ventral posterior en el tálamo, de donde se proyectará hacia la corteza cerebral alcanzando el área somestésica (tracto neoespinotalámico). Otras fibras constituyen el tracto paleoespinotalámico o tracto espinoreticulotalámico ya que como su nombre lo indica se inicia en la médula espinal, ascendiendo a través de la formación reticular, hasta alcanzar el núcleo parafascicular y otros núcleos intralaminares del tálamo. Desde los cuerpos celulares localizados en el cuerno posterior y la zona intermedia, se originan axones finos, de los cuales algunos cruzan la línea media y otros no, ubicándose en las regiones anterolaterales de la médula espinal e incluso algunas de éstas se entremeten en el haz espinotalámico lateral, aunque la mayoría de éstas continúan a través de la formación reticular de la médula espinal, médula oblongada, puente y cerebro medio, terminando en los núcleos talámicos intralaminares, la región talámica posterior y el hipotálamo, proyectándose hacia el área somestésica general II (vía indirecta) (4)(15)(19).

En tanto que el dolor originado en las vísceras está regido por el sistema nervioso autónomo, controlando la actividad del corazón, vísceras, glándulas y vasos sanguíneos, éste llega al sistema nervioso central a través de las vías simpáticas y parasimpáticas.

Las fibras aferentes de la vía simpática conducen la información resultante de la estimulación nociva, hasta alcanzar los somas de las neuronas sensitivas primarias que se localizan en los ganglios de las raíces dorsales de los dos o tres nervios lumbares superiores o torácicos. El final de los axones correspondientes a la raíz dorsal en la sustancia gris espinal probablemente entra al tracto dorsal lateral y termina en la sustancia gelatinosa y posiblemente haga sinapsis a este nivel con dendritas de células que transmiten impulsos de dolor visceral al cerebro. Por otro lado, la vía ascendente para el dolor visceral puede coincidir en parte con la vía del dolor somático, esto es, se cruza, toma el tracto espinotalámico anterolateral continúa por el lemnisco espinal, realizando sinapsis con la formación reticular llegando a los núcleos ventricular, parafascicular e intralaminar(19).

En relación al dolor referido que se origina en estructuras profundas como es la vesícula biliar o el corazón, parece que su mecanismo radica en la convergencia y suma de impulsos nerviosos somáticos de la sustancia gris del asta posterior de la médula espinal, por lo que el efecto de la suma de la actividad y su diseminación, se traduce en una disminución del umbral de transmisión de la información en la piel.

d) Consideraciones bioquímicas(4,19)

En vista de que se considera que los nociceptores no responden de manera directa a los estímulos nocivos, sino que éstos generan la liberación de los denominados mediadores químicos, los cuales al interactuar con dichos receptores son capaces de activarlos. Se ha encontrado que a nivel de la vía del dolor la acetilcolina, los aminoácidos y algunos péptidos ejercen su acción a nivel de los centros cerebrales superiores; la bradicina y la histamina periféricamente, el ácido gama aminobutírico en la médula espinal, la serotonina y la sustancia P central y periféricamente (19).

Existen también otras sustancias, las prostaglandinas las cuales sensibilizan los nociceptores al dolor, puesto que en sí mismas no son capaces de producir dolor.

Las prostaglandinas son un grupo de sustancias estructuralmente consideradas como derivados de ácidos grasos oxigenados e insaturados, las cuales actúan modulando la actividad de la bradicinina en los nociceptores polimodales, lo que conlleva su participación como mediadores del dolor y la inflamación.

Su biosíntesis se inicia como consecuencia de perturbaciones en la membrana celular, o bien en respuesta de la aplicación de estímulos de naturaleza traumática.

Esta se lleva a cabo a partir de los fosfolípidos membranales que contienen al ácido araquidónico, los cuales son hidrolizados por acción de la enzima fosfolipasa A2, lo que deja libre al ácido araquidónico para su conversión en endoperóxidos inestables, mediante el concurso de la enzima endoperóxido sintetasa, los cuales a su vez se biotrasforman en prostaglandinas y tromboxanos, estando estos últimos implicados en la inflamación y en las reacciones alérgicas por exhibir una acción sinérgica con otros mediadores, entre ellos la histamina(4)(19).

Mecanismos analgésicos endógenos

El organismo del ser humano cuenta con mecanismos que permiten la regulación del dolor, siendo uno de éstos la liberación de compuestos similares a los opiáceos: encefalinas, dinorfinas y endorfinas. Estas sustancias de manera general aumentan la actividad de las neuronas inhibitorias descendentes.

3.2.2 CLASIFICACIÓN

Clásicamente se han considerado tres tipos de dolor(15)

- ◆ El dolor rápido o epicrítico. Es un tipo de dolor agudo muy localizado y está relacionado con la activación de fibras A-delta en los nervios periféricos.
- ◆ El dolor lento o protopático. Es un dolor quemante y menos localizado que el dolor rápido, es de aparición lenta y da lugar a una sensación molesta que persiste aún después de que ha cesado el estímulo que lo provoca. Resulta de la activación de las fibras C (dolor crónico).

- ◆ El dolor profundo. Este dolor se desencadena en las vísceras, músculo esquelético, tendones, periostio y articulaciones. Es persistente sordo y difuso, tiende a ser referido a estructuras superficiales y a producir intensas respuestas autonómicas(15).

3.2.3 MANEJO DEL DOLOR

El tratamiento efectivo del dolor requiere de la evaluación cuidadosa del paciente y de la aplicación de las técnicas y métodos de control adecuados.

La evaluación del paciente comprende la elaboración de la historia clínica con especial cuidado en la causa del dolor, el grado de intensidad del mismo en el momento del exámen y en términos de sus variaciones horarias y diarias, así como también la influencia de los factores personales y ambientales (10).

El alivio del dolor deberá considerarse desde la perspectiva anatómicos. Ya que a nivel periférico se piensa que las fibra A-delta cerrarían la compuerta, disminuyendo el paso de los estímulos dolorosos; y a nivel superior se logra facilitando la acción de los opioides endógenos, y empleando algunos fármacos como son los antidepresores triciclos, entre otros.

Los métodos que son empleados para el tratamiento del dolor se encuentran clasificados como: métodos farmacoterapéuticos y técnicas neurológicas, los cuales son descritos a continuación(5,11,16,17,18,20).

3.2.3.1 Farmacoterapia

Los fármacos más comúnmente empleados son los analgésicos. En el manejo del dolor crónico, a veces se requiere de asociarlos a los denominados coadyuvantes para así lograr un control eficaz de este tipo de dolor.

Otro tipo de fármacos empleados en el manejo del dolor son los anestésicos locales los cuales deben su utilidad a su capacidad de bloquear la conducción nerviosa, lo que permite la desaparición temporal del dolor.

3.2.3.2 Técnicas neurológicas

Radica en hacer uso de métodos excitatorios como son: estimulación eléctrica de nervios transcutáneos, acupuntura, masajes y vibraciones. En estas técnicas se estimulan a las fibras A-delta, provocando por ende el cierre de la compuerta (teoría de la compuerta), disminuyendo así el paso de los estímulos dolorosos hacia la corteza cerebral.

a) Estimulación nerviosa. Existe una estimulación nerviosa en áreas específicas del sistema nervioso central, con el cual se puede llegar a la analgesia en algunas horas.

b) Acupuntura. Este método consiste en la inserción de agujas finas en diversos puntos de la piel y del músculo; éstas agujas tienen como función la estimulación de las fibras aferentes, las que al alcanzar la médula espinal causan la liberación de endorfinas y encefalinas, con el consecuente efecto analgésico.

c) Neurocirugía. Los avances en la neurocirugía, para el alivio del dolor tienen gran importancia en la medicina. Involucran la alteración de la actividad de las vías neuronales que conducen los impulsos del dolor desde la periferia hasta los centros cerebrales superiores.

3.3 FIEBRE

3.3.1 DEFINICIÓN

Se define como el aumento de la temperatura corporal por encima de los valores usuales, el cual resulta como consecuencia de un reajuste del termostato hipotálamico a niveles más elevados en relación con las condiciones normales; estando implicados en su génesis los pirógenos endógenos pero sin que exista alteración alguna de los mecanismos de termorregulación fisiológica (22,43).

3.3.2 GENERALIDADES

El ser humano por ser un homeotermo posee un mecanismo que le permite mantener un equilibrio entre el calor producido y el calor perdido, es decir cuenta con un sistema de regulación de la temperatura corporal, puesto que el mencionado equilibrio es continuamente alterado ya sea por cambios de tipo metabólico(producción de calor) o por agentes externos.

Así; bajo condiciones normales, la temperatura corporal es controlada por el denominado centro termorregulador, localizado en el área preóptica y zonas adyacentes del hipotálamo, sitios en los que se encuentra un gran número de termorreceptores y neuronas capaces de alterar los procesos fisiológicos que dan lugar a las modificaciones en la producción o pérdida de calor, en respuesta a la estimulación de los receptores del frío o del calor(21,22,24).

3.3.3 MECANISMO TERMORREGULADORES

Los mecanismos termorreguladores son de dos tipos: a) dependientes de la interacción del cuerpo con el medio ambiente externo, b) determinados por mecanismos efectores(23).

a) Los mecanismos dependientes de la interacción de la superficie corporal con el medio ambiente permiten la disipación del calor corporal por estar implícita la existencia de un gradiente de temperatura, siendo estos:

- ◆ Radiación. Si la superficie corporal en todo momento emite calor y ésta resulta más caliente en relación a los objetos que la rodean, el resultado es la pérdida de calor. Así, el cuerpo desnudo en una habitación a temperatura normal elimina por radiación el 60% del total de calor disipado.
- ◆ Conducción. Es la transferencia de energía térmica por contacto directo de la superficie corporal con cualquier otro material o sustancia más fría o más caliente (aire).
- ◆ Convección. Es el proceso mediante el cual se transmite el calor a través de los fluidos tanto líquidos como gaseosos; se caracteriza por el ascenso de las masas calientes de moléculas y el descenso de las frías, permitiendo así la disipación continua del calor.

b) Mecanismos fisiológicos o mecanismos efectores. Estos mecanismos se dividen en mecanismos que disminuyen la temperatura y mecanismos que aumentan la temperatura; ambos son empleados por el organismo humano para el logro óptimo de la función termoreguladora, puesto que la piel no es un aislante perfecto(23).

Mecanismos que disminuyen la temperatura

El sistema termostático del cuerpo humano emplea varios mecanismos para reducir el calor corporal cuando la temperatura se eleva demasiado, dentro de los más importantes se tienen:

- ◆ Sudoración. En presencia de temperaturas ambientales elevadas, la vasodilatación alcanza su máximo grado, sin embargo resulta insuficiente para establecer un gradiente de temperatura, de magnitud adecuada que permita la eliminación rápida del calor producido, razón por la cual entran en juego las glándulas sudoríparas excretando una solución que contiene principalmente cloruro de sodio, la cual ayuda a eliminar el calor de el organismo a través del proceso de evaporación.
- ◆ Evaporación. El enfriamiento conseguido con la sudoración solamente se logra al evaporarse el agua de la piel y así mismo sucede con el agua que alcanza este mismo sitio por difusión o que durante la expiración llega a las membranas que recubren el tracto respiratorio, proceso que depende importantemente de la concentración de vapor de agua contenida en el aire.

Mecanismos que aumentan la temperatura

Cuando el cuerpo esta demasiado frío, el sistema regulador de la temperatura instituye procedimientos para elevarla; estos son:

- ◆ Vasoconstricción cutánea en todo el cuerpo, con lo que se disminuye la transferencia de calor corporal hacia la piel.
- ◆ Aumento de la producción de calor debido a un incremento en los sistemas metabólicos; escalofríos, excitación simpática de la producción de calor, secreción de tiroxina.

3.3.4 MECANISMO DE LA FIEBRE

La activación de las células fagocíticas por un pirogéno exógeno determina la síntesis y liberación de un segundo pirogéno denominado pirogéno endógeno que ha sido caracterizado como " la Interleucina 1". Este pirogéno endógeno posee la capacidad de interaccionar con el centro termorregulador del hipotálamo, produciendo el ajuste de este termostato a una temperatura más elevada, efecto que al parecer se lleva a cabo a través de la inducción de la síntesis de las PGE1 PGE2 y AMP cíclico. La respuesta corporal inicial al ajuste mencionado, es la producción de calor y la disminución de la disipación del mismo, para lo cual el centro motor primario localizado en el hipotálamo posterior pone en juego un mecanismo productor de calor, tiritar, lo que a su vez determina en un incremento en la energía térmica por contracción muscular. La conservación del calor se logra mediante la vasoconstricción cutánea, lo que conlleva una disminución de la sudoración y por ende de la pérdida de calor por evaporación(23,43).

3.3.5 MANEJO DE LA FIEBRE

Los recursos para el manejo de la fiebre están incluidos en dos grupos: los fármacos antipiréticos y los llamados medios físicos(23,24).

El control de la temperatura por medios farmacológicos puede tener dos modalidades relacionadas con el momento en que se administran:

- 1) Cuando la temperatura asciende por arriba de un cierto límite.
- 2) Cuando las molestias justifican su empleo.

a) Fármacos antipiréticos

◆ Salicilatos

Este grupo debe su efecto antipirético probablemente a alguna clase de reajuste del mecanismo nervioso regulador que rige a la temperatura en el hipotálamo. Se cree que bloquean la síntesis de prostaglandinas termógenas, al inhibir a la ciclooxigenasa (19).

Ácido acetil salicílico
Salicilato sódico.
Salicilaminas

Antipiréticos derivados del alquitrán de hulla o del paraminofenol.

◆ Acetaminofén.

Al igual que los salicilatos se cree que su efecto antipirético radica en la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas(19).

◆ Pirazolonas

Derivados de las pirazolonas. Su empleo se reserva para aquellos pacientes en los que la administración de otros analgésicos - antipiréticos menos seguros, así como la aplicación de otras medidas han resultado ineficaces para controlar la fiebre.

Dipirona.

En especial la dipirona está indicada en el tratamiento del mal de Hodgkin (34).

Las pirazolonas son fármacos cuyo mecanismo de acción antipirético no es claro, aunque se ha propuesto que también inhiben la síntesis de prostaglandinas hipotálamicas (34,36).

b) Medios físicos

Los medios físicos es el de favorecer la disipación del calor de la manera lo más natural. En la mayor parte de los casos basta con eliminar el exceso de ropa, ingerir agua fresca y mejorar la ventilación de la habitación. Cuando esto no es suficiente se recomienda el baño de inmersión en agua tibia o con esponja durante 20 o 30 minutos para bajar la temperatura corporal de 0.5 a 1 °C por cada 30 minutos que el paciente permanezca en inmersión(24).

3.4 HIPERTERMIA

Cuando se hace referencia a una elevación anormal de la temperatura corporal del paciente, se suelen utilizar indistintamente los términos "fiebre" e "hipertermia"(22) y con frecuencia se consideran que son sinónimos, o al menos, que cualquier diferencia entre ellos es intrascendente. Sin embargo, existen diferencias importantes entre estos dos términos, las cuales son derivadas de los mecanismos involucrados en su génesis, ya que en el segundo de los casos los mecanismos termorreguladores se encuentran alterados dando lugar a una producción exagerada de calor, o a una disminución en la disipación del mismo, en tanto que en el primero de estos los mecanismos permanecen intactos.

Se considera que las causas principales de la hipertermia, son (22)

- 1) Aumento de la producción del calor.
- 2) Disminución de la disipación del calor.
- 3) Trastornos hipotalámicos.
- 4) Inducida.

3.4.1 DIFERENCIA ENTRE FIEBRE E HIPERTEMIA(22)

1) La elevación de la temperatura corporal durante la fiebre es una elevación regulada y generada por un ajuste del termostato manteniéndose intactos los mecanismos termorreguladores, en tanto que en la hipertermia los mecanismos se encuentran alterados.

2) El individuo especialmente durante el inicio de la fiebre prefiere ambientes más cálidos, en la hipertermia no.

3) El nivel más elevado de la temperatura corporal alcanzado durante la fiebre es mantenido por un mecanismo funcional termorregulatorio, mientras que en la hipertermia no.

4) En la fiebre la administran analgésicos/antipiréticos no esteroideos hace que la temperatura corporal regrese a sus valores normales y en la hipertermia no.

3.5 ANALGÉSICOS

3.5.1 DEFINICIÓN

Los analgésicos son fármacos que se utilizan con la finalidad de aliviar el dolor y el malestar sin alterar la conciencia (4).

5.5.2 CLASIFICACIÓN

a) Analgésicos antiinflamatorios no esteroidales.

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroidales, son grupos de ácidos orgánicos cuyas estructuras química suelen ser similares y son usualmente subclasificados de acuerdo a su perfil químico (4).

TABLA No.1**Clasificación de analgésicos antiinflamatorios no esteroidales**

Clasificación química	Nombre genérico	Nombre comercial
Derivados del ácido salicílico	Aspirina Diflunisal	Aspirina Femidol Panadol
Derivados del Paraminofenol	Acetaminofén	Paracetamol Algitrin Brontonyl
Derivados de las pirazolonas	Oxifenilbutazona Fenilbutazona Dipirona	Oxalid Butazolidina Neo-melubrina
Derivados del ácido acético	Indometacina Sulindac Tolmetin	Indocina Sulindaco Tolmetin
Derivados del ácido Propionico	Carprofen Fenoprofen Ibuprofen Ketoprofen Naproxen sódico Suprofen	Rimadil Nalfon Nuprinol Orudis Analgen Suprol

Mecanismo de acción:

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroidales impiden la biosíntesis de prostaglandinas debido a la inhibición de la ciclooxigenasa enzima, que cataliza la conversión de ácido araquidónico en prostaglandinas y tromboxano determinando así su actividad analgésica(45).

b) Analgésicos narcóticos

Los analgésicos narcóticos y sus antagonistas son una mezcla de fármacos que están clasificados de acuerdo con su actividad farmacológica. Se emplean principalmente para aliviar el dolor agudo, aunque cabe mencionar que su uso continuado crean dependencia física

TABLA No.2

Clasificación de los analgésicos narcóticos

Clasificación química	Nombre genérico	Nombre comercial
Derivados del fenantrenos AGONISTA	Morfina Codeína Hidromorfina Oximorfina Oxicodona	Dilaudil Numorfin Percodan
Derivado de la fenilpiperidina	Meperidina Fentanilo	Domerol
Derivado del difenilheptano	Propoxifeno Metadona	Propoxif
Derivados de la morfina ANTAGONISTA	Levorfanol Naloxona Naltraxona	Levo-dromoran Narcan Trexan
Mezcla de Antagonista-Agonista	Nalbufina Bupromorfina Butorfanol	Nubain Buprenex Stadol

Mecanismo de acción:

Hasta el momento se desconocen los mecanismos por los cuales los opiáceos y los opioides ejercen su acción analgésica, sin embargo se ha reportado que los opioides actúan en áreas específicas en el sistema nervioso central y tejidos periféricos, ejercen su acción mutua con receptores opioides (μ analgesia supraespinal, κ analgesia médula espinal, δ analgesia periférica). Los opioides parecen inhibir la liberación de catecolaminas por algunas neuronas periféricas, pero aumentan su liberación, síntesis y recambio en el sistema nervioso central (4).

3.5.3 COMBINACIONES FARMACOLÓGICAS EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR (45)

Las combinaciones de analgésicos narcóticos con analgésicos no narcóticos orales han ofrecido resultados magníficos en la producción de un estado de analgesia comparándose con el uso de uno de estos(42).

Combinaciones en el tratamiento de el dolor

Algunas combinaciones que pueden ser utilizadas en el tratamiento del dolor :

- ◆ Dolor leve

Analgésicos antiinflamatorios no esteroidales (NSAIDS)

NOMBRE	MÁXIMA DOSIS DIARIA
Acido acetilsalicílico	3.6 a 5.4 g
Acetaminofén	4.0 g
Naproxen	1.0 a 1.25 g
Ibuprofen	3.2 g

♦ Dolor moderado a severo

Ácido acetilsalicílico o acetaminofén combinado con oxicodona, analgésicos narcóticos adjunto con (NSAIDS).

NOMBRE	MÁXIMA DOSIS DIARIA
Acido acetilsalicílico	3.6 a 6.0 g
Acetaminofén	4.0 g
Oxicodona	80 mg
Metadpona	75 mg
Fentanil	0.1- 0.2 mg
Meperidona	10 mg

3.6 DIPIRONA

3.6.1 GENERALIDADES

Historia

La dipirona se sintetizó en Alemania, y se introdujo comercialmente en 1921 por Hoechst. Los primeros reportes que aparecen en la literatura acerca de este fármaco fueron relacionados con su empleo veterinario y en el tratamiento de la tuberculosis. Tiempo después este fármaco fue probado para diversas condiciones que incluyeron desde cólicos biliares y renales, hasta casos de artritis reumatoide y padecimientos cardíacos (27).

La dipirona es el derivado metanosulfonato de la aminopirina. Presenta propiedades farmacológicas y tóxicas similares a la aminopirina, ambos fármacos son muy efectivos como analgésicos, antipiréticos(42) razón por la cual se prescriben para cualquier condición dolorosa incluyendo Herpes zoster, padecimientos reumáticos, dolor postoperatorio, dolor de parto, artritis, angina de pecho, trombosis coronaria, cólico renal, cólico biliar y para varios tipos de cefaleas.

Sin embargo a pesar de su eficacia la dipirona tiene la capacidad de producir efectos tóxicos sobre la médula ósea tales como son: neutropenia, agranulocitosis fatal y anemia aplásica.

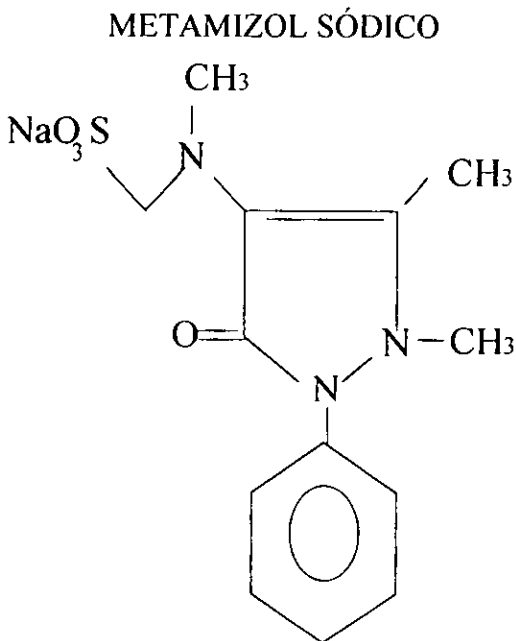
La agranulocitosis fue descrita por primera vez en el año de 1922 en Alemania. Poco después se reportaron varios casos en los Estados Unidos de Norteamérica sugiriéndose en 1931 que dichos casos guardaban una relación con la administración de fármacos derivados del alquitrán de hulla(34). En 1933 Madison y Squir establecen una relación causal entre la aminopirina y la agranulocitosis, la cual fue comprobada por Kracae y Parquet en 1935, cuya consecuencia fue la exclusión de la aminopirina del mercado de los Estados Unidos de Norteamérica. Sin embargo, permaneció dentro del mismo la dipirona, la cual posteriormente también fue excluida del mercado de dicho país en el año de 1977, por la misma causa(34).

Química

La síntesis de la dipirona, es decir la sal sódica del ácido metanosulfónico, [(2,3-dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1H-pirazol-4-yl) metilamino] obedeció a la búsqueda de un analgésico hidrosoluble que permitiera la preparación de formas farmacéuticas para la administración oral y parenteral. Así, la síntesis de este producto se logró mediante la sustitución de uno de los grupos metilos del grupo amino por la sal sódica de un grupo sulfónico, lo que constituye el determinante para la hidrosolubilidad de este compuesto, sin que la introducción de este sustituyente altere su actividad biológica de forma alguna(42).

La dipirona físicamente tiene una apariencia de un polvo cristalino blanco o casi blanco, inodoro, soluble en agua y en etanol e insoluble en éter y cloroformo, con un peso molecular de 35.4g/mol y con una absorbancia 254 nm. Este analgésico no esteroideal es estable en un rango de pH de 5 A 8.5(42).

Estructura química



Fórmula molecular. $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$

3.6.2 FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO (DESPUÉS DEL USO ORAL)

La dipirona o metamizol sódico es considerado como un profármaco, ya que en forma previa al proceso de absorción sufre una hidrólisis no enzimática, a nivel del tracto gastrointestinal, transformándose en el metabolito activo la 4-metil-amino-antipirina (4-MAA), el cual se absorbe de manera rápida y casi completa. Posteriormente este compuesto se distribuirá ampliamente en todos los tejidos corporales. (volumén aparente de distribución = 40L). En el hígado, este se metaboliza formando un segundo metabolito activo, la 4 aminoantipirina (4AA), así como la 4-formil-amino-antipirina (4FAA) y la 4AcAA acetilaminoantipirina. Todos estos metabolitos se unen de manera importante a las proteínas plasmáticas, la 4MAA en un 58% la 4AA en un 48%, la 4FAA en un 18%, y la 4AC-AA en un 14%. Respecto de la excreción de los metabolitos, se ha encontrado que la 4 MAA y la 4AA se excretan principalmente en la leche materna. En tanto que la 4FAA y la 4AcAA lo hacen a través de la orina.

Los tiempos de vida media reportados para los metabolitos activos 4MAA y 4AA son 2 a 3 horas y 4 a 5 horas, respectivamente.

Dosis

La dosis efectiva del metamizol sódico ya sea como antipirético o para el tratamiento de la hipertermia, en adultos es de 0.5 a 1g /8horas (oral, intramuscular, subcutánea o intravenosa), cuidando de no rebasar la administración de 3g/24horas, como analgésico(42) la dosis recomendada es de 0.5 a 1g (en dosis única o tres veces al día).

En los niños, la dosis efectiva oral es de 20mg/kg/día, dividida en 3 o 4 administraciones. Es de suma importancia evitar lo más posible su empleo(4,28,34).

Factores que pueden influir en los parámetros farmacocinéticos

◆ Edad

Al comparar la velocidad de eliminación urinaria de los metabolitos del metamizol sódico en niños de 1 a 11 años, en relación con un grupo de jóvenes

adultos 18 a 25 años, se encontró que el grupo de niños eliminó más rápidamente los metabolitos antes citados con respecto al grupo de jóvenes adultos, lo que muy probablemente obedece a la presencia de una tasa metabólica más rápida en los primeros. Sin embargo estos resultados no justifican una modificación en la dosificación recomendada para los niños.

- ◆ **Influencia de la ingesta de alimentos**

Los estudios realizados han demostrado que la biodisponibilidad de este fármaco no se ve alterada, en modo alguno, por la ingesta de alimentos.

- ◆ **Insuficiencia renal**

Se ha demostrado que el T_{1/2} de la 4MAA se prolonga de 2-5 a 4 horas, en los pacientes graves que presentan insuficiencia renal aguda (IRA), lo que a su vez redundará, en el desarrollo de efectos indeseables consecuentes a la acumulación de este metabólico. De aquí que sea necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

3.6.3 FARMACODINAMIA (28,29,34)

a) Efecto antipirético

Los efectos antipiréticos de la dipirona se deben principalmente al efecto de inhibición de la síntesis de prostaglandinas en los centros termorreguladores hipotalámicos, la que a nivel central, se traduce como la normalización de la producción del calor.

b) Efecto antiinflamatorio.

Al ocurrir una lesión celular se produce la reacción de defensa denominada inflamación, ésta se encuentra relacionada directamente con la síntesis de prostaglandinas. El efecto antiinflamatorio de la dipirona se relaciona con la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas, producida por la 4MAA y 4AA. Sin embargo, algunos reportes de la literatura muestran que el efecto antiinflamatorio del metamizol sódico es débil comparado con su fuerte acción analgésica. Lo

anterior se atribuye al hecho de que la actividad de la dipirona es fundamentalmente central.

Dos hipótesis explican lo anterior(30).

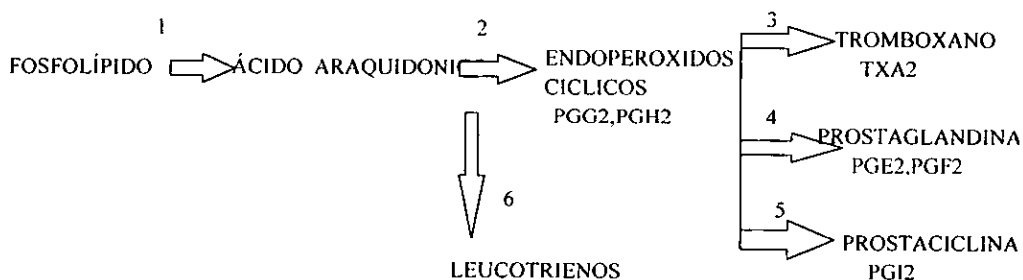
1. Existe una influencia diferente de la acción periférica de los fármacos analgésicos sobre la ciclooxigenasa, la que a su vez depende del tipo de tejido en el cual se libera dicha enzima. Se presume que los ácidos analgésicos inhiben la síntesis de prostaglandinas principalmente en la periferia y particularmente en los tejidos inflamados. Sin embargo los compuestos no ácidos la inhiben principalmente en el sistema nervioso central.

2. Ha sido postulado que la dipirona tiene una acción a nivel central, específicamente en el área gris pericueductal (alrededor del acueducto del cerebro), activando las vías descendentes inhibitorias que llegan a este sitio.

c) Efecto analgésico

La acción periférica de la dipirona radica en su capacidad para ser rápidamente metabolizada en 4-metilaminoantipirina y 4-aminoantipirina, metabolitos que actúan inhibiendo la síntesis de prostaglandinas (compuestos capaces de provocar dolor, fiebre e inflamación), como se describe a continuación (17).

EFFECTO ANALGÉSICO DE LA DIPIRONA



- 1) fosfolipasa A₂
- 2) Ciclooxygenasa
- 3) Tromboxano sintetasa
- 4) Prostaglandina sintetasa
- 5) Prostaciclina sintetasa
- 6) 5-lipoxigenasa

3.6.4 REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS CON LA DIPIRONA

Es conocido que los medicamentos además de tener actividades terapéuticas también poseen la capacidad de producir efectos nocivos y no deseados, como es el caso de reacciones adversas.

La organización Mundial de la Salud (OMS) en 1975, define a las Reacciones Adversas de los Medicamentos como: todo efecto perjudicial e indeseado que aparece con las dosis empleadas en el hombre para el diagnóstico, la profilaxia o la terapéutica, o la modificación de una función(32).

Cabe destacar que en esta definición no se incluye a las fallas terapéuticas, el envenenamiento accidental o intencional ni el abuso de los medicamentos.

La clasificación de las reacciones adversas se da en dos categorías:

1) Reacciones adversas de tipo A Son el resultado de la exageración de la acción farmacológica que da lugar al efecto terapéutico, o bien consecuencia del espectro de acciones farmacológicas del medicamento. Usualmente son dependientes de la dosis y en gran medida predecibles con base en la farmacología del compuesto y aunque muestran una incidencia y morbilidad elevadas su mortalidad es generalmente baja.

2) Reacciones adversas de tipo B Son efectos aberrantes, e impredecibles con base en la farmacología del compuesto, no son dependientes de la dosis.

TABLA No. 3

Tipos de reacciones adversas

CARACTERÍSTICAS	TIPO A	TIPO B
PREDECIBLE	SI	NO
DEPENDIENTE DE LA DOSIS	SI	NO
INCIDENCIA y MORBILIDAD	ELEVADA	BAJA
MORTALIDAD	BAJA	ELEVADA

TABLA No. 4

Reacciones adversas más importantes causadas por la dipirona

SISTEMAS	REACCIONES ADVERSAS
HEMATOLÓGICO	ANEMIA HEMOLÍTICA ANEMIA APLÁSTICA AGRANULOCITOSIS TROMBOCITOPENIA
EFFECTOS CARDIOVASCULARES	HIPOTENSIÓN
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	SOMNOLENCIA
EFFECTOS GASTROINTESTINALES	NÁUSEA VÓMITO IRRITACIÓN GÁSTRICA
EFFECTOS GENITOURINARIOS	DECOLORACIÓN URINARIA
RESPIRATORIO	BRONCOESPASMO
PIEL Y ANEXOS	NECROLÍISIS EPIDERMICA TÓXICA
OTRAS	URTICARIA DIAFORESIS ANAFILAXIA

Efectos hematológicos

◆ Agranulocitosis

La agranulocitosis inducida por medicamentos se define como la reducción de las células maduras mieloides en la sangre (granulocitos y granulocitos inmaduros) a una cuenta total de 2000 células/mm³ o menos. La agranulocitosis con frecuencia es una enfermedad fatal caracterizada por el comienzo explosivo de una infección. Los síntomas aparecen dentro de los siete a catorce días posteriores al inicio de la administración del agente causal, siendo estos: fiebre elevada, escalofrío, dolor de garganta, dificultad para deglutir, inflamación de las membranas mucosas orales y nasales, dolor de cabeza y abatimiento, entre los más comúnmente reportados. La disminución en el número de leucocitos seguida por la desaparición de los granulocitos se presenta entre las 6 y 24 horas posteriores al inicio de las molestias. El diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado determinan el control del padecimiento, impidiendo generalmente su evolución fatal(29,35,42).

Antes de la aparición de los antibióticos, la agranulocitosis era casi invariablemente mortal, en la actualidad la recuperación se logra sometiendo al paciente a un tratamiento intensivo con antibióticos, además de transfundirles granulocitos en caso necesario.

Su mecanismo al parecer consiste en un efecto tóxico del medicamento a nivel de la unidad formadora de colonias de la médula ósea.

La agranulocitosis inducida por medicamentos se clasifica en(45):

- 1) Agranulocitosis de tipo I, Se caracteriza por la presencia de escasos granulocitos maduros.
- 2) Agranulocitos de tipo II. Los niveles de los precursores de los granulocitos se encuentran reducidos importantemente.
- 3) Agranulocitosis de tipo III. Presenta características comunes a los dos tipos de agranulocitosis .

La agranulocitosis fátal asociada con dipirona en su inicio es impredecible puesto que se ha presentado posterior a su administración crónica intermitente o de corta duración, se presupone un mecanismo de hipersensibilidad.

La incidencia de esta reacción varía geográficamente (alta incidencia en Barcelona y baja en Budapest e Israel). Las diferencias regionales parecen estar relacionadas a la disponibilidad y patrones de uso en los diferentes países. La incidencia estimada varía de 1.1 por millón (durante la primera semana de administración) a 1/3000 usuarios (34).

◆ Anemia aplásica

Se define como una pancitopenia grave debida a la carencia de función de la médula ósea. Este tipo de reacción hematológica es de aparición tardía (2 semanas después de suprimir su administración) cuando el metamizol se ha administrado, a las dosis usuales, durante tiempos prolongados (29,36).

Hasta el momento, se desconoce su mecanismo de acción, sin embargo se considera esta reacción adversa que obedece a la inhibición de la síntesis de DNA en las células de la médula ósea, lo que explica que se afecte la formación de todos los elementos celulares de la sangre.

◆ Anemia hemolítica.

Diversas anomalías de los eritrocitos, la mayor parte de origen hereditario hacen que las células sean muy frágiles, de manera que se destruyen fácilmente cuando atraviesan los capilares, especialmente los del hígado. En consecuencia, aunque el número de eritrocitos formados es normal, o a veces excesivo en algunas enfermedades hemolíticas, la vida de los hematies es tan breve que da origen anemias hemolíticas graves(41,42).

Se ha reportado que en los casos de anemia hemolítica causada por la administración de dipirona, hay una deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6FD) y se asocia con la dosis de 5g/diarios por 5 días.

Gastrointestinal

Se ha demostrado que la administración de dipirona por vía oral y por vía intramúscular produce náusea, vómito, irritación gastrointestinal y xerostomía.

Cardiovascular

La dipirona, administrada i.v rápidamente da lugar al desarrollo de episodios hipotensivos, razón por la cual se recomienda transfundirla a una velocidad de no más de 1ml /minuto. Esta reacción también ha sido reportada con su administración oral, aunque parece que su incidencia es menor en relación al primer caso.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En vista de que la dipirona se encuentra incluida en el Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud y tomando en consideración que las unidades dispensadas en la farmacia del Hospital General Regional No. 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social reflejan un consumo elevado de este fármaco, lo que aunado al hecho de que en México, hasta el momento, no se han realizado estudios que permitan caracterizar los patrones de prescripción de este medicamento, se plantea la realización del presente trabajo .

La vigencia de los hábitos farmacoterapéuticos seguidos, en el caso de la dipirona, por los médicos del nosocomio antes mencionado, se analizarán mediante la realización de un estudio observacional, descriptivo y de tipo retrospectivo basado en los criterios de uso de este fármaco establecidos en la literatura.

V. OBJETIVOS

A. GENERAL

Caracterizar el patrón de prescripción de la dipirona seguida por los médicos del Hospital Regional No. 25 del IMSS en los pacientes hospitalizados, durante un periodo de cuatro meses.

B. ESPECÍFICOS

Caracterizar a la población objeto del estudio por grupo etareo.

Caracterizar la prescripción de la dipirona con base en el diagnóstico.

Caracterizar la prescripción de la dipirona con base en su uso terapéutico.

Caracterizar la prescripción de la dipirona por dosis, vía de administración, intervalo y duración de la administración.

Detectar las interacciones farmacológicas potenciales de la dipirona.

Estimar la frecuencia con que se practican biometrías hemáticas a los pacientes de la población objeto del estudio.

VI. HIPÓTESIS

EL patrón de prescripción de la dipirona, en el paciente hospitalizado, seguido por los médicos del Hospital General Regional No.25 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se apega a los lineamientos farmacoterapéuticos establecidos en la literatura.

VII. METODOLOGIA

1. Detección de la población en riesgo.

Mediante la revisión diaria del expediente clínico y la hoja clínica de enfermería se identificó a todos aquellos pacientes a los que se les prescribió dipirona en los servicios de pediatría, cirugía general, traumatología y ortopedia, medicina interna y terapia intensiva del Hospital General Regional No.25 del I.M.S.S. Regional, durante un período de cuatro meses.

2. Recopilación de datos sociodemográficos y clínicos de los pacientes en estudio.

Se llevó a cabo empleando el instrumento denominado "detección de población en riesgo"(ver anexo No.1).

3. Procesamientos de datos .

3.1 Caracterización del perfil de prescripción de la dipirona. Con los datos recabados se caracterizó a la población objeto del estudio por grupo etéreo, servicio clínico, diagnóstico, días de administración del medicamento, duración de la estancia hospitalaria y el uso terapéutico. Incluye manejo estadístico mediante el uso de la prueba de ji-cuadrada.

3.2 Comprobación de la Vigencia de los hábitos farmacoterapéuticos seguidos por los médicos del Hospital Regional No.25 del IMSS, la concordancia entre el diagnóstico, la selección del analgésico/ antipirético, la dosis empleada, el horario de administración y la duración del tratamiento. A continuación se presentan los criterios empleados:

a) Control de la fiebre en el mal de Hodking.

b) Control de la fiebre en aquellos pacientes a los que la administración de otros analgésicos menos peligrosos, a sí como la aplicación de otras medidas han resultado ineficaces.

3.3 Detección de interacciones farmacológicas potenciales.

Se llevó a cabo mediante el análisis de la farmacoterapia empleada para cada paciente, determinando la frecuencia de las interacciones detectadas en la población objeto de estudio.

4. Análisis de resultados

5. Conclusiones

VIII. RESULTADOS

La población objeto del estudio estuvo integrada por un total de 683 pacientes de los cuales 364 (53.3%) pertenecieron al sexo femenino y 319 (46.7%) al sexo masculino. No existiendo diferencia significativa al comparar estos dos grupos. ($P > 0.05$). El mayor número de individuos a los que se les prescribió la dipirona se encontraron en el rango de edades comprendido entre 45-64 años, seguido por aquellos ubicados en el rango de 25 a 44 años (ver tabla No.1) .

Los resultados contenidos en la tabla No.2 muestran que cirugía general fue el servicio donde se prescribió este medicamento a un mayor número de pacientes (32.5%), ocupando el segundo lugar en importancia el servicio de medicina interna (25.9%) y siendo terapia intensiva el servicio en el que menos se prescribió el mencionado fármaco, habiéndose encontrado una diferencia significativa en la distribución de estos pacientes en los diferentes servicios clínicos ($P < 0.05$).

Respecto de las indicaciones que dieron lugar a la prescripción de este medicamento, los resultados muestran que en el 47.7% de los pacientes la finalidad perseguida fue la analgesia, en tanto que en el 36.0% fue la antipiresis y en el 16.1% ambas actividades, siendo cirugía general el servicio que más lo prescribió con fines analgésicos, medicina interna como antipirético y pediatría como analgésico/antipirético (ver tabla No. 3).

La administración por vía intravenosa fue la seleccionada en un mayor número de casos (77.0%), seguida en orden decreciente de importancia por la vía oral (12.5%) y la vía intramuscular (10.5%), nuevamente el servicio donde fue prescrito más frecuentemente tanto por la vía intravenosa como por vía oral fue cirugía general (ver tabla No.4).

El rango de edades comprendido entre 45 y 64 años incluyó al mayor número de individuos a los que se les prescribió este fármaco tanto por la vía intravenosa (24.1%) como por la vía intramuscular (4.8%). Asimismo en el rango que abarca de los 25 a los 44 años quedaron contenidos aquellos pacientes a los que se les indicó primordialmente este mismo fármaco por la vía oral (5.2%). Los adultos mayores recibieron este medicamento solamente a través de la vía intravenosa(ver tabla No.5).

En lo referente al régimen posológico de la dipirona más frecuentemente empleado en los diferentes servicios de éste nosocomio, se encontró que este fue: 2g/8h/iv terapia intensiva, 1g/6h/i.m en traumatología y ortopedia, 1g/8h/iv en cirugía general, 1g/8h/im. en medicina interna(ver tabla No.6), y en el servicio de pediatría 25 a 50 mg/kg/día cada 6 horas administrada intravenosa(ver tabla No. 7).

Al 59% (344/683) de los pacientes les fueron practicadas de 1 a 6 biometrías hemáticas durante el período que incluyeron en su esquema farmacoterapéutico a la dipirona, aunque cabe destacar que el motivo de la realización de esta prueba hematológica nunca fue como una medida de vigilancia anticipada(ver tabla No.8).

Por lo que respecta a las interacciones farmacológicas potenciales entre la dipirona y los medicamentos que se prescribieron para su administración concurrente a los pacientes en estudio, solamente se detectaron dos asociaciones clínicamente importantes(ver anexo No.2) diclofenaco –dipirona y nalbufina-dipirona(ver tabla No.9).

En relación a la duración de la administración prescrita para este fármaco, se observó una gran variabilidad ya que incluye desde un día hasta más de 21 días. Cabe destacar el hecho de que este medicamento se prescribió principalmente durante 6 días al 13.8% de los pacientes, 8 días al 12,6%, 7 días al 10.7 % , 5 días al 10.2% e incluso 21 días como mínimo al 5.3%(ver tabla No.10).

La evaluación de los hábitos farmacoterapéuticos seguidos por los médicos del H.G.R. No.25 para la prescripción del metamizol sódico, en la población objeto del estudio, analizados con base en los criterios establecidos, fue considerada como inadecuada en el 100% en la población objeto del estudio(ver tabla No 11).

TABLA No. 1

CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO POR GRUPO ETÁREO.

EDAD (AÑOS)	SEXO		NÚMERO DE PACIENTES	%
	MASCULINO	FEMENINO		
MENORES DE 1	2	0	2	0.3
1 - 4	25	13	38	5.6
5 - 14	13	23	36	5.3
15 - 24	55	43	98	14.4
25 - 44	84	113	197	28.9
45 - 64	96	130	226	33.0
65 Y MAS	44	42	86	12.6
TOTAL	319	364	683	100

JI-CUADRADA

TABLA No.1

Ho : No existe diferencia significativa en el empleo de la dipirona por sexo y grupo de edades.

Ha: Existe diferencia significativa en el empleo de la dipirona por sexo y grupo de edades

CRITERIO DE RECHAZO:

$$X^2_{cal} > X^2_{tab}$$

$\alpha = 0.05$

X^2_{cal} : calculada
 X^2_{tab} : tablas

RESULTADOS:

$$X^2_{cal} = 17.2 > X^2_{tab} = 12.5$$

CONCLUSIONES:

La Ho se rechaza, por lo tanto, el uso de la dipirona depende del grupo de edades y del sexo.

TABLA No. 2

DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO POR SERVICIO CLÍNICO Y SEXO.

SERVICIO CLÍNICO	SEXO		NÚMERO DE PACIENTES	%
	MASCULINO	FEMENINO		
MEDICINA INTERNA	84	93	177	25.9
PEDIATRÍA	58	76	134	19.6
CÍRUGIA GENERAL	113	109	222	32.5
TRAUMATOLOGÍA/ORTOPEDIA	47	63	110	16.1
TERAPIA INTENSIVA	17	23	40	5.8
TOTAL	319	364	683	100

JI-CUADRADA

TABLA No.2

Ho: No hay diferencia significativa entre el No. de pacientes por servicio clínico.

Ha: Hay diferencia significativa entre el No. de pacientes por servicio clínico.

CRITERIO DE RECHAZO :

$$X^2_{cal} > X^2_{tab}$$
$$\alpha = 0.05$$

X^2_{cal} :calculada
 X^2_{tab} :tablas

RESULTADOS

$$X^2_{cal}=138.88 > X^2_{tab}=2.13$$

CONCLUSIONES:

La Ho se rechaza, por lo tanto hay diferencia significativa entre el No. de pacientes por servicio clínico.

TABLA No. 3

CARACTERIZACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE LA DIPIRONA EN LA POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO CON BASE EN LA ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA DESEADA Y EN EL SERVICIO CLÍNICO.

NÚMERO DE PACIENTES								
SERVICIO CLÍNICO	EFECTO ANALGÉSICO	%	EFECTO ANTIPIRÉTICO	%	EFECTO ANALGÉSICO - ANTIPIRÉTICO	%	TOTAL	%
TERAPIA INTENSIVA	17	2.5	22	3.2	1	0.1	40	5.9
PEDIATRÍA	36	5.3	59	8.6	39	5.7	134	19.6
MEDICINA INTERNA	49	7.2	103	15.0	25	3.7	177	25.9
CIRUGÍA GENERAL	136	20.0	49	7.1	37	5.4	222	32.5
TRAUMATOLOGÍA/ORTOPEDIA	88	12.9	14	2.0	8	1.2	110	16.1
TOTAL	326	47.7	247	36.0	110	16.1	683	100

JI-CUADRADA

TABLA No.3

Ho: No existe diferencia significativa en cuanto a la frecuencia del empleo de dipirona basado en la actividad terapéutica deseada.

Ha: Hay diferencia significativa en cuanto a la frecuencia del empleo de dipirona basado en la actividad terapéutica deseada.

CRITERIO DE RECHAZO:

$$X^2_{cal} > X^2_{tab}$$
$$\alpha=0.05$$

$$X^2_{cal}=\text{calculada}$$
$$X^2_{tab}=\text{tablas}$$

RESULTADOS

$$X^2_{cal}=104.91 > X^2_{tab}=5.9$$

CONCLUSIONES :

La Ho se rechaza, por lo tanto existen diferencias significativas en cuanto a la frecuencia de su empleo basado en la actividad terapéutica deseada.

TABLA No.4

CARACTERIZACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE LA DAPIRONA CON BASE EN LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN EMPLEADA EN LA POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO.

NÚMERO DE PACIENTES A LOS QUE SE LES ADMINISTRÓ POR VÍA							
SERVICIO CLÍNICO	ORAL	%	INTRAVENOSA	%	INTRAMUSCULAR	%	NÚMERO TOTAL DE PACIENTES
TERAPIA INTENSIVA	0	0.0	35	5.1	5	0.6	40
PEDIATRÍA	0	0.0	96	14.1	38	5.6	134
MEDICINA INTERNA	29	4.2	136	10.6	12	1.7	177
CIRUGÍA GENERAL	38	5.6	172	25.2	12	1.7	222
TRAUMATOLOGÍA/OR- TOPEdia	18	2.6	87	12.7	5	0.7	110
TOTAL	85	12.5	526	77.0	72	10.5	683

JI-CUADRAD

TABLA No.4

Ho: No existe diferencia significativa entre las vías empleadas para la administración de la dipirona.

Ha: Existe diferencia significativa entre las vías empleadas para la administración de la dipirona.

CRITERIO DE RECHAZO:

$$X^2_{cal} > X^2_{tab}$$

$\alpha = 0.05$

X^2_{cal} : calculada
 X^2_{tab} : tablas

RESULTADOS :

$$X^2_{cal}=586 > X^2_{tab}=5.9$$

CONCLUSIONES:

La Ho se rechaza, por lo tanto existe diferencia significativa entre las vías empleadas para la administración de la dipirona.

TABLA No. 5

CARACTERIZACIÓN DE LA DAPIRONA EN LA POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO BASADA EN LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y EL GRUPO ETÁREO.

EDAD (AÑOS)	ORAL		INTRAVENOSA		INTRAMUSCULAR		NÚMERO DE PACIENTES	
	P	%	P	%	P	%	P	%
MENORES 1	0	0	2	0.3	0	0	2	0.3
1-4	0	0	34	5.0	4	0.9	3	5.6
5-14	0	0	31	4.5	50	0.7	36	5.3
15-24	21	3.0	62	9.0	15	2.2	98	14.3
25-44	36	5.2	146	21.3	15	2.2	197	28.8
45-65	28	4.0	165	24.1	33	4.8	226	33.0
65 Y MÁS	0	0	66	9.7	0	0	66	9.7
TOTAL	85	12.4	526	77.0	72	10.5	683	100

P: Pacientes

TABLA No. 6

CARACTERIZACIÓN DE LA POSOLOGIA DE LA DIPIRONA EN LA POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO POR SERVICIO CLÍNICO. MEDICINA INTERNA, CIRUGÍA GENERAL, TRAUMATOLOGÍA Y/O ORTOPEDIA Y TERAPIA INTENSIVA.

DOSIS, VÍA E INTERVALO DE ADMISTRACIÓN	NÚMERO DE PACIENTES POR SERVICIO CLÍNICO				TOTAL	%
	MEDICINA INTERNA	CIRUGÍA GENERAL	TRAUMATOLOGÍA Y/ORTOPEDIA	TERAPIA INTENSIVA		
0.5g/6h/p.o	3	14	7	0	24	4.4
0.5g/8h/p.o	0	22	11	0	33	6.0
1g/6h/i.m	0	7	3	7	17	5.0
1g/6h/i.v	0	43	51	0	94	17.1
1g/8h/i.m	158	0	2	0	160	29.1
1g/8h/i.v	0	128	28	0	156	28.4
2g/6h/i.m	0	0	0	0	0	0.0
2g/6h/i.v	0	0	3	0	3	0.5
2g/8h/i.m	0	5	0	0	5	0.9
2g/8h/i.v	16	3	5	33	57	10.4
TOTAL	177	222	110	40	549	100

g : gramos

h horas

p.o :por oral

i.v intravenosa

i.m: intramuscular

TABLA No. 7

CARACTERIZACIÓN DE LA POSOLOGÍA DE LA DIPIRONA EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA OBJETO DEL ESTUDIO.

DOSIS, VÍA E INTERVALO DE ADMINISTRACIÓN	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	NÚMERO DE PACIENTES
25-50-mg/k/día/6h	i.v.	58
25-50 mg/k/día/8h	i.v.	38
25-50 mg/k/día/6h	i.m.	10
25-50 mg/k/día/8h	i.m.	28
TOTAL DE PACIENTES		134

mg miligramos
K kilogramos
h horas
i.v intravenosa
i.m intramuscular

TABLA No.8

CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO CON BASE EN EL NÚMERO DE BIOMETRÍAS HEMATICAS PRACTICADAS DURANTE LA ADMINISTRACIÓN DE DIPIRONA.

SERVICIO CLÍNICO	NÚMERO DE BIOMETRÍAS HEMATICAS PRACTICADAS						TOTAL DE PACIENTES	%
	1	2	3	4	5	6		
TERAPIA INTENSIVA	0	0	5	3	13	9	30	8.7
PEDIATRÍA	13	5	0	5	0	0	23	6.7
MEDICINA INTERNA	24	13	47	16	22	0	125	36.3
CIRUGÍA GENERAL	26	16	64	17	0	0	123	35.8
TRAUMATOLOGÍA	26	12	0	5	0	0	43	12.5
TOTAL	89	46	116	49	35	9	344	100
%	25.9	13.4	33.7	14.2	10.1	2.6	100	100

TABLA No. 9

**INTERACCIONES FARMACÓLOGICAS POTENCIALES DE LA DAPIRONA
DETECTADAS EN EL ESQUEMA FARMACOTERAPÉUTICO PRESCRITO A
LA POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO.**

NÚMERO	ASOCIACIONES MEDICAMENTOSAS	NÚMERO DE PACIENTES	TIPO DE INTERACCIÓN
1	NALBUFINA - DAPIRONA	244	V
2	DICLOFENAC - DAPIRONA	190	V

V: ventaja terapéutica.

TABLA No. 10

CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO CON BASE A LA DURACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE LA DAPIRONA INTRAHOSPITALARIA.

DÍAS MEDICAMENTO	NÚMERO DE PACIENTES	%
1	26	3.8
2	29	4.2
3	22	3.2
4	27	4.0
5	70	10.2
6	94	13.8
7	73	10.7
8	86	12.6
9	43	6.2
10	54	7.9
11	17	2.5
12	34	5.0
13	12	1.8
14	20	2.9
15	12	1.8
16	15	2.2
17	0	0
18	3	0.
19	10	1.5
20	0	0
21 Y MÁS	36	5.3
TOTAL	683	100

TABLA No. 11

VIGENCIA TEMPORAL DE LOS HABITOS FARMACOTERAPÉUTICOS SEGUIDOS POR LOS MEDICOS DEL HOSPITAL GENERAL REGIONAL No 25 DEL IMSS EN LA MUESTRA.

SERVICIO CLÍNICO	PRESCRIPCIÓN ADECUADA	PRESCRIPCIÓN NO ADECUADA	TOTAL	%
PEDIATRÍA	0	134	134	19.6
TERAPIA INTENSIVA	0	40	40	5.8
MEDICINA INTERNA	0	177	177	25.9
CIRUGÍA GENERAL	0	222	222	32.5
TRAUMATOLOGÍA	0	110	110	16.1
TOTAL	0	683	683	100

IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el mundo ha surgido desde hace más de 20 años una gran controversia en relación a la seguridad del empleo de la dipirona, la cual hasta el momento no ha sido resuelta satisfactoriamente. Sin embargo, dada su gran eficacia en el tratamiento de la hipertermia e incluso su utilidad como analgésico, el consenso general establece reservar su empleo para aquellos casos en los que otros agentes farmacológicos no hayan mostrado controlar adecuadamente estas condiciones, particularmente la hipertermia.

En el presente estudio, se encontró que en los servicios de Medicina Interna, Pediatría y Terapia Intensiva, la dipirona fue principalmente prescrita con fines antipiréticos, sin existir diagnóstico alguno que implicara la presencia de hipertermia, antecedentes de ineficacia para controlar la fiebre empleando otro(s) agente(s) diferente(s) a este medicamento, así como contraindicaciones para el uso de otro fármaco dotado de un menor potencial de riesgo para desarrollar reacciones adversas de severidad importante.

En relación a su indicación en los servicios de Cirugía General y Traumatología y Ortopedia, ésta fue primordialmente como analgésico, conducta que los médicos arguyeron que obedeció a la disponibilidad única de este medicamento para su administración intravenosa, sin haber ni siquiera considerado los lineamientos establecidos en la literatura para su empleo, ni tampoco la administración rectal de acetaminofén.

Llama la atención el hecho de que uno de los regímenes posológicos de la dipirona, recomendados en el Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud, sea la administración parenteral en los adultos de 1g/6h., ya que esto implica la administración diaria de 4g, sobrepasando así la dosis diaria máxima recomendada en la literatura, la cual es de 3 g.

No obstante lo anteriormente expuesto, fue posible observar que poco más de la mitad de los médicos que prescribieron la dipirona en este período, emplearon un régimen posológico correcto (66.5%), especialmente los adscritos al servicio de pediatría, puesto que en el 100% de los pacientes se realizó una selección adecuada tanto de la dosis como del intervalo de administración, aunque desafortunadamente en la totalidad de los casos no mediaron las consideraciones relacionadas con la seguridad de este fármaco.

Por otro lado, también fue posible percatarse de que un número mínimo de estos médicos siguen empleando la práctica ya caduca de la prescripción p.r.n.(por razón necesaria), con fines analgésicos.

En relación a las interacciones farmacológicas potenciales de la dipirona que fueron detectadas en el esquema farmacoterapéutico de estos pacientes, se desea enfatizar que los reportes encontrados en la literatura no se refieren específicamente a la dipirona, sino a la clase terapéutica: analgésicos antiinflamatorios no esteroideos. Por este motivo y atendiendo a la inclusión de la dipirona en esta clase, se encontró que los médicos de estos servicios clínicos prescribieron la dipirona asociada al diclofenaco o a la nalbufina, buscando alcanzar una mayor eficacia analgésica, o sea que ambas asociaciones son consideradas como ventajas terapéuticas(ver anexo No.2).

Respecto de la vigencia temporal de los hábitos farmacoterapéuticos seguidos por los médicos del Hospital General Regional No.25 del IMSS, se consideró que en ningún caso estos profesionistas se apegaron a los lineamientos establecidos en la literatura. Sin embargo, no es posible asumir estos resultados de una forma tan radical, ya que como se mencionó en un principio, la controversia aún persiste, y persistirá hasta que no se disponga de resultados concluyentes respecto del desarrollo de las reacciones adversas a la dipirona en la población mexicana.

X. CONCLUSIONES

Con base en los resultados obtenidos en el presente estudio es posible concluir que:

1. El patrón de prescripción de la dipirona seguido por los médicos del Hospital General Regional No.25 del IMSS en pacientes hospitalizados, no se apegó en el 100% de los casos a los criterios establecidos por el Comité de Farmacia y Terapéutica de este mismo Hospital.
2. La dipirona fue indicada más frecuentemente con fines analgésicos.
3. La administración intravenosa del metamizol sódico fue la mayormente incluida en las prescripciones de la población objeto del estudio.
4. Las interacciones farmacológicas potenciales detectadas en el esquema posológico de los pacientes en estudio fueron:

diclofenaco- dipirona
nalbufina- dipirona

Estas se consideran como ventaja terapéutica

5. Los médicos del Hospital General Regional del IMSS que prescribieron la dipirona hicieron caso omiso de la implementación de las medidas de vigilancia anticipada.

XI. PROPUESTAS

1) Hasta no disponer de estudios que permitan caracterizar las reacciones adversas de la dipirona en la población mexicana, se recomienda a los médicos de este nosocomio prescribir analgésicos -antipiréticos más seguros, reservando el empleo de este fármaco como una alternativa para aquellos pacientes en los que otros medicamentos hayan resultado ineficaces.

2) En los casos que se requiera la administración parenteral del dipirona, es de suma importancia vigilar que la velocidad con que se administre no exceda de 1ml /min, para así evitar efectos indeseables.

3) Realizar boletines informativos, dirigida a los médicos del Hospital General Regional No. 25 del IMSS, orientados a la racionalización del uso de dipirona.

4) Incorporar al Químico Farmacéutico Biólogo dentro del equipo de salud, ya que éste aportará su colaboración para la racionalización de la farmacoterapia, lo que redundará en beneficios de índole diversa para la institución y principalmente en pro de la salud de la población mexicana.

5) Llevar a cabo un foro de discusión en el que participen los médicos adscritos al Hospital General Regional No. 25 del I.M.S.S y los miembros del Comité de Farmacia y Terapéutica, con la finalidad de establecer las recomendaciones para la utilización de la dipirona en este nosocomio.

XII.BIBLIOGRAFÍA

1.- Segatore L.. Diccionario médico . 5ª edición. Barcelona España: Editorial Teide;1980.

2.- Durán G, Mora F. La calidad de la conducta prescriptiva en atención primaria. Revista de Salud pública 1990;32(1):181-191.

3.-Manning P.Changing prescribing practices through individual continuing education. Annals of Internal Medicine 1986 ; 256(2): 230-232.

4.-Insel PA. Analgesic-antipiretics and antiinflammatory agents ; drugs employed in the treatment of rheumatoid arthritis and gout. En : Gilman GA, Rall TW, Nies A, Taylor P. Goodman and Gilman's . The pharmacological basis of therapeutics. New York and Oxford:Pergamon Press;1990: 638-641.

5.- Mitchell B.Improving outcomes of analgesic treatment . Annals of internal medicine 1990 ;11(3):885-889.

6.-Sánchez A ,Jimenez T.Funciones de una sección de farmacocinetica clínica. Revista de la Asociación Española de Farmaceúticos de Hospitales1983 ;7(2): 77-82.

7.- James W, Long MD.Prescription drugs . 3rd. Edition.New York : Harper & Row publisher; 1992.

8.- García B, Jimenez I,Longoni M, Gallastegui C, Balet A,Castro Y et.al.Métodos para mejorar la utilización y reducir el gasto de los medicamentos en el hospital . Revista de la Asociación Española de Farmaceúticos de Hospitales 1989; XIII(3):185-197.

9.-Tames A,Giráldez D,Iduate G .Toxicología clínica :participación del farmacéutico de hospital .Revista de la Asociación Española de Farmaceúticos Hospitales 1983 ;vII(2):131-147.

10.-Seijo F,Simón R. Antecedentes a la implantación a nivel regional de una unidad para el tratamiento del dolor. Revista de la Asociación Española de Farmacéuticos de Hospitales 1983;7(4):253-258.

11.-Aparicio A,Espinosa J,Fernandez JA.Variación del empleo de analgésicos entre un grupo de enfermos adultos y pediátricos tratados ambos por fractura de femur. Revista de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria 1989;13(2):97-100.

12.- Hoppmann RA,Peden JG. Central nervous system side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Archives effects of of Internal Medicine 1991; 13(5):1309-1313.

13.-Patricia A. Tabor . Drug-induced fever Drug Intelligence and Clinical Pharmacy. 1986 june (20):413-420.

14.-Melzack S. Neurophysiological foundations of pain. New York :Edited by R.A.Sternbach. Raven press, 1978.

15.- Bartolo B,CoronaT,Estaño B.Fisiopatología del dolor . Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social 1990; 28(4):121-125.

16.- Michael R. Dolor su naturaleza , analisis y tratamiento .3a. Edición . México D.F. : Editorial Reverte ; 1987.

17.- Field H, Levins J. Pain mechanisms and management. American Journal of Medical Sciences 1984;141(13):347-357.

18.- Murray L. Barr.El sistema nervioso humano.3a.Edición. méxico D.F .Editorial Harla ; 1986.

19.- Teruy J,Baumann P, Lehman K . Pain management 3a.Edición. New York. Northern Division Edit ;1986.

20.- Frank H, Netter, M.D. Nervous system. Twelfth edition . New York.The Ciba Collection on Medical illustrations.1977. 69-74; V.1.

- 21.- Lifshitz A;Pérez H.Consideraciones sobre la antipirexis .Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social 1985;23(5): 353-359.
- 22.- Lifshitz A. Pérez H. Fiebre o hipertermia .Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro social 1987;25(6): 405-409.
- 23.- Villaverde M; Fiebre.Del síntoma al tratamiento . 3a. Edición. Barcelona España.Editorial España;1981:1-14,174-186.
- 24.- Lifshitz A.Islas S;González M. Tratamiento de la fiebre. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social 1987;23(5):399-402.
- 25.- Werner D. Avillage health care handbook.1982 8a.Edition. New York:Oxford University; 1982 .26-27.
- 26.- Korolkovas A.Compendio esencial de química farmacéutica . México D.F. Editorial Reverte S.A.;1978:354-398.
- 27.- Morris Joseph,M.D. Dipyron-The dynamic Non-Narcotic analgetic. The Journal Abdominal Surgery 1959; 1: 57-60.
- 28.- Katsung, B.G. Basic & Clinical Pharmacology. 5a.edition.Connecticut E.U.A. Appleton & Large;1989.
- 29.- Hargis J, La Russa V,Redmond J, Kessler S. Agranulocytosis Associated with mexican Aspirin Dipyron. Journal of Hematology 1986;31(1):213-217.
- 30.- Neugebaver, Schaible H,Schmidt. New aspects of the mode of action of Dipyron. Physiologisches Institut der Universitat Wurzburg, Rontgenring 9, D-8700 Wurzburg, F.R.G. 10-17.
- 31.-Dukes M. Meyeler's side effects of drugs. New York, Harper ,1975.Vol:8.
- 32.-B.M.Davies .Text book of adverse drug reactions.third edition ,Oxford university press 1991.

33.- Alberto Lifshitz G. El modelo moderno de atención a la salud y proceso educativo. Revista del Instituto Mexicano del Seguro Social 1994;32(1):97-99.

34.- Huguley C. Agranulocytosis induced by dipyrrone, hazardous antipyretic and analgesic. Journal of the American Medical Association 1964;189 (12):938-941.

35.- Fernandez A, Roca B, Roca-Barber. Ketorolac a new nonopioid in single blind trial versus metamizole in orthopedic. American of the Journal Medical Association 1990 ;(5)9: 209-219.

36.- Moffatt J .Dipyrrone- containing analgesic. South African Medical Journal 1986;(7)10:331-333.

37.- Gonzáles M, García R, Martínez J, Requena T. La informática y el uso racional de medicamentos. Revista de la Asociación Española de Farmacéuticos de Hospitales 1993;7(4):275-281.

38.-Eisenberg R.L. Diagnóstico por la imagen en medicina interna. España. Editorial Mc. Graw Hill :985:

39.- Rizack, M.A. Handbook of adverse drug inetractions. 8th Edition. New York. Published by American Pharmaceutical Association. vol. IA, IIB USA 1988.

40.- Diccionario de especialidades Farmacéuticas (PLM) México 1991.

41.- Drug . Information for the health care professional USP-DI. 8th. Edition, printed by Maek Printing Company, Easton Pennsylvania . V. IA, V.IIA, USA, 1988-1995.

42.-Gelman CR, Rumack BH & Hutchison TA(Eds): DRUGDEX ® System. MICROMEDEX, Inc., Englewood, colorado Edition expires(date)(1974-1997).

43.- Carles A. Dinorello . Pathogenesis of the fever in man. The New eng Journ of Medicine Año 1978.

ANEXO I

CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN EN RIESGO

Fármaco _____	Presentación (No. Clave) _____
Fecha en la que se integra a la Población en riesgo: _____	
	Día Mes Año
Integrante No. : _____	

1) Nombre del paciente : _____

2) No. De afiliación : _____

3) Fecha de admisión : _____

4) Edad _____ años _____ meses _____ días _____

5) Sexo _____ M () F ()

6) Peso corporal: _____ K

7) Estatura : _____ m _____ cm

8) ¿ El paciente tiene historia de Atopia ?

 sí () no()

9) En caso de haber respondido de manera afirmativa la pregunta No. 8 y De conocer el alérgeno(s) indíquelo(s) a continuación : _____

10) ¿El paciente ha sufrido previamente alguna Reacción Adversa Medicamentosa ?

si () no()

11) Favor de tipificar la Reacción: _____
Sistema Manifestación clínica

12) En caso de haber respondido afirmativamente la pregunta anterior indique el nombre(s) del fármaco(s) sospechosos(s) : _____

13) ¿ El paciente ingresó al hospital a causa de una Reacción Adversa medicamentosa ?

si () no ()

14) En caso de haber respondido afirmativamente a la pregunta 13 indique el nombre del fármaco sospechoso(s) : _____

15) Favor de tipificar la Reacción : _____
Sistema Manifestación Clínica

16) Diagnóstico: _____

17) ¿ El padecimiento es de naturaleza infecciosa ?

si () no()

18) Nombre del médico que prescribió el fármaco y el servicio al que ésta adscrito : _____

19) El paciente recibe atención en :

() Hospitalización: Servicio _____ Subespecialidad _____ Piso _____

Cama _____

() Terapia Intensiva: Cama _____

20.- Esquema Terapéutico empleado

Fecha	fármaco	Clave	Dosis	Vía de admi - nistración	Horario	Servicio y subespecialidad	Nombre del médico respons.	Fabricante	No. de lote	Fecha de caducidad

21) Resultados de laboratorio clínico

Prueba	Resultado	Fecha	Resultado	Fecha	Resultado	Fecha	Resultado	Fecha	Resultado	Fecha
Creatinina										
Transaminación Oxalacética										
Transaminación pirúvica										
Bilirubina Directa										
Bilirubina Indirecta										
Hemoglobina										
Anormalidad de los heritrocitos										
Leucocitos										
Linfocitos										
Eosinófilos										
Neutrófilos										

22) Fecha de alta : _____
 día mes año

o Fecha de defunción: _____
 día mes año

23) En base a el esquema terapéutico empleado (pregunta 20) favor de suministrar la siguiente información en relación a la administración del fármaco en cuestión :

- a) Fecha de inicio de la administración: _____
- b) Dosis (inicial): _____
- c) Horario : _____
- d) Acción terapéutica deseada: _____

24) En caso de haber existido modificaciones en el esquema terapéutico favor de indicarlo a continuación:

a) _____ Fecha _____
 día mes año

b) _____ Fecha _____
 día mes año

c) _____ Fecha _____
 día mes año

d) _____ Fecha _____
 día mes año

e) _____ Fecha _____
 día mes año

25) En caso de haber existido modificaciones en lo relacionado con el producto farmacéutico empleado favor de indicarlo a continuación:

a) _____ Fecha _____
 día mes año

b) _____ Fecha _____
 día mes año

c) _____ Fecha _____
 día mes año

26) Resultados de laboratorio clínico :

a) Creatinina

- menor de 1.5 mg/100 ml
- mayor de 1.5 mg/100 ml
- mayor de 0.6 mg/100 ml

b) Pruebas de funcionamiento hepático:

- Normales
- Anormales sin ictericia
- Anormales con ictericia
- Pacedimiento hepático crónico

c) Comentarios sobre los valores hematológicos del paciente: _____

27) Duración del tratamiento: _____

28) Duración de la hospitalización: _____

29) Número total de medicamentos
Administrados : _____

30.-Paciente Quirúrgico () No Quirúrgico ()

30) Número total de días- medicamento: _____

31) Observaciones: _____

Nombre de el recopilador: _____

ANEXO II
MECANISMO DE ACCIÓN

1. NABUFINA - DAPIRONA

El uso concurrente de los analgésicos opiáceos con los analgésicos antiinflamatorios permite que se sumen sus efectos analgésicos lo que a su vez puede determinar de un ajuste de la dosis.

2. DICLOFENACO-DAPIRONA

El riesgo de efectos gastrointestinales, incluyendo a ulceración y el sangrado del tubo digestivo , puede ser incrementado cuando se utilizan concurrentemente estos fármacos(USP 1919).