

11244
15

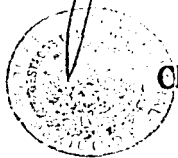


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

SERVICIO DE REUMATOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O.D.

INTERACCIONES POTENCIALES DE
ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS CON
OTROS FARMACOS EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD REUMATOLOGICA. ANALISIS DE
INTENCION DE PRESCRIPCION.

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO CENTRALIZADO



DIRECCION DE ENSEÑANZA

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:

MEDICO REUMATOLOGO

P R E S E N T A:

CLAUDIA IRENE MELENDEZ MERCADO

ASESORES:

DRA. INGRIS PELAEZ BALLESTAS
DR. RUBEN BURGOS VARGAS



MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 2002.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

INDICE

	página
1. Introducción	4
2. Antecedentes	5
2.1 Reglas de utilización de medicamentos	5
2.2 Interacción medicamentosa	6
2.3 Relevancia clínica de las interacciones	7
2.4 Características farmacológicas y clínicas de la interacciones	10
2.5 Interacciones medicamentosas asociadas con AINES	11
2.6 Interacciones y polifarmacia	11
2.7 Precaución geriátrica	12
3. Material y método	14
4. Análisis estadístico	16
5. Resultados	16
5.1 Características generales	16
5.2 Interacciones medicamentosas por AINES	17
6. Discusión	18

7.	Conclusión	22
8.	Figura	23
9.	Tablas	24
10.	Bibliografía	34

1. INTRODUCCIÓN

Los anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) son los fármacos más prescritos a nivel mundial: aproximadamente 30 millones de pacientes en todo el mundo reciben un AINE cada día (1) y más de 70 millones de prescripciones corresponden a estos medicamentos, así como 30 billones de ventas anuales en Estados Unidos de América (EU) (2). El 6.5% de las ventas de todos los medicamentos corresponden a AINES y 362.7 millones de dólares anuales en México (3). Las enfermedades del aparato músculo- esquelético, particularmente las enfermedades reumatológicas constituyen el principal motivo de prescripción en E. U. Canadá y Reino Unido (9) (10). Las infecciones de vías aéreas son otro de los motivos de prescripción frecuentes de estos medicamentos.

Los eventos adversos, principalmente los gastrointestinales son responsables de 80,000 admisiones hospitalarias y 800 muertes por año (4). Además se han reportado que los AINES ocasionan alrededor del 1% de los ingresos hospitalarios (6).

Otra condición es que los AINES pueden interactuar con anticoagulantes, anti-convulsivantes, hipoglucemiantes orales, diuréticos, anti-hipertensivos y otros fármacos produciendo un número de condiciones clínicas desconociendo la prevalencia y la severidad de estas. En este estudio se determinó la frecuencia y las características de las prescripciones de AINES, las interacciones con otros fármacos en pacientes con un diagnóstico músculo-esquelético de un sistema médico prepagado.

2. ANTECEDENTES

2.1 Reglas de Utilización de Medicamentos (RUM)

Conforman un programa formal para revisión de uso de medicamentos con criterios explícitos, prospectivos y estandarizados.

Estas reglas pueden ser:

- 1.-Prospectivas, que son realizadas antes de que la receta sea surtida al paciente y ofrecen el potencial de modificar o tomar decisiones en cuanto a la prescripción de manera individualizada y antes de que el paciente reciba los medicamentos ("a priori").
- 2.- Retrospectivas, que se dan después de que se ha surtido la prescripción, se utilizan para análisis de perfiles de prescripción y su uso ("a posteriori").

El sistema tiene la posibilidad de detectar:

Interacciones medicamentosas

Duplicación terapéutica

Precaución pediátrica

Precaución geriátrica

Precauciones con el embarazo

Inconsistencia diagnóstico-Medicamento

Interacción con alimentos

Todas las reglas funcionan comparando el o los medicamentos prescritos contra el historial farmacológico del paciente. El sistema envía un mensaje en aquellos casos en los que se detecte algunas de las reglas. (30)

2.2 Interacción medicamentosa:

Se define como la respuesta farmacológica o clínica a la administración concomitante de medicamentos, diferente de los efectos conocidos de los fármacos dados por separado. (30)

Agrupándose en tres clases :

Clase I: Riesgo leve precede la prescripción.

Clase II: Riesgo moderado, se le avisa al médico.

Clase III: Riesgo grave, muerte o daño permanente, se detiene la prescripción.

Algunos mecanismos de las Interacciones medicamentosas son los siguientes:

1. Incompatibilidad farmacológica.
2. Antagonismo mutuo o potencialización de medicamentos que actúen en sitios semejantes o influyen en sistema fisiológico semejante.
3. Competencia hacia los receptores.
4. Cambios en los electrolitos.
5. Transporte intracelular.
6. Interferencia con la absorción (cambio en el pH gastrointestinal, alta motilidad gastrointestinal, efectos tóxicos a nivel GI, competición en los sitios de absorción).
7. Distribución de medicamentos.
8. Modificaciones en el metabolismo de los medicamentos (inducción, inhibición, cambios en el flujo hepático)
9. Modificación en la excreción renal

10. Misceláneo (inhibición monoamino-oxidasa, antagonismo de medicamentos antivirales).

11. Inhibición del metabolismo del medicamento: una respuesta mayor y prolongada con un incremento en la toxicidad. Algunas interacciones de éste tipo comprometen hígado, mucosa gastrointestinal, enzimas metabólicas y al grupo citocromo P450 con los siguientes mecanismos:

- Competición reversible de los sitios de unión (más frecuente)
- Destrucción enzimática
- Inhibición síntesis de enzimas
- Interferencia con el transporte de medicamentos.

2.3 Relevancia clínica de las interacciones:

Las interacciones farmacológicas tienen importancia clínica cuando, se combinan con otros medicamentos utilizados en forma concurrente en el tratamiento de otras enfermedades.; y si la interacción tiene una consecuencia potencial fatal.

Los factores asociados, que se describen con más frecuencia, en las interacciones son:

- 1 El número de medicamentos que toma el paciente.
- 2 La dosis administrada.
- 3 La duración de la terapia (31)

Desafortunadamente, la detección de estas interacciones por los médicos es baja, debido al desconocimiento de las mismas, por la poca preparación en la formación

médica en áreas básicas como la farmacología, en la falta de interrogar al paciente acerca de su perfil farmacológico completo o el no consultar de manera cuidadosa todo el expediente clínico del paciente. Por lo tanto un interrogatorio acerca de todos los medicamentos que consume el paciente puede ayudar a reducir esta complicación, así como el conocimiento de la farmacodinamia y farmacocinética de los diferentes medicamentos.

Las interacciones de AINES con otros medicamentos pueden alterar los efectos de la farmacodinamia o farmacocinética del medicamento prescrito. Aunque algunas de ellas, parecen ser triviales, la literatura ha reportado que la administración concomitante con flurbiprofeno, piroxicam y tolmetin con anticoagulantes se consideran clínicamente relevantes, debido al incremento en el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Los antiácidos y bloqueadores de los receptores- H₂, son importantes en la práctica clínica, por la disminución en la biodisponibilidad de diflunisal, ketoprofeno y naproxeno, que son AINES ampliamente prescritos.

Otros ejemplos de la importancia clínica de las interacciones con AINES son: el uso de cimetidina que puede reducir la absorción de piroxicam de 16-31%; O la Indometacina que puede disminuir la excreción renal de gentamicina de 17-48%.

Datos recientes sugieren que las interacciones medicamentosas probablemente causan entre 0 – 1% de admisión hospitalaria (6)

Se ha reportado que los pacientes mayores de 60 años presentan mayor riesgo de efectos adversos tales como: interacciones medicamentosas. Van Dijk *et al* reporta un estudio donde analiza las interacciones farmacológicas (IF) en pacientes geriátricos se asocian al número de medicamentos prescritos, donde

dicha asociación fue estadísticamente significativo ($p > 0.05$). Los medicamentos encontrados fueron los anticoagulantes orales, antibióticos y teofilina.(32)

En otro estudio reportan que la presencia IF potenciales en una sala de Urgencias es mas frecuentemente en personas ancianas, debido al mayor numero de medicamentos que consumen de manera concomitante a y los factores fisiológicos esperados asociados con la edad como la disminución en el filtrado glomerular. De los medicamentos con mayor riesgo de interacción encontrados fueron: teofilina, antibióticos macrolidos, digitalicos , AINES, calcio- antagonistas y ECA.(28)

2.4 Características farmacológicas y clínicas de la interacciones

AINES	Medicamento	Mec. De acción	Efecto
Fenilbutazona Oxifenilbutazona	Anticoagulantes orales	Inhibición del metabolismo de S Warfarina.	Incremento del efecto anticoagulante
Fenilbutazona Oxifenilbutazona	Hipoglucemiantes orales	Inhibición del metabolismo de sulfonilurea.	Incremento del riesgo de hipoglucemia
Fenilbutazona Oxifenilbutazona	Litio	Inhibición de la excreción de litio	Incremento el riesgo de toxicidad
Pb Todos	Metotrexate (altas dosis)	Disminuye la depuración de Metotrexate	Incrementando la concentración de MTX
Todos	Digoxina	Reduciendo su depuración	Incrementando las concentraciones plasmáticas
Todos	Aminoglucósidos		Reducción de la función renal
Indometacina	Antiácidos	Incremento de Bicarbonato de Sodio	Efectos variables de diferentes preparaciones. bicarbonato

(8)

2.5 Interacciones medicamentosas asociadas a AINES

En México se tienen pocos estudios que analicen la prescripción de AINES, uno de ellos realizado en Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) reportando la frecuencia de prescripciones de AINES para enfermedades reumatológicas son: Diclofenaco, naproxen y piroxicam; además de encontrar en los médicos poco conocimiento sobre las dosis recomendadas, la duración, así como las reacciones adversas y contraindicaciones más comunes (5).

Otro estudio realizado en el Hospital PEMEX de Villahermosa, Tabasco donde se analizó el uso y el costo que generó los AINES en un mes, se reportan los siguientes hallazgos: como principal diagnóstico asociado al uso de AINES fueron: faringitis (36.6%), dolor post-quirúrgico (32.5%) lumbalgia (20%) y artritis reumatoide (AR) (10.8%). En AR la prescripción más frecuente fue Ketorolaco (61.5%), clonixinato de lisina (30.7%) y aspirina (7.6%). El costo que generó el uso de AINES fue \$ 160,646.00 como precio máximo al público y \$132,642.60 a nivel hospitalario; lo cual representó un alto costo para la institución. (33)

2.6 Interacciones y polifarmacia

Polifarmacia se define como el uso de más de tres medicamentos dados a un mismo paciente. La asociación de múltiples medicamentos es relevante por los diferentes mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos que incrementan el riesgo de presentación de las IF.

De los estudios en donde se analiza esta asociación de polifarmacia y riesgo de IF, se pueden deducir las siguientes conclusiones:

- Las interacciones medicamentosas constituyen la mayor parte de las reacciones adversas medicamentosas.
- Cuando se correlacionan la presencia de I.F y número de medicamentos los fármacos mas frecuentemente involucrados son; diuréticos, inhibidores ECA, anticoagulantes y digitálicos (34)
- En pacientes >70 años se ha encontrado un 15.6% de uso de dos o mas medicamentos prescritos, y de estos el 4.4% tenia el riesgo de presentar interacciones severas; teniendo las siguientes interacciones entre AINES y otros fármacos : inhibidores ECA con AINES, Litio- AINES y Metotrexate - AINE (29)

2.7 Precaución geriátrica:

Se define como la restricción de los medicamentos en pacientes mayores de 65 años. Se ha reportado en población mayor de 65 años, los cuales recibían por lo menos un AINE, durante 6 meses consecutivos se calcularon la incidencia y los riesgos relativos por medicamento, como se describe en la siguiente tabla:

Medicamento	% Pacientes con AINES	sin AINES	Riesgo relativo (IC al 95%)	P
Anticoagulante acenocumarina	1.6	1.5	1.08(1.00-1.27)	< 0.05
Diurético	32	15.6	2.07(2.04-2.10)	< 0.001
Inhibidores ECA	14.2	6.2	2.29(2.23-2.35)	< 0.001
β bloqueador	13.1	6.8	1.93(1.91-1.98)	<0.001
Metotrexate	0.1	0.02	5.74(3.98-8.28)	< 0.001
Litio	0.1	0.05	1.43(1.01-2.03)	< 0.05

El riesgo de presentar un efecto adverso cuando se combina un AINES con anticoagulante, diurético, metotrexate, se reporta un incremento en el número de veces de 1.08 hasta 5.74. (7)

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio es un transversal, retrospectivo realizado en una base de datos de la cual se seleccionó aquella prescripción de AINES en pacientes ambulatorios con alguna enfermedad músculo-esquelética y con una potencial interacción con otros medicamentos (IF-AINE) en un periodo de un año.

Los pacientes fueron los beneficiarios de un sistema médico prepagado constituido por 1688 médicos generales (para fines de este estudio se agruparon a los médicos generales y a los médicos familiares) y 1518 especialistas cubriendo 35,000 individuos en la ciudad de México. La base de datos contenía información de los datos demográficos de los pacientes (edad y género); diagnóstico (10 Clasificación Internacional de la Organización mundial de la salud, ICD-10); medicamentos prescritos (ingrediente activo, clase terapéutica, dosis y duración); reglas de utilización de los medicamentos (RUM, interacción fármaco-fármaco y precauciones geriátricas), y especialidad médica. Toda la información fue almacenada en una base de datos Oracle 7.3.4 previo acceso por medio de un sistema de procesador en línea.

El primer paso de análisis de las interacciones de AINES con otros fármacos (AINES IF) fue la formación de un grupo de expertos que revisó literatura correspondiente a las interacciones medicamentosas de los fármacos disponibles en el mercado mexicano (Base de datos DRUGREAX, Micromedix) que analizaban las IF-AINES. El grupo clasificó estas interacciones en tres diferentes

niveles de severidad; 1= riesgo menor para la salud; 2= riesgo moderado, y 3= riesgo grave con peligro de muerte introduciendo esta información dentro de un programa en la computadora. Por medio de esta información el sistema podía detectar alguna interacción farmacológica con algún AINE en el momento que el paciente presento su prescripción en la farmacia. También el sistema fue capaz de detectar otras interacciones con AINES sobre una sola prescripción por un solo médico o en el momento cuando la última prescripción fue accesada y confrontada con la información previamente almacenada en la base de datos. Así el sistema también detectó interacciones entre dos o más prescripciones generadas en diferentes intervalos por uno o más médicos atendidos simultáneamente al paciente.

Cada nivel de interacción de AINES produjeron advertencias específicas al farmacéutico quien procedió en caso de interacciones nivel 1, no tomo medidas específicas, niveles 2,3 el farmacéutico tenía que llamar a la central para recibir instrucciones y proceder o no con la prescripción de acuerdo a la decisión tomada por el medico tratante, una vez que se le proporcionó la información medica disponible sobre los riesgos que implicaba dicha interacción.

La edad de los pacientes fue categorizada en tres grupos :<16 años; 17 a 64 años y >65 años. Los diagnósticos incluido en el ICD-10 de músculo-esquelético fueron revisados y agrupados de acuerdo a la clasificación del Colegio Americano de Reumatología. Las especialidades de los médicos prescriptores fueron registradas en todos los casos.

El sistema de información contenía dos listas maestras de los medicamentos contraindicados absoluta o relativamente en niños y en pacientes geriátricos así

como el número de medicamentos usados. Los medicamentos prescritos en casos individuales fueron registrados posteriormente como precauciones pediátricas o precauciones geriátricas.

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva de cada una de las variables estudiadas, reportando medidas de tendencia central y dispersión para las variables continuas y proporciones para las variables categóricas. Se realizó análisis comparativo de los medicamentos por grupo de edad utilizando chi cuadrada, mientras que la comparación en relación con la prescripción, duración y cantidad del medicamento, se realizó mediante análisis de varianza (ANOVA). En análisis de la información fue realizada en STATVIEW 5 para Windows.

5. RESULTADOS

5.1 Características generales

Se encontró 3207 prescripciones de AINES recetado a 1855 pacientes con algún diagnóstico relacionado con el aparato músculo-esquelético, de acuerdo a la clasificación CIE-10; durante un periodo de 12 meses. Estos medicamentos representa el 10.38% de todas las prescripciones registradas en el sistema en ese periodo. Cada paciente recibió en promedio 1.72 ± 1.60 . Sesenta y dos por ciento de todas las prescripciones se otorgaron a mujeres y 38% a hombres (Tabla 1). El

69.69 % de las prescripciones (n = 2235) se dio a pacientes adultos, el 28.25% (n = 906) en pacientes geriátricos y el 2.06% en niños (n = 66).

Los diagnósticos mas frecuentes relacionados a las prescripciones fueron en orden decreciente; reumatismo extra-articular, osteoartritis y artritis reumatoide.

Alrededor del 50% de todas las prescripciones de AINES fueron emitidas por médicos generales, 25% por Ortopedistas, 11% Reumatólogos por Médicos Internistas (5.48%), Geriatras (3.55%), Pediatras (0.46%) y otros especialistas (2.55%). (Tabla 2)

Los AINES mas prescritos fueron Diclofenaco (22.29%), naproxen (12.94%) Ketorolaco (10.91%), piroxicam (10.76%) y meloxicam (7.67%) y el 5% correspondió a ibuprofeno, ácido tiaprofenico, aceclofenaco, acemetacina e indometacina. (Tabla 3).

5.2 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS POR AINES

El sistema detecto 744(23.13%) de interacciones entre AINES y otros fármacos.

De esas interacciones 688(92.47%) correspondieron a nivel 1; 46(6.18%) nivel 2 y 10(1.34%) nivel 3 (Figura 1). Las interacciones de nivel 1 fueron variadas, las frecuentes en este nivel fueron AINES- Ketorolaco y AINES - Metoprolol (Tabla 4).

Las interacciones nivel 2 implicaron AINES- Diuréticos de asa y AINES- Metotrexate en la mayoría de los casos (Tabla 5). Solamente diez interacciones

se clasificaron como nivel 3 (Tabla 6), las cuales se presentaron con el uso concomitante de AINES e hidroclorotiazida+ triamtereno o amilorida. La discusión de las interacciones potenciales de los niveles 2 y 3 fueron comentadas con

todos los médicos prescriptores, quienes evaluaron el riesgo- beneficio y procedieron con la prescripción.

La prevalencia en los tres niveles de Interacciones de AINES con otros fármacos no sugirieron algún riesgo mayor de acuerdo con la edad (Tabla 7). Del mismo modo la especialidad médica no tuvo relación significativa en la frecuencia de las interacciones de AINES con otros fármacos (Tabla 8) pero los internistas tendieron a generar más interacciones.

La frecuencia de precauciones geriátricas fue de 170 (Tabla 9); los especialistas generaron más de este tipo de RUM que los médicos generales 54(31.76%) VS 116(68.23%) con una $p < 0.0001$ (Tabla 10).

Aunque se observó una tendencia mayor de generar precauciones geriátricas entre las especialidades médicas, Geriátria, Medicina interna y Reumatología comparado con los médicos generales y ortopedistas.

6. DISCUSIÓN

En contraste con los eventos adversos, la prevalencia y consecuencias de las Interacciones farmacológicas de AINES y otros fármacos se desconoce. Experimentalmente la IF debidas a AINES pueden alterar la farmacocinética y la farmacodinamia de algunos medicamentos, aunque desde el punto de vista clínico parecerían trivial.

En este estudio, la clasificación de IF-AINES se basó en la opinión de un grupo de expertos quienes revisaron la literatura disponible en relación a interacciones medicamentosas.

No existe en la literatura un consenso en la clasificación de las Interacciones, de hecho, existe inconsistencia cuando se consulta más de una referencia bibliográfica para clasificar la severidad de las interacciones con significancia clínica (35). De los resultados obtenidos en nuestro estudio se corrobora que las Interacciones farmacológicas son las más frecuentes de los eventos adversos que en nuestro estudio correspondió al 23.3% y de precauciones geriátricas un 6.82% información similar reportada por Kohler et al ((34). Todas las interacciones no parecen tener una conexión con algún evento clínico significativo el cual en la mayoría de los casos es un práctica común y se clasifico como 1. Entre estos encontramos la duplicación terapéutica (AINES-AINES), buscando un efecto analgésico y agregando como coadyuvante en la terapia un anti- inflamatorio. En las enfermedades músculo-esqueléticas, debido al riesgo de desarrollar eventos adversos gastrointestinales con AINES, como sería el uso de Ketorolaco y otro AINES, debe ser vigilada. En retrospectiva, Ketorolaco y AINE-AINE interacciones pueden ser consideradas, como un riesgo de toxicidad gastrointestinal.

Las interacciones clasificadas como clase 2 y 3, requieren que se le avise al medico prescriptor, quien decide si procede o no la prescripción. La mayoría de los médicos parecen estar concientes de las interacciones medicamentosas pero subestiman el riesgo que puede implicar para el paciente. En todos los casos, el medicamento se dio después de que el medico considero el riesgo-beneficio de la prescripción. Las interacciones Clase 2 fueron detectadas en 6.18% y fueron AINES y diuréticos. En ciertos casos el compromiso implicó AINES- Metotrexate en pacientes con artritis reumatoide, lo cual es una práctica estandarizada en el tratamiento de esta enfermedad. Los que se clasificaron como clase 3 se

detectaron en 1.3% de todas las prescripciones registradas, donde la asociación más frecuente fueron en el sistema e implicó AINES y diuréticos tiazídicos y antihipertensivos.

Las interacciones entre AINES, diuréticos y antihipertensivos fueron clasificados como nivel 2,3 debido a la retención de sodio, que puede resultar en la disminución del efecto del diurético de clorotiazida e hidroclorotiazida en pacientes con hipertensión, insuficiencia cardíaca y otros estados edematosos (11) (12) Otro mecanismo que se han descrito, son la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, condicionando una falla renal aguda en los pacientes (13) (14) (15).

Desafortunadamente no existe mucha información en pacientes. Algunos estudios se refieren a los efectos deletéreos de la indometacina (17) en edema e hipertensión y la seguridad del sulindac (16) (19)(20) y en menor frecuencia el ibuprofen y tenoxicam. Los AINES pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los beta-bloqueadores como propanolol y metoprolol (21).

Aparte de la interacción de los AINES con anti-hipertensivos y diuréticos nuestro sistema no detectó alguna otra interacción con otros fármacos; específicamente, nosotros no encontramos interacción con hipoglucemiantes orales, anticoagulantes y anticonvulsivantes, como lo reportado en la literatura (18). Debido a la alta prevalencia de diabetes en la población en general, los hipoglucemiantes son comunes en la prescripción esta interacción con algún AINE se esperaría que fuera muy frecuente. Anticoagulantes y anticonvulsivantes en contraste son menos prescritos. Las interacciones de clase 3 pueden resultar de la administración concomitante de fenilbutazona o aspirina y tolbutamida así como

anticoagulantes particularmente warfarina y aspirina, fenilbutazona, ibuprofen, fluribuprofeno, piroxicam, tolmetin, diflunisal(22)(23). En ambos casos las interacciones de AINES IF tiende a incrementar la fracción libre del anticoagulante, prolongando la vida media y disminuyendo la excreción renal (24) (25) (26).

El efecto de la edad y la especialidad médica no fue significativo en nuestro estudio. Sin embargo el tamaño de la muestra parece influir en nuestros resultados. Niños (n =66) y los pacientes ancianos (n = 906) quienes tuvieron mayor riesgo, constituyendo menos de una tercera parte de nuestra muestra. La edad mayor presenta mayor probabilidades de padecer enfermedades crónicas y múltiples fármacos en el tratamiento de esta población (27) (28) (29). Las IF-AINES y las precauciones geriátrica fueron mas frecuentemente generadas por especialistas en Medicina Interna, Geriátrica, Reumatología. Los resultados de este estudio sugieren que las interacciones de AINES con otros medicamentos parecen ser irrelevantes desde el punto de vista clínico. Aproximadamente el 8% de estas interacciones necesitan de una revisión y discusión con el médico prescriptor para determinar el riesgo del paciente. Definitivamente se requieren de más estudios que determinen las interacciones de AINES con otros fármacos en circunstancias específicas.

7. CONCLUSIONES

En el grupo estudiado se encontraron 23.2% de interacciones potenciales de AINES y algún otro fármaco. Aunque el efecto de la mayoría de estas interacciones pueden ser irrelevantes, al menos una de cada 100 interacciones pueden ser potencialmente seria. La edad ni la especialidad del médico influyo en el tipo de interacción estudiada.

Comparando los resultados de nuestro estudio no existe mucha diferencia con respecto a los estudios ya publicados aunque el tamaño de nuestra muestra no es representativa, si nos da una idea que en cuanto a interacciones severas es muy semejante el porcentaje.

Considerando que los AINES son los fármacos mas prescritos y en especial a pacientes mayores de 65 años por los padecimientos de AR y Osteoartritis y sabiendo de antemano que es un grupo de alto riesgo, tanto por los medicamentos que simultáneamente se usan y la disminución en la filtración glomerular en este grupo de edad, se recomienda tener mayor cuidado en la prescripción de AINES.

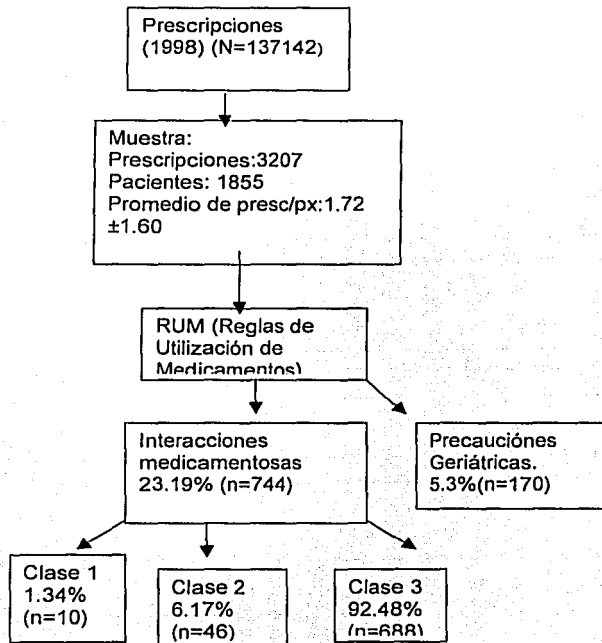
Tal vez no se encontró diferencia entre las especialidades en las IF porque se sabe que el medico general deriva a los pacientes que ameriten una especialidad, disminuyendo así el numero de pacientes graves que atiende el medico general.

Falta en México la realización de este tipo de estudios para dar a conocer el impacto clínico de las interacciones farmacológicas y de esa forma hacer conciencia o alertar al medico prescriptor; pues si bien algunas no se pueden evitar pero si considerar los fármacos con menor riesgo de interacción.

8. Figura

8.1 Figura 1

Descripción de la población de estudio



9. Tablas

Tabla No 1.
Características generales de la población incluida en el estudio

	Pacientes (n =1855)	Prescripciones (n =3207)
Genero		
Femenino	1157 (62.37%)	2011(62.71%)
Masculino	698 (37.69%)	1196 (37.29%)
Edad Promedio (años DS)	46.67±18.30	51.38±18.49
Grupo de Edad (años)		
< 16	56(3.01%)	66 (2.05%)
17- 64	1424(76.68%)	2235(69.69%)
>65	375(20.19%)	906(28.25%)
Diagnósticos ^a		
Reumatismo Extra-articular	1090(51.90%)	1502(46.85%)
Osteoartrosis	390(18.57%)	744(23.19%)
Artritis Reumatoide	204(9.71%)	439(13.68%)
Diagnosticos no especificos ^b	117(5.57%)	136(4.24%)
Músculo-esquelético	77(3.66%)	105(3.27%)
Misceláneos ^c		
Otros ^d	77(3.66%)	58(1.80%)
Gota	68(3.23%)	100(3.11%)
Miopatía	41(1.95%)	51(1.60%)
Espondiloartropatías	36 (1.71%)	72 (2.20%)

^a Frecuencia basada en 2100 diagnósticos

^b Incluyen enfermedades articulares no especificas (n =25) artritis no especifica (n =64), monoartritis (n =19 y poliartritis (n =28)

^c Incluyen osteocondropatía no especifica(n =26), osteoporosis (n = 70), artropatía diabética (n = 2) enfermedad patelar no especifica(n = 7)

^d Incluyen enfermedades de tejido conectivo

Tabla No 2
Prescripción de acuerdo a especialidad medica

Especialidad	N	%
Medicina General	1678	52.32
Ortopedia	774	24.13
Reumatología	368	11.47
Médecina Interna	176	5.48
Geriatría	114	3.55
Otros	82	2.55
Pediatría	15	0.46
Total	3207	100

Tabla No 3
Anti-inflamatorios mas prescritos en un año

Ingrediente	N	%
Diclofenaco	715	22.29
Naproxen	415	12.94
Ketorolaco	350	10.91
Piroxicam	345	10.76
Meloxicam	246	7.67
Acido Tiaprofénico	190	5.92
Ibuprofeno	146	4.55
Aceclofenaco	140	4.36
Otros	660	20.57
Total	3207	100

Tabla No.4
Ejemplos de interacciones clase 1

AINE	Otro Medicamento	N	%
Diclofenaco	Ketorolaco	36	5.23
Meloxicam	Ketorolaco	15	2.18
Tenoxicam	Ketorolaco	14	2.03
Naproxen	Ketorolaco	13	1.88
Diclofenaco	Metoprolol	11	1.59
Naproxen	Metoprolol	11	1.59
Piroxicam	Ketorolaco	9	1.30
Ketorolaco	Metoprolol	9	1.30
Diclofenaco	Nabumetona	9	1.30
Diclofenaco	Metotrexate	9	1.30
Otros		552	80.23
Total		688	100

Tabla No 5.
Ejemplos de interacciones clase 2

AINE	Otro Medicamento	N	%
Indometacina	Torasemide	7	15.2
Diclofenaco	Metotrexate	3	6.52
Ketoprofen	Furosemide	3	6.52
Ketorolaco	Metotrexate	3	6.52
Piroxicam	Metotrexate	2	4.34
Naproxen	Metotrexate	2	4.34
Diclofenaco	Dorixina	2	4.34
Piroxicam	Digoxina	2	4.34
Ibuprofen	Metotrexate	2	4.34
Bumadizona	Indometacina	1	2.17
Diclofenaco	Digoxina	1	2.17
Otros		18	39.1
Total		46	100

Tabla No 6.
Interacciones clase 3

AINE	Otros Medicamentos	N	%
Diclofenaco	Triamtereno+Hidroclorotiazida	2	20
Acemetacina	Triamtereno+Hidroclorotiazida	2	20
Acido			
Tiaprofénico	Metoprolol	1	10
Piroxicam	Triamtereno+Hidroclorotiazida	1	10
Meloxicam	Amiloride hidrocloreto + hidroclotiazida	1	10
Ketorolaco	Triamtereno+Hidroclotiazida	1	10
Ketorolaco	Metoprolol	1	10
Diclofenaco	Amiloride hidrocloreto + hidroclotiazida	1	10
Total		10	100

**ESTA TESIS NO SAU
 DE LA BIBLIOTECA**

Tabla No 7.
Interacciones por grupo de edad

Grupo	Clase 1	%	Clase 2	%	Clase 3	%
< 16	15	2.18	1	2.17	0	0
17-64	475	69.04	28	60.86	7	70
> 65	198	28.77	17	36.95	3	30
Total	688	100	46	100	10	100

Tabla No 8.
Interacciones de acuerdo a la especialidad medica.

Especialidad	Clase 1	%	Clase 2	%	Clase 3	%
Medico General	361	52.47	19	41.39	7	70
Ortopedia	158	23.23	4	8.69	2	20
Reumatología	75	10.90	13	28.3	0	0
Medicina Interna	52	7.55	6	13.04	0	0
Geriatría	22	3.19	2	4.34	1	10
Otros	17	2.47	2	4.34	0	0
Pediatría	3	0.43	0	0	0	0
Total	688	100	46	100	10	100

Tabla No 9
Comparación de presencia de precaución geriátrica: médicos generales vs. Especialistas.

	No PG	PG*	totales
Médicos. Generales	342 (46.46%)	54(31.76%)	396 (43.70%)
Especialistas	394 (53.53%)	116 (68.23%)	510 (56.29%)
Total	736	170	906

*p <0.0001

Tabla No. 10.

Comparación de presencia de precaución geriátrica: médicos generales vs. todas las especialistas

	No PG	PG	total
Medicina general	342 (46.46%)	54 (31.76)	396 (43.7%)
Ortopedia	127 (17.25%)	29 (17.05%)	156 (17.2%)
Medicina Interna	69 (9.37%)	25 (14.70%)	94(10.37%)
Reumatología	94 (12.77%)	36 (21.17%)	130 (14.34%)
Geriatría	80 (10.86%)	23 (13.52%)	103 (11.36%)
Otros	24 (3.26%)	3 (1.76%)	27 (2.98%)
Total	736	170	906

10. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Laine L, Marion RB. Approaches to NSAID use in the high-risk patient. *Gastroenterology* 2001;120:594-606.
- 2.- Singh G, Rosen RD. NSAID induced gastrointestinal complications the ARAMIS perspective 1997. *Arthritis Rheumatism and aging medical information system. J Rheumatol* 1998;25(Suppl 51): 8-16 .
- 3.- International Marketing Services. Noviembre 2001.
- 4.- Santana Sahún In Kelley WN editor. *Textbook of Rheumatology. Vol. 1, 4th Edition. Philadelphia WB Saunders;1993:780-96*
- 5.- Mendoza Ferrá JF Análisis de Prescripción de los AINES en Medicina Familiar UMF No 11, Tapachula Chiapas. IX Foro Nacional de Investigación en Salud 2000.
- 6.- Speigth T, Holford N *Averys Drug Treatment 4th Edition 1997*
- 7.-Hogan D, Campbell N et al Prescription of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for elderly people in Alberta. *Can Med Assoc J* 1997;151: 315-22.
- 8.- Oates J, Wood A et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs differences and similarities *N Engl J Med* 1991;324:1716-25.
- 9.- MacDonal TM. Epidemiology and pharmaco-economic implications of non-steroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal toxicity. *Rheumatology* 2000;39 suppl2:13-20.
- 10.- Bloor K, Maynard A. Is there scope improving the cost-effective prescribing of nonsteroidal anti-inflammatory drugs? *Pharmacoeconomics*. 1996;9(6):484-96
- 11.- Fierro-Corrión G, Venkata C. Et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and blood pressure. *Am J Cardiology* 1997;80(15): 775-76
- 12.- Tannenbaum H, Davis P et al. An evidence-based approach to prescribing NSAIDs in musculoskeletal disease : a Canadian consensus *Can Med Assoc* 1996;155(1): 77-88.
- 13.- Houston M, Weir M et al The effects of Nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood drugs on blood pressures of patients with hypertension controlled by verapamil. *Arch Intern Med*. 1995;155(10):1049-54.
- 14.-Hunter T. Potential for drug interactions in elderly patients with arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1992;51:926-27
- 15.-Watkins J, Abbot EC et al. Attenuation of hypotensive effect of propranolol and thiazide diuretics by indomethacin. *BMJ* 1980;281:702-5.
- 16.-Johnson A, Nguyen T, O Day R. Do Nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A Meta-analysis *Ann Intern Med* 1994;121:289-300
- 17.- Simon Lee. Actions and toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs *Curr Opin Rheumatol* 1995;7:159-66
- 18.-Veys E.M 20 Years' experience with ketoprofen. *Scand J Rheumatol* 1991;suppl 90: 3-44.
- 19.-Houston M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives *Am J Med* 1991; 90: suppl 5A-7S.
- 20.-Stillman T, Schelesinger P Should we Be Concerned? *Arch Intern Med* 1990;150:268-70
- 21.-Wong D, Spence J et al. Effect of Nonsteroidal anti-inflammatory drugs on control of hypertension by beta-blockers and diuretics. *Lancet* 1986;26:998-1001

- 22.- Brogden RN, Heel RC, Speigght TM. Potential effect of sulindac on response of prothombin time to oral anticoagulants. *Lancet* 1979;29:698.
- 23.- Schulman S, Henriksson K: Interaction of ibuprofen and warfarin on primary haemostasis. *Br J Rheumatol* 1989,28:46-49.
- 24.-Flessner MF, Knigh H. Prolongation of prothrombin time and severe gastrointestinal bleeding associated with combined use of warfain and ketoprofen *JAMA*1988;25:353.
- 25.-Hilleman D, Mohiuddin S, Lucas D Nonsteroidal antiinflammatory drug use in patients receiving warfarin:Emphasis on Nabumetone. *Am J Med* 1993;95(suppl 2A)
- 26.-Koren J, Cochran D, Janes R Tolemetin-warfarin interaction letter to the editor. *Am J Med* 1987;82:1278-79.
- 27.-Briesacher BA, Stuart B, Peluso R. Drug use and prescribing problems in the community-dwelling elderly: A study of three state Medicaid programs *Clin Ther* 1999;21(12):2156-72.
- 28.-Heininger-Rotbucher D, Bischinger S et al. *Resuscitation* 2001;49(3):283-88
- 29.-Rosholm J-U Bjerrum L, Hallas J Polypharmacy and risk of drug-drug interactions among Danish elderly: A prescription database study. *Danish Medical Bulletin* 1998;45(2):210-13.
- 30.- American Medical Association Drug Evaluations Annual 1995.Prepared by the Division of drugs and Toxicol. Cap 1 Prescription practices and regulatory agencies.
- 31.-Beers MH, Ouslander JG. Risk factors in geriatric drug prescribing. A practical guide to avoiding problems. *Drugs* 1989;37:105-12.
- 32.-Van Dijk KN, De Vries CS, Van Den Berg PB. Ocurrence of potential drug-drug interactions in nursing home residents. *J Inter Pharm Practice* 2001;9(1):45-52.
- 33.- González-Maza, Rodríguez-Perez M et al Cost of Health care and use of Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: experience of an institutional hospital. Joint meeting 45 Annual Meeting of Western Pharmacology Society XXV. Congreso Nacional de Farmacología. January 27- February 1 2002.
- 34.- Kohler GI Bode-Boger SM, Busse R et al Drug-drug interactions in medical patients:effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *J Intern Clin Pharmacol Ther.*2000;38(11):504-11
- 35.-Fulda TR, Valuck RJ, Zanden JV Disagreement among drug compendia on inclusion and ratings of drug-drug interactions *Curr Ther Res* 2000;61(8):540-48.