

50524
91
A



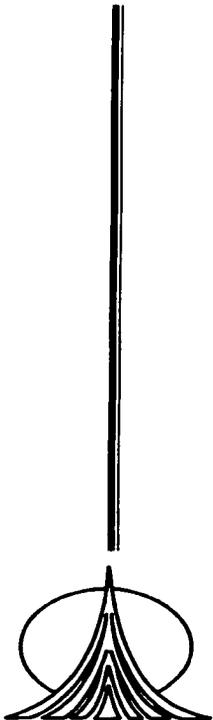
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

**“USO Y DETECCIÓN DE REACCIONES
ADVERSAS DEL DICLOFENACO EN LOS
SERVICIOS INTERNOS DEL HOSPITAL
GENERAL REGIONAL 25 DEL IMSS”.**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A :
LETICIA SÁNCHEZ SÁNCHEZ

DIRECTOR: M. EN C. BEATRIZ ESPINOSA FRANCO





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.

B

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
I. MARCO TEÓRICO.....	3
A. Reacciones adversas a los medicamentos.....	3
1. Tipos de efectos indeseables.....	3
a. Efectos colaterales	
b. Efectos secundarios	
c. Sobredosificación o interacción	
2. Mecanismo de producción de los efectos.....	4
a. Dependientes de las dosis	
b. Independientes de las dosis	
3. Clasificación de las reacciones adversas	6
4. Factores de riesgo	7
5. Notificación de reacciones adversas	8
6. Algoritmos	10
7. Interacción entre fármacos	13
B. Inflamación y AINE's (fármacos analgésicos antiinflamatorios no esteroides)	16
1. Uso clínico	18
a. Efecto analgésicos	
b. Efecto antiinflamatorio	
2. Acciones terapéuticas de los AINE's y efectos adversos	19
a. Factor de riesgo	
b. Toxicidad del tratamiento a largo plazo.	
3. Interacciones farmacológicas	24
C. Diclofenaco	28
1. farmacocinética y metabolismo	28
2. Acción terapéutica y dosificación	29
3. Reacciones adversas	29
4. Interacción del diclofenaco con otros fármacos	31
II. PROBLEMA	33
III. OBJETIVO	34
IV. HIPÓTESIS	35
V. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	36
A. Recursos humanos y material	36
B. Metodología	36
C. Tipo de estudio	36
D. Criterios de inclusión	37
VI. DIAGRAMA DE FLUJO	38
VII. RESULTADOS	39
VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	46
IX. CONCLUSIONES	50
X. RECOMENDACIONES	51
XI. BIBLIOGRAFÍA	52

ANEXO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN

Todo medicamento tiene la capacidad de causar un efecto adverso. Si bien algunos de estos efectos adversos se detectan durante los estudios preclínicos, otras formas de toxicidad más graves pero relativamente infrecuentes, sólo se hacen aparentes cuando el medicamento se administra a un gran número de pacientes por un periodo prolongado de tiempo, por lo cual la detección precoz y la evaluación de las reacciones adversas a los medicamentos son cada vez más importantes.

El diclofenaco es un analgésico antiinflamatorio no esterooidal derivado del ácido fenilacético, inhibidor de la prostaglandina sintetasa, es utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide, la osteoartritis y la espondilitis anquilosante. Después de su administración puede ocasionar reacciones adversas sobre todo del tipo gastrointestinal, efectos en el Sistema Nervioso Central, al administrarse se pueden llegar a presentar erupción cutánea, reacciones alérgicas, retención de líquidos y edema y, en algunas ocasiones trastornos de la función renal.

En diferentes países se han realizado estudios acerca del uso del diclofenaco, interacciones con otros fármacos y detección de reacciones adversas que éste puede ocasionar. Sin embargo, desde que se introdujo en México no se ha realizado un estudio en donde se evalúe lo anterior. Por lo que se realizó un estudio prolectivo descriptivo-transversal en el Hospital General Regional 25 del IMSS, de Febrero a Junio del 2001, con personas hospitalizadas en los servicios de Medicina Interna, Cirugía general y Traumatología, en éste estudio se evaluaron las reacciones adversas que se presentaron, las interacciones del diclofenaco con otros medicamentos, así como la evaluación de las dosis.

Se incluyeron en el estudio 400 pacientes de los cuales el 24.25% presentaron reacciones adversas. De acuerdo al Algoritmo de Naranjo

modificado, la probabilidad de que dichas reacciones estén asociadas con la administración del diclofenaco es dudosa, ya que puede deberse a otros factores. En éste estudio se muestra que la asociación del diclofenaco principalmente con analgésicos, antiulcerosos y antihipertensivos aumenta el riesgo de presentar reacciones adversas, sin embargo de acuerdo al estudio estadístico la edad y el genero no son factores que puedan predisponer reacciones adversas. En cuanto al uso del diclofenaco fue prescrito principalmente como analgésico, por las dosis empleadas como se indica en la literatura. Las dosis más usuales fueron; tabletas de 100 mg cada doce horas y ampollitas de 75 mg por vía I.V. o I.M. una o dos veces al día.

I. MARCO TEÓRICO

A. Reacciones Adversas a los Medicamentos.

Cualquier sustancia es potencialmente nociva, incluso las que parecen inocuas pero que en grandes cantidades resultan tóxicas.

- La Organización Mundial de la Salud (OMS) describe como una reacción adversa a medicamentos (RAM) a: un efecto nocivo y no deseado de un medicamento, el cual ocurre a las dosis empleadas en el hombre para fines terapéuticos, profilácticos o de diagnóstico.
- La Food and Drug Administration (FDA) la describe como: el efecto no deseable y razonablemente asociado al uso de un medicamento, que puede ocurrir como parte de la acción farmacológica del fármaco y su ocurrencia no puede prevenirse.¹
- Evento Adverso de un Medicamento (EAM) se define como el daño que resulta de la intervención médica relacionada con un medicamento.⁽¹⁾

1. Tipos de efectos indeseables.

- a. Efecto colateral; efecto indeseable, pero que se llega a presentar aun con las dosis requeridas. Forma parte de la acción del fármaco.
- b. Efecto secundario; efecto indeseable consecuencia de la acción fundamental del fármaco, pero que no forma parte de ella. Sólo aparece en algunos pacientes.
- c. Sobre dosificación o intoxicación; La ingestión deliberada del medicamento excediendo la dosis recomendada no es considerada como reacción adversa, pero si en aquellos medicamentos que tienen efecto acumulativo y es posible intoxicar a un paciente, si se le administra en forma repetida la

dosis terapéutica. La sobre dosis también puede ocurrir si el paciente tiene alguna anomalía en los órganos responsables del metabolismo y excreción de dicho medicamento. Por lo tanto los efectos tóxicos de la sobre dosis están directamente relacionadas con la cantidad total de fármaco en el organismo y pueden afectar a cualquier individuo siempre que se sobrepasa el valor umbral.⁽¹⁾

2. Mecanismo de producción de los efectos.

Las reacciones adversas se dividen en dos grupos:

- a. Dependientes de la dosis = sobredosificación.
 - Absoluta: se le da al paciente más dosis de la que necesita. Al aumentar la dosis, aumenta la concentración plasmática del fármaco.
 - Relativa: se le da al paciente una dosis correcta en circunstancias normales, lo que ocurre es que el paciente posee circunstancias anormales que obligan a disminuir la dosis p. ej. insuficiencia hepática.
- b. Independiente de la dosis.
 - Reacciones idiosincrásicas: son reacciones particulares del individuo, manera de reaccionar del paciente ante un determinado fármaco. La causa es desconocida, pero se sabe que suele ser un problema enzimático que lleva como consecuencia que el fármaco no sea metabolizado adecuadamente.
 - Reacciones de hipersensibilidad. El organismo identifica al fármaco como un antígeno y desarrolla una reacción alérgica. Normalmente los fármacos suelen ser moléculas pequeñas que en situaciones normales no desencadenan reacciones alérgicas; ocurre que el fármaco actúa como un hapteno (molécula pequeña que se une a una proteína plasmática) Así es reconocido por el organismo como un antígeno, y se desencadena la

⁽¹⁾ Alergia a medicamentos. www.siicsalud.com/main/suscripe.htm

reacción. Para que aparezca la reacción alérgica tiene que haber anteriormente una primera exposición al antígeno.⁽²⁾

Características de las reacciones de hipersensibilidad:

- Intensidad independiente de la dosis. Se produce la reacción alérgica con dosis pequeñas.
- La sintomatología desaparece cuando se suprime la medicación.
- La sintomatología no guarda relación con los efectos farmacológicos. En reacciones por sobre dosificación se produce un aumento del efecto farmacológico, pero en este los síntomas que aparecen son los síntomas típicos de la reacción alérgica: bronco constricción, rinitis, eritemas y shock.
- Las reacciones alérgicas son difíciles de diagnosticar hasta que se da la reacción, pero mirando el historial del paciente y el de su familia se puede suponer.
- La alergia puede deberse a un medicamento concreto o bien a un grupo (de la misma familia) de medicamentos; hipersensibilidad o alergia cruzada.⁽²⁾

Los efectos indeseables aparecen espontáneamente al ser administrado el fármaco, pero otras veces, lo hacen al cabo de varios meses de haberse administrado el fármaco. También puede aparecer en un recién nacido cuya madre a tomado un fármaco. Otro ejemplo es el efecto secundario del tabaco en una persona que está al lado de un fumador.

⁽²⁾ Efectos indeseables de los medicamentos. [www. Infodoctor.org/greco/ram.htm](http://www.infodoctor.org/greco/ram.htm)

3. Clasificación de las reacciones adversas a medicamentos.

Se han dividido las reacciones adversas en dos clases básicas: tipo A y tipo B. Tabla 1 (Rawlins y Thompson, 1977)

Las reacciones de tipo A (augmented) se pueden predecir farmacológicamente por la actividad conocida del fármaco (sequedad de boca asociada con la acción anticolinérgica de antidepresivos tricíclicos), son habituales, dependen de la dosis, en general no son clínicamente graves y producen una mortalidad bastante baja. Puesto que se trata de reacciones habituales y esperadas, normalmente se identifican antes de la comercialización del fármaco.

Por el contrario, las reacciones de tipo B (bizarre, raras) son imprevisibles, poco frecuentes, no dependen de la dosis, suelen ser clínicamente graves, producen una mortalidad alta y se deben a una hipersensibilidad o mecanismo idiosincrásico (agranulocitosis asociada al tratamiento con betaláctamicos) En el momento de la comercialización, es probable que se conozcan únicamente los efectos adversos más comunes y previsibles desde un punto de vista farmacológico. Después de su comercialización, y durante toda la permanencia del fármaco en el mercado, se requiere una farmacovigilancia continua para identificar los efectos adversos poco frecuentes y más graves y estudiar el perfil de seguridad en poblaciones seleccionadas de pacientes (niños o pacientes con insuficiencia renal) Esto se puede lograr con estudios de farmacovigilancia.

Tabla 1. Clasificación de las RAM.

	Comparación entre tipo A y B	
	A (respuesta adecuada)	B (respuesta rara)
Farmacológicamente predesible	+	-
Dosis dependientes	+	-
Incidencia y morbilidad	alta	baja
Mortalidad	baja	alta
Tratamiento	ajuste de dosis	detener

La gravedad de una RAM se clasifica generalmente como:

- **Leve:** No requiere suspensión del fármaco, ni antidotos u otro tratamiento. No prolonga la hospitalización.
- **Moderada:** Requiere de suspensión del fármaco, tratamiento y prolonga la hospitalización.
- **Severa o grave:** Pone en peligro la vida del paciente
- **Letal:** Muerte del paciente.

La evaluación y clasificación adecuada de las reacciones adversas a medicamentos requiere del conocimiento de los mecanismos por los cuales se presentan tales reacciones.¹

4. Factores de riesgo

Existen diversos factores de riesgo para desarrollar reacciones adversas a los medicamentos en los usuarios, por lo que es importante considerar estos factores; edad, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, estados patológicos,

factores genéticos, antecedentes de reacciones adversas e historia general de alergias. A continuación se describen los principales factores de riesgo.

- a) Los extremos de la vida: neonatos y ancianos son los de mayor riesgo. Las reacciones adversas de los medicamentos se producen más frecuentemente en los pacientes muy jóvenes y en los ancianos. En los neonatos, el metabolismo no está completamente desarrollado. En los ancianos la eliminación esta reducida lo que puede producir acumulación del fármaco, particularmente con aquellos de vida media larga, aumentando el riesgo de reacciones adversas.
- b) Genero: la mujer experimenta un mayor porcentaje de RAM que los hombres, debido a los cambios hormonales que presenta.
- c) Enfermedades concomitantes.
 - Insuficiencia renal, está aumenta el riesgo de reacciones adversas debido al retraso en la eliminación de los fármacos que se excretan por riñón.
 - Insuficiencia hepática, la disminución de la función hepática es un problema para aquellos fármacos cuya principal vía de eliminación es el metabolismo.
- d) Historia de RAM o alergias. Las reacciones adversas a los medicamentos se producen más frecuentemente en pacientes que han experimentado anteriormente alguna de ellas, por lo que es importante observar cualquier referencia de algunas reacciones adversas en la historia clínica del paciente.
- e) Factores genéticos. El riesgo de desarrollar una reacción adversa es también, debido a las características genéticas de cada individuo.¹

5. Notificación de reacciones adversas

La notificación de sospecha de RAM se realiza mediante un formato, el cual es un impreso que recoge los datos mínimos necesarios para evaluar una sospecha de reacción adversa. Los datos que son necesarios informar y están

contemplados en el formato se refieren al paciente, al medicamento y a la descripción de la reacción adversa.

Los datos referidos del paciente son:

- Nombre, éste se solicita para localizar notificaciones repetidas.
- Edad, es de utilidad para identificar grupos de riesgo.
- Peso, es útil para detectar casos de sobre dosificación.

Los datos requeridos del medicamento son:

- Dosis diaria.
- Vía de administración.
- Tiempo de exposición del paciente con el medicamento.
- Nombre genérico y comercial del medicamento, ante la posibilidad de reacciones adversas a excipientes o formas farmacéuticas.
- Motivo de la prescripción ya que indica la patología de base que a veces puede contribuir a la aparición del efecto no deseado.

Acompañando la descripción de la reacción adversa, se hace constar:

- Fecha de inicio y término de la reacción adversa.
- Desenlace, estos son datos que ayudan a valorar la gravedad de la reacción adversa.

El formato puede ir acompañado de hojas anexas, con observaciones del médico que incluyan cualquier otro dato que él considera de interés para la evaluación de la reacción adversa. Toda la información tanto del paciente como del notificado es de carácter confidencial.^{1.(3)}

Hojas anexas:

Pruebas de diagnóstico: se puede reducir los desacuerdos si se incrementa la calidad y cantidad de la información del diagnóstico por parte de los médicos.

⁽³⁾ RAM : un efecto toxicológico. www.sertox.com.ar/ai_español/27_carrera/carls.htm

Ayuda al diagnóstico: el instrumento bayesiano para RAM fue desarrollado por Naranjo; este método combina la información disponible de la respuesta al efecto adverso y los detalles específicos al caso en particular.

Reporte de caso: en muchas condiciones el reporte de caso es considerado como una expresión de experiencia subjetiva del médico. Existe resistencia por parte del personal de salud a notificar o reportar este tipo de experiencias adversas a las instancias correspondientes.

Reporte: notificación espontánea de una RAM. Este método es voluntario por lo que puede ser inexacto y se puede reportar datos erróneos, es el más común entre los profesionales de salud. Los datos colectados ayudan a identificar factores de riesgo, también para suministrar las primeras señales de peligro de un problema de reacciones adversas. Es difícil en países de tercer mundo obtener resultados confiables debido a la cultura de mucha gente, en cuanto a medicamentos naturistas, prácticas de automedicación y la asistencia de uno y otro médico. Además se tiene el problema de una falta de educación médica continua.⁽³⁾

6. Algoritmos

El mayor problema al evaluar una reacción adversa a un medicamento en un paciente en particular es el determinar si existe una asociación causal entre el efecto indeseable y el medicamento. Esto puede ser particularmente difícil, ya que con frecuencia las manifestaciones de una reacción adversa a un medicamento son inespecíficas. El medicamento sospechoso, se administra generalmente junto con otros medicamentos, y con frecuencia, los eventos clínicos adversos no se pueden distinguir de los síntomas de la enfermedad subyacente. Por convención, la probabilidad de que un evento adverso esté

asociado con la administración de un medicamento particular se clasifica como: probada, probable, posible y dudosa.

Con frecuencia, hay un desacuerdo con respecto a la causalidad de las reacciones adversas a los medicamentos. Por lo cual se han desarrollado varios algoritmos con diversos grados de complejidad. Un método simple, es la escala de probabilidad de una reacción adversa a un medicamento (conocido también como algoritmo de Naranjo Modificado) es válida y confiable en una variedad de situaciones clínicas. Dicha escala está constituida por un cuestionario simple, que analiza sistemáticamente los diferentes factores que se deben evaluar para establecer una asociación causal entre el (los) medicamento (s) y las reacciones adversas observadas (como por ejemplo los patrones de respuesta, secuencia temporal, descripción del evento al suspender el medicamento, reaparición del evento al reinstaurar el medicamento, causas alternativas, respuesta a placebo, niveles corporales del medicamento, relación dosis-respuesta, experiencia previa del paciente con el medicamento, y confirmación de la evidencia por métodos objetivos) Cada pregunta se puede contestar afirmativamente (si), negativamente (no), o no se sabe / no aplicable y se le debe asignar un puntaje; la probabilidad de una reacción adversa está determinada por el puntaje total, el cual puede tener un valor entre < 0 (evento no relacionado al medicamento) y $+12$ (un evento definitivamente relacionado al medicamento) Se debe estimular el uso de tal procedimiento en la evaluación de las reacciones adversas a medicamentos observadas en la práctica diaria, así como también de aquellas comunicadas en la literatura (Anexo).²

Recientemente se ha desarrollado un instrumento basado en el teorema de Bayes, para el diagnóstico de las reacciones adversas a los medicamentos, denominado Bardi. Este método considera la evaluación de la causalidad de una reacción adversa como un caso especial de una evaluación de probabilidad condicional. La aplicación de este método a la práctica clínica ha

sido simplificada recientemente mediante el desarrollo de un programa computarizado denominado MacBARDI.¹

En epidemiología, la premisa fundamental es el establecimiento de una relación causa-efecto. La presencia de una asociación no implica necesariamente causalidad. Una asociación causal o relación causa-efecto se manifiesta cuando el cambio en la frecuencia o intensidad de la exposición es seguido por un cambio en frecuencia o intensidad del efecto, por lo que para concluir que dos o más factores están relacionados causalmente, se requiere demostrar que la asociación entre estos factores es válida y causal.

La causa de una enfermedad se le llama a menudo factor de riesgo, siendo éstos cualquier variable que está asociada con alta probabilidad de presentar una enfermedad. En términos estadísticos, las variables independientes son factores de riesgo y las dependientes, consecuencias o enfermedades. De aquí que el riesgo relativo (RR) sea una razón entre dos riesgos: el riesgo en individuos expuestos a un presunto factor causal (tasa de incidencia del efecto en los expuestos) comparado con el riesgo en individuos no expuestos (tasa de incidencia del efecto en los no expuestos) y es considerado como una medida de fuerza de la asociación, es decir, la magnitud con que se incrementa el riesgo de desarrollar un efecto cuando se presenta una exposición. El riesgo relativo es también llamado razón de riesgos y sólo es aplicable a los estudios prospectivos, ya sea experimentales (ensayos clínicos) o de observación (cohorte) donde es posible estimar la incidencia del efecto.

La interpretación del riesgo relativo es la siguiente: Si el RR es 1, no hay asociación, es decir, los riesgos individuales en expuestos y no expuestos son iguales. Los valores por debajo de dos no se consideran particularmente fuertes, puesto que se tiene que restar el 1 de la no- asociación para interpretar el riesgo, por ejemplo, un $RR = 1.5$ indica un 50% de exceso de riesgo en el

grupo de expuestos. Cuando se tiene un valor ≈ 3 se tiene una significancia clínica, puesto que implica un riesgo de desarrollar el efecto dos veces mayor en los sujetos expuestos que en los no expuestos. Un $RR < 1$ es debido a que el riesgo individual en los expuestos es menor que en los no expuestos, por lo que el factor estudiado no tiene un efecto nocivo. Recuérdese que la significancia clínica y la estadística son diferentes, ya que esta última está dada por el valor de p , que en este caso, es obtenido a través de la prueba X^2 .

La razón de momios (RM) también denominada razón de ventaja, razón de productos cruzados, odds ratio (OR), es una estimación indirecta del RR utilizada en los estudios de casos y controles y los transversales analíticos. Es la razón entre las probabilidades de exposición entre los casos de la enfermedad y las probabilidades de la exposición entre los no casos. La interpretación es igual que en el caso del RR por tratarse de riesgos. Al igual que para el RR, los datos de las frecuencias deben ser colocados en una tabla de 2×2 .³

A	B	E
C	D	F
G	H	I

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7. Interacción entre fármacos

Como ya se había mencionado, las reacciones adversas a los medicamentos pueden ocurrir por diferentes razones, una de ellas es por interacción entre medicamentos. La administración simultánea de dos o más medicamentos puede causar un efecto farmacológico menor o mayor, o aún, producir un efecto adverso debido a uno o más de los agentes administrados. El número de interacciones potenciales entre medicamentos es prácticamente

ilimitado. De las muchas interacciones posibles entre medicamentos, la gran mayoría no acarrear consecuencias clínicas. La probabilidad de observar una interacción entre dos medicamentos, que genere un efecto adverso, aumenta a medida que se eleva el número de medicamentos administrados conjuntamente. La probabilidad de producir un efecto adverso en pacientes que reciben hasta cinco medicamentos es del 4%. Esta probabilidad aumenta al 10% para los individuos que reciben entre 6 y 10 medicamentos, al 28% para los expuestos a un número que oscila entre 11 y 15 fármacos y llega al 54% para los que reciben entre 16 a 20 fármacos.¹

Aunque el término interacción connota un efecto mutuo, la mayoría de las interacciones entre medicamentos es unidireccional, la mayoría de las interacciones importantes pueden predecirse y por consiguiente, prevenirse. Son raras las interacciones que generan reacciones adversas que ponen en peligro la vida.

Cuando ha ocurrido o es probable que ocurra una interacción entre fármacos de carácter inconveniente o adverso, el medicamento puede optar entre: 1) interrumpir la administración de uno (o ambos) fármacos, 2) modificar la dosis de uno (o ambos), o 3) seguir sin cambios, a pesar de la interacción sea potencial o real si el beneficio supera con claridad al riesgo.¹

Aunque una interacción adversa entre fármacos es un problema potencial siempre que se administran dos agentes en estrecha proximidad temporal, las situaciones en las que es más probable que produzca interacciones importantes o en las que estas pueden no reconocerse son: 1) cuando se inicia o se modifica el tratamiento, 2) cuando un médico asume la responsabilidad de la atención de un paciente y 3) cuando un régimen terapéutico es inesperadamente decepcionante por que no se produce el efecto benéfico esperado o se produce un efecto adverso inesperado.

Tipos y mecanismos de interacciones entre fármacos.

Los diferentes tipos y mecanismos de interacciones se presentan en relación con los acontecimientos que suceden a la administración de un fármaco.

- Incompatibilidades en soluciones intravenosas.
- Interacción en el tracto gastrointestinal.
- Interacción directa en la sangre y compartimentos adyacentes.
- Interacciones que implican proteínas plasmáticas.
- Interferencia en la distribución o almacenamiento de un fármaco por otro.
- Interacción con el receptor.
- Modificación del metabolismo de un fármaco por otro.
- Inducción enzimática.
- Inhibición del metabolismo.
- Modificación en la excreción de un fármaco por otro.
- Adición de efectos colaterales de cada fármaco.⁴

B. Inflamación y AINE (fármacos analgésicos antiinflamatorios no esteroides)

La inflamación es una respuesta fisiopatológica fundamental cuyo objetivo es la eliminación de cualquier estímulo nocivo en el huésped. Estos estímulos nocivos incluyen agentes radiantes, químicos, físicos, infecciosos e inmunológicos. La reacción inflamatoria se divide en una respuesta aguda, descrita por Celsus en el siglo I. Se caracteriza por rubor, calor, tumor y dolor, con la pérdida de la función. Debe recordarse que la respuesta del dolor puede estar caracterizada por la hiperalgesia o prurito, los cuales son expresiones submáximas del fenómeno del dolor.

La reacción aguda se observa de forma óptima en la piel, donde estímulos provocadores, tales como sustancias químicas cáusticas, quemaduras y heridas, interacciones y alérgenos provocan los cuatro componentes clásicos de la respuesta inflamatoria. La reacción crónica se caracteriza por dolor persistente, tumefacción y proliferación celular con una pérdida crónica e importante de la función, como la observada en la artritis reumatoidea. En este caso el rubor y el calor pueden estar claramente ausentes. Las dos clases más importantes de agentes farmacológicos que inhiben la respuesta inflamatoria aguda o crónica son: 1) los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE's, típicamente los derivados de los ácidos orgánicos enólicos o carboxílicos), cuyo prototipo es la aspirina, y 2) las hormonas glucocorticoides suprarrenales (antiinflamatorios esteroides, AIE), cuyo prototipo es la hidrocortisona (cortisol), en la tabla 2 se muestran las principales clases de antiinflamatorios no esteroides.⁵

La mayoría de los antiinflamatorios no esteroides (AINE's) utilizados hoy en día inhiben las actividades de la ciclooxigenasa 1 (COX-1; constitutiva) y ciclooxigenasa 2 (COX-2; inducida en el sitio de inflamación), y con ello la

síntesis de prostaglandinas y tromboxanos. Se piensa que la inhibición de COX-2 media (cuando menos parcialmente) las acciones antipirética, analgésica y antiinflamatoria de los antiinflamatorios no esteroides, pero la inhibición simultánea de COX-1 ocasiona efectos colaterales, en particular, los que culminan en úlcera gástrica que son consecuencia de la disminución en la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos.

Tabla 2 Principales clase de AINE's

PRINCIPALES CLASES DE ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES (AINE's)				
Inhibidores de la prostaglandina sintetasa (IPS)		No inhibidores de la prostaglandina sintetasa (no-IPS)		
Derivados del ácido carboxílico	Derivados del ácido enólico	Para-aminofenoles	Agentes antiartritis reumatoidea	Agentes antigotosos
Ácido salicílico Ácido acético Ácido propiónico Ácido fenámico	Oxicanos Pirazolonas	Fenacetina Acetaminofeno	Oro Inmunosupresores Penicilamina Levamisol Antipalúdicos Cloroquina Hidroxicoloquina	Colchicina Alopurinol Uricosúricos Provenecid Sulfinpirazona

Los antiinflamatorios no esteroides incluyen la aspirina, la cual acetila de modo irreversible a la ciclooxigenasa y otras clases de ácidos orgánicos, como los derivados del ácido propiónico (ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno y flubiprofeno), derivados del ácido acético (como indometacina, sulindac, tolmantina y **diclofenaco**) y ácidos enólicos (como el piroxicam y fenilbutazona), todos los cuales compiten con el ácido araquidónico en el sitio activo de la ciclooxigenasa. El acetaminofen es un antiinflamatorio muy débil pero eficaz como antipirético y analgésico y no posee algunos de los efectos colaterales de los antiinflamatorios no esteroides, como la lesión de las vías gastrointestinales y el bloqueo de la agregación plaquetaria.

Las dosis de AINE's se ajustan en pacientes con cirrosis o enfermedad renal. La mayoría de los AINE's son metabolizados en el hígado y algunos AINE's se ha demostrado que se acumulan en pacientes con enfermedad hepática, por lo que se debe de ajustar las dosis, al no realizar este ajuste se ocasiona que sean más susceptibles a una toxicidad renal aguda.⁶

1. Uso clínico

Los AINE's eliminan el dolor leve o moderado pero son menos eficaces para el intenso, también tienen efecto antiinflamatorio.

a. Efectos Analgésicos

Los AINE's reducen el dolor principalmente al inhibir la formación de prostaglandinas, leucotrienos y radicales libres de oxígeno. Todos los AINE's que no son salicilatos bloquean de manera reversible la actividad de la ciclooxigenasa, de la cual depende la conservación del ácido araquidónico en prostaglandinas. El ácido acetilsalicílico en forma covalente modifica las dos variedades de ciclooxigenasas (1 y 2), así logra inhibición irreversible de la actividad de estas enzimas. El ketoprofeno y el **diclofenaco** también bloquean la vía de la lipooxigenasa de la cascada del ácido araquidónico, con la que inhiben la formación de leucotrieno B₄, mediador conocido del dolor. De este modo, el ketoprofeno y el **diclofenaco** son antiinflamatorios y analgésicos eficaces en clínica.

La indometacina, por otro lado, es un antiinflamatorio potente pero analgésico débil. Es uno de los inhibidores más potentes de la ciclooxigenasa; de este modo desvía la cascada del ácido araquidónico hacia la vía de la lipooxigenasa.

La inhibición de la lipooxigenasa, producida por algunos AINE's más nuevos como el ketoprofeno y el diclofenaco, puede tener importancia en su

eficacia como analgésicos y antiinflamatorios. Los inhibidores de la lipooxigenasa disminuyen la formación de sustancia de reacción lenta de la anafilaxis. Los AINE's que bloquean la vía de lipoxigenasa y de la ciclooxigenasa pueden tener una ventaja teórica, en cuanto a eficacia y seguridad, sobre los que sólo bloquean la vía de ciclooxigenasa.

Casi todos los AINE's aprobados como analgésicos son derivados del ácido propiónico. Dentro de esta clase, el ketoprofeno y el naproxeno parecen ser igual de eficaces como analgésicos simples (en dosis bajas) y como analgésicos antiinflamatorios (en dosis más altas) ⁷

b. Efectos antiinflamatorios.

Las propiedades antiinflamatorias de los AINE's dependen principalmente de su capacidad para inhibir la formación de prostaglandinas. Estas últimas, junto con los tromboxanos y el LTB₄, producen varios efectos inflamatorios (p. ejemplo vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, hiperalgesia, incremento de la agregación plaquetaria) Los radicales libres de oxígeno, mediadores conocidos de la inflamación, son subproductos de la síntesis de prostaglandinas; el acetaminofén y el diflunisal bloquean su efecto. Las prostaglandinas tipo E₂ y E₄ estimulan a los osteoclastos para que aumenten la resorción ósea, lo cual puede contribuir a los cambios erosivos vinculados con padecimientos inflamatorios como la artritis reumatoide.

2. Acciones terapéuticas de los AINE's y efectos adversos.

Los AINE's forman un grupo numeroso de fármacos que comparten acciones terapéuticas y efectos adversos. ⁸

a. Factores de riesgo

Los factores por considerar cuando se administran AINE's incluyen la edad, sexo, embarazo, antecedentes de úlcera péptica y enfermedad preexistente, en especial gastritis, hemorragia intestinal o nefropatía. Aún hay controversias respecto al uso de AINE's en mujeres en gestación, no obstante muchas toman esos fármacos en etapas tempranas del embarazo. Los AINE's deben evitarse en definitiva durante el tercer trimestre, pues suelen retrasar el parto y favorecer el cierre prematuro del conducto arterial en el feto. Debido a su capacidad para cruzar la placenta, el naproxén, en particular, está contra indicado en embarazadas.⁷

b. Toxicidad del tratamiento a largo plazo.

El empleo a largo plazo de los AINE's en dosis altas (es decir, antiinflamatorias) a quedado comprendido en efectos adversos graves que dan por resultado morbilidad e incluido mortalidad. Los efectos adversos por la administración a largo plazo de AINE's afectan con mayor frecuencia tubo digestivo, riñones, hígado, sistema hemovascular y pulmones.⁹

Gastrointestinales: Hasta un 60% de los pacientes que consumen AINES por tiempo prolongado tienen un daño gastroduodenal silente, con erosiones intramucosas, úlceras y hemorragia. El riesgo absoluto de efectos graves es de dos casos por cada 10 pacientes en seis meses de administración. La complicación mayor y más frecuente es la hemorragia, especialmente en ancianos. Con menor frecuencia se asocian también a ulceraciones del intestino delgado y del colon y al desarrollo de anillos membranosos y estenosantes. A excepción del acetaminofen, todos los AINES aumentan el riesgo de estos efectos adversos en la población. Hay muy poca evidencia que sostenga la relativa seguridad de un AINE's en relación a otros, aunque este

punto se mantiene en controversia. La administración aguda (32 horas a 7 días) también se asocia con erosiones de la mucosa, pero las complicaciones clínicamente significativas son muy raras.

Los mecanismos del daño de la mucosa gastroduodenal son complejos y no totalmente esclarecidos. Hay un efecto local, pero más importante es el efecto sistémico de inhibición de la síntesis de prostaglandinas, lo que disminuye la secreción de mucus, lo hace menos viscoso y menos resistente al ácido, disminuye la secreción de bicarbonato, la velocidad de proliferación de la mucosa y el flujo sanguíneo a ésta. La edad avanzada, la historia de úlcera péptica y el uso concomitante de corticoides o drogas anticoagulantes, son claramente factores de riesgo de complicaciones gastroduodenales. El papel del consumo de tabaco y alcohol y de la infección de la mucosa gástrica con *Helicobacter pylori* no ha sido aún bien establecido.^{8,9}

Como profilaxis del daño gástrico se han usado antiácidos, sucralfato, bloqueadores H₂, omeprazole y misoprostol; a excepción de este último, análogos de la prostaglandina E₁, no existe evidencia que disminuyan el riesgo gastrointestinal asociado a los AINE's. Se recomienda administrar misoprostol a los pacientes de alto riesgo que no pueden suspender el uso del AINE's; aquellos que no pueden recibir misoprostol por su costo o intolerancia (diarrea principalmente) deberían recibir algún tratamiento alternativo a pesar de su eficacia no probada.⁹

Renales: Los AINE's, a través del bloqueo de la síntesis de prostaglandinas, pueden disminuir el flujo renal y la filtración glomerular, y producir retención de sodio, agua y potasio. Las prostaglandinas parecieran no jugar un papel importante en el funcionamiento basal normal, pero el riñón aumenta la producción de prostaglandinas como un mecanismo protector en condiciones de hipoperfusión renal. En estas circunstancias, los AINE's pueden tener

mayores efectos adversos sobre la función renal. La retención de sodio y agua, con edema clínicamente detectable, es relativamente frecuente y reversible al suspender el medicamento. La hipercalcemia es una complicación inusual; es más probable en pacientes con daño renal previo, insuficiencia cardiaca, diabetes mellitus, mieloma múltiple, con administración de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

La complicación más importante es la insuficiencia renal aguda. El deterioro agudo de la función renal ocurre en el 0,5-1% de los pacientes que consumen AINE's en forma crónica. Habitualmente es de intensidad moderada y es reversible después de dos a siete días de suspendido el AINE's. El continuar la administración puede deteriorar progresivamente la función renal hasta el punto de requerir diálisis. Aún a este nivel, el riñón se recupera al cabo de días o semanas de suspendido el medicamento. Todos los AINE's pueden producir una falla renal aguda, exceptuando el acetaminofen, que sólo disminuye la filtración glomerular en dosis superiores a las terapéuticas. Otras alteraciones renales asociadas a los AINE's son la nefritis intersticial y la necrosis papilar, esta es extremadamente raro, pero ha sido observada con ibuprofeno, fenilbutazona, fenoprofeno y ácido mefenámico.⁹

Hematológicos: Los AINE's prolongan el tiempo de sangría al bloquear la síntesis de tromboxano A2. El efecto se revierte al desaparecer el AINE de la circulación. Sin embargo, el de la aspirina es irreversible por lo que altera la función de la plaqueta por el tiempo que ésta circule (aproximadamente 9 días, aunque el tiempo de sangrado se normaliza a las 72 horas de suspendido el medicamento) con dosis superiores a 1g el tiempo de sangrado tiende a normalizarse, ya que a estas dosis se bloquea también la síntesis de prostaciclina, un potente anti agregante plaquetaria. La agranulocitosis y la

anemia aplásica son efectos adversos infrecuentes que se han asociado al uso de fenilbutazona, oxifenbutazona e indometacina.^{8,9}

Hepáticos: Aunque casi todos los AINE's se han asociado a daño hepatocelular, los dos fármacos que más comúnmente se relacionan a toxicidad dosis dependiente son la aspirina y el acetaminofen. En el caso de la aspirina, la mayoría de los casos corresponde a un daño agudo asintomático y reversible, el antecedente de enfermedad hepática puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad. Los salicilatos, además, parecen ser un factor importante en la patogenia del síndrome de Reye. Una sobredosis de acetaminofen puede causar daño hepático fatal, la dosis diaria máxima en adultos no debe sobrepasar los 4 g, pero 2 g pueden ser tóxicos en alcohólicos crónicos. Otros AINE's que se han asociado a daño hepático grave son; indometacina, sulindaco, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno y piroxicam. Dado que muchos de los AINE's son potencialmente hepatotóxicos, es importante monitorizar la función hepática durante su uso, con transaminasas plasmáticas en las primeras 8 semanas de iniciada una terapia crónica.¹⁰

Hipersensibilidad: Algunos individuos muestran intolerancia a la aspirina y otros AINE's. El cuadro puede presentarse como una rinitis vasomotora, edema angioneurótico, urticaria generalizada, asma bronquial, edema laríngeo, hipotensión o choque; esto ha sido descrito principalmente en personas de edad media o ancianos con historia de asma, pólipos nasales o urticaria crónica. A pesar de su semejanza con la anafilaxia, el cuadro parece no ser de origen inmunológico. Puede haber reacción cruzada entre los diferentes AINE's, a pesar de su diversidad química.⁹

Sistema nervioso central: Los salicilatos en altas dosis pueden producir tinitus y pérdida de la audición y, en los ancianos, confusión y complicaciones neuropsiquiátricas. La indometacina se asocia a cefalea y vértigo en forma de

dosis dependiente y, en los ancianos, a depresión, pérdida de memoria y confusión.⁸

Embarazo: Los AINE's pueden prolongar el embarazo. La administración prolongada de AINE's durante el tercer trimestre podría cerrar el ductus arteriosus in utero e inducir hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido. Se debe evitar el uso de ácido acetilsalicílico en nodrizas por paso al recién nacido a través de la leche materna y riesgo de síndrome de Reyes.⁸

3. Interacciones farmacológicas

Debido a la capacidad que tienen los AINE's para unirse fuertemente a las proteínas plasmáticas (principalmente a la albúmina) pueden desplazar así a otros fármacos que compiten por los mismos sitios. Aunque tal propiedad de unión a proteínas por lo general tiene pocas consecuencias clínicas, es necesario tener cuidado antes de administrar AINE's junto con otros compuestos cuyo grado de unión a proteínas es alto como el methotrexato, la fenitoína sódica, la warfarina sódica, captopril e hipoglucemiantes orales que tienen unión iónica. El fenoprofeno, ibuprofeno y naproxeno no tienen interferencia en el tratamiento anticoagulante. Aun así, quienes reciben un AINE's además de la warfarina están bajo mayor riesgo de hemorragia debido a inhibición de la función plaquetaria, inducida por AINE's, combinada con la inhibición de la protrombina por la warfarina. En particular la fenilbutazona, la oxifenbutazona, el ácido acetilsalicílico y la indometacina deben evitarse en quienes toman anticoagulantes. En la tabla 3 se muestran los fármacos que pueden interactuar con los AINE's.⁸

Tabla 3. Fármacos que interactúan con los AINE's

Fármacos que pueden interactuar con los antiinflamatorios no esteroideos
Acido acetilsalicílico
Aminoglucosidos
Anticoagulantes (por vía oral, con enlace iónico)
Antihipertensivos
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
Beta-bloqueadores
Diuréticos
Digoxina
Litio
Metotrexato
Metoclopramida
Otros antiinflamatorios no esteroideos que no son ácido acetilsalicílico.
Fenitoina sodica
Probenecid.

Particularmente frecuentes son las interacciones con fármacos antihipertensivos, donde los AINE's pueden interferir con los antagonistas beta-adrenérgicos, diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina en el control de la hipertensión e insuficiencia cardiaca.

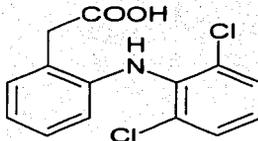
Si bien existen diferencias entre las características fisicoquímicas, farmacocinéticas y mecanismos de acción de los AINE's (distintos de la inhibición de prostaglandinas), hay escasa evidencia de que se traduzcan en diferencias importantes de actividad y seguridad, aunque habría menor riesgo de efectos adversos gastrointestinales con el ibuprofeno. Sin embargo, hay variaciones individuales en la respuesta clínica, particularmente en su uso reumatológico, por lo que a veces es necesario probar varios AINE's hasta encontrar el que produce mejor efecto en un paciente determinado.

Hay pacientes más susceptibles a presentar efectos adversos en situaciones que representan contraindicaciones relativas o absolutas, especialmente cuando existe una terapia alternativa. Estas situaciones son:

- Úlcera péptica, especialmente con historia de complicación.
- Estados de hipo perfusión renal.
- Daño hepático.
- Hipersensibilidad a AINE's. Más frecuente en pacientes con asma, pólipos nasales o urticaria crónica.
- Embarazo.
- Hipertensión arterial.
- Trastornos de la coagulación.
- Interacción farmacológica.
- Uso simultáneo de corticoides.
- Los AINE's que merecen una consideración especial, principalmente por ser de reciente introducción en el mercado, por lo que existe relativamente menos experiencia e información respecto de sus propiedades clínicas: ketorolaco, trometamina y nimesulida.⁸
- Los pacientes ancianos, sin representar una contraindicación formal al uso de AINE's, son una población de alto riesgo para muchos de los efectos adversos mencionados y el uso de éstos fármacos en ellos debe ser el resultado de una evaluación juiciosa de riesgos contra beneficios. Por lo que los antiinflamatorios no esteroides deben utilizarse con especial cuidado en el paciente geriátrico, debido a que criginan toxicidad a la cual los ancianos son muy susceptibles. En el caso de la aspirina, los efectos adversos más importantes son irritación gastrointestinal y hemorragia. En el caso de los AINE's más recientes, el más importante es el daño renal, que puede ser irreversible. Debido a que se depuran principalmente en los riñones, estos fármacos se acumulan con mayor rapidez en el paciente geriátrico, y en aquellos cuya función renal ya está alterada más allá del intervalo promedio de su edad; así el benoxaprofeno, un AINE muy eficaz, se discontinuó poco

después de comercializarse, debido a que varios pacientes geriátricos murieron por insuficiencia renal como resultado de una dosificación inadecuada. Los ancianos que reciben dosis altas de cualquier antiinflamatorio no esteroide, deben vigilarse con cuidado para detectar cambios en la función renal.¹²

A. Diclofenaco



Diclofenaco

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El Diclofenaco es un ácido fenilacético inhibidor de la prostaglandina sintetasa (IPS) que fue liberado al mercado primero en Japón en 1974 y fue ampliamente utilizado de forma clínica en todo el mundo excepto en los Estados Unidos, donde los criterios de aceptabilidad más estrictos de la Food and Drug Administration (FDA) impidieron su comercialización hasta 1988. La estructura química incluye un grupo amino secundario y un anillo fenolico con dos átomos de cloro en la posición orto. Es desarrollada sobre la base de las relaciones entre la estructura y la actividad de los IPS.⁵

1. Farmacocinética y metabolismo.

Después de ingerido el diclofenaco se absorbe en forma rápida y completa, y en plasma se alcanzan concentraciones máximas en términos de dos a tres horas. La administración simultánea con los alimentos torna lento el ritmo de absorción, pero no la magnitud de la misma. Se advierte un notable efecto de primer paso, de tal manera que a nivel sistémico se detecta sólo 50% del fármaco, aproximadamente. El producto se une ampliamente a proteínas

plasmáticas (99%) y su vida media en plasma es de una a dos horas. Se acumula en líquido sinovial después de su ingestión, lo cual explica la duración del efecto terapéutico que es considerablemente más larga que su vida media plasmática. El diclofenaco se metaboliza en el hígado por acción de la isozima de la subfamilia CYP2C del citocromo P450 para-hidroxiclofenac que es el metabolito principal y otras formas hidroxiladas, los metabolitos se excretan en la orina (65%) y en bilis (35%)¹³

2. Acción terapéutica y dosificación.

El diclofenaco es utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide, la osteoartritis y la espondilitis anquilosante, también es efectivo en condiciones no reumáticas como analgésico, en el dolor posquirúrgico leve o moderado asociado a procedimientos dentales, ortopédicos o de parto. Las dosis utilizadas respectivamente son: 150-120 mg en dosis individuales, 100-150 mg al día en dosis divididas, 100-125 mg al día; como analgésico es de 75 a 100 mg diarios, éstas tienen la misma eficacia para aliviar el dolor que 0.9 a 2.7 g de aspirina o 1.2g de ibuprofeno, las ampollas de 75 mg se administran una vez al día, en casos graves pueden administrarse dos inyecciones diarias, éste tratamiento no debe extenderse más de dos días, una vez solucionada la crisis aguda podrá continuarse con el tratamiento de comprimidos. También es eficaz para aliviar algunas molestias asociadas con la dismenorrea.¹⁴

3. Reacciones adversas.

Después de su administración puede ocasionar reacciones adversas en 20% de pacientes y en promedio 2% de ellos interrumpen su uso como consecuencia de dicha situación, los efectos en vías gastrointestinales son las más habituales; se han observado hemorragias, úlcera o perforación de la pared intestinal, las reacciones más frecuentes son: náuseas, vómito, dolor

epigástrico, flatulencia, anorexia, y calambres abdominales. Sin embargo el diclofenaco causa menos problemas gastrointestinales que la aspirina o el naproxeno. El diclofenaco puede causar cefalea en 3 % a 9% y mareos en 1% a 3% de los pacientes. Su uso se ha asociado con insuficiencia renal en menos del 1% de los pacientes, las reacciones hepáticas graves son infrecuentes; del 1% a 3% de los pacientes puede presentar rash o prurito mientras utiliza este fármaco. Debe usarse con precaución en pacientes con riesgo por tener un tiempo de sangría prolongado, debido a sus acciones anticoagulantes.¹⁵

En el 15% de los pacientes, hay incremento de la actividad de la aminotransferasa hepática en plasma, aunque casi siempre el aumento es moderado, las cifras suelen ser pequeñas sobretudo en pacientes que reciben el fármaco para combatir la osteoartritis. El incremento de las cifras de aminotrasferasa suele ser reversibles y sólo en contadas ocasiones se acompañan de manifestaciones clínicas hepáticas. En las primeras ocho semanas de proporcionar diclofenaco, hay que evaluar la actividad de aminotransferasa e interrumpir el uso del fármaco si persisten cifras anormales o surgen nuevos signos o síntomas.

Otras reacciones adversas incluyen efectos en el Sistema Nervioso Central como cefalea, mareos, vértigo y somnolencia. Además, se puede llegar a presentar erupción cutánea, reacciones alérgicas, retención de líquidos y edema, y en ocasiones poco frecuentes, trastornos de la función renal. No se recomienda usarlo en niños, ni en mujeres embarazadas. En la tabla 4 se agrupan las reacciones adversas al diclofenaco.¹⁶

Tabla 4. Reacciones adversas debido al Diclofenaco

EFECTO ADVERSO	FRECUENCIA
Tracto Gastrointestinal	Ocasional: Dolor epigástrico, náuseas, vómito, diarrea, calambres abdominales, dispepsia, flatulencia y anorexia. Raros: Hemorragias gastrointestinales y úlcera gástrica
Sistema Nervioso Central	Ocasional: Cefalea, mareos y vértigo. Raros: Somnolencia. Casos aislados: Trastornos de la sensibilidad, memoria, insomnio e irritabilidad.
Cutánea	Raro: Erupción cutánea y urticaria
Respiratoria	Raro: Hipersensibilidad, asma

4. Interacción del Diclofenaco con otros fármacos

Los medicamentos que generalmente interactúan con el diclofenaco, y que después de un determinado tiempo llegan a producir efectos tóxicos o bien reacciones adversas son:

- Salicilatos; la aspirina interfiere con el efecto terapéutico del diclofenaco, hay una reducción en la concentración plasmática, al administrar este fármaco junto con el diclofenaco oral en un 31% y con el diclofenaco inyectable en un 27%. Se recomienda no administrar asociados.
- Litium; se presenta una inhibición en la excreción renal y una probable reacción tóxica.
- Ciclosporinas; el diclofenaco esta asociado a un incremento en la concentración sérica de creatinina y potasio en pacientes que reciben ciclosporinas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Hipoglucémiantes orales; al administrar con diuréticos, pueden llegar a inhibir la actividad del diclofenaco.
- Agentes antidiabéticos, oral o insulina; incrementa el efecto hipoglucémico de estos medicamentos. Por lo que se debe de realizar un ajuste de dosis en la mayoría de los antidiabéticos.
- Anticoagulantes; se puede llegar a provocar hemorragias gastrointestinales, por lo que se recomienda un ajuste de dosis.
- Antihipertensivos; reducción del efecto antihipertensivo de éstos, ya que hay una reducción del flujo renal por inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales.
- Otros AINE's; interferencia con el efecto terapéutico, se reduce la biodisponibilidad, se recomienda no administrar asociados.
- Amikacina; riesgo de aumento del efecto nefrotóxico. El diclofenaco produce reducción de flujo renal por inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales que lleva el aumento de concentración del fármaco nefrotóxico.
17,18,(4) (5)

⁽⁴⁾ Diclofenaco. www.privademedecum.com/pantalla_paises.asp.

⁽⁵⁾ Interacción de fármacos. www.Artritiscentral.com/html/spmedsnsaids.htm

II. PROBLEMA

El Diclofenaco es un fármaco antiinflamatorio no esterooidal utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide; en diferentes países se han realizado estudios acerca del uso, interacciones con otros fármacos y detección de reacciones adversas que éste puede ocasionar. Sin embargo, desde que se introdujo a México no se ha realizado un estudio en donde se evalúe lo anterior.

Además, en el Hospital General Regional 25 del IMSS se prescribieron 1,133 dosis durante el periodo de 1999-2000, en el cual se presentaron reacciones adversas (tales como vómito, náuseas, dolor de cabeza y en general problemas gastrointestinales), sin embargo no se conoce la frecuencia dentro del hospital, por lo que se requiere de evaluar el uso, las interacciones del diclofenaco con otros fármacos y las reacciones adversas que se pudiesen presentar dentro de este hospital.

III. OBJETIVOS

- **Evaluar el uso del diclofenaco en personas hospitalizadas en los diferentes servicios del Hospital General Regional 25 del IMSS (medicina interna, cirugía general y traumatología)**
- **Evaluar la frecuencia de reacciones adversas producidas por el diclofenaco y las interacciones con otros medicamentos.**

IV. HIPÓTESIS

De acuerdo a lo reportado, en la literatura y estudios realizados en otros países acerca del uso, interacción con otros medicamentos y detección de reacciones adversas, con respecto al diclofenaco, se ha encontrado que éstas últimas son principalmente del tipo gastrointestinal. Por lo que suponemos que las reacciones adversas que se presentarán al prescribir diclofenaco en el Hospital General Regional 25 del IMSS serán del tipo gastrointestinal, y su interacción principalmente será con otros analgésicos, antihipertensivos, hipoglucémicos y ciclosporinas. Con respecto al uso se encontrará que no existe un ajuste de dosis considerando la edad del paciente y el padecimiento.

V. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

A. Recursos humanos y materiales

1. Personas hospitalizadas en los diferentes servicios (medicina interna, cirugía general y traumatología) del Hospital General Regional 25 del IMSS.
2. Expediente clínico y hoja de enfermería.
3. Cuestionario y algoritmo de Naranjo Modificado.

B. Metodología

Se realizó un estudio prolectivo descriptivo-transversal de Febrero a Junio del 2001 en los servicios de: medicina interna, cirugía general y traumatología del Hospital General Regional 25 del IMSS, en donde se evaluó el uso, reacciones adversas que se presentaron, así como la interacción del diclofenaco con otros medicamentos. Para lo cual se identificaron a los pacientes que en su hoja de enfermería se incluyó el diclofenaco, posteriormente se aplicó un algoritmo a los pacientes que presentaron síntomas no deseados, para evaluar la causalidad de las Reacciones Adversas, se recopiló la información y se evaluó estadísticamente.

C. Tipo de estudio

Prolectivo descriptivo – transversal, del mes de Febrero a Junio del 2001

D. Criterios de inclusión.

Pacientes que en su tratamiento se incluya al Diclofenaco.

Variables independientes:

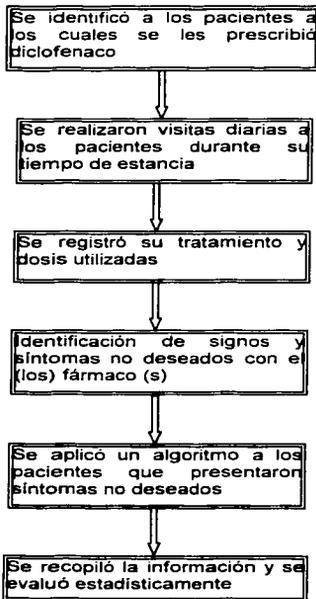
- Edad
- Genero
- Interacción del diclofenaco con otros fármacos
- Dosis

Variables dependientes:

- Reacciones Adversas

Estadística:

- Estadística no paramétrica, aplicación de razón de momios (RM) o también denominada razón de productos cruzados (OR) y χ^2

VI. DIAGRAMA DE FLUJO

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

VII. RESULTADOS.

Se incluyeron en el estudio 400 pacientes de los servicios de traumatología, medicina interna y cirugía general del Hospital General Regional 25 del IMSS a los cuales se les prescribió diclofenaco en su tratamiento. De estos el 55.25 % fueron mujeres (221 pacientes) y 44.75% hombres (179 pacientes)

De ésta población el 24.25% (97 pacientes) presentaron Reacciones Adversas de los cuales el 55.67% fueron mujeres (54 pacientes) y el 44.32% hombres (43 pacientes) Fig.1. La edad de los pacientes que presentaron RAM se encuentran en un intervalo de 15 a 80 años de edad. Fig. 2.

Los diagnósticos más frecuentes en los servicios antes mencionados fueron; colesistectomía, apendicetomía, laparotomía y fracturas, en la tabla 5 se muestran los diagnósticos de acuerdo al servicio, la frecuencia de diagnósticos se muestra en la Fig. 3.

Tabla 5. Diagnósticos de acuerdo al servicio.

SERVICIO	DIAGNÓSTICO	FRECUENCIA NO RAM	FRECUENCIA DE RAM
C. General	Colesistectomía	56	9
	Diabetes	49	6
	Úlceras	20	7
	Apendicetomía	38	2
	Abscesos	7	4
	Otros.	15	7
M. Interna	Celulitis	8	4
	Ictericia	22	8
	Laparotomía	17	6
	Oclusión intestinal	16	6
	Problemas respiratorios	14	5
	Problemas cardiovasculares	13	5
	Otros.	18	6
Traumatología	Fracturas.	10	22

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El uso del diclofenaco principalmente fue como analgésico, en la tabla 6 se muestran las dosis empleadas en los pacientes que presentaron reacciones y en los que no presentaron reacciones.

Tabla 6. Frecuencia de dosis de acuerdo al servicio

SERVICIO	DOSIS	FRECUENCIA NO RAM	FRECUENCIA RAM
C. General	1amp (75 mg) IM o IV c/12 hrs	81	26
	1 tab (100 mg). c/12 hrs	28	9
M. Interna	1 tab (100 mg) c/12 hrs	49	16
	1 amp.(75mg) MI c/12 hrs	69	24
Traumatología	1 amp.(75 mg) MI c/12 hrs	44	15
	1 tab. (100 mg) c/24 hrs	32	7

Las reacciones adversas más frecuentes fueron: náuseas, problemas gastrointestinales, cefalea y vómito. Reacciones adversas menos frecuentes: hipertensión, somnolencia, vértigo y mareos, y casos raros: prurito generalizado, anorexia edema en labios y boca, así como estreñimiento. Fig. 4.

En este estudio las interacciones más frecuentes del diclofenaco con otros fármacos fueron con: analgésicos, antibióticos, antiulcerosos y antihipertensores. Fig. 5.

Además del Algoritmo de Naranjo Modificado para evaluar la causalidad de las reacciones adversas, se realizó un estudio estadístico no paramétrico para evaluar la probabilidad de que la asociación del Diclofenaco con otros fármacos, así como el sexo y la edad de los pacientes, sean las causas que predispongan la presencia de reacciones adversas. En la tabla 7 se muestran los valores de OR (Razón de Momios) así como χ^2 con un $p < 0.05$

TESIS CON
TABLA DE ORIGEN

Tabla 7. Valores de OR

SEXO		X ²	p
FEMENINO	OR = 1.02 (0.63 < OR < 1.66)	0.01	0.9383
MASCULINO	OR = 0.98 (0.60 < OR < 1.59)	0.01	0.9239
EDAD			
15 a 59 AÑOS	OR = 0.68 (0.42 < OR < 1.10)	2.75	0.7947
60 EN ADELANTE	OR = 1.47 (0.91 < OR < 2.34)	2.75	0.0974
INTERACCIONES			
DICLOFENACO - ANTIULCEROSOS	OR = 2.45 (2.49 < OR < 4.03)	14.34 *	0.0001
DICLOFENACO - ANALGÉSICOS	OR = 3.98 (2.25 < OR < 7.10)	27.38 *	0.0000
DICLOFENACO - ANTIHIPERTENSIVOS	OR = 5.43 (3.08 < OR < 9.58)	43.65 *	0.0000

• p < 0.05

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

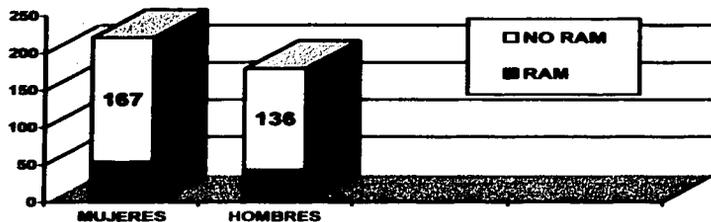


Fig. 1. Frecuencia en relación al genero.

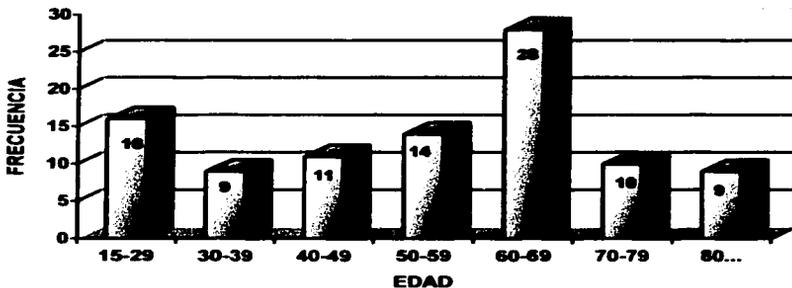


Fig.2 Frecuencia de edad

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

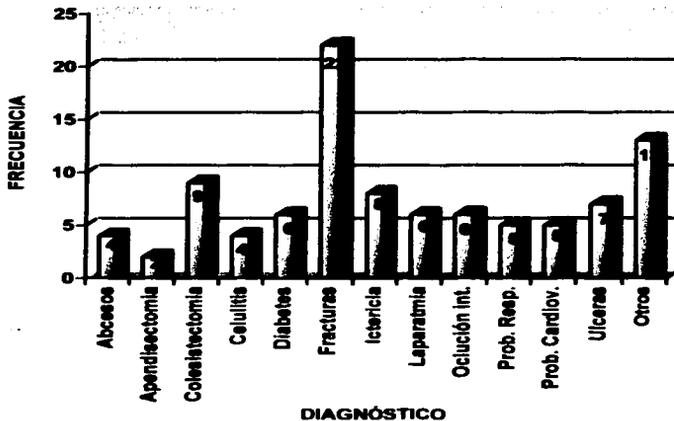


Fig. 3 Frecuencia de diagnósticos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

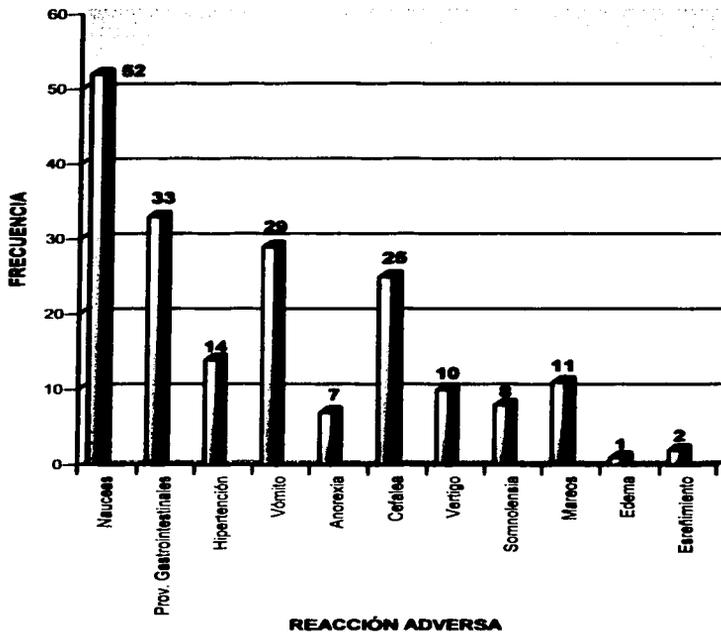


Fig. 4 Frecuencia de Reacciones Adversas

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

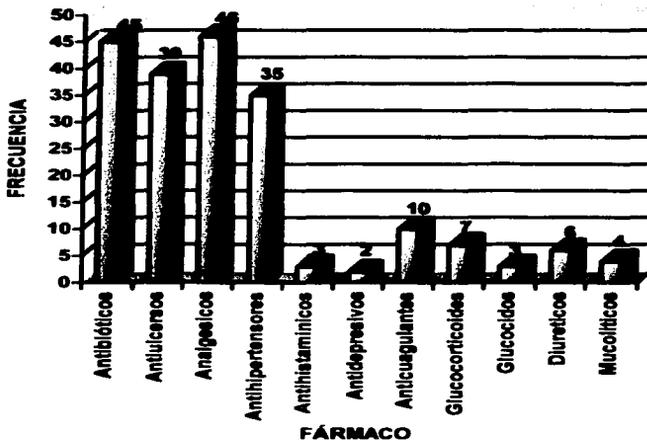


Fig. 5 Frecuencia de interacciones (Diclo-Fárm)

TESTS CON
FALLA DE ORIGEN

VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

Existen varios factores de riesgo para desarrollar reacciones adversas a los medicamentos uno de ellos es el genero, en la literatura se menciona que las mujeres experimentan un mayor porcentaje de RAM que los hombres, debido a los cambios hormonales, sin embargo de acuerdo a los datos obtenidos en el monitoreo de pacientes en este estudio el genero no se puede considerar como un factor que pueda predisponer una reacción adversa, por ingestión del diclofenaco, ya que hay un balance entre hombres (44.75%) y mujeres (55.25%) Además de acuerdo al estudio estadístico no paramétrico el OR (razón de momios) para mujeres es de 1.02 ($0.63 < OR < 1.66$) y para hombres es de 0.98 ($0.60 < OR < 1.59$), por lo que, la probabilidad de que este factor sea la causa de una reacción adversa no existe, o sea, no es significativo.

Otro de los factores a considerar es la edad de los pacientes, estadísticamente la probabilidad que éste factor predisponga una reacción no deseada, no es significativa, ya que el OR para los pacientes de 15 a 59 años es de 0.68 ($0.42 < OR < 1.10$) y para los pacientes de más de 60 años es de 1.47 ($0.91 < OR < 2.34$) Pero de acuerdo a la literatura, la edad puede ser un factor que puede predisponer alguna reacción, dado que personas mayores de 60 años hacen uso habitual de más de un medicamento por lo que puede presentarse una alteración en el metabolismo, absorción y eliminación de los fármacos, además a esta edad las personas presentan problemas renales y hepáticos motivo por el cual se debe de realizar un ajuste de dosis. Sin embargo se observó que no hubo un ajuste de dosis al prescribir el diclofenaco, tal vez éste no sea el problema, ya que se prescribió como analgésico y se emplearon las

dosis recomendadas en la literatura, más bien el problema está en que se administró con más de dos analgésicos u otros fármacos, que pueden provocar problemas sobretodo de tipo gastrointestinal.

Los pacientes que presentaron reacciones adversas, se les administraron de 8 a 10 medicamentos incluyendo al diclofenaco, en promedio se les administraron 8 medicamentos. Las reacciones que se presentaron con mayor frecuencia fueron del tipo gastrointestinal, seguido de náuseas y vómito, al aplicarles el Algoritmo de Naranjo Modificado y un esquema fármaco terapéutico (ver ANEXO) se demostró que la probabilidad de que el diclofenaco sea la causa de dichas reacciones es dudosa, por lo que se puede considerar que la asociación de medicamentos sea lo que predisponga dichas reacciones.

De acuerdo al estudio estadístico no paramétrico, la asociación del diclofenaco con otros fármacos es significativa; al administrar el diclofenaco con otros analgésicos se incrementa en 2.8 veces el riesgo de provocar reacciones adversas a los pacientes a los cuales se les administró esta asociación, incluso en la literatura se recomienda no administrar el diclofenaco con otros analgésicos, ya que se reduce la biodisponibilidad del diclofenaco, principalmente con la aspirina por que hay una reducción en la concentración plasmática del diclofenaco, además del daño gastrointestinal. Al administrar el diclofenaco con antiulcerosos se incremento en 1.45 veces el riesgo de que se presenten reacciones adversas, en la literatura no se ha reportado alguna interacción del diclofenaco con antiulcerosos, sin embargo es importante dar seguimiento a esta asociación. La administración del diclofenaco con antihipertensivos se incrementa en 4.43 veces el riesgo de que se

presenten reacciones adversas, la asociación de estos fármacos reduce el efecto antihipertensivo, ya que hay una reducción en el flujo renal por inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales.

Por lo que se recomienda tener precaución al administrar el diclofenaco con estos fármacos, asimismo se considera que es indispensable para el paciente estar enterado de la interacción de los medicamentos, para prevenir las reacciones adversas que pudieran presentarse en su caso, informando oportunamente al médico, sobre el particular. Por parte del facultativo, la referencia inmediata de las posibles interacciones le facilitará la elección de aquellas asociaciones que no presenten mayor riesgo para el enfermo, así como optimizar el tratamiento, prescribiendo sólo los fármacos necesarios, teniendo en cuenta que el riesgo de RAM es proporcional al número de fármacos prescritos.

Las manifestaciones adversas entre interacciones fármaco-fármaco son hasta cierto punto previsible. La prevención no es tan fácil cuando se considera el número de interacciones reportadas y el número de posibles combinaciones del fármaco que un paciente recibe con una terapia múltiple, es aquí donde resulta necesaria la presencia de un farmacéutico en el hospital que trabaje conjuntamente con el médico y la enfermera para evitar los posibles efectos adversos e interacciones medicamentosas. Esto nos indica que es necesario realizar un estudio de farmacovigilancia, en donde se evalué el uso y los efectos de los medicamentos una vez comercializados, con interés especial en sus reacciones adversas, en la actualidad es indispensable que cada país lleve a cabo un Programa Nacional de Farmacovigilancia. En México se

tiene considerado un Programa Permanente de Farmacovigilancia, en donde se utiliza el Sistema de Notificación Voluntaria, el cual fomenta la realización de estudios de vigilancia intensiva, dicho Sistema inicia con la recolección, procesamiento, evaluación, interpretación y valoración de la información obtenida, para retroalimentación e intercambio a los Centros Estatales e Institucionales.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

IX. CONCLUSIONES.

En el presente estudio el 24.25 % de los pacientes presentaron reacciones adversas, principalmente del tipo gastrointestinal como: dolor epigástrico, náuseas, vómito y anorexia y, en menor frecuencia cefalea e hipertermia. Dentro de las principales interacciones que se detectaron se encuentran las del diclofenaco con analgésicos (metimazol y aspirina) con antiulcerosos (ranitidina y optazol) y antihipertensivos (captopril y metroprolol). El diclofenaco fue principalmente prescrito como analgésico, de acuerdo a las dosis empleadas, que fueron de 75mg y100mg cada 12 horas, sin embargo, no hubo un ajuste de dosis ya que no se consideró la edad del paciente, ni sus padecimientos concurrentes, así como la asociación del diclofenaco con otros fármacos. Por lo que se considera que no existe un control del diclofenaco en el hospital de acuerdo con los datos obtenidos.

X. RECOMENDACIONES

De acuerdo al estudio realizado, es importante mantener un sistema en el cual se detecten reacciones adversas a medicamentos en un nivel hospitalario ya que de esta manera se podrá tener más información del diclofenaco y de los medicamentos que se comercializan en el país. Por lo que se recomienda que en México al igual que en otros países se debe mantener el Programa Permanente de Farmacovigilancia, en el cual el profesional de la salud enviará la notificación acerca de las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos, así como también de vacunas y dispositivos médicos, a los Centros Estatales y/o Institucionales, o al Centro Nacional de Farmacovigilancia, para que sean evaluadas, valoradas y retroalimentarlas al Sistema y a los Centros de Farmacovigilancia, y éstos, a su vez, proporcionar información actualizada sobre dichas reacciones adversas a los profesionales de la salud.

XI. Bibliografía

1. Naranjo CA., Busto UE. Souich P editores. Metodos en farmacología clínica; **Reacciones adversas a los medicamentos e interacción entre medicamentos**. Organización Panamericana de la Salud, 1992: 266-290,330-410.
2. Naranjo CA., Busto U. Sèller EM. y col. **A method for estimating the probability of drug reactions**. Clin Pharmacol Ther; Agust 1983; 30(2): 239-245.
3. Mendoza N. Víctor M., Sánchez R. Martha A. **Análisis y difusión de resultados científicos**. FES. ZARAGOZA, UNAM. Programa de apoyo a estudios de posgrado proyecto PAEP 109001. 1° ed. Méx. DF: Impresiones Torres S.A.;Oct. 2001:75-82.
4. Jerremy T. Smon S. Inguar B. **Adverse effects of drugs on the small bowel**. Adverse drug reaction bulletin 1999; 198:775-758.
5. Cedric M., Smith MD. Farmacología. Buenos Aires Argentina: Medica Panamericana, 1993: 393-95, 408-13.
6. Goodman and Gillman. **Las bases farmacológicas de la terapéutica**. 9ª ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana, 1996: 661-684.
7. Kluwer Academic Publishers. **Side effects of anti-inflammatory drugs IV**. Printed in Great Britain: 1997.
8. Peter A., Cummings DM., Amadio P. **Antiinflamatorios no asteroideos**. Tratamiento para lograr buenos resultados y evitar toxicidad. Medicina de postgrado, Oct 1993;2(2):48-59.
9. Dr. Sotomayor GJ., Dr. Sepúlveda DJ. **Analgésicos no narcóticos**. Boletín Esc. de Medicina. Universidad Católica de Chile 1994; 23:164-169.
10. **Analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no asteroideos (AINE's)** Boletín informativo terapéutico para la APS. Boletín No. 5 May-Jun 1997.

11. Naldi L., Conforti A., Venegoni M. **Coetaneous reactions to drugs**. An analysis of spontaneous reports in four Italian regions. *Br. J. Clin Pharmacol* 1999; 48:839-846.
12. Bertraw GK. **Farmacología Básica y Clínica**. 7° ed. Méx. DF.: Manual Moderno S.A de C.V., 1999: 1146-1147
13. Dreavies NM. and Anderson KE. **Clinical pharmacokinetics of diclofenac**. *Clin. Pharmacokine*, Sep 1997; 33(3): 184-186
14. Martínez M., García LM., Polop V. **A prospective study of adverse drug reactions in hospitalized children**. *Br. J. Clin Pharmacol* 1999; 47:681-688.
15. William R. Blass JP. Ettiger WH. Halter JB. Ouslander GJ. **Principles of geriatric medicine and gerontology**. 4^a ed. USA: International edition. Mc Graw-Hill, 1999: 1113-1120.
16. **Drug information for the health care professional**. 19 ed. Massachusetts: Micromedex USP DI, 1999; 1:388-403.
17. Philip D. Hasted. Pharm D. **Drug interactions**. 6^a ed. USA: Lea and Febiger, 1999:319,410,496,511.

ANEXOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PREScripciones MEDICAS
COMISION INSTITUCIONAL DE CUADROS BASICOS DE INSUMOS PARA LA SALUD

ALGORITMO MODIFICADO DE NARANJO

PROBABILIDAD	SÍ	NO	NO SE SABE / NO DISPONIBLE	PUNTAJE
1. ¿Existe evidencia previa concluyente sobre esta Reacción?				
2. ¿Apareció la Reacción adversa despues de que se administro el medicamento implicado?				
3. ¿Ocurrió mejoría de la reacción adversa cuando se suspendió el medicamento o cuando se administro un antagonista específico?				
4. ¿Reapareció la Reacción Adversa cuando se administro el medicamento?				
5. ¿ existen causas alternativas que pudieran causar esta reaccion?				
6. ¿Ocurrió la reacción despues de administrar el placebo?				
7. ¿Se demostró la presencia del medicamento en los fluidos corporales en concentraciones conocidas como toxicas?				
8. ¿Ocurrió variación en la gravedad de la Reacción cuando se vario la dosis del medicamento?				
9. ¿Ha experimentado el paciente una Reacción similar en exposiciones previas al medicamento o a medicamentos similares?				
10. ¿Se ha confirmado la Reacción adversa mediante algunas evidencias objetivas?				

CATEGORÍA ORDINAL	CALIFICACIÓN NUMÉRICA
PROBADA	-9 a +12
PROBABLE	+5 a -8
POSIBLE	0 a -4
DUDOSA	<0
RESULTADO	

ESTE DOCUMENTO ES UTILIZADO EN EL CENTRO NACIONAL DE FÁRMACO VIGILANCIA

INSTRUCCIONES DE LLENADO: Clasifique de acuerdo a lo marcado en cada columna y anote el puntaje. Sumo la cifra del puntaje y anote en el recuadro izquierdo del renglón de resultado, la calificación numérica y en el recuadro derecho la categoría ordinal correspondiente al número.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

CENTRO DE INFORMACIÓN DE REACCIONES
ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS
(CIRAM)

SOLICITUD DE INFORMACIÓN

1. DATOS DEL SOLICITANTE

1. Nombre del solicitante: _____

2. Edad: _____

3. Dirección: _____
de las _____ hrs a las _____ hrs

4. Acreditación:

- Hospital General de Zona No. 25
Servicio de: _____
Subespecialidad: _____
 ISES Zaragoza
Departamento de: _____
Sección de: _____
 Otros

5. Teléfono: _____ de las _____ hrs a las _____ hrs

6. Profesión:

Médicos

- Estudiante de Ciclos Básicos
 Estudiante de Ciclos Clínicos
 Interno de Pre grado
 Servicio Social
 Médico Cirujano
 Estudiante de Post grado
 Médico Especialista

Parafarmacia

- Auxiliar de Enfermería
 Estudiante de Pre grado
 Servicio Social
 Testista
 Enfermera Titulada
 Estudiante de Post grado
 Testista de Post grado
 Enfermera Especialista

Químico Farmacéutico Biólogo

- Estudiante de Pre grado
 Servicio Social
 Testista
 Químico Farmacéutico Biólogo
 Estudiante de Post grado
 Testista de Post grado

Químicos

- Estudiante de Pre grado
 Servicio Social
 Testista
 Químico
 Estudiante de Post grado
 Testista de Post grado
 Químico Especialista

Psicólogos

- Estudiante de Pre grado
 Servicio Social
 Testista
 Psicólogo
 Estudiante de Post grado
 Testista de Post grado
 Psicólogo Especialista
 Trabajo Social

Estudiantes

- Otros
 Matemáticas
 Matemáticas Exactas
 Bio matemáticas

Abos de Farmacia:

- Hasta 5 años 6-10 años 11-15 años
 16-20 años 21 años o más

INFORMACIÓN RELACIONADA CON LA PREGUNTA Y SU RESPUESTA

Fecha de recepción de la pregunta: _____ de _____ de _____ a las _____ pm

La pregunta fue formulada:

- Por vía telefónica Por escrito De manera personal

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

55

10. URGENCIA DE LA RESPUESTA:

- Urgente
 Muy rápido
 Hasta 1 semana
 Más de 1 semana

11. FECHA EN QUE RESPONDÍO LA PRESENTA: _____**12. FORMA DE RESPONDER:**

- Por vía telefónica
 Por escrito
 En mancha personal
 No ha podido responder

Causa _____

13. TIEMPO DE PREPARACIÓN DE LA RESPUESTA:

- < 15 minutos
 15-30 minutos
 31-45 minutos
 46-59 minutos
 1-3 horas
 > 3 horas

14. INFORMACIÓN REQUERIDA:

Firma (SI) _____ Dato _____
 Forma de entrega _____ Vía de administración _____
 Otros requisitos prescritos _____

15. USO DE LA INFORMACIÓN:

- Aplicación Clínica
 Actividades Docentes
 Educación de Tercer Grado
 Investigación
 Verificación de Información Previa
 Unidad Profesional de Tipo Personal
 Otros

16. DATOS DEL PACIENTE:

Edad _____
 Pso. Central _____
 Sexo: M F
 Abogado _____

17. RESPUESTA:**18. TERCER COMENTARIO:****19. PUBLICACIONES:****20. SE UTILIZÓ EL SERVICIO DE BUSQUEDA AUTOMATIZADA:** SI NO

Indicar los datos consultados _____

21. OBSERVACIONES:**22. NOMBRE DEL INFORMADOR:**

56

TESIS CON
 FALTA DE ORIGEN