



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

“ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIA PARA ANALGESICOS
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN PACIENTES PEDIATRICOS”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A:

ANGELA CELIA VENTURA RAMIREZ

ASESORA: M. EN F. C. MA. EUGENIA POSADA GALARZA



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.

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

POR DARMER LA VIDA Y PERMITIRME REALIZAR ESTA TAREA, SOLO TE PIDO VALENTIA Y CONSTANCIA PARA APROVECHAR TODOS LOS INSTANTES EN EL ESTUDIO. ENSEÑAME A ESTUDIAR CON METODO, A LEER CON REFLEXION, A CONSULTAR A LOS QUE SABEN MAS PARA, EL DIA DE MAÑANA, SER UTIL A LA SOCIEDAD Y UN VERDADERO DIRIGENTE DE LA HUMANIDAD.

A MIS PADRES:

JOSEFINA RAMIREZ Y GILBERTO VENTURA; POR TODO EL AMOR, CARIÑO, COMPRENSION Y APOYO QUE ME HAN DADO ASI COMO MOTIVAR MI VIDA Y ENSEÑARME EL CAMINO PARA SER LO QUE AHORA SOY.

A MIS ABUELOS:

CELIA ROLDAN, BENITO RAMIREZ, PAULA SANCHEZ Y ASENCION VENTURA[†]; POR SU CARIÑO, CUIDADOS Y SABIDURIA A LO LARGO DE MI VIDA.

A MI HERMANO:

JESUS; POR TODOS AQUELLOS DIAS DE DESVELO Y SIMPLEMENTE POR SER MI HERMANO.

A TODOS LOS DEMAS MIEMBROS DE LAS FAMILIAS RAMIREZ TEPOPOTLA Y VENTURA SANCHEZ.

A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS DE LA CARRERA:

CLAUDIA PUEBLA, BLANCA ALVAREZ, CARLOS LEON Y TODOS LOS CHICOS DE LA OFICINA POR PERMITIRME SER SU AMIGA, POR SU APOYO Y POR TODAS LAS COSAS QUE HEMOS VIVIDO JUNTOS.

A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS DE TRABAJO:

CARMEN ROLDAN Y ANA NÚÑEZ POR SU AMISTAD, APOYO, APRECIO Y POR SU AYUDA PARA LA REALIZACION DE ESTA TESIS.

A MIS AMIGOS DE TODA LA VIDA:

PATRICIA NERIA, ALEJANDRA RODRIGUEZ, JOSE ROMERO Y FERNANDO VENTURA; POR TODO SU APOYO Y COMPRESION INCONDICIONALES EN LAS BUENAS, EN LAS MALAS Y EN LAS PEORES.

A MI ASESORA:

MA. EUGENIA POSADA; POR SUS ACERTADOS CONSEJOS Y PACIENCIA PARA TERMINAR ESTE TRABAJO.

A TODOS LOS PROFESORES QUE DE ALGUNA FORMA CONTRIBUYERON A MI FORMACION DESDE QUE PISE POR PRIMERA VEZ UNA ESCUELA HASTA MI FORMACION PROFESIONAL.

A LA UNAM Y TODOS SUS PROFESORES:

POR SU LUCHA CONSTANTE PARA QUE SEAMOS PROFESIONISTAS PLENOS.

INDICE

	PAGINA
INTRODUCCIÓN	7
OBJETIVO	9
1. GENERALIDADES	10
1.1 FARMACOVIGILANCIA	10
1.1.1 DEFINICIÓN E IMPORTANCIA	10
1.1.2 INVESTIGACIÓN BÁSICA Y CLÍNICA DE LOS MEDICAMENTOS	11
1.1.3 METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	17
1.2 FARMACOEPIDEMIOLOGÍA	22
1.2.1 DEFINICIÓN E IMPORTANCIA	22
1.2.2 METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	22
1.3 REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS (RAM)	30
1.3.1 DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS RAM	30
1.3.2 FACTORES QUE PREDISPONEN LA APARICIÓN DE LAS RAM	35
1.4 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS (IF)	37
1.4.1 DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS IF	37
1.4.2 INTERACCIONES A NIVEL DE LA ABSORCIÓN	38
1.4.3 INTERACCIONES A NIVEL DE LA DISTRIBUCIÓN	39
1.4.4 INTERACCIONES A NIVEL DEL METABOLISMO	40
1.4.5 INTERACCIONES A NIVEL DE EXCRECIÓN	41

1.4.6 INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS Y ALIMENTOS	41
1.4.7 INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS Y EL TABACO	41
1.4.8 INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS Y EL ALCOHOL	42
1.5 ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS	43
1.5.1 DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN	43
1.5.2 MECANISMO DE ACCIÓN	48
1.5.3 DESCRIPCIÓN FARMACOLÓGICA POR GRUPOS	54
1.5.4 REACCIONES ADVERSAS E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS	79
1.6 FARMACOCINÉTICA DEL NIÑO	81
1.6.1 FARMACOCINÉTICA DE LOS ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN NIÑOS	87
2. METODOLOGÍA	89
2.1 PROCEDIMIENTO	89
3. RESULTADOS	91
4. ANÁLISIS DE RESULTADOS	108
5. CONCLUSIONES	114
6. ANEXOS	115

ANEXO N.1 REACCIONES ADVERSAS PROVOCADAS POR LOS AINES	116
ANEXO N.2 ENTREVISTA AL PACIENTE A LA SEMANA DE HABER CONCLUIDO EL TRATAMIENTO CON AINES	126
ANEXO N.3 PERFIL FARMACOTERAPÉUTICO	128
ANEXO N.4 COMPARACIÓN DE LOS EFECTOS FARMACOLÓGICOS DE LOS AINES	129
ANEXO N.5 PRESENTACIÓN, NOMBRE GENÉRICO Y COMERCIAL Y TIEMPO DE VIDA MEDIA DE LOS AINES	131
ANEXO N.6 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS AINES	135
ANEXO N.7 ALGORITMO DE NARANJO Y COLABORADORES	143
ANEXO N.8 GLOSARIO DE SIGLAS	144
7. BIBLIOGRAFIA	146

INTRODUCCION

La inflamación es una reacción normal del organismo que surge como respuesta a estímulos de naturaleza biológica, física o química que ocasiona irritación o destrucción de otras células.

Desde una simple cortadura hasta la presencia de un agente infeccioso puede provocar una reacción inflamatoria, la cual se manifiesta por signos clínicos, el dolor acompañado de eritema y principalmente el edema.

El dolor es esencial para la supervivencia ya que previene contra lesiones de los tejidos, es un síntoma que se manifiesta por una sensación física desagradable y localizada el cual es provocado por diferentes estímulos que a través de vías nerviosas llegan a la corteza cerebral donde se hace conciente tal sensación.

Los fármacos no revierten el proceso inflamatorio, pero pueden detener el deterioro o hacerlo más lento.

Los antiinflamatorios forman parte de una clase de agentes terapéuticos reconocidos por su capacidad de reducir o eliminar el dolor y disminuir la inflamación. Hay 2 categorías: Los antiinflamatorios esteroideos y los no esteroideos (AINES).¹²

Para el uso efectivo y racional de estos fármacos es esencial conocer los mecanismos de acción, la relación entre estos mismos y las reacciones adversas que se pueden presentar por el uso de los mismos y los aspectos farmacocinéticos de estos compuestos para entender la variabilidad de sus acciones en diferentes individuos.

A menudo, la selección de un medicamento y su dosis para pacientes pediátricos debe estimarse a partir de la información existente para adultos, este grupo

farmacológico (AINES) posee excelentes propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas; pero en la práctica están infravalorados, infrautilizados y a menudo se encuentran errores en la prescripción para este tipo de población, por lo cual es importante considerar que hablar de terapéutica pediátrica implica enfrentar problemas referentes a la prescripción, administración y conservación de los medicamentos, considerando que es una población que evoluciona en forma constante y que no se dispone de información suficiente sobre la utilización de fármacos que aseguren el empleo correcto y seguro de ellos.^{32,2}

Es conveniente tener presente la falta de formas farmacéuticas adecuadas que contengan cantidades menores de principios activos que permiten administrar los medicamentos de forma fácil y exacta, evitando errores en la dosificación y en la administración, mejorando así el cumplimiento del(os) tratamiento(os) y logrando su efectividad.

Teniendo en cuenta que son medicamentos prescritos ampliamente por el médico, su uso generalizado y a menudo imprudente es necesario realizar un estudio de Farmacovigilancia en pacientes pediátricos que son atendidos en forma ambulatoria en un centro asistencial; establecer prioridades para solucionar y encontrar parámetros para evaluar la terapia desde el punto de vista de efectos adversos e interacciones farmacológicas que provoquen los fármacos analgésicos y antiinflamatorios a través de un seguimiento longitudinal, retrospectivo y prospectivo para valorar el riesgo potencial de éstos fármacos.

OBJETIVO

A través de un estudio descriptivo, longitudinal, prospectivo no controlado realizar un estudio de Farmacovigilancia en pacientes pediátricos para reconocer los posibles efectos adversos e interacciones farmacológicas que provoquen en ellos los fármacos Analgésicos Antiinflamatorios no Esteroideos.

1. GENERALIDADES

1.1 FARMACOVIGILANCIA

1.1.1 DEFINICION E IMPORTANCIA

La farmacovigilancia ha sido definida como “el conjunto de actividades que tienen por objeto identificar reacciones adversas previamente desconocidas, cuantificar sus riesgos, tomar medidas reguladoras al respecto e informar a los profesionales sanitarios y al público sobre estas cuestiones”.⁴

La Farmacovigilancia en México inicia con el Programa Permanente de Farmacovigilancia, que utiliza el Sistema de Notificación y fomenta la realización de estudios de Vigilancia Intensiva.⁵

Se exponen a continuación algunos de los objetivos de la farmacovigilancia o seguimiento de efectos adversos:

1. Detectar oportunamente las reacciones adversas, especialmente las nuevas e inesperadas y las interacciones de los medicamentos que están siendo utilizados en el país.²¹
2. Identificar los medicamentos que con mayor frecuencia causan reacciones adversas.²
3. Identificar factores de riesgo para las reacciones adversas y las interacciones entre medicamentos.²¹
4. Estimar cuantitativamente la presentación y el riesgo de ocurrencia de reacciones adversas a medicamentos.
5. Determinar las características principales de los pacientes que las sufren.²
6. Evaluar, en lo posible comprobar, y registrar la información obtenida sobre reacciones adversas e interacciones medicamentosas y problemas de efectividad de los medicamentos.²¹
7. Difundir oportuna y eficazmente la información obtenida, previamente procesada.

8. Proponer las medidas correctivas convenientes y hacer el seguimiento de su cumplimiento.

Importancia

Los beneficios de los medicamentos son bien conocidos aún antes de su ingreso al mercado. En contraste, las posibles reacciones adversas no siempre se definen en su totalidad en la etapa de pre-mercado y deben descubrirse cuando los medicamentos están siendo ya utilizados.

Esto ocurre porque los medicamentos se prueban en condiciones diferentes a los de la práctica clínica. Los ensayos clínicos, por lo general, se realizan en grupos pequeños y selectos de individuos, obviándose a ancianos, niños, gestantes, personas con insuficiencias hepáticas y renal o que reciben otros medicamentos.

Las reacciones adversas a medicamentos son causa importante de morbilidad y mortalidad. Es necesario que en nuestro país conozcamos con precisión los problemas de salud que se originan por el uso de los medicamentos.⁶

1.1.2 INVESTIGACIÓN BÁSICA Y CLÍNICA DE LOS MEDICAMENTOS

El recorrido de las etapas del desarrollo de un medicamento nos permite identificar cuales son las insuficiencias inherentes a este proceso y como pueden condicionar el comportamiento posterior del fármaco.

Podemos considerar a grandes rasgos dos etapas distintas, el desarrollo preclínico, donde el medicamento se valora en animales de laboratorio (de experimentación), y el desarrollo clínico (Kline = cama) donde la valoración se hace en humanos.⁴

PERIODO PRECLÍNICO

En esta fase se realizan distintas valoraciones encaminadas a tener un producto con unas características físico-químicas acordes con el destino para el que ha sido concebido.

Antes de que se pueda administrar una sustancia a seres humanos, debe someterse a pruebas para demostrar sus actividades farmacológicas y toxicológicas *in vitro* y en animales.¹

Las pruebas preclínicas determinan las acciones farmacológicas de los medicamentos y también el mecanismo de acción, la especificidad del efecto y la toxicidad. En general, las pruebas de toxicidad aguda, subaguda y crónica diseñados para determinar efectos generales de los compuestos en sistemas animales.¹

Los estudios de toxicidad aguda son los que implican administración de una sola dosis, o unas pocas a intervalos iguales, en un periodo de 24 horas. Los estudios de toxicidad a largo plazo (subaguda y crónica) son los que implican administración diaria de la sustancia durante periodos que comprenden desde unos pocos días hasta varios años.⁴

En general, es necesario realizar pruebas en animales al menos en tres especies de mamíferos. Primero se determina la dosis letal media aguda (DL_{50}). Después, una serie de pruebas usando esta dosis por diferentes vías proporciona el intervalo de posología letal y el intervalo no tóxico para varias especies y cierta indicación de una dosis aproximada que ha de emplearse en seres humanos. Al mismo tiempo se estudian la absorción, distribución, metabolismo y eliminación del fármaco.⁴

Los estudios de toxicidad a largo plazo intentan determinar la toxicidad cuando el fármaco se administra de manera repetida y determinar la relación entre dosis y respuesta de estos efectos. También es importante identificar con claridad el órgano

blanco de la toxicidad, la reversibilidad y los factores que influyen la toxicidad. La administración a humanos por primera vez de un fármaco se basa en datos obtenidos en animales y, depende de que se crea que su toxicidad o la falta de ella, demostrada en animales, es revelante para los seres humanos. Sin embargo, la aparición de cualquier toxicidad grave en animales puede considerarse como evidencia suficiente para rechazar la administración de fármacos en humanos.¹

Por otra parte los animales resultan malos predictores para un buen número de síntomas que pueden aparecer con mucha frecuencia como manifestaciones no deseadas de los medicamentos cuando son utilizados en humanos: dolor de cabeza, mareo, picor, vértigo, debilidad, malestar,....⁴

La toxicidad crónica también se observa con distintas dosis y por periodos que oscilan dependiendo del futuro destino del fármaco. Para administraciones indefinidas de un fármaco, se suelen utilizar valoraciones de 6 meses de duración.⁴

PERIODO CLÍNICO

Cuando el nuevo compuesto pasa la evaluación previa, se puede efectuar la investigación clínica. El fabricante debe llenar una solicitud para investigar un nuevo fármaco en la oficina reguladora respectiva y solicitar autorización para distribuir el fármaco a investigadores calificados para que realicen estudios clínicos que permitan obtener suficiente evidencia respecto a dosis, eficacia y seguridad del nuevo fármaco en seres humanos.¹

❖ Estudios de fase I.

El objetivo de la fase I es el conocimiento de parámetros farmacocinéticos y la actividad farmacológica del nuevo producto, también conocer las dosis activas en humanos.⁴

El medicamento bajo investigación se administra a voluntarios jóvenes y ancianos saludables primero en dosis simple, creciente, y luego se administra varias veces para cubrir el intervalo de uso terapéutico. Una regla común es iniciar con un quinto o un décimo de la posología máxima tolerada (mg/Kg) en la especie animal más sensible, asumiendo un peso corporal promedio en el humano de 70 Kg. A continuación se administra el fármaco incrementando la dosis hasta alcanzar la cantidad terapéutica eficaz estimada o que se desarrollen efectos colaterales.¹

Los sujetos que participan en la fase I son hospitalizados y se ejerce sobre ellos vigilancia intensa, incluyendo evaluaciones como examen físico diario y determinaciones de presión arterial, pulso, ECG, EEG, y pruebas para evaluar riñón, y toxicidad hematológica. Cuando se trata de sustancias que van a ser usadas como antitumorales o en el tratamiento del SIDA, la valoración se hace directamente en personas enfermas.

❖ *Estudios de fase II*

En estos estudios se administran por primera vez el fármaco a pacientes. Debe evaluarse la administración de la sustancia, puesto que el metabolismo de los pacientes es diferente al de sujetos saludables. Estos estudios se dividen en fases temprana y tardía. Los ensayos tempranos de fase II implican administración del fármaco a pacientes para observar los posibles beneficios terapéuticos y efectos colaterales. Se intenta establecer el intervalo de dosis para estudios terapéuticos más definitivos. Los ensayos tardíos de fase II tienen por objeto establecer la eficacia del fármaco para reducir las manifestaciones de la enfermedad específica y comparar su eficacia y efectos colaterales con los de otros que se hallan en el mercado empleados con propósitos similares.¹

❖ *Estudios de fase III*

Son constituidos por ensayos clínicos controlados, tratan de confirmar la eficacia en muestras representativas de las poblaciones en que va a ser usado el nuevo

producto y son el requisito previo para que este sea comercializado. Se pretende conocer la eficacia del producto y en parte la toxicidad.⁴

Los procedimientos para evaluar la toxicidad clínica son similares a los empleados en fase I. Sin embargo, los de fase III proporcionan mejor información debido al tamaño mucho mayor de la muestra.¹

Si los estudios en seres humanos indican que el compuesto puede ser un agente terapéutico eficaz y seguro, el fabricante puede llenar una Solicitud para un Nuevo Fármaco (SNF) en la oficina reguladora, solicitando permiso para comercializarlo. La SNF debe tener información adicional : datos en humanos que demuestren eficacia, uso que se recomienda; seguridad para ese uso; resultados de estudios adicionales en animales, nombre registrado que se propone; nombre químico y descripción; lista de todos los ingredientes; monografía del producto; etiquetas e impresos insertados en el paquete y muestras del producto terminado del nuevo fármaco.

Los datos son revisados por dictaminadores y asesores externos. Si la documentación es aceptable para la oficina reguladora, entonces la autoridad firma un Certificado de cumplimiento, éste documento indica que la oficina encuentra satisfactorio el contenido de la SNF y que cumple con las regulaciones. El fármaco puede entonces entrar al mercado con la clasificación de nuevo fármaco.¹

❖ *Estudios de fase IV.*

Estos estudios se realizan después de que se autoriza la comercialización del fármaco. Se vigila los efectos del fármaco en los años inmediatos después de su ingreso al mercado, cuando su uso amplio puede dar lugar al descubrimiento de efectos colaterales relativamente raros, toxicidad crónica que sólo se desarrolla luego de muchos años de exposición, interacciones farmacológicas previamente desconocidas o posibles usos terapéuticos nuevos o el desarrollo de recomendaciones para dosis más apropiadas.¹⁰

CONTROLES DESPUES DE QUE EL FARMACO INGRESA AL MERCADO

En la mayoría de los países, los gobiernos nacionales controlan la disponibilidad y uso de fármacos. A través de leyes y normas asumen la responsabilidad de proteger al público contra riesgos para la salud relacionados con la fabricación, venta o ambas cosas, de fármacos, dispositivos médicos, cosméticos y alimentos. También controlan el acceso de nuevos medicamentos al mercado siempre que éstos satisfagan ciertos estándares:

Estándares de producción: que comprenden pureza, eficacia y seguridad de los productos; éstos se refuerzan con las normas establecidas en las diferentes farmacopeas nacionales e internacionales.¹

Empaque, marbetes y publicidad de fármacos: se refiere a la descripción apropiada del contenido del paquete, naturaleza y prominencia de etiquetas de precauciones como Manténgase fuera del alcance de los niños, calidad y seguridad de medicamentos que se venden sin prescripción médica, son cubiertas por las regulaciones.

Clasificación de fármacos: con el fin de determinar cuales pueden venderse sin prescripción médica, cuales son diseñados como fármacos controlados, narcóticos y fármacos restringidos y cuáles están prohibidos.

Las regulaciones que reglamentan la distribución de narcóticos y fármacos controlados son más estrictas que los que promulgan los gobiernos para los medicamentos.¹

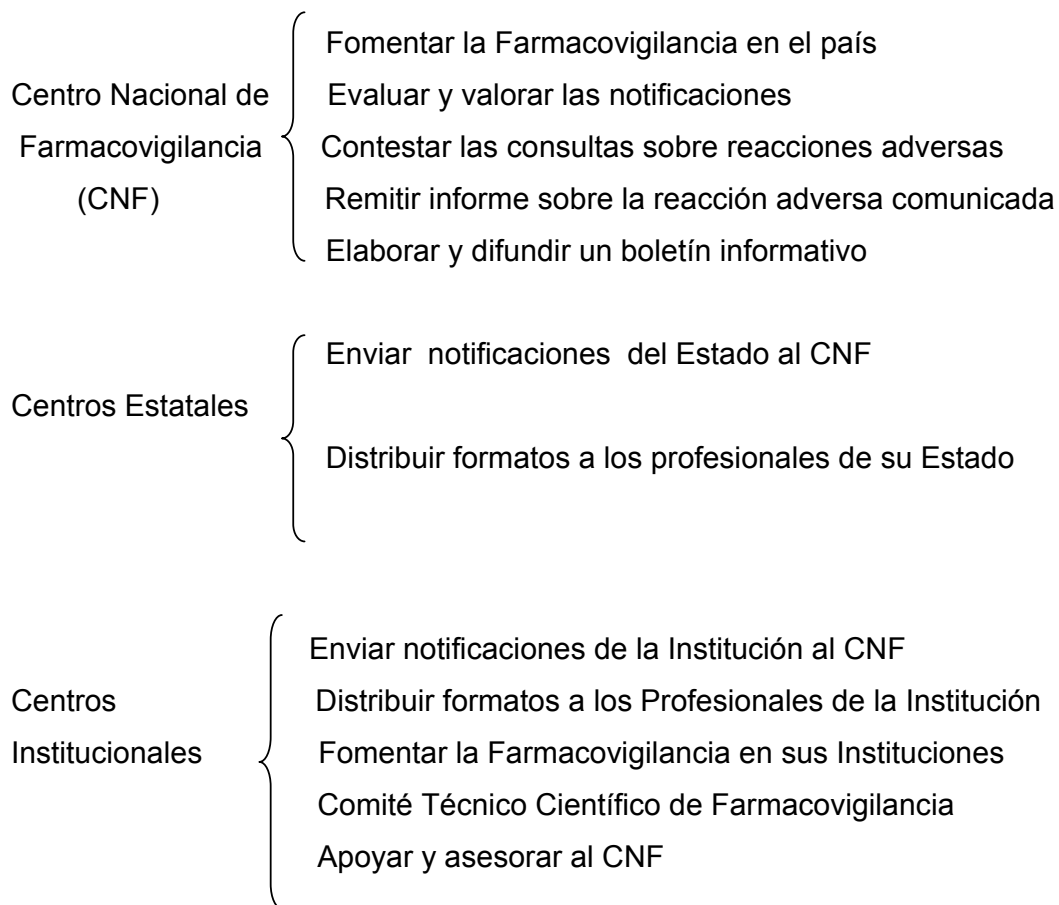
1.1.3 METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION.

Existe una serie de métodos utilizados para recolectar información sobre reacciones adversas a medicamentos. A continuación se incluyen los más utilizados:

❖ **Comunicación voluntaria o espontánea**

Se basa en la cooperación voluntaria de médicos y otros profesionales de la salud, quienes, ante la sospecha de una reacción adversa sufrida por un paciente, comunican esta observación.²

Figura # 1. Programa Permanente de Farmacovigilancia en México.⁵



Este programa debe de contar con profesionales especializados en farmacoepidemiología y en seguimiento y evaluación de reacciones adversas que

sean estimulados a comunicar cualquier evento clínico sospechoso de ser una reacción adversa.

Este Sistema de Comunicación tiene carácter voluntario para los integrantes del equipo de salud y obligatorio para los laboratorios productores, en el que queda absolutamente garantizada la confidencialidad de la información recibida.

La notificación la deben realizar: médicos, servicios médicos y quirúrgicos, todos los integrantes del equipo de salud y los laboratorios productores de insumos para la salud y se lleva a cabo mediante el formato emitido por el Centro Nacional de Farmacovigilancia, el cual es un impreso donde se informan las sospechas de reacciones adversas que permita describir las características de la reacción adversa observada, indicar el o los medicamentos sospechosos, con indicación de las dosis diarias y totales, los hallazgos de pruebas de laboratorio alteradas; las características del paciente, tales como edad, sexo y las patologías de base.⁵

Ventajas

- Útil en reacciones adversas poco frecuentes
- No interfiere con los hábitos de prescripción
- Genera señales de alerta que permiten a las autoridades Sanitarias adoptar medidas de regulación y control
- Detecta reacciones adversas de baja frecuencia que no han sido observadas en ensayos clínicos
- Detecta factores de riesgo asociados a interacciones medicamentosas
- Bajo costo de implementación y mantención.²

Desventajas

- Difícil detección de efectos indeseables a largo plazo (carcinogénicas, teratogénicas, etc)
- No permite calcular incidencias
- Notificación basada en criterios clínicos del médico

- La baja participación de los profesionales de salud genera infranotificación
- Notificación en “bola de nieve”, que puede crear falsas alarmas y que exigirá un riguroso seguimiento.²

❖ *Seguimiento intensivo*

Puede dividirse en dos tipos, según si la recolección de los datos se hace de pacientes atendidos en el pasado – lo que se denomina farmacovigilancia retrospectiva - o bien de pacientes atendidos en el presente, que se conoce como farmacovigilancia intensa prospectiva.

La farmacovigilancia intensa retrospectiva recolecta la información presente en las fichas clínicas de un grupo de pacientes; pero como estos fueron atendidos en el pasado, puede haber datos incompletos, lo que dificulta la búsqueda de reacciones adversas, por lo tanto es poco utilizado.

La farmacovigilancia intensiva prospectiva se realiza mediante un seguimiento, que en el caso de los individuos hospitalizados es diario y por todo el tiempo que dure la hospitalización. Los individuos que recolecten la información deben ser profesionales de la salud con adiestramiento en monitoreo de RAM. Los datos recolectados deben incluir edad, sexo, patologías concomitantes, exámenes de laboratorio, medicamentos administrados, tiempo de administración, razón de indicación, eventos adversos detectados, modo de aparición, tratamiento, gravedad, resultado.²

Ventajas

- Permite establecer incidencia de las RAM
- Determina factores que predisponen al desarrollo de los efectos adversos
- Permite precisar el uso de medicamentos y su eficacia

Desventajas

- Sólo permite estudiar efectos adversos presentados por una población pequeña de pacientes, generalmente hospitalizados
- Difícil detectar reacciones adversas de lento desarrollo o infrecuentes
- Costo elevado

Los datos recolectados deben ser revisados por profesionales expertos en farmacovigilancia o farmacoepidemiología, para evaluar la información y verificar que no falten datos, y así proceder a determinar la causalidad e identificar algunos factores asociados.²

❖ *Evaluación de la causalidad de las reacciones adversas.*

En la actualidad existen diversos métodos:

Diagnóstico Médico Implícito (IMD): en él, el evaluador del evento adverso, una vez interiorizado de las características de la reacción adversa y de las manifestaciones y curso de la misma experimentados por el paciente, debe decidir en cual de las cuatro categorías preestablecidas para este método por ejemplo, probada, probable, posible o dudosa, puede incluir el evento analizado. Antes de comenzar el estudio, se requiere decidir según cuáles características se considerará que una reacción adversa debe ser catalogada en las categorías establecidas y quienes evalúen deben ceñirse estrictamente a ellas.²

Ventajas

- Método sencillo
- Ocupa poco tiempo
- Satisface a los evaluadores

Desventajas

- Presenta una alta variabilidad Inter e intraevaluadores
- Necesita evaluadores adiestrados e informados de igual manera

Ayuda diagnóstica Estandarizada (SDA): consiste en una serie de preguntas ordenadas ya sea en ejes o en orden secuencial, a las cuales se debe responder con Sí, No o No se sabe, esto da origen a un puntaje total según el cual se clasifica a un evento analizado en las categorías de causalidad probada, probable, posible o dudosa. Entre los algoritmos más conocidos están el de Karch y Lasagna, el de Kramer y colaboradores, y el de Naranjo y colaboradores.²

Ventajas

- Mejor reproducibilidad
- Didáctico y explícito

Desventajas

- Puntajes arbitrarios
- Evaluadores adiestrados e informados de la misma manera

Bayesian Adverse Reactions Diagnostic Instrument (BARDI): evalúa mediante probabilidades condicionales, cuán implicado, en términos de probabilidad, está el medicamento sospechoso en el evento deseado.²

Ventajas

- Identifica reacciones adversas no descritas anteriormente
- Altamente didáctico

Desventajas

- Consume mucho tiempo
- Requiere una gran cantidad de información

1.2 FARMACOEPIDEMIOLOGIA.

1.2.1 DEFINICIÓN E IMPORTANCIA.

La farmacoepidemiología, denominada originalmente epidemiología de los medicamentos, puede definirse como la aplicación del conocimiento, métodos y razonamiento epidemiológicos al estudio de los efectos (beneficiosos y adversos) y usos de los medicamentos en las poblaciones humanas.

Su objetivo es describir, explicar, controlar y predecir los efectos y usos de los tratamientos farmacológicos en un tiempo, espacio y población previamente definidos. Al proporcionar datos esenciales sobre los usos y efectos de los fármacos, sirve de apoyo para actividades fundamentales, tales como la monitorización de la farmacoterapia, la diseminación de la información sobre medicamentos y la toma de decisiones a la hora de elaborar las guías farmacoterapéuticas.²

1.2.2 METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION.

Actualmente la actividad más común realizada por los farmacoepidemiólogos es el seguimiento posmarketing, esto se refiere a estudios realizados una vez que se empieza a comercializar el medicamento.

La farmacoepidemiología tiene tres propósitos:

1. Describir la magnitud y distribución de los problemas de salud o enfermedad en las poblaciones humanas (epidemiología descriptiva).
2. Identificar los factores de riesgo (FR) en la patogenia de las enfermedades (epidemiología analítica)
3. proporcionar los datos esenciales para transformar la información en decisión y establecer así una planificación, ejecución y evaluación de los servicios de prevención control y tratamiento de los principales centros de salud de la comunidad.²

En función de estos tres objetivos, se divide la epidemiología en:

- ◆Epidemiología descriptiva
- ◆Epidemiología analítica
- ◆Epidemiología evaluativa o de intervención

Cualquier estudio epidemiológico debe considerar 4 fases.²

1. Etapa descriptiva
2. Etapa analítica
3. Etapa experimental
4. Interpretación.

La clasificación de los estudios epidemiológicos se puede realizar de dos formas: una, conforme si el o los factores en estudio son o no controlados por el investigador, así tendríamos:

- a) estudios experimentales
- b) estudios observacionales

❖ *Estudios experimentales*

Son aquellos en que el investigador introduce una variable o un tratamiento para verificar alguna hipótesis en un grupo de estudio y un grupo de control, dividiéndolos en forma aleatoria. Esto se denomina experimento en condiciones controladas. Cuando la introducción de este nuevo elemento (por ejemplo vacuna) se hace en el curso natural de un proceso de masas y se estudian los resultados obtenidos, se habla de un experimento en condiciones no controladas.²

❖ *Estudios observacionales*

Son aquellos en que el investigador no somete a control las variables de interés. Dentro de ellos se encuentran los estudios descriptivos de utilización de medicamentos y los estudios analíticos de cohorte tanto retrospectiva como prospectiva y casos y controles.²

Y la otra forma es considerando la variable tiempo, tenemos:

❖ *Estudios retrospectivos*

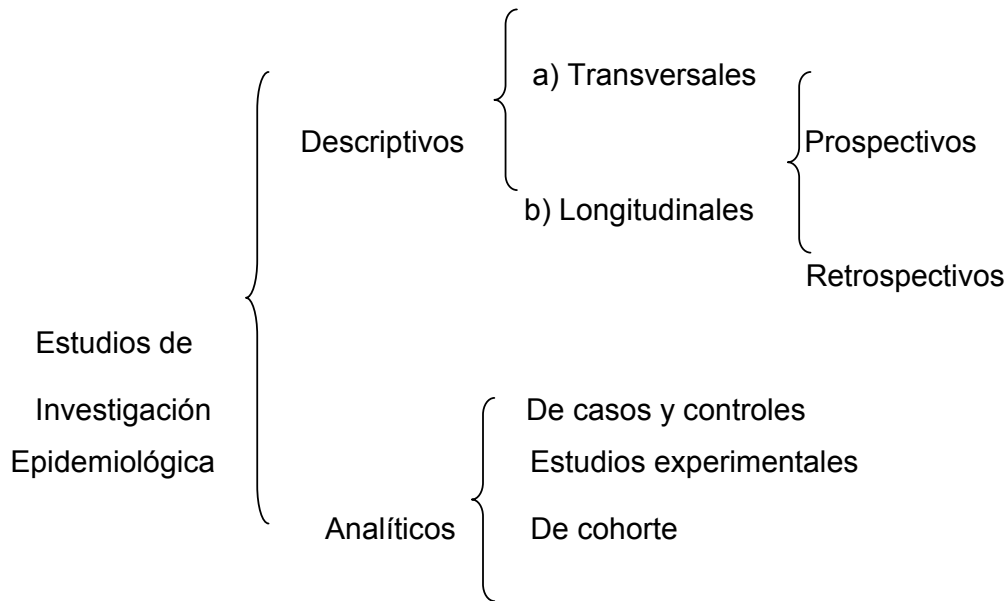
Son estudios que, si bien realizamos hoy, en el presente, son el resultado de un proceso que se gestó en el pasado. Generalmente se hace por medio de revisión de fichas clínicas de aquellos pacientes que han sido dados de alta o han fallecido y también mediante análisis de las consultas médicas pasadas de pacientes tanto hospitalizados como ambulatorios.²

❖ *Estudios prospectivos*

Son estudios en que se sigue a una población en el tiempo, hacia el futuro, tiene la ventaja de que podemos efectuar la entrevista al paciente, a la enfermera y al médico tratante y podemos apreciar la evolución de la terapia en forma diaria.

La figura # 2 considera ambas clasificaciones descritas anteriormente, así como los distintos diseños que existen para llevar a cabo la investigación epidemiológica, con excepción de los estudios experimentales todos son estudios observacionales.²

Figura # 2. Diseños de estudio usados en la investigación epidemiológica



❖ *Estudios descriptivos*

Llamados también epidemiología descriptiva, estudian la frecuencia y distribución de una enfermedad o fenómeno epidemiológico en una población, lugar y tiempo. Aplicados a la farmacoepidemiología, dice, relación con la venta, prescripción, dispensación, administración, uso y riesgos inherentes del medicamento, en un tiempo y lugar determinado, y otros factores que pueden contribuir (por ejemplo, estudios de utilización de medicamentos).²

Los estudios descriptivos se dividen en estudios transversales y longitudinales. Los primeros describen la realidad en el presente, en un momento dado, los

estudios longitudinales realizan el seguimiento en un lapso de tiempo y pueden ser prospectivos o retrospectivos.

❖ *Estudios analíticos*

Ya sean retrospectivos o prospectivos, buscan comprobar hipótesis, o sea, determinar causalidad entre dos variables. Tenemos los siguientes estudios analíticos. Cohorte, casos y controles y estudios experimentales.²

❖ *Estudios de cohorte o prospectivos*

Se realizan en un grupo de personas que comparten una característica común o la exposición a determinados factores de riesgo. Por ejemplo: un grupo expuesto a un medicamento o a varios y otro grupo no expuesto, y se siguen en el tiempo. Una cohorte general puede ser toda la población, pero como es difícil de manejar, se utiliza una muestra de ella.

Permiten estudiar:

1. La incidencia de una enfermedad o un acontecimiento específico.
2. la hipótesis de causalidad
3. La historia natural y social de la enfermedad

Lo habitual en los estudios prospectivos es seguir la evolución de una cohorte y cuando es posible, separada en dos: cohorte expuesta y cohorte de control.²

- Estudios prospectivos históricos

Son llamados cohorte histórica y son similares a los estudios prospectivos de cohorte, a excepción de que estas cohortes son construidas retrospectivamente a

partir de registros existentes. Esto es posible cuando la información en la ficha clínica permite saber si el individuo estuvo expuesto al medicamento o factor de riesgo.

- Estudio de dos cohortes.

Es aquel en que una cohorte se divide en dos grupos, uno formado por los expuestos a un medicamento o factor y otro por los no expuestos, y observamos a lo largo del tiempo con qué frecuencia la enfermedad aparece en uno y otro grupo.

Desde el punto de vista farmacoepidemiológico, los estudios de cohorte permiten determinar tasas de incidencia de reacciones adversas y tasas de incidencia de la enfermedad provocada por el medicamento.

Las desventajas de los estudios de cohorte con su alto costo y la dificultad para evitar los sesgos inherentes al estudio, como son la selección de los pacientes y de las opciones terapéuticas.²

❖ *Estudios de casos y controles, o retrospectivos.*

Los individuos se dividen en enfermos (casos) y los que no padecen la enfermedad (controles). Con los grupos ya formados se estudia la frecuencia con que han sido expuestos a un factor o a un medicamento que se sospecha es la causa, los dos grupos tienen que ser homogéneos en cuanto a edad, sexo y nivel socioeconómico.²

A continuación se exponen las ventajas y desventajas:

VENTAJAS

- Son adecuados para enfermedades o reacciones adversas raras
- Adecuados para enfermedades o reacciones adversas con larga latencia
- Son menos costosos
- Requieren pocos sujetos y no hay riesgo para los participantes
- Permiten estudiar multicausalidad en las enfermedades

DESVENTAJAS

- Toda la información es recogida de las historias clínicas de los que estuvieron expuestos en el pasado
- No se pueden estimar tasas de enfermedad en los expuestos y los no expuestos
- Es difícil medir el sesgo y elegir el grupo control.

En los estudios de casos y controles los pacientes son seleccionados de acuerdo con los criterios previamente establecidos, y son comparados con ciertos criterios previamente establecidos, y son comparados con el grupo de control. Se elimina en ambos grupos la exposición en el pasado al factor de riesgo por medio de entrevista a los pacientes y/o revisión de fichas clínicas.

Es importante determinar si las diferencias encontradas en la exposición al fármaco se pueden deber al fármaco o al factor de riesgo.²

❖ *Estudios experimentales*

La metodología experimental supone que el investigador plantea una situación para verificar alguna hipótesis o factor de riesgo entre un grupo en estudio y un grupo de control, dividiéndolos de una forma aleatoria. Al grupo de estudio se le asigna, por ejemplo, un tratamiento, vacuna, etc, y al de control un placebo.²

Plantea 3 hechos:

1. Cuánto beneficiará a la comunidad, y su aceptación
2. Cuánto riesgo supondrá para los sujetos
3. Relación costo/eficacia

Estos estudios se realizan en:

- a) Estudios piloto
- b) Ensayos clínicos y terapéuticos
- c) Ensayos preventivos
- d) Evaluación de programas y decisiones administrativas.

Uno de los problemas inherentes a cualquier estudio epidemiológico y al que el investigador se ve enfrentado son los sesgos, los que podemos dividir en tres categorías:

1. Sesgos de selección
2. Sesgos de información
3. Factores de confusión

Los estudios epidemiológicos suelen resultar costosos, por lo que es necesario controlar al máximo los sesgos y los errores. Para ello existen dos formas de hacerlo: el control experimental y control estadístico.²

1.3 REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS (RAM)

1.3.1 DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS RAM.

Toda vez que se utiliza un medicamento para curar, atenuar o diagnosticar una patología, se está expuesto al riesgo de que éste provoque una reacción no deseada en el usuario. Se sabe que todo medicamento tiene la capacidad de causar efectos adversos, los cuales pueden variar desde pequeñas molestias hasta aquellos efectos graves que ponen en peligro la vida del paciente.

Según Claudio A. Naranjo: Es todo efecto nocivo que el medicamento ocasiona, que no es deseado por el médico que lo prescribió y se presenta en pacientes que lo han recibido en dosis administradas con fines terapéuticos, profilácticos o de diagnóstico. Esta definición excluye casos de sobredosis, abuso o errores terapéuticos.³

La OMS ha definido como reacción adversa a un medicamento a “todo efecto no intentado o no deseado que se observa después de la administración de un fármaco, en las dosis comúnmente empleadas en el hombre, con fines de diagnóstico, profilaxis o tratamiento”.²

CLASIFICACIONES

Claudio A. Naranjo nos dice que desde el punto de vista del mecanismo involucrado se conocen dos tipos de reacciones:

1. Reacciones dosis-dependientes (tipo I o A)
2. Reacciones dosis- independientes (tipo II o B)

En general las reacciones dosis dependientes son las más comunes, el 95 % de los casos aproximadamente. En estos casos la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas son directamente proporcionales a la dosis administrada y por lo tanto se pueden prevenir y/o tratar mediante un ajuste en la dosis de acuerdo a la necesidad y tolerancia del paciente. Estas reacciones son usualmente predecibles a partir de experimentos toxicológicos en animales, lo que hace posible su detección durante la etapa previa a la comercialización del medicamento.²

Las reacciones dosis independientes son menos comunes (menos del 5% de los casos) y se deben a un incremento en la susceptibilidad del paciente. Se manifiesta como un cambio cualitativo en la respuesta del paciente a los medicamentos, y puede ser causado como una variante farmacogenética o una alergia adquirida. Solo puede detectarse una vez que el medicamento ha sido utilizado por una alta proporción de individuos y por lo tanto, son difíciles de prevenir antes de la primera administración del medicamento.

La identificación de una reacción adversa como dosis dependiente o no, permite tomar decisiones prácticas con relación al tratamiento del individuo afectado y/o la prevención de las reacciones.

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), clasifica a las reacciones adversas como:

Leve: no requiere antídoto, tratamiento o prolongación de la hospitalización.

Moderada: requiere un cambio de terapéutica farmacológica, aunque no necesariamente interrupción del fármaco casual y requiere tratamiento específico.

Grave: potencialmente mortal, es necesario interrumpir el fármaco y tratamiento específico de la reacción adversa.

Letal: contribuye de manera directa o indirecta a la muerte del paciente.

La evaluación y clasificación adecuadas de las reacciones adversas a medicamentos requiere del conocimiento de los mecanismos por los cuales se producen tales reacciones.¹⁰

Las reacciones adversas a los medicamentos son el resultado de una interacción entre las características del fármaco administrado y algunas inherentes o adquiridas del paciente que determinan el patrón individual de respuesta al fármaco.

Por lo tanto, existen algunas reacciones determinadas principalmente por el fármaco, otras que son determinadas por las características del paciente y otras en las cuales son importantes las variables tanto del fármaco como del paciente.

En 1963 Gell y Coombs clasifican a las Reacciones Adversas por mecanismos inmunológicos en cuatro grupos clínicos principales: tipo 1. Anafilácticas; 2. Citotóxicas, 3. Mediadas por complejos inmunitarios, y 4. Mediadas por células.

Las reacciones tipo 1 o de hipersensibilidad inmediata implican interacción del alérgeno (el fármaco) con anticuerpos IgE sobre la superficie de basófilos y células cebadas, lo que produce liberación de mediadores químicos como histamina, sustancias de reacción lenta de la anafilaxia, cininas y prostaglandinas que ocasionan dilatación capilar, contracción del músculo liso y edema. Esta reacción puede limitarse a ronchas y eritema hasta provocar anafilaxia sistémica potencialmente mortal, asma o edema angioneurótico laríngeo. Suelen ocurrir después de la inyección de penicilina y otros antimicrobianos.

Las reacciones tipo 2 son fijadoras de complemento entre antígeno y anticuerpo sobre una superficie celular que dan por resultado la lisis de la célula. Los fármacos en general son haptenos, se unen a una proteína sobre la superficie de la célula para constituir un antígeno completo contra el cual se forma un anticuerpo específico. Subsecuentes reacciones antígeno-anticuerpo con fijación del complemento pueden conducir a anemia hemolítica, agranulocitosis o púrpura trombocitopénica.

Las reacciones de hipersensibilidad tipo 3 se presentan cuando complejos antígeno anticuerpo se depositan sobre células de un tejido blanco. Se activa el complemento

y causa destrucción del tejido por liberación de enzimas lisosómicas. La reacción típica relacionada con formación de complejos inmunitarios es la enfermedad del suero, éste es un síndrome de fiebre, artralgia/artritis, erupción que consiste en exantema y púrpura y nefritis. Se debe a proteínas extrañas empleadas en terapéutica, como globulina antitímocito para supresión inmunitaria. Los fármacos pueden causar una reacción similar a la enfermedad del suero pero es muy diferente, se define como la triada de fiebre, artralgia/artritis y erupción exantematosa o urticárica, pero no está relacionada con complejos inmunitarios, y el trastorno renal es muy raro. El antibiótico que con mayor frecuencia causa esta reacción es el cefaclor.

Las reacciones alérgicas tipo 4 mediadas por células se originan en una interacción directa entre un alérgeno (el fármaco) y linfocitos sensibilizados, y como resultado se liberan linfocinas. La mayoría de los casos de dermatitis eczematosa y de contacto son reacciones alérgicas mediadas por células. Causas comunes son los antihistamínicos tópicos compuestos del ácido paraaminobenzoico y derivados de mercurio.

Otra clasificación la da Plutarco Naranjo agrupando a las reacciones adversas en las siguientes categorías: ³

Grupo I.

Reacciones de tipo tóxico.

- Reacciones por intoxicación
- Reacciones idiosincráticas.

Grupo II.

Efectos colaterales o secundarios.

- Un mismo efecto producido por diferentes drogas
- Efectos producidos por un mismo grupo farmacodinámico.

Grupo III.

Reacciones por distorsión del metabolismo normal

- Por alteraciones enzimáticas

- Por deficiencias inducidas

Grupo IV.

Reacciones por acostumbramiento

- Hábito (dependencia psíquica)
- Adicción (dependencia física)

Grupo V.

Reacciones por sensibilización

- Reacciones alérgicas
 - a) Reacciones de tipo inmediato
 - b) Reacciones de tipo tardío
- Reacciones anafilácticas
- Trastornos alergosímiles por liberación de histamina.

Grupo VI.

Reacciones fotoinducidas

- Fenómenos fototóxicos
- Fotosensibilización

Grupo VII.

Reacciones teratógenas y embriotóxicos

- Efectos teratógenos
- Toxicidad embriotrópica
- Toxicidad neonatal
- Toxicidad selectiva en el recién nacido.

El primer grupo engloba todas aquellas dependientes de la acción de altas dosis de una droga, y de variaciones cuantitativas de la capacidad de reaccionar de los individuos.³

El segundo grupo abarca aquellas dependientes de las propiedades farmacodinámicas de las drogas, y que, a veces, no están directamente relacionadas con sus propiedades terapéuticas.

El tercer grupo corresponde a ciertas reacciones inesperadas con trastornos en apariencia no vinculados a la acción de la droga y, que se producen secundariamente a una modificación del metabolismo normal inducido por la droga.

El cuarto grupo depende del acostumbramiento y el desarrollo de dependencia, sea de carácter psíquico o físico.

El quinto grupo es constituido por trastornos dependientes de variaciones cualitativas de la capacidad de reaccionar de los individuos, es el tipo de reacción inesperada

En el sexto grupo tienen en común el que la luz, directa o indirectamente condiciona la producción de la reacción indeseable.

El séptimo grupo incluye drogas que al administrar a la madre embarazada o al recién nacido, pueden provocar una variedad de reacciones indeseables como las alteraciones teratógenas.³

1.3.2 FACTORES QUE PREDISPONEN LA APARICION DE LAS RAM

Se pueden conocer que variables influyen a la aparición de una reacción adversa medicamentosa, más no se puede predecir exactamente que individuos son más predispuestos a estas. A continuación se mencionan los factores que predisponen a la aparición de una reacción adversa.

1. FACTORES DEL PACIENTE

- ❖ EDAD: Los sujetos mayores de 60 años y en el recién nacido, en particular el prematuro están más expuestos a sufrirlas ya que procesos farmacocinéticos

pueden verse afectados, o presentan mayor o menor sensibilidad en sus receptores.

- ❖ SEXO: Las mujeres tienen mayor probabilidad que los varones de experimentar reacciones de tipo gastrointestinal inducidas por fármacos.
- ❖ POLIFARMACIA: Los individuos que reciben un gran número de medicamentos en forma simultánea; esto pudiera deberse a que se incrementa la posibilidad de interacciones entre los medicamentos.
- ❖ ANTECEDENTES DE ALERGIA Y DISFUNCION RENAL O HEPATICA O AMBAS ALTERADAS: Los pacientes que presentan enfermedades alérgicas tienen mayor probabilidad de sufrir reacciones adversas. Del mismo modo, individuos que presentan alteraciones de las funciones renal o hepática tienen mayor probabilidad de sufrir reacciones adversas por los medicamentos que se eliminan por estas vías.²
- ❖ VARIABILIDAD BIOLOGICA: Las características genéticas influyen en gran medida.
- ❖ NIVEL ALIMENTICIO: Algunos factores enzimáticos provienen de las vitaminas tomadas en la alimentación. Cierta cantidad de enzimas activas son necesarias para llevar a cabo el metabolismo de los fármacos.
- ❖ PATOLOGIAS ASOCIADAS: Como en el caso de la insuficiencia hepática y renal. Que resulta un problema para el metabolismo y excreción de los fármacos.
- ❖ FALTA DE INFORMACION SOBRE LA UTILIZACION DE MEDICAMENTOS: Los pacientes pueden tomar los medicamentos prescritos con vitamínicos u otros medicamentos de venta libre, cuya interacción puede dar lugar a un efecto adverso.²⁹

2. FACTORES DE LOS MEDICAMENTOS

- ❖ CARACTERISTICAS FISICO-QUIMICAS DEL FARMACO: Como pH y solubilidad.
- ❖ CARACTERISTICAS FARMACOCINETICAS DEL FARMACO: Las relacionadas principalmente con la biotransformación y excreción.
- ❖ FORMULACION: Esta puede contener un elemento que pueda causar algún efecto nocivo al paciente.
- ❖ DOSIS: Al administrarse un medicamento con fines terapéuticos, se hace en una dosis utilizada habitualmente, sin embargo, puede ocurrir que esta provoque un efecto adverso a un paciente en particular.
- ❖ FRECUENCIA Y VIA DE ADMINISTRACION: Hay que tener cuidado sobre todo en no sobredosificar, ya que puede dar lugar a niveles altos de un fármaco que puede ser tóxicos. Así como por donde va a ingresar el fármaco al organismo.²⁹

3. FACTORES RELACIONADOS AL EQUIPO DE SALUD

- ❖ Errores de prescripción, de administración y de dispensación, es este último el QFB puede tener un papel importante.

1.4 INTERACCIONES FARMACOLOGICAS (IF)

1.4.1 DEFINICION Y CLASIFICACION DE LAS IF

Se denomina interacción farmacológica a la modificación del efecto de un fármaco causado por la administración conjunta de otros fármacos.

Las interacciones tienen lugar entre medicamentos, entre medicamentos y alimentos, entre medicamentos y el tabaco, y entre medicamentos y el alcohol.

Los efectos de las interacciones farmacológicas pueden ser:

- a. Benéficos (incremento del efecto terapéutico, disminución de toxicidad)
- b. Adversos (disminución de la eficacia terapéutica, incremento de toxicidad)

Entre los pacientes de alto riesgo se encuentran los ancianos, polimedicados, enfermos hepáticos o renales, los pacientes con anemia grave, insuficiencia cardiaca congestiva, epilepsia, diabetes mellitus, demencia o asma.

CLASIFICACION

Se clasifican conforme su naturaleza, en farmacocinéticas y farmacodinámicas. Las interacciones farmacocinéticas corresponden a aquéllas en que un fármaco interfiere en la disposición de otro. Según el sitio de interacción, se dividen en interacciones en nivel de a) la absorción, b) la distribución, c) el metabolismo y d) la eliminación. Entre las interacciones farmacodinámicas se incluyen aquellas en las cuales dos o más fármacos con efectos farmacológicos similares (u opuestos) son administrados en forma simultánea y las situaciones en las cuales la sensibilidad o la capacidad de respuesta de los tejidos a un fármaco es alterada por otro.

b) INTERACCIONES FARMACOCINETICAS

3.4.2 INTERACCIONES A NIVEL DE LA ABSORCION

En nivel de la *absorción*: la absorción gastrointestinal de un medicamento puede alterarse si se administra conjuntamente y por la misma vía con antiácidos, sustancias adsorbentes o resinas de intercambio iónico.

Los cambios de pH gástrico e intestinal pueden afectar a las velocidades de desintegración de una formulación, de disolución y/o de absorción y a la cantidad absorbida. Sin embargo, en la mayoría de los casos el resultado neto de un cambio de pH es difícil de predecir.²

Los antiácidos son capaces de alterar la motilidad gastrointestinal y modificar la solubilidad de algunos fármacos, al formarse complejos o compuestos poco solubles. Esto ocurre cuando se administran preparados que contienen calcio, magnesio o aluminio con tetraciclina, quinolonas y rifampicina.

En general, los preparados que contienen aluminio en su formulación disminuyen la velocidad de vaciamiento gástrico; en cambio, los que contienen magnesio aumentan la motilidad gastrointestinal.

La administración de sustancias adsorbentes como las suspensiones de caolín, pectina, subsalicilato de bismuto y carbón activado, disminuye la cantidad absorbida de medicamentos como la lincomicina, la tetraciclina, la digoxina y la rifampicina. El carbón activado también interfiere en el ciclo enterohepático de algunos medicamentos, al impedir su reabsorción.

Las resinas de intercambio iónico, como la colisteramina y el costipol, alteran la absorción de medicamentos como los digitálicos, la aspirina, la loperamida, el fenobarbital, la tiroxina y la vitamina D.²

La administración oral de antibióticos, cuya absorción no es completa, erradica parte de la flora bacteriana normal, inhibiendo las reacciones de hidrólisis de los medicamentos conjugados que son excretados por la bilis, disminuyendo su reabsorción y su efecto farmacológico...

Las sustancias con toxicidad gastrointestinal específica pueden dañar la mucosa gastrointestinal o bloquear el transporte activo. Esta acción puede dar como resultado interacciones con otros fármacos.²

3.4.3 INTERACCIONES A NIVEL DE LA DISTRIBUCION

Interacciones en nivel de la *distribución*: las interacciones que alteran la distribución de los medicamentos suceden en nivel de la unión a las proteínas plasmáticas y tisulares, de la perfusión sanguínea tisular o por alteraciones en el transporte al interior de la célula.

La distribución de un medicamento en el organismo depende de las características fisicoquímicas del principio activo como de las condiciones fisiopatológicas del paciente.

Estas interacciones adquieren importancia clínica con fármacos de estrecho margen terapéutico, que se unen en alta proporción a las proteínas plasmáticas, con un volumen de distribución pequeño o que se eliminan lentamente. El aumento del efecto farmacológico puede comenzar rápidamente, pero desaparece después de algunos días de tratamiento, ya que también aumenta la cantidad de fármaco libre disponible para ser eliminado por el riñón o por el hígado.

Entre los medicamentos que tienen la propiedad de desplazar a otros sitios de unión a las proteínas, específicamente de la albúmina, se encuentran los anticoagulantes orales, las sulfonamidas, la fenitoína y los antiinflamatorios no esteroideos.²

3.4.4 INTERACCIONES A NIVEL DEL METABOLISMO

Pueden ocurrir por dos mecanismos de inducción o inhibición enzimáticas.

Como resultado de la inducción enzimática se aumenta el metabolismo de los medicamentos disminuyendo las concentraciones plasmáticas y el efecto farmacológico, siempre que los metabolitos sean inactivos. La inducción enzimática es un proceso dosis-dependiente y el retorno a una actividad normal puede demorar varias semanas una vez terminado el tratamiento con el agente inductor. Entre los agentes inductores más importantes de considerar en la práctica clínica se encuentran los barbitúricos, la carbamazepina y la rifampicina.²

La inhibición del metabolismo enzimático se asocia a graves problemas clínicos. Los mecanismos involucrados son a) competencia por los sitios de unión, b) alteración conformacional de las enzimas, c) alteración indirecta del sitio de unión. Este efecto es dosis-dependiente y suele comenzar rápidamente a la primera o segunda dosis. Al inhibir el metabolismo hepático de los fármacos, aumentan las concentraciones plasmáticas, pudiendo alcanzar niveles tóxicos.

3.4.5 INTERACCIONES A NIVEL DE LA EXCRECION

La gran mayoría de las interacciones que tienen lugar en el nivel de la eliminación se traducen en una disminución de la excreción renal del o los fármacos involucrados, aumentando las concentraciones plasmáticas y el riesgo de alcanzar niveles tóxicos. Los mecanismos involucrados incluyen alteraciones tanto en la filtración glomerular como en la reabsorción y secreción tubular.²

Las variaciones en el pH urinario alteran la excreción renal de los fármacos. La alcalinización de la orina disminuye el grado de ionización de las bases débiles, aumentando su reabsorción tubular y las concentraciones plasmáticas. Por el contrario, los ácidos débiles se eliminan más rápidamente cuando el pH aumenta.

3.4.6 INTERACCIONES ENTRE FARMACOS Y ALIMENTOS

La mayor parte de estas interacciones ocurre en nivel de la absorción. Los mecanismos involucrados se relacionan con una disminución de la solubilidad del principio activo por formación de complejos, modificación del flujo sanguíneo esplácnico, alteraciones de la motilidad gastrointestinal y con la formación de barreras físicas que impiden el contacto del medicamento con las superficies de absorción.²

3.4.7 INTERACCIONES ENTRE LOS FARMACOS Y EL TABACO.

El hábito de fumar de un paciente puede interferir en su terapia y en el seguimiento de la enfermedad. Se han descrito interacciones de gran importancia entre los componentes del humo del cigarrillo con los medicamentos, tanto en nivel farmacocinético como farmacodinámico. Esta interacción es de importancia sólo en fumadores crónicos.

3.4.8 INTERACCIONES ENTRE FARMACOS Y EL ALCOHOL.

Hay que considerar que el alcohol puede interferir en nivel de la absorción de la unión a las proteínas plasmáticas y del metabolismo hepático.

El alcohol modifica la velocidad de vaciamiento gástrico, la velocidad del medio e interfiere en los sistemas enzimáticos presentes en el tracto gastrointestinal.

Es preciso recordar que el alcohol potencia el efecto de los medicamentos que actúan en el nivel del sistema nervioso central, aumentando muchas veces sus efectos adversos.²

El acetaldehído, formado por el metabolismo del etanol, reacciona con aquellos fármacos que poseen un grupo amino libre, formando una base de Schiff, con lo cual se disminuye la biodisponibilidad del medicamento.

Por lo antes mencionado, en general no es recomendable ingerir alcohol cuando se está recibiendo una terapia medicamentosa

c) INTERACCIONES FARMACODINAMICAS

Las Interacciones Farmacodinámicas son aquellas que se producen sobre el mecanismo de acción de un fármaco, se manifiestan por una modificación del órgano efector.

Dentro de las interacciones de este grupo, merecen destacarse:

Sinergismo.- Es la facilitación de la respuesta farmacológica por el uso concomitante de dos o más fármacos. Este sinergismo puede ser favorable, en donde se incrementa la eficacia terapéutica como es el caso de la asociación de penicilina con estreptomicina, en donde se incrementa la eficacia terapéutica; o desfavorable donde se incrementa la aparición de efectos adversos como en el caso del aumento de la depresión del sistema nervioso central al asociar alcohol y drogas depresoras.²⁹

Antagonismo.- Se le llama así a la disminución o anulación de la acción de un fármaco por medio de otro; éste tiene su origen en la competición por receptores de un mismo tipo o diferentes, dependiendo de la naturaleza de los fármacos implicados.²⁹

Por ejemplo: las interacciones farmacodinámicas más ampliamente documentadas implican a los anticoagulantes. La respuesta de la cumarina parece ser influenciada por hormonas que pueden alterar la cinética de los factores de coagulación. El efecto de la cumarina es potenciado por los esteroides anabólicos, la tiroxina y el glucagón, pero es reducido por los adrenocorticoides y los anticonceptivos orales.

1.5 ANALGESICOS ANTIINFLAMATORIOS

1.5.1 DEFINICION Y CLASIFICACION

Los analgésicos son fármacos con una acción fundamental de alivio del dolor. Los dos tipos narcóticos y no narcóticos difieren en varios aspectos:

1. Sólo los narcóticos tienen potencial para abuso y se administran en periodos cortos
2. Los narcóticos son los analgésicos más potentes, pero no reducen la inflamación.
3. Los narcóticos actúan dentro del Sistema Nervioso Central y la acción de los no narcóticos es periférica.⁷

Para entender la elección de un fármaco u otro, primero trataremos de explicar qué es el dolor: el dolor es difícil de definir por tratarse de una experiencia subjetiva. El término dolor lo utilizamos para designar dos conceptos diferentes: el dolor agudo y el dolor crónico. El dolor agudo es el que todos conocemos, se produce como consecuencia de una estimulación anormal de determinados receptores, este dolor se trasmite al cerebro a través de unas vías, que si se bloquean o se cortan, dejan de percibirse. Este tipo de dolor tiene una función protectora conocida, que es la de

alertar al individuo que algo le funciona mal y tiene que buscar ayuda médica. Normalmente responde bien a los fármacos analgésicos no narcóticos.²⁸

El dolor crónico es más difícil de comprender. No cumple una función biológica conocida. El individuo que lo sufre cambia de personalidad, se deprime y deja de interesarse por todo aquello que no sea su dolor. El dolor ya no está producido por un cambio en el órgano que le duele, está en su cerebro. Los enfermos de dolor crónico tuvieron antes dolor agudo. Los analgésicos narcóticos son los fármacos de elección en estos dolores.⁶

El médico está capacitado para elegir dentro de una amplia gama de analgésicos, los que presumiblemente correspondan a las necesidades terapéuticas del paciente. La naturaleza u origen del dolor deberá ser tomada en cuenta para la selección del medicamento y también la variabilidad biológica del paciente.

Los analgésicos no narcóticos denominados también analgésicos antiinflamatorios no esteroideos son un conjunto de sustancias que tienen la propiedad común de ser antiinflamatorias y analgésicos,¹ se utilizan para el tratamiento de enfermedades del tejido conectivo, tales como la artritis reumatoide, fiebre reumática, osteoartritis, entre otras.⁹ Los antiinflamatorios disminuyen la sensación dolorosa y el daño en los tejidos al inhibir la síntesis de prostaglandinas.^{1,6}

Los analgésicos narcóticos se refieren en general a los derivados del opio, que se obtiene de la adormidera *Papaver somniferum* . Interactúan con receptores específicos del cerebro y tienen capacidad de modular el dolor, las emociones y otras funciones.⁸ Los analgésicos narcóticos a su vez se clasifican en opioides potentes y débiles, y los potentes a su vez en Agonistas puros, Agonistas parciales y Agonistas-Antagonistas.⁹

Figura #. 3 Clasificación de los AINE

1. NARCOTICOS⁹

A continuación se muestra una lista de fármacos pertenecientes a esta clasificación:

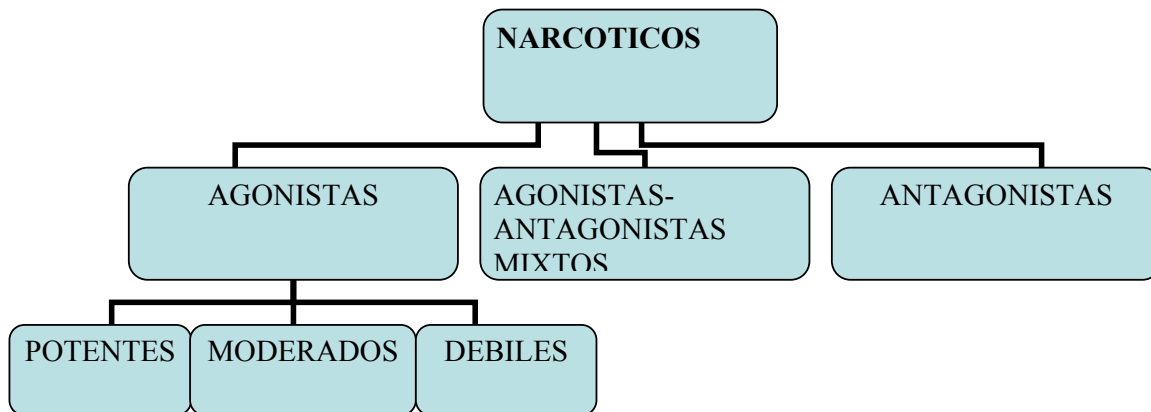
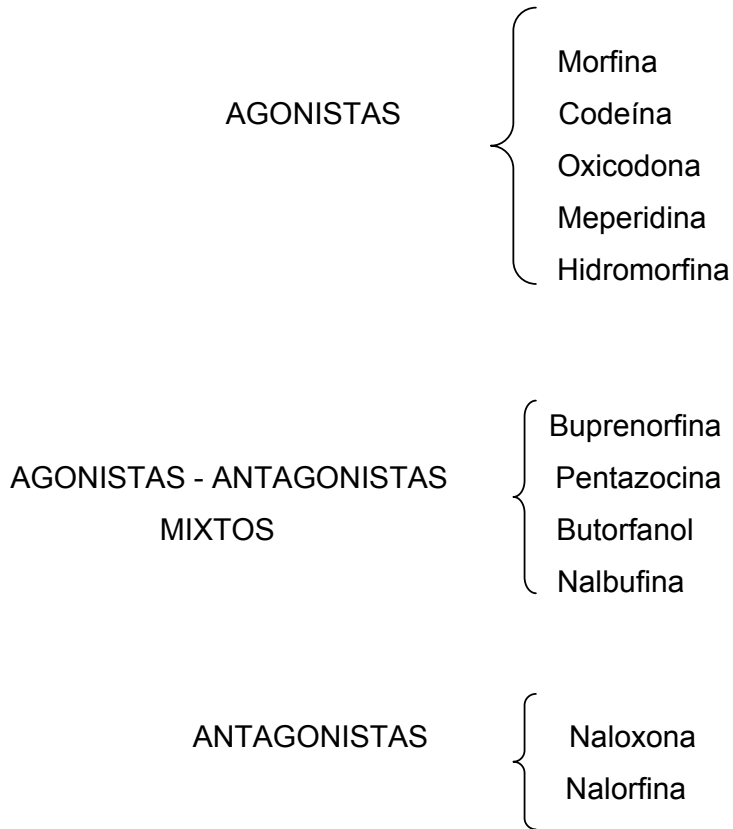


Figura #. 3 Clasificación de los AINE

CONTINUACION

2. NO NARCOTICOS⁹

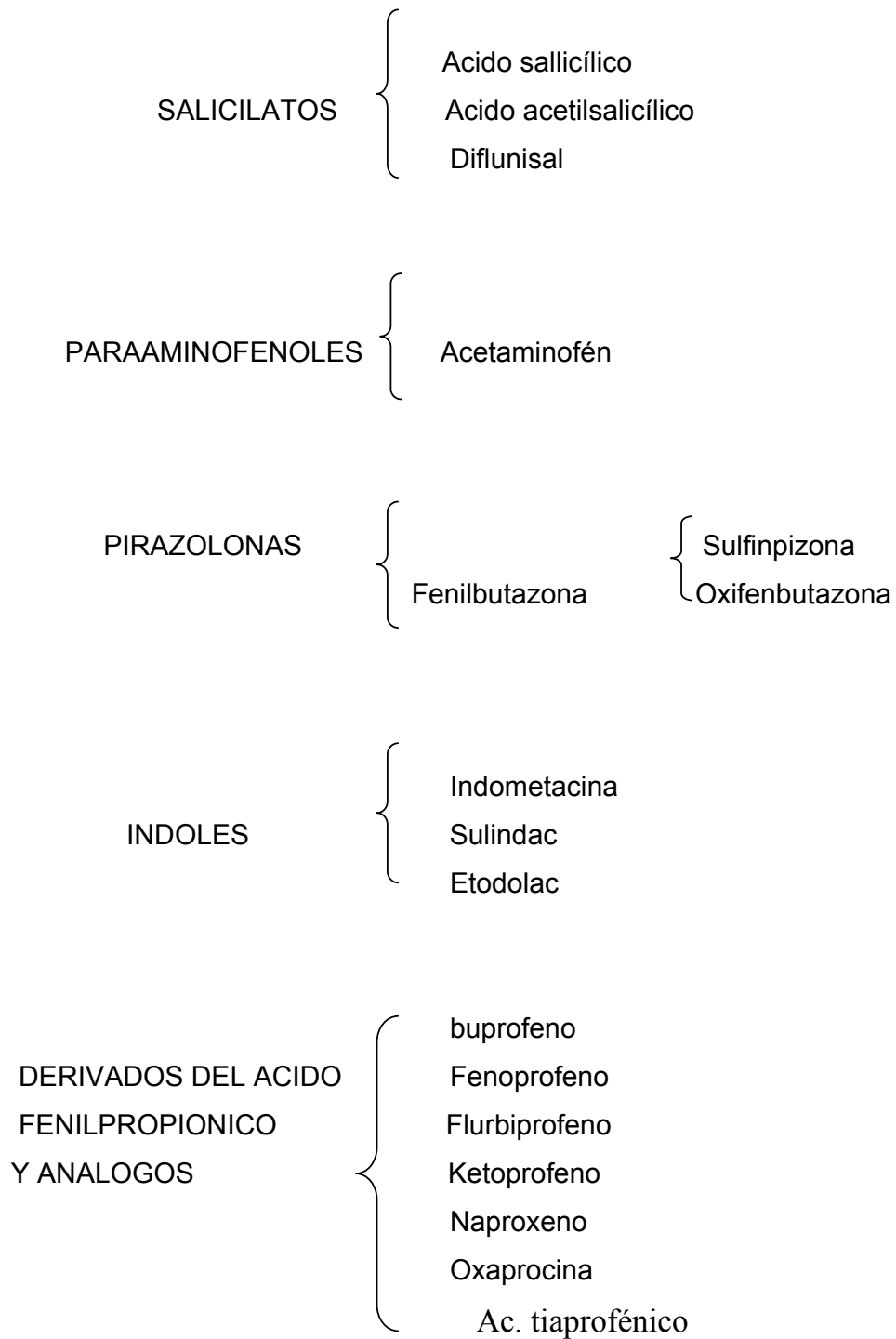
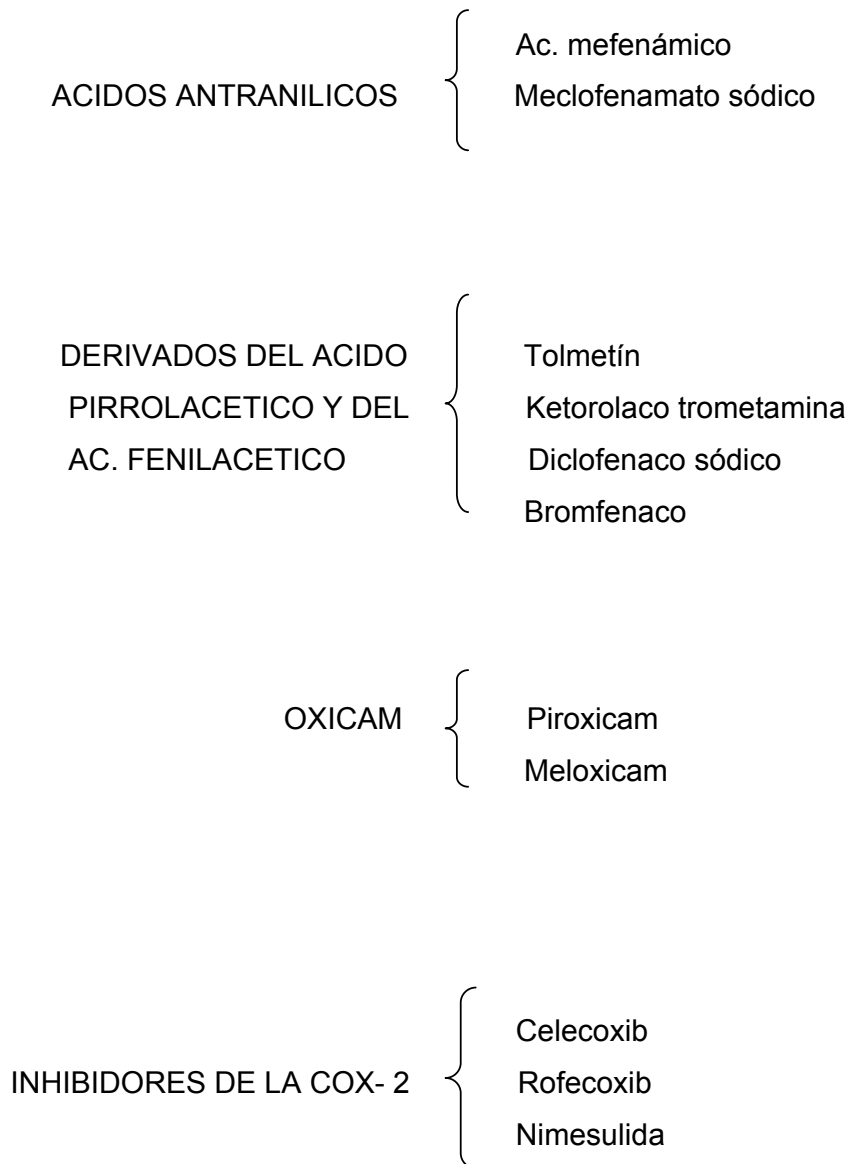


Figura #. 3 Clasificación de los AINE

CONTINUACION



1.5.2 MECANISMO DE ACCION

Desde el punto de vista químico, las prostaglandinas son derivados del ácido araquidónico, un compuesto abundante en las membranas celulares. En condiciones normales, éste está unido a los triglicéridos, pero puede ser separado de éstos bajo la acción de la enzima fosfolipasa A2. Una vez libre, el ácido araquidónico sufre una serie de transformaciones químicas bajo la acción de la enzima ciclooxigenasa, dando origen a las prostaglandinas PGG2 y PGH2, precursoras de los demás componentes de la familia de los prostanoides, ver Figura # 4.³¹

En la mucosa gástrica, las prostaglandinas protegen a las células epiteliales por medio de varios mecanismos, que incluyen vasodilatación local, disminución en la producción de ácido clorhídrico y aumento en la secreción de moco. En el riñón, mantiene el flujo sanguíneo óptimo. Los prostanoides (en particular, PGI2), liberados por el endotelio, también ejercen efectos vasodilatadores y antitrombóticos. Por su parte, TXA2, generado por las plaquetas, interviene en los procesos hemostáticos. Las dos prostaglandinas más importantes en los mecanismos inflamatorios son la PGE2, y PGI2, las cuales producen vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular. Tales efectos, desde el punto de vista clínico, se reflejan como calor, rubor y edema.

Gracias a los avances en biología molecular efectuados en las dos últimas décadas, se logró descubrir dos variedades en la enzima ciclooxigenasa: COX-1 y COX-2 con localizaciones y funciones diferentes. La COX-1 se expresa de forma constitutiva en la mayoría de los tejidos. La COX-2, cuya expresión constitutiva se ha detectado en el sistema nervioso central (SNC) y en la mucosa gástrica, tiene características de enzima inducible en otras células bajo circunstancias patológicas por el concurso de diversas citocinas y por mediadores de la inflamación.

Los AINES inhiben ambas enzimas COX-1 y COX-2 con mayor selectividad para la COX-1. Sin embargo no todos los AINES tienen el mismo efecto sobre ellas. Algunos son mejores analgésicos, o antiinflamatorios, ver Figura # 5.¹⁴

El ácido araquidónico también puede ser transformado por medio de la 12-Lipooxigenasa en 12-HPETE y 12-HETE, o por medio de la vía de la 5-Lipooxigenasa en diversos leucotrienos. El ácido acetilsalicílico y el resto de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos inhiben la ciclooxigenasa y la producción de prostaglandinas, pero no suprimen las vías de la lipooxigenasa ni la formación de leucotrienos.³¹

Mediante técnicas complejas de cristalografía, se logró identificar la estructura tridimensional de ambas isoenzimas. Esto dio inicio a una nueva etapa en analgesia con la esperanza de poder bloquear en forma selectiva las acciones indeseables de las prostaglandinas, manteniendo los efectos benéficos de las mismas.

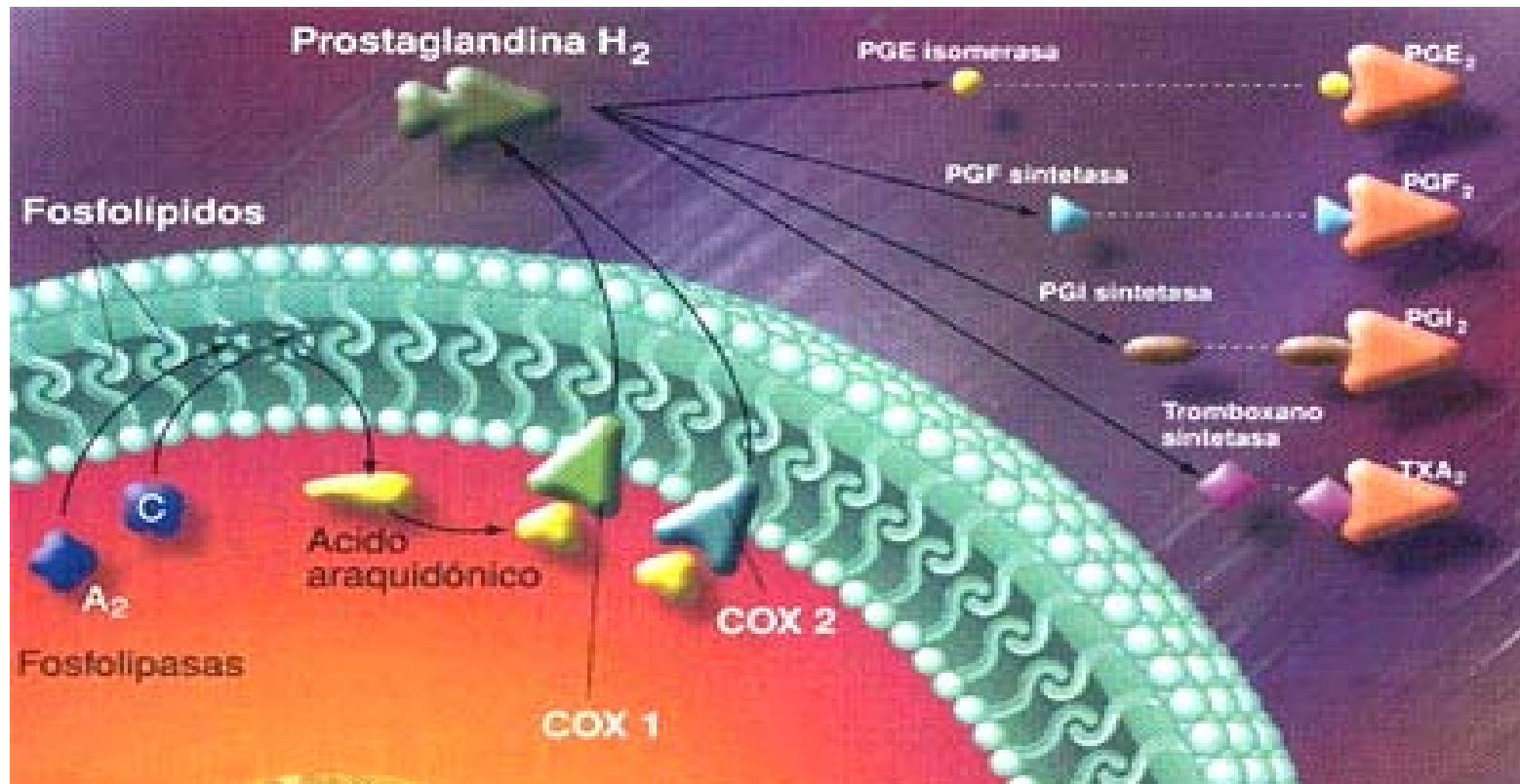
Los primeros resultados fueron obtenidos con compuestos altamente selectivos para las COX-2 (los coxibs), es decir que a pesar de inhibir ambas isoenzimas, la proporción de bloqueo es mayor para esta variedad de ciclooxigenasa y teniendo muy baja o ninguna actividad contra la COX-1, los cuales se detallan más adelante.

Las dos variedades de COX tienen una estructura alargada y acanalada, similar a un tubo, y son susceptibles de ser inhibidas por los AINES, mediante un mecanismo que involucra la penetración del agente en su luz, para fijarse a un residuo de arginina en la posición 120. Sin embargo, en la posición 523, la constitución de aminoácidos es diferente entre ambas enzimas. Así, en el caso de la COX-2, está ocupado por valina, la cual, por su pequeño tamaño, permite la formación de un pequeño bolsillo lateral. Por el contrario, en COX-1, la isoleucina 523, de mayor tamaño, oculta y hace inaccesible dicha hendidura para los fármacos que sobre ella actúan. Por eso se desarrollaron agentes con una constitución tridimensional tal, que les permitiera fijarse en el bolsillo lateral abierto por la molécula de valina de COX-2. Como consecuencia pudo lograrse que los inhibidores específicos demuestren una selectividad 800 veces mayor para COX-2, con respecto a COX-1. Los AINES COX-1 bloquean este canal a la mitad de su recorrido. Este bloqueo ocurre por el hidrógeno ligado a la arginina polar en posición 120. Sin embargo, es el aminoácido vecino, en posición 523, el que resulta crítico para la selectividad. En los COX-1 es el

aminoácido isoleucina el que está en posición 523, mientras que en los COX-2 es la valina, ver Figura # 6.³¹

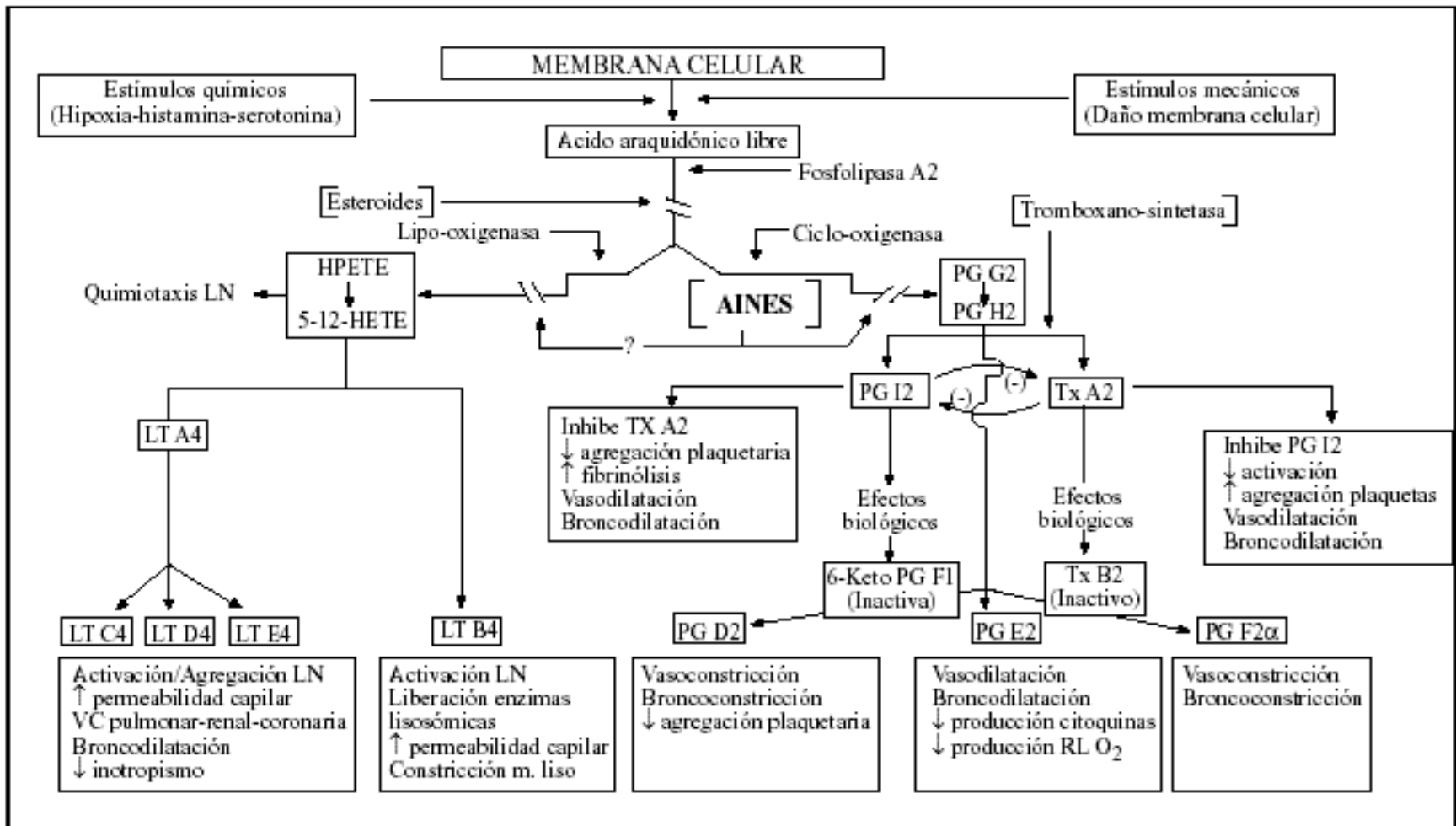
El compuesto prototipo de este grupo es el ácido acetilsalicílico, algunos autores los consideran como “fármacos similares a aspirina” pero el nombre más usado es el de antiinflamatorios no esteroideos y como tales son nombrados en este texto, constituyen uno de los grupos más prescritos, con múltiples usos terapéuticos tanto en el tratamiento de dolores musculoesqueléticos, como en otra amplia gama de indicaciones debido a sus tres características principales:

a) Antiinflamatorio, b) Analgésico y c) Antipirético. Sin embargo su uso se ve limitado por la posible aparición de efectos adversos, potencialmente letales, como puede ser la enfermedad úlcero péptica o insuficiencia renal.¹¹



1

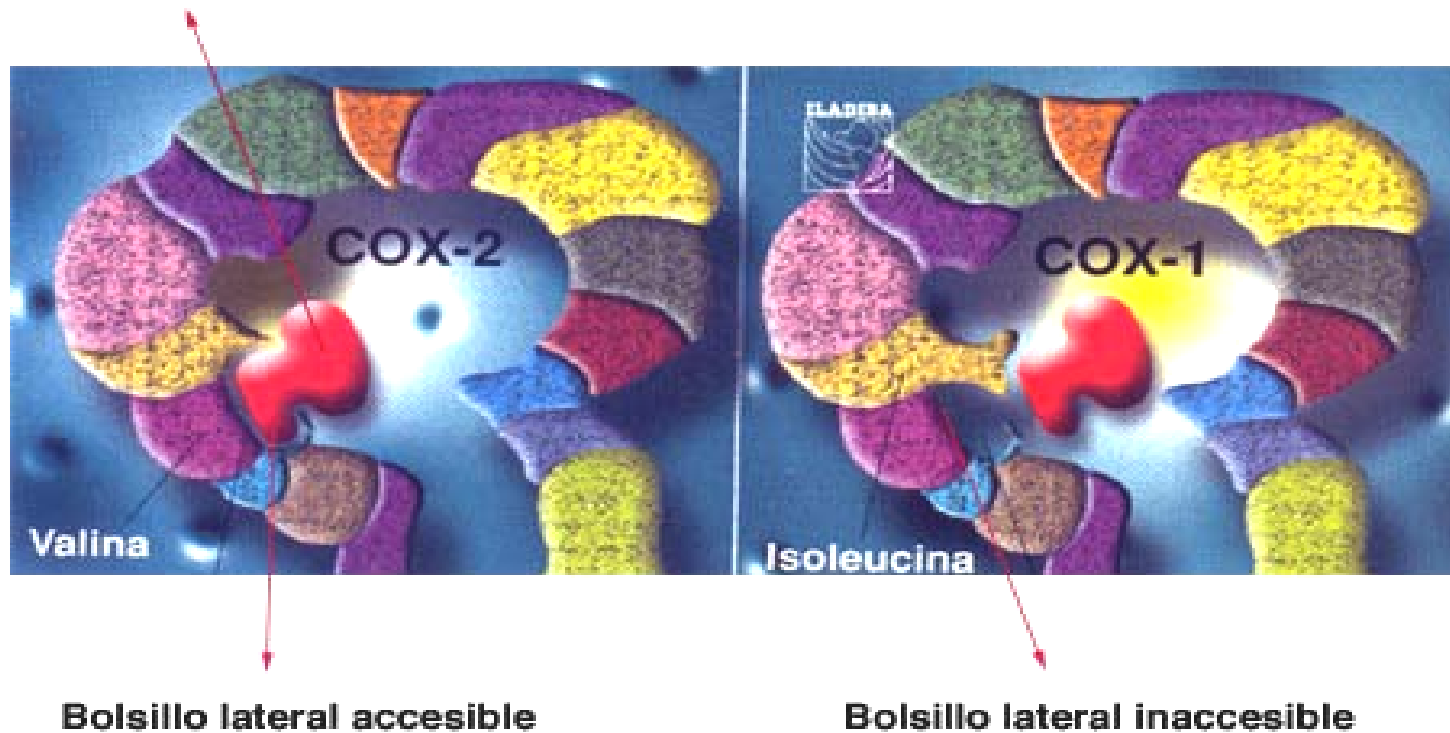
* Figura # 4. Síntesis de las prostaglandinas a partir de los fosfolípidos de la membrana y el ácido araquidónico, con la participación de las ciclooxygenas COX-1 y COX-2.³¹



2

♣ Figura #5. Mecanismo de acción de los AINES.¹⁴

Medicamento COX-2 específico



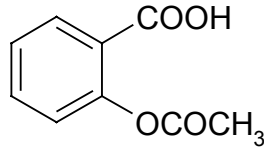
3

♣ Figura # 6. Estructuras de las isoenzimas COX-1 y COX-2, representación del aminoácido en la posición 523, en el caso de la COX-2 es ocupado por valina mientras que en COX-1 se encuentra la isoleucina, impidiendo el alojamiento de los fármacos.³¹

53

1.5.3 DESCRIPCION FARMACOLOGICA POR GRUPOS

❖ SALICILATOS.



AC. ACETILSALICILICO

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Dentro de este grupo se encuentran el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y el diflunisal, teniendo como representante de este grupo al primero.

El ácido acetilsalicílico acetila irreversiblemente a la ciclooxigenasa; sin embargo se metaboliza con rapidez en ácido salicílico, el cual inhibe *in vitro* débilmente la producción de prostaglandinas. *In vivo*, la acción analgésica del AAS es superior a la del salicilato sódico, pero la actividad antiinflamatoria de ambos es parecida. La comprobación de que el salicilato *in vivo*, a dosis antiinflamatorias, inhibe la producción de prostaglandinas sugiere que su acción sea mediada por un metabolito activo. El mecanismo de acción que sigue este grupo al igual que el resto de los AINES se detalló anteriormente.¹²

Los salicilatos ingeridos se absorben con mayor rapidez, en parte en el estómago, pero en su mayor parte lo hacen en la porción superior del intestino delgado. La rapidez de la absorción depende de muchos factores, en particular la velocidad de desintegración y disolución de tabletas, el pH de las superficies mucosas y el tiempo de vaciamiento gástrico, la presencia de alimento retrasa la absorción de salicilatos.

La absorción de salicilatos por el recto suele ser más lenta después de ingerirlos y es incompleta y no fiable; por tal razón no es conveniente la aplicación rectal si se necesitan grandes concentraciones plasmáticas de estos fármacos. El ácido salicílico se absorbe en forma rápida en la piel intacta, en particular si se aplican pomadas grasas.

Una vez absorbidos los salicilatos se distribuyen en todos los tejidos corporales y líquidos transcelulares, por procesos pasivos que dependen del pH. Los compuestos en cuestión son transportados activamente por un sistema saturable de baja capacidad, por el líquido cefalorraquídeo a través del plexo coroideo. El fármaco cruza fácilmente la barrera placentaria.

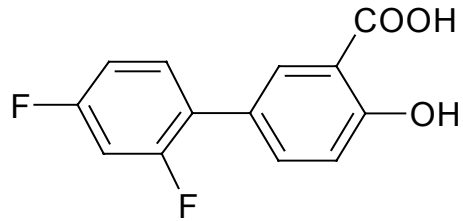
A las concentraciones utilizadas en la clínica, 80 a 90 % del salicilato se liga a proteínas plasmáticas, y en particular albúmina, dicha fracción disminuye conforme aumentan las concentraciones en plasma. Los salicilatos establecen competencia con compuestos por los sitios de unión en proteínas plasmáticas, y entre ellos se hallan tiroxina, triyodotironina, penicilina, fenilhidantoína, sulfipirazona, bilirrubina, ácido úrico y otros antiinflamatorios no esteroideos como naproxeno.^{9,12}

Los salicilatos se biotransforman en muchos tejidos, aunque dicho fenómeno ocurre en estructuras como el retículo endoplásmico y las mitocondrias del hígado. Los tres productos metabólicos principales son el ácido salicílico, el glucurónido de éter o fenólico, y el glucurónido de éster o acilo. Además se oxida una pequeña fracción hasta dar ácido gentísico y ácidos 2,3- dihidroxibenzoico y 2,3,5- trihidroxibenzoico, también se forman ácido gentisúrico que es el conjugado glicínico del ácido gentísico.

Los salicilatos se excretan por la orina en la forma de ácido salicílico libre (10 %), ácido salicílico (75 %), glucurónidos fenólico salicílico (10 %) y acilo (5 %) y

ácido gentísico (menos del 1 %). La excreción renal de salicilatos se intensifica grandemente con alcalinización de la orina.¹⁰

DIFLUNISAL



DIFLUNISAL

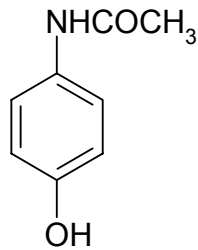
PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Es un derivado del ácido salicílico que inhibe también la síntesis de prostaglandinas siguiendo el mecanismo de acción similar al de los salicilatos, posee muy buena actividad analgésica pero escasa actividad antiinflamatoria y poca o nula actividad antitérmica.

Actúa a nivel periférico y no posee acciones narcóticas, su mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, por lo que podría interferir las acciones de estas sustancias en los tejidos periféricos.

Se absorbe muy bien por vía oral con t_{max} de 1-2 horas, aunque el alimento reduce algo la C_{max} . Se une a proteínas plasmáticas en más del 99 % y aparece en la leche de mujeres que amamantan a su hijo. De la dosis administrada 90% se excreta por la orina en forma de conjugados glucorónidos. A las dosis analgésicas (500 a 750 mg/día) la vida media plasmática varía de 8-12 horas.¹²

❖ PARAAMINOFENOLES



ACETAMINOFEN

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Es un antipirético y analgésico eficaz que ejerce su acción clínica por un mecanismo similar al de los salicilatos. Reduce la fiebre por acción en el centro regulador de la temperatura en el hipotálamo y produce analgesia por elevación del umbral del dolor.¹² A nivel hipotalámico inhibe la síntesis de prostaglandinas, éstas son mediadoras del efecto de los pirógenos endógenos que alteran el termostato del centro regulador provocando fiebre. El hecho de que el acetaminofén no posea actividad antiinflamatoria puede atribuirse a que constituye un inhibidor débil de la ciclooxigenasa en presencia de altas concentraciones de peróxidos que aparecen en lesiones inflamatorias. Este fármaco no inhibe la activación de neutrófilos como lo hacen otros AINES.⁸

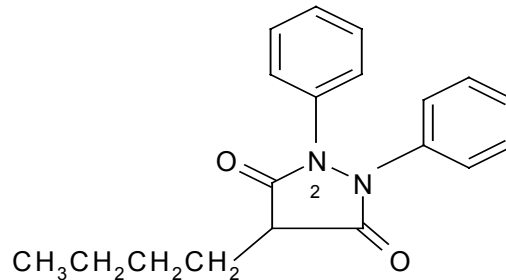
Se absorbe rápidamente en el tubo gastrointestinal y alcanza sus niveles plasmáticos máximos en 30 a 60 minutos, la vida media normal promedio es de una a dos horas, que puede aumentar a cuatro o cinco horas con grandes dosis o en caso de insuficiencia hepática intensa.¹

El fármaco se difunde rápidamente a la mayoría de los tejidos y se concentra rápidamente en el hígado. El volumen de distribución es aproximadamente 1 L/Kg, y menos de 10 % se fija a proteínas del plasma.

El acetaminofén se conjuga en el hígado para formar metabolitos inactivos. Luego de dosis clínicas ordinarias, 54 % se conjuga con ácido glucurónico, 33 % con

ácido sulfúrico, 4 % con cisterna y 5 % con un ácido mercaptúrico. Cerca de 2 a 5 % se elimina en forma inalterada en la orina; el resto se conjuga principalmente a glucurónido o sulfato.¹

❖ PIRAZOLONAS



FENILBUTAZONA

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

La Fenilbutazona, si bien no es un fármaco de primera elección, sí es el más importante desde el punto de vista terapéutico, tiene propiedades antiinflamatorias, antipiréticas, analgésicas y levemente uricosúricas. Su mecanismo de acción es similar al de los salicilatos, detallado con anterioridad.

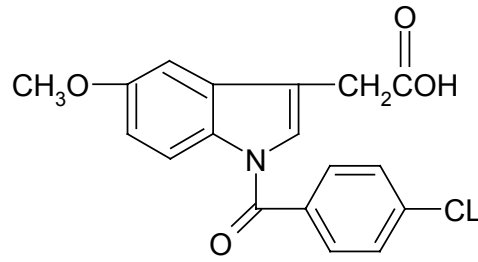
El efecto uricosúrico producido por dosis grandes se debe principalmente a la reabsorción del ácido úrico en los túmulos contorneados proximales.¹

La fenilbutazona se absorbe bien en el tubo digestivo, incluido el recto. A concentraciones plasmáticas terapéuticas, está unida a proteínas plasmáticas en 98 a 99%, exclusivamente a la albúmina. Se une a proteínas en un 98-99 % y pasa a líquido sinovial, donde las concentraciones alcanzan el 55-80 % de las del plasma, atraviesa barrera placentaria y pequeñas cantidades llegan al SNC y a la leche materna, siendo el $t_{1/2}$ de 50 a 60 horas. Se metaboliza en hígado casi en su totalidad por oxidación y conjugación con ácido glucurónico. Uno de sus metabolitos es la oxifenbutazona, con actividad antiinflamatoria y analgésica y otro es la γ -oxifenbutazona, con actividad uricosúrica.

Menos del 1% de la dosis se excreta inalterado con la orina. Ocasiona retención notable de sodio y cloruro que se acompaña de disminución del volumen de orina; puede ocurrir edema.¹⁰

❖ **INDOLES**

INDOMETACINA



INDOMETACINA

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

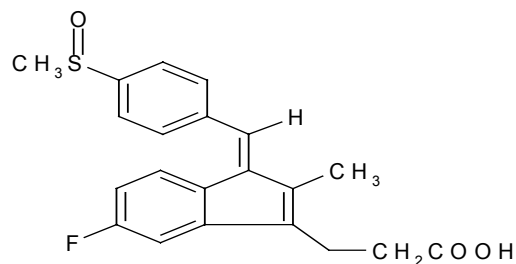
La indometacina posee notables propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, semejantes a las de los salicilatos, el mecanismo de acción es similar al del ácido acetilsalicílico; es uno de los más potentes inhibidores de la ciclooxigenasa que forma prostaglandinas y anula la movilidad de los polimorfonucleares. A semejanza de otros AINES, desacopla la fosforilación oxidativa a concentraciones supratrapéuticas y deprime la biosíntesis de los mucopolisacáridos.⁹

Después de ingerida la indometacina se absorbe en forma rápida y casi completa en vías gastrointestinales, la concentración máxima en plasma se alcanza a las 2 horas en el sujeto en ayuno, pero puede tardar un poco más si el medicamento se ingiere después de las comidas. Por vía rectal la absorción es igualmente rápida, pero la C_{max} es menor.

La Indometacina se liga 90 % a las proteínas plasmáticas y también lo hace en forma extensa a los tejidos, la vida media en plasma es variable, quizá por la recirculación enterohepática, pero es de unas tres horas en promedio.³²

Se metaboliza en hígado y es convertida primordialmente en metabolitos inactivos, incluidos aquellos que se forman por O-desmetilación, conjugación con ácido glucurónico y N-deacilación, algunos de estos metabolitos son detectables en plasma, y los metabolitos libres y conjugados se eliminan por orina, bilis y heces, cerca de 10 a 20 % del fármaco se excreta sin modificaciones en orina, y ello se debe en parte a la secreción tubular.^{8,9}

SULINDAC



SULINDAC

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

El Sulindac guarda relación estructural estrecha con la Indometacina y posee las características clásicas de los AINE y ha presentado menos de la mitad de la potencia de la indometacina, su metabolito sulfuro es muy activo.

Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la ciclooxigenasa impidiendo la síntesis de distintos eicosanoides a partir del ácido araquidónico.⁸

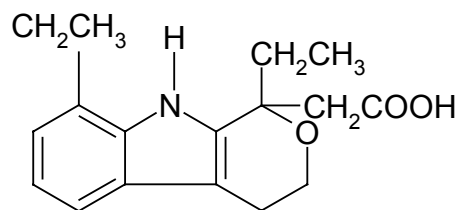
En promedio se absorbe 90 % del fármaco después de ingerido, la concentración máxima del Sulindac en plasma se alcanza en término de una hora, en tanto que las del metabolito sulfuro se detecta en unas dos horas después de la ingestión del producto original.

Presenta dos biotransformaciones mayores además de reacciones de conjugación, es oxidado hasta la forma de sulfona y después reducido de manera reversible a la forma sulfuro este último metabolito es el que constituye la forma activa, aunque los tres compuestos aparecen a concentraciones similares en el plasma humano. La vida media del Sulindac es de 7 horas y la del sulfuro es de 16 horas.^{8,9}

El Sulindac y sus metabolitos pasan por circulación enterohepática extensa y el producto original y sus metabolitos se ligan extensamente a proteínas plasmáticas.

En orina se detectan muy pocos metabolitos sulfuro o conjugados. Los principales componentes que se excretan por dicho líquido son la sulfona y su conjugado, que comprenden en promedio 30 % de una dosis administrada; el sulindac y sus conjugados conforman sólo 20 % aproximadamente. Incluso 25 % de una dosis ingerida puede aparecer en la forma de metabolitos en heces.

ETODOLAC



ETODOLAC

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Es un inhibidor de la ciclooxigenasa, presenta como característica principal, una inhibición más selectiva de COX-2, lo que explica su acción preponderante como antiinflamatorio y potente analgésico, así como la presencia de mínimos efectos colaterales.

Después de ingerido, el etodolac se absorbe con rapidez y en grado suficiente en el tracto gastrointestinal y, en promedio, 99 % de él está ligado a proteínas plasmáticas.⁸

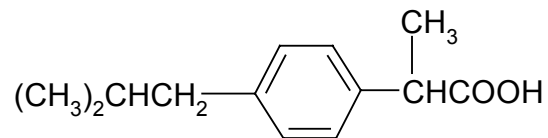
Es oxidado y conjugado en el hígado hasta generar metabolitos menos activos o inactivos que se excretan en gran medida por orina. Se observa una importante circulación enterohepática responsable del mantenimiento de las concentraciones séricas por periodos prolongados en los seres humanos; su vida media en plasma es de unas siete horas.⁹

❖ **DERIVADOS DEL ACIDO FENILPROPIONICO Y DERIVADOS**

Son un grupo relativamente homogéneos por sus características químicas y farmacológicas, todas las sustancias de este grupo modifican la función plaquetaria y prolongan el tiempo de sangrado, poseen propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas.

Se describen en forma individual las características de Ibuprofeno, Naproxeno, Fenoprofeno, Ketoprofeno y Flurbiprofeno.

IBUPROFENO



IBUPROFENO

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

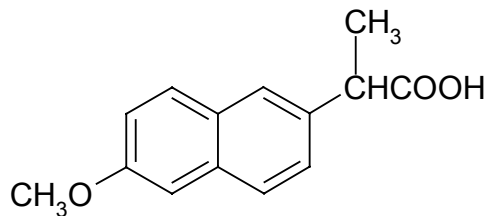
Su mecanismo de acción es similar al del ácido acetilsalicílico y otros agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibiendo la síntesis de prostaglandinas.

Después de ingerido, el ibuprofeno se absorbe con rapidez, y en término de una a dos horas se advierten sus concentraciones máximas en plasma. La vida media en plasma es de una a dos horas.^{9,32}

Se liga ampliamente a proteínas plasmáticas (99 %), pero ocupa sólo una fracción de los sitios totales de unión de ellas al fármaco en las cifras habituales, pasa lentamente a los espacios sinoviales y puede permanecer en ellos por más tiempo.

Se metaboliza en hígado por hidroxilación y conjugación, siendo luego eliminado por vía renal en forma de metabolitos y sus conjugados. Los principales metabolitos son un compuesto hidroxilado y otro carboxilado.⁹

NAPROXENO



NAPROXENO

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Es un efectivo inhibidor de la ciclooxygenasa responsable de la biosíntesis de la prostaglandina siguiendo el mecanismo de acción similar al de los salicilatos.

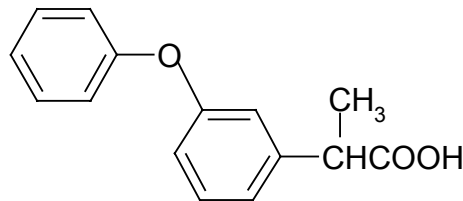
Después de ingerido, el naproxeno se absorbe en su totalidad. La rapidez de absorción pero no la magnitud de ella es influida por los alimentos en estómago. Las concentraciones máximas en plasma se obtienen en término de dos a cuatro horas.^{9,32}

La absorción puede acelerarse por el suministro concomitante de bicarbonato de sodio o reducirse por el consumo de óxido de magnesio o hidróxido de aluminio, también se absorbe por vía rectal, pero las concentraciones máximas en plasma se logran con mayor lentitud. La vida media de este compuesto en plasma es de unas 14 horas.³²

Se liga en una forma casi total (99 %) a las proteínas plasmáticas después del consumo de dosis terapéuticas normales. El fármaco cruza la placenta y aparece en la leche materna, aproximadamente a razón de 1 % de la concentración plasmática de la madre.³²

Aproximadamente el 95 % de una dosis se excreta por orina, principalmente como conjugados de naproxeno y su metabolito inactivo 6-desmetilnaproxeno.

FENOPROFENO



FENOPROFENO

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

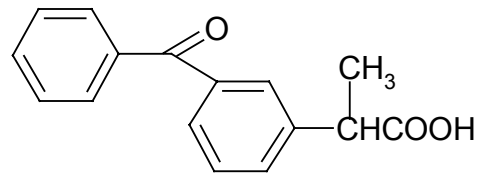
Al igual que el resto de los AINES su mecanismo de acción es a través de la inhibición de la ciclooxigenasa impidiendo la síntesis de los eicosanoides a partir del ácido araquidónico.⁹

El fenopropeno ingerido se absorbe con rapidez a través del tubo digestivo pero de manera incompleta (85 %). La presencia de alimento en el estómago retarda la absorción y disminuye las concentraciones máximas en plasma, mismas que se

alcanzan casi siempre en término de dos horas. La administración concomitante de antiácidos no altera las concentraciones logradas.

Una vez absorbido, el fenoprofeno se liga casi en forma total (99 %) a la albúmina plasmática. La vida media del fenoprofeno en plasma es de casi tres horas. El producto es metabolizado en forma extensa (>90%) y excretado casi completamente por orina en forma de glucuróridos de fenoprofeno y fenoprofeno hidroxilado, el fenoprofeno difunde a leche materna en cantidades pequeñas.⁹

KETOPROFENO



KETOPROFENO

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

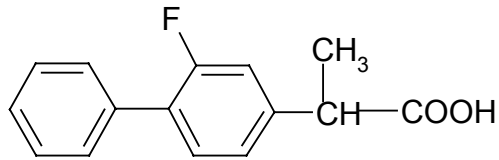
Su mecanismo de acción es similar al de los salicilatos, inhibiendo la ciclooxigenasa y la síntesis de prostaglandinas.

Después de ingerido, la absorción se lleva a cabo a partir del duodeno en forma rápida y en término de una a dos horas se alcanzan concentraciones máximas en plasma; la presencia de alimentos disminuye la rapidez de la absorción, pero no su magnitud.^{8,9}

Se distribuye en todos los tejidos incluyendo el sistema musculoesquelético y preferentemente en el líquido sinovial sin riesgo de acumulación.

El producto se liga ampliamente a proteínas plasmáticas (99%) y su vida media en plasma es de unas dos horas. Este fármaco se conjuga con ácido glucurónico en hígado, y el conjugado se excreta por orina.⁹

FLURBIPROFENO



FLURBIPROFENO

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Su mecanismo de acción al igual que los demás integrantes de este grupo es similar al del ácido acetilsalicílico, explicado con anterioridad.

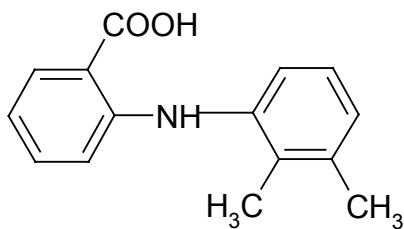
Después de ingerido se absorbe adecuadamente en el tubo digestivo, se une a proteínas plasmáticas y en término de una a dos horas se logran concentraciones en plasma. El flurbiprofeno es metabolizado de manera extensa por hidroxilación y conjugación hepáticas; su vida media en plasma es de unas seis horas, se excreta por orina. Pasa a leche materna en cantidades pequeñas.⁹

❖ **ACIDOS ANTRANILICOS**

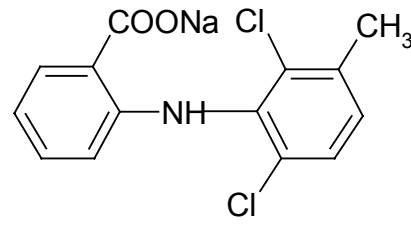
Constituyen una familia de antiinflamatorios no esteroides, derivados del ácido N-fenilntranílico, incluyen ácidos mefenámico, meclofenámico, flufenámico, tolfenámico y etofenámico.

La actividad biológica de este grupo de compuestos se identificó en el decenio de 1950, pero hacia esa fecha los fenamatos no tuvieron aceptación clínica amplia. En terapéutica, no muestran ventajas netas con respecto a otros antiinflamatorios no esteroides y a menudo causan efectos colaterales como diarrea.¹²

El ácido mefenámico y el meclofenámico son ácidos fenilntranílicos con N-sustituciones. Sus estructuras son:



AC. MEFENAMICO



AC. MECLOFENAMICO

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Los efectos antiinflamatorios de estos fármacos resultan de una inhibición periférica de la síntesis de prostaglandinas producida por la inhibición de la ciclooxigenasa. Las prostaglandinas sensibilizan los receptores del dolor y su inhibición es la responsable de los efectos analgésicos de los ácidos mefenámico y meclofenámico. A diferencia de otros fármacos antiinflamatorios, estos ácidos antagonizan los efectos de las prostaglandinas pre-existentes mediante una competición en los lugares de fijación de las mismas. Esto también puede contribuir a los efectos analgésicos de los fármacos. La antipirésis se debe a una acción central sobre el hipotálamo que ocasiona una dilatación periférica. Esto resulta en un aumento del flujo sanguíneo periférico con la subsiguiente pérdida de calor. Como consecuencia de la inhibición de las prostaglandinas, los ácidos mefenámico y meclofenámico producen una reducción de la citoprotección gastrointestinal y una cierta inhibición de la agregación plaquetaria.⁹

Los fenamatos poseen propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas. En métodos para evaluar la analgesia, el ácido mefenámico fue el único fenamato que poseyó acciones en los sistemas nervioso central y periférico.

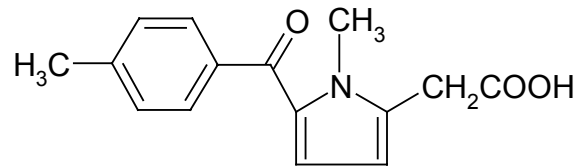
Para los dos fármacos la absorción por el tracto gastrointestinal es rápida y completa con unas concentraciones máximas que se obtienen entre las 2 y 4 horas. Sin embargo el alimento disminuye esta absorción en un 26% produciéndose las concentraciones plasmáticas máximas a las 3-4 horas. No se conoce completamente como estos productos se distribuyen en el organismo aunque se sabe que se unen extensamente a las proteínas del plasma, no se sabe si cruzan la placenta aunque sí se sabe que aparecen en la leche materna en pequeñas cantidades.

El metabolismo hepático tiene lugar sobre todo mediante oxidación, tanto el ácido mefenámico como el meclofenámico son metabolizados a sus derivados 3'-hidroximetil y 3'-carboximetilados. Seguidamente se forman glucurónidos. La semivida de eliminación para ambos es de 2 horas. El fármaco y sus metabolitos se excretan sobre todo en la orina (70%) y un 20-30% se elimina en las heces, probablemente mediante una excreción biliar.⁹

❖ **DERIVADOS DEL ACIDO PIRROLACETICO Y DEL ACIDO FENILACETICO**

El tolmetín y el ketorolaco son derivados estructuralmente similares de ácido acético heteroarílico con distintas características farmacológicas. El diclofenaco es un derivado del ácido fenilacético creado específicamente como antiinflamatorio.

TOLMETIN



TOLMETIN

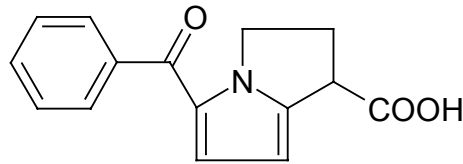
PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

El Tolmetín es un antiinflamatorio eficaz que también posee efectos antipiréticos y analgésicos.⁹

Después de ingerido se absorbe con rapidez y en forma completa. En término de 20 a 60 minutos después de su ingestión, se alcanzan concentraciones máximas y la vida media en plasma es de unas cinco horas. La acumulación del fármaco en líquido sinovial comienza en término de dos horas y persiste incluso ocho horas después de consumir una sola dosis.

Después de absorbido se liga ampliamente (99 %) a proteínas plasmáticas. Es posible recuperar casi todo el fármaco en orina después de 24 horas; parte de él se encuentra en estado original, pero la fracción mayor se halla conjugada o metabolizada. La transformación metabólica principal incluye oxidación del grupo parametil para generar ácido carboxílico.⁹

KETOROLACO



KETOROLACO

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

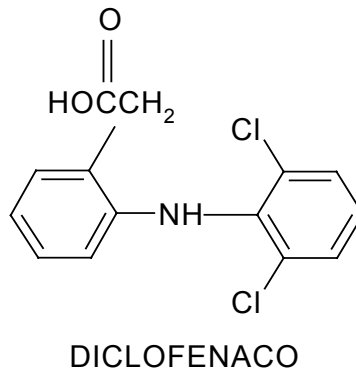
Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la ciclooxigenasa y, por consiguiente, de la síntesis de las prostaglandinas.²⁶

Es un potente analgésico con actividad antipirética y antiinflamatoria, pero en cuantificaciones de inflamación, su actividad analgésica sistémica es mucho mayor que la antiinflamatoria.

Inhibe la agregación plaquetaria y puede incitar la formación de úlceras gástricas. Después de ingestión o aplicación intramuscular, el ketorolaco se absorbe con rapidez y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 30 a 50 minutos. La biodisponibilidad después de ingerido es de 80 % en promedio.

Está unido casi totalmente a las proteínas plasmáticas y se excreta con una vida media de eliminación de cuatro a seis horas. La excreción por orina comprende 90% aproximadamente del fármaco eliminado, 60 % se excreta sin modificaciones y el resto en la forma de conjugado glucuronidado.²⁶

DICLOFENACO



PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Posee actividades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias. Es un inhibidor de la ciclooxigenasa siguiendo el mecanismo de acción similar al ácido acetilsalicílico, su potencia es sustancialmente mayor que la indometacina, el naproxeno y otros fármacos. Además disminuye las concentraciones intracelulares de ácido araquidónico libre, en leucocitos, tal vez al modificar la liberación o captación de dicho ácido graso.⁸

Después de ingerido el diclofenaco se absorbe en forma rápida y completa, y en plasma se alcanzan concentraciones máximas en término de dos a tres horas. La administración simultánea con los alimentos torna lento el ritmo de absorción, pero no la magnitud de la misma.^{8,9}

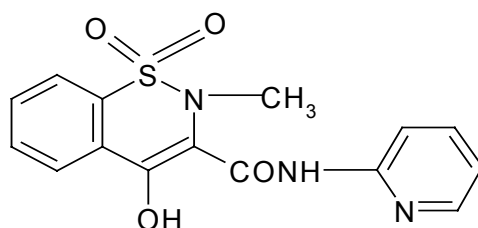
El producto se liga ampliamente a proteínas plasmáticas (99 %) y su vida media en plasma es de una a dos horas. Se acumula en líquido sinovial después de su ingestión, lo cual explica la duración del efecto terapéutico que es considerablemente más larga que su vida media plasmática. El diclofenaco se metaboliza en el hígado por acción de la isozima de la subfamilia CYP2C del citocromo P450 para 4-hidroxiclofenac que es el metabolito principal y otras formas hidroxiladas; después de la glucuronidación y sulfación, los metabolitos se excretan en orina (65 %) y en bilis (35 %).⁹

❖ OXICAM

Son una clase de ácidos ólicos entre los que se encuentran el piroxicam, el meloxicam, el tenoxicam y sudoxicam, sólo haremos referencia a los dos primeros.

Sus propiedades farmacológicas son similares a las de los grupos anteriores, mostrando actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Además de inhibir la ciclooxigenasa y por ende la síntesis de prostaglandinas, modifican la actividad de los neutrófilos, incluida su capacidad de producir aniones superóxido.

PIROXICAM



PIROXICAM

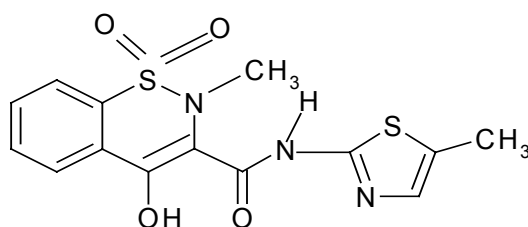
PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Aunque su mecanismo de acción no se conoce con certeza; estudios hechos tanto *in vitro* como *in vivo*, han demostrado que inhibe la síntesis de prostaglandinas, mediante la inhibición de la enzima ciclooxigenasa.

Después de ingerido, el piroxicam se absorbe completamente y en término de dos a cuatro horas se logran sus concentraciones máximas en plasma. Los alimentos o los antiácidos no modifican la rapidez ni la magnitud de la absorción. Hay recirculación enterohepática del fármaco y las cifras de la vida media en plasma han sido variables; una concentración media al parecer es de 50 horas.

Después de absorbido, el piroxicam se liga extensamente a proteínas plasmáticas (99 %); en estado de equilibrio dinámico (después de 7 a 12 h) son aproximadamente iguales las concentraciones del fármaco en plasma y en líquido sinovial. Menos del 5 % del producto se excreta por la orina sin modificaciones. La principal transformación metabólica incluye hidroxilación del anillo piridil, mediada por citocromo P450 y su metabolito inactivo y su conjugado glucurónico comprenden 60 %, aproximadamente, del fármaco que se excreta por orina y heces.¹²

MELOXICAM



MELOXICAM

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Es un antiinflamatorio no esteroideo capaz de inhibir la biosíntesis de las prostaglandinas ejerciendo actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética.

In vivo el meloxicam inhibe la biosíntesis de las prostaglandinas en forma más intensa en el sitio de la inflamación que en la mucosa gástrica o en el riñón y se ha postulado que tal acción puede estar relacionada con la inhibición selectiva de la COX-2 respecto a la COX-1, característica de la que carecen los AINES no selectivos.^{19,20}

Es absorbido completamente en el tracto gastrointestinal, lo que se refleja en su biodisponibilidad del 89% después de su administración oral. La absorción no se altera por la ingesta de alimentos.

La fijación a proteínas plasmáticas es superior al 99%, en líquido sinovial alcanza aproximadamente 40-50% de las concentraciones plasmáticas totales, su tiempo de vida media es de 20 horas.

Se metaboliza casi completamente en cuatro metabolitos farmacológicamente inactivos, el principal es el 5'-carboximeloxicam, mismo que se forma de la oxidación de un metabolito intermedio, el 5'-hidroximetilmeloxicam, mismo que también es excretado en forma menos extensa. La excreción del meloxicam se realiza predominantemente en forma de metabolitos y sucede en cantidades iguales tanto en heces como en la orina.^{19,20}

❖ INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA COX-2

La ciclooxigenasa (COX) es la enzima que permite iniciar la síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. Fue descubierta en 1975 y en 1991 se descubrieron dos isoformas, que hoy conocemos como ciclooxigenasa-1 (COX-1) y ciclooxigenasa -2 (COX-2).²³

La COX-1 es la forma constitutiva, se encuentra en casi todos los tejidos y células del organismo, pero especialmente en los monocitos, macrófagos, plaquetas, estómago, riñón.¹⁶

Las prostaglandinas (PG) sintetizadas por acción de la COX-1 ejercen un papel fisiológico en procesos como citoprotección de la mucosa gastroduodenal, la homeostasis renal en situaciones de flujo comprometido, la regulación del tono vascular, función uterina, implantación embrionaria y el parto, la regulación de la temperatura y el ciclo sueño-vigilia.²⁵

La COX-2 es la forma inducible, se localiza a nivel celular, en la membrana nuclear y el retículo endoplásmico y en forma constitutiva en la mácula densa del riñón, los folículos ováricos en desarrollo y en determinadas zonas del cerebro y la médula espinal.

La localización perinuclear de COX-2 sugiere que ésta podría desempeñar un papel activo en procesos de crecimiento celular y apoptosis. Interviene básicamente en la producción de PG inflamatorias y, por eso, los estímulos para la inducción de las mismas suelen ser mediadores inflamatorios, tales como el lipopolisacárido bacteriano (LPS), la interleucina-1 (IL-1), IL-2 y el factor de necrosis tumoral (TNF), mientras que las citocinas antiinflamatorias como la IL-4, IL-10 o la IL-13 y los glucocorticoides disminuyen su expresión.^{18,25}

Los AINE clásicos inhiben de forma indiscriminada las dos isoformas de la COX, con lo que aunque consiguen eficacia antiinflamatoria por inhibir la COX-2 también originan importantes problemas de seguridad (por afectar la COX-1) fundamentalmente a nivel digestivo y renal. De ahí que la investigación terapéutica se haya dirigido en los últimos años, dentro del campo de los AINE, hacia la consecución de nuevos fármacos con acción antiprostaglandina y antiinflamatoria, a través de una inhibición específica de la COX-2.²⁴

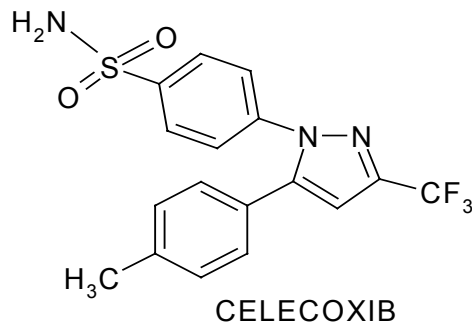
Existen dos formas de inhibir la COX y de disminuir la síntesis de prostaglandinas: bloquear la expresión sobrerregulada del ARN mensajero de la COX (síntesis de novo) o actuar directamente sobre su capacidad enzimática una vez que ya ha sido sintetizada. Éste último ha sido el mecanismo elegido.²⁵

El conocimiento de la estructura tridimensional y de los lugares de unión al sustrato (ác. Araquidónico) de las dos isoformas de la COX ha permitido desarrollar compuestos que se comportan como inhibidores altamente específicos de la COX-2 sin afectar a la actividad de la COX-1.

Una primera generación de AINE inhibidores preferenciales de la COX-2 fue incorporada a la práctica médica a finales de los años 90, incluyendo fármacos (nimesulida, meloxicam, etodolaco) que poseían actividad antiinflamatoria, con menor incidencia de efectos secundarios sobre el tubo digestivo. Posteriormente la investigación terapéutica está permitiendo la introducción de un nuevo grupo de

sustancia genéricamente designada como familia de los “coxib” (de “cox-inhibition”). Que se comportan como inhibidores específicos de la COX-2.²⁵

CELECOXIB



PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

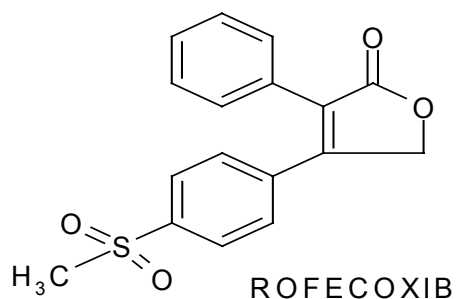
El Celecoxib, aprobado por la FDA en diciembre de 1998, está indicado para el alivio de los signos y síntomas de la OA y AR en los adultos. Aún se desconoce la seguridad y eficacia en los niños menores de 18 años.¹⁷

Es miembro de una nueva clase de agentes (coxibs) que actúa por medio de un mecanismo diferente a los conocidos, inhibe específicamente a la ciclooxigenasa-2.

Actúa como un agente antiinflamatorio, analgésico y antipirético, bloqueando la producción de prostanoïdes inflamatorios, por medio de la inhibición de la COX-2. Se absorbe bien por vía oral, pero la administración con alimentos retarda la absorción, se metaboliza en el hígado por medio de hidroxilación, oxidación y glucuronidación por la vía del citocromo P450 y se elimina por medio del metabolismo hepático, menos del 1% de la dosis se excreta sin cambios por la orina, después de la administración de dosis múltiples, la vida media de eliminación es de 8-12 horas.

Los estudios preclínicos indican que el fármaco atraviesa la barrera hematoencefálica.²⁷

ROFECOXIB



PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Aprobado por la FDA en mayo de 1999, indicado para aliviar los signos y síntomas de la OA y para tratar el dolor agudo en los adultos.²⁵

Es un miembro de una nueva clase de medicamentos llamados coxibs, es un potente inhibidor de la ciclooxigenasa-2 y de la síntesis de prostanoides mediadores del dolor, la inflamación y la fiebre.

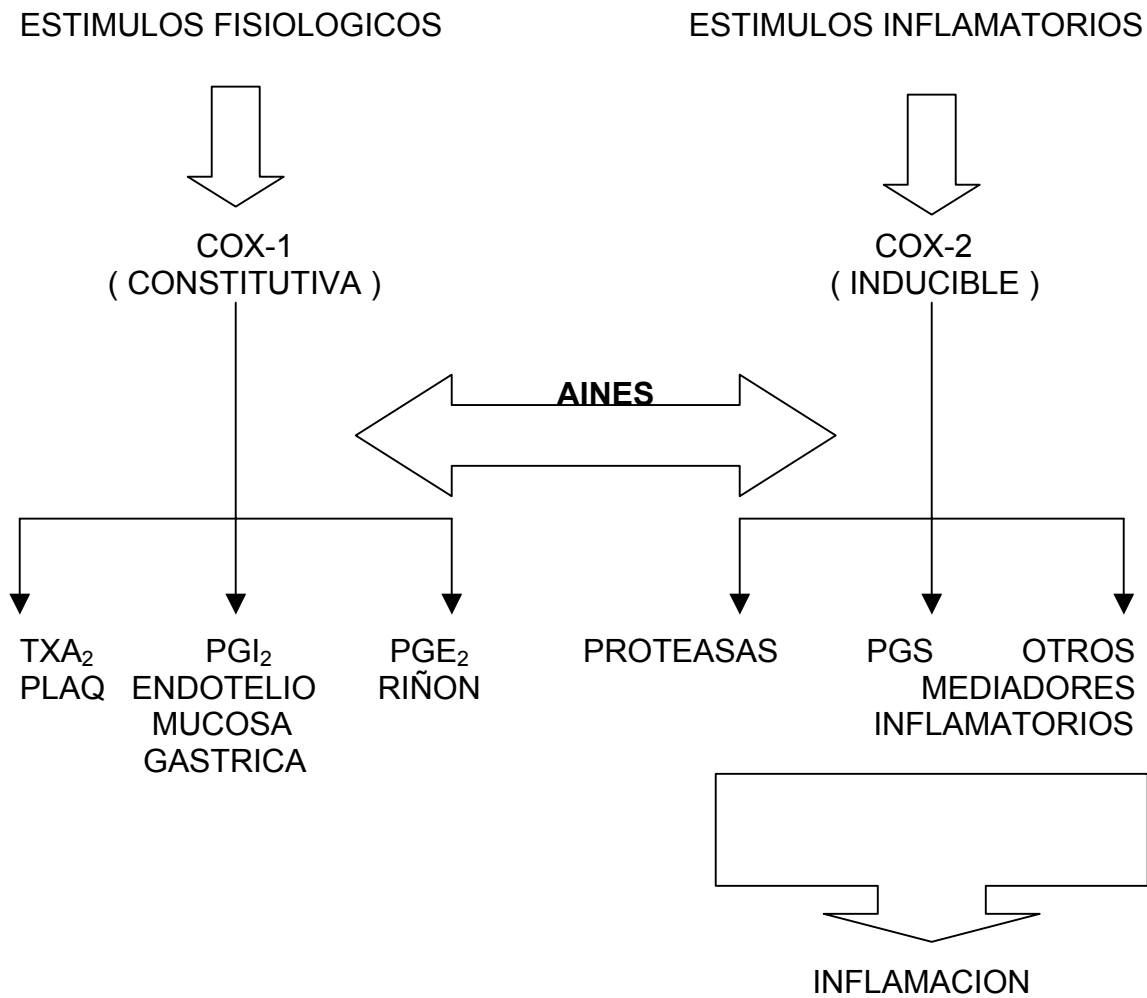
Se absorbe bien por vía oral y tiene una biodisponibilidad del 93 %, la absorción no se ve interferida por la comida o por la ingesta de antiácidos.

Aproximadamente el 85% del rofecoxib se une a proteínas plasmáticas, pasa a través de la placenta en ratas y conejas, y a través de la barrera hematoencefálica en las ratas.

Es metabolizado extensamente en el hígado. La vía metabólica principal es la reducción a hidroxiácidos que no demuestran tener actividad detectable como inhibidores de la COX.²⁵

El rofecoxib se elimina casi exclusivamente por transformación metabólica y excreción renal.²⁷

Figura # 7. Acciones de COX-1 y COX-2.¹⁶



♣ Se conocen 2 Isoformas de la COX: La COX-1 o Isoforma constitutiva, presente en casi todos los tejidos, aunque su expresión está aumentada en el tracto gastrointestinal, riñón, células endoteliales y plaquetas. Y la COX-2 o Isoforma inducida que puede ser expresada por cualquier célula o tejido como respuesta a citocinas proinflamatorias, promotores tumorales o factores de crecimiento, en 1990 que se identificó esta Isoforma se especuló que los efectos antiinflamatorios de los AINE provendrían de la inhibición de COX-2, mientras que sus efectos indeseables, como el gastrolesivo, tendrían su origen en la inhibición de la enzima constitutiva COX-1.²⁷

1.5.4 REACCIONES ADVERSAS E INTERACCIONES FARMACOLOGICAS.

Los principales efectos indeseables por el consumo prolongado de los Analgésicos Antiinflamatorios no Esteroideos se resumen en los siguientes puntos y se detalla cada uno de ellos en el ANEXO N.1

1. Trastornos gastrointestinales.
2. Trastornos nerviosos.
3. Trastornos electrolíticos y del equilibrio ácido-básico.
4. Trastornos cutáneos.
5. Trastornos sanguíneos.
6. Reacciones alérgicas.

En el cuadro # 1 se resumen las principales interacciones farmacológicas de los AINES con diversos fármacos, describiéndose con más detalle en el ANEXO N.6

Cuadro # 1 INTERACCIONES FARMACOLOGICAS DE LOS AINES.²⁷

AINES	COMBINADO CON	EFEECTO
TODOS	ANTICOAGULANTES	↑ EFECTO ANTICOAGULANTE
PROBABLEMENTE TODOS EXCEPTO SULINDACO Y ASPIRINA	LITIO	↑ Cp DE LITIO, DISMINUYE SU DEPURACIÓN RENAL Y SE PRODUCE INTOXICACIÓN POR LITIO
TODOS	HIPOGLICEMIANTE ORALES	↑ EFECTO HIPOGLICEMIANTE
FENILBUTAZONA	FENITOINA	↑ Cp DE FENITOINA
TODOS	METOTREXATO	↓ DISMINUYE EXCRECION, ↑ TOXICIDAD DEL METOTREXATO
TODOS	DIGOXINA	↑ Cp DE DIGOXINA
TODOS	CICLOSPORINA	↑ RIESGO DE NEFROTOXICIDAD
TODOS	DIURETICOS	↑ RIESGO DE NEFROTOXICIDAD, ANTAGONISMO DEL EFECTO DIURÉTICO
TODOS	ANTIHIPERTENSIVOS	ANTAGONISMO DEL EFECTO ANTIHIPERTENSIVO
TODOS	INHIBIDORES DE LA ECA	MAYOR RIESGO DE INSUFICIENCIA RENAL Y DE HIPERCALEMIA

1.6 FARMACOCINETICA DEL NIÑO

La población pediátrica ha sido considerada como “huérfana terapéutica”. Hablar de terapéutica pediátrica implica enfrentar serios problemas referentes a la prescripción, administración y conservación de los medicamentos.²

Nos encontramos con una población no uniforme que evoluciona en forma constante y para la cual no se dispone de información suficiente sobre utilización de fármacos, así como la falta de formas farmacéuticas adecuadas que permitan administrar los medicamentos fácilmente.

La necesidad de poder establecer terapias seguras y eficaces ha incrementado el desarrollo de la farmacoterapéutica y de la farmacocinética pediátrica.²

La farmacocinética refiere matemáticamente la disponibilidad de un fármaco a partir de sus procesos de absorción, distribución, almacenamiento, biotransformación y eliminación en el cuerpo, expresándose como la relación en función del tiempo entre dosis administrada y concentración plasmática.¹⁵

La farmacodinamia estudia la relación entre concentración plasmática y efecto farmacológico, y en el caso de los analgésicos, y sedantes, la relación entre nivel sérico, grado de analgesia y efectos adversos. La farmacodinamia se centrará en la acción analgésica o sedante, efectos adversos, dosificación, tipo de analgésico o sedante a utilizar y vía de administración¹⁵.

Para facilitar el desarrollo de estos estudios y la interpretación de los resultados, la población pediátrica se ha dividido en subgrupos según la edad: neonato de término (menor de 28 días), prematuro (menor de 38 semanas de gestación), lactante (1 a 24 meses), preescolar (hasta los 6 años), escolar (entre los 6 y 10 años) y adolescente (hasta los 16 años).²

❖ *Factores que alteran la disposición de los medicamentos en niños*

En el neonato y en el lactante pequeño, hay importantes variaciones farmacocinéticas que implican mayor rapidez de acción, efecto más intenso y menor tolerancia a los analgésicos y sedantes .¹⁵

● Absorción

La absorción gastrointestinal es un proceso complejo, regulado por múltiples factores, los cuales están relacionados con el grado de maduración y desarrollo del niño. Los factores más importantes a considerar son el grado de acidez gástrica, la motilidad gástrica e intestinal, la velocidad de vaciamiento gástrico; los cuales ejercen una influencia mayor sobre la absorción de los medicamentos del neonato, la difusión pasiva pH-dependiente, la maduración de la membrana intestinal, la función biliar, la flora bacteriana y la actividad enzimática².

Al nacimiento, el contenido gástrico presenta un pH cercano a la neutralidad, lo cual se cree, permitirá la destrucción de las bacterias procedentes del líquido amniótico contaminado ingerido por el útero o durante el parto. El pH cae bruscamente a las 12 horas de vida, manteniéndose en valores entre 1.5 y 3.0 durante 24 a 48 horas. Este periodo de acidez no se observa en el prematuro debido a la inmadurez en el mecanismo de secreción. Posteriormente se observa un periodo de aclorhidria, que se mantiene aproximadamente 10 días, resolviéndose gradualmente. Los valores normales similares a los de un adulto sólo se alcanzan al año de vida.²

En el neonato, la velocidad de vaciamiento gástrico es variable y lenta (6 y 8 horas), alcanzando valores similares a los del adulto alrededor de los siete meses de vida. Aquellos medicamentos que se absorben en el estómago permanecen más tiempo en él, aumentando su absorción y posiblemente su efecto terapéutico.

El tiempo de vaciado se acerca a los valores de los adultos en los 6-8 primeros meses de vida.²³

Se ha observado que la dieta puede alterar la velocidad de vaciamiento gástrico. La leche materna y los alimentos de bajo contenido calórico aceleran el vaciamiento, mientras que los alimentos ricos en ácidos grasos de cadena larga lo retardan.

La motilidad gastrointestinal es variable, pudiendo también ser alterada por la dieta. Por otra parte la inmadurez de la membrana intestinal permite la absorción de fármacos que en condiciones normales no se absorben por esta vía, como los aminoglucósidos.

La colonización del tracto gastrointestinal por la flora bacteriana es variable y depende de la edad gestacional, del tipo de alimentación y de la terapia que puede recibir el niño, especialmente los antibióticos que la eliminan. Los cambios en la flora, especialmente en el neonato, alteran las reacciones de hidrólisis de medicamentos conjugados que son excretados por la bilis.^{13,15}

En los niños, especialmente en el recién nacido, la absorción de medicamentos administrados por vía intramuscular es lenta y errática, debido a la inestabilidad motora periférica, las variaciones en el flujo a los distintos músculos, la contracción muscular disminuida y la menor proporción de masa muscular y grasa subcutánea que presentan con relación a niños mayores o a un adulto. No existe una regla fija con respecto a la absorción de medicamentos por esta vía.²³

La absorción percutánea está directamente relacionada con el grado de hidratación de la piel e inversamente relacionada con el grosor del estrato córneo. En el prematuro, en el recién nacido de término y en el lactante, la absorción por esta vía está aumentada, se asocia a la aparición frecuente de efectos tóxicos.²

- Distribución

La distribución de medicamentos en el organismo es un proceso complejo que se modifica paralelamente a los cambios en la composición corporal del niño durante el crecimiento.

En el neonato el contenido de agua corporal es muy alto, fluctuando entre 75 % para un recién nacido de término y 90 % para un prematuro. Este porcentaje disminuye paulatinamente en el transcurso del primer año de vida, alcanzando valores similares a un adulto (55 %) en la adolescencia. El mayor contenido de agua corporal es a expensas del agua extracelular que oscila entre 40 y 50 % en el neonato, mientras que el contenido de agua intracelular se mantiene prácticamente constante (35 %) ^{2,13}.

En los prematuros, el contenido de grasa corporal varía entre 1 y 3 % del peso corporal total, mientras que en los recién nacidos a término este porcentaje se eleva a 16 %, llegando a 23 % al primer año de vida.

El contenido de grasa tiende a aumentar entre los cinco y los diez años de edad, para luego disminuir en los hombres hasta los 17 años. En las mujeres, en cambio, aumenta durante la pubertad. Las variaciones observadas en el contenido de grasa corporal afectan a la distribución de los fármacos liposolubles.

La unión de los medicamentos a las proteínas plasmáticas afecta directamente a la distribución y eliminación de ellos. En los niños, esta unión se ve disminuida, aumentando la fracción libre del fármaco y, por ende, la respuesta farmacológica. Esto explicaría los efectos adversos de algunos medicamentos cuando son administrados a neonatos y lactantes. El menor grado de unión a las proteínas plasmáticas observado en esta población es la consecuencia de diversos factores: una concentración total de proteínas disminuida (53 g/L en el prematuro); la albúmina presente es principalmente aquella de origen fetal, la cual tiene una

menor afinidad con los medicamentos, especialmente los de carácter ácido; un pH sanguíneo disminuido y la presencia de sustancias endógenas como la bilirrubina y los ácidos grasos libres, que compiten con los medicamentos por sus sitios de unión.^{2,13}

La inmadurez de la Barrera Hemato Encefálica (BHE) facilita el paso al SNC de analgésicos y sedantes, potenciando un efecto más rápido y potente.¹⁵

- Metabolismo

La velocidad general de eliminación de un fármaco se describe mediante el parámetro farmacocinético conocido como aclaramiento (Cl) o aclaramiento corporal. El aclaramiento corporal es la suma de todos los mecanismos de aclaramiento que intervienen en la eliminación de este compuesto del organismo.²³

El aclaramiento de un fármaco refleja la cantidad de éste que se elimina del organismo por unidad de tiempo, mientras que el aclaramiento renal refleja la cantidad que eliminan los riñones por unidad de tiempo.

El aclaramiento corporal total es la suma de todos los mecanismos de aclaramiento que actúan sobre un determinado fármaco (el Cl renal, el Cl pulmonar, el Cl hepático).

El aclaramiento corporal de los fármacos depende de los procesos de metabolización y de excreción. Ambos procesos cambian activamente durante el crecimiento y el desarrollo del niño.²³

El principal encargado de metabolizar los fármacos es el hígado, y a pesar de que en el neonato su tamaño es mayor que el normal en relación con su peso corporal total, la mayoría de los sistemas enzimáticos presentan una actividad disminuida, aunque también los riñones, el intestino, los pulmones, las glándulas suprarrenales y la piel pueden biotransformar determinados compuestos, la

biotransformación en complejos más polares e hidrosolubles facilita la eliminación de los fármacos a través de la bilis, los riñones y los pulmones.

En el interior del hepatocito, el metabolismo de los fármacos comprende fundamentalmente dos procesos enzimáticos: la fase I, o de reacciones no sintéticas, y la fase II, o de reacciones sintéticas. Las reacciones de fase I son reacciones de oxidación, reducción, hidrólisis e hidroxilación, mientras que las de la fase II son fundamentalmente reacciones de conjugación con glicina, glucuronato o sulfato, se responsabilizan de la síntesis de compuestos más hidrosolubles, para favorecer su eliminación renal o biliar.²³

Los procesos de conjugación con ácido glucurónico, cisteína y glutatión maduran lentamente, y sólo a las dos semanas de vida comienzan a funcionar, logrando una actividad normal alrededor de los tres años. Esto explica el hecho de que en el neonato se encuentren altas concentraciones de bilirrubina no conjugada y que se observen efectos tóxicos con aquellos medicamentos que se metabolizan principalmente por esta vía.^{2,13}

- Excreción

El riñón es el órgano más importante en el proceso de eliminación de los medicamentos. A pesar de que al nacimiento su tamaño es superior al normal con relación al peso corporal total, es un órgano inmaduro, que sólo alcanza la normalidad de sus funciones entre los seis y doce meses de vida.

La inmaduración de los procesos de filtración glomerular, de secreción y de reabsorción tubular no ocurre en forma paralela, ocasionándose un desequilibrio entre la función glomerular y la función tubular. La inmadurez de la función tubular afecta principalmente al proceso de reabsorción, de manera que hasta los dos años de edad aquellos medicamentos que emplean este proceso para su eliminación presentan un aclaramiento mucho más lento².

El flujo plasmático renal y la velocidad de filtración glomerular también se encuentran disminuidos en el recién nacido, aumentando intensamente durante la primer semana de vida, este aumento se asocia al incremento del gasto cardiaco y a una disminución de la resistencia vascular. Ambos factores favorecen la perfusión renal, observándose valores normales hasta los tres años de vida.

La maduración del sistema renal es más lenta en el prematuro, esto se debe tomar en cuenta al momento de dosificar los medicamentos.³⁰

El pH urinario es más bajo en recién nacidos que en niños mayores o en el adulto. Esto altera la excreción de algunos medicamentos, como el ácido acetilsalicílico, cuya eliminación aumenta bruscamente cuando el pH de la orina es superior a 7.

Todos estos factores deben ser considerados al momento de establecer esquemas terapéuticos en niños, especialmente en neonatos y los prematuros, para lograr el efecto terapéutico deseado, evitando los efectos tóxicos o usos inapropiados de los medicamentos ².

1.6.1 FARMACOCINETICA DE LOS ANALGESICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN NIÑOS.

En general, el comportamiento farmacocinético es muy parecido en todos, y con respecto a la edad, en los mayores de tres meses es ya similar al del adulto. Tras la administración oral se absorben rápidamente por difusión pasiva en estómago e intestino proximal. Al ser ácidos débiles mantienen un estado de ionización en el medio ácido (mucosa gástrica, orina, líquido sinovial y líquido extracelular de los tejidos inflamados), que facilita su difusión a través de las membranas biológicas.¹³

Al penetrar en las células, si el pH es más alto se disocian y pueden quedar atrapados, alcanzando una elevada concentración local. Este efecto ocurre en las células gástricas y puede ser la causa de la toxicidad gastrointestinal de los AINE.

La fracción libre plasmática es pequeña, ya que aproximadamente el 90% del fármaco circula ligado a las proteínas séricas. Como consecuencia, el volumen de distribución y la vida media de distribución son bajos.^{30,33}

En los procesos en que disminuye la albúmina sérica (desnutrición, insuficiencia renal y síndrome nefrótico) o cuando existe competición en la fijación proteica con otros fármacos, la concentración de AINE libre en suero puede ser muy alta, aumentando la incidencia y gravedad de efectos secundarios. La disminución del pH sérico aumenta la concentración plasmática de sustancia libre, ya que disminuye su afinidad proteica, elevando, además, la fracción no ionizada o difusible, si bien este efecto sólo tiene relevancia clínica en las situaciones de intoxicación postsalicilatos. Excepto para el sulindac que en el riñón es sulfurado y transformado en sustancia activa, para el resto de los AINE el metabolismo es fundamentalmente hepático mediante conjugación, generando metabolitos inactivos, que se eliminan por el riñón. Aproximadamente el riñón elimina el 10 % en forma activa eludiendo el metabolismo hepático.^{13,28}

Algunos tienen circulación enterohepática (diclofenaco, piroxicam y sulindac). En la insuficiencia hepática crónica solo es aceptable el uso a corto plazo (2-4 días), porque la vida media y la concentración de sustancia activa aumentan mucho. En caso de insuficiencia renal no es necesario ajustar dosis o intervalos excepto con el sulindac ya que el resto se metabolizan en el hígado en productos inactivos.¹⁵

2. METODOLOGIA

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, prospectivo no controlado con pacientes del servicio de pediatría de una clínica de Asistencia Pública del Distrito Federal, a los que se les prescribieron uno o más Analgésicos Antiinflamatorios No Esteroides, en el periodo comprendido de Agosto a Noviembre del 2003.

2.1 PROCEDIMIENTO

1. Se les preguntó a los pacientes y familiares si estaban de acuerdo en participar en el estudio
2. Una vez que aceptaron participar en el estudio, se recopiló información a partir del expediente clínico y/o mediante entrevista directa a la persona encargada del paciente en el momento, los siguientes datos:
 - ♠ Datos personales: nombre, edad, sexo, peso y número telefónico.
 - ♠ Enfermedades padecidas: dentro de las cuales se contaron las diagnosticadas en el pasado (en caso de ser crónicas), así como las más recientes.
 - ♠ Medicamentos prescritos (incluidos aquellos de tratamiento a largo plazo y productos herbolarios): en los que se incluyó nombre, la forma farmacéutica, la dosis y frecuencia para tomarlos.
3. Se realizó el perfil terapéutico (ANEXO 2) de cada paciente. Posteriormente se hizo un seguimiento al paciente, realizando entrevistas (ANEXO 3) por vía telefónica a los padres del paciente, a los tres y cinco días después de haber concluido el tratamiento.

4. Se realizó el análisis del perfil terapéutico así como de las entrevistas realizadas, para determinar la posibilidad de una reacción adversa y/o interacción farmacológica.
5. Se aplicó el algoritmo de Naranjo y cols., (Anexo N.7) para determinar la imputabilidad de eventos adversos, en los casos que posiblemente se pudieron relacionar.

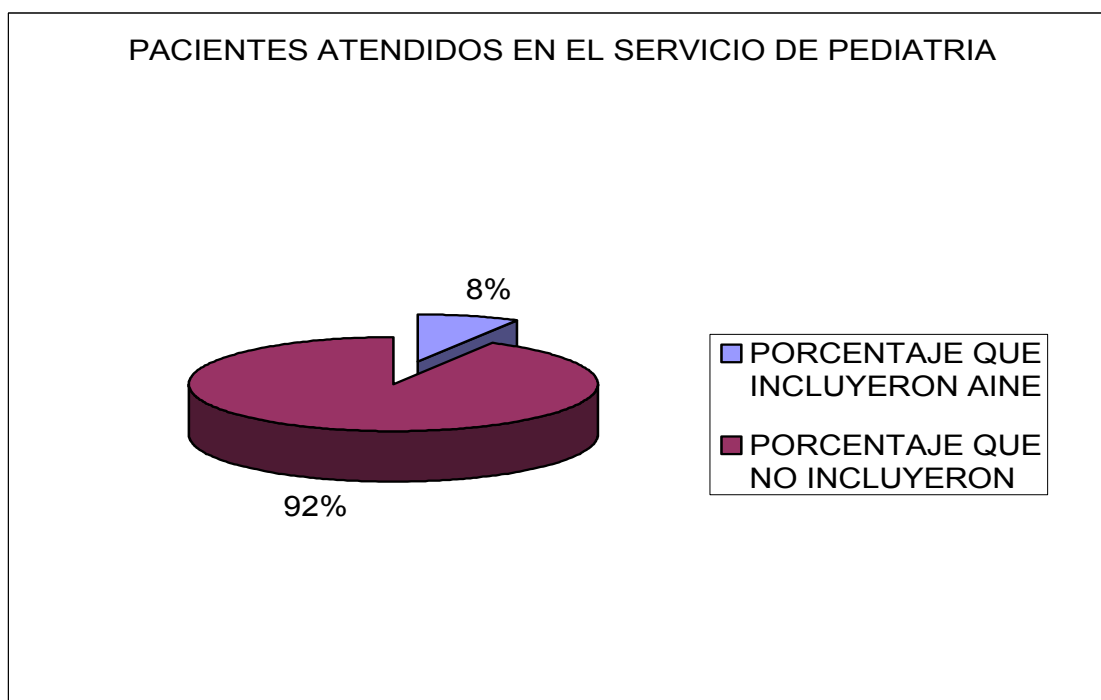
Se detectaron a 54 pacientes que en su tratamiento se incluía por lo menos un AINE, cuyas edades eran desde 4 meses hasta 12 años de edad; pero se descartaron 4 casos debido a que en 3 de éstos los familiares no pudieron seguir comprando el medicamento para terminar el tratamiento y en otro caso no se pudo establecer contacto telefónico para poder realizar las entrevistas y con los datos obtenidos no se pudo establecer la existencia de una reacción adversa.

En el presente estudio se aceptaron 50 casos en que se incluyeron en su tratamiento uno o más Analgésicos Antiinflamatorios No Esteroideos al menos durante tres días como terapia prescrita, pudiéndose recopilar los datos necesarios para determinar la presencia de una reacción adversa y/o interacciones farmacológicas.

3. RESULTADOS

En el periodo de estudio (Agosto a Noviembre 2003), el servicio de Pediatría atendió un total de 644 pacientes de los cuales 590 (92 %) fueron atendidos en diferentes especialidades sin poderles dar un seguimiento de los medicamentos prescritos y 54 (8%) incluyeron en su tratamiento por lo menos un Analgésico Antiinflamatorio No Esteroideo y se pudo hacer el seguimiento ver Figura #8.

Figura #8 Porcentaje de pacientes atendidos en el servicio de Pediatría en el periodo de estudio que incluyeron o no algún Analgésico Antiinflamatorio no Esteroideo.

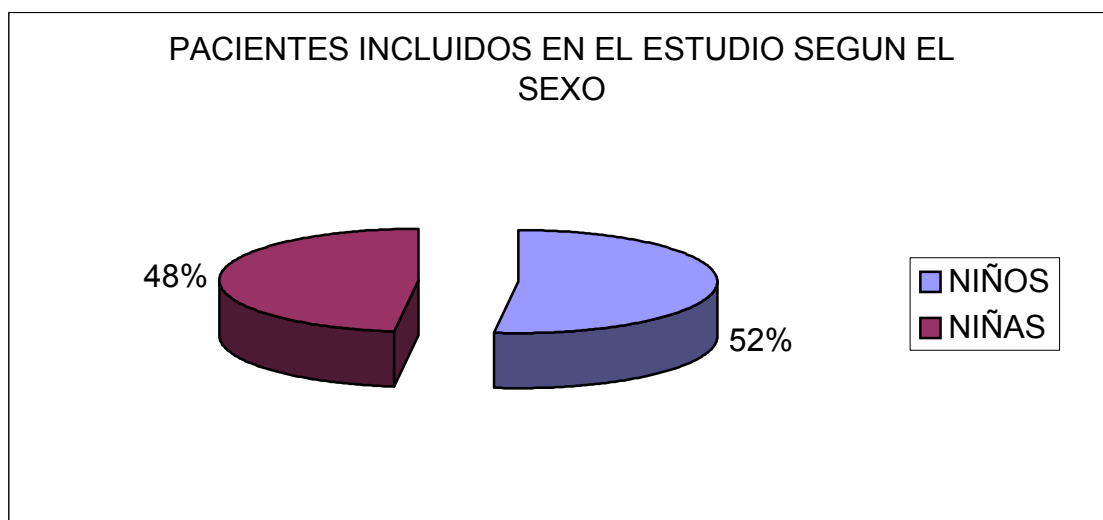


El total de pacientes que se incluyeron dentro del estudio, fue de 50 de los cuales 24 (48%) fueron femeninos y 26 (52%) fueron masculinos, ver Cuadro # 2 y Figura # 9

Cuadro #2. Porcentaje en rango de edades (años) de los pacientes incluidos en el estudio.

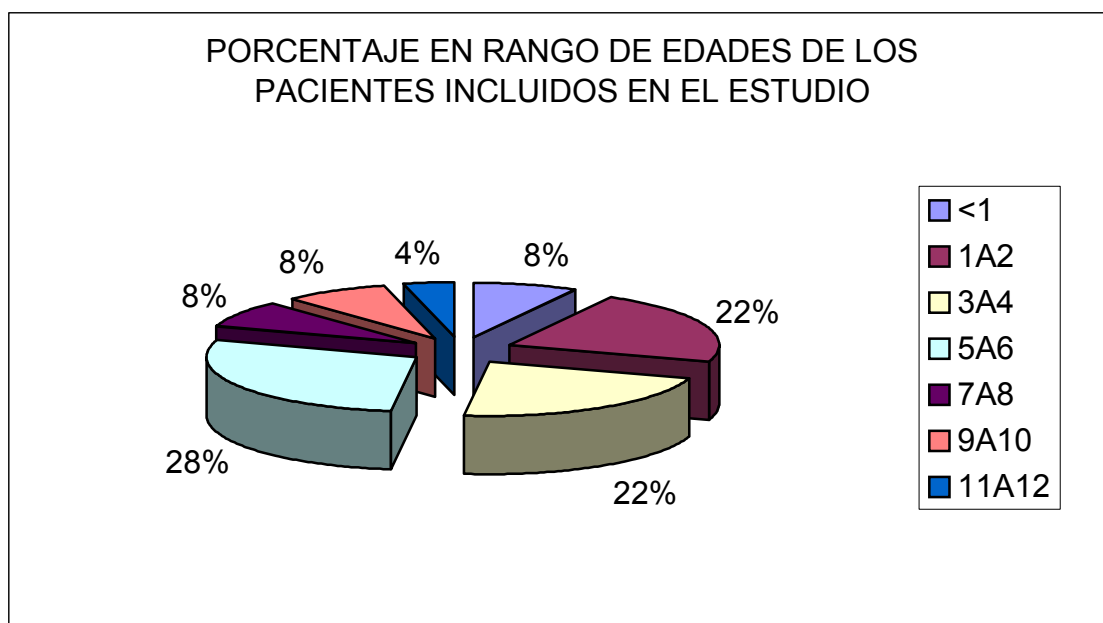
Edades (años)	Pac. totales	Porcentaje	Pac. masculinos	Porcentaje	Pac. femeninos	Porcentaje
<1	4	8	3	6	1	2
1A2	11	22	4	8	7	14
3A4	11	22	8	16	3	6
5A6	14	28	8	16	6	12
7A8	4	8	0	0	4	8
9A10	4	8	2	4	2	4
11A12	2	4	1	2	1	2
Total	50	100.00	26	52	24	48

Figura # 9. Porcentaje de pacientes incluidos en el estudio, según el sexo y que en su tratamiento incluyeron algún AINE



De acuerdo al Cuadro # 3 el rango de edades de los pacientes en estudio fue de menos de 1 año hasta 12 años, ver Figura # 10

Figura # 10 Porcentaje en rango de edades (años) de los pacientes en estudio.



Las enfermedades que presentaron los pacientes y que recibieron por lo menos un Analgésico Antiinflamatorio No Esteroideo son: Amigdalitis aguda, Amigdalitis aguda/adenitis mesentérica secundaria, Amigdalitis aguda streptococica/sinusitis crónica, Amigdalitis aguda/otitis media no supurada bilateral, bronquiolitis aguda, candidiasis oral, contusión craneal leve, faringitis aguda, faringitis aguda/gingivitis, faringitis purulenta, faringoamigdalitis, faringoamigdalitis bacteriana, faringoamigdalitis viral, gastroenteritis infecciosa, gingivitis, infección de vías urinarias, inflamación de pezón derecho, laringotraqueitis leve, otitis derecha hemorrágica, quemadura de primer grado, rinitis, rinofaringitis aguda, rinofaringitis aguda/conjuntivitis, rinofaringitis crónica y rinosinusitis aguda , ver Cuadro # 4 y Figura #11

Cuadro # 4 Relación de frecuencia de enfermedades presentadas en los pacientes en estudio de acuerdo al sexo

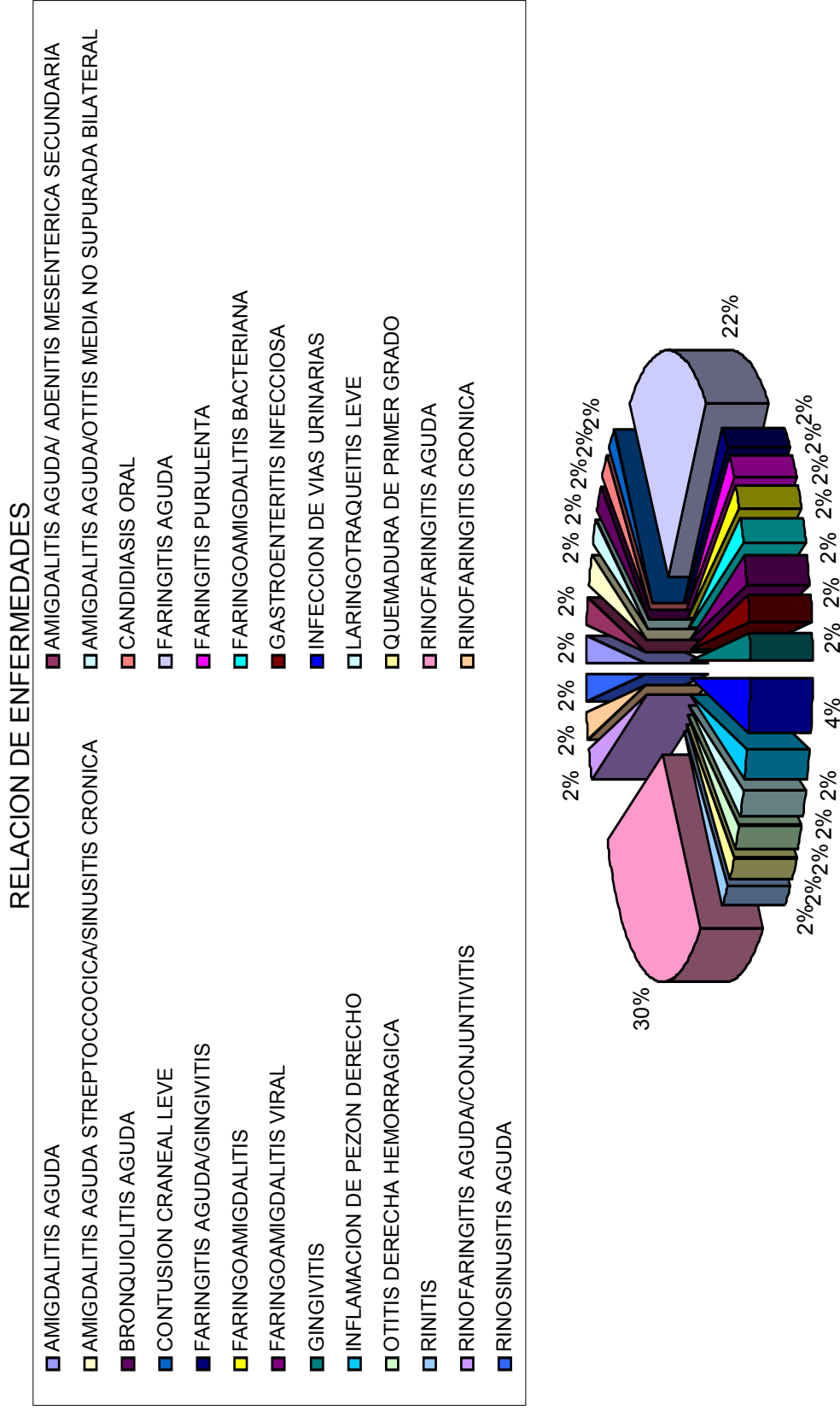
Enfermedad	Pac. totales	Porcentaje	Pac. masculinos	Porcentaje	Pac. femeninos	Porcentaje
Amigdalitis aguda	1	2	1	2		
Amigdalitis aguda/adenitis mesentérica secundaria	1	2	1	2		
Amigdalitis aguda streptococica/sinusitis crónica	1	2	1	2		
Amigdalitis aguda/otitis media no supurada bilateral	1	2	1	2		
Bronquiolitis aguda	1	2	1	2		
Candidiasis oral	1	2	1	2		
Contusión craneal leve	1	2	1	2		
Faringitis aguda	11	22	4	8	7	14
Faringitis aguda/gingivitis	1	2			1	2
Faringitis purulenta	1	2	1	2		
Faringoamigdalitis	1	2	1	2		
Faringoamigdalitis bacteriana	1	2	1	2		
Faringoamigdalitis viral	1	2	1	2		

Continuación del Cuadro # 4

Enfermedad	Pac. totales	Porcentaje	Pac. masculinos	Porcentaje	Pac. femeninos	Porcentaje
Gastroenteritis infecciosa	1	2			1	2
Gingivitis	1	2	1	2		
Infección de vías urinarias	2	4			2	4
Inflamación de pezón derecho	1	2	1	2		
Laringotraqueitis leve	1	2			1	2
Otitis derecha hemorrágica	1	2			1	2
Quemadura de primer grado	1	2			1	2
Rinitis	1	2	1	2		
Rinofaringitis aguda	15	30	6	12	9	18
Rinofaringitis aguda/ conjuntivitis	1	2	1	2		
Rinofaringitis crónica	1	2			1	2
Rinosinusitis aguda	1	2	1	2		
Total	50	100	26	52	24	48

En el Cuadro # 4 podemos observar que la enfermedad que con más frecuencia se presentó y requirió de Analgésicos Antiinflamatorios No Esteroideos fue la Rinofaringitis Aguda (30%) seguida de la Faringitis Aguda (11%) y en un tercer lugar la presencia de infecciones en vías urinarias.

Figura # 11. Relación de las enfermedades presentadas en los pacientes en estudio.

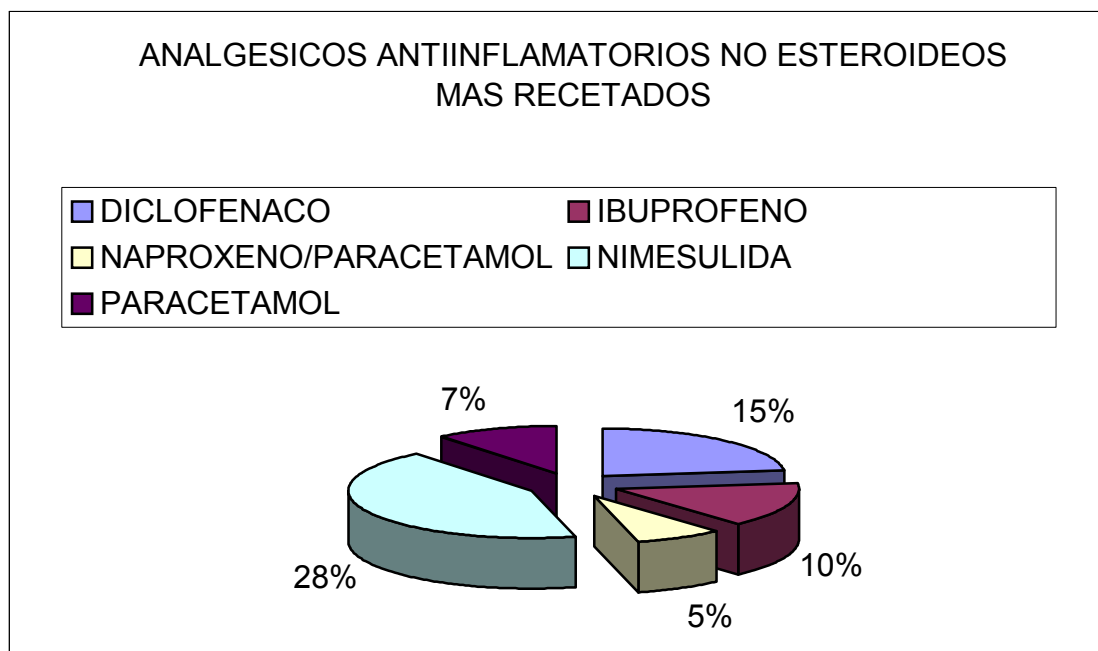


Los Analgésicos Antiinflamatorios No Esteroideos más recetados fueron Nimesulida, Diclofenaco, Ibuprofeno , Paracetamol y Paracetamol combinado con Naproxeno , ver Cuadro # 5 y Figura # 12, en el ANEXO N. 5 se exponen algunos nombres comerciales.

Cuadro # 5 Analgésicos Antiinflamatorios No Esteroideos más recetados en el tratamiento de los pacientes incluidos en el estudio.

FÁRMACO	NOMBRE COMERCIAL Y PRESENTACION FARMACEUTICA	NÚMERO	PORCENTAJE
Diclofenaco	Cataflam susp. 9 mg/5mL	1	3
	Cataflam tab. 50 mg	1	3
	Cataflam mr tab. 375 mg	1	3
	Deflox gotas 15 mg/mL	6	15
Ibuprofeno	Motrin susp. 100 mg/5mL	4	10
	Motrin susp. ped. gotas. 40 mg/mL	2	5
	Tabalón susp, 100mg/5mL	1	3
Naproxeno/paracetamol	Daflofen F susp. 25 mg -20 mg/mL	1	3
	Febrax susp. 125 mg-100 mg/5mL	2	5
	Tempra max sup. 200 mg-100mg	1	3
Nimesulida	Eskaflam 1g/100 mL	1	3
	Mesulid susp.50 mg/mL	1	3
	Mesulid susp. 1g/100 mL	11	28
	Severin Nf tab. 100 mg	1	3
Paracetamol	Tempra jarabe 32 mg/mL	1	3
	Tylenol susp. ped. gotas 100 mg/mL	3	7
Total		38	100

Figura # 12 Representación de los Analgésicos Antiinflamatorios No Esteroideos más recetados en los pacientes incluidos en el estudio.



De los pacientes en estudio sólo 12 (24%) se relacionaron con la aparición de un evento adverso , ver Cuadro # 6 y Figura # 13

Cuadro # 6 Pacientes relacionados y no relacionados con la aparición de una Reacción Adversa

	NÚMERO	PORCENTAJE
Pacientes relacionados con reacciones adversas	12	24
Pacientes no relacionados con reacciones adversas	38	76
Total	50	100

Figura # 13 Representación en porcentaje de los pacientes relacionados y no relacionados con la aparición de una reacción adversa

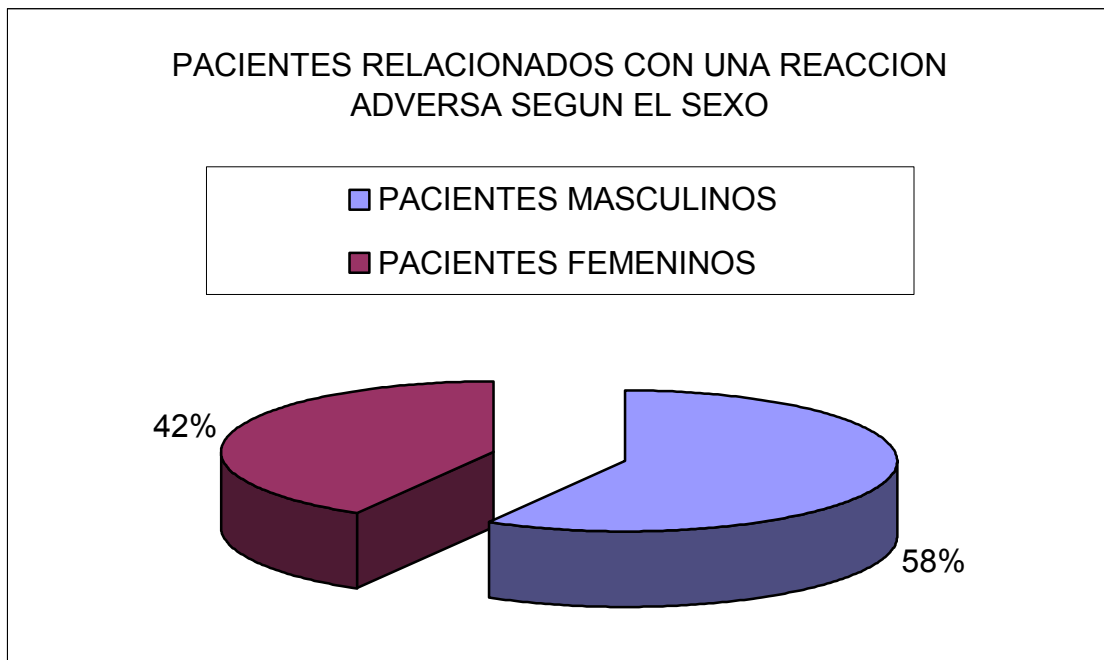


Tomando como referencia el sexo sólo 5 (42%) de estos pacientes fueron del sexo femenino y 7 (58%) fueron del sexo masculino, ver Cuadro # 7 y Figura # 14

Cuadro # 7 Pacientes que de acuerdo al sexo se relacionaron con la presencia de una Reacción Adversa

	NÚMERO	PORCENTAJE
Pacientes masculinos	7	58
Pacientes femeninos	5	42
Total	12	100

Figura # 14 Representación en porcentaje de los pacientes que de acuerdo al sexo presentaron alguna reacción adversa.



Considerando el sexo y la edad de los pacientes relacionados con algún evento adverso tenemos:

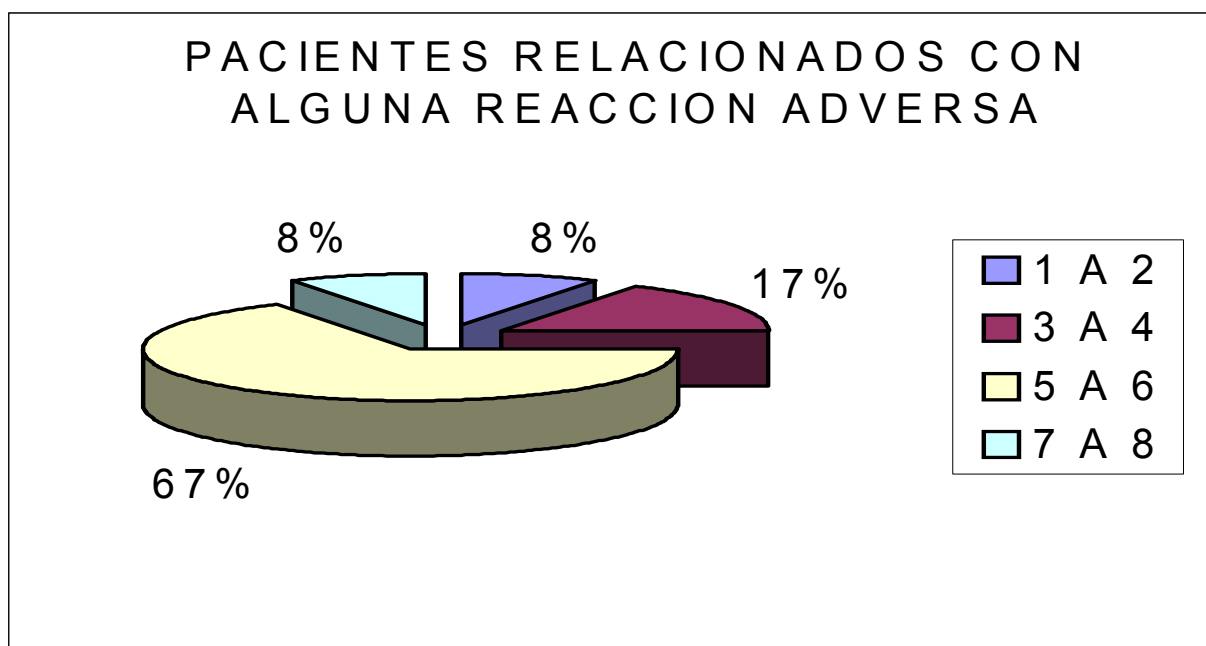
Pacientes masculinos: 1 (8%) de 1 a 2 años, 1 (8%) de 3 a 4 años y 5 (42%) de 5 a 6 años.

Pacientes femeninos: 1 (8%) de 3 a 4 años, 3 (26%) de 5 a 6 años y 1 (8%) de 7 a 8 años, ver Cuadro # 8 y Figura # 15

Cuadro # 8 Pacientes que de acuerdo a la edad y el sexo se relacionaron con alguna Reacción Adversa

Eades (años)	Pac. totales	Porcentaje	Pac. masculinos	Porcentaje	Pac. femeninos	Porcentaje
1 A 2	1	8	1	8		
3 A 4	2	17	1	8	1	8
5 A 6	8	67	5	42	3	26
7 A 8	1	8			1	8
TOTAL	12	100	7	58	5	42

Figura # 15 Representación gráfica de los pacientes que presentaron alguna reacción adversa.



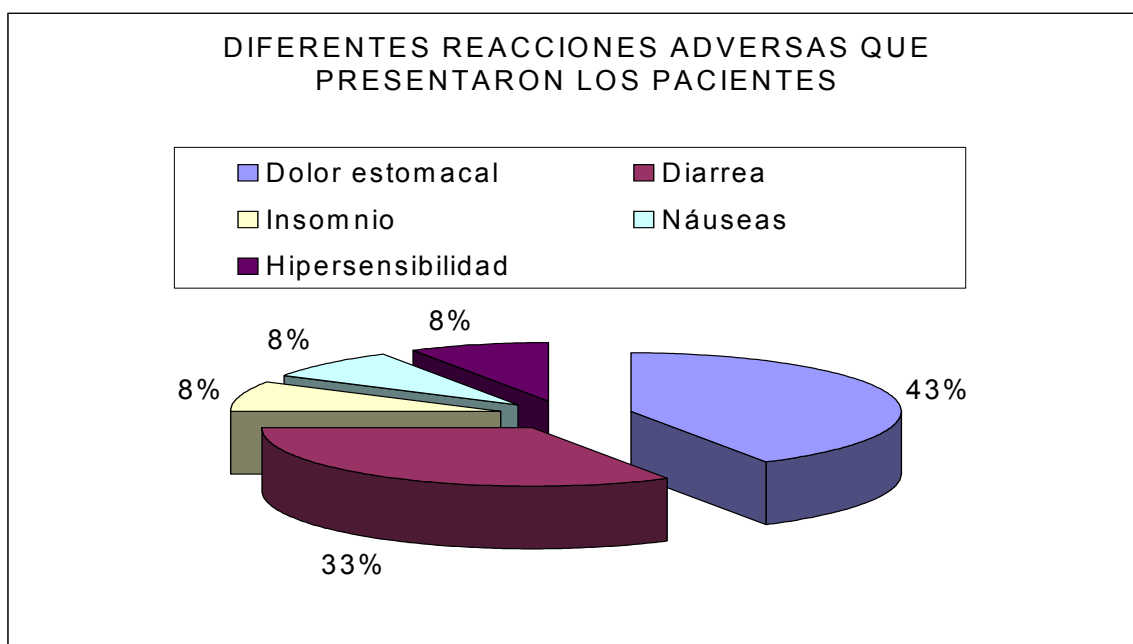
Las reacciones adversas que presentaron los pacientes son:

Dolor estomacal (43%), diarrea (33%), insomnio (8%), náuseas (8%), hipersensibilidad (8%) ver Cuadro # 9 y Figura # 16.

Cuadro # 9 Reacciones adversas que presentaron los pacientes.

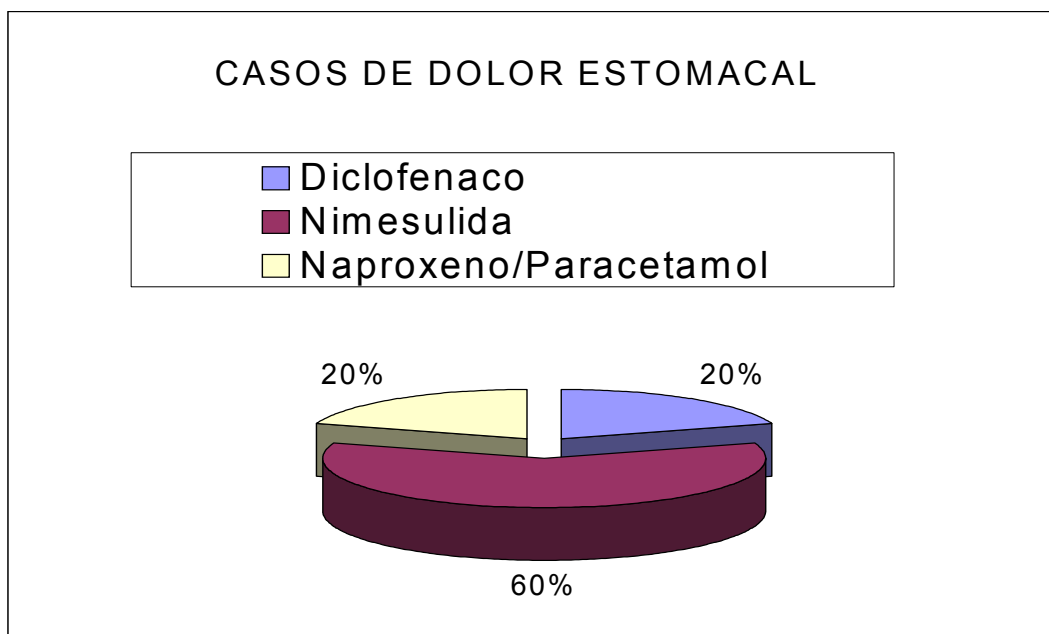
REACCIONES ADVERSAS	N. PACIENTES	PORCENTAJE
Dolor estomacal	5	42
Diarrea	4	34
Insomnio	1	8
Náuseas	1	8
Hipersensibilidad	1	8
Total	12	100

Figura #16 Reacciones adversas presentadas por los pacientes en estudio.



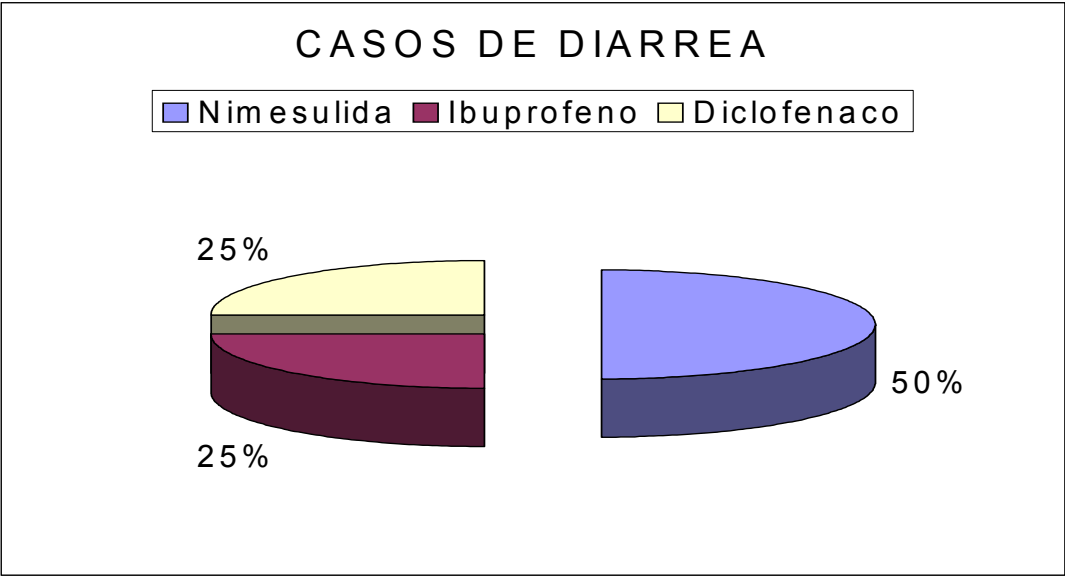
De los cinco casos de dolor estomacal uno se relacionó con Diclofenaco, tres se relacionaron con Nimesulida y uno con Naproxeno , ver Figura # 17

Figura # 17 Analgésicos Antiinflamatorios No Esteroideos relacionados con los casos de dolor estomacal.



De los cuatro casos de diarrea dos se relacionaron con Nimesulida uno con Ibuprofeno y uno con Diclofenaco ver Figura # 18

Figura # 18 Analgésicos Antiinflamatorios No Esteroideos relacionados con los casos de diarrea.



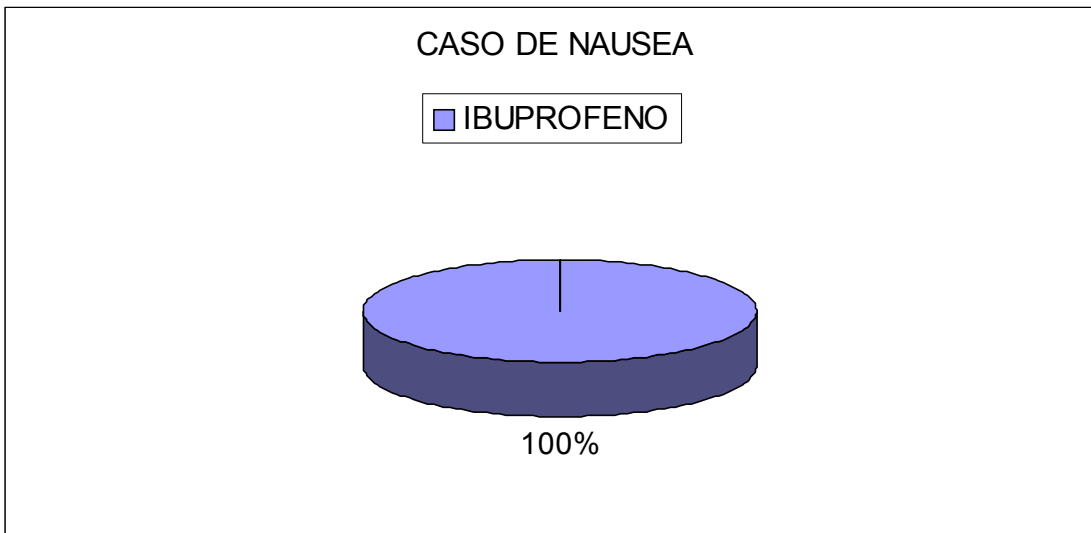
El caso de insomnio se relacionó con Nimesulida, ver Figura #19

Figura # 19 Analgésico Antiinflamatorio No Esteroideo relacionado con el caso de insomnio.



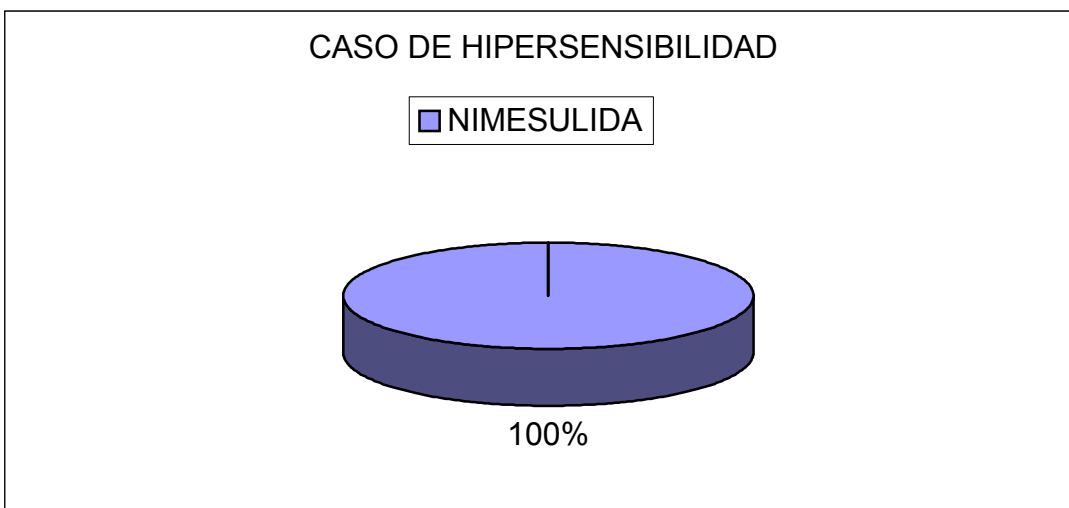
El caso de náusea se relacionó con Ibuprofeno , ver Figura # 20

Figura # 20 Analgésico Antiinflamatorio No Esteroideo relacionado con el caso de náusea.



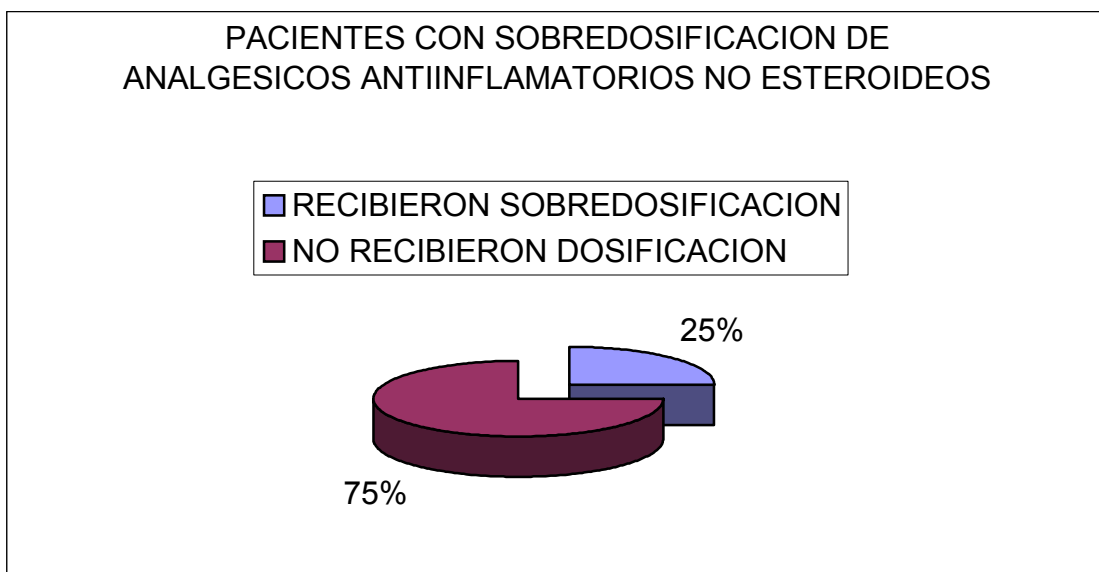
El caso de hipersensibilidad se relacionó con Nimesulida, ver Figura # 21

Figura # 21 Analgésico Antiinflamatorio No Esteroideo relacionado con el caso de Hipersensibilidad.



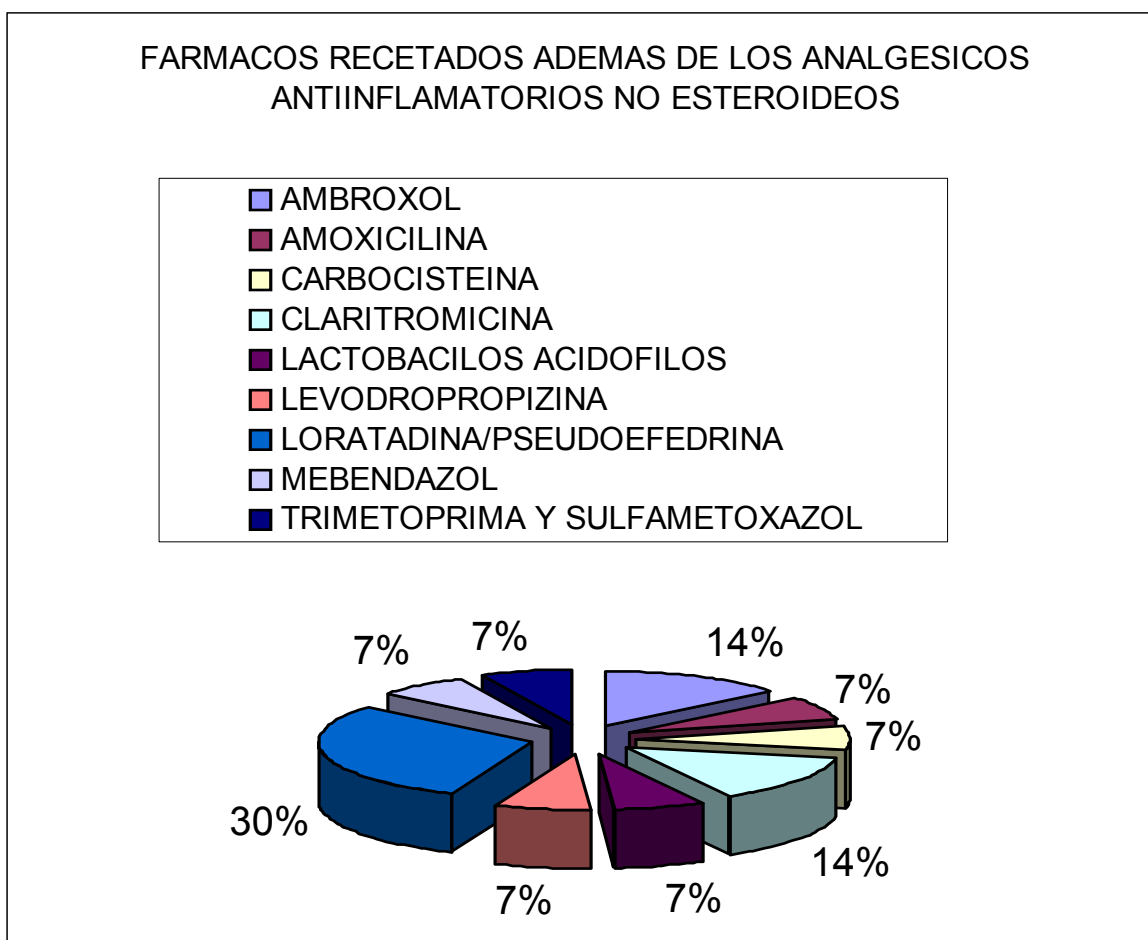
De los 12 pacientes relacionados con alguna reacción adversa 3 (25%) recibieron una sobredosificación de Analgésicos Antiinflamatorios No Esteroideos según la dosis ponderal, específicamente de Nimesulida , ver Figura # 22

Figura # 22 Porcentaje de pacientes relacionados con una Reacción Adversa que recibieron sobredosificación de Analgésicos Antiinflamatorios No Esteroideos.



Los pacientes relacionados con alguna reacción adversa además de los Analgésicos Antiinflamatorios No Esteroideos recibieron otros fármacos como son: Antibióticos de amplio espectro: Trimetoprima y Sulfametoxazol (7%), Antidiarreicos: Lactobacilos acidófilos (7%), Antihelmínticos: Mebendazol (7%), Antihistamínicos combinados: Loratadina/Pseudoefedrina (30%), Antitusivos solos: Levodropropizina (7%), Antitusivos expectorantes : Carbocisteína (7%), Bactericidas de amplio espectro: Amoxicilina (7%), Macrólidos: Claritromicina (14%), Mucolíticos: Ambroxol , ver Figura # 23

Figura # 23 Fármacos recetados en conjunto con los AINES



No se encontró reportado en la literatura algún tipo de Interacción Farmacológica al administrarse algún Analgésico Antiinflamatorio No Esteroideo en conjunto con otros fármacos (Antibióticos, antidiarreicos, antihelmínticos, antihistamínicos, antitusivos, expectorantes, bactericidas, macrólidos y AINES) como los que aquí se administraron.

4. ANALISIS DE RESULTADOS

Las infecciones respiratorias constituyen la causa más frecuente de consulta en la edad pediátrica, presentes a lo largo de todo el año y aumentando de manera muy importante durante los meses de invierno, corresponden a la principal causa de ausentismo escolar y de hospitalización.

Las infecciones respiratorias las podemos clasificar en Infecciones Respiratorias Altas y Bajas, se acepta como Infección Respiratoria Alta a toda aquella patología que afecta al aparato respiratorio de laringe a proximal, dentro de este grupo se pueden mencionar: Rinofaringitis aguda, Faringoamigdalitis, Faringitis, Otitis media aguda, Adenoiditis, Sinusitis y Laringitis y las Infecciones Respiratorias Bajas son las que comprometen debajo de la laringe, estas incluyen a la Bronquitis aguda, exacerbación aguda de la bronquitis crónica y a las neumonías.

A pesar de encontrarse a lo largo de todo el año las Infecciones Respiratorias Agudas de origen viral tienden a tener una estacionalidad; presentándose en las épocas frías en forma de brotes epidémicos de duración e intensidad variable, es por esto que durante el periodo de este estudio se diagnosticaron con mayor frecuencia enfermedades del tracto respiratorio.

En el tratamiento de estas enfermedades además de antibióticos, descongestionantes y mucolíticos se prescribieron con mucha frecuencia Analgésicos Antiinflamatorios No Esteroideos, entre los cuales se encuentran: Nimesulida, Diclofenaco, Ibuprofeno, Paracetamol y Naproxeno/Paracetamol.

La Nimesulida es un Analgésico Antiinflamatorio No Esteroideo que produce una inhibición selectiva de la COX-2, este mecanismo permite una mejor tolerancia a nivel gastrointestinal como en pacientes con intolerancia a Analgésicos Antiinflamatorios No Esteroideos; además de una buena respuesta antiinflamatoria, en los últimos años ha ganado popularidad para disminuir la temperatura en los niños, se expende con varios nombres comerciales, en este caso Mesulid al 1% fue

recetado con más frecuencia en pacientes mayores a dos años ya que este medicamento por metabolizarse en hígado está contraindicado su uso en niños menores a un año ya que el grado de metabolización es reducido y alcanza similitud al adulto hasta los 2 – 3 años de edad, se usa como coadyuvante para el alivio de la inflamación y dolor producido por infecciones en vías respiratorias superiores, en este estudio se reportaron tres casos con una sobredosificación de Analgésicos Antiinflamatorios No Esteroideos debidas específicamente a Nimesulida, presentando como reacciones adversas dolor de estómago, insomnio e hipersensibilidad que son características del medicamento, además han señalado autoridades sanitarias españolas que se asocia a lesiones hepatotóxicas, también fueron asociadas con la administración de Dimegán D (Antihistamínico descongestivo) en los tres casos ya que este medicamento presenta como reacción adversa insomnio, trastornos abdominales, cefalea, náuseas entre otros y puede ejercer un efecto de sinergismo con la administración del analgésico antiinflamatorio no esteroideo al producir los efectos nocivos.

El Diclofenaco se utiliza como antiinflamatorio, analgésico y ocasionalmente como antipirético, su acción inflamatoria es similar a la de otros Analgésicos Antiinflamatorios No Esteroideos y su potencia analgésica es de 8 a 16 veces la del Ibuprofeno, se considera menos gastrolesivo que Nimesulida o Ibuprofeno, su efecto analgésico comienza a los 15 a 30 minutos alcanzando un pico máximo a las 1-3 horas y con una duración de 4 a 6 horas se recetó en procesos infecciosos como Amigdalitis aguda/otitis media no supurada bilateral, Faringoamigdalitis viral y rinofaringitis crónica en donde se origina inflamación de garganta y/o dificultad para pasar los alimentos, provocando malestar general y fiebre, se recetó más en la presentación de Deflox gotas.

La presencia de alimentos en el estómago ofrece protección, pero retrasa el tiempo en que alcanza la concentración plasmática máxima, aunque su absorción total no parece afectarse, se recomienda su administración a niños menores de un año.

La única reacción adversa que presentó un paciente fue diarrea y se asocia al medicamento ya que también se administraba Revapol (Antihelmíntico) y éste no tiene reportada ninguna reacción adversa, es bien tolerado en niños y adultos.

El Ibuprofeno es un derivado del ácido fenilpropiónico que actúa impidiendo la formación de prostaglandinas en el organismo, ya que inhibe la enzima ciclooxigenasa, las prostaglandinas se producen en respuesta a una lesión o a ciertas enfermedades, provocando inflamación y dolor. El Ibuprofeno tiene una potencia analgésica superior a la del paracetamol, aunque en el efecto antipirético son similares, es un antiinflamatorio débil, en comparación con los demás analgésicos antiinflamatorios no esteroideos la incidencia de los efectos adversos gastrointestinales son menores, después del paracetamol, el ibuprofeno es considerado como un fármaco seguro para su uso en niños que presentan dolor leve a moderado y para disminuir la fiebre, se prescribió en procesos como Rinofaringitis aguda, Bronquiolitis aguda, Laringotraqueitis leve y en Quemadura de primer grado, en donde se necesitaba aliviar las molestias, los dolores y fiebre asociados a estas patologías.

No se encontró ninguna Interacción medicamentosa con la combinación de medicamentos que se asoció; los cuales fueron: Antibióticos (Penamox suspensión, Binotal, Ceclor, entre otros), Mucolíticos (Bisolvon), Antihistamínicos (Lertamine).

Las reacciones adversas producidas por Ibuprofeno fueron náusea en una paciente de sexo Femenino de 6 años y diarrea en un paciente de sexo Masculino de 5 años las cuales fueron desapareciendo a los dos días de la administración del medicamento.

El Paracetamol es un derivado del para-aminofenol y ejerce su acción clínica por un mecanismo similar al de los salicilatos, es considerado un buen fármaco antipirético y es el más usado en pediatría, está indicado en el dolor leve a moderado de cualquier etiología, preferentemente no inflamatorio, reduce la fiebre por acción en el centro regulador de la temperatura en el hipotálamo, el efecto analgésico está

mediado por la inhibición central de la ciclooxigenasa impidiendo la sensibilización de las neuronas medulares y supramedulares y a nivel del asta dorsal inhibe la síntesis del óxido nítrico, neurotransmisor que se libera en la activación de las fibras C.

Su efecto antipirético es potente mientras que el analgésico es moderado.

El hecho de que el paracetamol no posea actividad antiinflamatoria puede atribuirse a que constituye un inhibidor débil de la ciclooxigenasa en presencia de altas concentraciones de peróxido que aparecen en lesiones inflamatorias.

Al no inhibir la síntesis de prostaglandinas periférica a dosis terapéuticas carece de efectos sobre la función renal, coagulación sanguínea y tracto gastrointestinal.

El paracetamol en lactantes y niños tiene una vida media de eliminación ligeramente más cortas que en los adultos encontrándose entre 1.5 y 2 horas mientras que en el adulto es de 3 horas. En los recién nacidos la vida media es más prolongada que en los lactantes, de aproximadamente 3.5 horas, esta vida de eliminación más prolongada se debe a la falta de madurez del sistema microsomal hepático que es el encargado de realizar el proceso de metabolización del paracetamol.

Es útil como analgésico antipirético en pacientes que experimentan reacciones adversas a la aspirina.

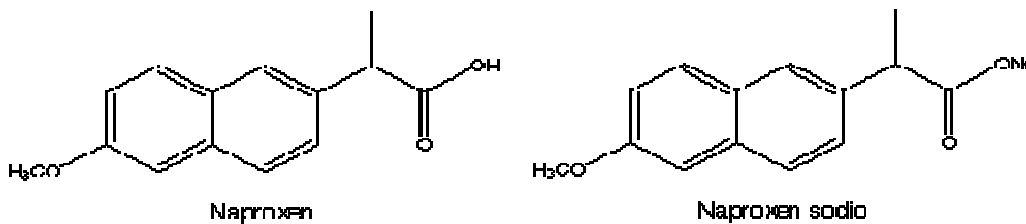
No se encontró ninguna reacción adversa producida por el medicamento y tampoco alguna interacción medicamentosa.

El Naproxeno es un derivado del ácido propiónico con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas con absorción gastrointestinal rápida y completa, su efecto analgésico es comparable a la aspirina en dosis habituales.

Sirve para el tratamiento sintomático del dolor y la fiebre; como coadyuvante de la antibioticoterapia en infecciones respiratorias y aquellas que cursan con inflamación y dolor.

Inhibe la síntesis de prostaglandinas al bloquear la acción de la ciclooxygenasa del ácido araquidónico, su vida media es de aproximadamente 13 horas.

Se puede hallar en medicamentos en dos formas: una como sal de sodio y la otra con su grupo carboxilo normal.



Se ha encontrado que la sal de sodio se absorbe más rápido en el tracto gastrointestinal, acelerando consecuentemente los efectos de la misma. Dado a este dato, la sal de sodio ha sido mejor desarrollada para el uso de analgésicos que el naproxeno regular, estudios clínicos demuestran que la asociación naproxeno-paracetamol es muy útil en procesos que se acompañan de fiebre, dolor e inflamación ya sea de origen infeccioso o traumático, ya que revelan un efecto aditivo y potenciador entre ambas sales, con lo que se logra un efecto analgésico más prolongado, que se presenta en menor tiempo ya que uno actúa a nivel central (paracetamol) y otro a nivel periférico (naproxeno), usándose en procesos que requieran tratamiento no muy prolongado, la asociación de estos medicamentos está contraindicada en niños menores de 2 años.

El medicamento que se prescribió fue Febrax a un paciente de 4 años, junto con un antibiótico (Mabicrol) y un expectorante (Broxol) donde probablemente se presentó un efecto aditivo en sus reacciones adversas ya que el paciente presentó dolor de estómago a los dos días de la terapia que fue desapareciendo a los cuatro días, término de la administración del Febrax.

No se recomienda la asociación de alguno de estos fármacos en estudio con otros Analgésicos Antiinflamatorios No Esteroideos ya que es poco probable que aumente la actividad del medicamento, mientras que el riesgo de efectos adversos aumenta notablemente. Así como no deben administrarse en caso de alergia al fármaco, en caso de asma con intolerancia a AINES, úlcera péptica, embarazo, madres lactantes y su uso en pediatría debe ser vigilado, así como no asociarlos con anticoagulantes orales, sales de litio, digoxina, antihipertensivos y diuréticos, por aumentar o reducir su efecto.

Se encontró que los pacientes masculinos presentaron más reacciones adversas que los pacientes femeninos aunque la diferencia es casi nula, esto se debe a que en este estudio están incluidos más pacientes masculinos que femeninos y de acuerdo a la Base de datos de Farmacovigilancia en el Noreste de Argentina (NEA) n=1960 muestra que el 58% de las Reacciones Adversas Medicamentosas ocurrieron en niños y el 42% en niñas, otros datos estadísticos en el Sertox de Rosario en el año 2003 con un total de 293 consultas por Reacciones Adversas Medicamentosas el 56% se reportaron en niños y el 44% en niñas, lo que nos lleva a decir que los pacientes femeninos debido a características genéticas y/o de idiosincrasia, son menos susceptibles a sufrir una reacción adversa.³³

Desafortunadamente no siempre se puede tener la relación específica de fármaco y reacción adversa en un paciente por falta de datos ya sea que se omitan al momento de la entrevista o carezcan de importancia para el familiar el decirlos o no los digan por temor a ser corregidos, esto nos quita información si se lleva a cabo un método de Farmacovigilancia o en este caso que se administraron más de un fármaco en su terapia se complica el establecer quien origina esa reacción adversa como en algunos casos en que por lo menos dos causaban el mismo evento adverso.

Aunque no se encontraron reportadas interacciones entre los medicamentos que se prescribieron no se descarta la posibilidad de una interacción de tipo sinérgica.

5. CONCLUSIONES

Se realizó un estudio longitudinal, prospectivo y retrospectivo de Analgésicos Antiinflamatorios No Esteroideos en pacientes pediátricos encontrando que los pacientes masculinos de edad preescolar fueron los que más presentaron reacciones adversas, en comparación a los pacientes femeninos.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron de tipo gastrointestinal, originados por Nimesulida, Diclofenaco, Ibuprofeno, Paracetamol y Naproxeno/Paracetamol.

No se encontraron interacciones farmacológicas entre los AINES y los demás fármacos administrados.

Los profesionales de Salud tienen que estar bien informados acerca de las Reacciones Adversas Medicamentosas reportadas en otros países y de estudios de Farmacovigilancia realizados con los diferentes grupos poblacionales para tener conocimiento e inducir un uso más racional, científico y seguro de los fármacos, esto en beneficio de los mismos y en especial en la infantil que carece de presentaciones farmacéuticas adecuadas a sus necesidades.

ANEXOS

ANEXO N.1

REACCIONES ADVERSAS PROVOCADAS POR LOS AINES. ^{3,10,14}
SALICILATOS

REACCION DE HIPERSENSIBILIDAD.	TRAST. DIGESTIVO	TRAST. ELECTROLITICO Y DE ACIDO BASE	TRAST. SANGUINEO	TRAST. CUTANEO	TRAST. NERVIOSO	TRAST. RENAL	TRAST. RESPIRATORIO	OTRAS
Urticaria	Malestar gástrico	Alcalosis respiratoria	Petequias	Erupciones eritematosas y exantemáticas	Mareo	Insuficiencia renal	Espasmo bronquial	Hepatotoxicidad
Edema angioneurótico	Náusea	Cetosis	Hemorragias		Somnolencia,	Nefritis intersticial aguda	paroxístico	Rinitis
Asma	Vómito Anorexia	Hipoglicemia Acidosis metabólica			Lasitud Cefalea		Disnea	Sordera Sudación
	Dispepsia Pirosis				Confusión Síndrome de Salicilismo			
	Gastritis Retención gástrica Úlcera gástrica Úlcera duodenal Hemorragia gastrointestinal Melena							

♣ TRAST.= TRASTORNO

ANEXO N.1

CONTINUACION

MANIFESTACIONES TOXICAS PROVOCADAS POR LOS DERIVADOS SALICILICOS. ^{3,10,14}
SÍNDROME DE SALICILISMO

TIPO DE TRASTORNO	SALICILISMO	INTOXICACIÓN GRAVE
1. Nervioso	Mareo, cefalalgia, disminución de la audición, visión borrosa, somnolencia.	Desasosiego, logorrea, incoherencia en la conversación, angustia, diplopía, alucinaciones, delirio, convulsiones generalizadas, coma.
2. Gastrointestinales	Náusea, vómito. Ocasionalmente diarrea. Pirosis.	Los mismos, pero más intensos.
3. En el equilibrio ácido-básico	Alcalosis moderada Acidosis en lactantes y niños ¹²	Alcalosis grave
4. Otros	Sed, sudación, lasitud. Fiebre especialmente en niños	Los mismos pero más intensos

CONTINUACION

ANEXO N.1

REACCIONES ADVERSAS PROVOCADAS POR LOS AINES. 3,10,14
PARAAMINOFENOLÉS

REACCION DE HIPERSENSIBILIDAD.	TRAST. DIGESTIVO	TRAST. ELECTROLITICO Y DE ACIDO BASE	TRAST. SANGUINEO	TRAST. CUTANEO	TRAST. NERVIOSO	TRAST. RENAL	TRAST. RESPIRATORIO	OTRAS
Urticaria	No produce lesiones en mucosa gástrica	No se reportan en la bibliografía	Metahemoglobinemia	Erupciones eritematosas	No se reportan en la bibliografía	Albuminuria	No se reportan en la bibliografía	Trombocitopenia
Dermatitis			Cianosis	Lesiones en mucosas de la boca		Hematuria		Leucopenia
			Hemólisis intravasculares			Hiperpigmentación de la orina		Anemia hemolítica Cólico renal
						Oliguria Anuria Necrosis tubular renal Insuficiencia renal		Hepatitis viral Hipoglucemia

♣ TRAST.= TRASTORNO

CONTINUACION

ANEXO N.1

REACCIONES ADVERSAS PROVOCADAS POR LOS AINES. 3,10,14
 DERIVADOS PIRAZOLONICOS

REACCION DE HIPERSENSIBILIDAD.	TRAST. DIGESTIVO	TRAST. ELECTROLITICO Y DE ACIDO BASE	TRAST. SANGUINEO	TRAST. CUTANEO	TRAST. NERVIOSO	TRAST. RENAL	TRAST. RESPIRATORIO	OTRAS
Urticaria	Malestar gástrico Náusea Diarrea Pirosis Úlcera gástrica Hematemesis Melena	Edema Aumento de presión arterial	Agranulocitosis Leucopenia Trombocitopenia Anemia aplásica	Erupciones eritematosas Lesiones en mucosas de la boca	Insomnio Ansiedad Vértigo Astenia Visión borrosa	Oliguria Hematuria	No se reportan en la bibliografía	No se reportan en la bibliografía

♣ TRAST.= TRASTORNO

ANEXO N.1

CONTINUACION

REACCIONES ADVERSAS PROVOCADAS POR LOS AINES. ^{3,10,14}
 DERIVADOS INDOLICOS

REACCION DE HIPERSENSIBILIDAD.	TRAST. DIGESTIVO	TRAST. ELECTROLITICO Y DE ACIDO BASE	TRAST. SANGUINEO	TRAST. CUTANEO	TRAST. NERVIOSO	TRAST. RENAL	TRAST. RESPIRATORIO	OTRAS
Urticaria	Malestar gástrico	Retención de líquidos	Neutropenia	Erupciones eritematosas	Cefalea	Síndrome nefrótico	Epistaxis	Hepatitis
Asma	Náusea	Edema periférico	Anemia aplásica	Lesiones en mucosas de la boca	Mareos	Insuficiencia renal	Bronquitis	Hipotensión
Rinitis	Vómito Dispepsia Úlceras Hemorragia Diarrea				Vértigo Confusión mental Depresión Psicosis Alucinaciones Somnolencia Nerviosidad		Estornudo	Convulsiones Visión borrosa Fotofobia Sordera

♣ TRAST.= TRASTORNO

CONTINUACION

ANEXO N.1

REACCIONES ADVERSAS PROVOCADAS POR LOS AINES ^{3,10,14}
 DERIVADOS DEL ACIDO FENILPROPIONICO Y ANALOGOS

REACCION DE HIPERSENSIBILIDAD.	TRAST. DIGESTIVO	TRAST. ELECTROLITICO Y DE ACIDO BASE	TRAST. SANGUINEO	TRAST. CUTANEO	TRAST. NERVIOSO	TRAST. RENAL	TRAST. RESPIRATORIO	OTRAS
Urticaria	Malestar gástrico Náusea Vómito Anorexia Dispepsia Pirosis Diarrea Melena	Retención de líquidos Edema periférico	Trombocitopenia Agranulocitosis	Erupciones eritematosas	Cefalea Mareos Somnolencia Depresión	Nefritis intersticial Hematuria Disuria Síndrome nefrótico	Broncospasmo Rinitis	Fiebre Rigidez del cuello Visión borrosa Insuficiencia cardiaca

♣ TRAST.= TRASTORNO

CONTINUACION

ANEXO N.1

REACCIONES ADVERSAS PROVOCADAS POR LOS AINES. ^{3,10,14}
 DERIVADOS DEL ACIDO ANTRANILICO

REACCION DE HIPERSENSIBILIDAD.	TRAST. DIGESTIVO	TRAST. ELECTROLITICO Y DE ACIDO BASE	TRAST. SANGUINEO	TRAST. CUTANEO	TRAST. NERVIOSO	TRAST. RENAL	TRAST. RESPIRATORIO	OTRAS
Urticaria	Malestar gástrico	Retención de líquidos	Anemia hemolítica autoinmune	Eritema multiforme	Mareos	Insuficiencia renal	No se reportan en la bibliografía	Irritación ocular
	Diarrea Esteatorrea		Eosinofilia Pancitopenia	Sudoración Erupción cutánea	Somnolencia Nerviosismo	Hematuria Disuria		Dolor de oídos Pérdida irreversible de la visión de colores Asma Palpitaciones
	Inflamación intestinal		Anemia aplásica Hipoplasia de médula ósea	Edema facial	Visión borrosa Convulsiones			Disnea Hipertensión

♣ TRAST.= TRASTORNO

ANEXO N.1

CONTINUACION

REACCIONES ADVERSAS PROVOCADAS POR LOS AINES. ^{3,10,14}
 DERIVADOS DEL ACIDO PIRROLACETICO Y FENILACETICO

REACCION DE HIPERSENSIBILIDAD.	TRAST. DIGESTIVO	TRAST. ELECTROLITICO Y DE ACIDO BASE	TRAST. SANGUINEO	TRAST. CUTANEO	TRAST. NERVIOSO	TRAST. RENAL	TRAST. RESPIRATORIO	OTRAS
Reacciones alérgicas	Malestar gástrico	Retención de líquidos	Trombocitopenia	Erupciones cutáneas	Angustia	Retención urinaria	Disnea	Robor
Anafilaxia	Náusea	Edema periférico	Agranulocitosis	Eccemas	Nerviosismo		Asma	Palidez
Broncoespasmo	Vómito		Anemia	Síndrome Stevens-Johnson	Insomnio			Hipotensión
Rash	Úlcera gástrica			Dermatitis	Somnolencia			Anormalidades del gusto
Edema laríngeo	Úlcera duodenal			Caída de cabello	Vértigo			Insuficiencia renal aguda
Hipotensión				Fotosensibilidad	Cefalea			

♣ TRAST.= TRASTORNO

ANEXO N.1

CONTINUACION

REACCIONES ADVERSAS PROVOCADAS POR LOS AINES. ^{3,10,14}
 DERIVADOS DEL OXICAM

REACCION DE HIPERSENSIBILIDAD.	TRAST. DIGESTIVO	TRAST. ELECTROLITICO Y DE ACIDO BASE	TRAST. SANGUINEO	TRAST. CUTANEO	TRAST. NERVIOSO	TRAST. RENAL	TRAST. RESPIRATORIO	OTRAS
Reacciones anafilácticas Angioedema	Malestar gástrico Náusea	Edema	Anemia Leucopenia	Prurito Rash cutáneo	Cefalea Mareos	Insuficiencia renal Nefritis intersticial	Espasmo bronquial	Fotodermatitis Síndrome Stevens-Johnson Estornudos Palpitaciones Aumento de presión arterial
	Diarrea Flatulencia Úlcera gástrica Hemorragia gastrointestinal		Trombocitopenia	Urticaria	Nerviosismo Somnolencia Insomnio Depresión Ansiedad	Síndrome nefrótico		

♣ TRAST.= TRASTORNO

ANEXO N.1

CONTINUACION

REACCIONES ADVERSAS PROVOCADAS POR LOS AINES. ^{3,10,14}
 INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA COX-2

REACCION DE HIPERSENSIBILIDAD.	TRAST. DIGESTIVO	TRAST. ELECTROLITICO Y DE ACIDO BASE	TRAST. SANGUINEO	TRAST. CUTANEO	TRAST. NERVIOSO	TRAST. RENAL	TRAST. RESPIRATORIO	OTRAS
Urticaria	Malestar gástrico	Retención de líquidos	Hemorragia cerebral	Erupciones eritematosas y exantemáticas	Síndrome de Sweet	Insuficiencia renal aguda	Anafilaxia	Pancreatitis
Angioedema	Náusea		Aumento de tiempos de coagulación		Úlceras bucales	Toxicidad renal	Disnea	Hepatitis
Vasculitis alérgica	Diarrea Dispepsia				Prurito		Broncoespasmo	Insuficiencia cardiaca Hipotensión Bradicardia Infarto Agudo al Miocardio Hipertensión

♣ TRAST.= TRASTORNO

ANEXO N. 2

ENTREVISTA AL PACIENTE A LA SEMANA DE HABER CONCLUIDO EL TRATAMIENTO CON AINES

1. Cómo se ha sentido el paciente después de tomar el medicamento?

2. Había tomado antes este medicamento?

3. Ha notado la presencia de:

Manchas

Granos

Ronchas

Comezón

Si la respuesta es afirmativa:

Ha recibido alguna vacuna recientemente o es sensible al sol?

4. Ha presentado:

Malestar estomacal

Diarrea

Estreñimiento

Náuseas

Vómito

Dolor de cabeza

Sangrado de encías

5. ¿Cómo toma sus medicamentos? (con alimentos, agua, té, refresco, etc)

6. ¿Cuándo toma sus medicamentos?

7. En caso de haberse sentido mal durante el periodo en que tomó el medicamento acudió al médico?

Si la respuesta es afirmativa:

¿Qué le dijo el médico, le recetó algo, le mencionó cuál era la causa de su malestar?

¿Qué recomendación le dio?

ANEXO N.3

PERFIL FARMACOTERAPEUTICO

NOMBRE		N. DE EXPEDIENTE		
DIRECCION				
TELEFONO				
EDAD		SEXO		
TALLA		PESO		
ALERGIAS				
DIAGNOSTICO				
PRIMARIO		1.-		
		2.-		
SECUNDARIO		1.-		
		2.-		
		3.-		
REGISTRO DE MEDICAMENTOS				
FECHA	MEDICO	MEDICAMENTO	PRINCIPIO ACTIVO	INDICACIONES
NOTAS Y OBSERVACIONES				

ANEXO N. 4

COMPARACION DE LOS EFECTOS FARMACOLOGICOS DE LOS AINES ^{8,9,25,28}

ANALG	ANT	ANP	GI	NOMBRE GENERICO
SALICILATOS				
3+	4+	4+	4+	A.A.S.
3+	4+	1+	1+	DIFLUNISAL
PARAAMINOFENOLES				
3+	0	3+	3+	ACETAMINOFEN
PIRAZOLONAS				
3+	5+	1+	1+	OXIFENBUTAZONA
INDOLES				
3+	5+	2+	2+	INDOMETACINA
3+	4+	1+	1+	SULINDACO
2+	4+	1+	1+	ETODOLACO
DERIVADOS DEL AC. FENILPROPIONICO Y ANÁLOGOS				
3+	4+	3+	3+	IBUPROFENO
3+	3+	1+	1+	FENOPROFENO
3+	3+	1+	1+	FLURBIPROFENO
4+	4+	1+	1+	KETOPROFENO
4+	4+	2+	2+	AC. TIAPROFENICO
3+	4+	2+	2+	NAPROXENO
ACIDOS ANTRANILICOS				
4+	2+	1+	1+	AC. MEFENAMICO
4+	2+	1+	1+	AC. MECLOFENAMICO

ANEXO N. 4

CONTINUACION

COMPARACION DE LOS EFECTOS FARMACOLOGICOS DE LOS AINES ^{8,9,25,28}

DERIVADOS DEL AC. PIRROLACETICO Y AC. FENILACETICO				
3+	4+	3+	3+	TOLMETIN
5+	2+	2+	2+	KETOROLACO
4+	5+	3+	0	DICLOFENACO
OXICAM				
3+	4+	1+	1+	PIROXICAM
3+	3+	1+	1+	MELOXICAM
INHIBIDORES ESPECIFICOS DE COX-2				
2+	3+	1+	1+	CELECOXIB
4+	3+	1+	1+	ROFECOXIB
3+	4+	3+	3+	NIMESULIDA

ANALG= ANALGÉSICO

ANP= ANTIPIRÉTICO

ANT= ANTIINFLAMATORIO

GI = DAÑO GASTROINTESTINAL

ANEXO N. 5

PRESENTACION, NOMBRE GENERICO Y COMERCIAL, TIEMPO DE VIDA MEDIA DE LOS AINES ³⁴

SALICILATOS

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL	PRESENTACIÓN	t ½ (H)
AAS -clorfenamina-fenilefrina	Afrinex infantil	Tab. 80mg-0.5mg-2.5mg	0.25-0.3
AAS-clorfenamina-pseudoefedrina	Desenfriol D plus	Grageas 325mg-2.0mg-30.0mg	
AAS-tartrato de ergotamina-cafeína	Sydolil	Tab. 400mg-1mg-50mg.	

PARAAMINOFENOLES

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL	PRESENTACIÓN	t ½ (H)
Paracetamol	Tempra	Jarabe infantil 100 mL	1-2
	Tempra	Solución inyectable 500 mg	
	Tylenol	Suspensión pediátrica 100 mg/mL	

ANEXO N. 5

CONTINUACION

PRESENTACION, NOMBRE GENERICO Y COMERCIAL, TIEMPO DE VIDA MEDIA DE LOS AINES ³⁴

DERIVADOS DEL ACIDO FENILPROPIONICO Y ANALOGOS

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL	PRESENTACIÓN	t ½ (H)
Flurbiprofeno	Ansaid	Grageas 100mg	5.5
Ibuprofeno	Advil	Susp. Infantil 100mg/5ml	2-3
	Febratic	Susp. Infantil 100mg/5ml	
	Tabalón	Susp. Infantil 100mg/5ml	
Ibuprofeno-Paracetamol	Algitrín	Tab. 200mg-325mg	
Ketoprofeno	Profenid	Comp. de liberación prolongada 200 mg	1.8
		Cápsulas 100 mg	
Ketoprofeno-Paracetamol	Bifebral	Comp..100mg-300mg	4-6
Ketorolaco	Glicima	Comp. 10mg	
		Ampolletas 30mg/ml	
	Findol	Comp. 10mg	
Naproxeno	Daflofen	Susp. 2.500g	14
	Naxen	Tab. 500mg	
	Deflamox	Susp. 0.5g	
	Flanax	Susp. 125mg/5ml	
Naproxeno-Paracetamol	Febrax	Susp.125mg-100mg	
	Daflofen F	Susp. Gotas 2.5g-2.0g	
Naproxeno-Pseudoefedrina	Grifed	Susp. Ped. 100mg-30mg/5ml	
		Cápsulas 0.625g	

ANEXO N.5

CONTINUACION

PRESENTACION, NOMBRE GENERICO Y COMERCIAL, TIEMPO DE VIDA MEDIA DE LOS AINES ³⁴

DERIVADOS DEL ACIDO PIRROLACETICO Y FENILACETICO

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL	PRESENTACIÓN	t ½ (H)
Diclofenaco	Cataflam pediátrico	Susp. 9mg/ml	1-2
	Deflox	Susp. 15mg/ml	
	Artrenac	Cáps de lib prol. 100mg	
	Voltarén SR	Grag de lib prol 75mg	
	Voltarén	Grag de lib prol 100mg	
Diclofenaco- colestiramina	Flotac	Cápsulas 140mg	
	Lertus	Cáps de lib prol 140mg	
Diclofenaco-misoprostol	Artrenac Pro	Cápsulas 75 mg	
	Artrene SR	Cáps de lib prol 150mg/100mcg	

DERIVADOS DEL OXICAM

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL	PRESENTACIÓN	t ½ (H)
Piroxicam	Facicam	Tabletas 20mg	30-60
Meloxicam	Exel	Sol. Inyectable 15mg/1.5ml	20
		Cápsulas 15mg	
	Mobicox	Tabletas 15mg	
		Sol. Inyectable 15mg/1.5ml	
	Aflamid	Suspensión 150mg	

ANEXO N.5

CONTINUACION

PRESENTACION, NOMBRE GENERICO Y COMERCIAL, TIEMPO DE VIDA MEDIA DE LOS AINES ³⁴

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA COX-2

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL	PRESENTACIÓN	t 1/2 (H)
Nimesulida	Mesulid	Susp. Gotas 5%	1.5-5
		Susp. 1%	
	Eskaflam	Suspensión 1g	
		Susp. Gotas 50mg/ml	
	Severin NF	Tabletas 100mg	
Rofecoxib	Vioxx	Tabletas 12.5 o 25mg	10-17
Celecoxib	Celebrex	Tabletas	11

ANEXO N. 6

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS DE LOS AINE 8,9,25,28,34

FARMACO	INTERACTUANDO CON	EFECTO
ACIDO ACETILSALICILICO	AINE	POTENCIACION DE LA TOXICIDAD Y DISMINUCION DE LAS CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE LOS AINE
	ALCOHOL	AUMENTO DE LA SEVERIDAD E INCIDENCIA DE HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL
	ANTIACIDOS	DOSIS ALTAS AUMENTAN pH URINARIO Y DISMINUYEN CONCENTRACIONES SERICAS DEL ACETILSALICILICO
	ANTICOAGULANTES ORALES	POTENCIACION DEL EFECTO ANTICOAGULANTE
	ANTIHIPERTENSIVOS	REDUCCION DEL EFECTO ANTIHIPERTENSIVO
	ANTIULCEROSOS	AUMENTO DE LOS NIVELES SERICOS DEL ACETILSALICILICO
	CARDIOTONICOS	POTENCIALIZACION DE LOS EFECTOS DE LOS GLUCOSIDOS CARDIOTONNICOS
	DIURETICOS	DISMINUYEN EL EFECTO DE LOS DIURETICOS
ACETAMINOFEN	AINE	POTENCIACION DEL EFECTO FARMACOLOGICO Y DE LOS EFECTOS TOXICOS

ANEXO N. 6

CONTINUACION

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS DE LOS AINE ^{8,9,25,28,34}

FARMACO	INTERACTUANDO CON	EFEECTO
	ALCOHOL	POTENCIACION DEL EFECTO HEPATOTOXICO DEL ACETAMINOFEN
	ANTIACIDOS	DOSIS ALTAS AUMENTAN pH URINARIO Y DISMINUYEN CONCENTRACIONES SERICAS DEL ACETAMINOFEN
	ANTICOAGULANTES ORALES	POTENCIACION DEL EFECTO ANTICOAGULANTE
	CARDIOTONICOS	POTENCIALIZACION DE LOS EFECTOS DE LOS GLUCOSIDOS CARDIOTONICOS
	DIURETICOS	DISMINUYEN EL EFECTO DE LOS DIURETICOS
	ANTIHIPERTENSIVOS	REDUCCION DEL EFECTO ANTIHIPERTENSIVO
	CIGARRILLO	DISMINUCION DEL EFECTO FARMACOLOGICO DEL ACETAMINOFEN
	ANTIULCEROSOS	AUMENTA LOS NIVELES PLASMATICOS DEL ACETAMINOFEN
FENILBUTAZONA	AINE	POTENCIACION DE LA TOXICIDAD DE LA FENILBUTAZONA

ANEXO N. 6

CONTINUACION

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS DE LOS AINE ^{8,9,25,28,34}

FARMACO	INTERACTUANDO CON	EFECTO
	ALCOHOL	AUMENTO DEL EFECTO REDUCTOR DE LA CAPACIDAD MOTORA
	ANTIACIDOS	DOSIS ALTAS AUMENTAN pH URINARIO Y DISMINUYEN CONCENTRACIONES SERICAS DEL ACETAMINOFEN
	ANTICOAGULANTES ORALES	POTENCIACION DEL EFECTO ANTICOAGULANTE
	ANTIHIPERTENSIVOS	REDUCCION DEL EFECTO HIPOTENSOR
	CARDIOTONICOS	REDUCCION DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE LOS GLUCOSIDOS CARDIOTONICOS
	DIURETICOS	INHIBICION DE LA NATRIURESIS INDUCIDA POR LA FUROSEMIDA
	GLUCOCORTICOIDES	REDUCCION DEL EFECTO DE LOS GLUCOCORTICOIDES
	HIPOGLUCEMIANTES SULFONILUREICOS	RIESGO DE HIPOGLUCEMIA SEVERA

ANEXO N.6

CONTINUACION

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS DE LOS AINE ^{8,9,25,28,34}

FARMACO	INTERACTUANDO CON	EFECTO
INDOMETACINA	AINE	DISMINUCION DE LAS CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE LA INDOMETACINA
	ALCOHOL	AUMENTA LOS RIESGOS DE HEMORRAGIA
	ANTIACIDOS	DISMINUCION DEL EFECTO TERAPEUTICO DE LA INDOMETACINA
	ANTICOAGULANTES	POTENCIACION DEL EFECTO ANTICOAGULANTE
	CARDIOTONICOS	BRADICARDIA, ARRITMIAS, POTENCIACION DE LA TOXICIDAD DE LOS CARDIOTONICOS
	DIURETICOS	REDUCCION DEL EFECTO NATRIURETICO E HIPOTENSOR DE LA FUROSEMIDA
	GLUCOCORTICOIDES (CORTICOSTEROIDES)	RIESGO INCREMENTADO DE ULCERA GASTROINTESTINAL Y HEMORRAGIA DIGESTIVA
ETODOLAC	AINE	AUMENTO DEL RIESGO DE SANGRADO
	ALCOHOL	AUMENTO DEL RIESGO DE EFECTOS GASTROINTESTINALES

ANEXO N.6

CONTINUACIÓN

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS DE LOS AINE ^{8,9,25,28,34}

FARMACO	INTERACTUANDO CON	EFECTO
	ANTICOAGULANTES	AUMENTO DEL RIESGO DE SANGRADO
	ANTIHIPERTENSIVOS	REDUCCION DE LA ACCION DIURETICA, NATRIURETICA Y ANTIHIPERTENSIVA DE LOS DIURETICOS
	DIURETICOS	REDUCCION DE LA ACCION DIURETICA, NATRIURETICA Y ANTIHIPERTENSIVA DE LOS DIURETICOS
	GLUCOCORTICOIDES (CORTICOIDES)	AUMENTO DEL RIESGO DE EFECTOS GASTROINTESTINALES POTENCIACION DEL EFECTO ANTIINFLAMATORIO EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS
	HIPOGLUCEMIANTES	POSIBLE POTENCIACION DEL EFECTO HIPOGLUCEMIANTE
KETOPROFENO	AINE	AUMENTO DEL RIESGO DE SANGRADO
	ALCOHOL	AUMENTO DEL RIESGO DE EFECTOS GASTROINTESTINALES
	ANTICOAGULANTES	AUMENTO DEL RIESGO DE SANGRADO
	DIURETICOS	REDUCCION DE LA ACCION DIURETICA, NATRIURETICA Y ANTIHIPERTENSIVA DE LOS DIURETICOS

ANEXO N.6

CONTINUACIÓN

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS DE LOS AINE ^{8,9,25,28,34}

FARMACO	INTERACTUANDO CON	EFEECTO
	GLUCOCORTICOIDES (CORTICOIDES)	AUMENTO DEL RIESGO DE EFECTOS GASTROINTESTINALES POTENCIACION DEL EFECTO ANTIINFLAMATORIO EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS
	HIPOGLUCEMIANTES	POSIBLE POTENCIACION DEL EFECTO HIPOGLUCEMIANTE
ACIDO MEFENAMICO	AINES	AUMENTO DEL RIESGO DE SANGRADO
	ANTICOAGULANTES	POTENCIACION DEL EFECTO ANTICOAGULANTE
KETOROLACO	AINE	AUMENTO DEL RIESGO DE SANGRADO
	ALCOHOL	AUMENTO DEL RIESGO DE EFECTOS GASTROINTESTINALES
	ANTICOAGULANTES	POTENCIACION DEL EFECTO ANTICOAGULANTE
	DIURETICOS	REDUCCION DE LA ACCION DIURETICA, NATRIURETICA Y ANTIHIPERTENSIVA DE LOS DIURETICOS
	HIPOGLUCEMIANTES	POSIBLE POTENCIACION DEL EFECTO HIPOGLUCEMIANTE
DICLOFENACO	AINE	AUMENTO DEL RIESGO DE SANGRADO

ANEXO N.6

CONTINUACIÓN

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS DE LOS AINE ^{8,9,25,28,34}

FARMACO	INTERACTUANDO CON	EFECTO
	ALCOHOL	AUMENTO DEL RIESGO DE EFECTOS GASTROINTESTINALES
	ANTICOAGULANTES	POTENCIACION DEL EFECTO ANTICOAGULANTE
	DIURETICOS	REDUCCION DE LA ACCION DIURETICA, NATRIURETICA Y ANTIHIPERTENSIVA DE LOS DIURETICOS
PIROXICAM	AINE	AUMENTO DEL RIESGO DE SANGRADO
	ALCOHOL	AUMENTO DEL RIESGO DE EFECTOS GASTROINTESTINALES
	ANTICOAGULANTES	POTENCIACION DEL EFECTO ANTICOAGULANTE
	DIURETICOS	REDUCCION DE LA ACCION DIURETICA, NATRIURETICA Y ANTIHIPERTENSIVA DE LOS DIURETICOS
MELOXICAM	AINE	AUMENTO DEL RIESGO DE SANGRADO
	ALCOHOL	AUMENTO DEL RIESGO DE EFECTOS GASTROINTESTINALES
	ANTICOAGULANTES	POTENCIACION DEL EFECTO ANTICOAGULANTE
	DIURETICOS	REDUCCION DEL EFECTO HIPOENSOR

ANEXO N.6

CONTINUACIÓN

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS DE LOS AINE ^{8,9,25,28,34}

FARMACO	INTERACTUANDO CON	EFECTO
CELECOXIB	AINE	AUMENTO DEL RIESGO DE SANGRADO
	ALCOHOL	AUMENTO DEL RIESGO DE EFECTOS GASTROINTESTINALES
	ANTICOAGULANTES	POTENCIACION DEL EFECTO ANTICOAGULANTE
	DIURETICOS	REDUCCION DE LA ACCION DIURETICA, NATRIURETICA Y ANTIHIPERTENSIVA DE LOS DIURETICOS
	ALCOHOL	AUMENTO DEL RIESGO DE EFECTOS GASTROINTESTINALES
	ANTICOAGULANTES	POTENCIACION DEL EFECTO ANTICOAGULANTE
	DIURETICOS	REDUCCION DE LA ACCION DIURETICA, NATRIURETICA Y ANTIHIPERTENSIVA DE LOS DIURETICOS
	ANTIHIPERTENSIVOS	REDUCCION DE LA ACCION ANTIHIPERTENSIVA
ROFECOXIB	AINE	AUMENTO DE LA TOXICIDAD COMUN DE AMBOS FARMACOS
	ANTICOAGULANTES	INCREMENTO DE LA ACTIVIDAD ANTICOAGULANTE
	ANTIACIDOS	NO SE HA OBSERVADO INTERACCION
	GLUCOCORTICOIDES	NO SE HA OBSERVADO INTERACCION

ANEXO N. 7

EMPLEOS DE ALGORITMOS: NARANJO Y KARCH Y LASAGNA

METODO DE NARANJO			
	SI	NO	NO SABE
1. ¿EXISTEN ESTUDIOS PREVIOS ACERCA DE ESTA REACCION?	+1	0	0
2. ¿APARECIO EL EFECTO ADVERSO DESPUES DE LA ADMINISTRACION DEL MEDICAMENTO?	+2	-1	0
3. MEJORA EL PACIENTE CUANDO SE SUSPENDE EL MEDICAMENTO, O BIEN SE ADMINISTRA UN ANTAGONISTA ESPECIFICO?	+1	0	0
4. ¿APARECE DE NUEVO LA REACCION CUANDO SE READMINISTRA EL MEDICAMENTO?	+2	-1	0
5. ¿EXISTEN CAUSAS ALTERNATIVAS (DISTINTAS A MEDICAMENTOS) QUE PODRIAN HABER CAUSADO LA REACCION?	1	+2	0
6. ¿APARECE LA REACCION DE NUEVO AL ADMINISTRAR UN PLACEBO?	-1	+1	0
7. ¿SE DETECTO EL MEDICAMENTO EN SANGRE (U OTROS FLUIDOS) EN CONCENTRACIONES CONOCIDAS COMO TOXICAS?	+1	0	0
8. ¿LA REACCION FUE DE MAYOR SEVERIDAD CUANDO SE INCREMENTO LA DOSIS, MENOS SEVERA CUANDO LA DOSIS DISMINUYO?	+1	0	0
9. ¿TUVO EL PACIENTE UNA REACCION SIMILAR AL MISMO MEDICAMENTO O SIMILAR EN UNA EXPOSICION ANTERIOR?	+1	0	0
10. ¿SE CONFIRMO EL EFECTO ADVERSO POR ALGUNA EVIDENCIA OBJETIVA?	+1	0	0
REACCION ADVERSA DEFINITIVA:	PUNTUACION \geq 9		
REACCION ADVERSA PROBABLE:	PUNTUACION 5-8		
REACCION ADVERSA POSIBLE:	PUNTUACION 1-4		
REACCION ADVERSA DUDOSA:	PUNTUACION \leq 0		

ANEXO N.8

GLOSARIO DE SIGLAS

AINES	Analgésicos Antiinflamatorios No Esteroideos
AR	Artritis Reumatoide
BARDI	Bayesian Adverse Reactions Diagnostic Instrument
BHE	Barrera Hemato Encefálica
CI	Indice de aclaración Corporal
CNF	Centro Nacional de Farmacovigilancia
COX	Ciclooxigenasa
COX-1	Ciclooxigenasa-1
COX-2	Ciclooxigenasa-2
ECG	Electro Cardio Grama
EEG	Electro Encefalo Grama
FR	Factores de riesgo
HPETE	Acido hidroperoxieicosatetraenoico
IF	Interacción Farmacológica
IMD	Diagnóstico Médico Implícito
LPS	Lipopolisacárido bacteriano
LTA ₄	Leucotrieno A ₄
LTB ₄	Leucotrieno B ₄
LTC ₄	Leucotrieno C ₄
LTD ₄	Leucotrieno D ₄
LTE ₄	Leucotrieno E ₄
OA	Osteoartritis
PG	Prostaglandina
PGI ₂	Prostaciclina
PGD ₂	Prostaglandina D ₂
PGE ₂	Prostaglandina E ₂
PGF ₁	Prostaglandina F ₁
PGF _{2α}	Prostaglandina F _{2α}
PGG ₂	Prostaglandina G ₂

ANEXO N.8

CONTINUACION

GLOSARIO DE SIGLAS

PGH ₂	Prostaglandina H ₂
RAM	Reacciones Adversas a los Medicamentos
SDA	Ayuda Diagnóstica Estandarizada
SNF	Solicitud para un Nuevo Fármaco
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
TxA ₂	Tromboxano A ₂
TxB ₂	Tromboxano B ₂

7. BIBLIOGRAFIA

1. Kalant H., Walter H. E. Principios de Farmacología Médica, Oxford, México, 2002. 787-789, 797-800, 933-937.
2. Domeq C. Farmacia Clínica. PIADE, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile, Chile, 1993, 309-327.
3. Plutarco N. Manual de Farmacosología. Reacciones indeseables por drogas, La Prensa Médica Mexicana, México, 1968.
4. Carvajal A. Farmacoepidemiología, Secretariado de Publicaciones, Universidad de Valladolid, 1993, 49-54.
5. Boletín informativo. Centro Nacional de Farmacovigilancia, Vol.1, Enero 2000.
6. Katzung. Farmacología, 2ª Edición, El Manual Moderno, México, 1997
7. Korolkovas A, Burckhalter J. H. Compendio Esencial de Química Farmacéutica, Reverté, España, 1979, 175.
8. Smith, C. M. Farmacología, Editorial Médica Panamericana, Argentina, 1993, 233.
9. Goodman & Gilman. Las bases Farmacológicas de la terapéutica, 9ª Edición, Vol. 1, Mc Graw-Hill Interamericana, México, 1996, 669-691.
10. Girwood R. Terapéutica Médica, 15ª. Edición, El Manual Moderno, México, 1992, 608-615.
11. Carsolio, Ma. del Rosario. Guía profesional de Medicamentos, 4ª Edición, El Manual Moderno, México, 1993, 197-217.

12. Florez J. Farmacología Humana. 2ª Edición, Salvat Editores, México, 1992, 316-321.
13. Nelson. Tratado de Pediatría, 14 Edición. Vol.1.1992.
14. Valdivielso, A. Dolor agudo, analgesia y sedación en el niño (II): Farmacocinética y farmacodinamia de los analgésicos no opioides. An Esp Pediatr 1998; 48: 183-194.
15. Valdivielso, A. Dolor agudo, analgesia y sedación en el niño (IIIa): Farmacocinética y farmacodinamia de los analgésicos opioides. An Esp Pediatr 1998;48:429-440
16. González R, Poza P, Vives R. Antiinflamatorios Inhibidores Selectivos de la Ciclooxygenasa-2 (COX-2). Alergol Inmunol Clin 2002; 17: 247-254.
17. Reuben S, Connelly N Efectos analgésicos posquirúrgicos de Celecoxib o Rofecoxib después de la cirugía de fusión de columna. International Anesthesia Research Society, 2000; 91: 1221-1225.
18. Altman R, Hochberg M. Inhibidores de la cox-2 ¿Menos efectos adversos? Atención Médica 2001:12-20
19. Frank Degner, et al. Perfil farmacológico y Clínico de Meloxicam. Parte I. Rev. Mex. Reumat 2002; 17(2):163-166.
20. Frank Degner, et al. Perfil farmacológico y Clínico de Meloxicam Parte II. Rev. Mex. Reumat 2002; 17(4):277-290.
21. CENAFIM. Centro Nacional de Farmacovigilancia e Información de Medicamentos. Unidad de Farmacovigilancia.: www.minsa.gob.pe/infodigemid/degeco/cenafim/unid_farma.htm

22. Tornero J. Vidal J. Revisiones y actualizaciones: Enfermedades del Sistema Inmune. Antiinflamatorios no esteroideos (II). 2000; 08(08): www.db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgimrevista.13203
23. Díaz-Maroto S. Ruano C. Antiinflamatorios no esteroideos (I). Aspectos farmacológicos generales. OFFARM. 2000; 19(10): www.db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgimrevista.13533
24. Boletín terapéutico Andaluz. Antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y selectividad sobre la Cox-2. 1998; 14(4): [:www.easp.es/web/documentos/BTA/00001255documento.pdf](http://www.easp.es/web/documentos/BTA/00001255documento.pdf)
25. Formulario Nacional de Medicamentos. Analgésicos No Opioides. www.cdf.sld.w/FORMULARIO/dermatologicos.htm
26. Norman PH. Efectos analgésicos de Ketorolac en cirugía de la fractura de tobillo. Anesthesiology. 2001; 94(4): 599-603: www.anesthesiology.org/pt/re/anes/issuelist.htm
27. Bovill, J.G. AINES COX-2 Selectivos Farmacología y acciones clínicas : www.medens.com/encuentro/TEMAS/aines_bovill_3.htm
28. González Sotomayor J. Analgésicos No Narcóticos. Boletín Escuela de Medicina, P. Universidad Católica de Chile, 1994; 23: 164-169 : www.escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/Boletin/tables_figures/dolor/3_6_2t.gif.
29. Almánzar de Mena R. Medicina al día. Reacciones Adversas e Interacciones a Medicamentos. Acta Medica Dominicana. 20(4) : www.bus.org.do/reacciones.htm

30. Hernandez Cortez E. Hospital de Gineco Pediatría. N. 48 IMSS, León Guanajuato. Anestesiología Latina : www.prodigyweb.net.mx/galaxis/aines_pediatria.htm
31. Caviedes Bucheli J. Analgésicos usados en el dolor dental: Acetaminofen, Inhibidores de la COX-2, Ketorolaco y Nimesulida: www.javeriana.edu.co/Facultades/Odontologia/posgrados/acadeno/index.html
32. Fundación Femeba. Analgésicos, Antiinflamatorios, Antipiréticos, Antigotosos y Antirreumáticos. www.femeba.org.ar/fundacion.
33. Valsecia M. Investigaciones en América Latina. Farmacovigilancia en Pediatría en el Nordeste de Argentina (NEA). Centro Regional de Farmacovigilancia. Facultad de Medicina. Universidad del Nordeste. Corrientes. Argentina: www.boletinfarmacos.org/042001/investigaciones072001A.htm
34. www.prvademecum.com/default.asp