

11237
Pej
160



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
Hospital General
DR. DARIO FERNANDEZ

DETERMINACION DE LAS CONCENTRACIONES DE ANTIBIOTICO
(AMPICILINA) EN PACIENTES PROGRAMADOS PARA AMIGDA-
LECTOMIA Y TRATADOS PREVIAMENTE BAJO UN DISEÑO
DOBLE CIEGO CON ANTIBIOTICO + DICLOFENACO POTASICO
Y ANTIBIOTICO + PLACEVO.

TESIS DE POSTGRADO
Que para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

presenta

DR. RUBEN DARIO RIVERA RAMIREZ



ISSSTE

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D. F.

1987



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está 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.

I N D I C E

	Pág.
Introducción.	1
Prostaglandinas y el Mecanismo de Acción de Drogas Antiinflamatorias.	4
Monografía del Diclofenaco Potásico.	20
Estudio de 36 Casos.	26
Objetivos.	26
Material y Métodos.	27
Resultados.	32
Conclusiones.	34
Bibliografía.	36

INTRODUCCION

Las infecciones agudas de la porcion superior del aparato respiratorio continúan siendo en nuestro medio una de las causas más frecuentes de consulta médica y aún de hospitalización (sobre todo en niños), particularmente debido a su gran índice de contagiosidad y a su transmisión por contacto directo. Siendo la puerta de entrada para estas infecciones la nasofaringe, la faringoamigdalitis constituye una de las representantes más común de este grupo de padecimientos, principalmente en los individuos adultos en quienes es causa de incapacidad laboral en muchas ocasiones. Este de infecciones reconoce dos agentes etiológicos frecuentes: virus y bacterias, y aunque las infecciones de etiología viral primaria son las más comunes hasta un 80%, las de origen bacteriano solo ocupan un 15 a 20%, sin embargo dan lugar a los cuadros clínicos de mayor-severidad e indican el empleo de antimicrobianos para su tratamiento. Característicamente, la faringoamigdalitis cursa con edema e hiperemia de la mucosa local - así como aumento en la cantidad de moco, reacción similar a la que se presenta en pacientes amigdalectomizados.

En términos generales se puede afirmar que los --

agentes virales son más frecuentes en niños menores de 3 a 4 años, y que a partir de los 4 a 5 hasta los 17 a 20 años, es el estreptococo el que se observa más a menudo, pudiendo existir unos u otros para ambos grupos de edad, donde el diagnóstico requerirá de la acuosidad del clínico y a veces incluso será necesario el cultivo del exudado faríngeo.

Por otro lado se ha observado en numerosas comunicaciones que en la práctica clínica, cuando además del antibiótico de elección se administra concomitantemente un antiinflamatorio no esteroideo, la sintomatología clínica mejora notablemente. Estos hallazgos sugieren que posiblemente la síntesis de prostaglandinas estén involucrados en el desarrollo de la enfermedad y que al ser inhibida su síntesis, mejore las condiciones de la membrana hialina y se pueda incrementar la concentración en el tejido tonsilar.

Es a la luz de estos antecedentes que el propósito de este estudio es el de analizar los niveles comparativos en el tejido tonsilar y suero de ampicilina en pacientes programados a una tonsilectomía y que previamente han sido tratados durante 24 ó 48 horas con Ampicilina + Placebo o Ampicilina + Diclofenaco Potásico.

Se presenta el trabajo de tal manera que inicialmente se muestra una descripción de los aspectos generales de las prostaglandinas y el mecanismo de acción-

de las drogas antiinflamatorias, para posteriormente - pasar a una revisión somera del Diclofenaco Potásico - (antiinflamatorio no esteroideo), medicamento que es - utilizado en los pacientes del presente estudio.

Finalmente señalamos los resultados de un estudio doble ciego realizado en el servicio de cirugía pediátrica del H. G. "Darío Fernández del I.S.S.S.T.E." el cual tiene como objetivo fundamental examinar los niveles comparativos en el tejido tonsilar y suero después de dosis múltiples de Ampicilina + Placevo y de Ampicilina + Diclofenaco Potásico.

PROSTAGLANDINAS Y EL MECANISMO DE ACCION
DE DROGAS ANTIINFLAMATORIAS

La Aspirina y un largo número de drogas antiinfla-
matorias no esteroideas actúan primariamente a través -
de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas por
inhibición de la enzima ciclooxigenasa. Otro grupo de
derivados poliinsaturados de ácidos grasos biológica--
mente activos incluyendo los leucotrienes, son general-
mente no inhibidos por esta clase de drogas en el mis-
mo rango de concentración. La inhibición del vasodila-
tador prostaglandina, prostaglandina E2 y prostaciclín,
tan bien como el leucotrienes, puede reducir los efec-
tos inflamatorios en varios estados de enfermedad. En
suma, la síntesis de prostaglandinas es también inhibi-
da por glucocorticoides igualmente aún cuando su meca-
nismo de acción puede involucrar otros efectos también.
La prostaglandina E2 estimula la reabsorción osteoclás-
tica del hueso yuxtaarticular; esta inhibición por - -
agentes antiinflamatorios no esteroideos puede, por lo
tanto, retardar el proceso de erosión ósea en la artri-
tis reumatoide y otros procesos antiinflamatorios.

La inhibición de la síntesis de prostaglandina --
por esa droga debe ser tomada en cuenta por la canti--
dad de sus efectos tóxicos, incluyendo la gastritis, -

que es la más común de los efectos; precipitación o - agravamiento de la falla renal; retención de líquidos; hiperkalemia; efecto antiplaquetario con fenómenos hemorrágicos y agravamiento del asma o rinosinusitis. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede, -- tomarse, en cuenta por su mayor efecto terapéutico tan bueno como los efectos tóxicos de los agentes antiin-- flamatorios no esteroideos. La inhibición de las vías de síntesis de otros importantes mediadores, semejan-- tes a leucotrienes, están en boga bajo investigación y pueden proporcionar algún otro aprovechamiento para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos.

La generación de reacciones inflamatorias parece requerir de un número de mediadores, pero la clase de mediadores más directamente relacionados a la acción - de las drogas antiinflamatorias son las prostaglandi-- nas. El grupo de moléculas biológicamente activas aho-- ra conocible es parte de una amplia clase de lípidos, - los eicosanoides, la cual se deriva de 20 carbonos de - ácidos grasos poliinsaturados e incluyen a los recién-- temente descubiertos leucotrienes y otros productos li-- pooxigenados.

La actividad biológica de las prostaglandinas fue reconocida en 1930 por Von Euler y otros, pero esto - fué remarcado por Bergstrom 30 años más tarde estable-- ciendo la estructura básica. La relación de las pros-

taglandinas y la inflamación fue inferida desde el descubrimiento de Vane y colaboradores en 1971 de la aspirina y su relación de compuestos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. Poco después, estos investigadores postularon que el mayor efecto farmacológico - de las drogas antiinflamatorias no esteroideas quizá - ocurre por la capacidad de esos componentes de inhibir la síntesis de prostaglandinas - una hipótesis de gran aceptación general ahora.

Subsecuentemente, la vía de biosíntesis de prostaglandinas fue aclarada por Samuelson y cols. a través de la identificación de intermediarios lábiles de endoperoxidos (por ejemplo la prostaglandina H₂) (Figura 1) y el producto plaquetario lábil tromboxano A₂. Un componente adicional lábil, prostaciclín, o prostaglandina 12 fue caracterizado por el grupo de Vane en 1976. Entonces, en 1979, el grupo de Samuelson describe una importante clase de eicosanoides los leucotrienes (Figura 2), comenzando un nuevo capítulo en la investigación de mediadores lípidos con incremento potencial de su importancia para la Biología y la Medicina. La significancia del trabajo en esta área fue muy elogiada - para el premio Nobel de 1982 en Medicina y Biología - concedido a Bergstrom, Samuelson y Vane.

ESTRUCTURA Y BIOSINTESIS DE PROSTAGLANDINAS Y LEUCOTRIENES:

Las más importantes prostaglandinas y leucotrienes son derivados del ácido araquidónico (Figura 1 y 2), el cual se encuentra en membranas tisulares, principalmente en fosfolípidos. La síntesis de prostaglandinas es iniciada por la separación del ácido araquidónico de los fosfolípidos de las membranas a partir de la acción de las fosfolipasas. Posterior a una hidrólisis, el ácido araquidónico lleva a una compleja disposición, incluyendo la adición de dos moléculas de oxígeno, que es la forma característica de los cinco miembros prostaglandínicos. El producto inicial el endoperóxido -- prostaglandina H₂, entonces reacciona en una de varias reacciones isomerasa a la forma de prostaglandina estable (E₂, F₂ y D₂), la prostaglandina lábil I₂ (prosta-ciclin), o la relacionada al tromboxano A₂ (la cual -- contiene 6 más que los 5 miembros). La diferencia estructural de esos productos finales pueden ser acompañados de profundas diferencias de funcionamiento, que serán discutidas. Las consecuencias funcionales de la síntesis de prostaglandinas es, en parte, determinada por las isomerasas específicas presentes en los tejidos, a partir de esa determinación los componentes -- eventualmente serán formados del producto ciclooxigenado, prostaglandina H₂.

La segunda clase importante de eicosanoides los leucotrienes (Figura 2) - lleva algún parecido a las prostaglandinas en que estas son productos de reacciones del oxígeno molecular y el ácido araquidónico. Como siempre, los 5 ó 6 miembros estructurales se ven en prostaglandinas y tromboxanos, respectivamente. Alguno de los leucotrienes (C, D y E) son derivados de la adición de glutatión a leucotriene A4 con el subsecuente paso cambiando de aminoácidos de glutatión a leucotriene D4 y leucotriene E2.

Ambas prostaglandinas y leucotrienes son sintetizadas cuando aparecen necesidad de ellos en los tejidos.

No son producidos en cantidades apreciables en células o tejidos. Son secretados escasamente después de su biosíntesis y actúan sobre las células en la vecindad de su célula de origen. Al respecto las prostaglandinas y los leucotrienes, terminan autocontrolándose, difiriendo de las hormonas. Ambas prostaglandinas y leucotrienes son lábiles en los tejidos, son rápidamente degradados por vías enzimáticas y no enzimáticas inactivando sus productos.

FUNCION DE PROSTAGLANDINAS Y LEUCOTRIENES

EN RELACION A LA INFLAMACION

Las prostaglandinas y leucotrienes tienen una

gran variedad de efectos implicando varios órganos y sistemas (tabla 1). Muchos, pero no todos, los efectos implican aumento en la contracción o relajación del músculo liso. La prostaglandina E2 y prostacilin promueve la reacción inflamatoria por su actividad como vasodilatador, en suma, actúa sinérgicamente con otros mediadores, como la histamina, el C5a, y el leucotriene B4 en la promoción del incremento de la permeabilidad vascular. El grupo sulfidopéptido de leucotienes - C4, D4 y E4 - se toman en cuenta por la actividad de la sustancia de reacción lenta de anafilaxia y son potentes mediadores del aumento de la permeabilidad vascular. Esos leucotrienes, en contraste con la prostaglandina E y la prostacilin, son potentes vasoconstrictores y broncoconstrictores.

Finalmente, el leucotriene B4 actúa como un potente quimiotáctico hacia los neutrófilos y los eosinófilos y promueven la adherencia de leucocitos al endotelio esto, en torno, a la guía de leucocitos en la migración extravascular en sitios de inflamación.

MECANISMO DE ACCION DE DORGAS ANIINFLAMATORIAS NO ESTEROIDEAS

El trabajo de Vane y colegas a principios de la década de los setentas guió a la hipótesis de que la mayor terapéutica tan buena como los efectos tóxicos de

los antiinflamatorios no esteroideos. Quizá sea por su capacidad inhibir la síntesis de prostaglandinas. Las drogas de esta clase prevalecen disponibles para el uso clínico en los Estados Unidos se enlistan en la tabla 11. Estas drogas inhiben la síntesis de prostaglandinas por acción de la enzima, ciclooxigenasa (Figura 3), la síntesis de todas las prostaglandinas es inhibida, de manera no selectiva.

Presumiblemente, el antiinflamatorio efecto de esas drogas se relaciona con la inhibición de la prostaglandina E2 y la prostaciclín en su síntesis. Aunque la limitación de los datos experimentales persiste, las drogas antiinflamatorias no esteroideas tiene mayores efectos desconocidos sobre la vía del leucotriene.

Los corticoesteroides, la droga más potente antiinflamatoria, son también potentes inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. Los mecanismos de otras drogas antiinflamatorias semejantes a las sales de oro, la penicilamina, y los antipalúdicos son desconocidos en el presente, pero son claramente diferentes de las drogas antiinflamatorias no esteroides y parecen no tener importantes efectos sobre la síntesis de las prostaglandinas. Hay evidencias que indican que los glucocorticoides, en contraste con las drogas antiinflamatorias no esteroideas, inhiben la liberación del ácido -

araquidónico de los fosfolípidos por inhibición de las fosfolipasas. Pudiera reportarse que los glucocorticoides estimulan la síntesis de una proteína inhibidora de la fosfolipasa terminando en macrotin o lipomodulin. En un estudio se sugiere que la inhibidora de la fosfolipasa se torna inactiva por un antilipomodulin presente en el suero de pacientes con lupus críptico sistémico.

Sin considerar el detallado mecanismo, es claro que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas por los glucocorticoides ocurre en muchos tipos de células, y este efecto puede contribuir a la acción antiinflamatoria de esa droga. La inhibición de la fosfolipasa implica que la síntesis de leucotrieno pudiese también ser inhibida por los glucocorticoides, sin embargo estudios de este efecto aún no se han reportado en la literatura. En todo caso es probable que la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas es solo parcialmente responsable de los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides.

EFFECTOS TOXICOS O COLATERALES DE DROGAS ANTIINFLAMATORIAS NO ESTEROIDEAS

Aunque los antiinflamatorios no esteroideos están entre los más ampliamente usados en medicina y son generalmente bien tolerados, los efectos tóxicos son fre

cuentes y probablemente serios. Algunos de los efectos son relacionados con la inhibición de las prostaglandinas en su síntesis. Concientes de los efectos tóxicos potenciales de estos agentes y un alto grado de vigilancia contribuirán a la seguridad y eficacia de los antiinflamatorios no esteroideos en la práctica clínica.

EFFECTOS GASTROINTESTINALES

El problema colateral más común de estas drogas es el del tracto gastrointestinal superior. Las drogas antiinflamatorias no esteroideas pueden causar gastritis erosiva, úlcera péptica, y sangrado gastrointestinal. Desde que la prostaglandina E2 suprime la secreción ácida gástrica y ayuda al mantenimiento de la barrera mucosa gástrica, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede contarse para muchos de los síntomas gastrointestinales altos causados por estas drogas. En suma la tendencia a la constipación producida por las drogas antiinflamatorias no esteroideas puede ser relacionada a la inhibición de prostaglandina inductora de la movilidad intestinal.

Algunos de los efectos colaterales de las drogas antiinflamatorias no esteroideas probablemente se relaciona con efectos locales sobre la mucosa gástrica. Esta inducción local de efectos gástricos pudiera ser-

menos severa cuando estos agentes son ingeridos en estado prodroga biológicamente inactivo (por ejemplo, su lindac, fenbufen). Estas drogas se convierten en formas activas por el metabolismo después de su absorción en el tracto gastrointestinal. Aunque también es posible que la ciclooxigenasa pudiese ser inhibida por formas activas de esa droga en la circulación, precipitando síntomas gastrointestinales, las drogas antiinflamatorias no esteroideas, se convierten en formas activas después de la absorción del tracto gastrointestinal y principalmente pudiese producir un mecanismo para re-ducción de los efectos colaterales gastrointestinales.

EFFECTOS ANTIPLAQUETARIOS

Las drogas antiinflamatorias no esteroideas debilitan la agregación plaquetaria a partir de la inhibición de la ciclooxigenasa inductora de la síntesis de tromboxano A₂ (Figura 1) en las plaquetas. Este proceso metabólico en particular, es exquisitamente sensi-ble a la aspirina; puede estimarse que menos de 80 mg al día de aspirina es suficiente para la inactivación completa de la ciclooxigenasa y el tromboxano en su sintesis. Sin embargo como el tromboxano A₂ es sólo uno de los varios agentes que inducen a la agregación plaquetaria, el defecto hemorrágico producido por la aspirina generalmente es suave, sin embargo este pudiera

ra ser severo bajo algunas circunstancias.

Es concebible, que altas dosis de aspirina, y presumiblemente otras drogas antiinflamatorias no esteroideas pudiesen inhibir la producción de prostaciclina - por las células endoteliales y las del músculo liso, - así como la producción plaquetaria de tromboxano A₂. - Desde los efectos de la prostaciclina - inhibición de la agregación plaquetaria y promoción de vasodilatación - oponiéndose a la del troboxano A₂, a grandes dosis el efecto antitrombotico de estos agentes puede -- ser cancelados. Así dosis extremadamente pequeñas de aspirina pueden actualmente producir efectos antihemostáticos como grandes dosis. La validez de estos conceptos descansa con futuras pruebas clínicas.

Parece claro que la aspirina, en particular, y -- otras drogas antiinflamatorias no esteroideas participan en efectos antiplaquetarios. Sin embargo esos -- efectos producen sólo una leve diátesis hemorrágica en pacientes hematológicamente normales, en pacientes con defecto de coagulación causado por la administración - de anticoagulantes. similares a los cumarínicos, o por deficiencia de factores de la coagulación hereditaria, las consecuencias hemorrágicas pueden ser más severas. Por consiguiente, las drogas antiinflamatorias no esteroideas pudieran ser usadas con gran cuidado, sobre todo, en pacientes que reciben anticoagulantes o con de-

ficiencia de algún factor de coagulación.

EFFECTOS RENALES

En personas hemodinámicamente normales, las prostaglandinas parecen carecer de importancia en la fisiología renal. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas tiene pocas consecuencias para la función renal en personas con hemodinámica normal. Por otro lado, bajo condiciones de stress circulatorio como síndrome nefrótico, y otros, las prostaglandinas vasodilatadoras, E2 y prostaciclín es importante en el mantenimiento del flujo renal. En ese estado, la inhibición de la síntesis de prostaglandina puede conducir a una precipitación o exacerbación de la falla renal, algunas veces de grado severo. Este efecto de estas drogas es a menudo reversible si se conoce.

La prostaglandina E2 también es natruretico, y la inhibición de la síntesis de prostaglandina E2 en el riñón por antiinflamatorio no esteroideo probablemente cuenta por la retención de líquidos observado en esos agentes. La hiperkalemia inducida por drogas antiinflamatorias no esteroideas, pudiera no ser bastante reconocida, pero puede desarrollarse particularmente bajo condiciones de stress circulatorio o en ciertos pacientes que reciben diuréticos. Esta complicación pudiera ser potencialmente peligrosa para la vida y ser-

merecedora de cuidados de monitoreo en pacientes susceptibles.

EFECTOS RESPIRATORIOS

En pacientes con rinosinusitis, pólipos nasales, y asma puede haber severas exacerbaciones relacionadas con la ingestión de aspirina y otras drogas antiinflamatorias no esteroideas. Sin embargo el mecanismo no se ha probado, pudiera sugerirse que la ciclooxigenasa inhibida en estos pacientes puede reducir las prostaglandinas broncodilatadoras dejando un momento después la síntesis de leucotriene sin afección. La actividad anafiláctica del leucotriene puede precipitar broncoespasmo. Pacientes que presentan esta reacción a las drogas antiinflamatorias no esteroideas generalmente tiene reacciones alérgicas similares a todos los inhibidores de la ciclooxigenasa.

EFECTOS EN GINECOOBSTETRICIA

El uso de inhibidores de la ciclooxigenasa pudiera ser evitado en el embarazo tardío por varias razones.

La inhibición de los efectos de contractibilidad uterina debido a las prostaglandinas puede demorar el momento del parto, y los efectos antiplaquetarios especialmente de la aspirina, incrementan el sangrado post

parto y neonatal. También hay evidencia de que estas drogas pueden predisponer a la prematura inutilización de los conductos arteriosos en el feto dañando así la circulación. Por otro lado, la inhibición del vasodilatador prostaglandina puede llevar en su uso en recién nacidos a un evidente cierre de los conductos arteriosos. Alternativamente, la administración de prostaglandinas ha sido recomendado para mantener permeables los conductos en complejas malformaciones cardíacas hasta que en su corrección quirúrgica puede desplazarlos. Finalmente, estas son las drogas de elección en el tratamiento de la dismenorrea.

OTROS EFECTOS COLATERALES

Hay una gran cantidad de efectos colaterales de los antiinflamatorios no esteroideos en los que no se tiene idea de su relación con la inhibición de las prostaglandinas en su síntesis, aunque este mecanismo no ha sido del todo excluido. Muchos de esos efectos se relacionan con el sistema nervioso central. La hepatotoxicidad pudiera ser vista con más frecuencia con la aspirina, especialmente cuando hay asociación con artritis reumatoide juvenil y lupus eritematoso sistémico. Esto es a menudo relacionado con mínimos cambios histológicos y es totalmente reversible después de retirar la droga. Reacciones hepáticas severas se

han reportado, con el uso de antiinflamatorios no esteroideos y la administración de drogas de Estados Unidos exige una advertencia de ello en la caja de empaque.

CONCLUSION

Los antiinflamatorios son de las drogas más ampliamente usadas en la medicina. El gran efecto terapéutico y los efectos tóxicos de los antiinflamatorios no esteroideos puede ser considerado por su capacidad de inhibir la síntesis de prostaglandinas bloqueando directamente la enzima ciclooxigenasa. Los glucocorticoides también inhiben la síntesis de prostaglandinas, y hay datos evidentes de que esos agentes pueden también inhibir la formación de otros mediadores lípidos. Los efectos tóxicos de las drogas antiinflamatorias no esteroideas relacionadas a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas incluyen síntomas gastrointestinales, complicaciones hemorrágicas, insuficiencia renal e hiperkalemia, agravamiento de rinosinusitis y asma en sujetos hipersensibles, y complicaciones obstétricas. El desarrollo de nuevas drogas con la capacidad de inhibir otros mediadores como las prostaglandinas, especialmente leucotrienes, puede ser útil. Alternativamente nuevos inhibidores de la ciclooxigenasa diferentes en especificidad tisular, metabolismo de -

aquellas drogas ahora en uso, pueden mejorar los efectos terapéuticos, reduciendo su toxicidad.

MONOGRAFIA DEL DICLOFENACO POTASICO

INTRODUCCION

El tratamiento de un padecimiento es, en última instancia, la expresión dinámica de la capacidad diagnóstica, un diagnóstico bien hecho puede ser totalmente anulado por el uso de una terapéutica inadecuada o por la falta de adherencia al esquema terapéutico propuesto por el médico.

El uso de derivados pirazolónicos en el tratamiento de la fiebre tuvo una gran aceptación hace unos años, pero la aparición de reacciones adversas, fundamentalmente del tipo de anemia aplásica y agranulocitosis, hizo que su uso se limitara a indicaciones muy concretas.

El ácido acetil salicílico gozó de una gran aceptación hasta hace poco tiempo, pero tras la aparición de los primeros casos de Síndrome de Reye, su uso se ha restringido de tal forma que ya en los últimos estudios epidemiológicos se observan datos concluyentes.

Ante esta situación, el ácido acetil salicílico encontró un sustituto aceptable en el acetaminofén que, si bien no tiene propiedades antiinflamatorias ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la fiebre. Su fácil accesibilidad y el abuso en su uso han dado

lugar a numerosos casos de intoxicación accidental así como la aparición de efectos secundarios del tipo de necrosis hepática, necrosis tubulorrenal y coma hipoglucémico.

Habitualmente los fármacos citados anteriormente se utilizan asociados a los antiinflamatorios, lo que aumenta la incidencia de efectos secundarios. Igualmente, en ciertos países existen combinaciones fijas de antiinflamatorios y antipiréticos, hecho que, además de contravenir las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, provoca un mayor número de efectos secundarios y hace que en muchas ocasiones pacientes pequeños estén usando un fármaco que no necesitan.

Basados en todos los hechos ya mencionados, se ha desarrollado un nuevo medicamento con demostradas propiedades antiinflamatorias, antipiréticas, analgésicas y antiexudativas, todo ello aunado a una excelente tolerabilidad.

FARMACOCINETICA

Absorción.- El grado de absorción de la sustancia activa se refiere un poco lento, lo que permite que los niveles plasmáticos de la sustancia activa duren un tiempo algo mayor.

Metabolismo.- El diclofenaco sufre una metaboliza

ción de primer paso con formación de ésteres glucurónicos, hidroxilación aromática y formación de derivados-fenólicos, que son eliminados de forma libre o conjugada.

Se une intensamente a las proteínas (99.7%) y la vida media plasmática de la fase terminal de eliminación es de 1.25 horas de promedio.

Eliminación.- A las 48 horas, la cantidad de diclofenaco potásico es eliminada por la orina (en forma libre o conjugada) es de $7.1 \pm 3.0\%$ de la dosis administrada y la de diclofenaco más sus metabolitos monohidroxilados es de $35.9 \pm 10.0\%$. En pacientes con insuficiencia renal no se ha observado ni aumento en las concentraciones plasmáticas, ni alteraciones en el tiempo de eliminación del diclofenaco.

FARMACODINAMICA

El diclofenaco potásico pertenece a la familia de los antiinflamatorios no esteroideos, integrando el grupo de los derivados del ácido fenilacético. Es una sustancia con potente acción antiinflamatoria, antipirética, analgésica y antiexudativa.

Actualmente se admite que el principal mecanismo de acción del resinato de diclofenaco es, al igual que para los otros antiinflamatorios esteroideos, la inhibición enzimática de la conversión del ácido araquidó-

nico en prostaglandinas E y F, las cuales desempeñan un papel fundamental en la mediación del proceso inflamatorio, así como en la producción de la fiebre y el dolor. El resinato de diclofenaco es un potente inhibidor competitivo de la ciclooxigenasa, siendo esta -- inhibición irreversible.

Varios modelos experimentales de inflamación han sido utilizados para investigar el mecanismo de producción de los procesos inflamatorios y evaluar la potencia de los medicamentos antiinflamatorios. Entre los modelos experimentales más utilizados podemos citar:

- A) Prueba del edema inducido por la carragenina
- B) Prueba del Edema inducido por el caolín.
- C) Writing Test (prueba de las contracciones dolorosas).
- D) Prueba de la fiebre inducida por levaduras.

El resinato de diclofenaco se ha mostrado activo en todos los modelos farmacológicos, demostrando en esta forma sus propiedades.

TOXICIDAD AGUDA Y CRONICAS

En experiencias con animales, el diclofenaco ha demostrado poseer un bajo potencial de toxicidad. Cuando fue administrado a altas dosis de 5, 15 y 50 mg x kg x día a monos del género rhesus por períodos de 94 días, los animales que recibieron 5 y 15 mg x kg x día

no presentaron signos de toxicidad al compararlos con el grupo testigo, no observándose trastornos hematológicos, oftalmológicos, ni urinarios, ni revelando los resultados de la autopsia alteraciones histológicas en ningún órgano.

En el grupo de animales tratados con 50 mg x kg x día, se observó una pérdida progresiva de peso, reducción de los valores de hematocrito y de la cifra de hemoglobina, disminución de eritrocitos y una discreta reticulocitosis. En la autopsia no se detectaron alteraciones que pudiesen ser atribuidas a la droga, excepto un ligero aumento del peso del hígado y una disminución del tamaño del timo.

En estudios prolongados con duración de seis meses, los animales que recibieron 5 y 15 mg x kg x día presentaron de forma transitoria sangre oculta en las heces, si bien los valores de hematocrito, hemoglobina y cuenta de hemátíes permanecieron dentro de los límites normales. En análisis de los restantes parámetros de observación, así como los exámenes histológicos, no mostraron alteraciones.

TERATOGENICIDAD Y MUTAGENICIDAD

Las investigaciones de teratogenicidad fueron realizadas en tres diferentes especies de animales, estudiándose los efectos sobre la hembra grávida, los em-

briones y los fetos, sin que evidenciaran efectos teratogénicos del diclofenaco.

Tampoco se registró evidencia de efecto letal dominante en la descendencia de los animales machos tratados con diclofenaco.

ESTUDIO DE 36 CASOS

Objetivos:

- Objetivo General:

Determinar las concentraciones de antibiótico (Ampicilina) en pacientes programados para amigdalectomía y tratados previamente bajo un diseño doble ciego -- con Antibiótico + Diclofenaco Potásico y Antibiótico + Placevo.

- Objetivo Específico:

En base a lo anterior se pretende establecer lo siguiente:

- 1.- Las concentraciones sanguíneas y el tejido tonsilar de ampicilina, no se modifican cuando se administra concomitantemente con Placevo.
- 2.- Las concentraciones sanguíneas y el tejido tonsilar de ampicilina, se modifican cuando se administra concomitantemente el Diclofenaco Postásico.

MATERIAL Y METODOS

En el servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital General Dr. Darío Fernández del I.S.S.S.T.E., se realizó un estudio doble ciego en 36 pacientes programados para amigdalectomía, cuyas edades fluctuaban entre los 3-13 años de edad, siendo 22 masculinos y 14 femeninos.

A todos los pacientes se les instaló un tratamiento de 24 ó 48 horas previos a la tonsilectomía, con Diclofenaco Potásico + Ampisilina y Placevo + Ampicilina.

La frecuencia de administración se llevó a cabo con el esquema que sigue:

- 1.- Diclofenaco Potásico 75 mg diarios, administrando 2 grageas de 25 mg. al inicio del tratamiento y después una gragea cada 8 horas + Ampicilina 1500 mg. diarios, administrados 1 cápsula de 500 mg. cada 8 horas.
- 2.- Placevo de Diclofenaco Potásico, administrados 2 grageas al inicio del tratamiento y después una gragea cada 8 horas + Ampicilina 1500 mg. diarios, administrando una cápsula de 500 mg. cada 8 horas.

- A). El material fue dispuesto en 20 juegos que -
contenían 2 frascos cada uno, frasco conte -
niendo 4 cápsulas de Ampicilina y frasco con -
teniendo 5 grageas de Placevo o Diclofenaco -
Potásico, según sea el caso. Los juegos fue -
ron etiquetados: Número del paciente, No. de -
lote, Frasco A ó B y cirugía 26 horas. En to -
tal 10 juegos de Ampicilina + Placevo y 10 --
juegos de Ampicilina + Diclofenaco Potásico.
- B). Material dispuesto en 20 juegos que contenían
2 frascos cada uno, frasco conteniendo 7 cáp -
sulas de Ampicilina y frasco conteniendo 8 --
grageas de Placevo o Diclofenaco Potásico, se -
gún sea el caso. Los juegos fueron etiqueta -
dos igual que en el caso anterior y la misma -
distribución.

A los pacientes incluidos en el estudio se les --
procedió a realizar:

- 1.- Historia Clínica completa.
- 2.- Causa de la Intervención.
- 3.- Antecedentes previos a la Cirugía.
- 4.- Datos de Características Demográficas.

Después se les indicaba el esquema de administra -
ción y se les proporcionaba un record del paciente don -
de se señalaba el esquema de administración y el segui -
miento del mismo. A todos se les proporcionó el medi -

camento y la hora de la cirugía.

A los sujetos programados a cirugía de 5 a 10 minutos previos a la misma se obtuvo 20 ml. de sangre -- siendo colocada en 2 tubos previamente heparinizados y etiquetados con los datos del paciente.

Después de extraer las amígdalas se colocaron en un frasco estéril perfectamente tapado.

Por último se llevó tanto un tubo de sangre como las amígdalas al Centro de Investigación y Estudios -- Avanzados del I.P.N. quien estuvo a cargo del proyecto analítico. Mientras que la otra muestra de sangre se canalizó a Ciba-Geigy, para determinar la concentración de Diclofenaco Potásico.

CIPA-IPH
1984

RESULTADOS DEL ESTUDIO DE VALORACION DE AMPLIFICADA EN PLASMA Y TEJIDO TONDIAR SOLICITADOS POR EL DR. JOSE LUIS CASAPARRA Y DRA. GUADALUPE VALENZUELA F. DE LEVA CUIOS PATRONA, S.A. DE C.V.

FECHA 1984.	PACIENTE	No. PACIENTE	TEJIDO OBSERVACIONES FISICAS	TONDIAR OBSERVACIONES FISICAS	PLASMA PRE-TRATAMIENTO OBSERVACIONES FISICAS	PLASMA POST-TRATAMIENTO OBSERVACIONES FISICAS	TONDIAR OBSERVACIONES FISICAS
6-01	Torres Garcia Ozmy Susu F. Edad: 5 años Exp.: TOM-280319/2	1	Muy fibroso	< 0.75	Amarillento	3.65	Hemolizado < 0.03
17-02	Hurtado Garcia Lidia J. Exp.: HUDA-480227-3	2	Poco sanguinolento. Tamaño mediano. Foco fibroso	< 0.75	Rojizo (hemo lizado)	Negativo	Amarillento 0.16
17-02	Avales Madrigal Sarza Casa 1221	4	Muy sanguinolento. Pequeños fcs. Foco fibroso	< 0.75	Rojizo (hemo lizado)	Negativo	Amarillento < 0.01
20-02	Pala Lara Rodrigo Casa 1224	8	Poco sanguinolento. Pequeños. Foco fibroso	< 0.75	Amarillento	Negativo	Amarillento 0.170
31-02	Montes Valladares Exp. 440113-2	5	Poco sanguinolento, pequeños, con aparente tejido graso.	< 0.75	Rojizo (hemo lizado)	Negativo	Amarillento < 0.03
31-02	Santiago Martínez Erika Exp.: 540124-8	6	Poco sanguinolento, pequeños, aparente tejido graso.	< 0.75	Rojizo (hemo lizado)	Negativo	Amarillento 0.117
8-04	Tenorio Torres Juan Alborto Exp. TOM-550711/7	7	Tamaño medio. No inflamadas sanguinolentas	< 0.75	Amarillento	Negativo	Amarillento < 0.03
8-04	Ortega Galicia Carl Casa 1228	10	Grandes, poco sanguinolentas blanquecinas (porocinas)	< 0.75	Rojizo (hemo lizado)	Negativo	Naranja (hemolizado) < 0.03
18-06	González Huistán Rodrigo Casa 1227 Estudio 1/X/DK3	28	50 H. Sanguinolentas tosas	9.0	Amarillento	Negativo	Amarillento 788
17-06	Sánchez Castrojeán Paola Casa 1224 Estudio IX/DK3	25	50 H. No se anotaron	4.9	Amarillento	Negativo	Amarillento 664
14-07	Leonel Martínez Flores Estudio IX/DK2	15	50 H. Poco sanguinolentas. Poco tejido nervioso.	< 0.75	No se separa el plasma. Todo hemolizado. La muestra líquida congelada	Negativo	Hemolizado < 0.03
9-09	Paz Hava Nayali Exp. NMS-560104/8 Casa 1223 Estudio IX/DK3	42	50 H. Pequeñas. Sanguinolentas.	4,000	Amarillento (ligeramente turbio)	Negativo	Amarillento 3,820
9-09	Sandoval Vofasco María Jovana VERU-540576 Estudio IX/DK3	45	50 H. Grandes "cavernosa" c/tejido graso. No sanguinolentas	402	Amarillento	Negativo	Amarillento 1,800
23-09	Ramos Domín Nora Lijana Estudio IX/DK3	16	26 H. Poco sanguinolentas	8.2	Hemolizado	Negativo	Amarillento 10
23-09	Espinosa Montejano Evangelina Estudio IX/DK3	13	26 H. Poco muy sanguinolentas	1,184	Ligeramente hemolizado	Negativo	Ligeramente hemolizado 870
23-09	Ramírez Benítez Esteban Exp. RMT-611237/3 Casa 1225. Estudio IX/DK3	15	26 H. Pequeñas sanguinolentas. Con tejido nervioso	1,350	Rojizo (hemo lizado)	Negativo	Amarillento 1,540
23-09	Escobar Aronás (Covach) Arturo Casa 1224 Estudio IX/DK3	48	50 H. Medianas, muy pocas sanguinolentas. Tejido nervioso y graso	< 0.05	Rojizo (hemo lizado)	Negativo	Amarillento 13.5
24-09	Lucero Garcia Franco Estudio IX/DK3	21	47 H. Pocas. Poco sanguinolentas	4,200	Hemolizado	Negativo	Amarillento 3,800
24-09	Hernández Altamirano Pablo Exp. HAD-50118-7 Casa 1206. Estudio IX/DK3	18	48 H. Pocas. Poco sanguinolentas.	3,280	Amarillento	Negativo	Amarillento 4,240
24-09	Hernández Altamirano Beatriz Exp. HAD-50118/6 Casa 1205	19	41 H. Grandes c/tejido graso. No sanguinolentas	3,200	Ligeramente hemolizado	Negativo	Amarillento 5,250
24-09	Varela Cornejo León Yacilo HAD11/7 Casa 1210	21	48 H. Medianas c/tejido graso. Sanguinolento.	1,190	Ligeramente hemolizado	Negativo	Amarillento 615

RESULTADOS DEL ESTUDIO DE VALORACION DE AMPICILINA EN PLAGA Y TEJIDO TUMORIAL

FECHA 1966	PACIENTE	No. PACIENTE	TEJIDO OBSERVACIONES FISICAS	TUMORIAL POTENCIA DE AMPICILINA EN mcg/g.	PLACA PRE-TRATAMIENTO OBSERVACIONES FISICAS	POTENCIA DE AMPICILINA EN mcg/23.	PLACA POST-TRATAMIENTO OBSERVACIONES FISICAS	POTENCIA DE AMPICILINA EN mcg/ml.
30-09	Hancera Fernández Oswaldo 740-NK/DK23	1 50 H.	---	< 0.75.	Amarillento	Negativo	Amarillento	5.1
30-09	Martínez Martínez Yara NK/DK23	2		< 0.75	Hemolizado	Negativo	Amarillento	900
30-09	Martínez Martínez Emilio NK/DK23	3 50 H.	Sanguinolentas 1 grando 1 médiana c/eq jido graso "cavernosas"	150	Hemolizado Aprox. 7 ml.	0.044	Amarillento	620
8-10	León Guerrero Leyda NK/DK23	4 50 H.	Rosas. Sanguinolentas. 3.39g.	30.50	Hemolizado	Negativo	Amarillento	525
8-10	Ibarra Guerrero Francisco NK/DK23	5	Rosas. Sanguinolentas 3.33g.	37.50	Hemolizado	Negativo	Naranja (No hemolizado)	490
8-10	Hagaña Hernández Luis Estudio NK/DK23	6 50 H.	Amigdalas sangui- nolentas. "Bion- quicas" "caver- nosas" 4.39 g.	110	No se reci- bió	-	Amarillento	240
8-10	Jiménez Salgado Carlos Estudio NK/DK23	7 50 H.	Amigdalas muy grandes. Sanguinolentas 11.69g.	< 0.05	Amarillento turbio	Negativo	Amarillento	525
8-10	Maya Morales Rlyoberto Estudio NK/DK23	8 50 H.	Amigdalas grandes Sanguinolentas "cavernosas" 6.48 g.	7.6	Hemolizado	Negativo	Amarillento	1070
20-10	Hojas Vilo Vanesa Casa 1227 Exp. ROSL 620611/B Estudio NK/DK23	24 26 H.	Medianas. Poco sanguinolentas. Bianquecinas 6.37g.	5.15	Amarillento con ligero sedimento	0.082	Amarillento con ligero sedimento	18.22
21-10	López Rosales Abraham Estudio NK/DK23 Crd. 1020C-910701	26 26 H.	Sanguinolentas 2.77g.	26.2	Amarillento	Negativo	Amarillento	115.0
18-11	Izuela Guervara Cinthia Estudio DK23. Casa 1225 Exp. ZACA-560919/B Dr. Rosales	3 48 H.	Poco sanguino- lento 7.89g.	< 0.75	Hemolizado	Negativo	Amarillento	12.4
18-11	Gómez Jiménez Christian GUG-560314/7 Casa 1226 Dr. Rosales	1 A 50 H.	Poco sanguino- lento 7.50g.	33.5	Hemolizado	Negativo	Amarillento	230
18-11	Adolfo Navarrete Rodríguez Estudio DK23	2 A 26 H.	Grandes, poco sanguinolentas hicho tejido conectivo 8.27 g.	< 0.75	Rojizo (hemo- lizado)	Negativo	Amarillento	16
24-11	Salgado Arroyo César Dr. Rosales	3 A 48 H.	Sanguinolentas 7.77 g.	28	Ictérico	Negativo	Amarillo-voz- doso	280
9-12	Ivías Lagos Edwin Casa 1223 Estudio NK/DK23	4 CL 50 H.	Medianas. Poco sanguinolentas 5.26 g	9.0	Hemolizado	Negativo	Hemolizado	48
9-12	-----	---	-----	-----	Normal Ac- tivo: Hemo- lizado	29	Normal Pla- ca: Muy Hg molizado	Negati- vo

RESULTADO

Durante el período comprendido del 6 de marzo de 1986 al 9 de diciembre del mismo año, se llevó a cabo en el servicio de Cirugía Pediátrica un estudio doble ciego en 36 pacientes programados para amigdalectomía.

Los resultados de dicha investigación se incluyen en las tablas antes citadas y en base a estas, po demos enunciar las siguientes observaciones:

- 1.- Se observó que cuando las amígdalas eran muy grandes y con mucho tejido conectivo, los re sultados eran negativos o con baja concentraci ón de antibióticos; lo mismo en plasma hemo lizado.
- 2.- El aspecto físico del plasma post-tratamiento era generalmente de características norma les (Amarillo).
- 3.- El antibiótico alcanza un mayor concentra ción en plasma en 48 horas con tratamiento de Diclofenaco Potásico, con una medida de concentración de 335.
- 4.- El antibiótico se absorbe eficazmente en plas ma a las 26 horas de tratamiento con Diclofanaco potásico, presentado una media de concentración de 84.6, lo cual en relación

al esquema de 48 horas reporta una menor concentración.

- 5.- El antibiótico presenta una buena concentración en tejidos tonsilar a las 48 horas de tratamiento con Diclofenaco Potásico, con una media de concentración de 103.2.
- 6.- El antibiótico se absorbe eficazmente en tejido tonsilar a las 26 horas de tratamiento con Diclofenaco Potásico, con una media de concentración de 11.9, sin embargo en relación al esquema de 48 horas presenta una menor concentración.
- 7.- El antibiótico alcanza un menor grado de concentración en plasma, cuando no ha sido tratado con Diclofenaco Potásico, presentando una media de concentración de 0.7, lo cual comparado con el esquema en que se agregó antiinflamatorio es notablemente muy bajo.
- 8.- El antibiótico se absorbe en tejido tonsilar en una concentración mucho menor, cuando no ha sido tratado con Diclofenaco Potásico refiriendo una media de concentración de 0.75-- que siendo comparado con el esquema en que se adicionó antiinflamatorio se registra bajo.

CONCLUSIONES

El principal propósito de este estudio era el examinar los niveles comparativos en el tejido tonsilar y suero después de dosis múltiples orales de Ampicilina + Placevo y de Ampicilina + Diclofenaco Potásico.

En base a lo anterior lo que se pretendía establecer era que la concentración sanguínea y en tejido tonsilar con antibiótico, se modifican cuando se administra concomitantemente un antiinflamatorio no esteroideo. Lo cual aplicado a la práctica clínica es fundamental ya que mejora la sintomatología notablemente cuando se utiliza en infecciones de vías aéreas superiores específicamente lo que respecta a faringoamigdalitis, siendo esto de importancia para el Médico Pediatra, ya que es una de las patologías que más se ven en nuestro medio.

De las diversas fuentes consultadas, en ninguna de ellas se le presta espacio a este tipo de sinergia de dichos medicamentos, o se refiere a ello en forma bastante somera; lo que hizo necesario llevar a cabo una investigación de tal índole.

Después del término de este estudio se pudo llegar a las siguientes conclusiones:

- 1.- El antibiótico (Ampicilina) se absorbe eficazmente a las 48 horas, con tratamiento con Diclofenaco Potásico.
- 2.- El antibiótico (Ampicilina) se absorbe eficazmente a las 26 horas, con tratamiento con Diclofenaco Potásico, pero en menor concentración que a las 48 horas.
- 3.- El antibiótico se absorbe en un grado mucho menor cuando no ha sido tratado con Diclofenaco Potásico.
- 4.- Esto establece que el antiinflamatorio participa en la absorción del antibiótico y es dependiente del tiempo de tratamiento.

El lugar del estudio, la metodología empleada y los propósitos del mismo, así como los datos obtenidos en nuestro trabajo creemos que son confiables y representativos para nuestro medio y para los objetivos que nos trazamos.

Nosotros consideramos, que este trabajo ha cumplido con su propósito orientado hacia el campo médico, si sirve como estímulo para que de hoy en adelante en nuestro servicio de consulta externa se otorgue una terapia más adecuada cuando el paciente acuda con una patología de tipo respiratoria ya mencionada.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Carmichael J; Shankel S. Effects of Nonsteroidal - Anti-Inflammatory Drugs on Prostaglandins and Renal Funcion. The American Journal of Medicine. 1985, - June; 79(9): 992-1000.
- 2.- Robinson D. Prostaglandins and the Mechanism of Ac tion of Anti-Inflammatory Drugs. The American Jour- nal of Medicine. 1983, October; 31(6): 26-31.
- 3.- Lundstam S; Leissner K; Kral J; Whlander L. Prosta glandin - Synthetase Inhibition With Diclofenac So dium in Treatment of Renal Colic: Comparison With- Use of a Narcotic Analgesic. The Lancet. 1982, May 15 (2) 1096-1097.
- 4.- Goodwin J. Mechanism of Action of Nonsteroidal An- ti-Inflammatory Agents. The American Journal of Me- dicine. 1984, July; 13 (7) 57-61.
- 5.- O'brien W. Pharmacology of Nonsteroidal Anti-Infla matory Drugs. The American Journal of Medicine - - 1983, October; 31 (6) 32-37.
- 6.- Gonzalez N; Torales A; Bomez D. Infectología Clíni ca; Trillas, 1984 60-65.
- 7.- Monografía de Diclofenaco Potásico.
Ciba-Geigy.

- 8.- Del Rey Perez Peña E; Martínez Guerra M; Fernández Bonetti P. Diclofenaco Potásico en Faringoamigdalitis Aguda no Bacteriana. Comp. Inv. Clin. Lat. VI (1) 39, 1984.
- 9.- Novoa Heckel G. Analgesico - Antiinflamatorios No-Esteroides. Un Nuevo Recurso: Diclofenaco Potásico. Comp. Inv. Clin. Lat. IV (1) 24, 1984.