



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
"CUAUTITLAN"



## FALLA DE ORIGEN

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES  
Y EL INCREMENTO EN SU CONSUMO IMPULSADO  
EN PARTE POR LA MERCADOTECNIA

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA  
P R E S E N T A :  
BLANCA OLIVA SOLIS GUERRERO

ASESOR: Q.F.I. LETICIA ZUÑIGA RAMIREZ.



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.

# FALLA DE ORIGEN



UNIVERSIDAD NACIONAL,  
AVENIDA DE  
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JAIME KELLER TORRES  
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN  
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:

Efectos Adversos de los Antiinflamatorios no esteroides  
y el incremento en su Consumo impulsado en parte por  
la Mercadotecnia.

que presenta la pasante: Bianca Olivia Solís Guerrero.  
con número de cuenta: 8409850-6 para obtener el TITULO de:  
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuatitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 09 de Enero de 1995

|                  |                                        |
|------------------|----------------------------------------|
| PRESIDENTE       | <u>C.E.T. Leticia Zúñiga Ramírez</u>   |
| VOCAL            | <u>M.en C. Luisa Martínez Aguilar</u>  |
| SECRETARIO       | <u>C.E.B. Virginia Olivia Arellano</u> |
| PRIMER SUPLENTE  | <u>M.en C. Francisco López Mejía</u>   |
| SEGUNDO SUPLENTE | <u>C.E.B. Lidia Rangel Trujano</u>     |

## AGRADECIMIENTOS

### A DIOS:

Por ponerme en mi vida y mi camino personas tan buenas que en todo lugar reflejan tu amor, y por medio de ellas llegar a este momento.

### A MIS PADRES:

Que son ejemplo de honradez y comprensión. Gracias por que me han ayudado a estudiar, trabajar y luchar por lo que quiero. Por respetar mis desiciones y estar siempre cerca de mí. Los quiero, los respeto y nunca acabaré de admirarlos.

### ARELI, VERO, MANOLO.

Por llenar de alegría mi vida. Su compañía, cariño y comprensión son el principal motivo de mi superación.

### A MI ESPOSO

Por darme el respeto, cariño y estabilidad que necesito para tener logros no sólo como esposa sino como profesionista, apoyandome incondicionalmente en todo momento.

**A MIS AMIGOS:**

Sergio y Silvestre que calladamente me han motivado para superarme, y son un modelo del éxito profesional, inteligencia, creatividad y carácter que yo siempre he admirado.

**A LA PROF. LETY ZUÑIGA:**

Por brindarme su amistad, comprensión y apoyo durante el desarrollo de este trabajo, dándome la oportunidad de lograr un objetivo en mi vida.

**A MIS COMPAÑEROS:**

A compañeros de estudio, profesores, asesores y compañeros de trabajo que me han dado su amistad, y a todas las personas que me auxiliaron en el soporte bibliográfico.

# INDICE

|                                                                          | PAGINA |
|--------------------------------------------------------------------------|--------|
| INDICE                                                                   | 1      |
| Indice de tablas                                                         |        |
| Indice de figuras                                                        |        |
| INTRODUCCION                                                             | 3      |
| OBJETIVO                                                                 | 4      |
| I. GENERALIDADES                                                         |        |
| I.1 Proceso Inflamatorio                                                 | 5      |
| I.2 Química y biosíntesis. Vía Ciclooxigenasa                            | 9      |
| I.3 Química y biosíntesis. Vía lipooxigenasa                             | 11     |
| I.4 Mecanismo de protección                                              | 12     |
| I.4.1 Función protectora de las prostaglandinas<br>(PG) a nivel gástrico | 12     |
| I.4.2 Función protectora en riñón de las PG                              | 12     |
| I.4.3 Función protectora de las PG en Sistema<br>Nervioso Central        | 13     |
| I.4.4 Función protectora en sangre de las PG                             | 14     |
| I.4.5 Otras defensas de la mucosa gástrica                               | 15     |
| I.5 Antiinflamatorio no esteroide (AINE)                                 | 16     |
| II. CRONOLOGIA DE LA TERAPEUTICA                                         | 22     |
| III. FARMACOLOGIA DE LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES.                | 32     |
| III.1 Propiedades farmacológicas                                         | 32     |
| III.2 Clasificación de los AINEs                                         | 33     |
| III.3 Vías de administración                                             | 43     |

|                                                                     | <b>PAGINA</b> |
|---------------------------------------------------------------------|---------------|
| III.4 Farmacocinética                                               | 51            |
| III.5 Reacciones adversas de los antiinflamatorios<br>no esteroides | 58            |
| III.5.1 Efectos adversos sobre sistemas y Órganos                   | 60            |
| III.5.1.1 Efectos indeseables en el sistema renal                   | 60            |
| III.5.1.2 Daño en el aparato gastrointestinal                       | 64            |
| III.5.1.3 Trastorno hepático                                        | 74            |
| III.5.1.4 Daño en miocardio                                         | 74            |
| III.5.1.5 Efectos sobre Sistema Nervioso Central                    | 75            |
| III.5.1.6 Trastornos hematológicos                                  | 76            |
| III.5.1.7 Daños dermatológicos y alergia                            | 77            |
| III.5.1.8 Otros efectos                                             | 79            |
| III.6. Radicales Libres                                             | 79            |
| <br>                                                                |               |
| V. AUMENTO EN EL CONSUMO DE LOS ANTIINFLAMATORIOS NO<br>ESTEROIDES  | 88            |
| CONCLUSIONES                                                        | 109           |
| COMENTARIOS Y SUGERENCIAS                                           | 113           |
| BIBLIOGRAFIA                                                        | 115           |
| Referencias Complementarias.                                        | 123           |

**INDICE DE TABLAS.**

|                                                                                                      | <b>PAGINA</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Tabla 1. Cuadro de recomendaciones para la administración de antiinflamatorios                       | 20            |
| Tabla 2. Lanzamiento de antiinflamatorios en la década de los setentas.                              | 28            |
| Tabla 3. AINES en la década de los ochentas                                                          | 29            |
| Tabla 4. Productos con naproxén                                                                      | 30            |
| Tabla 5. Lanzamiento de la década de los noventas.                                                   | 30            |
| Tabla 6. Clasificación de los AINES mas comunes en base a su estructura química                      | 33            |
| Tabla 7. Esquematzación de las ventajas y desventajas de las formas farmacéuticas comunes para AINES | 50            |
| Tabla 8. Panorama de la evolución de la vida.                                                        | 83            |
| Tabla 9. Principales causas de muerte en México.                                                     | 91            |
| Tabla 10. Antiinflamatorios mas usados en México durante el año de 1992.                             | 93            |



## ÍNDICE DE FIGURAS

|                                                                                 | <b>PAGINA</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Fig. 1. Base estructural del Acido Araquidónico                                 | 10            |
| Fig. 2. Estructura de las diferentes prostaglandinas                            | 10            |
| Fig. 3. Estructura del tromboxano B <sub>2</sub>                                | 11            |
| Fig. 4. Biosíntesis de las Prostaglandinas. Vía<br>ciclooxigenasa.              | 19            |
| Fig. 5. Esquema de algunos AINEs que se encuentran<br>en el mercado.            | 31            |
| Fig. 6. Farmacocinética de los AINEs                                            | 57            |
| Fig. 7. Úlcera Péptica                                                          | 65            |
| Fig. 8. Endoscopia Control.                                                     | 66            |
| Fig. 9. Endoscopia. Esófago dañado, Hemorragia intes-<br>tinal.                 | 67            |
| Fig. 10. Lesiones del tracto intestinal (grafica)                               | 68            |
| Fig. 11. Reacciones gastrointestinales (gráfica)                                | 72            |
| Fig. 12. Comportamiento de las prescripciones                                   | 89            |
| Fig. 13. Pirámide poblacional por grupos de edad y -<br>sexo.                   | 97            |
| Fig. 14. Estimación del mercado en recetas (Rx) y en<br>valores (V) hasta 1995. | 98            |

## INTRODUCCION

El proceso inflamatorio es tan común como el dolor, en la población, esto es causa de un tratamiento inmediato que sea rápido, eficaz, bien tolerado y con mínimos efectos adversos. Para tal fin se encuentran en el mercado los antiinflamatorios, que pueden solucionar el problema de una inflamación aguda o crónica

La terapéutica resulta hoy en día compleja ya que se cuenta con una amplia gama de medicamentos de apoyo para los procesos inflamatorios, actualmente se conocen cerca de setenta compuestos con estas propiedades, en México solo treinta de éstos son usados cotidianamente, la mayor parte son antiinflamatorios no esteroides (AINEs), usados desde 1899 cuando se introdujo al mercado la Aspirina (ASA).

Las características individuales de cada fármaco, en algunas ocasiones no las tiene presente el prescriptor, y por otra parte la considerable potencia biológica de muchos de ellos cuya incorrecta utilización puede suponer un peligro que va desde efectos leves hasta graves en los pacientes. Debido a esto hay que tener un criterio adecuado para seleccionar la mejor opción de tratamiento, considerando además el aumento en el consumo de dichos fármacos por la población en general.

## OBJETIVO

CREAR CONCIENCIA EN PERSONAS RELACIONADAS CON EL AREA DE LA SALUD, PARA EVITAR LOS EFECTOS ADVERSOS QUE CAUSA EL USO ERRONEO O DESMEDIDO DE LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES ( AINES ), OBSERVADO EN LOS ULTIMOS AÑOS INFLUIDO POR VARIAS CAUSAS Y EN GRAN PARTE POR LA MERCADOTECNIA.

## CAPITULO I. GENERALIDADES

### I.1. PROCESO INFLAMATORIO.

La inflamación puede definirse como la respuesta de los tejidos vivos a una lesión. Esta respuesta en los organismos superiores está limitada a los tejidos vascularizados. La respuesta vascular sirve para aportar los componentes moleculares que son importantes para la misma, como son los neutrófilos y los leucocitos a los sitios de la inflamación. La inflamación es fundamental para proteger al huésped del daño causado por muchos factores tales como bacterias, virus, parásitos y lesiones térmicas o mecánicas. La inflamación en conjunto consta de cuatro etapas; vascularización, extravasación, destrucción del agente causal y reparación del daño. Posteriormente se van describiendo las cuatro fases. (73)

La inflamación puede considerarse de dos formas, aguda y crónica, aunque esta división es arbitraria y generalmente hay elementos de ambas. La inflamación aguda es usualmente la respuesta inicial e involucra respuestas vasculares en las que los neutrófilos e las células cebadas son dominantes. La inflamación crónica puede seguir a la aguda, o en algunos casos puede ser característica de una reacción desde el comienzo. En el siglo I, el escritor romano Ceiso describió por primera vez al calor, al enrojecimiento (rubor, eritema), la hinchazón (tumor) y al dolor como los signos locales de la inflamación. (74)

Los primeros tres resultan en gran medida de la respuesta vascular a una lesión. Hay un período transitorio de vasoconstricción seguido de vasodilatación de la microcirculación que ocurre a su vez, por dilatación arteriolar a esto se le llama fase de vascularización. Esto puede resultar en trasudación de líquido de contenido protéico al espacio extracelular. (73)

En consecuencia a lo anterior, aumenta la permeabilidad de la microcirculación capilar a través de separaciones en los sitios de unión entre las células endoteliales. Esto produce exudación de líquido que contiene todos los componentes del plasma hacia los espacios extravasculares. La pérdida de plasma produce estasis de los eritrocitos en la microcirculación debido a un aumento en la viscosidad sanguínea, a este conjunto de eventos se le llama extravasación. (73)

Los leucocitos se adhieren entonces al endotelio vascular, proceso denominado marginación. Después migran a través de las separaciones ensanchadas entre las células endoteliales y luego a través de la membrana basal hacia los espacios extravasculares, en este punto se puede limitar el período de extravasación.

Los neutrófilos y monocitos que llegan a los sitios de la inflamación atrapan partículas nocivas como bacterias, restos celulares, partículas extrañas o cristales, este proceso se conoce como fagocitosis. (70, 33)

La fagocitosis consta de cuatro etapas. La quimiotaxis en donde los productos bacterianos atraen a los neutrófilos hacia el área afectada. Otros factores plasmáticos como IgG y proteínas de --- complemento actúan sobre las bacterias haciendolas "sabrosas" para los fagocitos (opsonización), entonces los neutrófilos ingieren activamente a las bacterias causandoles la muerte, esto último conocido como degranulación. Así la fagocitosis es eficaz para la eliminación de sustancias extrañas, pero puede conducir a la liberación de materiales dañinos y así causar una lesión tisular mayor. (33)

La reparación de los tejidos es un componente integral de las reacciones inflamatorias, tiene dos variantes, cuando se trata de infecciones bacterianas agudas, los invasores pueden eliminarse facilmente y la inflamación se resuelve con poco daño tisular, a veces el mismo proceso que el huésped inicia para destruir organismos extraños y reparar lesiones puede ser dañino para el propio huésped. Esto se observa comunmente en la destrucción tisular asociada con la formación de abscesos. o en las enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide. (11)

Mediadores del daño.

Los sucesos vasculares y celulares así como la destrucción de microorganismos y agentes lesivos ocurren debido a una gran cantidad de sustancias químicas y enzimas, es en general difícil saber el papel de algún mediador específico o la importancia relativa de cada uno y es posible que dos o más mediadores actúen en forma sinérgica para producir algún efecto. (11)

Por ejemplo los eicosanoides son un conjunto de sustancias que comandan importantes ciclos biológicos y constituyen una familia de productos oxigenados derivados de ácidos grasos polinsaturados de 20 átomos de carbono con sucesivos dobles enlaces de carbono separados por grupos metileno.

En 1930 se aislaron y caracterizaron estas sustancias y se debió a la observación de dos ginecólogos, Kurzrok y Lieb.- Hasta los años sesenta las acciones metabólicas desconocidas relacionadas con el proceso inflamatorio eran causadas por los mucopolisacáridos, años más tarde Goldblatt en Inglaterra y Euler en Suecia reportaron independientemente la contractura en músculo liso y actividad vasodepresora en semen y glándulas reproductoras, Euler identificó este material activo como ácido liposoluble al que llamó "prostaglandina". Después de 20 años donde se consideraba a las prostaglandinas como estructura única, se encontró una familia de la misma; se aislaron en forma cristalina dos productos: La prostaglandina  $E_1$  ( $PGE_1$ ) y prostaglandina  $F_1$  ( $PGF_1$ ) eran las dos prostaglandinas de importancia hasta 1964 donde Bergstrom y colaboradores, Van Durp y asociados independientemente biosintetizan  $PGE$  del Acido Araquidónico usando la vesícula seminal de un borrego. (77,26,29)

Recientemente en el año de 1973 se hicieron otros descubrimientos que cambiaron en forma radical el anterior concepto, primerose aislaron e identificaron dos endoperóxidos cíclicos inestables; la prostaglandina  $G_2$  ( $PGG_2$ ) y la prostaglandina  $H_2$  -- ( $PGH_2$ ). (77,26)

Posteriormente se encontró la estructura del tromboxano A (TXA ) y su producto de degradación el tromboxano B (TXB ); Por último se descubrió la prostaglandina I (PGI ).

Lo anterior se complementó con el descubrimiento de la vía lipooxigenasa que convierte al ácido araquidónico en componentes como el ácido hidroperoxieicosatetranóico (HPETE) y el ácido -12-hidroxicosatetranóico (HETE). ( 74, 26 )

## I.2. QUIMICA Y BIOSINTESIS. VIA CILOOXIGENASA.

La familia de las prostaglandinas, leucotrienos y compuestos relacionados son llamados eicosanoides porque son derivados de los ácidos grasos de 20 carbonos 3,4 y 5 dobles ligaduras. (31)

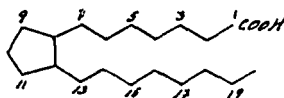
El ácido araquidónico es el precursor mas abundante y es derivado del ácido linoléico (ácido octadecadienóico) que se consume en la dieta. (31)

La biosíntesis de los eicosanoides ocurre en respuesta a diferentes estímulos físicos, químicos y hormonaes que activan las enzimas, causadas también por el incremento de la concentración de calcio intracelular. Así se activan las enzimas fosfolipasa A<sub>2</sub> y C involucradas en la formación del ácido araquidónico ( ). Ya que los ácidos grasos son involucrados en fosfolípidos de las membranas celulares, pueden liberarse por la acción especialmente de la fosfolipasa A<sub>2</sub> . Las prostaglandinas (PG), tromboxanos (TX) y prostaciclina se forman a partir del ácido araquidónico por la acción de la enzima ciclooxigenasa. (13, 27)



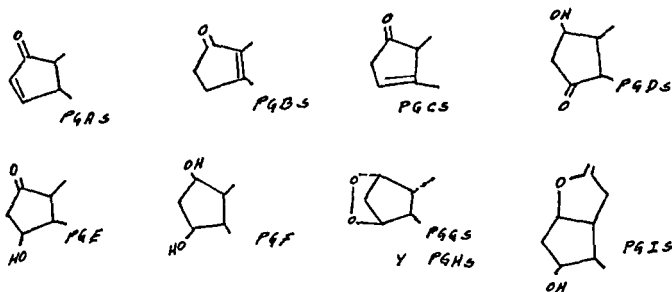
La base estructural de las prostaglandinas es el ácido prostanóico. Figura. 1 ( 17 ).

Figura 1. Base estructural del Acido Araquidonico.(Ac.Prostanéico).



Se diferencian con una letra dependiendo de las sustituciones del anillo de cilopentano. Figura 2 .

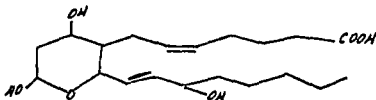
Figura. 2 . Estructura de las diferentes prostaglandinas. (PG) (58)



Así las PG se sintetizan a partir del ácido araquidónico con participación de las enzimas microsomales como la ciclooxigenasa, esta va a oxigenar y hacer cíclica la cadena prostanóica para formar un derivado endoperóxido cíclico. Las primeras prostaglandinas son las PGG y la PGH. Son inestables y tienen una vida media de 5 minutos. (28, 83)

Las prostaglandinas primarias son enzimáticamente isomerizadas a diferentes productos como PGE, PGF y PGD. La PGA, PGB y la PGC se producen del correspondiente metabolismo de PGE por deshidratación e isomerización formadas químicamente durante la extracción pero se cree que este es el mecanismo que sucede -- biológicamente. El endoperoxido PGH se metaboliza a prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) otro compuesto inestable ( tiempo de vida media es de 3 minutos a 37 ° C y pH= 7.5). (27)

Otra ruta del metabolismo de PGH<sub>2</sub> da como resultado dos compuestos uno se forma por la enzima tromboxano sintetasa originando el citromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) tiene una corta vida media de 30 segundos a 37 ° C y un pH = 7.5, esto se transforma no - enzimáticamente a un tromboxano mas estable; tromboxano B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>). figura.3.Estructura del tromboxano B<sub>2</sub>. (27, 57, 83)



### I.3. QUIMICA Y BIOSINTESIS VIA LIPOOXIGENASA.

Se conoce poco acerca de la peroxidación lipídica a partir del ácido araquidónico. La cadena se inicia desde la oxidación del ácido graso y producir un hi-

droperóxido; hidroperoxidoeicosatetranóico (12-HPETE) y su producto de degradación hidroxieicosatetranóico. Posteriormente la enzima 5 - lipooxigenasa interviene en la formación del ácido monohidroxieicosatetranóico (5-HETE) a 5,6 époxido conocido como leucotrieno A<sub>4</sub> - (LTA<sub>4</sub>). (59, 67)

El leucotrieno A<sub>4</sub> se transforma en 5-12 hidroxieicosatetranóico, conocido como leucotrieno B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) y a leucotrieno C<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>). Posteriormente un derivado formado por la acción de la glutatión-S- transferasa, es el leucotrieno D<sub>4</sub> (LTD<sub>4</sub>), y el LTE<sub>4</sub> resulta de la separación de glicina. El paso final de esta transformación es la producción de LTF<sub>4</sub> y por la reincorporación del ácido glutámico en la molécula. (27, 39, 59)

#### I.4. Mecanismos de Protección.

##### I.4.1. Función protectora de las PG a nivel gástrico.

- Las PGEs, PGAs y PG<sub>1</sub> inhiben las secreciones gástricas ácidas estimuladas por el alimento, histamina o gastrina. (30, 66)

- Estimulan la secreción de moco y mantienen la secreción de bicarbonato.

- Las prostaglandinas tienen acción vasodilatadora en

la mucosa gástrica, la PGI<sub>2</sub> está involucrada en la regulación local del flujo sanguíneo.

- Las PGE, PGF<sub>2x</sub> y PGI<sub>2</sub> inhiben la acumulación de --  
fluidos intestinales tóxicos.(41,43)

#### I.4.2. Función protectora en riñón de las PG.

- Las PGF<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub> influyen directamente en las arterias renales, en perros incrementan el flujo sanguíneo, provocan diuresis, natriuresis y kaliuresis.

- Las PGE<sub>s</sub> inhiben la resorción de agua inducida por la hormona antidiurética (ADH). (40)

- PGD causa la liberación de la renina de la corteza renal.(43,37)

#### I.4.3. Función protectora de PG en sistema nervioso central (S.N.C.)

Se han realizado solamente observaciones de los efectos de PG en SNC.

- Se han reportado evidencias del papel estimulante y depresivo de la conducta por la inyección de PGE<sub>s</sub> a los ventrículos cerebrales de gatos.

- La liberación de PG en el S.N.C. se ha propuesto para explicar la causa de la fiebre inducida por piróge-

nos, sin embargo esta es sólo una hipótesis.

#### I.4.4. FUNCION PROTECTORA DE PG EN SANGRE.

-Las PG tienen poderosas acciones sobre las plaquetas muchas de ellas como la prostaglandina E y la  $D_2$  son inhibidoras de la agregación plaquetaria invitro a concentraciones alrededor de 0.1 M. La Prostaglandina  $I_2$  es 30 a 50 veces mas potente, esto significa que tiene una acción anti-coagulante.(27)

- La vía de agregación depende de la generación de tromboxano  $A_2$ ( $TXA_2$ ) que es sensible a la acción inhibidora de los antiinflamatorios no esteroides como por ejemplo la aspirina que se ha usado para tal fin desde hace muchos años.(43)

PGA, PGE, y la  $PGE_2$ , inducen la eritropoyesis por estimular la liberación de eritropoyetina de la corteza renal.(34)

El leucotrieno B (LTB) es un potente agente quimiotáctico para los polimorfonucleares, la acción quimiotáctica de otros leucotrienos todavía no ha podido ser aclarada.(43,77)

#### 1.4.5. OTRAS DEFENSAS DE LA MUCOSA GÁSTRICA.

-La mucosa gástrica secreta bicarbonato junto con el moco forman una capa estable cuyo pH es de 7.0. Esta capa estable además de las membranas superficiales constituyen la barrera protectora contra la lesión por ácido gástrico y otros agentes. (42,27)

-Los fosfolípidos de la membrana citoplasmática incrementan el estado hidrofóbico en la superficie de la célula. Las prostaglandinas ejercen esta función dentro de la célula y al ser inhibida por un AINE la célula queda desprotegida aumentando su grado de hidrosolubilidad provocando mayor daño. (43)

-Las prostaglandinas ejercen la función de ser vasodilatadoras en la mucosa gástrica esto quiere decir que incrementa el flujo sanguíneo favoreciendo así la oxigenación de las células epiteliales y promueve de ser necesario los mecanismos de defensa celular e inmunológica. (43)

## I.5. ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDE (AINE)

Los antiinflamatorios no esteroides o no hormonales poseen la capacidad de disminuir o suprimir el proceso inflamatorio, su mecanismo es modificar la acción de los diferentes circuitos, sistemas, mediadores químicos y reacciones enzimáticas, eventos celulares y vasculares, todos responsables del daño ocasionado por la reacción inflamatoria. (61)

Estos fármacos pueden ser absorbidos y llegan al foco de la inflamación. Pueden ser antiinflamatorios generales ó sistémicos, o bien por aplicación directa a dicho foco como son los antiinflamatorios locales. (49)

Dentro de los antiinflamatorios generales los clásicos representantes son los que además de las propiedades antiinflamatorias y antiexudativas poseen propiedades analgésicas y antipiréticas.

A causa de las reacciones secundarias de los primeros compuestos que se sintetizaron se ha localizado un enorme esfuerzo de investigación con el fin de obtener preparados eficaces y menos lesivos para el estómago y riñón. (61)

La propiedad antiinflamatoria de estos productos parece que va ligada a la acción nociva sobre la mucosa gástrica, y de algunos otros órganos como hígado y riñón, de manera que, a pesar de los refinamientos de la investigación no poseemos todavía un analgésico antiinflamatorio ideal. (1)

El mecanismo de acción de estas sustancias no está totalmente precisado, hasta la fecha, se sabe que ejercen su acción sobre la biosíntesis de las prostaglandinas; prostaglandina  $E_2$  ( $PGE_2$ ) y prostaglandina  $F_2$  alfa ( $PG_2^{\alpha}$ ) siempre por inhibición de la ciclooxigenasa o la prostaglandinsintetasa. Fig. 4. (47)

Los antiinflamatorios también tienen una acción antipirética y se debe a la inhibición de alguna prostaglandina con potencia pirógena a nivel hipotalámico. (3778)

Con todo esto se acepta entonces que sean medicamentos útiles para frenar y eliminar la inflamación, el exudado, el dolor y la fiebre en:

- Amigdalitis
- Faringitis
- Otitis
- Bronquitis
- Dismenorrea
- Cistitis
- Anexitis
- Enfermedades inflamatorias pélvicas
- Inflamaciones Post-operatorias
- Tendinitis
- Bursitis
- Luxaciones
- Fracturas (48)



**Mialgias**

**Artralgias**

**Procesos articulares como:**

**Artritis reumatoide**

**Artritis reumatoide juvenil**

**Espondilitis Anquilosante**

**Osteoartritis (46)**

Figura 4 . Biosíntesis Vía Ciclooxygenasa. (88)

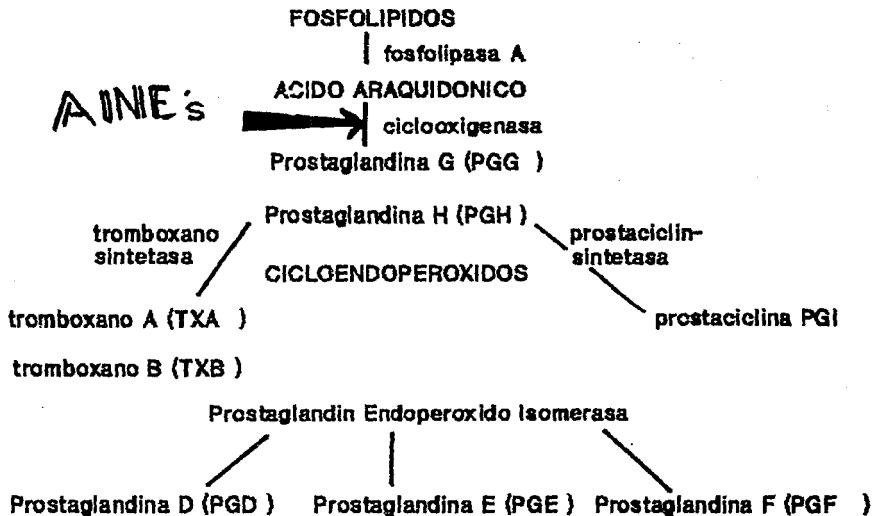


Tabla. 1 Generalización de las recomendaciones para la administración de AINES en general. (32)

#### CONTRAINDICACIONES

- \_En pacientes con úlcera péptica activa
- Hipersensibilidad a los AINES
- Hipersensibilidad al principio activo
- Menores de dos años.
- Tratamiento con anticoagulantes.
- Anemia y estado cianóticos
- Hipertensión severa.
- Enfermedad coronaria.

#### PRECAUCIONES

- Uso durante el embarazo y lactancia.
- Cuidar interacciones medicamentosas. (32)
- En pacientes con antecedentes de úlcera péptica o duodenal.
- Pacientes geriátricos.
- En alteraciones renales
- Alteraciones hepáticas.

#### INTERACCIONES

- Administrado concomitantemente con otros AINES
- bebidas alcoholicas.
- Tratamiento con anticoagulantes.
- Tratamiento con antihipertensivos.
- Uso de corticoides.
- Tratamiento con diuréticos.
- Uso con metotrexate.
- Uso de inhibidores enzimáticos (38)

## CAPITULO II. CRONOLOGIA DE LA TERAPEUTICA CON AINES.

En México desde la época prehispánica se usaban hierbas para tratar el proceso crónico articular.<sup>(45)</sup>

Se hablaba de Picietl (Tabaco) para tratar el asma y las hojas maceradas empleadas localmente en el tratamiento de la gota y dolores reumáticos. (Historia Natural de la Nueva España 1517 - 1577). (42)

El ptlahuactzicaztli (Chichicastle) se empleaba con cocimiento de flor y hojas para curar el dolor de las articulaciones, (Libellus de Medicinalibus Indærum Herbis, 1552).

La raíz machacada de Chilpantlazolli se empleaba para aliviar dolores de las articulaciones y el cocimiento de toda la planta se empleaba en forma de lavados para combatir el reumatismo. (Código de la Cruz Badiano 1552)(12) Actualmente se usan tratamientos naturales para tratar la inflamación aguda y crónica, se utiliza comúnmente:

- Hojas de Acebo
- Infusión de Adormidera (Semejante a amapola)
- Friegas de Ajo
- Cocimiento de raíz de Bardana
- Fomentos de Beleño
- Pomada de Belladona
- Vapor de Benjuí.
- Aceite de canela

- cocimiento de hojas y raíces de origan mayor y manzanilla.
- Infusión concentrada de romero
- Zumo de grosellero negro.(37)

Se ha argumentado la eficacia de un gran número de remedios contra la Artritis Reumatoide (AR), muchos de ellos tradicionales que son legados de antepasados y recomendados a su vez, pero no publicados en la literatura científica. Algunos de estos remedios son el enterramiento en excremento de caballo, las tabletas de yuca, cocaína, ciertas habichuelas y nueces, la papa, extractos de mejillón, remedios herbales chinos (churfong toukwon, que contiene corticoides), aceites (de víbora, hígado de bacalao, oliva y maní), aplicaciones tópicas de líquido para frenos, gasolina y querosen así como líquido para encendedores, partículas de maíz y Sábila.(37)

Los venenos de abejas, hormigas y otros tipos se han considerado para tratar pacientes con AR. Los venenos de abejas son ricos en fosfolipasa y otras sustancias con propiedades antiinflamatorias. Si se comprueba que suprimen el desarrollo de la artritis pero la dosis terapéutica estimada experimentalmente es muy costosa. Los extractos purificados de Pseudomyrmex, una especie de hormiga, fueron clínicamente efectivos para tratar pacientes con AR invitro; teniendo efectos anticomplementarios e inhibidores de linfocitos.

Los venenos de víboras se han promovido para el tratamiento de artritis, esto se ha extendido en forma popular en

México, por la presencia de sustancias potencialmente anti--  
flamatorias en dichos venenos, pero esta información requiere  
de mayor experimentación científica. (43, 62)

La terapéutica hacia las enfermedades reumáticas a nivel  
mundial hasta la época medieval había sido poco estudiada, sé  
lo se encontraban remedios empíricos a base de sustancias de  
origen vegetal y animal, para estos procesos aunque no se de--  
finía la patología específica. Como lo describe un diagnósti--  
co encontrado de un caso en la universidad de Aix en Provence,  
data de los círculos médicos del siglo XVII.

"... Cuando los átomos salinos y sulfureos de la sangre,  
excitados y liberados por el inmoderado calor circundante, --  
abruman el cerebro y pervierten la naturaleza de los espíri--  
tus animales del paciente, comenzando a moverse de manera --  
irregular y excesiva en sus canales hinchándose con el calor  
desenfrenada, evitando apenas una virtual combustión..."

Era el tipo de informes médicos que se lanzaban hacia -  
los procesos hasta entonces desconocidos, ya que trataban de  
dar una explicación lógica y con cierto aire científico.

Como en la otra pequeña descripción química.

"Una alteración de la masa sanguínea que se repite todos  
los años y que gradualmente conduce a un estado en que los --  
corpúsculos salinos de la sangre los cuales por la interven--  
sión de partículas acuosas y espirituosas quedan aislados y -

ligados a partículas grasas y doblan su peso al juntarse con partículas ferrosas que rompen sus lazos que están relajados por el calor del verano los citados corpúsculos se unen y escapan por vías del cerebro..."(81)

Conforme transcurría el tiempo se fueron aclarando cuestiones biológicas y fisiológicas para poder diferenciar las enfermedades reumáticas de otras patologías inclusive encontrándose diferencias entre este mismo proceso inflamatorio.

Así la terapéutica moderna tiene sus orígenes desde la medicina medieval donde "gotta" era sinónimo de podagra, significaba un parexismo resultante de una "caída de los humores" Podagra se emplea, si el pie estaba afectado, quiragra si es la muñeca, gunagra en el caso de la rodilla. Solo prevalecían dos conceptos; que la enfermedad ocurría predominantemente en hombres maduros y lo que señalaba Hipócrates: "Los excesos de los sentidos y los excesos sexuales predisponían a los ataques agudos".(82)

Hasta que Antonio Van Leeuwenhock (1623-1723) descubrió el aspecto microscópico de los cristales de urato de un tofo. Casi un siglo más tarde el farmacéutico Carl W. Sheele (1724-1786) demostró en los cálculos urinarios en ácido orgánico -- hasta entonces desconocido y que originalmente se llamó ácido lítico.

La Artritis Reumatoide se acredita a A. J. Mandré Beauvais en su tesis de París de 1800 donde descubrió a nueve mu-



jerres que consideró enfermas de una variante de la gota que le llamó "goutte asthenique primitive".(11)

En 1858 A. B. Garrod acuñó el término de Artritis Reumatoide para la primera radiografía de las articulaciones afectadas y fue publicada por Gilbert A. Bamatyne (Londres 1896).

Joel E. Goldthwart (1866-1961) diseñó la primera clasificación americana de la artritis incluyó el aspecto "artrofi--ca" (reumatoide) de la artritis "hipertrófica" (osteoartritis). Posteriormente se clasificó otros procesos reumáticos como; - fiebre reumática, poliartritis crónica juvenil, espondilitis anquilosante, osteoartritis, lupus eritematoso, poliartritis, y artritis gonocócica.(12)

Todas estas enfermedades crónicas se fueron descubriendo a través del tiempo, pero también era necesario un tratamiento. Antes del siglo XIX las únicas medicinas en uso eran productos de origen mineral o vegetal, con el desarrollo de la química, varios principios activos importantes y altamente efectivos fueron sintetizados en los laboratorios de las universidades.(13)

En el siglo XVIII se usaba la corteza de chinchona (quina) para aliviar la fiebre hasta que se probó para el mismo fin la corteza de sauce donde se obtuvo el ácido salicílico. A mediados del siglo XIX se vió el uso del salicilato de sodio para tratar el reumatismo y en 1899 se presentó el ácido acetilsalicílico (aspirina). A partir de esta nueva síntesis

se logró una relación muy estrecha entre las universidades y los laboratorios farmacéuticos que empezaban a desarrollarse.

En 1949 Hench y colaboradores anunciaban los efectos terapéuticos de la cortisona, este descubrimiento creó gran entusiasmo en la medicina, ganando un premio Nobel. En los siguientes diez y quince años se revelaron los efectos indeseables de los corticoides y hubo la necesidad de valorar la terapia corticoidea buscando nuevas respuestas.(80)

Los esteroides fueron siempre catalogados paralelamente a una reducción de la inflamación. Estudios subsecuentes estuvieron dirigidos a preservar sus efectos benéficos.(70)

Poco después se inició una investigación ardua intensa para buscar derivados de la misma cortisona, pero con el buen efecto antiinflamatorio y mayor tolerancia.(80)

En 1950 únicamente existían algunos derivados del ácido acetilsalicílico y una nueva familia; las pirazonas, que resultaron ser antiinflamatorios potentes pero con diferentes efectos tóxicos y manifestaciones de intolerancia, así nació el grupo más grande que fue el de los antiinflamatorios no esteroideos, entre los primeros representantes se encuentran la indometacina un derivado del ácido indólico con efecto antiinflamatorio, analgésico y antipirético pero con ciertos efectos adversos.(3)

En la década de los años sesenta empezaron a salir dos productos del laboratorio Ciba-Geigy; Butazolidina (fenilbutazona) en 1965 y Butazolidina Alka (fenilbutazona) en 1966, poco después de los diferentes laboratorios surgieron varias sales derivadas del ácido propiónico o arilalcanóico como el Ibuprofén y el naproxéno. ó naproxén.(3)Tabla.2

Tabla.2 .Lanzamiento de antiinflamatorios en la decada de los setentas.(4)

| Nombre Comercial | Principio Activo | Laboratorio   |      |
|------------------|------------------|---------------|------|
| Naxén            | Naproxéno        | SYNTEX        |      |
| Indocid          | Indometacina     | MSD           | 1974 |
| Motrin           | Ibuprofeno       | UpJohn        | 1976 |
| Voltarén         | Diclofenaco      | Ciba-Geigy    | 1976 |
| Profenid         | Ketopofeno       | Rhone-Poulenc | 1977 |
| Tolectin         | Tolmetín         | Cilag         | 1977 |
| Clinoril         | Sulindac         | MSD           | 1978 |

Tabla 3. AINES en la década de los ochentas. (14)

| Nombre Comercial | Principio Activo        | Laboratorio | Año  |
|------------------|-------------------------|-------------|------|
| Ecotrin          | Ac. Acetilsalicílico    | SKF         | 1980 |
| Cinopal          | Fenbufén                | Lederle     | 1981 |
| Facicam          | Piroxicam               | Senosiain   | 1982 |
| Meclomen         | Meclofenamato de Sodio. | Parke Davis | 1982 |
| Dixonal          | Piroxicam               | Medix       | 1982 |
| Ridaura          | Auranofin               | SKF         | 1984 |
| Surgam           | Ac. Tiaprofénico        | Roussel     | 1984 |
| Flofosan         | Piroxicam               | Liomont     | 1984 |
| Feldene          | Piroxicam               | Pfizer      | 1986 |
| Tilcotil         | Tenoxicam               | Roche       | 1987 |
| Osteral          | Piroxicam               | Silanes     | 1989 |
| Lodine           | Etodolac                | Wyeth       | 1989 |
| Froben           | Flurbiprofeno           | Promeco     | 1989 |
| Malival AP       | Indometacina            | Silanes     | 1989 |
| Teoremac         | Glucametacina           | Sanfer      | 1988 |
| Eskoflam         | Nimesulide              | SKB         | 1989 |
| Mesolid          | Nimesulide              | Lakeside    | 1989 |

Algunos productos contienen la sal original provenientes de investigación y otros retomando la sal pero con un nuevo --- nombre comercial. Tabla. 4. (14)

Tabla 4. Ejemplo de los productos que contienen naproxeno

| Nombre   | Laboratorio | Nombre    | Laboratorio |
|----------|-------------|-----------|-------------|
| Anafín   | Elinhger    | Naxén     | SYNTEX      |
| Benaprox | Welfer      | Naprodil  | Diba        |
| Donaprox | Reuffer     | Naxfl     | Galen       |
| Dafloxén | Liomont     | Patxén    | Elinhger    |
| Fuxén    | Fustery     | Profenlax | Grisi       |

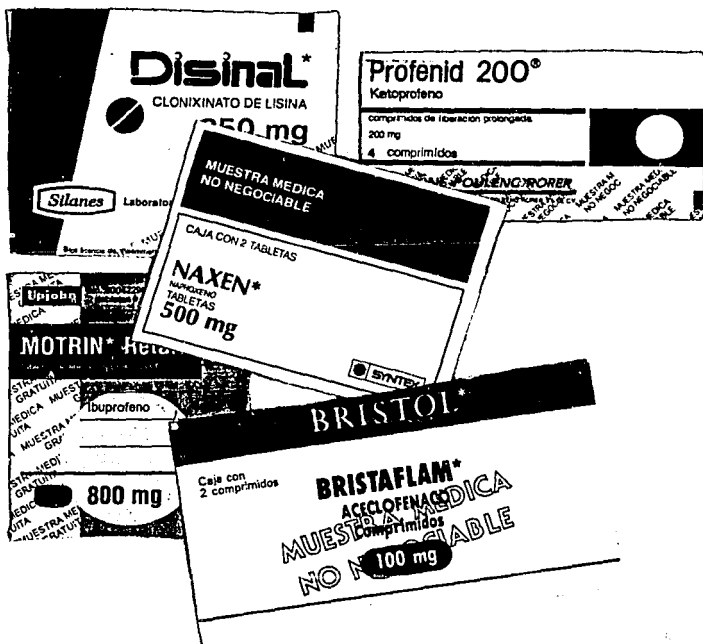
Sales novedosas entre las cuales se encuentran Clonixina- to de lisina, Ketorolac trometamina cuya acción es mayormente a-- nalgésica. La última sal ha cobrado gran auge además de la eficaz respuesta por su seguridad, y por último nabumetone, familia de - naftilalkanonas, cuya acción y uso es como antireumático. Tabla 5.

Tabla 5. Lanzamiento de la década de los noventas. (14)

| Nombre     | Laboratorio                       |
|------------|-----------------------------------|
| Dorixina   | USV Grossman, Armstrong, silanes. |
| Dolac      | SYNTEX                            |
| Nabumetone | Smithkline Beecham                |
| Precam     | Janssen (1992)                    |
| Bristaflam | Bristol-Mayers-Squibb (1993)      |
| Donodol    | Armstrong (1994)                  |
| Disinal    | Silanes (1994)                    |

Actualmente se reúnen aproximadamente setenta compuestos diferentes en el mercado de los antiinflamatorios no esteroides. Con esta gama completa de productos apoyo en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias agudas y crónicas, representan un desafío clínico. (40) Figura.5.

Figura. 5. Esquema de algunos antiinflamatorios que se encuentran en el mercado.



## **CAPITULO III. FARMACOLOGIA DE LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES.**

### **III. 1. Propiedades farmacológicas.**

Los antiinflamatorios no esteroides (AINEs) muestran actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética en modelos - animales para detectar compuestos con potencial antireumático.

La mayoría de los medicamentos no esteroides comparten el mismo mecanismo de acción: son inhibidores ácidos de la vía ciclooxigenasa. Debido a su acidez y a las constantes de ionización que se derivan de la misma, parecen concentrarse específicamente en los tejidos con un gradiente de pH como es el caso del líquido sinovial. La actividad de estos medicamentos para lograr un efecto eficaz sobre el líquido sinovial también crea toxicidad en el intestino, donde existe un marcado gradiente de pH. El entorno hipóxico y el ácido de la articulación inflamada pueden explicar la selectividad aparente de los inhibidores de la ciclooxigenasa. Lo anterior explica porque son eficaces en enfermedades articulares. (14)

En los últimos años se han dado a conocer otras acciones de los AINEs como es el caso de la actividad antiexudativa, algunos otros antiinflamatorios captan radicales libres y evitan la complicación del proceso inflamatorio. Esta última cualidad es mayormente explotada por la mercadotecnia.

### III.2. Clasificación de Los Antiinflamatorios no esteroides.

Se clasifica a los AINEs más usados en México, en base a su estructura y por nombres genéricos. Tabla. 6.

Tabla 6. Clasificación de los AINEs mas comunes en base a su estructura química. (47)

#### I.- Acidos Carboxílicos

- 1.- Acidos arilcarboxílicos
- 2.- Acido acético
- 3.- Acidos heteroarilacéticos
- 4.- Acido propiónico
- 5.- Acido tiaprofénico

#### II.- Acidos Enólicos

- 1.- Pirazolonas
- 2.- Oxicanos

#### III.- Diversos.

##### I. Acidos Carboxílicos.

- 1.-Acidos arilcaroxílicos



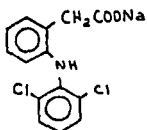
| Nombre   | Principio Activo                | Laboratorio |
|----------|---------------------------------|-------------|
| Aspirina | Acido Acetilsalicílico<br>(ASA) | Bayer       |
| Dalobid  | Diflunisal                      | MSD         |

## 2.- Acido Acético (17)

### - Diclofenaco sódico (Ciba- Geigy)

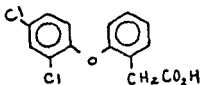
(Ac. Bencenacético 2- ((2,6-diclorofenil) amino)

(Sodio (0-(2,6-dicloroanilina) fenil) acetato)



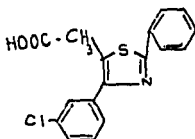
| Nombre   | Laboratorio  |
|----------|--------------|
| Artrenac | Merck        |
| Fustaren | Fustery      |
| Galedol  | Galen        |
| Liroken  | Kendrick     |
| Ehlifena | Ehlinger     |
| Voltaren | Ciba - Geigy |

### Fenclofenac. (17)



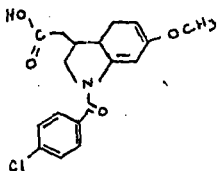
### - Fentiazac. (17)

Acido ((Cloro-Y-fenil)-4-fenil-2- trazolil-5) acético



### 3.- Acidos heteroarilacéticos. (17)

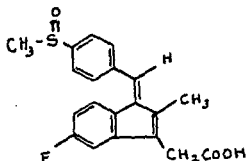
#### - Indometacina



| Nombre            | Laboratorio  |
|-------------------|--------------|
| Antalgin          | Medix        |
| Indocid           | Prosalud-MSD |
| Malival AP        | Silanes      |
| Malival           | Silanes      |
| Malival compuesto | Silanes      |

#### - Sulindac

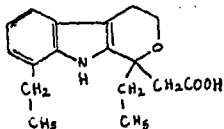
Acido (2) -5- fluoro -2- metil -1- ((p-metilsulfonil) fenil) metilen) -1-H-indeno -2- acético.



| Nombre   | Laboratorio |
|----------|-------------|
| Clinoril | MSD         |

#### - Etodolac

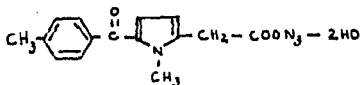
1,8 Dietil -1,3,4,9. tetrahidropirano (3,4-1) indol-1-ácido acético. (48)



| Nombre     | Laboratorio |
|------------|-------------|
| Lodine 300 | Wyeth       |

- Tolmetin. (17)

1-metil-(4-metilbenzoil)-1-h- pirrol dihidratado.



Se utiliza en forma sódica

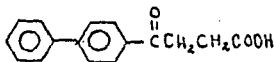
2 -acetato de sodio 1-metil-(4-metilbenzoil)-1h-pirro) dihidra  
tado. PM= 315.3

|          |             |
|----------|-------------|
| Nombre   | Laboratorio |
| Tolectin | Cilag       |

- Fenbuféno (Lederle 1973). (18)

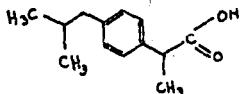
(X-hidroxi. (1,1'-bifenil)-4-butanóico)

(Acido 3-(4-Bifenil carboxil) Propiónico)



|         |             |
|---------|-------------|
| Nombre  | Laboratorio |
| Cinopal | Lederle     |

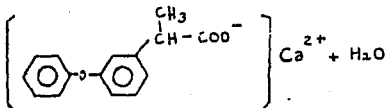
**Ibuprofeno. (14,14)**



| Nombre        | Laboratorio |
|---------------|-------------|
| Butacortelone | Riker       |
| Kendvil 400   | Kendrick    |
| Motrin        | Up John     |
| Proartinal    | Provit      |
| Quadrax       | Promeco     |
| Tabaloon 400  | Hoechst     |
| Days          | Merck       |

**- Fenopofeno cálcico. (19)**

2-(3-Fenoxifenil) propionato cálcico.

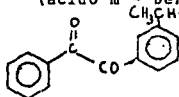


| Nombre | Laboratorio |
|--------|-------------|
| Malfón | Lilly       |

**- Ketoprofeno. (21)**

(ácido 3 - benzoil - α - metil)

(ácido m - benzoil hidrotropico)



| Nombre   | Asociación                 | Laboratorio         |
|----------|----------------------------|---------------------|
| Bifebral | Ketoprofen.<br>Paracetamol | Rhone-Poulenc-RORER |
| K-profen | Ketoprofén                 | Promeco             |
| Keduril  | Ketoprofén sódico          | Rhone-poulenc-RORER |
| Profenid | Ketoprofen                 | Rhon-poulenc-RORER  |

**- Nabumetone**

4-(6-metoxi-2-naftil)-butan-2-ona. Es un derivado de la nafti lalkonona. Su metabolito activo es el ácido -6- metoxi -2- --

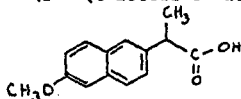
naftilacético (6-MNA).

|         |             |
|---------|-------------|
| Nombre  | Laboratorio |
| Relifer | SKB         |

- Naproxeno. (14, 126)

(ácido-metoxi-x-metil-2- naftaleoacético sal sódica)

(2 - (6-metoxi-2- naftil) propionato sódico) (15)

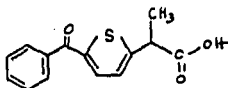


Acido naftilacético, al igual que el nabumetone es estructurado por un núcleo naftilo y se ha demostrado que tienen mayor valor terapéutico que los componentes de su grupo.

| Nombre    | Asociación                    | Laboratorio |
|-----------|-------------------------------|-------------|
| Anaflin   | Naproxen sódico               | Ehlinger    |
| Benaprox  | Naproxén                      | Welfer      |
| Donaprox  | Naproxén                      | Reuffer     |
| Dafloxén  | Naproxen sódico               | Liomont     |
| Febrax    | Naproxen sódico + Paracetamol | SYNTEX      |
| Flanax    | Naproxén sódico               | SYNTEX      |
| Fuxen     | Naproxén                      | FUSTERY     |
| Naprodil  | Naproxén                      | Diba        |
| Naxén     | Naproxén                      | SYNTEX      |
| Naxil     | Naproxén                      | Galen       |
| Naxodol   | Naproxén + carisoprodo        | SYNTEX      |
| Patxén    | Naproxén                      | Ehlinger    |
| Profenlax | Naproxén                      | Gri si      |

| Nombre     | Asociación | Laboratorio     |
|------------|------------|-----------------|
| Somalgesic | Naproxén   | Química Wallace |
| Velsay     | Naproxén   | Química Son's.  |

- Acido tiaprofénico. (11)



Derivado de los arilalkanóicos. Los dos metabolitos principales son:

Acido 5 - (alfa-hidroxibenzil) -alfa-metil-2-trofenacético

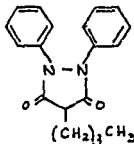
Acido 5 - (4- hidroxibenzoil)- alfa- metil-2-trofenacético.

| Nombre     | Principal activo           | Laboratorio |
|------------|----------------------------|-------------|
| Surgam     | Tiaprofenato de trometamol | G.Roussel   |
| Surgam 300 | Acido tiaprofénico         | G.Roussel   |

II. Acidos enólicos

1. Pirazolonas

- Fenilbutazona. (11)



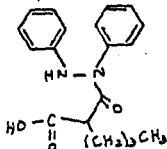
| Nombre                | Asociación                                                            | Laboratorio |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------|
| Butazolidina          | Fenil butazona                                                        | Ciba-Geigy  |
| Butazolidina alka 100 | Fenilbutazona +<br>Hidroxido de Aluminio +<br>Trisilicato de Magnesio | Ciba-Geigy  |

Mefezolidina

Fenilbutazona + Mefenc-  
sina

F. Carnot

- Bumadizona. (17)



NOMBRE

PRINCIPIO ACTIVO

LABORATORIO

Desflam 220

Bumadizona Cálcica

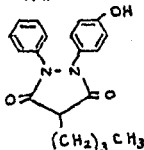
Merck

Dibilán F

Bumadizona Cálcica

BYK Gulden

Oxifenbutazona. (17)



Es un metabolito de la fenilbutazona

Nombre

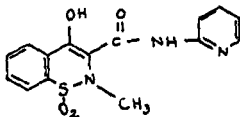
Laboratorio

Flogozona

Keton

2- Oxicanos (22)

- Piroxicám



Pertenece al grupo de las carboxamidas N-heterocíclicas - de 1,2-benzotiazina 1,1-dióxida. Es un compuesto anfótero. Presenta un protón -4- hidroxil débilmente ácido (PKa 5.1) y -- un nitrógeno piridinico débilmente básico (pKa 1.8) (28)

| Nombre | Laboratorio |
|--------|-------------|
|--------|-------------|

|            |           |
|------------|-----------|
| Androxicam | Andromaco |
|------------|-----------|

|         |          |
|---------|----------|
| Citoken | Kendrick |
|---------|----------|

|         |       |
|---------|-------|
| Dixonal | Medix |
|---------|-------|

|         |           |
|---------|-----------|
| Facicam | Senosiain |
|---------|-----------|

|         |        |
|---------|--------|
| Feldene | Pfizer |
|---------|--------|

|          |         |
|----------|---------|
| flogosan | Liomont |
|----------|---------|

|         |       |
|---------|-------|
| Osteral | Medix |
|---------|-------|

|           |          |
|-----------|----------|
| Piroxicam | Diba     |
| Roche     | Ehlinger |

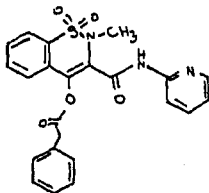
- Tenoxicam. (-).

| Nombre | Laboratorio |
|--------|-------------|
|--------|-------------|

|          |       |
|----------|-------|
| Tilcotil | Roche |
|----------|-------|

- Cinnoxicam. (10)

) 4-cinnamoyloxi -2- metil -N- (2-piridil) -2H-1,2,-Benzo tiazina -3- carboxamida 1,1- dióxido.





Es mejor conocido como cinnamato de piroxicam es mas lipofílico que el piroxicam. (10)

| Nombre    | Laboratorio            |
|-----------|------------------------|
| Sinartrol | No está comercializado |

### III. Diversos.

-Nimesulide

4-nitro-2-fenoximetansulfoanilida.

La influencia del grupo sulfonanilido, depende del pKa del fármaco, en la que los compuestos mas ácidos inhiben la enzima prostaglandin-sintetasa y los menos ácidos estimula la síntesis. Nimesulid tiene una posición intermedia. Por otro lado no afecta significativamente los niveles de prostaglandinas citoprotectoras y del tromboxano B<sub>2</sub>. (7, 73)

| Nombre   | Laboratorio |
|----------|-------------|
| Eskafiam | SKB         |
| Mesulid  | Lakeside    |

(11, 49, 50, 74)

### III.3. Vías de administración de los antiinflamatorios no esteroideos.

En general los AINEs requieren de vías de administración comunes y presentaciones accesibles. Muchos de ellos se utilizan para aliviar la sintomatología en la inflamación aguda de vías respiratorias superiores o inferiores, infecciones genitourinarias, procesos traumáticos y post-quirúrgico en donde se requiere rapidez de acción y eficiencia. En procesos reumáticos los AINEs deben poseer además un amplio margen de seguridad y tolerancia - pues los tratamientos son largos, y por lo tanto se requiere tomarlo varias veces al día o por muchos años.

Las vías de administración en general de los AINEs son:

- a) Oral
- b) Intramuscular
- c) Tópica
- d) Rectal

La frecuencia de tipos de formas farmacéuticas manufacturadas en México para AINEs son:

|               |            |
|---------------|------------|
| Cápsulas      | 26.14%     |
| Tabletas      | 26.13%     |
| Grageas       | 17.05%     |
| Solución iny. | 7.95%      |
| Supositorios  | 6.82%      |
| Suspensión    | 6.82%      |
| Gel           | 6.82%      |
| Solución      | 2.27% .(a) |

a) Vía oral.

La vía oral es la más común entre los AINES por ser cómoda para la persona que lo va a consumir, brindándole la posibilidad de la completa absorción ya que no hay pérdida de principio activo. Para el laboratorio es una de las formas farmacéuticas más comunes por ser de fácil producción por lo tanto disminuye el costo. (22)

Las formas farmacéuticas utilizadas para la vía oral de los antiinflamatorios no esteroides son:

tabletas

grageas

cápsulas

suspensiones

solución ingerible

Puede estar compuesta por uno o varios principios activos y un excipiente. Las ventajas y las desventajas son las siguientes:

Ventajas

-Son de fácil administración

-La mayoría de bajo costo

-Posología exacta

-Algunas para tratamiento especial o cómodo como son las tabletas y grageas de liberación sostenida (STAS)

-Son muy estables. (22)

### Desventajas.

- Baja biodisponibilidad

- Mal sabor

Pueden causar problemas gástricos, hepáticos y renales.

No se administran a todo tipo de pacientes. (72)

La forma farmacéutica común para infantes es la suspensión.-  
Hasta hace unos años solo existían dos laboratorios, que elaboraban antiinflamatorios en suspensión. Debido al incremento de la -- población infantil estadísticamente en México, se creó la necesidad de aliviar la sintomatología en patologías que sean acompañada de procesos inflamatorio por lo que ayudado por un peso promocional ha aumentado el consumo de antiinflamatorios en este sector de ahí que los laboratorios se encuentran buscando esta nueva presentación.

La suspensión farmacéutica hablando es un sistema disperso - en el cual la fase dispersa, son partículas sólidas en fases continuas toleradas. Las ventajas y desventajas de esta forma son: (72)

### Ventajas

- Son de fácil administración

- Pueden medicarse mas de dos principios activos

- Son de bajo costo

- Fácil manufactura.

### Desventajas:

-La administración es de difícil control.

-Es físicamente inestable

-Termodinámicamente inestable.

-Formación de "CAKE" (fase precipitada)

-Tiende a la cristalización

Otra forma en que disponen los AINEs es la solución ingerible, se administra con gotero para prematuros y niños menores de 3 años. Es una forma farmacéutica líquida y se le puede agregar uno o más principios activos en la solución acuosa. (72)

#### Ventaja

-Se puede agregar uno ó más principios activos

-Se puede dar a personas que no se les tenga permitido deglutir en el caso de geriatría.

-Uso en pediatría

-Es de fácil fabricación

-Bajo costo

#### Desventajas

-Tiene difícil control de dosificación

-Sólo para principios activos solubles en agua

-Que no sean irritantes en solución

-Tiende a cristalizarse

#### b) Vía Parenteral. (Intramuscular)

Es menos común que la anterior por ser mas delicada y requiere de personas especializadas que puedan aplicarla, además utensilios esterilizados y soluciones libres de pirógenos. (69)

## Clasificación de los inyectables.

| <u>clave de producción</u> | <u>caso</u>                      |
|----------------------------|----------------------------------|
| 1 inyección x              | cuando es solución               |
| 2-X para inyección         | " polvo seco+ vehículo           |
| 3-X suspensión             | " polvo sin esterilidad+vehículo |
| 4- suspensión estéril X    | " polvo seco estéril+vehículo    |
| 5- emulsión estéril X      | " emulsión                       |

Las ventajas y desventajas de la vía intramuscular son: (12)

### Ventajas

- Se evita la disolución por lo que aumenta su absorción
- De elección para principios activos degradables al pH gástrico
- Rápida acción
- De elección cuando el paciente se encuentra bloqueado de otra vía
- Hay control de dosis
- Se administran líquidos liposolubles e hidrosolubles

### Desventajas

- Causa traumatismo
- De costo elevado
- Efecto irreversible
- Requiere de personal especializado
- Trasmisión de enfermedades
- Idiosincracia

### c) Vía Tópica

El antiinflamatorio si se aplica por esta vía su efecto lo -- ejerce en el sitio de la aplicación que es la piel en la articula ción inflamada y no en áreas extensas ni en heridas abiertas. Es una forma farmacéutica semisólida, la mayoría de los antiinflamato rias en forma de gel, por que tiene mayor biodisponibilidad. Ac-- tualmente se utiliza como coadyuvante de la vía sistémica. (22)

#### Ventajas

- Uso en pediatría, geriatría y psiquiatría
- Para personas que no quieren o puedan deglutir
- Para principios activos no estables al pH gástrico
- Fácil aplicación

#### DESVENTAJAS

- absorción y biodisponibilidad incierta
- difícil control en la medición
- proceso de manufactura lenta
- requiere condiciones de almacenamiento
- puede causar irritación cutánea fotosensibilidad, prurito, por el principio activo o por el excipiente. (22)

### d) Vía rectal

Es una forma farmacéutica sólida en este caso un principio - activo disperso en una base cuya forma y tamaño está adecuado pa- ra su ingerción en el recto. (22)

### **Ventajas**

- De elección para personas que no puedan deglutir
- Altamente usado en pediatría, geriatría y psiquiatría
- Para evitar problemas a nivel gástrico
- En mascara el olor y sabor de un principio activo

### **Desventajas**

- Absorción y la biodisponibilidad incierta.
- Poco estables
- Condiciones de almacenamiento especificadas.
- Dispersión heterogenea
- Proceso de manufactura lento, a veces incrementa el costo
- Pérdida de principio activo
- Idiosincracia.(72)



Tabla.7. Esquemmatización de las ventajas y desventajas de las formas farmacéuticas más usadas de los AINEs. (11)

| Forma Farmacéutica                                                | Frecuencia de uso (%) | Ventajas                                                                                                                                | Desventajas                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| - Formas Farmacéuticas sólidas. Vía oral.                         | 63.69%                | -De fácil administración.<br>-La mayoría de bajo costo.<br>-Posología exacta<br>-Algunas de liberación sostenida(STAS)<br>-mas estables | -Baja biodisponibilidad.<br>-Mal sabor.                                                                                 |
| - Formas Farmacéuticas líquidas. Suspensión y solución ingerible, | 9.09                  | -De fácil administración<br>-Puede tener mas de dos principios activos<br>-Fácil manufactura                                            | -Administración de difícil conducta.<br>-Físicamente inestables.<br>-Formación de cake.<br>-Tiende a la cristalización, |

### III.4. FARMACOCINETICA.

A diferencia de la farmacodinámica, la farmacocinética de los AINEs no se puede generalizar debido a que tienen diferentes procesos dentro del organismo. Fig. 7. Por lo anterior solo se citan los AINEs más usados en México según los datos del capítulo V esquematizados en la tabla.

#### Naproxeno

Se absorbe perfectamente por todas las vías, la absorción por el tracto digestivo se efectúa en el estómago y principalmente en el intestino, pasa a sangre y alcanza una concentración plasmática máxima a la primera hora de la ingestión. La combinación con las proteínas plasmáticas es de 99%. El volumen de distribución es de 0.1 lt/Kg.

Tienen una vida media de 13 horas. La biotransformación consiste en una desmetilación, el metabolito desmetilado se combina con el ácido glucurónico. La excreción se efectúa en un 95% en la orina. El 5% restante de la excreción total es por biliar. La cinética de eliminación corresponde a un modelo de dos comportamientos y la vida media final es alrededor de 14 horas, la inicial es de 30 minutos. (1934/1)

#### Diclofenaco

Se absorbe perfectamente por todas las vías, la absorción por el tracto digestivo se efectúa en el estómago y principal--

mente en el intestino. Pasa a sangre y alcanza el nivel plasmático máximo a los 15 minutos, se combina con proteínas al 99%. El volumen de distribución es alrededor de 0.1 l./Kg.

EL Diclofenaco Sódico es el organismo sufre un proceso de hidroxilación a nivel de las posiciones 4 y 4', el fármaco y sus metabolitos se conjugan con el ácido glucurónico. Se excreta en la orina y en la bilis en un total de 90% en 96 horas. La vida media es alrededor de 1.5 horas. (17)

#### Bumadizona.

Se absorbe perfectamente cuando se administra; vía oral y vía rectal, lo cual constituye una ventaja para los pacientes que sufren trastornos gástricos. La concentración plasmática máxima, se alcanza a las 2 horas. Se combinan con las proteínas plasmáticas en un 98% y su volumen de distribución es alrededor de 0.08 lt/kg.

En cuanto a su biotransformación la bumadizona por pérdida de una molécula de agua y su oxidación se transforma en oxifenbutazona, que se excreta en la orina junto con pequeñas cantidades de bumadizona y metabolitos no bien identificados, por ellos la toxicidad es menor que la fenilbutazona pero los accidentes son los mismos. Su vida media es alrededor de 15 horas. (18)

#### Ibuprofén

Se absorbe perfectamente por todas las vías, la absorción por el tracto digestivo se efectúa en el estómago y principalmente en el intestino, pasa a sangre y se tiene que por la vía oral la concentración plasmática máxima se tiene la primera hora de la ingestión. Se combina con proteínas en 99% y su volú

men de distribución es alrededor de 0.1 lt/kg. El ibuprofeno se transforma por hidroxilación, oxidación y conjugación en un 90% de la dosis con sus metabolitos. La cinética de eliminación corresponde al modelo de un compartimiento y la vida media es de 2 horas. (1990)

#### Piroxicam

Se absorbe fácilmente por todas las vías. Después de la administración oral la concentración plasmática máxima se alcanza a las 2.5 horas para descender lentamente ya que su vida media es muy prolongada y todavía existe en forma evidente a las 120 horas. Se combina con proteínas plasmáticas en un 99%, el volumen de distribución es alrededor de 0.15 lt/kg, es decir se distribuye en el líquido extracelular. Pasa a todos los órganos incluyendo al líquido sinovial donde se encuentra en la mitad de la concentración plasmática.

El piroxicam es metabolizado extensamente en el organismo por hidroxilación, hidrólisis y descarboxilación del anillo.

La biotransformación principal es la hidroxilación a nivel del anillo de piridina y el metabolito formado se conjuga con el ácido glucurónico. Todos estos metabolitos inactivos se excretan principalmente por vía renal junto con una pequeña cantidad 10% de la dosis de piroxicam no modificado. La cinética de eliminación del fármaco corresponde a un modelo de un compartimiento y la vida media es de 36 horas por lo que permite una sola toma diaria por la vía oral. (1991)

## Nimesulide.

Es completamente absorbido en el tracto gastrointestinal la concentración plasmática máxima de 5.6 mcg/ml a las 2 horas, se une a proteínas plasmáticas hasta un 96%. Con un volumen de distribución de 0.328 L+/Kg. Se metaboliza en forma extensa, el metabolito 4 - hidroxinimesulide es el único identificado en el plasma humano.

Se elimina principalmente por vía urinaria como fármaco - biotransformado y el resto en heces.

En orina se han colectado cinco meta.-bolitos con los siguientes porcentajes de excreción: M1, 30-40%; M2, 1,5-3%; M3 1-3.5%; M4 1-5%; M5, 25-35%.

En heces fecales se encontró 15-25% de la dosis como M5. Se está estudiando la actividad "recolectora de radicales" y se cree que esos principales metabolitos M1 y M5 en modelos invitro sean: anión superóxido (xantina/ xantina oxidasa / catalasa sistema citocromo C); radicales hidróxilo (xantina, xantina - oxidasa/  $Fe_2^+$ /ADP/ sistema NADPH; despolimerización de ácido - hialurónico inducido por derivados de radicales libres de oxígeno. (204452, 67)

## Ketoprofén

Se absorbe perfectamente por todas las vías, la absorción por el tracto digestivo se efectúa en el estómago y principalmente en el intestino, pasa a sangre y por vía oral se tiene - la concentración plasmática máxima a las 2 horas. Se fija a - proteínas en un 99%. Un volumen de distribución de 0.1 Lt/Kg.

Se transforma en el organismo por hidroxilación y junto con su metabolito se conjuga con el ac.glucurónico. La eliminación se hace por orina, un 75% en 12 horas, el 30% como droga libre, y 5% en las heces. La cinética corresponde a un modelo de dos compartimentos y la vida media de eliminación es de 27 horas, la distribución de 1.5 horas. (14)

#### Acido tiaprofénico.

La absorción es buena, pasa a sangre y por vía oral se obtiene una concentración plasmática máxima de  $49.9 \pm 0.6$  mg/lit en una hora después de la ingestión y por vía intramuscular una concentración plasmática máxima de 13.3 a 29.2 mg después de los 39 minutos de la inyección.

Se fija a proteínas en un 98% se metaboliza y se han identificado dos metabolitos; el ácido 5-(alfa-hidroxibenzil)alfa-metil-2-tiofenacético, y al ácido 5-(4-hidroxibenzoil)-alfa-metil-2-tiofenacético. La vida media de eliminación es un promedio de 1.81 hrs y la excreción es esencialmente urinaria pero no se mencionan porcentajes. (14)

#### Sulindaco

Se absorbe perfectamente, pasa a sangre, por vía oral el pico de la concentración plasmática máxima ocurre a las 2 horas. La combinación con proteínas es de 95%. El volumen de distribución es de  $19 \text{ lt/kg}$ . En cuanto a la biotransformación se oxida para producir sulindaconsulfona y dihidroxisulindaco, pero la reacción considerada como la

principal es la reducción a sulindaco sulfuro, metabolito activo que produce casi totalmente la acción farmacológica (pro-droga).

Todos los metabolitos formados se conjugan con el ácido - glucurónico y se excretan junto con sulindaco por el riñón en un 50% de la dosis, y en las heces en un 30%. La vida media del sulindaco es de 3 horas. (19,34,58)

Figura.6. Farmacocinética de los AINEs.





### III.5. REACCIONES ADVERSAS DE LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES

El problema de los efectos adversos no es nuevo. En el año 42 a.C. Publio Siro afirmaba:

"Hay algunos remedios peores que la enfermedad".(1)

En los últimos años el tema de las reacciones adversas de los medicamentos ha adquirido unas dimensiones considerables, debido a varias razones:

- a) Cada vez van apareciendo medicamentos con una actividad -- farmacológica mayor y de difícil manejo.
- b) El aumento del nivel de vida, el estrés, las frustraciones, el uso de medicamentos "milagrosos" ó panaceas han aumentado el consumo de los AINEs, igualmente para mejorar la calidad de vida; significa esto que cuando se presenta el proceso inflamatorio las personas requieren de aliviar la sintomatología rápidamente para reintegrarse a sus labores cotidianas.
- c) Otra causa importante que explica el aumento de las reacciones adversas de los medicamentos, es la automedicación. Cada vez es mayor el número de enfermos crónicos. Es el caso de las enfermedades reumáticas, donde los pacientes llegan a convertirse en "especialistas de su enfermedad".(2)

La automedicación es un problema frecuente en México, en ocasiones el paciente se recupera satisfactoriamente en otras solo complica la enfermedad.

"La automedicación es un problema médico data desde las culturas más antiguas donde se elaboraban sus propios remedios muchos de ellos de forma empírica.

Generalmente se ha observado que en parte por la situación económica los pacientes acuden al médico cuando ya recurrieron a la automedicación y no obtienen los resultados esperados, esta situación dada por la recomendación de alguna persona conocida que ha utilizado algún producto, otras veces toman un medicamento por ser "lo que sobró" de un tratamiento anterior y semejante en su padecimiento, además por tenerlo al alcance de la mano, si aún las molestias persisten, es cuando recurren al médico. Ante esta situación la medicina entra en la fase de curación de la enfermedad misma y de las complicaciones causadas por dejar avanzar la enfermedad, o por mal uso de los productos de la automedicación. Dr. Alejandro Tovar Serrano, jefe de enseñanza de Medicina interna. Hospital 20 de Noviembre. (190)

En general la propiedad antiinflamatoria de los AINES va ligada a la acción nociva sobre la mucosa gástrica y el riñón, a pesar de los refinamientos de la investigación, no poseemos un analgésico antiinflamatorio ideal sin embargo hay algunos nuevos compuestos que tienen una acción mas leve sobre la mucosa gástrica. (28)

### III.5.1 EFECTOS ADVERSOS DE LOS AINES SOBRES SISTEMAS Y ORGANOS

#### III.5.1.1.Efectos indeseables en el sistema renal.

"Es importante considerar los efectos secundarios de los - AINEs, es común encontrarlos a nivel gástrico sin embargo son muy graves las afecciones a nivel renal y que sólo - se manifiestan clínicamente cuando ha alcanzado el daño un grado severo especialmente en pacientes geriátricos o con insuficiencia renal". Dr.Jorge Salcedo Corona.Jefe de Urgencias del Sanatorio Mocol.(#)

En las personas bien hidratadas con ingreso adecuado de sodio y función circulatoria normal, la administración de un AINE no ejerce cambios significativos en la función renal pero en pacientes con depresión de volumen o disminución de la perfusión renal, el rango de prostaglandina y renina serán elevados. En estos casos los efectos de la activación del sistema renina-angiotensina y aldosterona origina la retención de sodio y edema. Esto es mas notorio si un paciente recibe algun diurético y un AINE, por haber inhibición competitiva de la secreción tubular.(#)

Importancia clínica de los efectos adversos en riñón --  
por la administración de un AINE.

A) Interferencia con la homeostasis de líquidos y electrolitos.

• Retención de Sódio e interferencia en la acción de diuréticos.

• Disminución en la excreción de agua.

• Hiperkalemia.

B) Interferencia con el tratamiento de hipertensión arterial.

c) Insuficiencia renal.

• Secundaria o necrosis papilar o nefritis intersticial crónica.

• Debido a factores hemodinámicos.

• Debida a nefritis intersticial aguda asociada.

• Secundaria o vasculitis (7%)

En el Distrito Federal en una pequeña encuesta se encontraron por orden de importancia.

1) interferencia con la homeostosis de líquidos y electrolitos.

2) insuficiencia renal.

3) Interferencia con el tratamiento de hipertensión arterial.

4)- Disminución en la excreción de agua.

La capacidad del riñón para regular la excreción de agua libre, es controlado por diversos mecanismos entre -- ellos.

- Acceso adecuado del filtrado glomerular a los sitios de -- dilución concentración.

- Reabsorción activa de cloro en la forma ascendente del asa de Henle.

- Mantener adecuada hipertonnicidad de la médula renal.

- Regulación de la permeabilidad del agua, el Túbulo colector por efecto de la hormona antidiurética. (34)

Las prostaglandinas promueven la excreción de agua libre por tanto, la inhibición de la síntesis prostaglandinas por un AINE puede contribuir a la retención de agua. En caso de que el paciente tenga otros factores que limiten la excreción de agua, puede ocurrir hiponatemia severa.

E) Hiperpotasemia. El control del nivel de potasio sérico depende de la homeostasis interna y externa del potasio. La interna es influenciada por el estado ácido-base, actividad beta-adrenérgica, actividad de la aldosterona renal para excretar el exceso de potasio ingerido ó administrado. Esto -- ocurre en la porción distal de nefrón. (30)

La inhibición de la síntesis PG disminuyen la generación de angiotensina y secreción de aldosterona.

Las prostaglandinas pueden incrementar la liberación de renina.

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas por Anti-inflamatorios disminuyen la angiotensina, disminuyendo la capacidad tubular intrínseca para secretar potasio al limitar la disponibilidad de sodio para intercambiar. También, alteran este intercambio al entorpecer el efecto del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que se observó en situaciones como: dietas bajas en sodio, ascitis secundaria a hepatopatía o administración de furosemda.(4,36)

Por lo tanto, los AINE pueden inducir hiperpotasemia. - Esta propiedad es la que ha sido utilizada en el tratamiento de pacientes con síndrome de Bartter, en el cual existe hipopotasemia asociada a un incremento en la síntesis de prostaglandinas. El único interés práctico de lo anterior radica en el hecho de vigilar estrechamente el balance de potasio en pacientes que reciben AINE, con insuficiencia renal subyacente o concomitantemente con otros fármacos que retienen potasio como espironolactona, triamtereno, amilorida, captopril, betabloqueadores y sustitutos de potasio.(80)

F) Interferencia en el tratamiento de hipertensión arterial.

A pesar de los avances logrados en la investigación de la fisiología de las prostaglandinas y su papel en la hipertensión renovascular no ha sido posible esclarecer conclusiones adecuadas a las situaciones clínicas. Se sabe únicamente que los AINE pueden interferir en la respuesta terapéutica a la hipertensión en la acción de los diuréticos y be -

tabloqueadores.

El sulindac (AINE) posee una acción farmacológica de inhibir exclusivamente la síntesis de prostaglandinas extrarenales respetando las del riñón.(5)

Los AINE pueden disminuir la depuración de creatinina y aumentar la concentración sérica de creatinina en algunos pacientes predispuestos por hipovolemia o función renal disminuida, probablemente mediante la supresión de la función vasodilatadora de las PG renales. Aunque estas elevaciones de creatinina reviertan a veces a la normalidad aún a pesar de que se continúe usando el medicamento.

Los tres preparados del ácido antranílico, (ácido mafenámico, ácido flufenámico; ácido niflumico y la glafenina). Pueden causar necrosis papila renal; Motivan disuria, proteinuria y hematuria. Después de la ingestión de glafenina se ha observado insuficiencia renal aguda.(3)

### III.5.1.2. Daño en el aparato Gastrointestinal.

Como grupo los AINES tienden a causar irritación gástrica y a exacerbar úlceras pépticas posiblemente a sus efectos sobre la síntesis de prostaglandinas. Agran la hemorragia gastrointestinal, tanto porque aumentan la producción de ácido en el estómago y porque disminuyen la adhesividad de las plaquetas y la insuficiencia del flujo sanguíneo en la mucosa.(7)

La supresión de las PG aumentan la producción de ácido

clorhídrico y disminuye el tono del esfínter gastroesofágico permitiendo así que el ácido regurgite hacia el esófago y - cause pirosis, se ha informado también que disminuyen la - producción de moco gástrico. (16, 7A)

La indometacina, el sulindac y el meclofenamato sódico tienen una recirculación enterohepática intensa, la cual aumenta la exposición gastrointestinal de estos medicamentos - y amplifica su toxicidad gastrointestinal.

Las tabletas de aspirina comprimidas finalmente se disuelven lentamente en el estómago causando irritación y vice ración superficial de la mucosa gástrica. (14)

Desde el punto de vista gastroenterológico los AINES se asocian en general con dos problemas:

Primero: Pueden inducir dispepsia y otros síntomas.

Segundo: Complicaciones serias de úlceras preexistentes hasta llegar a hemorragia del tracto gastrointestinal superior y perforación de las úlceras Pépticas.

Figura 6,7 (9, 23, 45, 27)

Figura 7 . Úlcera Péptica.





Figura. 8. Endoscopia. A) Esófago. (control). (14)

B) Duodeno.

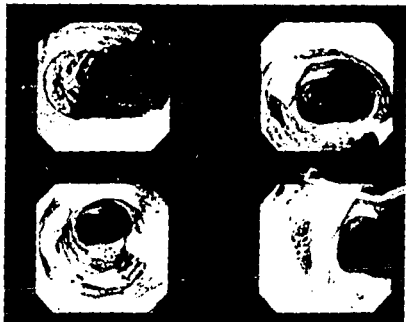
A)



B)

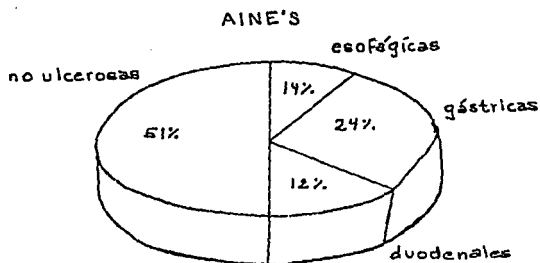


opia. A) Esófago Dañado. B) Hemorragia Intestinal. /%



: En los pacientes que toman medicamentos no esteroideos; las úlceras gástricas son aproximadamente dos veces más comunes que las úlceras duodenales y se observa un número significativo de úlceras esofágicas que ocurre casi con la misma frecuencia que las úlceras duodenales. Figura 8.(14)

Figura 8.10 Lesiones del Tracto gastrointestinal superior - en los pacientes dispépticos (n=147).141



Interpretación de los síntomas gastrointestinales.

Varios síntomas tales como el vómito con dolor, tienden a asociarse con úlcera péptica, sin embargo, si comparamos la frecuencia de estos síntomas, en pacientes que toman AINES

encontramos que es tan común en los pacientes con úlcera como en aquellos sin ella, cuando no se consumen AINES, las lesiones gástricas mas comunes que se asocian con el uso de los AINES son erosiones antrales que ocurren hasta en 50% de los pacientes. La úlcera esofágica también es común en los pacientes tratados. (14)

En el Distrito Federal la irritación gástrica es uno de los problemas mas comunes y detectables clínicamente el uso de la terapia con AINES.

"En la consulta diaria el problema mas común detectable es la terapia con AINES, es la irritación gástrica, pero en un porcentaje moderado generalmente algunas personas ya estan sensibles a padecer alguna patología gástrica". Dr. Héctor Vargas Resendiz, Ginecología PEMEX Azcapotzalco. (15)

"En la mayoría de los pacientes que ha presentado reacciones adversas a los AINES se encuentra la irritación gástrica que les causan en general y casos aislados alergias con manifestación cutánea".

Dr. Jesús Barrón Vallejo. Hosp. de Perinatología. (16)

-- Diagnóstico de hemorragia digestiva alta, se pueden presentar quejándose en "paso de café", aunque este síntoma no es universal, si con la hemorragia se asocia dolor, es probable una úlcera péptica.

Hay que interrogar detenidamente a los pacientes sobre adicción, drogas o alcohol, fármacos irritantes a nivel gas-

trointestinal como los AINES.(8)

En la hemorragia gastrointestinal alta como baja, la molestia de deposiciones negras, color caoba o sanguinolientas. En caso de hemorragia rápida pueden ser notorios los síntomas de compromiso hemodinámico como es el síncope.

Un aumento de la frecuencia cardiaca 10-12 mm Hg en la presión sanguínea en posición erecta, se consideran generalmente indicadores de una pérdida importante y aguda de volumen. Hay que hacer rápidamente un hematocrito para estimar el grado de pérdida sanguínea. Pruebas de coagulación, función hepática y análisis de hematocrito.(74)

A. Medidas preliminares. Tan pronto se sospecha del diagnóstico se tipifica la sangre. Se coloca una vía I. V - larga periférica (calibre 18 o más), empezar con suero fisiológico.(74)

B. Sonda nasogástrica: Se coloca una sonda nasogástrica (NG) y si la fuente de la hemorragia es digestiva alta se deja insitu. Se continúa con un lavado de suero fisiológico helado, hasta que el aspirado sea claro, luego se administra por ella antiácidos cada hora (P. Ejem. Mylanta II, 30 Ml/h) y el PH gástrico alrededor de 5, se administra por vía I.V - 300 mg. de cimetidina cada 6 hrs.(74)

C. Endoscopia.

D. Angiografía: Está indicada si el diagnóstico no se puede hacer por endoscopia.

E. Hemorragia digestiva baja. Si por medios angiográficos se localiza un vaso que sangra, se inicia la infusión arterial de vasopresina. Las lesiones angrodisplásticas requieren resección quirúrgica. (74,23)

- El papel del helicobacter Pylori en las enfermedades gastrointestinales y úlcera péptica.

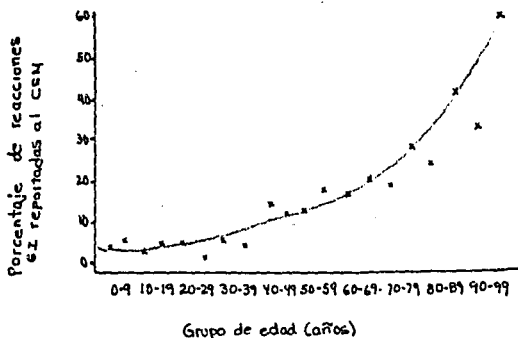
Otro factor etiológico en las enfermedades del tracto gastrointestinal superior que ha generado mucho interés en Helicobacter Pylori, en un estudio realizado se incluyó a pacientes que habían tomado AINES recientemente y aquellos que no los había tomado, se encontró que la mayoría de los pacientes con ulceración péptica estaban ya tomando AINES y tenían H. Pylori en su estómago. Así pues dos agentes independientes H. Pylori y un AINE, pueden trabajar conjuntamente de la úlcera péptica. (14)

- La edad y la Frecuencia de reacciones gastrointestinales.

El número de reacciones gastrointestinales, aumenta constantemente con la edad. (figura 9). Y los AINES representan alto porcentaje de estas reacciones. Además la probabilidad de que estas reacciones sean serias o fatales es mucho mayor en los pacientes ancianos. (8,14)

Figura 9. Distribución de la edad de todos los casos de reacciones gastrointestinales, en el Reino Unido (n=4,598).

FIG. 11. REACCIONES GASTROINTESTINALES.



Esto se fundamenta en que la edad en el paciente puede afectar la farmacocinética y farmacodinámica de ciertos tipos de medicamentos, puede afectarse el efecto del primer paso, la vida media, la depuración y la eliminación de los medicamentos metabolizados en el hígado.

El uso de AINES en los ancianos es una área de preocupación ya que los ancianos reciben cantidades desproporcionadas de medicamentos. (14).

Otra población importante es la población infantil, ya gran parte de la población mexicana pertenece a este sector, en este año han aparecido nuevas presentaciones infantiles - de los diferentes antiinflamatorios, los han hecho agradable - en sabor y forma atractiva como es la suspensión, vía oral.

Con esto alivian rápidamente a los pequeños en la sintomatología y ante la desesperación de los padres, que en algunas ocasiones administran medicamentos en exceso y autopres-

criben al niño, no respetando la dosificación, sobre todo en el caso de los niños pequeños porque se desconoce la dosis ponderal, provocando daños desde temprana edad.

"En algunas ocasiones los niños necesitan la acción de - antiinflamatorios para aliviar los síntomas como la molestia en problemas de vías respiratorias, se asocia generalmente con un antibiótico. La presentación más cómoda es la suspensión, sin embargo deben ser usados estos productos bajo prescripción médica ya que son excelentes herramientas, pero sólo, si son bien utilizados, de no ser así pueden causar cuadros de irritación gástrica desde una temprana edad." Dr. Jose Manuel Delgadillo Avendaño, miembro del Consejo Mexicano Latinoamericano de Pediatría. (17)

"En varias ocasiones se han presentado casos de irritación gástrica o gastritis ya declarada en los niños, no solo por AINES sino porque ya están susceptibles por el stress que aunque no se crea es un gran problema actual en la población infantil." (18)

Dra. Georgina Cabrales Martinez. Pediatría del Banco BCH.

"Los AINES son productos nobles, rápidamente se nota su actividad por lo que se prescriben diariamente en la consulta para el beneficio de los niños, lo anterior ocurre cuando se usa adecuadamente, el problema surge cuando hay automedicación, o con el uso irracional."

Dr. J. Manuel Tovilla y Pomar. Presidente de la Asociación Mexicana de Pediatría. (19)



### III.5.1.3. Trastorno hepático.

La toxicidad hepatocelular reversible es el que se caracteriza por la elevación de una o más enzimas hepáticas se ha observado hasta el 5% de pacientes tratados con AINES.

La elevación de las transaminasas es consecuencia de dosis elevadas de AINES sobre todo en enfermos jóvenes que da lugar a una lesión hepatocelular reversible y aguda de carácter leve.

El aumento de las transaminasas revierte a la normalidad luego de la suspensión del fármaco y a veces se normaliza a pesar de que se continúe el medicamento. (80)

### III.5.1.4. Daño en el miocardio.

El papel de la producción y balance en el "binomio" de  $\text{PGI}_2$  -  $\text{TXA}_2$  en la generación plaquetaria y vasoconstricción coronaria en un evento primario o secundario, en el desarrollo de isquemia miocárdica e infarto en seres humanos es aún incierto. Sin embargo parece ser que alteraciones en el equilibrio entre prostaciclina y tromboxano pueden tener un efecto importante en prevenir o limitar la extensión de un evento isquémico. Aún no es posible "predecir" el efecto neto en un paciente con isquemia miocárdica o infarto reciente a la administración de un AINE, se recomienda cautela en su empleo.

La fenilbutazona, oxifenbutazona y fármacos que contengan sodio producen retención de agua y sodio, causan edemas en 10% de los casos.

En los cuadrúpedos se puede desencadenar una insuficiencia cardiaca. En algunos casos se ha observado edema agudo de pulmón, edemas periféricos acentuados y derrames pleurales. (80)

### III.5.1.3. Efectos sobre el Sistema Nervioso Central.

Todos los AINEs pueden producir efectos en el sistema nervioso central tales como cefaléa, que es el más común, vértigo, tinnitus, confusión y depresión, algunos productos tienen efectos mas frecuentes y definidos que otros. La cefaléa es uno de los efectos adversos mayormente observado con el uso de la indometacina, algunas veces se puede mejorar con la administración de un antihistamínico. (8)

Los salicilatos a dosis altas pueden causar tinnitus que cede al disminuir la dosis. Se ha reportado visión borrosa con el uso de el ibuprofeno, aparentemente debida a un efecto en retina o nervio óptico. Si el paciente recibe ibuprofeno este debe ser suspendido si el paciente refiere alteración visual. (3)

Ha sido reportada meningitis aséptica con la administración de sulindac, tolmetín, e ibuprofeno solo en pacientes con lupus eritematoso o enfermedad mixta del tejido conjuntivo. (3,4,8)

Sin embargo en 1984 se reportó un caso de meningitis -- aséptica recurrente causada por sulindac en una mujer sin evidencia de padecimiento reumática. (3)

Otras manifestaciones de AINE en el sistema nervioso central incluyen: Somnolencia, excitación y síndrome orgánico cerebral agudo. Aquí es necesario enfatizar que los factores predisponentes a efectos adversos de AINE sobre este sistema, incluyen pacientes ancianos con pluriterapéutica. (4)

#### III.5.1.6. Transtornos Hematológicos.

Constituyen un importante capítulo, se observó desde la introducción de las pirazolonas la terapéutica, se observó: Complicaciones como aplasia medular o supresión de series celulares individuales (agranulocitosis, neutropenia o trombocitopenia). Son un efecto no frecuente, pero potencialmente mortal. En 1977 se estimó un rango de muerte de 16.7 por 100,000 pacientes para fenilbutazona y 40 por 100,000 para oxifenbutazona. Los pirazolonas como grupo causan mas de un tercio de todas las discrasias sanguíneas inducidas por medicamentos en la Gran Bretaña. (5)

El ácido acetilsalicílico puede causar anemia a través de diferentes mecanismos. El más frecuente es debido a la depresión férrica motivada por hemorragias ocultas. El ácido acetilsalicílico causa hemorragias de suficiente intensidad como para motivar anemia ferropénica en un 10 - 15% de enfermos tratados crónicamente. Raramente se ha considerado al -

ácido acetilsalicílico como agente causor de pancitopenia o - agranulocitosis. La trombocitopenia, con púrpura o sin ella, se ha visto con cierta frecuencia; puede estar motivada por una depresión medular o bien por una pérdida periférica de - plaquetas por mecanismo inmunológico. (14)

... Otros efectos de importancia hematológica.

Incluyen la inhibición de la adhesividad plaquetaria y prolongación del tiempo desangrando lo cual es mas evidente con salicilato y pirazonas. En menor grado se observan - con el resto de antiinflamatorios pertenecientes a los ácidos arilacéticos, seguidos por los arilpropiónicos. (15)

Como se mencionó el ácido acetyl salicílico altera la - hemostasia, puede ser por diversos mecanismos: afecta a la agregación plaquetaria, aumenta la fragilidad capilar, pro-- longa el tiempo de sangrando, altera la actividad fibrinolítica y puede interferir con la síntesis hepática de factores de la coagulación dependientes de la vitamina K. En la he- mofilia y otras alteraciones de la coagulación, como la en- fermedad de Van Willebrand, aumenta el tiempo de sangrado de tal manera que puede ser catastrófica. (16)

Se han observado efectos notables hematológicos con: fe- noprofén, diclofenac. (17)

### III.5.1.7. Efectos Dermatológicos y alergia.

Todos los AINE tienen la posibilidad de inducir toxider- mias. Estas varían en severidad desde Rash, eritema pigmen-

taria fija, eritema polimorfo, Steven Johnson, Lyell Brocq y otras dermatopatías como urticaria y dermatitis exfoliativa. (3)

Con salicilatos : Urticaria, edema angioneurótico púrpura, eritema nudoso, psoriasis postular y vasculitis hemorrágica.

Usando naproxeno solo en 5% produce prurito quimosis, la indometacina solo produce en 6% erupciones tipo eritema, maculas difusas y localizadas. (3)

Administrando sulindac produce una denotada hipersensibilidad manifestada por prurito erupción cutánea, estomatitis y crisis asmáticas. Con la fenilbutazona y oxifenbutazona se producen erupciones cutáneas eritematosas, morbiliformes urticariformes petequiales papulosas y ampollas hemorrágicas. (3)

Otro efecto severo es la broncoconstricción inducida por la aspirina, particularmente en individuos con asma bronquial y - poliposinasal. (3)

Otras manifestaciones pueden ser agioedema o incluso edema anioneurótico. (3)

Los problemas dermatológicos y alérgicos después de la irritación gástrica son comunes con el uso de AINEs. (40)

El Dr. Manuel Leon de la Barra que da consulta en el Hospital General, nos comenta que los efectos mas comunes en todos los años de labor atendiendo a casi mil pacientes al mes son:

Daños Leves: prurito, urticaria, edema parpebral, edema localizado, Rash cutáneo, irritación gástrica.

Daños Severos: edema de glotis, sequedad de las mucosas, irritación gástrica severa, hemorragia digestiva, problemas hepáticos y renales. (41)

### III.5.1.7. Otros efectos.

Algunos efectos estan relacionados con la via de administraci3n de los antiinflamatorios, por ejemplo: proctitis cuando se utilizan los supositorios y la formaci3n de nodulos con clasificaci3n en los sitios de la inyecci3n cuando es vfa parenteral.(2)

Se realiz3 en M3xico un estudio de los efectos de AINES sobre la estructura y funci3n de mitocondrias aisladas en un modelo experimental en ratones. la aspirina, salicilato de sodio, diflunisal, indometacina, naproxeno, piroprofeno, fenilbutazona entre los principales producen efectos variables sobre el consumo de oxigeno en el sistema ATPasa. El diflunisal es un desacoplador de la fosforilaci3n oxidativa. (24)

El acido acetil salicilico a dosis elevadas ejercen notables y complejos efectos sobre la respiraci3n. La sobredosis de esta sal provoca la depresi3n den el centro respiratorio y si el paciente manifestara una acidosis respiratoria, es probable el colapso pulmonar. (24)

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

### III.6 Radicales Libres.

En los últimos años ha surgido un nuevo concepto, los radicales libres, se conoce poco de ellos, pero se reconoce su papel en la patogénesis de muchas enfermedades y en el proceso de envejecimiento. Los radicales libres se definen como especies químicas implicadas en reacciones metabólicas, se caracterizan por ser un radical libre que posee una carga eléctrica libre y por lo tanto fácilmente pueden ceder un átomo, pues no están en equilibrio sus cargas (+/-), de este modo presentan una fuerte reactividad con todos los átomos vecinos, causando un desequilibrio eléctrico entre los átomos. Su vida es muy corta y muy inestable por lo que es difícil ponerlo en evidencia. Sin embargo pueden ser capturados por los antiinflamatorios no esteroideos, el mecanismo de esta acción todavía no está conformado.

Los radicales libres se producen a diario en el organismo a través de las mitocondrias en la producción de energía, sin embargo no se sabe cuál sea el mecanismo. Otra reacción que libera estas especies es en la actividad fagocítica, que además de eliminar al agente agresor y restos celulares se produce una gran variedad de sustancias libres, tampoco se sabe el mecanismo de esta producción.

Los radicales liberados aunque sean propios del organismo, pueden provocar daños tisulares a los tejidos, cuando se presenta el proceso inflamatorio aumenta la producción de radicales libres, agravando aún más la inflamación de tejido. (52)

En el caso de que persista la producción de radicales libres, puede provocar diferentes patologías que van desde leves hasta severas en un órgano o sistemas.

Por tal situación el papel biológico de los radicales libres de oxígeno principalmente, cuya importancia ha aumentado a medida que avanza el conocimiento en la inflamación y otros procesos biológicos, hace que cada vez sea mas el interés en el campo de la medicina, química y biología. (52)

Se sabe que participan en la patogénesis de praticamente todas las enfermedades y en el envejecimiento. Sin embargo el conocimiento actual permite postular que los radicales libres de oxígeno participan en forma activa en diversos procesos patológicos y por otro lado, que el control de su producción y o su eliminación significan un area terapéutica atractiva que quizas permita el control de procesos fundamentales de naturaleza inflamatoria. (53)

Los radicales son capaces de participar en reacciones sucesivas y dar lugar a la producción de otros radicales entre los que se encuentra el peróxido de hidrogeno ( $H_2O_2$ ), los radicales hidroxilo (OH) y de menor importancia, el peróxido de hidrogeno, que no es considerado como un radical libre. Las especies reactivas de oxígeno son las siguientes:

|       |                             |
|-------|-----------------------------|
| $O_2$ | Radical anión superóxido    |
| HO    | Radical hidroperóxido       |
| H O   | Peróxido de hidrogeno       |
| OH    | Radical hidroxilo           |
| ROO   | Radical peroxido (R=lípido) |
| O     | Oxigeno Univalente (54)     |



En organismos aerobios el oxígeno molecular juega el papel de aceptor de electrones e interviene en un gran número de reacciones intracelulares, particularmente aquellas que generan radicales libres dentro de las células. (31)

El oxígeno tiene una configuración única en la que dos de sus electrones se encuentran en las órbitas más alejadas del núcleo. Cuando el oxígeno reacciona con átomos o moléculas cuyos electrones se encuentran en la configuración más frecuente ( $1s^2$ ), se observa una notable tendencia a aceptar un solo electrón en cada ocasión. Esto significa que el oxígeno tiende a reducirse en forma univalente en cada reacción. (32)

Una vez que el oxígeno ha aceptado un electrón y se ha reducido se produce un radical superóxido ( $O_2^-$ ) llamado así por términos de radicales libres. Se consideran realmente como radicales libres al ion superóxido y al radical oxidrilo, debido a su inestabilidad. (33)

Tan importante es el oxígeno para la respiración celular como para algunos otros procesos, pero también puede ser tóxico, pues del oxígeno (oxidación) por las células, se desprenden radicales libres, que son tóxicos para el organismo. Si los radicales libres oxigenados sobrepasan el sistema de defensa natural, en el caso de una reacción inflamatoria o patogénesis de alguna enfermedad, atacan tres grandes blancos; Las membranas celulares las proteínas y los ácidos nucleicos, (34)

Las reacciones de radicales libres han acompañado a los seres vivos en su evolución:

surgió espontáneamente hace aproximadamente 3.5 mil millones de años partiendo de aminoácidos, nucleótidos y otras sustancias químicas básicas de los seres vivos, que fueron producidos de la atmósfera primitiva por reducciones de radicales libres iniciadas principalmente por irradiación solar. Las algas azulverdes surgieron hace 2.6 billones de años y comenzaron a liberar oxígeno. A medida que la concentración atmosférica de oxígeno fue aumentando también aumentó la eficiencia del escudo de ozono, de manera que hace aproximadamente unos 500 millones de años, la intensidad de la radiación que llegaba a la tierra se redujo a un nivel compatible con la vida terrestre. Tabla .a. (52)

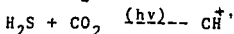
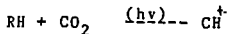
Tablas Panorama de origen y la evolución de la vida.

Hace.

3.5 mil millones de años Productos químicos básicos de la --  
vida formados por reacciones de radicales libres, iniciados en gran medida por la radiación solar ionizante.

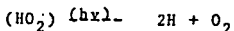
Reacción predominante.

Ferredoxina



2.6 billones de años

Algas azulverdes.



1.3 billones de años. El  $O_2$  atmosférica alcanza 10% del va-  
lor actual. Las procariotas anaerobias  
desaparecen. Los eucariotes se vuelven  
células dominantes.  
Eucariotas y algas azul-verde plantas  
de hojas verdes.  
Eucariotas + un procariota capaz de re-  
ducir el  $O_2$  en  $H_2O$  Reino animal.  
Surgimiento de organismos.  
Multicelulares y plantas.

500 millones de años El  $O_2$  atmosférico alcanza el 10% del -  
valor actual.

La capa de ozono permite el surgimien-  
to de la vida marina.

65 millones de años Aparecen los primates.

5 millones de años Hombre.

NOTA: RH = Hidrógeno unido,  $H_2S$  = Sulfuro de hidrógeno.

Hv = energía luminosa, CH = Hidrogeno Carbono, 2H = -  
átomos de hidrógeno. (52)

El papel que desempeñan las reacciones de radicales li-  
bres en los procesos metabólicos y en el desarrollo de defen-  
sa contra el daño causado por dichas reacciones evolucionó proba-  
blemente durante los 3 mil millones de años después del surgimien-

to de la vida cuando los seres vivientes intentaron utilizar estas reacciones siempre presentes y protegerse del daño ocasionado por los radicales libres. (51)

#### Enfermedad por radicales libres y la relacion con los AINES:

La relación que hay entre el envejecimiento y las enfermedades que involucran reacciones de radicales libres es directa y dichas enfermedades pueden atribuirse a la modulación por diferencias genéticas y ambientales del modelo normal de distribución de alteraciones dañinas inducidas por reacciones de radicales libres en todo el organismo. (52)

Los radicales libres son tema de investigación y aun falta mucho por saber acerca de ellos, aunque como podremos notar es un papel muy importante el que desempeñan, los radicales tiene una relación directa con los antiinflamatorios ,debido a que los AINES inhiben la formación de radicales libres especialmente sobre el radical superoxido, los AINES capturan el exceso de radicales ya formados, esta propiedad contribuye con la acción antiinflamatoria en un tejido inflamado, colaborando así con las defensas naturales en la disminución del daño causado por la inflamación y prevenir daños mas severos como en el caso de la artritis reumatoide, o alguna enfermedad. Hasta el momento solo existe un conocimiento rudimentario de su importancia global en la génesis y desarrollo de enfermedades en el hombre. Las condiciones clínicas en las que estan-

Involucrados los radicales de oxígeno son las siguientes:

- Lesión inmunológica inflamatoria:
  - Glomerulonefritis idiopática, membranosa.
  - Vasculitis 'virus de la hepatitis B,
  - Enfermedades autoinmunes.
  
- Isquemia y estados de reflujo.
  
- Reacciones inducidos por medicamentos y por toxinas.
  
- Sobrecarga de hierro.
  - Hemocromatosis idiopática
  - Sobrecarga de hierro de la dieta.
  - Talasemia y otras anemias crónicas.
  
- Deficiencias nutricionales
  - Kwashiorkor
  - Deficiencia de vitamina E
  
- Alcoholismo
  
- Lesiones por radiación.
  
- Envejecimiento.
  - Alteraciones de "vejez prematura"
  - Deficiencia inmunológica debido a la edad. (12)

-Cáncer

-Enfermedades amiloides.

Un solo órgano involucrado.

-Eritrocitos (células)

-Pulmones

-Corazón

-Riñones

-Tracto gastrointestinal

-Anomalías articulares

-Encéfalo

-Ojos

-Dermis (s+)

## CAPITULO V. Aumento en el consumo de los Antiflamatorios no esteroides.

El consumo de los antiinflamatorios no esteroides (AINES) ha aumentado exageradamente en los últimos años. La gran variedad de productos existentes en este mercado y los que surgen cada año que tiene una actividad farmacológica mayor y de difícil manera, el aumento del nivel de vida, ya que la población requiere aliviarse rápidamente para reincorporarse a las actividades laborales, la automedicación que es un problema frecuente en México, el aumento de la población mexicana y principalmente el uso de la mercadotecnia para aumentar las prescripciones y el consumo en general.

Para los laboratorios farmacéuticos el mercado de los antiinflamatorios es importante y cada día fijan a esta línea de productos como un buen negocio. La venta total de antiinflamatorios en el mundo en 1983, llegó a ser de 3,062 millones de dólares. En Estados Unidos para el año de 1987 se calculaba en 2,495 millones de dólares. En México hasta el año de 1992 era aproximadamente de 109.9 millones de dólares incluyendo un descenso en el año de 1989 y 1990 pero con una creciente recuperación.(79)

Los laboratorios farmacéuticos han jugado un papel importante ya que han logrado incrementar el volumen de prescripciones por parte de los médicos. Esto se representa en la figura.(11)

Figura. 12 Comportamiento de las prescripciones del mercado ético de medicamentos en México. (12)



Como se observa en la gráfica la disminución fue notable hasta el año de 1989, algunas personas lo atribuyen a la situación económica donde la consulta médica se vió disminuída.

A partir de entonces se recuperó el volumen de prescripciones con una tendencia ascendente, aquí participan muchos factores; en primer lugar la situación económica para lograr los objetivos y cuotas establecidas para los laboratorios, selección de personal ideal para cada función y buena integración del mismo. Pero todo este incremento no se podría lograr sin el uso de la mercadotecnia que es capaz de hacer que el segmento del mercado que eligen los laboratorios, tenga éxito en el futuro.

Los laboratorios mas exitosos en el mercado competitivo de los anti-inflamatorios no esteroides en el año de 1992 fueron: (12) :

Laboratorio Syntex

Laboratorio Bristol-Mayer-Squibb

Laboratorio Schering Plough de México

Laboratorio Roche

laboratorio Ciba-Geigy

Laboratorio Senosiain



Todo lo anterior se basa en que los laboratorios aprovechan la oportunidad que tienen los médicos para prescribir productos antiinflamatorios, por otra parte se consideran medicamentos que se venden sin receta, ya sea por recomendación del farmacéutico, sustitución y automedicación, así como productos populares. (OTC).

Según un estudio del Departamento de investigación de -  
-marcados realizada en 1993, se da a conocer que;

-La recomendación, sustitución, automedicación y recompra son conductas reales y presentes en nuestro país, las cuales representan -  
-oportunidades de mercado que los laboratorios no desaprovechan.

-Nueve personas al día de las que ingresan a la farmacia solicitan una recomendación del farmacéutico.

-Los grupos terapéuticos más importantes en donde se presenta una oportunidad para recomendar son: Antigripales, Analgésicos, vitaminas, Antibióticos y Antiinflamatorios. (11)

Nuevamente se utiliza la mercadotecnia para convencer a los farmacéuticos de recomendar sus productos a través de regalos con presencia de marca, y visitas personalizadas.

Para que una empresa no sea inmóvil tiene que desarrollar maneras de servir a los clientes existentes, buscando nuevas oportunidades y clientes nuevos, para hacer eso es necesario pensar hacia donde se dirige el negocio y como llegar ahí, un ejemplo de esto es el caso de los antiinflamatorios que son un buen campo de ejecución debido a la necesidad que tiene la gente actualmente de consumirlos

un ejemplo de esta demanda es que en México segun estadísticas oficiales es mas comun tratar enfermedades del aparato respiratorio, afecciones gastrointestinales, genitourinarias y traumatismos, estos procesos varían únicamente en orden y según las zonas del país.

Se realizó una pequeña encuesta en el mes de diciembre de 1992 y se vió que para el médico general el 66% de la consulta fue por enfermedades de las vías respiratorias y exacerbaciones de problemas reumáticos.

Otra muestra de que la necesidad de los AINEs es grande, lo vemos en una encuesta realizada por el INEGI, donde las patologías del aparato respiratorio en general estan dentro de las diez rprincipales causas de mortalidad en México, se visualiza esto en la siguiente tabla.<sup>9.157</sup>

Solo cabe una observación.La tabla se divide en tres - columnas, la primera muestra la causa de la muerte, en la segunda columna si fue hombre,mujer o no se especificó, y por último el número de casos dividido también en relación al sexo.

Tabla 9 Defunciones registradas por grupos de edad según las áreas principales de causas de muerte en el último censo.

| CAUSA            | SEXO    | TOTAL |
|------------------|---------|-------|
| Tumores malignos | hombres | 2,298 |

| C A U S A                            | S E X O          | T O T A L |
|--------------------------------------|------------------|-----------|
|                                      | Mujeres          | 2872      |
|                                      | No especificado. | 1         |
| Enfermedades de hígado<br>y cirrosis | Hombres          | 2703      |
|                                      | Mujeres          | 614       |
|                                      | No especificado  | 5         |
| Accidentes                           | Hombres          | 1562      |
|                                      | Mujeres          | 638       |
|                                      | No especificado  | 2         |
| Neumonía e influenza                 | Hombres          | 1160      |
|                                      | Mujeres          | 1067      |
|                                      | No especificado. | 1         |
| Bronquitis y no espe-<br>cíficas     | Hombres          | 557       |
|                                      | Mujeres          | 5215      |
|                                      | No especificado  | 1         |
| Homicidio y lesiones                 | Hombres          | 828       |
|                                      | Mujeres          | 112       |
|                                      | No especificado  | 1         |
| Nefritis                             | Hombres          | 452       |
|                                      | Mujeres          | 481       |
|                                      | No especificado  | - -       |
| Úlcera gástrica y duo-<br>denal.     | Hombres          | 184       |
|                                      | Mujeres          | 198       |
|                                      | No especificado. | - -       |
| S I D A                              | Hombres          | 346       |
|                                      | Mujeres          | 303       |
|                                      | No especificado  | 42        |

| CAUSA                                    | SEXO            | TOTAL  |
|------------------------------------------|-----------------|--------|
| Infecciones de vías respiratorias agudas | hombres         | 132    |
|                                          | mujeres         | 114    |
|                                          | no especificado | 1 (53) |

Como podemos observar entre las causas de muerte relacionado con vías respiratorias en general encontramos: La neumonía e influenza, Bronquitis y no específicas e infecciones de vías respiratorias agudas. Por lo anterior para los laboratorios es un - importante mercado para introducir analgésicos, antibióticos y anti inflamatorios.

Para evitar la complicación de la enfermedad se requiere - del tratamiento exacto y a tiempo del paciente, actualmente se cuenta con tratamientos eficaces que han disminuido la tasa de morbilidad e incluso de mortalidad.

Se cuenta también con medicamentos para mejorar la calidad de vida, como en el caso de una inflamación aguda.

En los casos de una inflamación aguda los antiinflamatorios mas utilizados en 1992 se representan en la tabla 10. (54)

Tabla 10 Antiinflamatorios mas usados en México durante 1992. (54)

| PRODUCTO  | PARTICIPACION EN EL MERCADO | LABORATORIO  |
|-----------|-----------------------------|--------------|
| Flanax    | 55%                         | Syntex       |
| Cattafiam | 10%                         | Ciba-Geigy   |
| Desflam   | 8%                          | Merck-Mexico |

| PRODUCTO | PARTICIPACION EN<br>EL MERCADO | LABORATORIO |
|----------|--------------------------------|-------------|
| Mesulid  | 7%                             | Lakeside    |
| Eskafiam | 7%                             | SKB         |
| Tabaloon | 4%                             | Hoech       |

El proceso agudo de la inflamación involucra un período de tratamiento relativamente corto por ejemplo; post-quirurgico algunos casos de vías respiratorios etc. Sin embargo existe otro segmento como es el caso de la inflamación crónica dentro de esta clasificación estan los casos de enfermedades articulares citando aquí a la artritis reumatoide ,espondilitis, fiebre reumática etc. En estos casos también requieren una terapia correcta que de movilidad al paciente y además tolerancia a largo plazo.

En el Hospital General de Mexico, los doctores; Casas, - Burgos y Casarín, realizaron un estudio por un periodo de tres meses en el año de 1992, para ver los procesos reumáticos mas frecuentes y dar los diagnósticos definitivos. En el lapso mencionado se impartió consulta a 413 enfermos, 96 hombres y 317 mujeres por molestias reumáticas. Los diagnósticos definitivos fueron;

|                                  |     |
|----------------------------------|-----|
| Osteoartritis                    | 40% |
| Reumatismo extraarticular        | 13% |
| Enfermedad del tejido conectivo  | 18% |
| Artropatías de origen metabólico | 6%  |
| Espondilitis, enfermedades oseas |     |
| cartilago neuro-vascular         | 2%  |

El 11% no se hizo el diagnóstico definitivo y el 5% de este último porcentaje no tenía enfermedad reumática. Para estos procesos reumáticos se utilizan antiinflamatorios no esteroides, así como corticoides. (22)

En 1992 el mercado de antirreumáticos por orden de importancia, en valores fueron:

| PRODUCTOS | PRINCIPIO ACTIVO  | LABORATORIO   |
|-----------|-------------------|---------------|
| voltarén  | Diclofenac sódico | Ciba-Geigy    |
| naxén     | Naproxéno         | Syntex        |
| tilcotil  | Tenoxicam         | Roche         |
| Motrin    | Ibuprofeno        | Up John       |
| Facicam   | Piroxicam         | Senosiain     |
| Feldene   | Piroxicam         | Pfizer        |
| Profenid  | Ketoprofeno       | Rhone-Poulenc |
| Surgam    | Ac.Tiaprofenico   | G.Roussel     |
| Clinoril  | Sulindac          | MSD-Prosalud  |
| Artrenac  | Diclofenaco       | Merck         |

Se realizó un estudio en el hospital Miguel Hidalgo del Estado de Aguascalientes, entre el mes de abril y septiembre de 1992, donde 123 pacientes; 84 mujeres y 39 hombres con una edad promedio de 53 años, se les preguntó a todos ellos acerca de los AINEs y corticoides que habían recibido previamente a la consulta;

Los resultados del estudio fueron los siguientes:

Antiinflamatorios mas usados fueron:

Diclofenaco

Naproxeno

Piroxicam

Los corticoides mas usados fueron:

Dexametasona

Prednisona

Betametasona

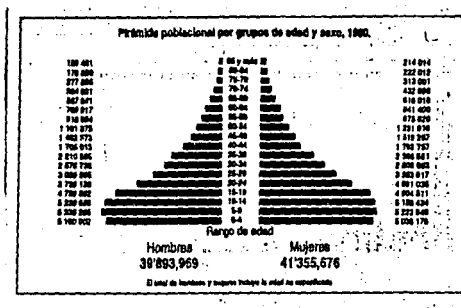
Cabe mencionar que el 33% de los pacientes incurrieron en la autoprescripción. (72)

Volviendo a los factores que causan la demanda de los AINEs tenemos que hay otro factor importante como es el crecimiento de la población, que da pie a la creciente demanda de uso de estos productos, en muchas ocasiones no importando un bajo nivel de vida han consumido en alguna ocasión. los productos.

Una situación interesante es que en México se tiene una población joven, hablamos de que somos 81'249,645 habitantes, la piramide poblacional por grupos es la que se muestra en la figura. (73)

Como se puede observar la población de jóvenes es considerable, si tomamos a la población "jóven", de un rango de edad de 0-24 años .

Figura. 13 Piramide poblacional por grupos de edad y sexo en 1990. (AN)



**INEGI**

| EDAD DE LA POBLACION | TOTAL     |
|----------------------|-----------|
| 0-4 años             | 5 035 170 |
| 5-9                  | 5 223 949 |
| 10-14                | 5 158 434 |
| 15-19                | 4 904 511 |
| 20-24                | 4 091 035 |

Si sumamos las cantidades tenemos que el 30% de la población mexicana es joven. La mayoría de este sector pertenece aun a la población económicamente activa

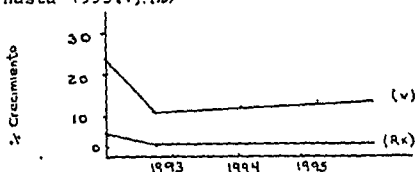
Si imaginamos a la población joven con 12 años o más, la pirámide tendrá la misma forma pero dentro de algunos años la pirámide irá de la parte superior a la inferior en forma decreciente, es decir si lo imaginamos a largo plazo la pirámide se invertirá y la población ahora joven pasara a la edad adulta. Con esto habla-



mos únicamente de que se va a incrementar aún mas el uso de los AINES sin descartar a la población infantil de ahí que los laboratorios se interesen por la nueva presentación en suspensión y supositorios.

Hay que considerar las premisas importantes como es la contracción del mercado. El único dato hallado del mercado a futuro es un plazo de tres años. Figura 14 .(11)

Figura 14. Estimación del mercado en recetas (R<sub>n</sub>) y en valores hasta 1995 (v). (11)



Hay que agregar además la situación económica de México, la apertura de fronteras, y el Tratado de Libre Comercio.

Como se ve la distribución y ventas se mide por población. Es importante conocer algunos puntos que pueden ser de interés para comprender las ventas por zonas, e incluso puede dar una visión a futuro, dependiente de la distribución de la población.

El censo Nacional registró 156 602 localidades de las cuales casi el 90% tiene menos de 500 habitantes. En estas pequeñas localidades reside el 12.3% de la población nacional. Esta dispersión de la población contrasta con la elevada concentración demográfica en las localidades.

Así 44% de la población reside en las 98 localidades de 100 000 habitantes y más. Así mismo el 25.2% de la población se concentra en las tres principales áreas metropolitanas:

En cuanto a la distribución por entidad federativa, las que tienen mayor población son: Estado de México, Distrito - Federal, Veracruz, Jalisco y Puebla, como vemos el Estado de México y el Distrito Federal son las áreas con más densidad de población. (54)

El censo de 1990 registró que el Estado de México es el área de mayor atracción de población a nivel nacional, ya que el 12 de marzo de 1990 ahí residían casi 4 millones de personas no nativas en dicho estado, es decir habían migrado de algún Estado de la República recientemente. (55)

En el Distrito Federal la Delegación con mayor población es Iztapalapa con el 18%, le sigue la delegación Gustavo A. Madero con poco más del 15% de la población, Alvaro obregón y Coyoacán con cerca del 8% cada una. En Estas cuatro delegaciones habitan el 49% del Distrito Federal. Aunque hay - otras delegaciones concurridas como Cuauhtémoc, Venustiano - Carranza, Tlalpan y Azcapotzalco. (56)

En general podemos decir que la antigua Tenochtitlan se ha convertido en una ciudad sumamente atractiva para el resto de los habitantes del país.

La población creciente necesita satisfacer sus demandas de áreas de vivienda, de trabajo, de recreación, de seguridad servicios médicos y medicamentos.

En el último censo realizado en México en el país residía 81,249,645 habitantes. Esta otra nos indica que México, duplicó su población en los últimos años, de 1980 - 1990 se creció a una tasa de 2.3% un promedio anual. En la actualidad, dicha tasa se estima en 1.9%.*(SS)*

En el ámbito internacional, México se ubica entre los once países más poblados del mundo.*(SS)*

La estructura por edades muestra que el 38.3% de la población menor de 15 años y que 4.2% tiene 65 años o más.*(SS)*

Así mismo, destaca el hecho de que la población del país es mayoritariamente "joven" ya que la mitad de la población tiene entre 0 a 19 años. La estructura por edades refleja - ya, el tránsito hacia una población "intermedia", como en los casos del Distrito Federal, Nuevo León, Baja California y - Tamaulipas.*(SS)*

Otro aspecto que va incluido en el aumento de antiinflamatorios no esteroides es el apoyo de la mercadotecnia.

Actualmente ningún negocio puede sobre vivir mucho tiempo si los bienes o servicios que produce no se ven en el volumen y a los precios necesarios para cubrir los prestamos - adquiridos al comprar la planta y el equipo, sueldo y proveedores. Por tal motivo requiere de la ayuda de conceptos, -- funciones y técnicas que desarrolla la mercadotecnia, la industria farmacéutica no es la excepción, por lo que también adopta la frase de Peter Druker. "El propósito de un negocio es hacer y retener a un cliente".(2)

La lógica del mercadeo en la industria actualmente se - basa en lo siguiente:

- La gente elige los bienes y servicios que mejor satisface sus necesidades.

- Si uno puede entender estos problemas y necesidades - mejor que sus competidores está en buena posición para dise - ñar productos o servicios que satisfaga sus necesidades y ayu - den a resolver mejor sus problemas. Sin embargo, se debe hacer obteniendo una ganancia, pero se debe entender lo que los clientes están dispuestos a pagar.(21)

- La sociedad cambia y surgen nuevos problemas y necesidades que los productos y servicios existentes son menos ca - paces de resolver, los productos y servicios que no se actualizan se ven amenazados, la mayoría de los cambios de la so - ciedad repre-

sentan una oportunidad para las empresas y a los productos nuevos. (10)

- La orientación de la empresa hacia el mercado necesita una revisión constante la empresa empezara a decaer a menos - que todo el mundo en la empresa entienda que finalmente es el cliente quien paga los sueldos y decide si hay trabajo.

Una vez que se tienen los criterios anteriores, se establecen los objetivos, estos son particulares de cada empresa - farmacéutica dependiente de su capacidad. Para llegar a ella se tiene que recurrir al proceso de planeación. (11)

Dentro de la planeación se establece un plan de mercado - que consiste en usar la información del presente para darle -- forma al futuro. En esencia, el plan de mercado busca responder a cuatro preguntas importantes.

¿ Qué venderá ?

¿ A quién se lo venderá ?

¿ Cuánto venderá ?

¿ A qué precio venderá ?

Todo esto encuentra un apoyo importante en la publicidad que es una forma pagada de comunicación para presentar y promover productos, servicios e ideas. (12)

La distribución es un elemento clave para influir en sus clientes para que compren y mantengan su lealtad , de tal manera que vuelvan a comprar. (13)

Al igual que la distribución, los medios de comunicación para publicidad juegan un papel importante para fomentar la venta.

La industria farmacéutica realizó una estadística en el año de 1993 y los métodos publicitarios mas importantes para poder lograr los objetivos de venta fueron:

- Representantes
- Muestras
- Literaturas
- Regalos
- Revistas
- Congresos y eventos
- Otros. (11)

Como se observa los representantes de ventas ocupan un lugar importante en la publicidad, y con este medio se logra:

- Introducir productos nuevos motivando al cliente para que lo utilicen e inducir a los clientes a que lo acepten para su reventa.
- Atraer nuevos clientes.
- Seguir siendo competitivos, proporcionando descuentos preferenciales o precios reducidos para ofrecer precios de reventa mas competitivos. (11)
- Aumentar la ventas en temporadas bajas promoviendo el consumo fuera de temporada, como el caso de los antiinflamatorios que tienen mayor demanda en la época de frío y lluvias.

-Aumentar la mercancia en existencia con descuentos monetarios especiales o descuentos por una cantidad a cambio de niveles de existencia mas elevadas que los "normales".(10)

-Convencer a los clientes actuales de que compren mas con concursos que los exhorten a pensar en mas formas y ocasiones para usar los productos. Como por ejemplo las campañas de vacunación, donde el niño presentan fiebre y se le recomienda el uso de los antiinflamatorios no esteroides.

-Por lo anterior la promoción de ventas resulta ser una herramienta de mercado que estimula o vuelve a estimular la demanda de un producto durante cierto periodo, y cuando no se pueden resolver las diferencias del estilo, calidad, empaque, diseño y características terapéuticas como rapidez, eficacia y efectos adversos.

#### Muestra

Con ella se intenta llamar la atención del cliente con piezas palpables de los originales o a escala con excelente calidad para despertar el interes del cliente y creando un deseo de prueba, posteriormente a instar al cliente a que compre el producto. Se da a través de los médicos y farmacéuticos.(11)

#### Literatura

Es un apoyo importante, útil como recordatorio, por el constante uso y presencia de marca, apoyando así una campaña promocional. Tiene que ser apoyada por la Secretaría de Salubridad, por lo que requiere textos legales sin embargo se puede también enmascarar algunas desventajas del producto como efectos adversos y resal-

tar algunas otras características como la eficacia. Existen literaturas de diversos materiales y formas que expresan creatividad, con el fin de llamar la atención del cliente causando impacto y una promoción constante. (11)

#### Regalos

Por medio de los regalos se fija la marca del producto o familia de producto que se quiere promover estampada en el obsequio y tiene como objetivo reducir la sustitución de la marca manteniendo una lealtad hacia ella, (presencia de marca), como es el caso de plumas encendedores juegos calendarios blocks recetarios pafixelos faciales etc, con la marca del antiinflamatorio. (11)

#### Revistas

Estas publicaciones varían desde las mensuales trimestrales semestrales y generales de amplia cobertura hasta las muy especializadas. Normalmente las revistas son a color y se leen de manera regular por lo que es un buen medio para anunciar y promover así productos a nivel masivo. (11)

#### Congresos y Eventos

Con ellos se busca la promoción mas ética cubre el tipo de publicidad institucional es decir busca promover el nombre de la empresa, su imagen y sus servicios. Este tipo de eventos generan un gran impacto al momento de la exhibición pero su alcance en el mercado potencial es limitado aunque puede tener prestigio a largo plazo. (11)



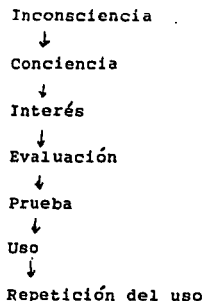
Ultimamente las Asociaciones Médicas que realizan este tipo de eventos van más encaminados al negocio, ya que piden el apoyo a los laboratorios farmacéuticos para la realización del mismo

#### Otros

La publicidad en exteriores, carece de los atributos de la prensa y la televisión en este tipo de productos éticos como son los antiinflamatorios no esteroides. Solo se manejan por este conducto los productos populares. (11)

Independientemente del medio de publicidad el propósito de cualquier promoción en este medio debe de cambiar las actitudes del público objetivo. A la larga la meta es llegar desde el no consumo de un producto hasta el uso o uso repetido. (12)

La cascada ideal para lograr este objetivo es:



Muchas empresas al aumentar la consistencia de su mezcla de productos, pretende crear una imágen de excelencia en un campo en particular, la "consistencia" de la mezcla indica - cuanto se relacionan los productos entre ellos, tanto en la manera en que los clientes la usarán como la similitud de la habilidad para producirlos.(11)

Por ejemplo, Laboratorios Bristol, ha creado una reputación envidiable como comercializador de antibióticos, así - es que su línea es antibióticos.

Syntex había creado su imágen como pionero de los esteroides, ahora con la introducción del naproxén ingresa a la línea de productos no esteroides compitiendo en los primeros lugares de antiinflamatorios.

Hoeschst tiene la línea de analgésicos y productos cardiovasculares, Janssen farmacéutica en antimicóticos y en general productos "azoles", aunque ingresa al mercado de los - antiinflamatorios en el año de 1994 con Precám que pertenece a la familia de los oxicónes.

Así como los casos anteriores hay laboratorios que tienen "consistencia" en productos gastrointestinales, vitamínicos, neurológicos y otros.

**Importancia de nuevos productos.**

El desarrollo de nuevos productos es una de las tareas más difíciles en el mercado porque:

- Un fracaso del producto puede representar un retraso importante para una empresa.

- Muchas ideas de producto nunca llegan a tener éxito comercial. Las investigaciones indican que en promedio, se necesita tener más de 50 ideas de productos para que surja un considerado éxito comercial.(21)

- La imitación puede ser tan rentable como la innovación.

- En áreas gobernadas por la legislación, los gobiernos y grupos sociales están desconfiados muchas de las ideas de productos nuevos y puede que otorguen permisos para su comercialización con mucha lentitud.(21)

- Los clientes esperan que se les proporcione un flujo constante de nuevos productos y servicios, por lo que todas las empresas farmacéuticas para sobrevivir necesitan encontrar o desarrollar ideas nuevas de manera continua.(21)

## CONCLUSIONES

Se concluye que los antiinflamatorios no esteroides (AINEs) son fármacos de gran importancia en la medicina contemporánea, debido a que más del 80% de las enfermedades tienen un componente inflamatorio agudo o crónico.

Los antiinflamatorios no esteroides son sistemas que inhiben en proceso inflamatorio, poseen un mecanismo de acción similar sin embargo las características individuales de estos fármacos son difíciles de conocer por el médico, lo que en algunos casos se cae en yatrogenia.

La considerable potencia biológica de los AINEs da lugar a que el uso incorrecto de estos productos supone un peligro que va desde los efectos leves hasta graves en los pacientes.

La propiedad antiinflamatoria va ligada a la acción nociva en el organismo, a pesar de los refinamientos en la investigación, no poseemos un analgésico-antiinflamatorio que no manifieste reacciones adversas.

En el trabajo se informa de la realidad de los efectos adversos de los antiinflamatorios no esteroides en los diversos sistemas y órganos fisiológicos principalmente a nivel digestivo, riñón, Sistema Nervioso Central, sangre, piel, y otros, así como el daño por radicales libres.

Los radicales libres son tema de controversia actualmente y aun en incipiente investigación, sin embargo se reconoce su -- importancia. Participan en el proceso inflamatorio aumentando su magnitud y causando posteriormente patologías diversas en diferentes órganos y sistemas. Por eso los antiinflamatorios tienen la propiedad de capturar radicales libres y con esto evitar el aumento de la inflamación y daño posterior a diversas estructuras celulares.

El uso de AINEs se asocia con efectos secundarios que varían de triviales a letales. Aunque casi cualquier órgano o sistema puede ser afectado por los AINEs, el blanco más común de las reacciones adversas para todos ellos es el tracto gastrointestinal. Alrededor de un cuarto del total de pacientes que toman AINEs para enfermedades reumáticas crónicas, sufren de efectos colaterales gastrointestinales y alrededor de la mitad de ellos requerirán prescripción adicional (Co-prescripción) de otro medicamento para corregir estas reacciones yatrogénicas.

Los efectos adversos que guardan una relación con el consumo de los AINEs, son preocupantes ya que ha ido en aumento este consumo por la población mexicana. Las causas más importantes son: la automedicación, el aumento de la población, pero principalmente el uso de la mercadotecnia por los laboratorios farmacéuticos para aumentar su participación en el mercado.

El mercado de los antiinflamatorios es grande y ha crecido considerablemente debido al aumento en el consumo de los mismos por la población Mexicana. Las causas mas importantes son : la automedicación, el aumento de la población pero principalmente el uso de la mercadotecnia por los Laboratorios..El aumento en el consumo de este tipo de productos depende también de las características y aumento de la población. México es un caso particular debido a que tiene una población joven, en nuestro país segun el censo de 1990 - somos 81'249 645 habitantes. El 30% de la población tiene de 0-24 años. A futuro se contempla que estos jóvenes pasaran a ser adultos y todos ellos necesitarán un tratamiento con antiinflamatorios analgésicos y antireumáticos. Esta es la causa por la que los Laboratorios encuentran atractivo este mercado, la inversión de cada empresa es variable, sin embargo tienen un denominador común; la mercadotecnia.

La mercadotecnia en la Industria Farmacéutica aporta conceptos, métodos y funciones que han incrementado la venta de los AINES, aprovechando la necesidad y la demanda de dichos productos. Además mediante estudios de investigación de mercado se considera importante lanzar presentaciones infantiles que hasta la fecha tienen gran demanda, por lo mismo un riesgo potencial.

Por todo lo anterior se concluye que es necesario y de gran importancia crear conciencia para seleccionar la mejor opción de tratamiento, se le de el uso correcto a este tipo de productos y se evite el uso excesivo.

Dar pié a la farmacovigilancia ya que en México no hay un organismo que se preocupe por la prevención de efectos adversos - como lo hay en otros países.

## COMENTARIOS Y SUGERENCIAS.

El objetivo principal de este trabajo es crear conciencia en líderes del manejo de la salud, como médicos, químicos, biólogos, químicos farmacéutico-biólogo, técnicos en farmacia que ocupan cargos institucionales, académicos, en farmacias, botiquín -- hospitalario, etc, para usar racionalmente los antiinflamatorios no esteroides, y seleccionar la mejor opción de tratamiento en cada caso.

-Basado en el trabajo anterior recomiendo se busque un producto que tenga una eficacia demostrada.

-Se debe considerar la ineficacia, esto es que en general los antiinflamatorios no son medio de curación, no modifican la enfermedad y el alivio sintomático no siempre es total (100%).

-Es necesario comprender la naturaleza del producto, esto es desconocer las propiedades farmacocinéticas y efectos adversos del producto y principalmente por los prescriptores.

-Tener presente que todos los productos están apoyados por la mercadotecnia, porque es parte integral de toda empresa.

-Tomar en cuenta que por medio de los procesos de mercadotecnia, la publicidad puede resaltar beneficios y bondades de un producto, así como enmascarar deficiencias en eficacia y efecto farmacocinética, efectos adversos, y presentación.



-Cuando se administra un antiinflamatorio se puede mejorar la calidad de vida de un enfermo, y que un aumento del promedio de vida implica mayor demanda del tratamiento, por lo que hay que evitar efectos adversos que compliquen la enfermedad.

-Hay que tomar en cuenta que el uso de estos productos en niños y pacientes geriátricos se debe manejar con cautela pues son los mas susceptibles a los efectos adversos.

Y a todos los profesionistas citados anteriormente los invito a establecer la farmacovigilancia, que es una acción que se toma para diferenciar el efecto benéfico y adverso de los medicamentos. Esta acción se realiza en otros países, inclusive están unidos a un sistema que coordina la Organización Mundial de la Salud, pero aquí en nuestro país no tiene ningun efecto. Por ello insisto en la creación de un organismo a nivel nacional que establezca la farmacovigilancia, que se le ha llamado con toda razón una "responsabilidad compartida".

## BIBLIOGRAFIA

1. BADA AINSA J.L., SALVA MIGUEL J.L.; Reacciones Adversas de los Medicamentos y Enfermedades Yatrogénicas. AISA eds., Barcelona, España .1980.p 47-50.
2. Ibid. p. 31-32.
3. Ibid. p. 191-203.
4. BERTRAM P. et.al. Prostaglandins and prostaglandin Inhibitors in Isquemic Heart Disease. Ann. Inter. Med. 1983. p. 83-92.
5. BUNNING R., WERNER F.; Sulindac: a Potencial Renal-Sparing Nonsteroidal Antinflammatory Drugs. Jamma. 1982. 248 p. 2864.
6. CARMICHAEL J., STEWART W.; Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on prostaglandins and Renal Function. Americal Journal of Medicine. 1985. 78, p. 90-99.
7. CASCARRI I, TOFANETTI O, CIPOLLA P.; Effects of the new antinflammatory drug nimesulide on 6-keto- PGF<sub>2</sub>, alfaPGF<sub>2</sub> y T<sub>8</sub> B gastric production compared with ASA and salsalato. s/p.
8. CASTLEDEN C., PICKELS H.; Suspected adverse drugs reaction in patients reported to the Committe on Safety of Medicines. Br. J. Clin. Pharmacol.1988. 26, p.347.
9. CHALMERS T et. al.; Meta-analysis of randomized controlled trails as a method of estimating rate complications of non-steroidal anti-inflammatory drugs therapy. Aliment. Pharmacol. Therap. 1988, 25, p.9-26.

10. CINNOXICAM. Drugs of the future. 1990. 15, 2. p.119-121.
11. COCHRANE C.G.; The enhancement of inflammatory injury. Am. Rev. Respir. Dis. 136, 1987. p.1-2.
12. CODICE DE LA CRUZ BADIAND. Libellus de Medicinalibus Indorum Herbis (1552). s/p.
13. COOPER C.L., MALIK K.U.; Mechanism of action of vasopressin on prostaglandin synthesis and vascular function in isolated rat-kidney: effect of calcium antagonist and calmodulin inhibitors. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1984, 229. p.139-147.
14. XII CONGRESO EUROPEO DE REUMATOLOGIA. El Tratamiento con AINES .Instituto Smithkline Beecham. 1992. p. 7-17.
15. CORTE Ruben.; Tópico de la historia de los antireumáticos disertación en la Convención Nacional de SYNTEX farmacéutica, Agosto. 1992. México.
16. CRAIG BRATER D et.al. Effects of Ibuprofen, Naproxen and Sulindac on prostaglandin in men. Kidney International. 1985, 23 .p.66-73.
17. CRAVEN P.A., RUBERTIS F.R.; Ca calmodulin dependent release of arachidonic acid to renal medulary prostaglandin synthesis. J. Biol. Chem. 1983, 258. p.4814-4823.
18. DIAZ OLIVEROS Jesus.; Un nuevo antiinflamatorio: Metoxipropioción sodico (flanax). Simposio SYNTEX. Mexico. Archivo biblioteca. Syntex. p.30-37.
19. DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES PLM. Ediciones PLM:,S.A de C.V. 38a. ed. 1992. p.78,90,357,434,460-9,620,637,720,984,997,1009,1114-5,1122,1145-6.

20. DUTHIE R.B., FRANCIS M.J.; Free Radicals and Dupuytren's Contracture. Annotation. Journal of Bone and Joint Surgery. 1988,70, (5)p.689-691.
21. EARLS G.,FORSYTH P.; Mercado en acción. Ventura ediciones S.A de C.V. México. 1991. p. 19-22.
22. FERNANDEZ J., JARDON B.; Valoración Clínica en el tratamiento de Procesos Inflamatoiros de las Vías Aereas Superiores con Piroxicam. México. s/f. Laboratorios Silanes.p 1-3.
23. FESTEN P.; Diagnosis of Gastrointesitnal lesions during treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs.Aliment. Pharmacol therap. 1988,25. p 113-119.
24. FISHER R.G., GROSS D.M.; Effect of prostaglandins or erythropoiesis. En Prostaglandins in hematology.Spectrum Publ.Inc. New York. 1977.
- 25.FLORILEGIO MEDICO MEXICANO. Crónicas ,Documentos y relatos de la epoca de la colonia.Empresario S.A de C.V. México, 1993.
26. FLOWER R.J.; Drugs wich inhibit prostaglandin biosynthesis. Pharmacol. rev. 1974, 26, p.33-67.
27. FLOWER R.J.; Handbook of Experimental Pharmacology. Vol. 50. Vane J,R y Ferrerira S. eds. Springer Verlag. Berlin. 1978,p. 374-422.
28. Folleto, MONOGRAFIA DEL DOLOR, copia, Archivo biblioteca Syntex. s/p 1990.
29. GANONG F. William; Fisiología Médica. 11a ed. El Manual Moderno. 1988. p.260-261.

30. GANDONG F. William. *Obv. CLit.* p.85-87.
31. *Ibid.* p. 261.
32. *Ibid.* p. 416-417.
33. *Ibid.* p. 436.
34. GALL et. al.; Clinical Comparison of Ibuprofen, Fenoprofen Calcium, Naproxen and Tolmetin Sodium in Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 1982, 9 (3), p 402-407.
35. GARCIA AGUILAR Marco A. Vasodil. *Manual de Estudio*. BYK Gulden, S.A de C:V s /ed, s/f, p 6-9.
36. GARELLA S., MATARESE R.; Renal Effects of Prostaglandins and Clinical Adverse Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents. *Medicine*. 1984. 63, p.165-181.
37. GERBER J.G., KELLER R.T., NIES A.S.; Prostaglandins and renin release in dog. *Circ. Res.* 1979, 44, p. 796-799.
38. GRIFED. *Manual de estudio*. México.1992. p. 49-51.
39. HAMBERG M., et. al.; Involvement of endoperoxides and thromoxanes in anaphylactic reactions. *Adv. Prostaglandin Thromboxane. Res.*1976. p495-501.
40. HASLOCK I.; Should we use non-steroidal anti-inflammatory drugs?. *Aliment. Pharmacol. Therap.* 1988.,2,5, p. 1-8.
41. HAWKEY C.J.; Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastric mucosa: mechanism of damage and protection. *Aliment. Pharmacol. Therap.* 1988, 25, p. 57-64.

42. HISTORIA NATURAL DE LA NUEVA ESPANA. Tratamiento herbal. México. (1517-1577).
43. INFLAMMATION AND REPAIR. PATHOLOGIC Basis of Disease. Third edition. Edited by SL Robbins, RS Cotran and V kumar. Philadelphia, WB Saunders, 1984 p. 40-84.
44. IRANI M.; Eficacia y mayor seguridad, un nuevo agente Antiartrítico. European Journal of Rheumatology and Inflammation. Traducido por Smith Kline Beecham farmaceutica. Mexico. 1991.
45. JACOB M.D et. al. ; Safety and efficacy of etodolac once or active rheumatoid arthritis. Current. Therapeutic Research. 1985. 37(6) p.1124-29.
46. KANTOR T.; Ibuprofén. Ann. Intern. Med. 1979, 91. p.877-882.
47. LANGMAN M. Ulcer and ulcer complication from non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the risk. Aliment. Pharmacol. Therap. 1988.25. p. 27-31.
48. LANZA F.; Endoscopic studies of gastric and duodenal injury after the use of ibuprofen, aspirin, and other nonsteroidal antinflammatory drugs. Am. J. Med. 1984, 76, p. 19-24.
49. LOMBARDINO Joseph.; Mechanism of Action of Drugs for treating inflammation and Arthritis. Eur. J. Theum. Inflamm. 1983,(6).p. 24-35.
50. Ibid. p. 27.
51. LOPEZ Altamirano Alfredo y Osuna Coronado Manuel. Introduccion a la Investigacion de Mercado. 12a. Editorial Diana. Mexico. 1992. p . 13-43.

52. LOS RAIDCALES LIBRES DE OXIGENO EN LA PATOLOGIIAS HUMANAS. Conferencia Davis. Smithkline Beecham. Biblioteca Smith-kline beecham. Doc.1 p. 1-16.
53. MANSER R. Martin.; MacMillan Students Dictionary, Macmillan Publisher Ltd. London. 1984.
54. MARTINEZ Jose. Yerbario Medicial Mexicano. 8a. ed. Editores Mexicanos Unidos S.A. México. 1992.
55. México, INSTITUTO NACIONAL DE ESTADISTICA GEOGRAFIA E INFORMATICA. XI Censo General de Población y Vivienda, Resultados Definitivos. México. 1990.
56. MICHAEL J.D.; Nonsteroidal antiinflammatory drugs and renal function. Ann. Rev. Med. 1984, 35, p. 411-428.
57. MONCADA S.; Biological Importance of prostacyclin. VII Gaddum Memorial Lecture. Br. J. Pharmacol. 1982, 76, p. 3-31.
58. MONCADA S.; Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 7a. ed. Editorial Medica Paanamericana. Buenos Aires, Argentina. p.660-73.
59. MONCADA S., VANE J.; Pharmacology and endoperoxides. Thromboxane Ag and prostacyclin. Pharmacol. Rev. 1979, 30. p. 293-33.
60. NAKANO J., KOSS M.; Pathophysiologic roles of prostaglandins and the action of aspirin-like drugs. South.Med.J. 1979, 66. p.709-721.
61. NAPROXEN SODICO. Instituto Syntex. 1980. Drugs of Today. XVI, II. P. 380-383.
62. NUGTEREN D.H.; Arachidonato lipoxygenasa in prostaglandins in hematology. Silver M. , Smith D., Koesis J. eds. Spectrum Publications. Inc. New York. 1977. p. 11-25.

63. PANUSH R.S., KATZ P.; Remedies of unlikely benefit. Rheumatoid Arthritis. Editado por P;D: Utsinger, Zuarfler, Ehrlich, Philadelphia. 1985. p.819-23.
64. PANUSH R.S.; Controversial arthritits remedies. Bull. Rheum. DLis. 1985. 34, p. 1-10.
65. PAULUS H.R.; Government affairs, FDA. Arthritis Advisory Committee Meeting. Arthritis Rehum. 1982. 25, p. 1124-1125.
66. PETERS S.P. et. al.; Effects of prostaglandin D<sub>2</sub> in the modulation of histamine release from human basophils. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1984, 228, p.400-406.
67. PIPER P.J.; Pharmacology of leukotrienes. Br.Med.Bull.1983.p.255-59.
68. PIQUE J. Panes.; Actualización en el estudio clínico de la enfermedad ácido péptica. Lab. Prosalud S.de C.V. MSD. Pharma Consult. s.A. Barcelona. España. 1972. p. 5-10.
69. PRIMER INHIBIDOR DEL RADICAL SUPEROXIDO. Literatura dirigida a médicos. Simthkline Beecham. Doc. 1. p. 3-9.
70. Principios de las Enfermedades Reumáticas. 9a ed- Publicado por Arthritis Foundation, 1988. Georgia. E.U.A. Tomo I. p. 1-4.
71. RECOMENDACION°,SUSTITUCION, AUTOMEDICACION Y RECOMPRA. Estudio del Departamenytor de Investigación de Mercados de SYNTEX. 1993.
72. REMINGTON S. Pharmaceutical Sciences 16 th. edit. Mack Publishing Company. Easton Pennsylvania. 1980. p.,1463,1550, 1553.
73. REVISTA MEXICANA DE REUMATOLOGIA. Organo Oficial de la Sociedad Mexicana de Reumatología. A. C. Enero-Febrero. 1993. Vol.8.,No.1 p.53-54.



74. RIPPE M. James., CSETE E. Marie. Manual de cuidados intensivos. Salvat Editores S.A. Barcelona. España. 1986. p.281-83.

75. Obr, Cit, p.64.

76. RUFER C. et. al. Nonsteroidal antiinflammatories. XII; mode of action of anti-inflammatory mehtane sulfonanilides. Biochemical Pharmacology. 1982. 34, p.3591-96.

77. SAMUELSSON B.; Leukotrienes; mediators of immediate hypersensititivity reactions and inflammation. Science. 1983, 220, p. 568-75.

78. SCHLENGER S., PAULUS H.; Nonsteroidal antiinflammatory drugs use in rheumatic disease, side effects and interactions. Bull. Rheum. Dis.1986, 36 (6), p. 1-8.

79. Simposio Syntex . México. 1985. Archivo Instituto Syntex. p.84-91.

80. Obr. Cit. p.4.

81. VAN LIEBURG M.J.; Depresivos famosos. Organón Internacional. S.A. Holanda 1989. p. 42-43.

82. WILLKENS R. et. al. Comparison of azathioprine methotrexate, and the combination of both in the treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis and Rheumatism. Vol. 35, No.8 . 1992. p.849- 854.

83. WOLLE L.S.; Eicosanoids: prstaglandins, thromboxanes, leukotrienes and other derivatives of carbon -20 unsaturated fatty acids. J. neurochem. 1982, 38, p. 1-14.

84. ZIMENT IRVIS. Farmacología y Terapéutica del Aparato Respiratorio Edit. Medica Panamericana. Argentina. 1983. p. 424.

## REFERENCIAS

### ENTREVISTAS

- Referencia 85. Barrón Vallejo Jesús. Hospital de Perinatología.
- Referencia 86. Cabrales Martínez Georgnina. Pediatría BCH.
- Referencia 87, Delgadillo Avendaño José Manuel. Miembro del Consejo Mexicano Latinoamericano de Pediatría.
- Referencia 88. León de la Barra Manuel. Ascrito de Consulta Externa del Hospital General de México.
- Referencia 89. Salcedo Corona Jorge. Jefe de Urgencias del Hospital Mocol.
- Referencia 90. Tevar Serrano Alejandro. Jefe de Enseñanza de Medicina Interna. Hosp. 20 de Noviembre.
- Referencia 91. Tovilla y Pomar Manuel. Presidente de la Asociación Mexicana de Pediatría.
- Referencia 92. Vargas Resendiz Héctor. Coordinador Ginecología - del Hospital de PEMEX. Azcapotzalco.
- Referencia 93. Xolotl Castillo Moisés. Medicina Interna. Centro Medico la Raza.
- Referencia 94. Zarate Guzmán Mario. Endoscopia, Urgencias del Hospital General de México.

### ILUSTRACIONES

- Referencia 95. Endoscopia. Fotografías del Centro Endoscópico de México. Baja California M Col. Roma. Mex. D.F.