

35  
21



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIO SUPERIORES  
"ZARAGOZA"

**"Evaluación de los factores de riesgo asociados a la presencia de efectos secundarios por el uso de naproxeno en pacientes mexicanos"**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

MARIA ELENA MACÍAS GARCÍA

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

México, D.F.

1996

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**


**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**JURADO:**

**PRESIDENTE:** Q.F.B. MARGARITA GUZMÁN ARELLANO  
**VOCAL:** M. en C. BEATRIZ ESPINOSA FRANCO  
**SECRETARIO:** Q.F.B. ANTONIO HERNÁNDEZ CARDOSO  
**SUPLENTE:** Q.F.I. ESTELA VALENCIA PLATA  
**SUPLENTE:** Q.F.B. VÍCTOR HUGO BECERRA LÓPEZ



**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**HOSPITAL GENERAL GRAL. JOSÉ MARÍA MORELOS Y PAVÓN**  
**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**



**SUSTENTANTE:**

**MARIA ELENA MACÍAS GARCÍA**



**ASESORES:**

**QFB. ANTONIO HERNÁNDEZ CARDOSO**      **M. en C. BEATRIZ ESPINOSA FRANCO**

## Y SIN MERECEER.

---

En el momento de la reflexión  
qué es la vida sin vida  
y en vida, la vida me dió.

A la vida, siendo vida la vida le pedi,  
y sin merecer me dió,  
me dió, el cariño y la comprensión,  
me dió, la entereza y la fortaleza,  
me dió la belleza, la belleza de mi hogar,  
y sin ser suficiente, las GRACIAS les doy.

Al amor, siendo amor le pedi,  
y sin merecer me permitió,  
me permitió conocer la ternura,  
la ternura de tu amor,  
y sin ser lo suficiente, mi pasión le doy.


Al amor, siendo amor le pedi,  
y sin merecer me dió,  
me dió la pureza,  
la pureza de tu amor,  
y sin merecer me dió,  
me dió en dos luceros,  
la bendición de mirar a DIOS,  
y sin suficiente, mis ESFUERZOS Y AMOR les doy.

A Dios, siendo Dios mi amor,  
y sin merecer, Dios me dió,  
me dió un lugar,  
un lugar en su corazón,  
y sin ser lo suficiente,  
MI CORAZÓN LES DOY.

---

SINCERAMENTE  
ELENA MACÍAS.

## MI ETERNO AGRADECIMIENTO A:



DIOS, sobre todas las cosas.  
MI PADRE, por su amor y comprensión.  
MI MADRE, por su entereza y fortaleza.  
MI ESPOSO, por ser todo para mí.  
MIS HIJOS, mi más pura ilusión.  
MIS HERMANOS, por su apoyo y cariño.  
MIS HERMANAS, por ser las flores de mi jardín.  
MI FAMILIA, por su cariño y confianza.  
MIS AMIGOS, por ser más que eso.

A todos y cada uno de mis profesores  
que desde mis primeras letras hasta ahora,  
sembraron en mí, lo mejor de SI.

Para la realización de esta tesis,  
se agradece la información y las atenciones prestadas del

Subdirector médico: Dr Omar Viveros Talavera.

y al personal de la Farmacia del hospital sede, en especial a:  
Guadalupe Méndez G.

Por TODO gracias ZARAGOZA.



# CONTENIDO

## INTRODUCCIÓN

I. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA .....	1
A. Reacciones adversas a los medicamentos (RAM) .....	1
1. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud .....	3
a. Previsibles .....	4
b. Imprevisibles .....	5
2. Clasificación según su causalidad .....	6
a. Tipo I .....	6
b. Tipo II .....	6
3. Clasificación según su gravedad .....	7
a. Leve .....	7
b. Moderada .....	7
c. Grave .....	7
d. Fatal .....	7
4. Valoración de la probabilidad de que un medicamento ha producido una sospecha de reacción adversa a los medicamentos .....	7
a. Información del paciente .....	8
b. Detalles de la farmacoterapia .....	8
c. Naturaleza y gravedad de los síntomas de una RAM sospechada y tiempo de inicio .....	8
5. Métodos de valoración de las reacciones adversas .....	8
a. Algoritmos .....	9
b. La relación temporal entre la administración del medicamento sospechoso y el evento clínico .....	11
c. La suspensión del medicamento sospechoso .....	11
d. La reexposición .....	12
e. La relación con la patología .....	12
B. Factores de riesgo del paciente para el desarrollo de reacciones adversas a los medicamentos .....	14
a. Edad .....	16
b. Efectos por la absorción del fármaco .....	17
c. Efectos por la distribución del fármaco .....	18
d. Efectos por excreción del fármaco .....	19
e. Insuficiencia hepática .....	19
f. Insuficiencia renal .....	20
g. Estados patológicos .....	20
h. Factores genéticos .....	21
i. Reacción adversa medicamentosa previa .....	21
j. Historia general de alergia .....	22
C. Métodos de detección de reacciones adversas .....	23
1. Comunicación espontánea a los Centros Nacional de Farmacovigilancia .....	23
2. Estudios de cohorte .....	24
3. Estudios caso-control .....	25

4. Frecuencia de las reacciones adversas a los medicamentos .....	26
D. Sistemas de farmacovigilancia .....	28
1. Definición .....	28
2. Historia .....	28
3. Objetivos .....	29
4. La farmacovigilancia en México .....	29
E. Farmacoepidemiología .....	32
1. Sistemas de vigilancia intensiva .....	34
a. Sistemas de ámbito total .....	34
b. Sistemas de ámbito limitado .....	35
F. Naproxeno .....	37
1. Caracterización analítica del naproxeno .....	39
2. Propiedades farmacológicas .....	41
3. Propiedades farmacocinéticas .....	41
a. Absorción .....	41
b. Distribución .....	42
c. Metabolismo .....	43
d. Reacciones inflamatorias .....	43
e. Excreción .....	45
f. Padecimientos reumáticos .....	46
g. Toxicología .....	48
h. Indicaciones .....	50
i. Contraindicaciones .....	53
j. Interacciones medicamentosas .....	53
k. Reacciones secundarias .....	53
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	55
III. OBJETIVOS .....	57
IV. HIPÓTESIS .....	58
V. METODOLOGÍA .....	59
VI. RESULTADOS .....	64
VII. ANÁLISIS DE RESULTADOS .....	75
VIII. CONCLUSIONES .....	85
IX. RECOMENDACIONES .....	88
X. GLOSARIO .....	96
XI. ANEXO .....	102
XII. BIBLIOGRAFÍA .....	104

## INTRODUCCIÓN.

Las enfermedades reumáticas son padecimientos que no son exclusivos de los ancianos. En México estas enfermedades afectan en total al 8% del total de los pacientes que acuden a consulta médica familiar y constituyen la primera causa de incapacidad permanente, lo cual representa una carga económica y social para el país.

Uno de los tratamientos terapéuticos para el manejo de los pacientes de esta enfermedad es con el empleo de medicamentos con actividad antiinflamatoria no esteroidea (AINEs), sin embargo, existe el problema de que son utilizados por tiempos prolongados, lo que trae como resultado que el paciente abandone el tratamiento por la eventual presencia de efectos no deseados.

De entre los fármacos que alivian la inflamación y el dolor, se ha tenido especial éxito con los compuestos derivados del ácido propiónico, tales como el naproxeno, esto es debido a su mecanismo de acción, que básicamente es a nivel del músculo; diversos estudios han comprobado que estos compuestos poseen propiedades clínicamente importantes como inhibidores de la síntesis de prostaglandina sintetasa.

Es importante recordar que los fármacos antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos son ampliamente utilizados para modificar la respuesta inflamatoria y proveer analgesia; estos agentes actúan inhibiendo el sistema enzimático responsable de convertir al ácido araquidónico en eicosanoides, que es uno de los mediadores químicos de la inflamación<sup>(1,2,3)</sup>.

El NAPROXENO, es un ácido orgánico que pertenece al grupo químico de los ácidos arilalcanoicos derivado del ácido arilpropiónico<sup>(2,4,5,6,7)</sup>, que inhibe la síntesis de prostaglandina, tiene propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias, por lo que se emplea como paliativo en casos de artritis, espondilitis anquilosante y lesiones del tejido blando después de un traumatismo o cirugía.



La toxicidad del naproxeno se debe a la alta concentración plasmática que alcanza, lo que es resultado de una absorción rápida y eficiente después de la administración oral y de un tiempo prolongado de excreción <sup>(2,4,6)</sup>.

Actualmente, en nuestro país se están llevando a cabo estudios farmacoepidemiológicos, que intentan ir cubriendo la falta de información nacional en beneficio siempre del paciente, ya que la presencia o la modificación en la respuesta del medicamento o medicamentos empleados para preservar la salud, son en el presente estudio, considerados como factores de riesgo para el paciente al que se le administren, independientemente de sus hábitos.

Así en el presente estudio de investigación, se evaluaron los efectos secundarios del naproxeno en una muestra de población mexicana que asiste al Hospital General José Ma. Morelos y Pavón del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE), y se llevó a cabo en 384 pacientes ambulatorios con prescripción de naproxeno, con el propósito de identificar y evaluar factores de riesgo asociados a la presencia de efectos secundarios y conocer su patrón y frecuencia de aparición en relación con los reportados internacionalmente.

De esta manera, los factores de riesgo encontrados con mayor frecuencia no fueron significativamente diferentes a los reportados en la literatura consultada. De los que estadísticamente se encontró una mayor asociación con efectos secundarios por el uso del naproxeno fueron el automedicarse, tomar concurrentemente más de un medicamento durante el estudio, presentar más de un estado patológico, el incremento o desarrollo de problemas gastrointestinales (irritación gástrica, úlcera péptica o náuseas) entre otros. Por otra parte, se encontró una elevada frecuencia con aparición de boca seca (58%), ansiedad (20%), trastornos menstruales (18%), intoxicación y reacciones alérgicas (2%).

## I. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA.

### A. REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS (RAM).

Se considera reacción adversa de un medicamento a "todo efecto perjudicial o indeseado que aparece durante la aplicación o ingestión de una dosis terapéutica de algún medicamento utilizado en el hombre para la profilaxia, el diagnóstico o la terapéutica"<sup>(8)</sup>, la cual puede ser sobredosificación, interacción medicamentosa, efecto colateral, efecto secundario, intolerancia, reacción de idiosincracia, reacción alérgica o pseudoalérgica. Asimismo, una reacción secundaria se define como "el resultado indirecto pero no inevitable de los efectos farmacológicos del medicamento"<sup>(8)</sup>.

Todo medicamento tiene la capacidad de causar algún efecto dañino. Si bien algunos de estos efectos adversos se detectan durante los estudios preclínicos, otras formas de toxicidad más grave pero relativamente infrecuente, solo se hacen aparentes cuando el medicamento se administra a un gran número de pacientes por un tiempo prolongado. La detección precoz y la evaluación de la RAM es cada vez más importante<sup>(9)</sup>.

El problema de las RAM no es nuevo, solo la atención que está teniendo es la razón cambiante. El reconocimiento de la importancia de dicho problema, puede ser verificado por el aumento de publicaciones de referencia a enfermedades iatrogénicas, tanto en libros como en publicaciones de revistas médicas. Incluso se han descrito nuevas enfermedades y síndromes atribuidos a enfermedades no deseadas de los medicamentos<sup>(10)</sup>.

Entre julio y septiembre de 1987 (figura 1), el Ontario Medical Association's Committee on Drug and Pharmacotherapy de Canadá, recibió 521 reportes de sospechas de RAM.

Medicamento	Número de casos		
	Reacciones no mortales	Reacciones graves	Muertes
Antimicrobianos	127	56	3
Vacunas	85	73	-
Medios de contraste	85	27	-
Ag. cardiovasculares	44	28	-
Analgésicos	31	16	-
Psicotrópicos	29	23	-
Antiinflamatorios no esteroideos	26	21	3
Agentes tópicos	7	3	-
Broncodilatadores	7	2	3
Otros	80	62	1

FIGURA 1. Reportes de sospechas de RAM recibidas por el Ontario Medical Association's Committee on Drug and Pharmacotherapy de Canadá, entre julio y septiembre de 1987.

Los médicos actualmente, se muestran sorprendidos porque el uso de fármacos con mayor poder terapéutico están produciendo una gran variedad de condiciones enfermizas que no se pueden planear, son inesperadas y en ocasiones imposibles de evitar. Cluff y cols.<sup>(11,12,13)</sup>, analizaron las causas de admisión de pacientes a los hospitales y los resultados reportaron que del 1 al 15% en algunos casos y que del 10-18% en otros, de los pacientes que ingresaron al hospital lo hacen como resultado de una enfermedad iatrogénica durante su estancia en el hospital. Además, parecen ser la causa de una de cada 40 consultas en la práctica general<sup>(14,15,16)</sup>.

Algunas estadísticas de hospitales de los Estados Unidos de América sobre RAM indican los siguientes resultados:

- . Por encima del 35% de pacientes hospitalizados presentaron RAM.
- . Del 3 al 5% de admisiones en hospitales son debidas a RAM.
- . De las 26,753 RAM reportadas a la Food and Drug Administration (FDA) en 1986, el 24% fueron serias. De éstas, el 18% requirieron hospitalización y en el 6% fue un factor que condujo a la muerte.

Asimismo, se sabe que el uso de medicamentos o fármacos constituye la forma de atención a la salud más ampliamente difundida en los Estados Unidos. Dentro de los principales consumidores se encuentran las mujeres embarazadas<sup>(17)</sup>. En promedio Doering y Stewart<sup>(18)</sup>, observaron que las mujeres embarazadas consumen 11 diferentes medicamentos durante el periodo gestacional y entran en contacto con distintos tipos de fármacos durante el trabajo de parto y el parto. El consumo materno durante estos periodos puede tener graves consecuencias para el neonato. Los periodos prenatal y postnatal temprano, son periodos de alta vulnerabilidad a los efectos estructurales y funcionales de los medicamentos y otros productos teratogénicos<sup>(19)</sup>.

## 1. CLASIFICACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD.

Existen diversas clasificaciones sobre RAM<sup>(20,21)</sup>, una de las más aceptadas internacionalmente es la establecida por la OMS en 1989.

REACCIONES ADVERSAS	PREVISIBLES	Sobredosificación Efectos colaterales Efectos secundarios Interacción medicamentosa
	IMPREVISIBLES	Intolerancia Reacciones de idiosincracia Reacciones alérgicas y pseudoalérgicas

## **a. PREVISIBLES.**

**1) Sobredosificación.** Dícese de la administración de dosis mayores que lo usual o de dosis usuales administradas a intervalos de dosificación menores que los normales, lo cual resulta en la producción de efectos tóxicos del medicamento. La sobredosificación de un medicamento produce los mismos efectos que aquellos observados con dosificaciones normales en pacientes que muestran problemas en la eliminación del medicamento, como por ejemplo, disfunción renal<sup>(22)</sup>.

**2) Efecto colateral.** Aquel o aquellos efectos que se derivan de la acción farmacológica primaria de un medicamento, o sea, aquella que produce su efecto terapéutico, por ejemplo, la atropina que muestra una acción anticolinérgica, tiene como efecto primario la propiedad antiespasmódica y como efectos colaterales sequedad de la boca y trastornos de la visión por acomodación defectuosa. En tanto, que un medicamento es selectivo, menores son sus efectos colaterales<sup>(22)</sup>.

**3) Efecto secundario.** Aquel o aquellas que no surgen como consecuencia de la acción farmacológica primaria de un medicamento, sino que constituyen la eventual consecuencia de esta acción, por ejemplo, la diarrea asociada con la alteración del equilibrio de la flora bacteriana normal que es producto del tratamiento con un determinado antibiótico de amplio espectro<sup>(22)</sup>.

**4) Interacción medicamentosa.** Dos o mas fármacos que se administran juntos actúan independiente o pueden interactuar, ya sea aumentando o disminuyendo el efecto previsto o provocando una reacción indeseada. Provocando una sumación, un efecto aditivo y/o sinergismo<sup>(22)</sup>.

**a) Sumación.** Cuando dos medicamentos manifiestan la misma respuesta, independientemente del mecanismo de acción, y el efecto combinado es la suma algebraica de sus efectos individuales.

**b) Efecto aditivo.** Cuando el efecto combinado de dos medicamentos, que actúan por el mismo mecanismo es el mismo que aquel esperado por simple adición.

**c) Sinergismo.** Cuando el efecto total de los dos medicamentos es mayor que la suma algebraica de sus efectos individuales.

## **b. IMPREVISIBLES.**

**1) Intolerancia.** Se define como la existencia, en personas susceptibles, de un umbral más bajo para los efectos farmacológicos normales de un medicamento, por ejemplo: el Tinnitus que sufren algunos individuos al recibir dosis normales e incluso muy pequeñas de ácido acético salicílico<sup>(22)</sup>.

**2) Reacción de idiosincrasia.** Dicese de la respuesta anormal a un medicamento, de cualquier intensidad e independientemente de la dosis. Se observa sólo en una pequeña proporción de individuos y puede ser el resultado de procesos inmunológicos (alergias) o consecuencia de diferencias genéticas, por ejemplo, la anemia hemolítica que se produce en personas cuyos eritrocitos carecen de la enzima glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, cuando se les administra primaquina u otros fármacos oxidantes<sup>(22)</sup>.

**3) Reacciones alérgicas o pseudoalérgicas.** Son reacciones cualitativamente aberrantes en las que se puede comprobar o sospechar la intervención de un mecanismo inmunitario. Las reacciones pseudoalérgicas tienen manifestaciones clínicas similares, pero el suceso desencadenante no implica una reacción entre el fármaco y los anticuerpos contra linfocitos T sensibilizantes<sup>(22)</sup>.

## 2. CLASIFICACIÓN SEGÚN SU CAUSALIDAD.

**Mecanismos de hipersensibilidad.** El sistema inmunitario es uno de los mecanismos básicos de defensa que tiene el organismo contra sustancias extrañas. Las respuestas inmunitarias deberían por lo tanto ser benéficas para el organismo y en muchos pacientes lo son, pero por razones que no han sido totalmente comprendidas, algunas reacciones producen daño tóxico. Estas reacciones dañinas son denominadas colectivamente "*hipersensibilidad*" para indicar que el organismo ha reaccionado en exceso a la sustancia ofensiva.

### a. TIPO I.

Las reacciones de Tipo I son las más comunes y pueden reproducirse mediante estudios con animales de experimentación, lo que hace posible su detección durante la etapa previa a la comercialización del medicamento. Debido a que la frecuencia y gravedad de los efectos dependen de la dosis administrada, estas reacciones se pueden evitar ajustando la dosis administrada para cada paciente en particular.

La hipersensibilidad inmediata es provocada por la reacción antígeno-anticuerpo en la superficie de las células cebadas y basófilas, como resultado de la liberación de mediadores farmacológicamente activos.

### b. TIPO II.

Las reacciones Tipo II son las menos comunes y no están relacionadas con la dosis administrada. En la mayor parte de los casos, sólo pueden detectarse una vez que el medicamento ha sido utilizado por una alta proporción de individuos, lo que ocurre generalmente en el período de postcomercialización.

El daño asociado con el Tipo II es primordialmente una citólisis mediada por el complemento, producida por la reacción del anticuerpo con el antígeno sobre la superficie de las células y el complemento fijador. Los determinantes antigénicos pueden ser parte de la superficie celular como los antígenos de los grupos sanguíneos o pueden estar fijados a la superficie celular de manera que la célula se dañe indirectamente<sup>(23)</sup>.

### **3. CLASIFICACIÓN SEGÚN SU GRAVEDAD.**

Las RAM se clasifican de acuerdo a su gravedad:

- a. **LEVE.** No requiere suspensión del fármaco, ni antídotos u otro tratamiento. No prolonga la hospitalización.
- b. **MODERADA.** Requieren suspensión del fármaco, tratamiento y prolonga la hospitalización.
- c. **GRAVE.** Pone en peligro la vida del paciente.
- d. **FATAL.** Muerte.

### **4. VALORACIÓN DE LA PROBABILIDAD DE QUE UN MEDICAMENTO HA PRODUCIDO UNA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A LOS MEDICAMENTOS.**

Información necesaria para valorar la probabilidad de que un fármaco ha provocado una sospecha de reacción adversa:



**a. INFORMACIÓN DEL PACIENTE.**

Esta puede ser importante para sospechar que un fármaco ha producido una RAM, ya que puede haber síntomas que se deban a la misma patología del paciente; la edad, el peso y las funciones hepáticas y renales son de utilidad para comprobar que dosis del fármaco son las correctas.

**b. DETALLES DE LA FARMACOTERAPIA.**

Es importante conocer todos los fármacos que está recibiendo el paciente y los que ha recibido recientemente, con el fin de valorar con seguridad el agente causante de la RAM. Las dosis son necesarias, ya que generalmente las dosis más altas están asociadas con una mayor factibilidad de RAM. Se precisa también el tiempo de tratamiento, o sea cuando se inició y suspendió el fármaco, lo cual ayuda a sugerir una relación de causalidad.

**c. NATURALEZA Y GRAVEDAD DE LOS SÍNTOMAS DE UNA RAM SOSPECHADA Y TIEMPO DE INICIO.**

Se precisan detalles de las RAM sospechada en sí misma, ya que sin ellos no puede establecerse si una RAM se ha producido o no. Empleando para ellas la clasificación antes mencionada de un RAM según su gravedad: leve, moderada, grave y fatal.

**5. MÉTODOS DE VALORACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS.**

Con el fin de intentar cubrir la apreciación subjetiva que siempre puede haber a la hora de imputar a un fármaco la producción de una Reacción Adversa, se han establecido unos métodos de valoración de la misma mediante la utilización de algoritmos.

## **a. ALGORITMOS.**

Las definiciones de lo que es una Reacción Adversa pudieran proporcionar un criterio claro para su evaluación, sin embargo, los mayores problemas se presentan al tratar de discernir si una manifestación clínica particular en un paciente es el resultado de una medicación específica o, corresponde a una manifestación de la enfermedad, particularmente el cuadro clínico en los ancianos o en pacientes en terapia intensiva, es difícil (por la presencia de múltiples enfermedades y medicamentos) y los posibles efectos relacionados con el medicamento no son fácilmente reconocidos.

Por otra parte, muchas de las quejas asociadas con el uso de un medicamento como náuseas, cefalea, pueden ser totalmente subjetivas; el problema fundamental es valorar una situación clínica individual para una Reacción Adversa, estableciendo una clara relación causa-efecto, lo que a veces es difícil; sin embargo, la aplicación de un proceso lógico de análisis puede ayudar a diferenciar aquellos eventos atribuibles al medicamento, de aquellos asociados con la enfermedad subyacente u otros factores.

Algunos investigadores han desarrollado procedimientos lógicos de evaluación o algoritmos para la valoración de las sospechas de Reacciones Adversas.

Los algoritmos más utilizados cumplen con los requisitos señalados y la aplicación de estas rutas críticas permiten llegar a un dictamen de si determinado evento clínico es o no una Reacción Adversa del Medicamento.

Son varios los algoritmos existentes, como, por ejemplo:

Algoritmo de Naranjo

Algoritmo de Krainer

Algoritmo de Karch y Lasagna

Algoritmo de Venullet

Todos ellos difieren en algunas características y en complejidad, pero todos están encaminados al intento de racionalizar al máximo la información obtenida.

Según los resultados de la aplicación del algoritmo, las RAM se clasifican de acuerdo a su grado de probabilidad en:

**PROBADA:** una reacción que muestra una reacción temporal razonable después de la administración de un medicamento o en la que en los niveles del medicamento han sido determinados en los líquidos o tejidos corporales; muestran un patrón de respuesta que se conoce, se asocia con el medicamento y que no se puede explicar por las características de la enfermedad del paciente.

**PROBABLE:** una reacción que muestra una reacción temprana razonable después de la administración de un medicamento, muestra un patrón de respuesta conocido; se confirma al suspender el medicamento, pero no después de la readministración del medicamento; y que no se puede explicar por las características de la enfermedad del paciente.

**POSIBLE:** una reacción que muestra una respuesta temprana razonable, puede o no seguir un patrón de respuesta conocido, pero que se puede explicar por las características del estado clínico del paciente.

**DUDOSA:** el evento está más probablemente relacionado a otros factores que al medicamento implicado.

Con frecuencia, hay desacuerdos importantes en las evaluaciones hechas por los medicamentos, con respecto a la causalidad de las RAM. En un intento por uniformar la causalidad de las RAM, se han desarrollado algoritmos con diversos grados de complejidad. Un método simple, la escala de la probabilidad de una RAM es válida y confiable en una variedad de situaciones clínicas. Dicha escala está constituida por un cuestionario, que analiza sistemáticamente los diferentes factores que se deben evaluar para establecer una asociación causal entre los medicamentos y las reacciones adversas observadas (como por ejemplo: patrones de respuesta, secuencia temporal, desaparición del evento al suspender el medicamento, reaparición del evento al reinstaurar el medicamento, causas alternativas, respuesta al placebo, niveles corporales del medi-

camento, relación dosis respuesta, experiencia previa del paciente con el medicamento y confirmación de la evidencia por métodos objetivos).

Los lineamientos para estos algoritmos originalmente propuestos por Irey, Karch y Lagsagna consideran algunos factores de una Reacción Adversa como los de mayor importancia al hacer un evaluación, los cuales se describen a continuación:

#### **b. LA RELACIÓN TEMPORAL ENTRE LA ADMINISTRACIÓN DEL MEDICAMENTO SOSPECHOSO Y EL EVENTO CLÍNICO.**

Si la historia clínica es revisada cuidadosamente, muchas manifestaciones clínicas pueden haber empezado antes de la administración del medicamento, pero si el evento ocurrió después que el medicamento fue administrado, entonces puede decirse que si existe una relación temporal. Esta opinión puede obviamente ser reconsiderada en relación a una manifestación clínica particular; por ejemplo, la aparición de un tumor poco después de empezar la administración, puede considerarse temporalmente relacionada a ese medicamento, pero la hepatotoxicidad que pudiera ocurrir un mes después del suministro de un medicamento puede ser más sospechosa.

#### **c. LA SUSPENSIÓN DEL MEDICAMENTO SOSPECHOSO.**

La suspensión del medicamento sospechoso es el segundo factor que se relaciona con los cambios en la manifestación clínica de una RAM si el medicamento es suspendido. Esta consideración es dependiente de cuántos medicamentos u otras posibles causas de la Reacción Adversa son suspendidas al mismo tiempo. Es muy útil cuando es posible eliminar solamente una causa y permitir una discreta consideración de la suspensión del medicamento.

Si una manifestación clínica se atenúa o desaparece al suspender un sólo medicamento, la relación se hace más sospechosa. Si algunos factores etiológicos sospechosos son descontinuados simultáneamente, entonces, a menos que se lleve a cabo una reexposi-

ción para cada factor separadamente, la relación puede sólo ser considerada posible para todos los factores.

#### **d. LA REEXPOSICIÓN.**

La reexposición es la tercera consideración que se relaciona con la posibilidad de que la manifestación clínica se presente o no, cuando el medicamento sospechoso es administrado nuevamente; desde luego, en muchos casos, es inapropiado readministrar un medicamento que es sospechoso de causar un evento clínico perjudicial.

Además, esta situación particular es muy cuestionable cuando este evento es irreversible, como en caso de muerte, defectos teratogénicos y daño permanente a un órgano, en otros casos tales como el aumento de enzimas del hígado o efectos similares, la reexposición bien supervisada y manejada puede ser de gran utilidad, particularmente cuando el paciente debe tomar un medicamento en especial por un período de tiempo prolongado. Este punto se destaca en el caso de medicamentos como la fenotiazina o medicamentos anticonvulsivos, donde el rango de elección es relativamente limitado y la necesidad de una terapia a largo plazo es necesaria. Es recomendable que si la reexposición se lleva a cabo, sea hecha bajo una cuidadosa supervisión y con el conocimiento y anuencia del paciente.

#### **e. LA RELACIÓN CON LA PATOLOGÍA.**

La relación con la enfermedad es el último factor a ser evaluado, es el más importante y más difícil, la patología que padece el paciente y, que puede presentarse a confusión. Hay un gran número de manifestaciones clínicas que pueden ser igualmente atribuibles a la enfermedad subyacente o al medicamento. Un ejemplo podrían ser las arritmias en pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos. En algunos casos los medicamentos antiarrítmicos pueden también causar arritmias, de modo que la aparición de una arritmia en esos pacientes resulta difícil de atribuirla al medicamento o a la patología.

En algunos casos el asunto puede ser resuelto a través del proceso de suspensión y re-exposición del medicamento.

## B. FACTORES DE RIESGO DEL PACIENTE PARA EL DESARROLLO DE REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS.

La fabricación, prescripción y dispensación de un medicamento tiene en común la obtención de una eficacia terapéutica unida a la seguridad y, en lo posible, el bienestar del enfermo (figura 2). Todo principio activo es nocivo y por tanto debe hacerse un balance entre el beneficio terapéutico y los efectos secundarios o adversos indeseables de un medicamento antes de determinar su interés clínico.

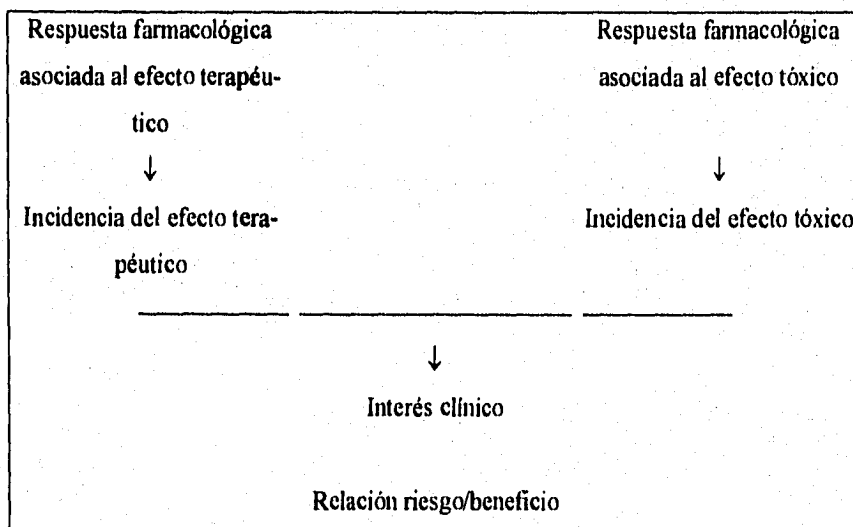


FIGURA 2. Factores que determinan la actividad terapéutica

La actividad de un principio activo, como propiedad intrínseca constante, se considera en sentido absoluto, ya que los fenómenos tóxicos y los efectos secundarios se englobarán en la respuesta farmacológica principal, debido a la analogía de los mecanismos que conducen a estas distintas manifestaciones, de donde el estudio farmacológico de

un principio activo y el estudio clínico de un medicamento son el motivo de este estudio, por último, es necesario limitar el análisis de los factores que tienen influencia sobre la actividad terapéutica a los fármacos que tienen una acción general de los que tienen una actividad local; por lo que la actividad terapéutica, es el resultado de una serie de fenómenos consecutivos a la administración de un medicamento<sup>(21)</sup>, estos fenómenos dependen del principio activo y constituyen su evolución temporal "in vivo", dependiendo también del individuo al que se administre este medicamento, existiendo una interacción entre ambos factores. El mayor problema que el médico enfrenta al evaluar una RAM en un paciente en particular es el determinar si existe una asociación causal entre el efecto indeseable y el medicamento. Esto puede ser particularmente difícil, ya que con frecuencia las manifestaciones de una RAM son inespecíficas. El medicamento sospechoso de ser el causante de la reacción, se administra generalmente con otros medicamentos, y con frecuencia, los efectos adversos no se pueden distinguir de los síntomas de la enfermedad subyacente.

Según sea la vía y la forma de administración, la fase biofarmacéutica esta constituida por el conjunto de fenómenos comprendidos entre la administración del medicamento y la absorción propiamente dicha del principio activo; estos fenómenos son complejos y numerosos, pero en conjunto contribuyen a la disposición del organismo del principio activo a partir del medicamento, de donde señalaremos que las fases farmacodinámicas y farmacocinéticas son parámetros del fármaco, independientemente de las interacciones individuo-principio activo, por otra parte, la intensidad y la velocidad de entrada al organismo son variables "únicas" sobre las que es posible intervenir, esto no sin antes recordar que la actividad depende de la dosis administrada y del ritmo de la administración. La fase biofarmacéutica depende de otros factores relacionados con la vía de administración, la forma farmacéutica y las variaciones fisiopatológicas del sitio de acción del fármaco. Considerando el análisis precedente, es evidente que para un principio activo dado y químicamente definido, que después de su entrada en el organismo,



su comportamiento y su acción son de cierta manera impredecibles. Por ello, constituye junto con la posología, la forma adecuada de regular su actividad. El potencial terapéutico de un medicamento, a diferencia de su actividad terapéutica, es prácticamente independiente del individuo al que se le administra y se encuentra regulado por la biodisponibilidad del principio activo. La adecuación de la actividad de un medicamento en función de su eficacia y seguridad, resulta complejo, y es así como este conocimiento permite separar aquellos factores sobre los que se puede actuar de aquellos que escapan al control, tanto del médico como del farmacéutico.

El farmacéutico de la salud no deberá saber solo por qué el riesgo de desarrollar una RAM es mayor en ciertos pacientes que en otros, sino que debe ser capaz también de detectar a aquellos con riesgo elevado.

#### **a. EDAD.**

Las RAM se producen más frecuentemente en los pacientes más jóvenes y en los ancianos. En los neonatos, el metabolismo no está completamente desarrollado, mientras que en los ancianos, la eliminación es reducida, por lo que puede producirse acumulación del fármaco, particularmente en aquellos de vida media larga, incrementándose el riesgo de RAM. La magnitud de las interacciones de los efectos producidos por la edad sobre la absorción, distribución, metabolismo y eliminación, dependen del perfil farmacológico de cada medicamento y de las características ambientales y genéticas de cada individuo. Con frecuencia resulta difícil determinar cuáles son los mecanismos específicos responsables de las modificaciones farmacocinéticas de ese fármaco en el anciano. Por estas razones se debe tener especial cuidado para evitar RAM cuando se administra uno o varios medicamentos en pacientes tanto geriátricos como neonatos.

Estudios en pacientes ancianos a quienes se administran fármacos con bajos índices terapéuticos (específicamente AINE's) a menudo requieren dosis menores para evitar los efectos tóxicos. En casi todos los pacientes estudiados, la velocidad de absorción, dis-

tribución, metabolismo o excreción son diferentes en los pacientes geriátricos con respecto a los adultos jóvenes, lamentablemente, el presente estudio únicamente evaluará la cinética mediante solo la vida media del fármaco. En consecuencia, las variaciones observadas no pueden ser atribuidas claramente a modificaciones en el volumen de distribución o en la depuración. Además, los individuos geriátricos en comparación con los de edad media, presentan problemas claramente asociados a su misma edad, con consecuencias evidentes tanto farmacológicas como clínicas.

De acuerdo a resultados obtenidos, para identificar el proceso metabólico del fármaco en los individuos geriátricos "normales", estos deberán ser examinados cuidadosamente para excluir procesos patológicos concomitantes, sin embargo, las alteraciones metabólicas del fármaco que se observan en los ancianos se deben principalmente a cambios degenerativos en la estructura y función del corazón, hígado y riñón. Probablemente, las alteraciones inducidas por la edad en la estructura y función de los organismos críticos se producen con distinta velocidad en cada individuo. En consecuencia, las personas de una misma edad cronológica presentan diferente grado de deterioro en las funciones fisiopatológicas o renales.

#### **b. EFECTOS POR LA ABSORCIÓN DEL FÁRMACO.**

Si bien no se dispone de la información completa acerca de los efectos de la edad sobre la absorción gastrointestinal de los fármacos, ciertas modificaciones que se producen con la edad alteran, al menos teóricamente, la absorción de compuestos en el tracto gastrointestinal. Con la edad disminuye el tiempo de evacuación intestinal, probablemente como resultado de un mayor pH estomacal. Se considera que el mayor tiempo de retención de los fármacos en el estómago acelera su transporte en el intestino delgado donde pueden ser absorbidos, acelerando de este modo el proceso general.

Otro factor crítico que afecta la absorción gastrointestinal del fármaco, es la perfusión sanguínea del intestino que disminuye un 40 a 50% con respecto a los valores observa-

dos en adultos jóvenes. Esta reducción retardará la absorción en el intestino al disminuir la transferencia del fármaco a través de las serosas. La absorción pasiva de la xilosa en el intestino declina un 40 % entre los 18 y los 40 años.

### **c. EFECTOS POR LA DISTRIBUCIÓN DEL FÁRMACO.**

Como ya se ha mencionado, al avanzar la edad se producen alteraciones en la composición de los compartimientos líquidos del organismo, como el agua total, agua extracelular e intercelular; estos cambios y la disminución en la fijación de los fármacos, sin duda son responsables en las alteraciones en el volumen de distribución que se observa con la edad. Las concentraciones de albúmina con los años disminuye, aunque se desconoce si ésto se debe a una menor síntesis, a un mayor catabolismo de esta proteína o a la combinación de ambos. Desde el punto de vista teórico, la menor concentración de albúmina por sí sola, no debería ejercer ningún efecto farmacocinético o farmacodinámico sobre los fármacos que no se fijan en alta proporción a la albúmina. Por el contrario, se podría prever que para los fármacos con alta fijación disminuirá la fracción libre (no fijada), lo cual incrementa la distribución; por lo tanto, habrá más compuesto disponible para los procesos metabólicos y de excreción, aumentando así la eliminación; en consecuencia los ancianos eliminarían más rápido los compuestos con alta fijación a las proteínas. Sin embargo, si estos efectos se asocian con una menor capacidad funcional del organismo para realizar la eliminación, puede producirse un aumento del fármaco no fijado, farmacológicamente activo, capaz de causar un mayor efecto. En estos casos se necesitan dosis menores para evitar los efectos tóxicos o lo que es recomendable que especialmente en pacientes geriátricos y reumatoides se ajusten dosis del medicamento, ésto puede realizarse bajo el concepto de que el naproxeno sódico está indicado en procesos inflamatorios agudos (faringoamigdalitis, amigdalitis, otitis, bronquitis, entre otras) por periodos cortos de tratamiento, y que el naproxeno es utili-

zado para enfermedades inflamatorias crónicas (artritis reumatoide, osteoartritis, gota) que requieren periodos de tratamientos prolongados.

#### **d. EFECTOS POR EXCRECIÓN DEL FÁRMACO.**

Muchos compuestos y sus metabolitos son eliminados del organismo por excreción renal. Si el mecanismo renal constituye un 40 % o más del proceso de eliminación del fármaco, resulta necesario modificar las dosis en los ancianos. La evaluación del grado de deterioro renal se realiza mediante la depuración de creatinina. Es importante tener en cuenta que para permitir una buena estimación de la función renal en estos pacientes, la concentración de creatinina en suero, puede ser ajustada según la edad.

Asimismo, efectos por insuficiencia renal y como consecuencia el retraso en la eliminación de fármacos, aumenta el riesgo de RAM en fármacos que son ampliamente eliminados por los riñones. Como los fármacos se concentran en hígado y riñón, lesiones o daños en estos órganos son una forma común de toxicidad. Para comprobar la función renal, se precisa observar la historia clínica, notas médicas y especialmente los análisis clínicos de laboratorio. Por ejemplo, los diabéticos pueden tener una nefropatía, por tanto una prescripción que contenga insulina o hipoglucemiantes con una insuficiencia renal, luego entonces se requerirá una vigilancia extra para este tipo de pacientes.

#### **e. INSUFICIENCIA HEPÁTICA.**

La disminución de la función hepática es un problema para aquellos fármacos cuya principal vía de eliminación está en el metabolismo. Las indicaciones de prescripción (así como otras indicaciones) variarán de acuerdo con los regímenes válidos en el hospital, incluyendo el uso de vitamina K en dosis de 10 mg/día, y el ahora menos común régimen de neomicina. Otros indicadores de posible disfunción hepática incluyen

la coloración amarillenta de los pacientes ictericos y los casos en que el paciente pueda ser alcohólico, si está recibiendo clormetiazol, tiamina y otras vitaminas.

#### **f. INSUFICIENCIA RENAL.**

La insuficiencia renal y como consecuencia el retraso de la eliminación del fármaco, aumenta el riesgo de la RAM con fármacos que son ampliamente eliminados por los riñones. Para probar la función renal de un paciente, se precisa observar la historia clínica del paciente, notas médicas y especialmente los análisis de laboratorio, medicamentos prescritos que producen alergias y la necesidad de estar alerta, por ejemplo: los diabéticos pueden tener una nefropatía, por tanto, una prescripción que contenga insulina o hipoglucemiantes puede indicar que se requiere una vigilancia extra para este paciente.

#### **g. ESTADOS PATOLÓGICOS.**

En el paciente con más de una patología, puede ocurrir que una de éstas afecte la seguridad de utilización de un fármaco que se esté empleando para otra de ellas, por ejemplo: pacientes con obstrucción de las vías aéreas son propensos a desarrollar broncoconstricción con fármacos beta bloqueadores como el propanolol. En ciertos asmáticos el empleo de analgésicos de tipo salicílicos puede inducir un ataque de asma. En pacientes con más de una patología, puede ocurrir que una de ellas afecte la seguridad de utilización de un fármaco que se está empleando para otra. Por ejemplo, pacientes con obstrucción de las vías respiratorias aéreas, son propensos a desarrollar broncoconstricción con fármacos beta-bloqueadores como el propanolol.

En nuestro estudios resultará interesante analizar los resultados reportados, con los efectos descritos por otras patologías, por ejemplo; la asociación que correlacione algún efecto secundario del naproxeno con un valor descrito por enfermedades y desorden gastrointestinal, colitis y el presentar molestias al comer (el presentar agruras, náu-

seas, movimiento peristáltico, entre otras molestias); farmacológicamente la administración del naproxeno en individuos sanos ha manifestado dolor y molestias a nivel del tracto gastrointestinal, del mismo modo, resultará interesante analizar los posibles efectos que se encontrarán con los derivados del ácido propiónico que no alteran los efectos de los fármacos hipoglucemiantes orales ni de la warfarina, pero si este fármaco deteriora las funciones plaquetarias e induce a las lesiones epigástricas o gastrointestinales, entonces es posible que reduzca los efectos diuréticos esperados con los de la furosemida, los tiazídicos, beta-adrenérgicos, entre otros efectos que resultan de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales o vesiculares.

#### **h. FACTORES GENÉTICOS.**

La importancia de un factor genético que predisponga una RAM, es el aumento de la incidencia hemolítica que se produce con ciertos fármacos en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Otro ejemplo, se observa en la aparición de lupus eritematoso inducido por hidralazina, que se presenta con mayor probabilidad en pacientes con acetiladores lentos que en los que son acetiladores rápidos, aunque el tipo de acetilador a menudo no es conocido.

#### **i. REACCIÓN ADVERSA MEDICAMENTOSA PREVIA.**

Las RAM se producen más frecuentemente en pacientes que han experimentado anteriormente RAM, por lo que es importante observar cualquier referencia a alguna en la historia clínica del paciente.

La mayoría de las interacciones medicamentosas se presentan como un aumento o disminución del efecto terapéutico. Los efectos aumentados pueden manifestarse como respuesta de tipo idiosincrásica, que en algunas ocasiones resultan mortales para el paciente. Puede ocurrir que cambios de dosis por interacciones medicamentosas tengan consecuencias graves cuando se interrumpa algunos de los medicamentos sin ajustar

simultáneamente la dosis del otro, tal es el caso de la administración de aspirina con anticoagulantes, ya que se observa un aumento del efecto anticoagulador, lo cual se explica por una competencia de fijación a proteínas plasmáticas.

#### **j. HISTORIA GENERAL DE ALERGIA.**

Las RAM en pacientes que han experimentado anteriormente alguna, resulta importante observar cualquier referencia de este tipo en la historia clínica del paciente, así como los pacientes con historia clínica general de alergia son más propensos a desarrollar alergia a un fármaco. De igual manera, se ha comprobado que la presencia de alimentos y de otros medicamentos, como el hidróxido de aluminio y magnesio, disminuyeron la velocidad de absorción mas no la cantidad absorbida del naproxeno, en contraste se ha demostrado que la administración de bicarbonato de sodio acelera la velocidad de absorción del mismo.

Los efectos secundarios más comunes después de la administración del naproxeno como único medicamento administrado durante el estudio, resultan fácilmente observables al asociarse los efectos secundarios con las contraindicaciones encontradas para este medicamento: Esta contraindicado y resulta evidente que en pacientes hipersensibles al medicamento y a la aspirina, debe emplearse con precaución, en especial en pacientes con antecedentes de úlcera péptica, colitis o desórdenes gastrointestinales. No deberá emplearse en pacientes con insuficiencia hepática o renal, ni durante el embarazo y la lactancia. El naproxeno si se combina con la aspirina aumenta la depuración por desplazamiento de su unión a las proteínas plasmáticas.<sup>(24,25,26,27,28,29)</sup>

## C. MÉTODOS DE DETECCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS.

Farmacovigilancia es la recolección, registro y evaluación sistemáticas de la información concerniente a las reacciones adversas a los medicamentos. Esta información se recolecta con el objeto de permitir la detección precoz de reacciones adversas graves, el estudio de la posible asociación causal entre el medicamento y la reacción adversa, el estudio de la frecuencia relativa de las reacciones adversas, y la identificación de los factores que predisponen a su desarrollo.

La estimación de la incidencia de las reacciones adversas depende de la identificación confiable del número de pacientes que presentan la reacción (numerador) y de una estimación adecuada del número de pacientes expuestos al medicamento (denominador). La determinación de estos dos valores es en general difícil porque con frecuencia el denominador no está disponible y el numerador puede ser sobre o subestimado. A continuación se describen brevemente los métodos utilizados para recolectar la información sobre las reacciones adversas<sup>(9)</sup>.

### 1. COMUNICACIÓN ESPONTÁNEA A LOS CENTROS NACIONALES DE FARMACOVIGILANCIA.

Después del desastre ocurrido como consecuencia del uso de la talidomida en los años sesenta, varios países establecieron Centros Nacionales de Farmacovigilancia para recolectar información sobre las reacciones adversas a los medicamentos. Estas agencias estimulan a los médicos y otros profesionales de la salud a informar de cualquier evento clínico sospechoso de ser una RAM. El sistema ha obtenido resultados variados. Los centros de farmacovigilancia más activos están ubicados en el Reino Unido y en Suecia, y se caracterizan por informar periódicamente de sus hallazgos. Este sistema



de farmacovigilancia se encarga principalmente de recolectar información con relación al número de casos de reacciones adversas; pero no está diseñado para proveer información con relación al número de prescripciones de los diferentes medicamentos. Sin embargo, recientemente la implantación de estudios nacionales sobre utilización de medicamentos generan datos para el denominador. Otra de las desventajas de este método de farmacovigilancia es que la recolección de información depende de la motivación de los médicos para comunicar casos de estos eventos. Por lo tanto, es común que el número de informes sea menor que los eventos ocurridos. Sin embargo, estos sistemas han contribuido a la detección precoz de reacciones adversas graves, y por lo tanto, continúan funcionando activamente en muchos países. En este sentido, México está analizando la posibilidad de utilizar este modelo para la implantación del Programa Permanente de Farmacovigilancia.

## **2. ESTUDIOS DE COHORTE.**

Otro procedimiento que se usa frecuentemente ha sido la recolección sistemática de información prospectiva sobre los tratamientos y las reacciones adversas que ocurren en pacientes con características particulares (sistema orientado al paciente) o en pacientes que reciben determinados medicamentos (sistema orientado al medicamento). Estos estudios permiten la recolección de información relacionada con el número de sujetos que han presentado las reacciones adversas y con el número de sujetos que están recibiendo el medicamento. Este procedimiento se ha aplicado principalmente en pacientes hospitalizados. El ejemplo más conocido es el Programa Colaborativo de Farmacovigilancia de Boston. En éste y otros programas similares, la información demográfica y clínica de los pacientes, los medicamentos que se les administra, y los eventos sospechosos de ser reacciones adversas a medicamentos se recolectan por en-

fermeras o farmacéuticos entrenados. Posteriormente, se analizan los datos para establecer los medicamentos que causan con mayor frecuencia reacciones adversas, la frecuencia de las diferentes reacciones y los factores que predisponen a ellas. Estos procedimientos han proporcionado información con relación al uso clínico y las reacciones adversas de los medicamentos prescritos más frecuentemente. El método ha sido usado también para determinar la toxicidad clínica de medicamentos en sujetos con características especiales; por ejemplo, en pacientes con disfunción hepática o renal. Sin embargo, los datos obtenidos tienen algunas limitaciones, la más importante de todas es el haber sido recolectados en pacientes hospitalizados, haciendo difícil la extrapolación de los resultados a otras poblaciones.

Más recientemente, han ganado popularidad los estudios de cohortes de pacientes que reciben el medicamento después que éste se introduce en el mercado. En estos estudios se evalúa estrictamente los efectos del medicamento por meses o años, haciendo posible que el uso amplio del medicamento pueda resultar en el descubrimiento de efectos colaterales raros o interacciones medicamentosas previamente desconocidos. Estos estudios son caros y difíciles de ejecutar debido a que se deben estudiar poblaciones grandes si se quiere determinar la frecuencia de reacciones adversas raras pero graves.

### **3. ESTUDIOS CASO-CONTROL.**

Estos estudios, si bien retrospectivos, son útiles porque sugieren hipótesis sobre una posible relación causa-efecto entre un medicamento y una reacción adversa. El uso relativo del medicamento en cuestión se compara en los casos sospechosos de presentar una reacción adversa con un grupo control de sujetos, adecuadamente pareados, que no presentan dicha reacción adversa. Si la reacción adversa está realmente asociada con el medicamento, se detectará en aquellos individuos que sufren de la reacción adversa,

una mayor exposición al medicamento sospechoso. Este procedimiento fue el que se empleó para descubrir la conexión entre la talidomida y focomelia. En su clásica publicación en la revista *Lancet*, McBride informó que "...anormalidades congénitas se presentan en aproximadamente 1.5% de los recién nacidos. He observado que la incidencia de anomalías graves en recién nacidos de madres que han recibido talidomida... durante el embarazo ... (era) casi 20%." Este método es muy eficiente cuando el efecto indeseable es clínicamente típico. Sin embargo, cuando una reacción adversa es semejante a una enfermedad común como la ictericia, la úlcera péptica o la depresión, se hace difícil sospechar que se trata de una RAM que pueden ser atribuidas a causas diferentes. Esta es la razón por la que tantas reacciones adversas (como el caso de sangramiento digestivo inducido por aspirina), permanecieron sin ser reconocidas como tales por tiempo largo. La limitación más obvia de este procedimiento es que se trata de un método retrospectivo lo que hace difícil, por tanto, la corroboración de la validez de la historia de exposición al medicamento. A pesar de este problema, este es un método muy útil en la generación de hipótesis con relación a las enfermedades inducidas por medicamentos. Estas hipótesis pueden estudiarse posteriormente con métodos más refinados.

#### **4. FRECUENCIA DE LAS REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS.**

Las medidas de frecuencia más comúnmente usadas en farmacoepidemiología se agrupan en dos categorías: como incidencia y como prevalencia. La incidencia "se refiere al número o a la frecuencia con la cual se observan nuevos casos de un acontecimiento cuando se estudia a un grupo de sujetos durante un periodo definido"<sup>22</sup>). Se conoce también como ritmo, tasa o acumulación de frecuencia. La prevalencia "se refiere al

número de casos o a la frecuencia con la cual un acontecimiento existe en un momento determinado y en un grupo particular<sup>(22)</sup>. Se conoce como cifra o tasa de frecuencia.

La incidencia de reacciones adversas a los medicamentos encontradas en distintos estudios varía entre el 1% y el 30%. Esta disparidad es una reflexión de las diferentes metodologías empleadas para detectar y evaluar las RAM, las diferentes poblaciones estudiadas, los estilos diferentes de prescripción de medicamentos en distintos países y la inclusión o exclusión de las reacciones leves. Sin embargo, la mayoría de los estudios prospectivos muestran que la incidencia de RAM en los pacientes hospitalizados (excluyendo los pacientes con reacciones leves) es entre el 10% y el 20%. La admisión de pacientes a los hospitales por causa de reacciones adversas es relativamente común. Varios estudios han demostrado que entre el 3% y el 7% de los pacientes son admitidos a los hospitales debido a reacciones adversas (por ejemplo, intoxicación digitalica). Alrededor del 10% al 20% de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados son graves. Las muertes inducidas por medicamentos son raras y ocurren en el 0.5% y el 0.9% de los pacientes hospitalizados.

Los medicamentos señalados como los causantes más comunes de reacciones adversas varían en los diferentes estudios. Esto refleja diferencias en las poblaciones estudiadas y en los métodos empleados para recolectar la información. La mayoría de los estudios se han ejecutado en pacientes hospitalizados. En tales pacientes, la mayoría de las reacciones son causadas por glucósidos digitalicos, los diuréticos, los antimicrobianos, los anticoagulantes y los agentes antiinflamatorios no esteroideos<sup>(9)</sup>.

## **D. SISTEMAS DE FARMACOVIGILANCIA.**

### **1. DEFINICIÓN.**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la Farmacovigilancia como "la notificación, el registro y la evaluación sistemática de las Reacciones Adversas a los Medicamentos", la cual se realiza en la etapa de postcomercialización (fase IV de los estudios clínicos).

Los sistemas de farmacovigilancia están destinados a detectar, recopilar, analizar y evaluar de forma sistémica, las RAM.

De acuerdo a lo anterior se debe resaltar que, si se quiere que los sistemas de farmacovigilancia sean eficaces, necesitan de la colaboración de los diferentes profesionales de la salud.

### **2. HISTORIA.**

El conocimiento de que los medicamentos provocan efectos adversos actualmente resulta muy aceptada; sin embargo, se puede decir que el sentido actual de la farmacovigilancia tiene su origen en la triste experiencia de la talidomida, cuando a comienzos de los años 60's se presentó en Alemania Federal un brote de focomelia, grave deformación congénita, hasta entonces extremadamente rara. Pronto se descubrió la relación causal entre la administración de la talidomida en los primeros meses del embarazo y la aparición de las deformidades de las extremidades en los recién nacidos<sup>(30)</sup>.

A partir de entonces, la Organización Mundial de la Salud (OMS) impulsó la colaboración internacional y la creación de Centros de Información que recopilan de manera sistemática las experiencias adversas presuntamente ligadas a la prescripción.

En la actualidad 27 países participan en el Sistema Internacional y envían a su misma base de datos (situada en Uppsala, Suecia, y vinculada a la OMS), las sospechas que reciben de reacciones adversas a los medicamentos, integrando el "Programa de Notificación Espontanea".

Los modelos de hojas de codificación y evaluación varían en su forma, pero en su contenido son parecidos en todos los países participantes en el Sistema de la OMS.

### **3. OBJETIVOS.**

La Farmacovigilancia tiene como objetivos: detectar los efectos adversos de los medicamentos lo más precozmente posible y prioritariamente aquellas reacciones adversas que representan mayor gravedad; describir las nuevas reacciones adversas que pueden detectarse y evaluar su gravedad y su significancia clínica; confirmar la relación de causalidad entre la reacción adversa y el medicamento; tomar medidas regulatorias al respecto e informar a los profesionales de la salud y al público sobre estas cuestiones.

### **4. LA FARMACOVIGILANCIA EN MÉXICO.**

En estos momentos, en nuestro país, está en estudio la elaboración de un "Acuerdo que establece el Programa Permanente de Farmacovigilancia", cuyo objeto es establecer los mecanismos de coordinación de acciones entre los servicios coordinados de salud pública desconcentrados, servicios de salud pública en el Distrito Federal y demás organismos desconcentrados y descentralizados integrantes del Sector Salud para el establecimiento del Programa Permanente de Farmacovigilancia, en donde se evalúe la información recibida de sospechas de RAM, vacunas y dispositivos médicos, y en su ca-

so, derivar los resultados a la autoridad sanitaria competente con la finalidad de que ésta realice las acciones pertinentes para evitar mayores riesgos a la salud.

Para el logro de los objetivos del acuerdo se integrará un Centro Nacional de Farmacovigilancia que dependerá de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud; en cada una de las Entidades Federativas del país un Centro Estatal de Farmacovigilancia y en los Organismos Desconcentrados y Descentralizados del Sector se integrarán Áreas de Farmacovigilancia que se instalarán en sus respectivas unidades hospitalarias y tendrán las siguientes funciones:

- Compilar en forma sistemática la información sobre sospechas de reacciones adversas de los medicamentos, vacunas y dispositivos médicos.
- Remitir la información al Centro Nacional de Farmacovigilancia sobre posibles sospechas de reacciones adversas a medicamentos, vacunas y dispositivos médicos generada en las Áreas de Farmacovigilancia de los organismos desconcentrados y descentralizados, a que hace referencia este acuerdo
- Fomentar la cultura de Farmacovigilancia de los alumnos que estén prestando su servicio social en instituciones hospitalarias, al personal médico, paramédico y técnico a fin de que informen sobre sospechas de reacciones adversas con el suministro y aplicación de medicamentos, vacunas y dispositivos médicos.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia tendrá entre otras las siguientes funciones:

- Elaborar el Manual Técnico de Procedimientos para las áreas y Centros estatales de Farmacovigilancia;
- Diseñar y elaborar una base de datos para la sistematización y evolución de la información de reacciones adversas de medicamentos, vacunas y dispositivos médicos;
- Capturar en una base de datos la información proporcionada por los profesionales de la salud de posibles reacciones adversas de los medicamentos, vacunas y dispositivos médicos;

- Realizar una evaluación preliminar de la información recibida de posibles reacciones adversas a medicamentos, vacunas y dispositivos médicos.
- Constituir un Comité Técnico-Científico de Farmacovigilancia para realizar las recomendaciones y operaciones pertinentes acerca de posibles sospechas de reacciones adversas a los medicamentos, vacunas y dispositivos médicos, recibidas de los Centros Estatales y de las áreas de Farmacovigilancia.
- Difundir entre los profesionales de la salud, mediante los medios de comunicación que se consideren más convenientes, la información analizada y evaluada relacionada con reacciones adversas y efectos nocivos a la salud.
- Fomentar la realización de estudios farmacoepidemiológicos sobre medicamentos, vacunas y dispositivos médicos.
- Hacer del conocimiento de la autoridad sanitaria competente los resultados del análisis y evaluación de las reacciones adversas que requieran una respuesta inmediata de naturaleza regulatoria.
- Enviar la información recopilada, analizada, evaluada y sistematizada al Centro de Colaboración de la Organización Mundial de la Salud.
- Proporcionar información nacional e internacional relacionada con los medicamentos.



## E. FARMACOEPIDEMIOLÓGIA.

Es bien sabido que los pacientes describen reacciones adversas, el farmacéutico, debe ser entonces capaz de anticipar su aparición cuando sea posible, y determinar cuándo se ha producido, no solo se requiere de un buen conocimiento de la RAM, sino de la capacidad para aplicar estos conocimientos objetivamente a un paciente particular o al profesional de la salud que lo requiera, sin llegar a conclusiones injustificadas.

El concepto de farmacovigilancia es un concepto amplio, que abarca la observación de todos los efectos que produce un medicamento nocivo o no, por lo que la definición que farmacovigilancia dada por la OMS, es "la notificación, registro y la evaluación sistemática de las Reacciones Adversas a los Medicamentos". La farmacovigilancia es una tarea absolutamente necesaria, ya que en los ensayos clínicos en fase II y III no permiten detectar una serie de reacciones adversas que pueden producirse una vez que el medicamento está comercializado y es utilizado por el humano.

Cuando los estudios en animales han demostrado la eficacia del producto y la falta relativa de toxicidad, puede pensarse en la valoración en humanos. Clásicamente se distinguen cuatro fases del desarrollo de un medicamento en la etapa clínica, tres anteriores a la comercialización y una cuarta a la comercialización.

FASE I. La valoración del medicamento se hace sobre voluntarios sanos jóvenes y viejos. Se trata de dar las primeras dosis en humanos y se utilizan fracciones mucho más bajas (1/100 a 1/64) de las concentraciones activas. El objeto de esta fase es el conocimiento de los primeros parámetros farmacocinéticos y la actividad farmacológica del nuevo producto, también conocer las primeras dosis activas en humanos.

FASE II. Durante esta fase el producto se encuentra en ensayo en personas enfermas, buscando confirmar el beneficio que se pretende obtener, se estudian igualmente la dosis más adecuadas y sus variaciones. En esta fase se han distinguido dos partes, una fase inicial y otra tardía, que de forma arbitraria están separadas por la revisión de los

estudios de toxicidad crónica iniciados con antelación con animales. Si durante la fase II inicial se ha observado que el medicamento es eficaz y la revisión de los estudios de toxicidad en animales lo aconseja, se continuará el ensayo con más pacientes (fase II tardía).

FASE III. Constituida por los ensayos clínicos controlados, de donde se trata de confirmar la eficacia, en muestras representativas de las poblaciones en que va a ser usado el nuevo producto, y son el requisito previo para que éste sea comercializado, pretendiendo sobre todo confirmar que el producto sea eficaz y en parte su toxicidad (legislativamente se exige que un medicamento sea seguro y eficaz para que pueda ser comercializado).

FASE IV. Aunque todo el desarrollo preclínico y clínico hasta la comercialización tiene como objeto introducir en terapéutica un producto eficaz y seguro, existirán interrogantes que serán aclaradas con el uso del nuevo producto. Eficacia comparada, efectividad, otras acciones benéficas no detectadas, reacciones adversas en baja incidencia o en grupo de pacientes con características especiales, reacciones adversas en personas expuestas durante periodos prolongados, efectos secundarios, usos no terapéuticos, todas ellas constituyen algunas de las interrogantes a las que habrá que dar contestación en esta fase. La farmacovigilancia se limita a este respecto, al estudio de la seguridad durante esta fase de postcomercialización.

Las principales causas de la dificultad de detección de RAM en los ensayos clínicos son el relativamente pequeño número de pacientes a los que se les administra el medicamento, los criterios de selección de los pacientes que entran a los ensayos, la duración relativamente corta de los mismos, el tiempo posterior a la administración del medicamento en que aparecen, entre otros. Por lo que el problema de la iatrogenia medicamentosa es de antiguo conocimiento, es en los últimos 30 años en que las RAM han resultado ser tan importantes como la teratogenia producida por la Talidomida, por

el Proctotol, o el Benoxaprofen entre otros, y han contribuido a que exista en la actualidad un gran interés hacia este problema.

## **1. SISTEMAS DE VIGILANCIA INTENSIVA.**

La detección de las Reacciones Adversas de los Medicamentos, objetivo central de la Farmacovigilancia, requiere del empleo de la metodología empleada en la epidemiología, lo que obedece a consideraciones de naturaleza ética, aunque sus premisas de selección son las mismas que se emplean en el desarrollo de cualquier estudio de investigación, es decir, que deberá estar acorde con los objetivos perseguidos y con la disponibilidad de recursos tanto humanos como económicos.

La selección de metodología deberá iniciarse determinando el ámbito de trabajo, es decir, la cobertura humana y la medicamentosa.

### **a. SISTEMAS DE ÁMBITO TOTAL.**

Se denominan Sistemas o Programas de Ámbito Total a aquellos que cubren la totalidad de la población y los medicamentos y consiste en la recolección de los datos acerca de los efectos que puedan considerarse como inducidos por los medicamentos, tarea que se lleva a cabo de manera sistemática y detallada. Existen dos variedades de este tipo de estudios cuya diferencia radica en el momento en el que se recopila la información, es decir, cuando esta se efectúa antes o en el momento que sucede la RAM, se denominan Prospectivos; y cuando se lleva a cabo en forma posterior al desarrollo de la RAM, se les designa como Retrospectivos.

Dentro de la variedad Restrospectiva, el prototipo lo constituye el método de Record Linkage (conexión de archivos) adoptado por pocos países, entre ellos Canadá e Inglaterra. Esta metodología permite establecer índices de incidencia y efectuar cálculos de

riesgo relativo de RAM, aunque para el logro de esta finalidad es requisito indispensable el análisis extremadamente cauteloso de los datos ya que la presencia de cualquier variable de confusión adicional puede dar lugar a conclusiones erróneas. Otro tipo de estos estudios son los denominados Revisión de Historias Clínicas, cuyo objetivo es la detección de RAM que no fueron notificadas. En tanto que la Detección Indirecta de las RAM a través de la dispensación de los mismos es considerado como un método ubicado en la vertiente Prospectiva.

#### **b. SISTEMAS DE ÁMBITO LIMITADO.**

Dentro de los Programas de Vigilancia Intensiva se encuentran los Sistemas de Ámbito Limitado, así referidos por incluir un número limitado de medicamentos (centrados en el medicamento), o grupos específicos de pacientes (centrados en los pacientes), los cuales pueden ser de tipo prospectivo o retrospectivo. Este tipo de Programas se implementan en el hospital.

Los sistemas centrados en el medicamento, especialmente los de tipo prospectivo, son de utilidad en la detección de RAM de elevada incidencia o graves así como, las producidas por medicamentos de reciente introducción en el mercado o para medicamentos de uso exclusivamente hospitalario.

Los sistemas centrados en el paciente tienen como objetivo principal determinar y evaluar la influencia de los factores de riesgo en el desarrollo de las RAM, tales como: edad, sexo, padecimientos concurrentes, entre otros, para lo cual se seleccionan grupos integrados por los pacientes que se consideran más susceptibles de experimentar las RAM.

Entre las desventajas que se mencionan para el desarrollo de estos dos sistemas (centrado en el paciente y en el medicamento) está el tamaño reducido de los grupos de población estudiados, el período de observación generalmente corto y la falta de conti-

nidad de la información una vez terminado el estudio. Estos factores pueden redundar en la incapacidad para detectar reacciones poco frecuentes o de inicio tardío.

Al comparar las variedades retrospectivas y prospectivas de este tipo de estudios, destaca el hecho que éstos últimos requieren de un mayor número de recursos humanos y de una dotación económica más cuantiosa, sin embargo, ofrecen una mayor precisión en los resultados obtenidos puesto que en la primera de estas variedades los datos se obtienen a partir de las historias clínicas, cuya calidad puede variar de manera importante.

Por último, cuando el objetivo perseguido consiste en confirmar o refutar la existencia de una relación entre una Reacción Adversa y cierta(s) variable(s), será necesario el empleo de las técnicas epidemiológicas: estudios de casos y controles o estudios de cohorte<sup>(31,32,33)</sup>.

## F. NAPROXENO.

Los principales fármacos antiinflamatorios no esteroideos son además analgésicos y antipiréticos<sup>(34)</sup>, los cuales se pueden clasificar de la siguiente manera:

- 1) Antiinflamatorios no esteroideos analgésicos antipiréticos: el ácido acetilsalicílico (aspirina), salicilatos de sodio, magnesio y colina, entre otros.
- 2) Antiinflamatorios no esteroideos analgésicos antipiréticos no salicilicos: son derivados del ácido enólico (benzotiazidas), pirazonas (dipirona y fenilbutazona); del ácido propiónico (naproxeno, ibuprofeno, fenoprofeno y cetoprofeno), indoles, indozoles, ácido arilacético, ácido arilalcanoico, ácido arilpropiónico, paraaminofenol y oxicamos (piroxicam).

Es importante recordar que los fármacos antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos son ampliamente usados para modificar la respuesta inflamatoria y proveer en algunos casos analgesia. Estos agentes actúan inhibiendo el sistema enzimático responsable de convertir al ácido araquidónico en eicosanoides, el cual es un mediador químico de la inflamación. Los antiinflamatorios no esteroideos son derivados del ácido enólico (benzotiazidas) o del ácido carboxílico (salicilatos, ácido propiónico, ácido antranílico, ácido aminonicotínico, quinolinas e indolinas).

El naproxeno (nombre común), es un ácido orgánico que pertenece al grupo químico de los ácidos arilalcanoicos como se representa en la figura 3, con un pka de 4 es isómero del ácido 6-metoxi-alfa-metil-2-naftalenacético o ácido d-2(6-metoxi-2-naftilpropiónico; presenta un punto de fusión de 152-154 °C y una rotación óptica de  $[\alpha]D -66^\circ$ , es un derivado del ácido propiónico, cuyas estructura química y molecular son las siguientes:

$C_{14}H_{14}O_3$ ;  $CH_3OC_{10}H_6CH(CH_3)COOH$ ; MM de 230.27

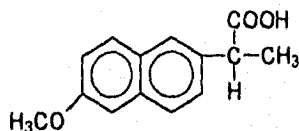


FIGURA 3. Estructura química del naproxeno.

El naproxeno sódico (figura 4), es la sal sódica del ácido 2-naftalen acético,6-metoxi-alfa-metil, presenta un punto de fusión de 244-246 °C y rotación óptica de  $[\alpha]_D$  entre +63° y +68.5° cuyas estructuras químicas y moleculares son:

$C_{14}H_{13}NaO_3$ ;  $CH_3OC_{10}H_6CH(CH_3)COONa$ ; MM de 252.24

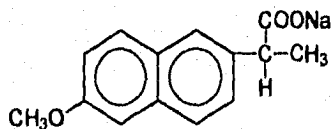


FIGURA 4. Estructura química de la sal sódica del naproxeno.

Estudios realizados en Palo Alto California (94304, 10, 1969) en el Instituto de Química demuestran que algunos ácidos 6-sustituídos 2-naftilacéticos y sus derivados (por ejemplo el naproxeno) son potentes agentes antiinflamatorios sistémicos, cuya actividad es 0.6 veces la de la fenilbutazona y mejora por sustitución de pequeños grupos lipofílicos como el metoxi ( $OCH_3$ ) en la posición 6. Químicamente, los ácidos 2-naftilacéticos sustituidos son sintetizados por acilación de los naftalenos 6 sustituidos en posición 1, por  $AcCl_3$ , formando los derivados 2-acetil, seguidos de una esterifica-

ción y alquilación del ácido, que después de hidrólisis, resulta el ácido naftilpropiónico. La resolución del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico se realiza fácilmente por cristalización de la sal con un más potente D-enantiómero con una menor solubilidad.

Del análisis inicialmente químico y posteriormente farmacológico, del anterior estudio resulta el fármaco antiinflamatorio no esteroideo que no crea hábito, su venta requiere receta médica, comercialmente se le conoce como Naxen, Naproxen, Naprosyn, Flanax, Anaprox, se presenta en comprimidos de 250, 375 y 500 mg y en suspensión (125 mg/5ml) para administración oral, el naproxeno sódico (Anaprox) se comercializa en comprimidos que contienen 275 o 550 mg de la sal (equivalente a 250 o 500 mg de naproxeno, equivalente a 1mEq de sodio por comprimido) el cual se sugiere considerar para aquellos pacientes cuya ingestión de sal requiera ser vigilada.

## **1. CARACTERIZACIÓN ANALÍTICA DEL NAPROXENO.**

Actualmente, la determinación e identificación del naproxeno es por HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución), por espectrofotometría y por métodos de titulación, ya que su estructura presenta grupos funcionales como el metoxi y el ácido carboxílico, que pueden ser determinados por estos métodos o procedimientos:

- a) Cromatografía; es un método que permite separar, identificar y aislar los componentes de una mezcla de compuestos químicos mediante la distribución de una muestra entre dos fases, una estacionaria y otra móvil, la fase estacionaria puede ser un sólido o un líquido, la fase móvil puede ser un líquido o un gas. Esta técnica incluye todo proceso en que la separación de una mezcla se realiza por la adsorción diferencial o resolución de los componentes individuales entre dos fases inmiscibles. La forma común de la separación cromatográfica es la retención selectiva de cada uno



de los componentes de una muestra en la fase estacionaria, esta retención es debida a diferencias en adsorción, partición, solubilidad, presión de vapor, tamaño molecular o carga iónica entre el soluto y la fase estacionaria, involucrándose también un sistema de transporte de fase móvil. Las diferentes velocidades de elución de cada componente dependen de la distribución relativa o partición de dicho soluto entre las dos fases<sup>(35)</sup>.

- b) Espectrofotometría; método fisicoquímico que consiste en la emisión o absorción de la energía radiante. La energía radiante se define como la energía transmitida en forma de radiación electromagnética. Puede ser emitida por las sustancias bajo condiciones de gran excitación, tales como las producidas por altas temperaturas o por descargas eléctricas; esta energía puede ser absorbida, transmitida, reflejada o refractada por muchas sustancias en diferentes estados de agregación, si la radiación incidente tiene una longitud de onda apropiada, la energía que incide sobre la muestra es una radiación monocromática de un solo haz, o como una banda muy estrecha de longitud de onda, cuando se ha elegido un intervalo de onda<sup>(36)</sup>.
- c) Titulación; consiste en la adición de un volumen determinado (medido) de la solución de concentración conocido para que reaccione con la solución del constituyente buscado. La solución de concentración conocida es una solución patrón, que puede prepararse en forma directa o por normalización mediante reacción con un patrón primario. El punto final de la valoración se aprecia por un cambio brusco del indicador en alguna propiedad del sistema reaccionante; este cambio debe presentarse idealmente en el momento en que se haya añadido una cantidad de reactivo equivalente a la sustancia usada en el punto de equivalencia de la reacción.

## 2. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.

El naproxeno es un fármaco sintético, derivado del ácido fenilpropiónico y al igual que el ácido acetilsalicílico y la indometacina tiene propiedades farmacológicas analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias, sus efectos son atribuidos a su capacidad de interferir con la biosíntesis de las prostaglandinas, tromboxano y prostaciclina, a nivel de prostaglandín sintetasa (ciclooxigenasa); asimismo, inhibe la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de protrombina.

Fried y cols.<sup>(37)</sup> examinaron al naproxeno como inhibidor de la biosíntesis de la prostaglandina en los cromosomas de vesículas seminales de bovino; en este sistema el naproxeno fue 150 veces más activo que el ácido acetilsalicílico en la síntesis de prostaglandina-E a partir del ácido araquidónico.

El efecto analgésico del naproxeno se presenta únicamente cuando existe dolor asociado a una reacción inflamatoria; así el naproxeno difiere cuantitativamente de la morfina, la cual inhibe sin haber inflamación de los tejidos<sup>(38,39)</sup>, miligramo a miligramo la potencia analgésica y antiinflamatoria del naproxeno es menor que la observada con la indometacina y mayor que la de la aspirina.

## 3. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS.

### a. ABSORCIÓN.

El naproxeno se absorbe bien a través del tracto gastrointestinal. Runkel y cols.<sup>(40)</sup>, en un estudio realizado para determinar la absorción del naproxeno a través de diferentes formulaciones orales: tabletas, suspensión y cápsulas, no encontraron diferencias significativas entre estas formulaciones orales en cuanto al tiempo que tardan en absorberse; las sales de sodio, al parecer se absorben más rápidamente que el ácido libre; estas

diferencias radican en la solubilidad de estas sales y a pesar de que la absorción es más rápida, la cantidad total absorbida no se ve alterada. Debido a ello, la cantidad total absorbida después de la administración de suspensión, cápsulas o tabletas es prácticamente la misma.

La presencia de alimentos en el estómago y de otros medicamentos, como el óxido de magnesio e hidróxido de aluminio, disminuye la velocidad de absorción mas no la cantidad absorbida del medicamento en cuestión, en tanto que la administración de bicarbonato de sodio, la acelera, lo cual posiblemente se debe a que el pH del jugo gástrico se incrementa, por lo que la solubilidad y la absorción de ácidos débiles como el naproxeno<sup>(40,41,42)</sup> se ve modificada. También se absorbe por vía rectal, pero las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan con más lentitud. La vida media plasmática es de alrededor de 14 hs, este valor casi se duplica en ancianos, por lo que se puede necesitar un ajuste de dosis. La concentración plasmática máxima se alcanza de las 2-4 hs, después de la administración oral<sup>(43)</sup>. Los niveles plasmáticos después de la administración oral son más bajos que los valores obtenidos después de la administración i.v. a todos los tiempos de muestreo. La diferencia ha sido atribuida a su rápido metabolismo ya que este fármaco presenta efecto de primer paso<sup>(44)</sup>. Aún cuando la absorción renal es completa, existen diferencias en cuanto al tiempo de alcanzar la concentración plasmática máxima, algunos autores aseguran que se alcanza más rápidamente al ser administrado por vía oral, algunos otros establecen que la concentración se alcanza en tiempos similares<sup>(45)</sup>.

## **b. DISTRIBUCIÓN.**

El naproxeno se une a proteínas plasmáticas (del 98-99% a la albúmina), no solo en la distribución sino también en el metabolismo y la eliminación. El volumen de distribución de 0.16 l/kg, es pequeño e indica que la mayor cantidad se encuentra en los compartimientos vasculares, lo cual se debe no solo al extenso grado de unión, sino que al

pH de 7.4 de la sangre, el naproxeno se encuentra en forma ionizada y así, no puede pasar membranas celulares.

### **c. METABOLISMO.**

El naproxeno se metaboliza por conjugación en hígado y se elimina por vía renal en forma de glucorónido. Las propiedades químicas que intervienen en el metabolismo de medicamentos y compuestos extraños, pueden clasificarse como oxidación, reducción, hidrólisis y conjugación. Existen grandes diferencias si se considera al tipo de individuos o especies, según el estudio, en cuanto a hidroxidación de medicamentos. El hígado humano a igualdad de peso, contiene menos citocromos P<sub>450</sub> que el hígado de la rata y, en consecuencia, el metabolismo de muchos medicamentos es más lento en el hombre que en animales de menor volumen. Las variaciones individuales en el metabolismo de algunos medicamentos hace más difícil algunos tratamientos, por lo que en algunos ocasiones, resulta importante realizar el ajuste de la dosis, según sean las necesidades y las respuestas individuales en cada paciente (estudios farmacocinéticos).

### **d. REACCIONES INFLAMATORIAS.**

Debido a que estos fármacos son utilizados por sus características antiinflamatorias, es importante conocer la fisiopatología de la inflamación, la cual es definida como la "respuesta corporal primaria a una lesión o daño subletal al tejido y termina con la destrucción permanente o con la cicatrización absoluta del mismo"<sup>(46)</sup>, la inflamación es una reacción defensiva contra toda lesión, que se desencadena a consecuencia de una lesión celular resultante, varios factores han sido considerados como la causa inicial del proceso inflamatorio, entre los cuales se encuentran: antígenos virales, bacterianos, protozoarios o micóticos, parásitos, agentes químicos o bioquímicos como el calor, frío, radiaciones, entre otros; en términos generales, una lesión transitoria produce una respuesta inflamatoria aguda, donde existe una vasodilatación local con incre-

mento de la permeabilidad capilar; existe una fase subaguda, con infiltración de leucocitos y células fagocíticas; mientras que un estímulo repetido o persistente resulta en una respuesta crónica<sup>(47,48)</sup>, en donde existe una lesión del tejido con fibrosis.

A medida que la respuesta inflamatoria progresa, tienen lugar cierto número de cambios. El endotelio vascular se hincha y aumenta su permeabilidad; la pérdida de líquido plasmático hacia el tejido aumenta la viscosidad de la sangre, y paquetes sanguíneos y leucocíticos tienden a fijarse a la pared endotelial dañada. Los eritrocitos se acumulan formando pilas que también incrementan su viscosidad. Las plaquetas se reúnen iniciando la coagulación local, liberando serotonina y compuestos adrenérgicos que aumentan su efecto sobre la reacción vascular, ocluyendo fibras por un trombo, los factores de la coagulación facilitan aun más este proceso, en general, las reacciones de inflamación son a través de un proceso muy complejo que es activado cuando existe daño tisular.

Dentro de las disciplinas y estudios de su época, Celsus (36-32 A.C.), clasifica e incluyen aspectos como los de tumor (hinchazón), calor (hipertermia), rubor (enrojecimiento) y dolor<sup>(11,41)</sup>, el término, la pérdida de la función fue después descrita por Galeno (130-200 D.C.). La presencia de estos signos se debe a la interacción de reacciones vasculares, inmunológicas o celulares, así como a la actuación de varios mediadores químicos: aminas vasoactivas (histamina) y la 5-hidroxitriptamina (serotonina), linfoquinas, productos leucocitarios (enzimas), quininas (bradiquinina), sistemas del complemento y de la coagulación. En los últimos 15 años otro grupo de mediadores, los eicosanoides fueron descubiertos como componentes del proceso inflamatorio donde tienen una actividad vasodilatadora, aumenta la permeabilidad vascular, promueve la leucotaxis, que intervienen en el dolor, en la broncoconstricción y en la agregación plaquetaria; se sabe que estos mediadores actúan con las aminas vasoactivas y bradiquininas para facilitar el proceso inflamatorio<sup>(46,48)</sup>. De manera general se sabe que las prostaglandinas tienen la habilidad de promover la inflamación, los trom-

boxanos tienen la función de actuar de forma primaria aumentando la agregación plaquetaria, y las prostaciclinas promoviendo la vasodilatación e inhibiendo la agregación plaquetaria.

Se sabe que los efectos terapéuticos así como los tóxicos que producen los antiinflamatorios no esteroideos se deben a la inhibición de la enzima ciclo-oxigenasa y a la reducción subsecuente de la síntesis de prostaglandinas<sup>(40,41,46,47,48,49)</sup>, por lo que se hace necesario hacer una breve revisión de los efectos de las prostaglandinas en el organismo.

Las prostaglandinas son una familia de 50 ácidos grasos insaturados, de 20 carbonos que se encuentran presentes en varios tejidos corporales: próstata, vesículas seminales, ovario, endometrio, amnios, cerebro, nervios, intestino, grasas, pulmón, riñón, glándula adrenal, hígado, páncreas, corazón, iris y timo con efectos fisiológicos como: controlar el flujo sanguíneo y secreciones, modular la actividad vascular y no vascular del músculo liso, modular algunos efectos hormonales, entre otros. Se ha comprobado su papel tan importante en el funcionamiento normal del sistema gastrointestinal, renal, cardiovascular, respiratorio y reproductor.

#### e. EXCRECIÓN.

Al administrarse el naproxeno en dosis que van de 125-900 mg de una a tres veces por día, se observa que los niveles plasmáticos aumentan linealmente hasta la dosis de 500 mg, dos veces al día y tendría que estabilizarse a dosis superiores, lo cual se interpreta por su gran facilidad de unión con las proteínas plasmáticas; la relación de la depuración urinaria es lineal y constante hasta una dosis de 500 mg, a dosis mayores los sitios de unión de las proteínas plasmáticas están saturados, lo que causa una mayor concentración del fármaco libre en plasma, siendo ésta la que está disponible para el metabolismo y la depuración renal, por lo que se observa que a dosis mayores que las terapéuticas (500 mg dos veces al día), hay más naproxeno libre disponible para ser meta-

bolizado y excretado por el riñón. Estos datos sugieren que hay un mecanismo autorregulatorio en los sitios de unión de las proteínas, que limita los niveles plasmáticos circundantes disminuyendo los efectos tóxicos que pueden aparecer por una sobredosis.

El naproxeno se elimina por filtración glomerular y secreción tisular, por lo que el 95% de la dosis se excreta en orina, como el 6-ortodimetil (el fármaco sufre una 6-desmetilación) y la mayor parte de este metabolito, así como el mismo naproxeno, se excretan como glucurónido y sus conjugados<sup>(49,50)</sup>.

En el riñón, los endoperóxidos sintetizados en este órgano pasan directamente a prostaglandinas y tromboxano. La prostaglandina aumenta el flujo sanguíneo renal y la excreción de cloruro de sodio y agua; es una prostaglandina vasodilatadora (modula el tono arteriolar aferente y eferente), el papel fisiológico en sí de las prostaglandinas vasodilatadoras es atenuar el efecto vasoconstrictor de los nervios renales y de la angiotensina II y aunado a esto presenta una acción antiagregatoria plaquetaria. Por otro lado, el tromboxano es un potente agregador plaquetario y causa vasoconstricción en el riñón. En otras palabras, las prostaglandinas en el riñón mantienen el flujo sanguíneo renal y por ende la producción de la orina, regulan la función cortical (tasa de filtración glomerular), ayudan en el transporte iónico tubular, provee resistencia y secreción vascular, regula la secreción de cloruro de sodio, ya que tiene una función natriurética y regula la secreción de agua.

## **f. PADECIMIENTOS REUMÁTICOS.**

Entre los procesos inflamatorios, se encuentran los padecimientos reumáticos crónico degenerativos, de origen multicausal complejo, de etiología desconocida (pero no de naturaleza infecciosa), su clasificación de acuerdo a los padecimientos más comunes son:

- a) trastornos degenerativos; por daño o trauma de ligamentos o tendones y tejidos blandos,

- b) osteoartritis,
- c) síndrome de dolor miofascial,
- d) inflamaciones reumáticas. de tipo artritis reumatoide, osteoporosis, entre otros; e inflamación inducida por formación de cristales (gota, pseudogota).

Específicamente, la artritis reumatoride se caracteriza por inflamación, dolor y cambios anatómicos que resultan de la destrucción de estructuras articulares y paraarticulares, de donde surge la artritis reumatoride juvenil, espondilcartritis anquilopoyética, síndrome de Reiter y lupus eritematoso. El proceso natural está caracterizado por tres fases clínicas:

**FASE AGUDA**, en donde la enfermedad se presenta con síntomas clínicos como dolor, inflamación severa y calor en las articulaciones, rigidez completa, lo que hace que el paciente se encuentre imposibilitado de realizar actividades físicas que involucren desplazamientos.

**FASE SUBAGUDA**, en donde el dolor e inflamación son moderados, la actividad articular es normal, movilidad normal, sin propiciar un esfuerzo extra para el desplazamiento.

**FASE CRÓNICA**, el dolor y la inflamación es leve, el desplazamiento es sin dolor y el paciente puede realizar cualquier actividad.

El naproxeno es usado en medicina, para el tratamiento de la inflamación asociada a desórdenes músculo-esqueléticos como artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteoartritis, artritis gotosa aguda, artrosis, fibrositis o reumatismo no articular, entre otros padecimientos. De donde se sabe que este fármaco se encuentra altamente unido a las proteínas plasmáticas (más del 99%), teniendo un bajo volumen de distribución. Sin embargo, ésta no puede ser la causa de su lenta eliminación, ya que en el humano y en el caballo, a pesar de que el medicamento está altamente unido a proteínas, la vida media de eliminación es de 12-15 hs eliminándose en forma primaria por la orina.



### g. TOXICOLOGÍA.

Hallesey<sup>(50)</sup> determinó la toxicidad del naproxeno, utilizando en la fase preclínica animales de laboratorio como ratones, ratas, hamsters y perros, para los estudios de toxicidad subaguda ratones, ratas, conejos, perros, monos y cerdos. Basado en sus resultados de farmacocinética encontró que las ratas, monos y cerdos eran animales de elección para los estudios crónicos. Las ratas presentaron un aumento del volumen de orina, con una disminución del peso corporal, los monos que recibieron dosis hasta cuatro veces superior a la humana hasta seis meses y los cerdos que recibieron dosis hasta cuatro veces la humana hasta por un año, no presentaron alteraciones significativas.

En perros se sabe de las altas concentraciones plasmáticas que alcanza, lo cual es un resultado de una absorción rápida y eficiente después de la administración oral y a un tiempo prolongado de excreción. Se conoce que la vida media de eliminación en el humano es de 14 hs en promedio; en el caballo es de 4 hs y en el perro puede variar en un rango que va de 35 a 74 hs. En el perro el fármaco es rápidamente absorbido después de la administración oral, a tal grado que ocurre un pico de concentración plasmática entre 0.5 y 3 hs<sup>(47)</sup>, asimismo, la eliminación del naproxeno en perros es a través de las heces, siendo esta vía de eliminación más lenta debido a la circulación enterohepática.

La administración de naproxeno en dosis que varía de 1-4 g en individuos sanos ha demostrado dolor y molestias a nivel epigástrico, tracto gastrointestinal y a nivel de sistema nervioso central<sup>(51)</sup>. Las reacciones gastrointestinales incluyen: dispepsia, dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito y sangrado digestivo, acompañados de somnolencia, fatiga, depresión y ototoxicidad<sup>(42,43)</sup>. En algunos casos se ha reportado que el naproxeno a dosis de 500 mg diarios, causó infiltración pulmonar que desapareció al suspender el medicamento. Asimismo se reportó necrosis papilar renal debido al uso de naproxeno<sup>(52)</sup>.

Se ha reportado que la administración de antiinflamatorios no esteroideos a grandes dosis y por períodos prolongados en humanos ocasionan nefrototoxicidad. Los síndromes clínicos ocasionados con la administración de estos medicamentos incluyen hipertensión arterial sistémica, hipo o hipernatremia, necrosis papilar, falla renal aguda, hipercalemia y nefritis intersticial inducida por el medicamento.

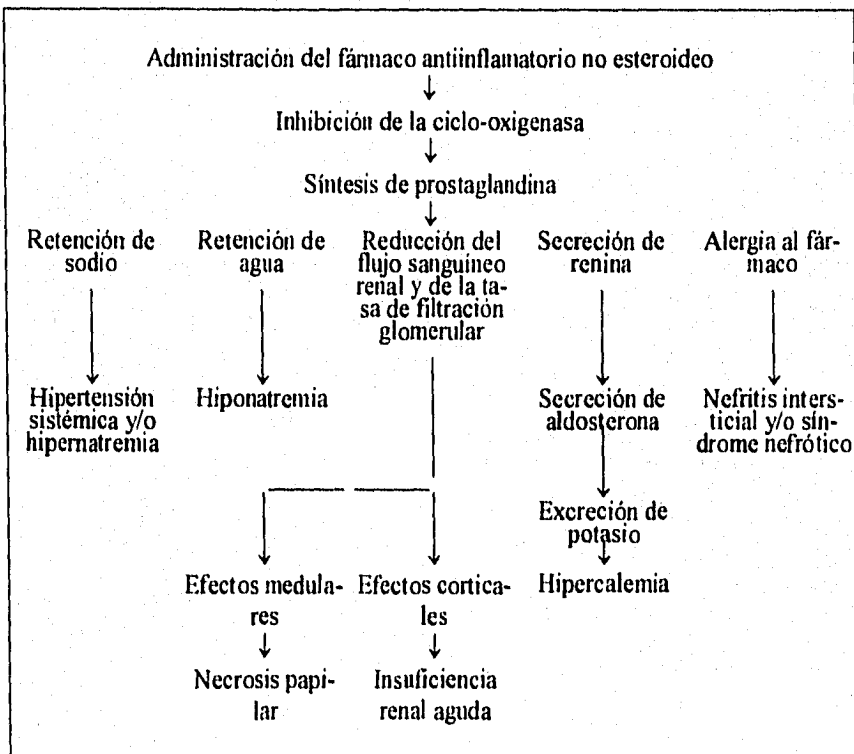


FIGURA 5. Esquema de la secuencia potencial en la administración de antiinflamatorios no esteroideos en riñón

El naproxeno es un fármaco nefrotóxico<sup>(44,46,47,49)</sup>, reduce el efecto natriurético y diurético de la furosemida, así como los efectos antihipertensivos de agentes como las tiazidas.

das, beta-bloqueadores y del captopril. Los fármacos nefrotóxicos (figura 5) dañan al epitelio tubular interactuando con las membranas celulares o con los organelos intracelulares. La función de la membrana celular puede alterarse por una disminución en el transporte del ATP o por una peroxidación lipídica; puede iniciarse un daño inmunomediador subsecuente a una lesión en la membrana celular con una disfunción del nefrón y un descenso en la filtración glomerular, lo cual provoca una deficiencia renal aguda por la obstrucción tubular, vasoconstricción renal e inhibición de la permeabilidad glomerular, pudiendo dar paso a la azotemia, que sin embargo, no es evidente a menos de que 2/3 o 3/4 partes de los nefrones no sean funcionales<sup>(53)</sup>.

Las condiciones en las cuales la función renal depende de la síntesis de prostaglandina es en los casos de: insuficiencia cardíaca congestiva, ascitis con insuficiencia hepática, depresión del volumen de sal (por deshidratación, diarrea o restricción de sodio en la dieta), hemorragias, anestesia general, administración de diuréticos, diabetes mellitus, enfermedades renales (insuficiencia, obstrucción urinaria, glomerulonefropatías, síndrome nefrótico) o por un choque.

La toxicidad renal en el humano y la única reportada en perros es la insuficiencia renal aguda, sin embargo, para que se observen efectos adversos ocasionados por los antiinflamatorios no esteroideos, deberá existir alguna condición que disminuya el flujo sanguíneo renal. La administración de estos agentes tiene pocos efectos sobre el tratamiento del aporte sanguíneo renal y la fase de filtración glomerular<sup>(47)</sup>.

#### **h. INDICACIONES.**

El naproxeno sódico está indicado en procesos inflamatorios agudos (faringoamigdalitis, amigdalitis, otitis, bronquitis, entre otros) y generalmente se usa en tratamientos por períodos cortos no mayores de 10 días, en este caso sus principales acciones terapéuticas son antiinflamatorias, analgésicas, antipiréticas y antiexudativas. A diferencia, el naproxeno es utilizado en enfermedades inflamatorias crónicas que re-

quieren tratamientos por periodos prolongados y está indicado principalmente en enfermedades reumáticas (artritis reumatoide, osteoartritis, gota).

El naproxeno es un fármaco altamente útil para el tratamiento de la artritis reumatoide senil o juvenil, osteoartritis y espondilitis anquilosante. Por definición la artritis reumatoide es una enfermedad sistémica del tejido conectivo, de carácter inflamatorio, de etiología desconocida y de evolución crónica, que afecta primordialmente a las articulaciones, provocando frecuentemente invalidez.

La dosis habitual de naproxeno para artritis reumatoide, osteoartritis y espondilitis anquilosante es de 250 a 500 mg dos veces por día (figura 6), dosis que se ajusta según la respuesta clínica. Para la artritis juvenil en niños mayores de dos años se dan alrededor de 10 mg/kg por día en dosis divididas. Para los casos de gota aguda, la dosis inicial habitual es de 750 mg, seguida de 250 mg cada 8 hs hasta el cese o la moderación de las molestias. En los casos de dismenorrea primaria, bursitis y tendinitis aguda, con dolor leve o moderado las dosis iniciales son de 500 mg, seguida de 250 mg cada 6 a 8 hs. El naproxeno reduce la tumefacción articular, el dolor y la duración de la rigidez matutina. Además es eficaz para aliviar el dolor producido en lesiones de tejido óseo y blando, el dolor posparto, por cirugía ortopédica, por dismenorrea, dental y oftálmico. Se emplea también para el manejo de la gota aguda (se define como el trastorno del metabolismo de las proteínas, caracterizado por hiperuricemia crónica, con o sin manifestación clínica)<sup>(42,43)</sup>. Además, este fármaco posee una actividad analgésica, antipirética e inhibe la agregación plaquetaria en grados variables. Dentro de las primeras indicaciones en que se administra naproxeno, pueden observarse prodromos caracterizados por ataque insidioso al estado general y mioartralgias difusas, las molestias pueden iniciar en forma insidiosa o florida, abarcando una o más articulaciones con discretas o acentuadas repercusiones sistémicas. Los dolores poliarticulares franco, simétrico con flogosis y rigidez matutina, afecta pequeñas articulaciones de las manos, muñecas, hombros rodillas, tobillos, metatarsfalángicas, columna cervical, temporomandibula-

res, cricoaritenoides, entre otras. En las articulaciones comprometidas se observará dolor a la palpación y al movimiento, flogosis; pueden observarse deformaciones fusiformes, primordialmente en las manos y los dedos. Con esta enfermedad pueden presentarse manifestaciones extraarticulares o coexistencia con otras patologías: el síndrome de Sjögren, que se asocia a artritis reumatoide en casi un 30% y se caracteriza con sequedad de la boca, disminución de la producción de lágrimas, crecimiento paroi-deo, entre otras; en casos de artritis reumatoide de larga evolución, ocasionalmente se presenta amiliodosis renal secundaria con albuminuria persistente y, en algunas ocasiones, se le asocia con neumoconiosis (síndrome de Caplan) y con esplenomegalia e hiperesplenismo (síndrome de Felty).

Dentro de las bases terapéuticas generales, no hay tratamiento etiológico, pero existen medidas para el control sintomático, para modificar el curso del padecimiento de la artritis reumática (inductores de remisión como la cloroquina, penicilinas, inmunosupresores (azotioprina y ciclofosfamina), así como para mantener en óptimas condiciones posibles a las articulaciones afectadas y el estado general del paciente, finalmente una adecuación informativa y terapia de apoyo complementan el esquema terapéutico.

Medicamento	Vía de administración	Posología	Duración
Ácido acetilsalicílico	Oral	Menos de 1 g cada 8 hs (analgésico) 1 a 2 g cada 8 hs (antiinflamatorio)	Indefinida
Acetaminofén	Oral	300 a 600 mg cada 6 a 8 hs (analgésico)	Indefinida
	Rectal	300 mg cada 8 a 24 hs (analgésico y antiinflamatorio)	Indefinida
Índometacina	Oral	25 a 50 mg cada 8 hs (analgésico y antiinflamatorio)	Indefinida
	Rectal	100 mg cada 12 a 24 hs (analgésico)	Indefinida
Naproxeno	Oral	250 a 500 mg cada 12 hs (analgésico y antiinflamatorio)	Indefinida

FIGURA 6. Esquema terapéutico de medicamentos analgésicos antiinflamatorios.

### **i. CONTRAINDICACIONES.**

Está contraindicado en pacientes hipersensibles al medicamento y a la aspirina, debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de úlcera péptica. No deberá emplearse en pacientes con insuficiencia hepática o renal, ni durante el embarazo y la lactancia.

### **j. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.**

El naproxeno compete con los anticoagulantes orales (warfarina), hipoglucemiantes orales (sulfonilureas) e hidantoinas, por sus sitios de unión con las proteínas plasmáticas, dando como consecuencia una mayor concentración del fármaco libre. La aspirina aumenta la depuración del naproxeno por desplazamiento de su unión a las proteínas<sup>(42)</sup>. El naproxeno puede reducir los efectos diuréticos y natriuréticos de la furosemina, así como la de los tiazídicos, los antagonistas beta-adrenérgicos y los inhibidores de las enzimas convertidoras de angiotensina, efectos que resultan de la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas renales o vasculares<sup>(42)</sup>. La administración concomitante de parabenecid aumenta significativamente los niveles plasmáticos de naproxeno, así como su vida media. Asimismo, la administración de naproxeno sódico y metotrexato, se debe administrar bajo supervisión médica, ya que puede reducir la secreción tubular de metotrexano en animales, posiblemente incrementando su toxicidad.

### **k. EFECTOS SECUNDARIOS.**

El efecto secundario más común después de la administración oral del naproxeno es la úlcera gástrica o intestinal y en forma ocasional la necrosis hepática o renal en pacientes críticos.

Aunque la incidencia de efectos colaterales gastrointestinales y del sistema nervioso central es muy similar al de la indometacina, el naproxeno es mejor tolerado. Las complicaciones intestinales van desde una dispepsia relativamente leve, malestar gá-

trico y pirosis, hasta náuseas, vómitos y hemorragia gástrica. Sobre el SNC, produce somnolencia, cefaleas, mareos, sudoraciones y fatigas; reacciones menos comunes son prurito, comezón, ardor de la piel, entre otros problemas dermatológicos. Algunos casos de ictericia, deterioro de funciones renales, edema angioneurótico, trombocitopenia y agranulocitosis, han sido reportados.

Ocasionalmente se han presentado casos de urticaria, angioedema, dolor abdominal, diarrea, estomatitis ulcerativa, anemia aplásica y hemolítica, depresión, incapacidad para concentrarse, tinnitus, vértigo. Las siguientes reacciones adversas son raras pero se han reportado, reacción anafiláctica a las formulaciones del naproxeno y naproxeno sódico, meningitis aséptica, necrólisis epidérmica, hepatitis fatal, disminución auditiva, hematuria, hipercaliemia, glomerulonefritis, nefritis intersticial, necrosis papilar renal, síndrome nefrótico y falla renal, ulceración gastrointestinal péptica y no péptica, reacciones de fotosensibilidad que incluyen raros casos que en la piel se asemejan a la porfiria cutánea tardía o la epidennólisis bulosa, rash cutáneo, síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, estomatitis ulcerativa, vasculitis, trastornos visuales y convulsiones.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Las enfermedades crónico degenerativas ocasionadas por trastornos reumáticos primordialmente, se encuentran ubicadas dentro de los primeros diez motivos de mayor consulta médica, en donde a la mayoría de los casos se les prescriben los antiinflamatorios no esteroideos, ya que son los fármacos de primera elección para iniciar el tratamiento<sup>(19)</sup>.

Sin embargo, los efectos secundarios de estos fármacos y para nuestro estudio, los del naproxeno, no se hacen esperar, ocasionando frecuentemente que el paciente abandone el tratamiento médico.

Específicamente el presente estudio se enfocará al NAPROXENO, antiinflamatorio, analgésico, antipirético que es utilizado ampliamente en nuestro país (forma parte del Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud) y que ocupa regularmente uno de los primeros lugares en medicamentos dispensados en el hospital sede del estudio. Su importancia radica en que, al ser utilizado como fármaco de primera elección para enfermedades reumáticas (primera causa de incapacidad permanente en nuestro país) su consumo es por largos periodos y por lo tanto, sus efectos secundarios y los factores de riesgo asociados deben ser bien identificados y evaluados para informarlo a los pacientes y contribuir a minimizar su impacto. En otros países son conocidos y tipificados, pero es importante conocer su patrón de aparición y frecuencia de ocurrencia en nuestra población.

Los efectos secundarios considerados para el estudio son (reportados internacionalmente con frecuencia de ocurrencia del 3% al 9%): EFECTOS DERMATOLÓGICOS



(erupción cutánea leve o fugaz, sensación de ardor en la piel que provoca deseo de ras-carse), EFECTOS EN OÍDOS (campaneo o zumbido de oídos), EFECTOS EN RIÑÓN (retención de fluidos), EFECTOS EN SISTEMA RESPIRATORIO (falta de respiración: respiración agitada; estrechez de pecho y/o jadeante), EFECTOS EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (desvanecimiento o deslumbramiento, somnolencia, dolor de cabeza), EFECTOS GASTROINTESTINALES (calambre abdominal o estomacal, dolor o molestia, estreñimiento, ardor o indigestión, náuseas).

Los factores de riesgo a evaluar serán: sexo, edad, número de medicamentos administrados concurrentemente, tratamientos anteriores, ejercicio corporal esporádico, picante en alimentos, condimento en alimentos, consumo de alcohol, consumo de cigarros, malestar al ingerir alimentos, automedicación, ingestión de medicamentos con alimentos, vehículo utilizado, antecedente de uso regular del medicamento, alcoholismo activo y padecimientos concurrentes de otras enfermedades.

Debido a que en nuestro país aún no se cuenta con un sistema estructurado de farmacovigilancia establecido que determine la frecuencia o incidencia de efectos secundarios y qué factores de riesgo deben considerarse en el momento de prescribir un medicamento para minimizarlos, el presente estudio pretende identificar y evaluar diversos factores de riesgo (considerando las condiciones de la población nacional), que pueden aumentar o disminuir la probabilidad de aparición de los efectos secundarios de estos medicamentos.

### **III. OBJETIVOS**

**Evaluar los factores de riesgo asociados a la presencia de efectos secundarios por el uso de naproxeno en una muestra de población mexicana.**

**Establecer el patrón de aparición de efectos secundarios durante el tratamiento con naproxeno en nuestra población mexicana, y compararlo con fuentes reportadas internacionalmente.**

**Identificar y evaluar los factores de asociación en la aparición de efectos secundarios durante el tratamiento con naproxeno en una muestra de población mexicana.**

#### IV. HIPÓTESIS

Tomando en cuenta que la población mexicana presenta características particulares, tales como: genéticas, ambientales, hábitos, idiosincrásicas, entre otras, entonces se espera que los factores de riesgo (tales como sexo, edad, número de medicamentos administrados concurrentemente, tratamientos anteriores, ejercicio corporal esporádico, picante en alimentos, condimento en alimentos, consumo de alcohol, consumo de cigarrillos, malestar al ingerir alimentos, automedicación, ingestión de medicamentos con alimentos, vehículo utilizado, antecedente de uso regular del medicamento, alcoholismo activo y padecimientos concurrentes de otras enfermedades) asociados a la presencia de efectos secundarios durante el tratamiento con el AINE naproxeno, sean diferentes a las reportadas por otros países y se asocien entre sí.

## V. METODOLOGÍA

Se realizará un estudio epidemiológico de casos y control anidados con un tamaño de muestra de 384 pacientes, de acuerdo al siguiente procedimiento:

- ◊ Elaboración de un cuestionario que permitirá contar con la información relacionada a las condiciones generales de salud, hábitos y antecedentes de la población estudiada, los factores de riesgo considerados, así como los efectos secundarios reportados en las fuentes internacionales de referencia.
- ◊ Aplicación de un primer cuestionario a pacientes del Hospital Gral. del ISSSTE Gral. José Ma. Morelos y Pavón, que presentaban prescripción medicamentosa de naproxeno, tabletas de 250 mg vía oral.
- ◊ Revisión de expedientes clínicos de los pacientes, con la finalidad de obtener y conocer sus historiales clínicos (padecimientos, patologías, y datos generales que permitan descriptivamente conocer la población) y así, analizar los padecimientos, tratamientos y efectos adversos anteriores a la(s) nuevas medicaciones.
- ◊ Aplicación del segundo cuestionario 10 días después de la ingestión, a los pacientes seleccionados, con la finalidad de conocer los efectos secundarios presentados con la medicación y su asociación con los factores de riesgo presentes.
- ◊ Realización del análisis estadístico mediante el teorema de Bayes y  $\chi^2$ , empleando los cálculos matemáticos correspondientes por medio del programa EPIINFO 5.0.

## VARIABLES.

Cualitativas nominales: factores de riesgo y presencia o no de efectos secundarios.

Factores de riesgo asociados a evaluar: sexo, edad, número de medicamentos administrados concurrentemente, tratamientos anteriores, ejercicio corporal esporádico, picante en alimentos, condimento en alimentos, consumo de alcohol, consumo de cigarros, malestar al ingerir alimentos, automedicación, ingestión de medicamentos con alimentos, vehículo utilizado, antecedente de uso regular del medicamento, alcoholismo activo y padecimientos concurrentes de otras enfermedades.

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN.** Pacientes con prescripción de naproxeno y que aceptaron participar voluntariamente en el estudio en el periodo de marzo a mayo de 1995.

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.** Pacientes que no contestaron claramente o con falta de información el cuestionario. Pacientes que no contestaron el segundo cuestionario. Pacientes que decidieron abandonar el estudio. Pacientes que fallecieron durante el estudio.

## CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA:

$$n = \frac{Z^2 pq}{d^2}$$

n= Tamaño de muestra.

Z= Nivel de confianza (al 95%) = 1.96

p= Proporción del fenómeno (50%) = 0.5

q= 1 - p = 1 - 0.5 = 0.5

d= Coeficiente de confiabilidad por error estándar (5%) = 0.05

entonces:

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.5) (0.5)}{(0.05)^2} = 384.16$$

### MODELO ESTADÍSTICO:

Tabla de contingencia 2 x 2

		EFECTO SECUNDARIO		
		SI	NO	
FACTORES DE RIESGO	CASOS	a	b	a+b
	CONTROLES	c	d	c+d
		a+c	b+d	n

### RAZÓN DE PRODUCTOS CRUZADOS (RPC):

$$RPC = \frac{a d}{b c}$$

### CÁLCULO DE $\chi^2$ EXPERIMENTAL:

$$\chi^2 = \frac{n (ad - bc)^2}{(a+c)(b+d)(a+b)(c+d)}$$

comparar con  $\chi^2$  de tablas a un nivel de confianza de 95% = 3.841

## CRITERIO DE INFERENCIA ESTADISTICA:

Para el tratamiento estadístico de la información recolectada mediante los cuestionarios aplicados, y presentada en tablas de contingencia de 2x2, se utilizó inicialmente la Razón de Productos Cruzados (RPC), que es utilizada para evaluar la magnitud de la influencia de factores a los que estuvieron expuestos grupos actuales de afectados. Posteriormente se aplicó la Chi cuadrada de Mantel-Haenszel con un nivel de confianza de 95%, grados de libertad = 1, utilizada para evaluar la asociación entre dos variables cualitativas cuyas frecuencias se presentan en tablas tetracóricas; dentro de nuestro estudio se consideró un valor para la  $\chi^2$  de 3.84, valor límite para considerar una significancia estadística de acuerdo al número de grados de libertad.

En este estudio, los modelos estadísticos empleados para identificar asociación entre las variables fueron calculados con la ayuda del programa EPIINFO 5.0, que considera el tipo de diseño y el propósito del estudio (estudio transversal, que evalúa la asociación entre variables cualitativas, cuya frecuencia se presenta en tablas de contingencia de 2 x 2). En nuestro caso específico, para la interpretación y el análisis de los resultados obtenidos, se consideró más recomendable el análisis por la  $\chi^2$ .

Si el nivel de confianza es de 95%, el nivel de significancia ( $\alpha$ ) correspondiente es de 0.05, con un grado de libertad, el valor crítico reportado de tablas es de 3.84, por lo que para los valores que excedan el valor calculado en la  $\chi^2$ , se concluirá que con un riesgo de error del 5% existe asociación entre variables.

Entonces, el resultado numérico de  $\chi^2$  expresará qué tan diferente es la distribución de frecuencias entre variables cualitativas (distribución de frecuencias observadas con respecto a la distribución de frecuencias esperadas), para analizar si existe o no aso-

ciación entre las dos variables, es decir, si las frecuencias observadas resultan iguales a las frecuencias esperadas, la diferencia entre ellas será de cero y el valor de  $\chi^2$  también cero, en consecuencia, no existirá ninguna asociación alguna entre las frecuencias.

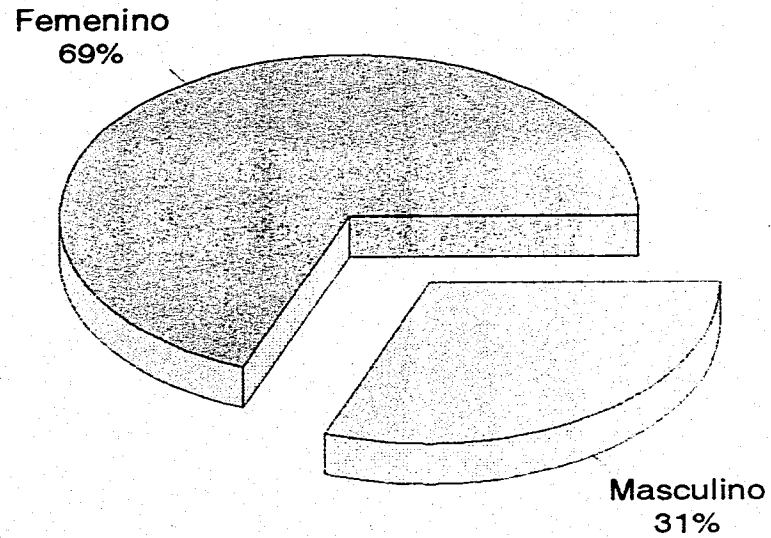
Cuando se reporten valores de cero o muy cercanos a éste, estadísticamente se concluirá que no existe asociación entre las dos variables estudiadas, en consecuencia, cuando se encuentren resultados muy lejanos a cero, se concluirá que estadísticamente existe asociación intensa entre las variables analizadas.

La razón de productos cruzados (RPC), evalúa la influencia de los factores que pudieron retrospectivamente haber influido en los actualmente afectados por una manifestación o padecimiento. Una vez estructurados en tablas tetracóricas, se procede a evaluar a aquellos factores a los que se puede haber expuesto el grupo de casos con mayor frecuencia que el grupo de controles, es decir, que de este análisis se busca evaluar la influencia de factores previos en una situación actual. Para que el resultado de la RPC sea estadísticamente representativo, se analizará qué tan diferentes, uno del otro, son los otros factores estudiados, resaltando entonces los factores más frecuentes de los no tan frecuentes. Es decir, entre factores de riesgo posibles se compararán los valores obtenidos de RPC y el que tenga el mayor valor implicará un mayor riesgo que los otros considerados.

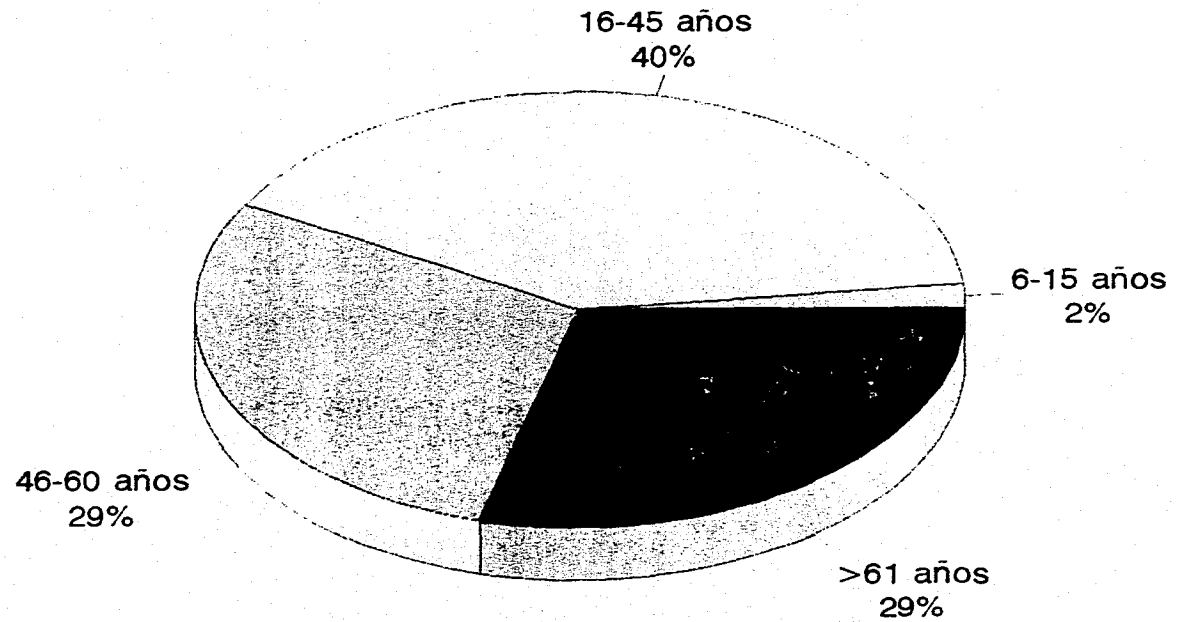
Sólo a criterio del analista se puede considerar el empleo de la RPC y/o de la  $\chi^2$ , ya que son las experiencias que se observan durante el desarrollo del estudio, las que dan al analista las herramientas necesarias para elegir cuál de los modelos o si ambos modelos se emplearán durante el análisis de resultados.



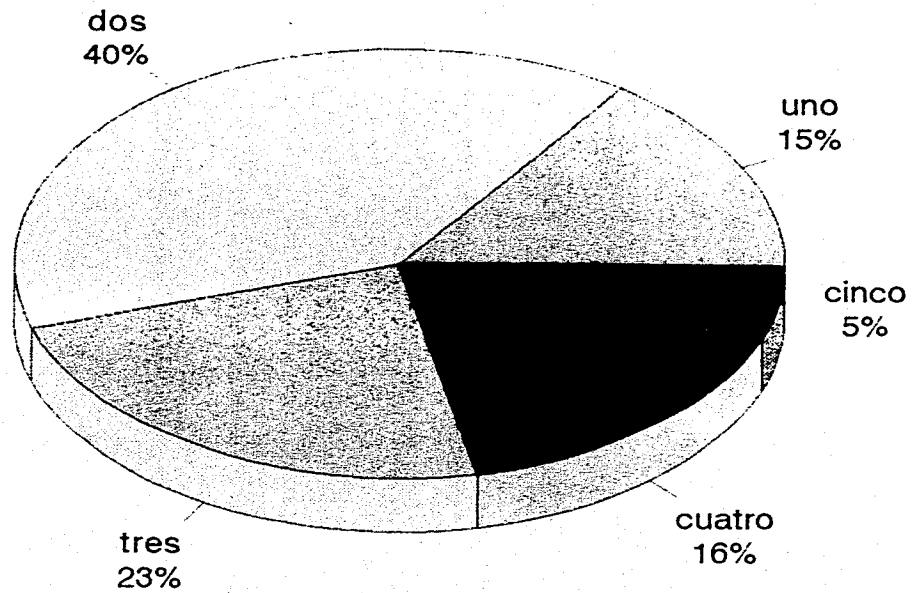
**GRAFICA 1. Distribución de frecuencias.  
Caracterización por sexo.**



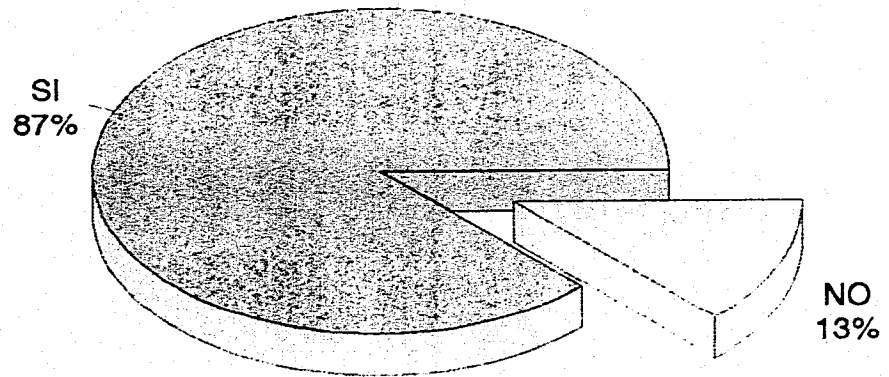
**GRAFICA 2. Distribución de frecuencias.  
Caracterización por edad.**



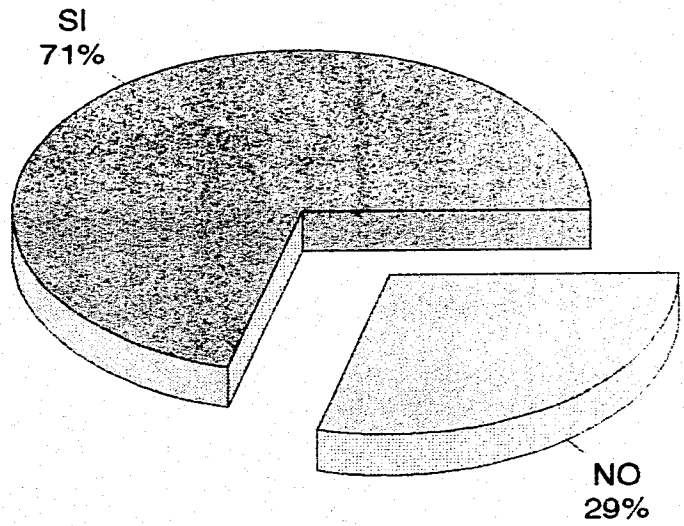
**GRAFICA 3. Distribución de frecuencias.  
Cantidad de medicamentos consumidos concurrentemente.**



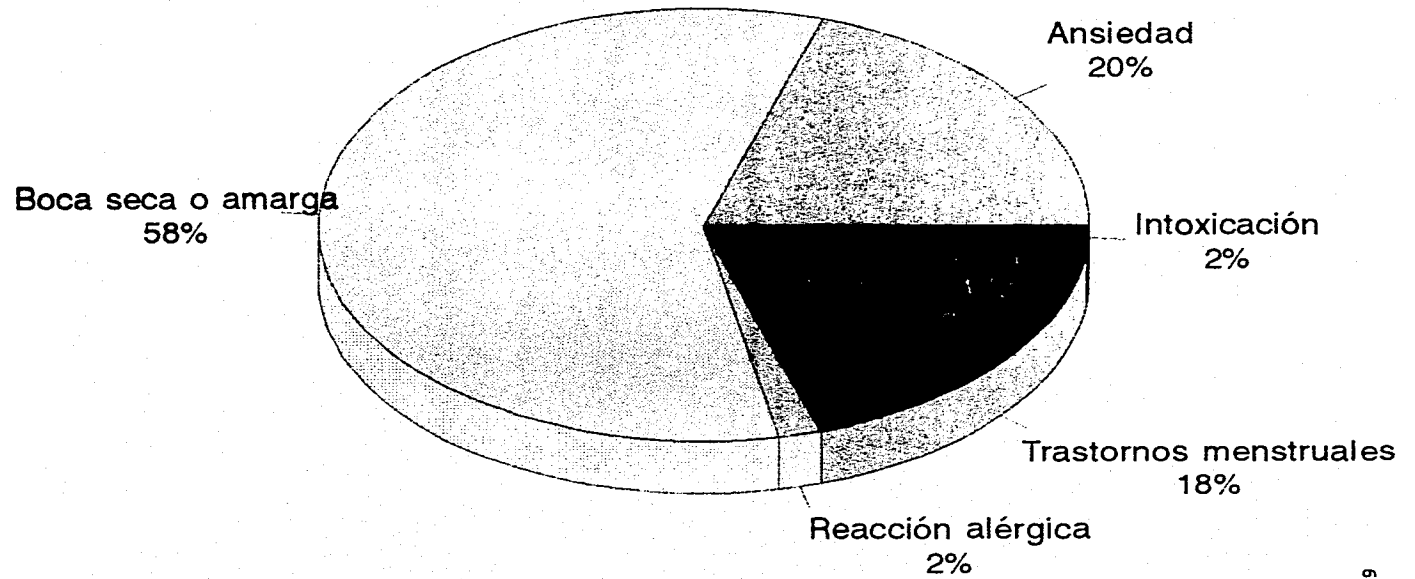
**GRAFICA 4. Distribución de frecuencias.  
Aparición de efectos secundarios.**



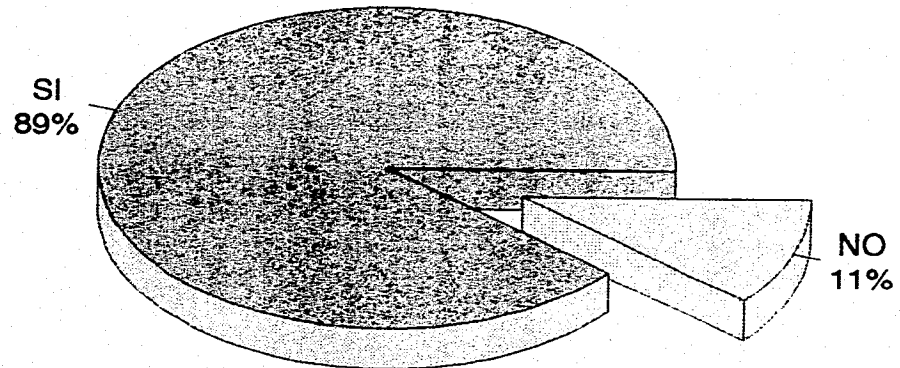
**GRAFICA 5. Distribución de frecuencias.  
Interrupción del tratamiento.**



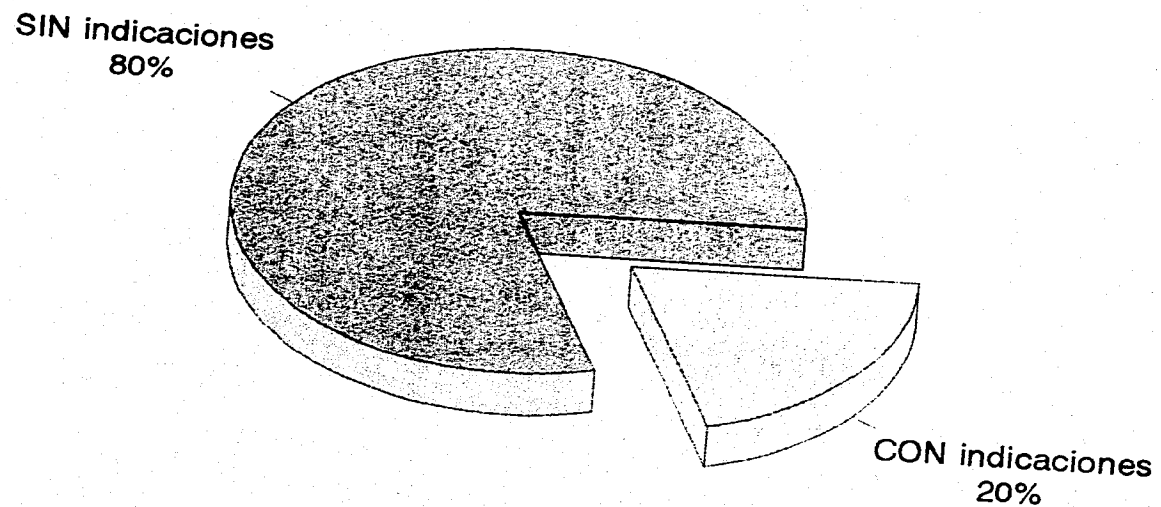
**GRAFICA 6. Distribución de frecuencias.  
Otros efectos secundarios reportados.**



**GRAFICA 7. Distribución de frecuencias.  
Antecedente de consumo previo de naproxeno.**



**GRAFICA 8. Distribución de frecuencias.  
Indicaciones médicas dadas al paciente.**





**CUADRO 1. Condiciones generales de salud, hábitos y antecedentes de la población estudiada (348 individuos).**

<b>FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CONSIDERADOS</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
Sexo (femenino)	240	69.0
Número de medicamentos consumidos concurrentemente (>1)	296	85.1
Ejercicio corporal (ESPORADICO)	200	57.5
Picante en alimentos (SI)	158	45.4
Condimento en alimentos (SI)	86	24.7
Consumo de alcohol (SI)	8	2.3
Consumo de cigarrros (SI)	18	5.2
Malestar al ingerir alimentos (SI)	120	34.5
Automedicación (SI)	248	71.3
Ingestión de medicamentos con alimentos (SI)	144	41.4
Agua como vehículo (SI)	196	56.3
Antecedente de uso regular del medicamento (SI)	270	77.6
Alcoholismo activo (SI)	0	0.0
Anemia (SI)	40	11.5
Asma (SI)	6	1.7
Broncoespasmos (SI)	150	43.1
Cardiopatías (SI)	48	13.8
Cirugías previas (SI)	260	74.7
Colitis ulcerosa (SI)	176	50.6
Diabetes mellitus (SI)	76	21.8
Edema (SI)	6	1.7
Enfermedades y desórdenes gastrointestinales (SI)	182	52.3
Hemofilia, hemorragias espontáneas, problemas de coagulación (SI)	38	10.9
Hepatopatías (SI)	22	6.3
Hipertensión (SI)	184	52.9
Inflamación de mucosas (SI)	45	12.9
Nefropatías (SI)	166	47.7
Tabaquismo (SI)	2	0.6
Úlcera péptica (SI)	24	6.9
Urticaria (SI)	8	2.3

**CUADRO 2. Frecuencia de presencia de efectos secundarios posteriores al uso de naproxeno.**

<b>EFFECTOS SECUNDARIOS PRESENTADOS</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
Erupción cutáneas leve y fugaz	18	5.2
Sensación de ardor en la piel que provoca deseo de rascarse	73	21.0
Campaneo o zumbido de oídos	90	25.9
Retención de fluidos	100	28.8
Falta de respiración; respiración agitada y/o jadeo	70	20.1
Desvanecimiento o deslumbramiento	44	12.6
Somnolencia	178	51.1
Dolor de cabeza	108	31.0
Molestia o incomodidad abdominal o estomacal	68	19.5
Estreñimiento	116	33.3
Ardor o indigestión	102	29.3
Náuseas	62	17.8

**CUADRO 3. Factores de riesgo que estadísticamente indicaron mayor asociación con efectos secundarios por el uso de naproxeno.**

<b>FACTORES DE RIESGO</b>	<b>RPC</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	<b>p</b>
Automedicación (SI)	9.25	47.60	>0.05
Broncoespasmos (SI)	2.90	8.53	>0.05
Cirugías previas (SI)	7.12	39.21	>0.05
Colitis ulcerosa (SI)	2.44	7.09	>0.05
Diabetes mellitus (SI)	3.10	4.80	>0.05
Edad (de 16 a 45 años)	0.51	4.48	>0.05
Enfermedades y desórdenes gastrointestinales (SI)	2.11	5.13	>0.05
Inflamación de mucosas (SI)	Indefinido	7.48	>0.05
Hemofilia, hemorragias espontáneas, problemas de coagulación (SI)	Indefinido	6.17	>0.05
Malestar al ingerir alimentos (SI)	3.80	9.69	>0.05
Número de medicamentos consumidos concurrentemente (>1)	7.08	36.89	>0.05
Número de medicamentos consumidos concurrentemente = 1	0.24	17.42	>0.05
Número de medicamentos consumidos concurrentemente = 4	4.54	4.97	>0.05
Nefropatías (SI)	24.60	37.60	>0.05
Tabaquismo (SI)	0.00	13.90	>0.05
Agua como vehículo (SI)	0.44	5.51	>0.05

## VII. ANÁLISIS DE RESULTADOS

El total de muestra analizada en este estudio fue de 348 pacientes ambulatorios del Hospital General Gral. José María Morelos y Pavón del ISSSTE con prescripción de naproxeno (tabletas), durante el primer semestre de 1995. El tamaño de muestra calculado fue de 384 y se tuvo en el primer cuestionario, pero de acuerdo a los criterios de exclusión, el número final fue de 348 pacientes.

El propósito del estudio fue evaluar la frecuencia y el grado de asociación entre las variables: factores de riesgo asociados con la administración de naproxeno y los efectos secundarios informados por los pacientes.

Inicialmente se aplicó estadística descriptiva para conocer a nuestra muestra y saber si su heterogeneidad permitiría considerarla representativa de la población. De la caracterización por sexos (gráfica 1) se observa que la mayor parte de nuestra muestra analizada fueron pacientes del sexo femenino, con un 69% del total, el 31% restante lo integraron personas del sexo masculino que posiblemente no acudan al servicio médico por sus diversas ocupaciones o por el horario en general en que se efectuó el estudio (de 9 a 13 horas aproximadamente). Con respecto a la caracterización por grupos etáreos (gráfica 2), se observó que el 40% de la muestra estudiada fueron personas entre los 16 y los 45 años consideradas adultos jóvenes activamente productivas y categóricamente sanos. Un 29% resultaron ser adultos maduros y un 29% más de la población fueron personas seniles. El restante 2% correspondió a personas con edades menores a los 15 años. En la gráfica 3 se observa que aproximadamente el 85% de la muestra analizada consumieron más de un medicamento, en otras palabras, tomaron el naproxeno combinado con algún otro medicamento, lo cual es importante considerarlo por las posibles consecuencias de esto. Con respecto a la aparición de efectos secundarios (gráfica 4) solo el 13% de la población estudiada fueron personas a las que el naproxeno no causó

ningún efecto, por lo que el grueso de los casos son personas con aparición de cuando menos algún tipo de efecto secundario. En la gráfica 5, se observa que el 71% de las personas estudiadas presentaron interrupción de su tratamiento con naproxeno, observándose como posibles causas el haber manifestado una o más molestias posiblemente asociadas con su tratamiento. En la gráfica 6 se reportan otros efectos secundarios, no considerados inicialmente en este estudio; de mayor a menor frecuencia se manifiestan: boca amarga todo el tiempo, alteraciones nerviosas, trastornos menstruales y minoritariamente, intoxicación y reacciones alérgicas. En la gráfica 7 se puede observar el amplio uso del naproxeno, tanto que el consumo previo reportado por los pacientes fue muy alto (89%). Finalmente, en la gráfica 8 se marca un factor particularmente interesante acerca del desconocimiento de medidas posológicas y de la importancia de respetar dosis y horarios por parte de los pacientes.

Concluyentemente a la presentación de gráficos, se aprecia claramente que desde la forma, tipo e indicaciones médicas dadas, son indicativos claros de la necesidad de desarrollar y mantener sistemas de farmacovigilancia activos, capaces de minimizar cifras tan reveladoras por el uso de tan solo un medicamento de amplia utilización, lo que comprueba que los tratamientos terapéuticos para el manejo de enfermedades reumatoideas son utilizadas por tiempos prolongados, por lo que es común que el paciente abandone el tratamiento por la eventual presencia de efectos no deseados.

Con profesionalismo no solo se debe saber el porqué del riesgo de desarrollar una RAM, es mayor en ciertos pacientes que en otros, sino que se debe ser capaz de detectar a aquellos con riesgo elevado.

Para el tratamiento estadístico de la información recolectada mediante los cuestionarios aplicados, se utilizó inicialmente la Razón de Productos Cruzados (RPC), que es utilizada para evaluar la magnitud de la influencia de factores a los que estuvieron expuestos grupos actuales de afectados. Posteriormente se aplicó la Chi cuadrada de Mantel-Haenszel con un nivel de confianza de 95%, grados de libertad = 1, utilizada para

evaluar la asociación entre dos variables cualitativas cuyas frecuencias se presentan en tablas de contingencia de 2x2. Dentro de nuestro estudio una vez obtenidos, sólo se empleó  $\chi^2$  para el análisis de resultados, considerando un valor para la  $\chi^2$  de tablas de 3.84, valor límite para considerar una significancia estadística de acuerdo al número de grados de libertad.

Cabe hacer notar que el número mínimo de pacientes necesarios para la detección de reacciones adversas con incidencia mayor o igual al 1% es de 300 (con un 95% de probabilidad).

Se presentan en el Cuadro I las frecuencias correspondientes a las condiciones generales de salud, hábitos y antecedentes de la muestra estudiada, misma que se consideró representativa de la población. De estas frecuencias es importante resaltar, que el 85.1% de la población analizada consumió más de un medicamento, lo cual se debe considerar por las posibles interacciones y sus posibles efectos adversos; que el 77.6% ha consumido previamente el naproxeno lo cual pudo causar sensibilización al mismo (reacciones alérgicas o pseudoalérgicas en piel); que el 74.7% ha tenido cirugías previas, y probablemente durante su recuperación han consumido uno o varios AINEs (sensibilización); que el 71.3% de la población se automedica, lo cual conlleva a graves problemas de salud pública por el uso no racional de los medicamentos; que el 69.0% de la población estudiada fue del sexo femenino, debido probablemente a las diferentes anatómicas y fisiológicas que predisponen a ciertos padecimientos; que el 57.5% de la población no realiza ejercicio corporal de manera regular, lo cual predispone a diversas afecciones sobre todo a nivel cardiovascular y respiratorio, entre otras; que el 56.3% de los individuos en estudio consumen sus medicamentos con agua, por lo que no existe un "efecto dilución" o efecto antiácido para evitar daños a la mucosa al ingerir medicamentos con características agresivas para el tracto gastrointestinal; que el 52.9% de la población padece de hipertensión arterial, lo cual puede enmascarar el campaneo o zumbido de oídos, el dolor de cabeza y/o el desvanecimiento por ser sín-

tomas de la misma afección; que el 52.3% de la muestra padecen problemas gastrointestinales, lo cual puede provocar problemas en la absorción de alimentos y medicamentos, además de ser sensible a medicamentos ácidos o básicos, lo cual también podría enmascarar los efectos secundarios gastrointestinales (molestia, estreñimiento, ardor, náuseas); que el 50.6% de la población estudiada padece colitis ulcerosa, que se relaciona muy cercanamente con el punto anterior. Los otros factores de riesgo están indicados en el cuadro 1 pero no rebasaron el 50% de la población analizada, sin embargo, es importante tenerlos en cuenta.

Asimismo, en el Cuadro 2 se pueden analizar las frecuencias correspondientes a las condiciones generales ante la presencia de efectos secundarios que estadísticamente son relevantes dentro del estudio. Se debe considerar que no sólo pueden ser efectos secundarios imputables a la ingestión de naproxeno, sino que las condiciones generales de salud, hábitos y antecedentes comentados pueden influir para su presencia. Por ejemplo, de los efectos secundarios considerados inicialmente el 51.1% de la población que tomó naproxeno presentó somnolencia pudiendo relacionarse con el escaso ejercicio corporal; el 33.3% presentó estreñimiento posiblemente relacionado con los desórdenes gastrointestinales; el 31.0% reportó dolor de cabeza que podría relacionarse con hipertensión; el 29.3% presentó ardor o indigestión relacionado íntimamente con desórdenes gastrointestinales y colitis ulcerosa; el 28.8% presentó retención de fluidos que se podría relacionar con el esporádico ejercicio corporal e hipertensión (con daño renal); asimismo, el 25.9% presentó campaneos o zumbidos de oídos, que puede relacionarse con hipertensión; el 21.0% presentó comezón, relacionado posiblemente a una sensibilización al naproxeno por su consumo continuo por automedicación o por cirugías previas, así como a tomarlo únicamente con agua (alta concentración plasmática rápidamente); el 20.1% presentó problemas respiratorios posiblemente relacionados con falta de ejercicio corporal; el 19.5% presentó molestias abdominales relacionadas probablemente con desórdenes gastrointestinales previos al igual que las náuseas con

una frecuencia de 17.8%, el 12.6% presentó desvanecimiento relacionado posiblemente con hipertensión y finalmente, el 5.2% de la población estudiada presentó erupciones cutáneas que se podrían relacionar con una sensibilización al naproxeno por su consumo continuo por automedicación o por cirugías previas, así como a tomarlo únicamente con agua. Deben también hacerse consideraciones generales acerca del sexo femenino y sus implicaciones anatómicas y fisiológicas en estos efectos, así como las posibles interacciones por el uso de más de un medicamento a la vez. De esta información se puede conocer el perfil y grado de impacto que tienen estos efectos en cuanto a salud pública, costos de atención sanitaria, insumos para la salud y tiempo laboral.

Así en el cuadro 3 se presentan y analizan los factores de riesgo asociados a la administración de naproxeno que estadísticamente (en función de  $\chi^2$ ) indicaron mayor asociación con efectos secundarios antes descritos, así entonces se evaluó que el tomar naproxeno con agua como vehículo incrementa la probabilidad de presentar un efecto secundario, por lo que se prevé que el tomar este medicamento con leche y hasta con antiácidos resulta un factor protector para el paciente, aunque se ve disminuida la velocidad de absorción del naproxeno, no se altera la cantidad absorbida del mismo; del mismo modo se prevé que el tomar naproxeno con agua y considerando que la mayor parte de nuestra población ingirió más de un medicamento durante el estudio, y que (ligeramente más del 50%) previamente presentó problemas gastrointestinales, colitis o presenta malestares al comer, éstos, resultaron ser factores que predisponen al paciente a presentar un efecto secundario con el uso del naproxeno, como ardor o indigestión, náuseas, molestias estomacales o estreñimiento primeramente hasta llevarlo a desarrollar somnolencia o dolores de cabeza.

Asimismo se observó una estrecha relación entre los padecimientos concurrentes y el número de medicamentos administrados, por un posible aumento o disminución de los diferentes efectos idiosincrásicos-terapéuticos al tomar simultáneamente medicamentos que al igual que el naproxeno compiten por la fijación a proteínas plasmáticas; por ejemplo, al

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA



analizar la administración simultánea del naproxeno con la aspirina (ácido acetilsalicílico) al ser los dos medicamentos AINE's con el mismo efecto terapéutico, aumenta la posibilidad de desarrollar alguna toxicidad por acumulación de la fracción libre no fijada, así entonces, la asociación que presenta un efecto secundario esperado con alguno(s) de los parámetros antes analizados, para algunos casos es evidente, mientras que para otros, pone de manifiesto que contamos con una población enferma y con malos hábitos, que al interrelacionar con un medicamento (que en otros países ha descrito perfiles considerables de toxicidad) que en el 75% de los casos lo emplean por prescripción médica o no, para todo tipo de dolor, molestia o padecimiento (de donde el 71% no llega ni a la mitad del tratamiento corto de 5 días), son factores que posiblemente dejen cierta sensibilidad al medicamento en el paciente que indistintamente lo consume. Sólo para el 25% restante de ésta población, es administrado para padecimientos reumáticos o inflamatorios crónicos, de los cuales: sus malos hábitos alimenticios, su baja tendencia a realizar ejercicios físicos, alta automedicación e incluso la forma en que acostumbran o es recomendado el tomar un medicamento, dan como resultado, cifras considerables que confirman una población sin información del medicamento desde un punto de vista profesional, individual hasta institucional.

El 29% de nuestra población fueron pacientes geriátricos o adultos maduros, con un consumo de 3 a 6 medicamentos por tratamiento entre consulta y consulta (de 10 a 15 días); así mismo en el 80% de la población estudiada, el profesional responsable de medicarlos no proporcionó ninguna información descriptiva ni del tipo de medicamento ni de la forma correcta en que debería administrarse, es en ésta población en la que por su misma edad (y en algunos casos por sus diferentes estados patológicos) son en los que con una disminución en el tiempo de evacuación intestinal (probablemente por un mayor pH estomacal), con un mayor tiempo de retención del medicamento en el estómago e intestino y, en la mayor parte de ellos alimentación precaria, son en los que de acuerdo al estudio presentaron mayores problemas gastrointestinales, describiendo una elevada tendencia o

asociación a presentar un efecto secundario por el uso de naproxeno. De acuerdo a los resultados obtenidos, personas de entre los 16 y los 45 años (adultos jóvenes), presentaron una elevada predisposición que independientemente a lo antes mencionado, son personas a las que se espera sean sanas, y en las que posiblemente los malos hábitos y el stress, entre los factores inherentes a los presentados por vivir en una gran ciudad, ponen de manifiesto problemas no propios a la edad cronológica de cada persona.

Al analizar la tendencia que presentan los pacientes a la automedicación, se observó que desde un dolor de cabeza hasta el haber superado una cirugía con el uso de naproxeno, son antecedentes que predisponen al paciente a desarrollar algún tipo de efecto secundario, alergia o intoxicación, que aunque con índices menores, no exentan al paciente de desarrollarlas, ésto sin dejar de considerar algunos de las situaciones antes analizadas, pueden en ciertos momentos complicar el estado de salud del paciente e incluso conducirlo a la muerte.

Intoxicaciones medicamentosas con naproxeno se ven favorecidas al interrelacionarlas con padecimientos o lesiones en hígado y riñón, estos padecimientos generalmente el paciente sabe que los padece, pero que desfavorablemente para su salud, no sabe lo que le sucederá al ingerir medicamentos que se excretan por estas vías; de los resultados de las evaluaciones, se encontró (cuadro 1) que el 47.7% del total de la población con más de 46 años, describió tener problemas con nefropatías, de ésto, posiblemente haya alguna asociación significativa con el presentar dolores de cabeza (el 31%) concurrentes y retención de líquidos (aproximadamente el 29%), manifestados como inflamación de pies y manos primordialmente, de lo anterior, es importante hacer notar que si de antemano el naproxeno presenta cierto grado de predisposición en el paciente a desarrollar reacciones secundarias, éstas se verán favorecidas si el responsable de la salud olvida considerar en el historial clínico del paciente que presenta nefropatías. Por lo tanto, se justifica notablemente el hecho que el responsable de la salud no deberá dejar de considerar el historial clínico del paciente antes de medicarlo y que efectivamente, el naproxeno describe

efectos secundarios que se ven favorecidos por ciertas patologías, analizando las nefropatías como estados patológicos que tiende a la complicación con el uso de naproxeno. se observó que es acompañante de varias alteraciones que describen en conjunto anormalidades como proteinuria, hipoproteinemia, hiperlipidemia, edema e hipertensión arterial, clínicamente las infecciones de las vías urinarias o síndromes nefróticos debidos a la sintomatología propia del riñón y ureter provocan dolor, fiebre, náusea, vómito, diarrea o estreñimiento, estos padecimientos propios del estado patológico son de considerarse asociados a los medicamentos administrados para aliviar la enfermedad, por lo que se concluye dentro del estudio que las personas con padecimientos nefróticos tienen una alta predisposición a presentar o incrementar un efecto secundario por el uso de naproxeno.

Asimismo dentro del estudio, quienes padecen diabetes mellitus de cualquier tipo, son pacientes que tienden a presentar complicaciones si se les administran glucocorticoides, diuréticos, líquidos para hemodiálisis, además de presentar stress, insuficiencias renales o cardíacas, hipertensión y para nuestro estudio, en pacientes con hemorragias gastrointestinales son factores agudizan la presencia de efectos secundarios con naproxeno; de acuerdo a lo presentado para su posterior análisis en los cuadros 8 y 9 (de RECOMENDACIONES), donde se presenta la tabla de resultados asociados a cada efecto secundario con los diferentes factores de riesgo, se prevéé estan mejor ejemplificados.

Analizando al tabaquismo como factor predisponente, se observó que guarda estrecha relación con diversos padecimientos respiratorios y cardiovasculares, entre otros; al evaluar los factores de riesgo que estadísticamente están asociados con algun efecto secundario por el uso de naproxeno, se encontró que el consumo regular de varios medicamentos, el desarrollo de otros padecimientos o patologías, la edad, el no realizar actividad física regularmente, aparentemente, reportaron entre las variables antes analizadas, estadísticamente no ser factores sospechosos que predispongan al paciente a presentar efectos secundarios por el uso de naproxeno (con un RPC igual a cero), pero que al obtener valores elevados de

$\chi^2$  (13.90), indica que existe una elevada probabilidad o asociación, de que el paciente que fuma esté predispuesto a desarrollar algún efecto secundario.

Al igual que en el caso anterior, los pacientes con el padecimiento de inflamación, malformación o erupciones en mucosas y el presentar hemofilia (problemas de coagulación), son factores que estadísticamente por el uso de la RPC, aparentemente no reportan asociación por el uso de naproxeno, pero que al contrastarlos por la razón de la  $\chi^2$ , manifiestan una elevada probabilidad de que el paciente esté predispuesto a desarrollar algún efecto adverso por el uso de naproxeno: por lo que se prevé, que existen factores que elevan la probabilidad del paciente a desarrollar en un futuro, efectos secundarios por el uso concurrente, con indicación médica o no del naproxeno.

Después de una revisión de información al respecto se comprobó que los principales efectos secundarios considerados en este estudio (con una frecuencia de ocurrencia reportada en la literatura del 3 al 9%) coinciden con los reportados internacionalmente, a excepción de la presencia de "boca seca o amarga" (con una frecuencia de ocurrencia reportada en la literatura del 1 al 3%), ansiedad (frecuencia de ocurrencia reportada internacionalmente menor al 1%) y trastornos menstruales (frecuencia de ocurrencia desconocida, pero efecto reportado en varias fuentes) tuvieron una frecuencia relativamente alta en la población estudiada. Con respecto a la evaluación de factores de riesgo realizados en el país, no se localizaron estudios equivalentes por lo cual no se puede contrastar con otras referencias, sin embargo, coinciden con los estados patológicos en que no se puede administrar el naproxeno o contraindicaciones especificadas internacionalmente y se considera muy importante tomarlos en cuenta por la alta significancia estadística encontrada.

De esta forma, el presente estudio complementa la información encontrada al considerar y comprobar en nuestra población efectos secundarios tipificados previamente en otros países.

Así entonces, es importante resaltar la importancia en la continuación de estudios de este tipo en nuestro país, dado que aún no está establecido un sistema de detección y reporte de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos de forma que las observaciones aisladas hechas en la clínica no se pierdan y se realicen estudios que enriquezcan el acervo nacional al respecto, dadas las diferencias socioeconómicas, raciales y nutricionales.

## VIII. CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos se concluye que:

Se determinó la frecuencia de aparición de efectos secundarios en la muestra de población estudiada, mostrando que el 89% del total presentaron cuando menos un efecto secundario. Asimismo, se determinaron los factores de riesgo con mayor asociación.

Se encontró que el patrón de aparición de efectos secundarios coincidió con el reportado internacionalmente, ya que los encontrados con mayor frecuencia son iguales a los reportados en la literatura consultada, encontrándose además alta frecuencia con boca seca (58%), ansiedad (20%), trastornos menstruales (18%), intoxicación y reacciones alérgicas (2%).

Existen diferencias de hábitos, alimentación, genéticas, fisiológicas y/o idiosincrásicas con respecto a las existentes en otros países, pero que no resultan en grandes diferencias en la presencia y frecuencia de efectos secundarios por el uso de naproxeno.

Se confirma que el profesional de la salud no debería prescribir un medicamento sin antes haber analizado minuciosamente el historial clínico del paciente.

Para pacientes mexicanos, al igual que los de otros países, se confirma que está contraindicado el naproxeno cuando presentan problemas o desórdenes gastrointestinales, insuficiencia renal o hepática.

Se confirma que cuando el paciente presente más de una patología mayor o crónica (reumatismo, diabetes mellitus, hipertensión, asma, entre otros), la administración del naproxeno necesariamente debe hacerse bajo la supervisión cercana del profesional de la salud, ya que la relación de causalidad es más de sospecharse en estos casos, mientras que en padecimientos menores como sedentarismo y falta de ejercicio, stress, tabaquismo, ingerir condimentos o chile durante el tratamiento, reportan que la relación de causalidad es más de discutirse, y en algunas ocasiones, deben analizarse como simple asociación o probabilidad de desarrollar el efecto secundario, y en algunas ocasiones, pueden (a criterio) llegar a no ser considerados.

Asimismo se debe puntualizar que la presencia de un factor de riesgo no necesariamente favorecerá la presencia o severidad de algún efecto secundario, ni que algunos individuos carentes de él estén libres de poder desarrollar el padecimiento.

A mayor número de factores de riesgo presentes, mayor será la probabilidad de presentar algún efecto secundario. Así la presencia de un factor de riesgo mayor, puede incrementar la posibilidad de presentar algún efecto secundario, y la asociación de varios de ellos de igual forma puede llegar a incrementarlo (efecto sinérgico).

No se describieron diferencias significativas a las reportadas por otros países, la diferencia en ocasiones la marca el deseo de investigar y poder ofrecer al paciente la oportunidad de preservar la salud, con plena conciencia de lo que esto implica: la relación Riesgo/Beneficio, ya que satisfactoriamente se estableció el patrón de apariciones de reacciones secundarias y la evaluación de la frecuencia de aparición, durante el tratamiento con naproxeno en una población mexicana.

Si bien es cierto que detrás de los profesionales de la salud, no sólo se comparte el interés de en lo posible, preservar la salud del paciente, sino que de igual manera se suma la responsabilidad de medicarlo; el ofrecer al paciente la confianza de que lo que se le está administrando, cuenta con el respaldo, la seguridad y la eficacia de ser un medicamento que independientemente de idiosincrasias, no le traerá mayores problemas de salud.

Por lo que se concluye que:

**Se debe prolongar la vida  
y no hacer que la vida parezca más larga.**



## IX. SUGERENCIAS

Concientizar al profesional de la salud de la necesidad de abordar con mentalidad epidemiológica el análisis del uso racional de medicamentos y de la necesidad de conocer los conceptos y métodos básicos de la epidemiología, con el fin de detectar, evaluar, comunicar y participar en el DISEÑO DE ESTUDIOS SOBRE MEDICAMENTOS.

Estimular a los profesionales de la salud a la detección, comunicación, valoración y prevención de las reacciones adversas a los medicamentos.

Reconocer la importancia de la selección de medicamentos como base necesaria en la promoción del uso racional de fármacos, así como de la importancia de la evaluación y seguimiento de dicho proceso con continuidad.

Analizar y comprender las causas que pueden originar el malgasto de los medicamentos del Sector Salud y cómo reducirlo. Ajustando una prescripción a la política terapéutica del hospital, con la finalidad de obtener una terapéutica acorde con los conocimientos actuales y una buena calidad asistencial del profesional de la salud o del hospital.

Resulta importante que el profesional de la salud transmita la importancia de considerar la farmacocinética clínica como un instrumento más e integrado en todo el proceso asistencial de mantener una actitud de cooperación con todos los profesionales sanitarios implicados, manteniendo una actitud crítica durante todo el proceso, a fin de garantizar la calidad de la interpretación farmacocinética.

Estimular al profesional de la salud, para que conozca las necesidades reales existentes en educación sobre medicamentos de acuerdo a su ámbito de desarrollo profesional.

Conocer y desarrollar la importancia de saber dialogar con el paciente acerca de la medicación que recibe.

El profesional de la salud, deberá conocer y entender el concepto de selección de medicamentos como un proceso continuo, multidisciplinario y participativo con el que se pretende asegurar la disponibilidad racional de los medicamentos.

Siempre que se administre uno o más medicamentos, se deberá realizar bajo la premisa de haber analizado el historial clínico del paciente.

Se propone realizar estudios comparativos con los diferentes analgésicos y antiinflamatorios, con el propósito de identificar Riesgos y Beneficios, no sólo para el paciente sino también para el Sector Salud, como responsable del diagnóstico, dosificación, consumo y distribución medicamentosa en el país.

Se sugiere realizar estudios posteriores considerando los hallazgos encontrados en este estudio con respecto a cada efecto secundario y sus principales factores de riesgo asociados, a continuación se presentan en los cuadros del 4 al 9 en forma individual para mayor claridad.

**CUADRO 4. Factores de riesgo que estadísticamente indicaron mayor asociación con efectos secundarios dermatológicos por el uso de naproxeno.**

FACTORES DE RIESGO	RPC	$\chi^2$	p
<b>ERUPCION CUTANEA LEVE Y FUGAZ</b>			
Enfermedades y desórdenes gastrointestinales (si, no)	7.90	5.09	>0.05
Hipertensión (si, no)	7.71	4.94	>0.05
Hepatopatías (si, no)	4.95	4.05	>0.05
<b>SENSACION DE ARDOR QUE PROVOCA DESEO DE RASCARSE</b>			
Ingestión de medicamentos con alimentos (si, no)	14.70	32.50	>0.05
Condimento en alimentos (si, no)	6.54	22.55	>0.05
Enfermedades y desórdenes gastrointestinales (si, no)	3.89	9.54	>0.05
Hepatopatías (si, no)	4.39	6.13	>0.05
Antecedente de uso regular del medicamento (si, no)	5.06	5.53	>0.05

**CUADRO 5. Factores de riesgo que estadísticamente indicaron mayor asociación con efectos secundarios en oídos por el uso de naproxeno.**

FACTORES DE RIESGO	RPC	$\chi^2$	p
<b>CAMPANEO O ZUMBIDO</b>			
Ejercicio corporal (esporádico, frecuente)	12.16	28.10	>0.05
Enfermedades y desórdenes gastrointestinales (si, no)	3.90	13.16	>0.05
Hipertensión (si, no)	3.26	10.20	>0.05
Hepatopatías (si, no)	5.76	8.74	>0.05
Cardiopatías (si, no)	3.55	8.46	>0.05
Ingestión de medicamentos con alimentos (si, no)	0.36	7.18	>0.05
Anemia (si, no)	3.40	6.87	>0.05
Picante en alimentos (si, no)	0.44	5.00	>0.05

**CUADRO 6. Factores de riesgo que estadísticamente indicaron mayor asociación con efectos secundarios en riñones por el uso de naproxeno.**

<b>FACTORES DE RIESGO</b>	<b>RPC</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	<b>p</b>
<b>RETENCION DE FLUIDOS</b>			
Ejercicio corporal (esporádico, frecuente)	7.03	24.61	>0.05
Antecedente de uso regular del medicamento (si, no)	---	22.62	>0.05
Hipertensión (si, no)	4.27	16.70	>0.05
Enfermedades y desórdenes gastrointestinales (si, no)	3.87	14.88	>0.05
Nefropatías (si, no)	3.50	13.60	>0.05
Hepatopatías (si, no)	6.78	9.54	>0.05
Hemofilia (si, no)	3.58	7.19	>0.05
Sexo (femenino, masculino)	2.55	5.73	>0.05
Colitis (si, no)	2.08	4.81	>0.05

\* Frecuencia de 100%

**CUADRO 7. Factores de riesgo que estadísticamente indicaron mayor asociación con efectos secundarios en sistema respiratorio por el uso de naproxeno.**

<b>FACTORES DE RIESGO</b>	<b>RPC</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	<b>p</b>
<b>FALTA DE RESPIRACION; RESPIRACION AGITADA; ESTRECHEZ DE PECHO Y/O JADEO</b>			
Ejercicio corporal (esporádico, frecuente)	8.62	19.34	>0.05
Antecedente de uso regular del medicamento (si, no)	13.82	10.50	>0.05
Enfermedades y desórdenes gastrointestinales (si, no)	3.08	8.05	>0.05
Cardiopatías (si, no)	3.25	6.92	>0.05
Hepatopatías (si, no)	3.41	4.10	>0.05

**CUADRO 8. Factores de riesgo que estadísticamente indicaron mayor asociación con efectos secundarios en sistema nervioso central por el uso de naproxeno.**

<b>FACTORES DE RIESGO</b>	<b>RPC</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	<b>p</b>
<b>DESVANECIMIENTO O DESLUMBRAMIENTO</b>			
Enfermedades y desórdenes gastrointestinales (si, no)	4.87	8.80	>0.05
Antecedente de uso regular del medicamento (si, no)	---	7.28	>0.05
Anemia (si, no)	3.70	6.16	>0.05
Diabetes mellitus (si, no)	2.94	5.37	>0.05
<b>SOMNOLENCIA</b>			
Ejercicio corporal (esporádico, frecuente)	17.14	63.88	>0.05
Ingestión de medicamentos con alimentos (si, no)	16.03	55.42	>0.05
Antecedente de uso regular del medicamento (si, no)	24.82	43.44	>0.05
Enfermedades y desórdenes gastrointestinales (si, no)	3.41	15.29	>0.05
Sexo (femenino/masculino)	3.45	13.49	>0.05
Hepatopatías (si, no)	9.40	6.43	>0.05
<b>DOLOR DE CABEZA</b>			
Ingestión de medicamentos con alimentos (si, no)	6.72	30.74	>0.05
Ejercicio corporal (esporádico, frecuente)	7.62	26.95	>0.05
Antecedente de uso regular del medicamento (si, no)	7.76	13.81	>0.05
Sexo (femenino/masculino)	4.63	13.25	>0.05
Enfermedades y desórdenes gastrointestinales (si, no)	2.31	6.28	>0.05
Cardiopatías (si, no)	2.94	6.16	>0.05
Hepatopatías (si, no)	4.07	5.32	>0.05

\* Frecuencia de 100%

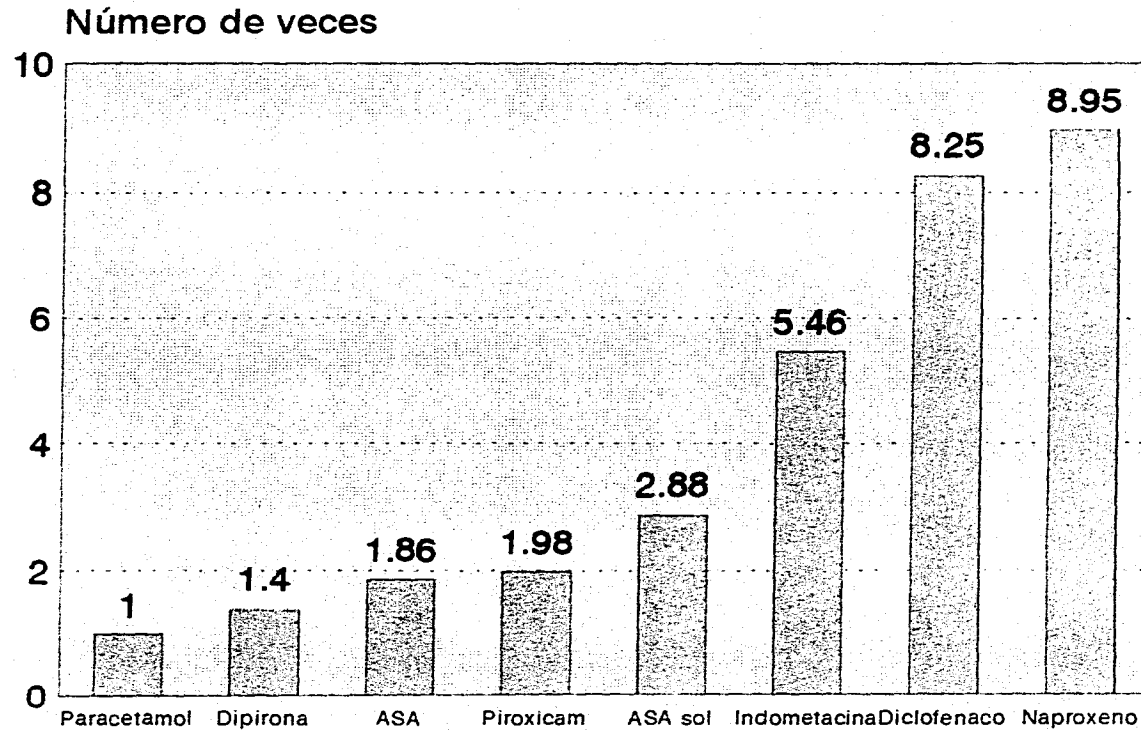
**CUADRO 9. Factores de riesgo que estadísticamente indicaron mayor asociación con efectos secundarios gastrointestinales por el uso de naproxeno.**

<b>FACTORES DE RIESGO</b>	<b>RPC</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>p</b>
<b>MOLESTIA O INCOMODIDAD ABDOMINAL O ESTOMACAL</b>			
Enfermedades y desórdenes gastrointestinales (si, no)	9.24	20.66	>0.05
Úlcera péptica (si, no)	7.32	13.00	>0.05
Ejercicio corporal (esporádico, frecuente)	4.19	9.88	>0.05
Antecedente de uso regular del medicamento (si, no)	11.81	8.80	>0.05
Ingestión de medicamentos con alimentos (si, no)	2.25	4.40	>0.05
<b>ESTREÑIMIENTO</b>			
Ejercicio corporal (esporádico, frecuente)	7.52	28.39	>0.05
Antecedente de uso regular del medicamento (si, no)	13.94	19.17	>0.05
Colitis ulcerosa (si, no)	3.88	16.30	>0.05
Enfermedades y desórdenes gastrointestinales (si, no)	3.92	16.24	>0.05
Ingestión de medicamentos con alimentos (si, no)	3.25	13.09	>0.05
Picante en alimentos (si, no)	0.37	8.76	>0.05
Sexo (femenino/masculino)	2.70	6.90	>0.05
Hipertensión (si, no)	2.14	5.40	>0.05
Condimento en alimentos (si, no)	0.42	4.64	>0.05
<b>ARDOR O INDIGESTION</b>			
Antecedente de uso regular del medicamento (si, no)	---	55.95	>0.05
Enfermedades y desórdenes gastrointestinales (si, no)	7.05	26.12	>0.05
Ingestión de medicamentos con alimentos (si, no)	3.49	13.58	>0.05
Diabetes mellitus (si, no)	3.25	10.04	>0.05
Hemofilia (si, no)	3.95	8.41	>0.05
Colitis ulcerosa (si, no)	2.27	5.76	>0.05
<b>NAUSEAS</b>			
Ingestión de medicamentos con alimentos (si, no)	9.42	20.20	>0.05
Ejercicio corporal (esporádico, frecuente)	6.29	10.27	>0.05
Enfermedades y desórdenes gastrointestinales (si, no)	8.06	4.12	>0.05

\* Frecuencia de 100%

Dentro del hospital sede del estudio, las enfermedades reumático crónico degenerativas ocupan del 12 al 15 % del total de los padecimientos, por lo que para el Sector Salud en la zona sureste del Distrito Federal no figura dentro de los principales padecimientos, pero en cambio la administración del naproxeno (sea como analgésico o antiinflamatorio), como medicamento de primera elección le resulta más costoso (gráfica 9) y según los resultados antes analizados, aporta considerables riesgos de presentar efectos secundarios que ponen al paciente en desventaja aún cuando su molestia inicialmente haya sido un dolor de cabeza.

**GRAFICA 9. Costo de medicamentos analgésicos-antiinflamatorios para el Sector Salud.**





## X. GLOSARIO

**ADICCIÓN AL TABACO.** Dependencia compulsiva por el tabaco hasta tal punto que se cesación produce reacciones emocionales, mentales o fisiopatológicas severas.

**ADITIVO.** Toda sustancia que se incluya en la formulación de los medicamentos y que actúe como vehículo, conservador o modificador de algunas de sus características para favorecer su eficacia, seguridad, estabilidad, apariencia o aceptabilidad.

**ALBUMINURIA.** Presencia de albúmina en la orina, actualmente este termino se reemplaza por el de proteinuria, mas exacto, ya que entre las proteínas a veces contenidas en la orina, se encuentra además de la albúmina (seralbúmina), las diversas proteínas plasmáticas.

**ALCOHOLISMO ACTIVO.** Dependencia actual extrema del alcohol asociada con la aparición progresiva de trastornos en el comportamiento. Enfermedad crónica de comienzo lento e insidioso que puede aparecer a cualquier edad, padecimiento que inflama el estomago, inflamación de los nervios periféricos, alucinaciones auditivas y problemas cardiacos.

**AMILOIDOSIS.** Cuerpos que presentan la estructura de los granos de almidón y las reacciones de los granos de almidón y las reacciones de la materia amiloide y que se hallan en los centros nerviosos, próstata y pulmones. No se conoce su naturaleza real.

**ANEMIA.** Empobrecimiento de la sangra caracterizado por la disminución de uno, varios o de todos sus elementos, trastorno que se caracteriza por la disminución de la hemoglobina sanguínea hasta concentraciones inferiores a los límites normales. Puede ir acompañada de fatiga, dificultad para respirar por esfuerzos, vértigos, dolor de cabeza, insomnio y palidez, especialmente de las mucosas. También puede presentarse falta de apetito y molestia gástrica vaga después de ingerir alimentos, palpitations y aumento de la frecuencia cardíaca.

**ANOREXIA.** Pérdida o disminución de apetito o negación a alimentarse observada por pacientes que presentan trastornos psicopáticos.

**ARITENOIDES.** Inflamación de la región aritenoidea que se observa principalmente en las laringitis tuberculosas.

**ARTRALGIAS.** Dolor articular sin que exista lesión aparente en la articulación.

**ARTRITIS.** Nombre genérico de todas las afecciones inflamatorias, agudas o crónicas, de que son objeto las articulaciones.

**ARTROSIS.** Osteoartritis hipertrófica degenerativa. Reumatismo articular o crónico degenerativo.

**ASCITIS.** Acumulación de líquido en la cavidad peritoneal. Sin. Hidroperitoneo.

**ASMA.** Trastorno respiratorio caracterizado por estrechamiento bronquial contráctil, inflamatorio y edematoso que origina episodios repetidos de insuficiencia respiratoria, tos y secreciones bronquiales mucoviscosas.

**BIODISPONIBILIDAD.** Característica biofarmacéutica de un medicamento administrado en un organismo vivo, que expresa simultáneamente la velocidad y la intensidad de la disponibilidad para este organismo del principio activo que encierra.

**CARDIOPATÍAS.** Conjunto de enfermedades que producen anomalías estructurales o funcionales del corazón o de los grandes vasos.

**CEFALEAS.** Adaptado a menudo, como sinónimo de cefalalgia, esta palabra designa un dolor violento y pertinaz.

**CIRROSIS.** Enfermedad degenerativa crónica del hígado en que los lóbulos se convierten en tejido fibroso, el parenquima degenera y se produce una infiltración de grasa. La mayoría de las funciones hepáticas se deterioran, sus síntomas son náuseas, flatulencias, falta de apetito, pérdida de peso, acumulación de líquido en la zona intestinal, heces de color claro, debilidad, dolor abdominal, varices, entre otras.

**COLITIS ULCEROSA.** Enfermedad inflamatoria crónica del intestino grueso y recto, caracterizada por diarrea acuosa profusa con sangre, moco y pus. Los accesos de dia-

rea se acompañan del deseo continuo, doloroso e ineficaz de orina o defecar, intenso dolor abdominal, fiebre, escalofríos, anemia y pérdida de peso.

**DIABETES MELLITUS.** Trastorno complejo del metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas debido fundamentalmente a una falta relativa o absoluta de secreción de insulina por parte de las células beta del páncreas. Su evolución es progresiva y se caracteriza por una cantidad anormalmente abundante de orina, aumento de apetito, aumento de sensación de sed, pérdida de peso, cantidades altas de glucosa en sangre y aparición de glucosa en orina.

**DISPEPSIA.** Digestión difícil, enfermedad del aparato digestivo y sus anexos, enfermedad de la nutrición, intoxicación crónica.

**EDEMA.** Acúmulo anormal de líquido en diversas partes del cuerpo.

**ESPONDILITIS.** Artritis de las articulaciones intervertebrales.

**ESTOMATITIS.** Trastornos inflamatorios de la boca producidos por una infección bacteriana, vírica o fúngica, la exposición a ciertas sustancias químicas o fármacos, deficiencias vitamínicas o enfermedades inflamatorias sistémicas.

**FÁRMACO.** Toda sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

**FARMACOCINÉTICA.** Disciplina científica que estudia la evolución cronológica de los fenómenos que rigen la evolución in vivo de los principios activos (absorción, distribución, excreción y biotransformación) y de las respuestas biológicas correspondientes (farmacológica, biológica, tóxica y terapéutica).

**FARMACODINÁMICA.** Acción de un fármaco en el cuerpo, incluyendo interacciones con el receptor, fenómenos de dosis respuesta y mecanismos de acción terapéutica y tóxica.

**FIBROSIS.** Transformación fibrosa de ciertas formaciones patológicas, y en particular de las venas pulmonares.

**GASTRITIS.** Inflamación aguda o crónica de la mucosa del estómago con disminución o atrofia de sus secreciones.

**GLOMERULONEFROPATÍAS.** Variedad de glomerulopatias secundarias a una infección que, pareciendo primitiva evoluciona de manera aguda, subaguda o crónica.

**GOTA.** Enfermedad constitucional, a menudo, hereditaria, caracterizada por una dis-crasia úrica y por ataques de fluxiones articulares específicas, susceptibles de metástasis y de compensación.

**HEMOFILIA.** Hemorragias espontaneas o problemas de coagulación.

**HEPATOPATÍAS.** Cualquier enfermedad que afecte al hígado, algunas características son coloraciones amarillentas de la piel, mucosas y conjuntivas, falta de apetito, incremento del tamaño del hígado, náuseas, vómitos, dolor abdominal, y color oscuro de la orina, acumulación de líquido en la zona intestinal y trastornos de la conciencia.

**HIPERTENSIÓN.** Trastorno muy frecuente, a menudo asintomático, caracterizado por la elevación mantenida de la tensión arterial por encima de 140/90 mm de Hg. Si es leve o moderada puede ser asintomática o experimentar dolor de nuca especialmente al levantarse, sensación de inestabilidad, fatiga y palpitaciones.

**HIPERURICEMIA.** Aumento en la cantidad de ácido úrico en circulación de la sangre y fenómenos patológicos de autointoxicaciones resultantes.

**ICTERICIA.** Síntoma consistente en una coloración amarilla mas o menos intensa de la piel y de las mucosas, debida a la impregnación de los tejidos por los pigmentos bilia-res.

**INFLAMACIÓN.** Conjunto de los fenómenos reaccionales que se producen en el punto irritado por un agente patológico, traducido por los síntomas de calor, dolor, en-rojecimiento y tumefacción.

**LETARGIAS.** Sueño profundo y continuo, en donde el paciente habla cuando se despierta, pero no sabe lo que dice, olvida lo que ha dicho y cae nuevamente en su primer estado.

**LEUCOMOIDES.** Dicese de las úlceras.

**MATERIA PRIMA.** Sustancia de cualquier origen que se use para la elaboración de medicamentos o fármacos naturales o sintéticos.

**MEDICAMENTO.** Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.

**NECROSIS.** Muerte. Mortificación de los huesos y de los cartílagos. Término que se aplica a la mortificación de otros tejidos.

**NEUROPATÍAS.** Cualquier trastorno o enfermedad del riñón, incluyendo procesos inflamatorios, degenerativos o endurecimiento.

**NEUMOCONIOSIS.** Nombre dado al conjunto de las alteraciones causadas por la inhalación y la fijación en el pulmón de partículas diseminadas en la atmósfera.

**OSTEOARTRITIS.** Artritis que se complica con lesiones óseas a nivel de las superficies articulares.

**PALIATIVO.** Que calma o suprime los síntomas de una enfermedad sin actuar sobre la misma enfermedad.

**PIROSIS.** Sensación de quemazón que parte del epigastrio, asciende por el estómago hasta la garganta y se acompaña por erupción y de regurgitación de un líquido ácido y ardiente.

**PRODROMOS.** Signo precursor de una enfermedad. Estado de malestar que precede a menudo a una enfermedad.

**PROFILAXIS.** Parte de la terapéutica que tiene por objeto prevenir el desarrollo de las enfermedades.

**PRÚRITO.** Trastorno funcional de los nervios de la piel que produce picores y no depende de las lesiones cutáneas previas.

**REUMATISMO.** Nombre dado a afecciones muy diversas, agudas o crónicas, que posee como caracteres comunes el dolor y la fluxion, localizado sobre todo a nivel de las articulaciones y de las partes blandas que la rodean, pero que pueden manifestarse en cualquier otro lugar.

**RINITIS ALÉRGICA.** Inflamación de las vías nasales, de modo habitual asociada con flujo acuoso y comezón en las fosas nasales.

**ULCERA PÉPTICA.** Zona erosionada, claramente circunscrita en la membrana mucosa del estomago o del duodeno o en cualquier otra parte del sistema gastrointestinal, expuesta a la acción de los jugos gástricos ricos en ácidos y pepsina. Se caracteriza por un dolor en la parte superior del estomago que no se irradia a la espalda, no se agrava con los cambios de posición y tiene un ciclo que corresponde al ritmo diurno de los alimentos.

**URTICARIA.** Erupción cutánea con comezón en las fosas nasales, caracterizada por anillos de tamaño y formas variables, enrojecimientos o inflamados en los bordes y pálidos en el centro.

## XI. ANEXO

### UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

ESTUDIO FARMACOEPIDEMIOLÓGICO SOBRE LA APARICIÓN DE REACCIONES SECUNDARIAS Y O COLATERALES DEL NAPROXENO  
(CONFIDENCIAL)

Fecha: \_\_\_\_\_

#### I. DATOS DEL PACIENTE.

Nombre .....: \_\_\_\_\_  
 Dirección .....: \_\_\_\_\_  
 Ocupación .....: \_\_\_\_\_ Teléfono .....: \_\_\_\_\_  
 Peso (kg) .....: \_\_\_\_\_ Estatura (cm) ..: \_\_\_\_\_  
 Fecha de nacimiento ...: \_\_\_\_\_ Sexo: F M Embarazo: S N

#### 2. MEDICAMENTOS PRESCRITOS. Escribir primero el fármaco sospechoso.

FARMACO	VIA DE ADMON	DOSIS		DURACION TRATAMIENTO		INDICACIONES
		UNIDAD	FRECUENCIA	COMIENZO	TERMINO	

#### 3. HABITOS. Marcar con X:

	NADA	POCO	REGULAR	MUCHO
Ejercicio corporal que realiza cotidianamente:	0	0	0	0
Cantidad que consume regularmente de:				
Picante	0	0	0	0
Condimentos	0	0	0	0
Alcohol	0	0	0	0
Cigarros	0	0	0	0
Malestar al ingerir alimentos:	0	0	0	0
Automedicación:	0	0	0	0
Comidas regulares que realiza al día:	2	3	4	5 ó más
¿Ingiere el medicamento con alimentos?	S	N		
Líquido con que ingiere generalmente sus medicamentos:	_____			
¿Ha ingerido anteriormente este medicamento? ¿Por cuánto tiempo?	_____			

#### 4. ANTECEDENTES. ¿Presenta alguno de los siguientes síntomas o padecimientos?

<input type="checkbox"/>	ENFERMEDADES Y DESORDENES GASTROINTESTINALES	<input type="checkbox"/>	INFLAMACION, MALFORMACION O ERUPCIONES EN MUCOSAS
<input type="checkbox"/>	ESTOMATITIS	<input type="checkbox"/>	URTICARIA
<input type="checkbox"/>	COLITIS ULCEROSA	<input type="checkbox"/>	EDEMA
<input type="checkbox"/>	ULCERA PEPTICA	<input type="checkbox"/>	RINITIS ALERGICA
<input type="checkbox"/>	ANEMIA	<input type="checkbox"/>	NEFROPATIAS
<input type="checkbox"/>	HEMOFILIA, HEMORRAGIAS ESPONTANEAS O PROBLEMAS DE COAGULACION	<input type="checkbox"/>	CIRUGIAS PREVIAS
<input type="checkbox"/>	HEPATOPATIAS	<input type="checkbox"/>	HIPERTENSION
<input type="checkbox"/>	BRONCOESPASMO	<input type="checkbox"/>	DIABETES MELLITUS
<input type="checkbox"/>	ASMA	<input type="checkbox"/>	ADICCION AL TABACO
<input type="checkbox"/>	CARDIOPATIAS	<input type="checkbox"/>	ALCOHOLISMO
<input type="checkbox"/>	ALGUN OTRO NO ESPECIFICADO: _____		

## UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

ESTUDIO FARMACOEPIDEMIOLOGICO SOBRE LA APARICION DE REACCIONES SECUNDARIAS Y O COLATERALES DEL NAPROXENO  
(CONFIDENCIAL)

Fecha: \_\_\_\_\_

### 5. DATOS DEL PACIENTE.

Nombre .....: \_\_\_\_\_

Variaciones con el tratamiento prescrito: \_\_\_\_\_

Razón para la variación: \_\_\_\_\_

Medicamentos consumidos no incluidos en el tratamiento: \_\_\_\_\_

Tiempo y dosis utilizados: \_\_\_\_\_

### 6. EFECTOS SECUNDARIOS Y/O COLATERALES.

Presentó alguno de los siguientes síntomas o padecimientos (marcar con X):

#### EFECTOS DERMATOLOGICOS

- Erupción cutánea leve o fugaz
- Sensación de ardor en la piel que provoca deseo de rascarse

#### EFECTOS EN OIDOS

- "Campaneo" o zumbido de oídos

#### EFECTOS EN RIÑON

- Retención de fluidos

#### EFECTOS EN SISTEMA RESPIRATORIO

- Falta de respiración; respiración agitada; estrechez de pecho y/o jadeante

#### EFECTOS EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

- Desvanecimiento o deslumbramiento
- Somnolencia
- Dolor de cabeza

#### EFECTOS GASTROINTESTINALES

- Calambre abdominal o estomacal, dolor o molestia
- Estreñimiento
- Ardor o indigestión
- Náuseas

- Algún otro no especificado: \_\_\_\_\_

Tiempo después de ingerido el medicamento en presentarse las molestias: \_\_\_\_\_



## XII. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Boulay JP, et al. Effect of cimetidine on aspirin-induced gastric hemorrhage in dogs. *Am J Vet Res.* 1986; 47:1744-1746.
- 2.- Papich MG. Medical therapy for gastrointestinal ulcers. In: *Current Veterinary Therapy X. Small Animal Practice.* Philadelphia: WB Saunders, 1989:911-918.
- 3.- Aronson AL, Riviere JE. Adverse drug reactions. In: *Current Veterinary Therapy IX. Small Animal Practice.* Philadelphia: WB Saunders, 1989:169-175.
- 4.- Litter M. *Farmacología experimental y clínica.* Séptima edición. Buenos Aires: El Ateneo, 1988:1303-1396.
- 5.- Gfeller RW, Sandors AD. Naproxen-associated duodenal ulcer complicated by perforation and bacterial and barium sulfate-induced peritonitis in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1991; 198:644-646.
- 6.- Gilmour MA, Walshaw R. Naproxen-induced toxicosis in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1987; 191:1431-1432.
- 7.- Sumano LH, Ocampo CL. *Farmacología veterinaria.* México: Mc.Graw-Hill, 1988.
- 8.- Programa Regional de Medicamentos Esenciales. Bases para el desarrollo y aprovechamiento sanitario de la información hospitalaria. OPS, 1987.

- 9.- Programa Desarrollo de Servicios de Salud. Métodos de Farmacología Clínica. OPS, 1992.
- 10.- Visconti J, Smith M. The role of hospital personnel in reporting adverse drug reactions. *J Am Hosp Pharm.* 1967; 24:273-275.
- 11.- Cluff LE. *J Am Med Assoc.* 1965; 191:33.
- 12.- Mc Donald MG, Mackay BR. *J Am Med Assoc.* 1964; 188:1071.
- 13.- Schimmel EM. *Ann Intern Med.* 1964; 60:100.
- 14.- Smith JW, et al. *Ann Intern Med.* 1966; 65:629-640.
- 15.- Ogilvie RL. *J Canad Med Assoc.* 1967; 97:1450-1457.
- 16.- Hurwitz N, Wade OL. *J Med.* 1969; 1:531-536.
- 17.- Brackbill Y. Medicamentos y embarazo, contacto del niño con los medicamentos y consumo materno. México: Biblioteca de la Salud, 1988.
- 18.- Doering PL, Stewart RB. The extent and character of drug consumption during pregnancy. *J Am Med Assoc.* 1978; 239:843-846.
- 19.- Shor PV. Interacción de medicamentos. Primera edición. México: Interamericana McGraw Hill, 1991.

- 20.- USP Convention, Inc. United States Pharmacopoeia Drug Information (USP-DI). USA: USP Convention Inc, 1994: 391-419.
- 21.- Aiache JM, Devissaguet JPh, Guyot AM. Biofarmacia. Segunda edición. México: El Manual Moderno.
- 22.- Glosario de términos para la evaluación de medicamentos. Organización Panamericana de la Salud, 1990.
- 23.- Davies GE. Allergic reactions as hazards in the use of new drugs. The evaluation of drug toxicity. Londres: J. & A. Churchill Ltd., 1958.
- 24.- Gorrod JW. Absorption, metabolism, and excretion of drugs in geriatric subjects. Gerontol Clin. 1974; 16:30.
- 25.- Greenblatt DJ. Reduced serum albumin concentration in the elderly: a report from the boston Collaborative Drug Surveillance Program. J Am Geriatr Soc. 1979; 27:20.
- 26.- Greenblatt DJ, Abernethy DR, Locnistar A, et al. Age sex, and nitrazepam Kinetics: relation to antipyrine disposition. Clin Pharmacol Ther. 1985; 38:67.
- 27.- Short AH. Changes in drug metabolism with increasin age. I. Warfarin binding and plasma protein. Br J Clin Pharmacol. 1975; 2:69.

- 28.- Hooper WD, Bochner F, Eadie MJ, Tyrer JH. Plasma protein binding of diphenylhydantoin: effects of sex hormones, renal and hepatic disease. *Clin Pharmacol Ther.* 1974; 15:276.
- 29.- Veitch GBA, Talbot JCC. The Pharmacist and Adverse Drug Reactions Reporting. *Pharm J.* 1985; 234: 107-109.
- 30.- Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Monografías técnicas. Sistema Español de Farmacovigilancia. Listado de reacciones Adversas 1984-1988. Madrid: Ministerio de sanidad y consumo, 1989.
- 31.- Hutchison TA, Leventhal JM, Kramer MS, Karche FE, Lipman AG, Feinstein AR. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. II: Demonstration of reproducibility and validity. *JAMA.* 1979; 242:633-638.
- 32.- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981; 30:239-245.
- 33.- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A reliable method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1980; 27:274-275.
- 34.- Conlon PD. Nonsteroidal drugs used in the treatment of inflammation. *Vet Clin North Am.* 1988; 18:1115-1131.
35. Lynch JM, Stancey SR. Métodos de laboratorio. Segunda edición. México: Interamericana, 1985:15-45.

36. Merck and Co. The Merck Index. Tenth edition. New York: Rahway, 1983:43,26663.
- 37.- Fried JH, Hamison T, Lewis B, Tomolonis A. Structure activity relationship among 6-substituted-2-naphthacetic acids. Scand J Rheumatol, 1973; 2:7.
- 38.- Roszkowski AP, et al. Pharmacological properties of Naproxen. Scand J Rheumatol. 1973; 2:12.
- 39.- Brogden RN, et al. Naproxen: A review of this pharmacological properties and therapeutic efficacy and use. Drugs. 1975; 9:326.
- 40.- Runkel R, Kraft G, et al. Naproxen oral absorption characteristics. Chem Pharm Bull. 1972; 20:1457.
- 41.- Runkel R, Chaplin M, et al. Absorption, Distribution, metabolism, and excretion of Naproxen in various laboratory animals and human subjects. J Pharm Sci. 1972; 61:703.
- 42.- Flower R, Vane JR, et al. Agentes analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios: drogas empleadas en el tratamiento de la gota. Goodman and Gilman. Eds: Bases farmacológicas de la terapéutica. Nueva York: Macmillan Publishing Co.,1980.
- 43.- Desager JP, Vanderbist M, et al. Naproxen plasma levels in volunteers after single dose administration by oral and rectal routes. J Clin Pharmacol. 1976; 4:189.

- 44.- Gibaldi M, Feldman S. Route of administration and drug metabolism. *Europ J Pharmacol.* 1972; 19:323.
- 45.- Gotzche P, Marinelli K, et al. Bioavailability of Naproxen tablets and suppositories in a steady state. *Scand J Rheumatol.* 1983; 50:3.
- 46.- Giovanoni R, Warren RG. *Farmacologia Veterinaria.* México: Labor, 1987.
- 47.- Papich MG. Medical for gastrointestinal ulcers. In: *Current Veterinary Therapy X. Small Animal Practice.* Philadelphia: WB Saunders, 1989: 911-918.
- 48.- Papich MG, Rubin SI. Clinical uses of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in *Companion Animal Practice: part II: Drugs, therapeutic uses and adverse effects.* Philadelphia: WB Saunders, 1990: 27-33.
- 49.- Runkel R, Chaplin M, et al. Pharmacokinetics of Naproxen overdoses. *Clin Pharmacol Ther.* 1976; 20:269.
- 50.- Runkel R, Sevelius H, et al. Nonlinear plasma level response to high doses of Naproxen. *Clin Pharmacol Ther.* 1974; 15:261.
- 51.- Hallesy DW. (1973) op cit.
- 52.- Carvana RJ, Semble EL. Renal papillary necrosis due to Naproxen. *J Rheumatol.* 1984; 11:1.

- 53.- Grauer GF. Toxicant-Induced acute renal failure. In: *Current Veterinary Therapy X. Small Animal Practice*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1989: 126-130.
- 54.- Bratton A, Marshall E. A new coupling component for sulfonamide determination. *J Biol Chem*. 1939; 128:550-573.
- 55.- Wagner JG. *Fundamentals of clinical pharmacokinetics*. Rockville: Drug Intelligence Publication, Inc., 1979.
- 56.- Centros de Información Médica Organizada (CIMO) IMSS, Hospital de los Reyes, La Paz Estado de México, 1994.
- 57.- Harrison IT, Lewis B, Nelson P, et al. *J Med Chem*. 1970; 13:203-205.
- 58.- Carvajal GA, et al. *Farmacoepidemiología*. Valladolid: Secretaría de publicaciones, Universidad D.L., 1993.