



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN**

**EVALUACION DEL RIESGO POTENCIAL DE  
LOS ANALGESICOS**

**TRABAJO DE SEMINARIO**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**

**P R E S E N T A :**

**YASMIN DURAN PEREZ**

**ASESOR: MFC. BEATRIZ DE JESUS MAYA MONROY**



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.

# Índice

1. Objetivo .....	1
2. Introducción .....	2
3. Generalidades .....	5
3.1 Reacciones adversas a medicamentos (RAM) .....	5
3.1.1 Definición .....	5
3.1.2 Farmacovigilancia .....	5
3.1.3 Programas de control de fármacos .....	6
3.1.4 La acción de la farmacovigilancia en México .....	7
3.1.5 Mecanismos de las RAM .....	8
3.1.6 Factores predisponentes para las RAM .....	8
3.1.7 RAM clasificadas por tipo .....	9
3.1.8 RAM clasificadas por sistemas .....	9
3.1.9 Notificación voluntaria de las RAM .....	18
3.1.10 Papel del farmacéutico .....	19
3.2 Fisiología del dolor .....	20
3.2.1 Definición .....	20
3.2.2 Clasificación del dolor .....	20
3.2.3 Reacciones del dolor .....	21
3.2.4 Nocicepción y nociceptores (conducción y receptores periféricos del dolor) .....	21
3.2.5 Sustancias del dolor .....	22
3.2.6 Endorfinas (sistema analgésico endógeno) .....	23
3.2.7 Receptores opiáceos .....	23
3.2.8 Grados de percepción de dolor .....	24
3.2.9 Tratamiento del dolor con fármacos .....	24
3.3 Analgésicos .....	25
3.3.1 Definición .....	25
3.3.2 Clasificación .....	25
3.4 Analgésicos no narcóticos o antiinflamatorios no esteroides (AINES) .....	25
3.4.1 Actividad farmacológica .....	25
3.4.2 Clasificación de los analgésicos antiinflamatorios no esteroides (AINES) .....	26
3.4.3 Perfil de actividad .....	26
3.4.4 Fisiología de la inflamación .....	26

3.4.5	Mecanismo de acción de los AINES .....	27
3.4.6	AINES Inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 .....	27
3.4.7	Mecanismo de acción de la actividad analgésica .....	30
3.4.8	Reacciones adversas .....	30
3.4.9	Frecuencia de efectos adversos y derroche de fármacos en pacientes ambulatorios que usan fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES) .....	32
3.4.10	Cinética .....	32
3.4.11	Indicaciones .....	32
3.4.12	Contraindicaciones .....	33
3.4.13	Interacciones .....	33
3.5	Analgésicos narcóticos (Opiáceos y Opioides) .....	34
3.5.1	Generalidades .....	34
3.5.2	Clasificación de los Analgésicos narcóticos (Opiáceos y Opioides) .....	34
3.5.3	Mecanismo de acción .....	35
3.5.4	Perfil de actividad .....	36
3.5.5	Reacciones Adversas .....	37
3.5.6	Indicaciones .....	37
3.5.7	Contraindicaciones .....	37
3.5.8	Interacciones .....	38
4.	Medicamentos analgésicos .....	39
4.1	Analgésicos no narcóticos o antiinflamatorios no esteroides (AINES) .....	39
4.2	Analgésicos narcóticos (Opiáceos y Opioides) .....	40
5.	Evaluación del riesgo potencial de los analgésicos narcóticos y no narcóticos .....	41
5.1	Reacciones adversas de los analgésicos no narcóticos o AINES .....	41
5.1.1	Reacciones adversas gastrointestinales .....	41
5.1.2	Reacciones adversas renales .....	42
5.1.3	Reacciones adversas hematológicas .....	42
5.1.4	Reacciones adversas de hipersensibilidad .....	42
5.1.5	Reacciones adversas hepáticas .....	43
5.1.6	Reacciones adversas en el SNC .....	43
5.1.7	Reacciones adversas oticas y oculares .....	43
5.1.8	Reacciones adversas cutáneas .....	43
5.1.9	Reacciones adversas locales .....	44
5.1.10	Reacciones adversas en la gestación .....	44
5.2	Reacciones adversas de los derivados del ácido salicílico .....	44
5.2.1	Reacciones adversas de la Aspirina (ácido acetilsalicílico) .....	44

5.2.2	Reacciones adversas de diflunisal .....	45
5.2.3	Reacciones adversas del salicilato sódico .....	45
5.3	Reacciones adversas de los derivados del ácido propiónico .....	46
5.3.1	Reacciones adversas de fenoprofén .....	46
5.3.2	Reacciones adversas de ibuprofén .....	46
5.3.3	Reacciones adversas de ketoprofén .....	47
5.3.4	Reacciones adversas de naproxeno .....	47
5.4	Reacciones adversas de los derivados del ácido indenacético e indol .....	48
5.4.1	Reacciones adversas de indometacina .....	48
5.4.2	Reacciones adversas de sulindac .....	49
5.4.3	Reacciones adversas de etodolaco .....	50
5.5	Reacciones adversas de los derivados del ácido heteroarilacético .....	50
5.5.1	Reacciones adversas de aceclofenac .....	50
5.5.2	Reacciones adversas de diclofenac .....	51
5.5.3	Reacciones adversas del Ketorolaco .....	53
5.5.4	Reacciones adversas del tolmetín .....	53
5.6	Reacciones adversas de los derivados del ácido enólico .....	54
5.6.1	Reacciones adversas del piroxicam .....	54
5.6.2	Reacciones adversas del tenoxicam .....	54
5.6.3	Reacciones adversas de la fenilbutazona .....	55
5.6.4	Reacciones adversas de la oxifenbutazona .....	55
5.6.5	Reacciones adversas de la dipirona o metamizol .....	55
5.7	Reacciones adversas de los derivados del ácido antranílico .....	56
5.7.1	Reacciones adversas del ácido mefenámico .....	56
5.7.2	Reacciones adversas del meclofenámato de sodio .....	56
5.8	Reacciones adversas del para amino-fenol .....	57
5.8.1	Reacciones adversas del acetaminofen .....	57
5.9	Reacciones adversas de otros AINES .....	58
5.9.1	Reacciones adversas de nabumetona .....	58
5.9.2	R Reacciones adversas de nimesulide .....	58
5.9.3	Reacciones adversas de meloxicam .....	59
5.9.4	Reacciones adversas de celecoxib .....	59
5.9.5	Reacciones adversas de rofecoxib .....	60

5.10	Reacciones adversas de los analgésicos narcóticos (opiáceos y opioides)	61
5.10.1	Reacciones adversas gastrointestinales	61
5.10.2	Reacciones adversas cutáneas	61
5.10.3	Reacciones adversas renales	61
5.10.4	Reacciones adversas respiratorias	62
5.11	Reacciones adversas de los derivados fenantrenicos	62
5.11.1	Reacciones adversas de la morfina	62
5.11.2	Reacciones adversas de hidromorfona	63
5.11.3	Reacciones adversas de Oximorfona	63
5.11.4	Reacciones adversas de codeína	63
5.11.5	Reacciones adversas de oxycodona	64
5.11.6	Reacciones adversas de Nalbufina	65
5.11.7	Reacciones adversas de Buprenorfina	65
5.12	Reacciones adversas de los derivados de fenil heptilaminas	66
5.12.1	Reacciones adversas de Metadona	66
5.12.2	Reacciones adversas de Propoxifeno	66
5.13	Reacciones adversas de los derivados de fenilpiperidinas	67
5.13.1	Reacciones adversas de Meperidina	67
5.14	Reacciones adversas de los derivados morfínicos	67
5.14.1	Reacciones adversas del Levorfanol	67
5.14.2	Reacciones adversas de Butorfanol	68
5.15	Reacciones adversas de los derivados de benzomorfanos	68
5.15.1	Reacciones adversas de Pentazocina	68
6.	Análisis de resultados	69
7.	Conclusiones	75
8.	Bibliografía	76

## **1. Objetivo**

Evaluar el riesgo potencial de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) producidas por los analgésicos narcóticos y no narcóticos a través de la revisión de información bibliohemerografica para optimizar el uso adecuado de los analgésicos, seleccionando el analgésico que presente la máxima seguridad (riesgo) y efectividad (beneficio) considerando las características individuales de cada paciente y el padecimiento a tratar.

## 2. Introducción

El dolor es uno de los síntomas más comunes de enfermedad o lesión, que se manifiesta como una advertencia natural y un mecanismo de protección. Para aliviar el dolor se recurre al tratamiento farmacológico mediante el empleo de dos grupos principales de fármacos analgésicos; los narcóticos y los no narcóticos, denominados también antiinflamatorios no esteroides (AINES) por tener la propiedad de inhibir los procesos inflamatorios (1, 3).

Los analgésicos además de su efecto terapéutico, como todos los fármacos, también pueden inducir reacciones adversas; que se definen según la Organización Mundial de la Salud (OMS) como “cualquier respuesta a un fármaco que sea nociva e indeseable y que se observa con las dosis utilizadas en el hombre para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de las enfermedades” (3, 9).

Desde 1960, después del “desastre de la talidomida”, los gobiernos de algunos países establecieron procedimientos para la recolección sistemática de información sobre las reacciones adversas que se podrían presentar con el uso de un medicamento.

Debido a que las reacciones adversas constituyen un grave problema de salud, en 1968, la OMS inicio un proyecto de recolección de reportes de reacciones adversas en diez países y posteriormente recomendó la creación de Sistemas nacionales e internacionales de Farmacovigilancia para que se mantengan vigilantes a la notificación, registro y evaluación sistemática de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) a través de métodos como el Programa de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos que consiste en la recolección y reporte de la sospecha de un evento adverso en humanos posiblemente relacionado con la administración de un medicamento o la interacción de medicamentos (111) y así establecer la relación riesgo-beneficio entre las reacciones adversas y los medicamentos con la finalidad de prevenir la aparición o por lo menos minimizar los efectos de las reacciones adversas en el paciente (3, 9).

En México, el Programa de Notificación Voluntaria de sospechas de reacciones adversas a medicamentos comenzó a operar en 1989 a través de la notificación de los laboratorios farmacéuticos; posteriormente el programa creció y se consolidó, integrando centros institucionales y estatales hasta convertirse en el Programa Nacional de Farmacovigilancia de la Secretaría de Salud (111). A partir del año 2000, la Asociación Mexicana de Farmacología (Amefar) en conjunto con la Academia Nacional de Medicina y el Programa Nacional de Farmacovigilancia de la Secretaría de Salud ha organizado una serie de foros para tratar el análisis de la seguridad de los fármacos con el propósito de dar a conocer a la comunidad médica mexicana los resultados más recientes de los estudios científicos de los medicamentos a nivel nacional y mundial. En el segundo Foro Nacional de Farmacovigilancia realizado en agosto del 2000 se analizaron los AINES (8).

Los analgésicos narcóticos son muy útiles para prevenir o aliviar el dolor moderado a severo de cualquier causa (4), sin embargo, su potencialidad para producir reacciones adversas, principalmente el desarrollo de farmacodependencia y tolerancia a los efectos analgésicos, así como otros efectos adversos, limitan su uso (3, 5).

Los AINES utilizados para aliviar el dolor leve a moderado son medicamentos muy accesibles,

se consumen en grandes cantidades como automedicación, especialmente porque se pueden obtener sin prescripción médica (1, 6); no presentan ninguna potencialidad de adicción y su perfil de seguridad es más favorable que el de los analgésicos narcóticos; sin embargo, esto no significa que se debe tomar a la ligera su administración ya que no están libres de reacciones adversas (5, 6); principalmente gastrointestinales (7), y en ciertos casos, puede tener consecuencias fatales, ya que la irritación del sistema gastrointestinal puede dar origen a dolores gástricos e inducir úlceras gástricas e intestinales y causar sangrados gastrointestinales (1, 11).

Los AINES inhiben la síntesis de prostaglandinas por inhibición de la enzima ciclooxigenasa y existen dos formas denominadas COX-1 y COX-2. La COX-1 es una isoforma constitutiva, responsable de la producción de prostaglandinas para funciones fisiológicas; mientras que la isoforma COX-2 no se encuentra en el organismo normalmente, su síntesis es inducida específicamente durante los procesos inflamatorios, por lo que la acción terapéutica de los AINES se debe a la inhibición de la COX-2 y los efectos adversos se relacionan con la inhibición de la COX-1 (122, 123). En los últimos años se han comercializado AINES selectivos de la COX-2; sin embargo, no están libres de efectos adversos, que pueden llegar a ser graves. Por lo tanto, se debe tener prudencia frente al entusiasmo inicial tras la comercialización de estos nuevos AINES (8).

En el presente trabajo se describen reportes de las reacciones adversas inducidas más frecuentemente por los analgésicos narcóticos y no narcóticos o AINES basados en una revisión de información bibliohemerográfica. Los reportes demuestran que no es posible generalizar sobre las reacciones adversas a un medicamento, ya que existe una gran variabilidad entre los diferentes individuos. De esta forma en algunos pacientes un medicamento actúa sin producir efectos indeseables, pero en otros, sumamente sensibles, se pueden presentar reacciones adversas de consecuencias graves.

La utilización de los analgésicos debe ser especialmente cuidadosa en los pacientes con patología asociada, situación muy frecuente en los ancianos; en estos casos tanto las reacciones adversas como las interacciones de los analgésicos con los otros medicamentos pueden exacerbar los síntomas de las otras patologías y aumentar su morbilidad y mortalidad.

Todos los analgésicos, además de su efecto terapéutico, también pueden inducir reacciones adversas; sin embargo no todos los AINES son iguales con respecto a la toxicidad (121) y la información de toxicidad comparativa (112) en conjunto con el conocimiento de la frecuencia de producción del efecto adverso y los factores de riesgo permitirán evaluar la relación riesgo-beneficio global de los analgésicos para cada individuo y así elegir el medicamento que más convenga.

En México, el dolor de cabeza es un malestar muy común y seis de cada diez personas lo padecen constantemente, por causas tales como malos hábitos alimenticios, estrés, problemas visuales y de sueño u otras razones. Para aliviarlo los mexicanos tenemos el hábito de recurrir a la automedicación de cualquier analgésico. Así, una persona puede ingerir una aspirina u otro tipo de analgésico de los más de 20 que existen en el mercado y en algunas ocasiones su dolor se elimina por completo. Pero cuando los dolores son constantes, también persiste la práctica de no acudir a un médico para su revisión y diagnóstico. Ante ello, muchas personas comienzan a automedicarse con un sinnúmero de medicamentos que calmen su mal, sin darse cuenta que en esa forma corren el riesgo de sufrir reacciones adversas a su organismo debido a que al ser prescrito

un medicamento se corren riesgos naturales de presentarse reacciones adversas, que se incrementan cuando el paciente se automedica.

Desgraciadamente, no sólo se recurre a la automedicación cuando se presentan molestias de cabeza o cualquier otro tipo de dolor, como de muelas, de estómago, dolor postraumático y muscular; sino que también cuando se padecen gripes, catarros, tos y cólicos menstruales.

Cuando se requiere un uso constante de analgésicos debido a un dolor que no desaparece, se debe de tener una opinión médica para ver cuál es la causa que lo produce, ya que el dolor es una señal del organismo para indicar que algo está mal y que hay que tratar de corregir. En ocasiones, los pacientes utilizan los analgésicos de manera indiscriminada y en casos de abuso o mal uso de estos medicamentos se corre el riesgo de provocar reacciones adversas que si no son tratadas a tiempo pueden llegar a ser graves, e incluso fatales en casos extremos (8).

También los AINES por su efecto analgésico, antiinflamatorio y antipirético, son fármacos muy usados en el tratamiento de la artritis y otras afecciones reumáticas. La importancia de los AINES radica en su amplia disponibilidad en el mercado (la gran mayoría no requiere prescripción médica), con el consiguiente aumento de su consumo y, por lo tanto, una mayor posibilidad de desarrollar reacciones adversas, ante esta situación, se desarrolló el presente trabajo para proporcionar información sobre las reacciones adversas más frecuentes por el uso de analgésicos con la finalidad de prevenir la aparición o minimizar las reacciones adversas en el paciente a través de la relación riesgo-beneficio entre las reacciones adversas y los analgésicos para que el paciente obtenga beneficios del fármaco a pesar de los riesgos que afronta (3, 9).

## **3. Generalidades**

### **3.1 Reacciones adversas a medicamentos (RAM)**

#### **3.1.1 Definición.**

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) han sido definidas por la Organización Mundial de la Salud como “cualquier respuesta a un fármaco que sea nociva e indeseable y que se observa con las dosis utilizadas en el hombre para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de las enfermedades”.

Aunque se han hecho todos los esfuerzos por parte de la industria farmacéutica y de los organismos de regulación del Estado para vender medicamentos inocuos y eficaces, todos los fármacos poseen la capacidad de causar daño a individuos sensibles, pero no debe perderse de vista las enormes contribuciones que han hecho los fármacos a la atención sanitaria en los últimos años. Sin embargo, es imperioso que los trabajadores sanitarios tengan presente la posibilidad de reacciones adversas a los medicamentos, de tal manera que se mantengan vigilantes para prevenir su aparición o por lo menos minimizar sus efectos en el paciente (9).

#### **3.1.2 Farmacovigilancia.**

Con la denominación de farmacovigilancia se entiende la notificación, registro y evaluación sistemática de las RAM, para deducir la existencia de una relación de casualidad entre los mismos y dichas RAM.

Los objetivos de la farmacovigilancia son principalmente dos:

1. Descubrir lo antes posible las RAM graves e inesperadas de nuevos fármacos; reacciones hasta el momento desconocidas.
2. Determinar la frecuencia de las RAM, ya sean antiguas o nuevas con el objeto de evaluar el significado clínico de las mismas (3).

Los Sistemas de Farmacovigilancia son una entidad importante debido a que se mantienen vigilantes a la notificación, registro y evaluación sistemática de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) a través de métodos como el Programa de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos que consiste en la recolección y reporte de la sospecha de un evento adverso en humanos posiblemente relacionado con la administración de un medicamento o la interacción de medicamentos (11) y así establecer la relación riesgo-beneficio entre las reacciones adversas y los medicamentos con la finalidad de prevenir la aparición o por lo menos minimizar los efectos de las reacciones adversas en el paciente (3, 9)

Desde 1960, después del “desastre de la talidomida”, los gobiernos de algunos países

establecieron procedimientos para la recolección sistemática de información sobre las reacciones adversas que se podrían presentar con el uso de un medicamento.

Como las reacciones adversas constituyen un grave problema de salud, en 1968, la OMS inicio un proyecto piloto de recolección de reportes de reacciones adversas en diez países como programas de monitoreo o control intensivo. La evaluación de esta experiencia llevó a implantar un Sistema de Monitoreo permanente (111), a corto plazo. Típicamente, los datos eran recogidos por médicos, epidemiólogos capacitados u otros trabajadores sanitarios dedicados a las RAM en una serie de pacientes internados o en pacientes que ingresaban en un hospital. La asociación de un episodio clínico adverso con la exposición al fármaco dependía habitualmente del investigador y/o de otros médicos a cargo de la atención del paciente. Después de varios años de recolección de datos, se hicieron análisis para delinear los efectos adversos más comunes observados, severidad de estos efectos, fármacos implicados y contribución del paciente, predisposiciones del fármaco o del medio ambiente, etcétera (9).

En 1978, el gobierno sueco se ofreció como responsable del desarrollo y la coordinación del Programa Internacional de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos, cuya sede definitiva se estableció en Upsala, Suecia (111).

### **3.1.3 Programas de control de fármacos.**

Con el problema de las RAM enfocado con mayor claridad, el Gobierno Federal comenzó a apoyar programas de control de fármacos más amplios como el Programa Colaborativo de Vigilancia de Drogas de Boston (BCDSP) y el Grupo de Estudio de Drogas de Gainesville, estos programas se extienden por un período de 30 años e incluyen estudios de uso de fármacos y RAM en una variedad de pacientes internados y ambulatorios.

Los objetivos primarios de este programa son la detección de efectos colaterales e interacciones de fármacos insospechados, la cuantificación de los efectos conocidos y la evaluación del papel de los factores que influyen. Para alcanzar estos objetivos se recogen datos sobre las características del paciente, exposición a fármacos, episodios, reacciones adversas y eficacia de la terapéutica con medicamentos.

El programa de vigilancia de fármacos está integrado por las tareas de rutina de las enfermeras entrenadas o farmacéuticos capacitados, que actúan como monitores. A cada monitor se le asigna una guardia, donde él/ella extrae datos de las historias clínicas, entrevista pacientes y médicos y ayuda en las investigaciones de sospechas de RAM. Este sistema de monitoreo de fármacos ha sido un recurso valioso para cuantificar la incidencia de la reacción adversa para fármacos específicos, identificar reacciones previamente insospechadas y para validar reacciones notificadas a través de los sistemas nacionales de notificación voluntaria de RAM.

En un informe del BCDSP se concluyó que las muertes asociadas con fármacos son relativamente poco comunes y ocurrían generalmente en pacientes gravemente enfermos que son tratados con fármacos tóxicos.

Otro programa es el estudio sobre Drogas de Gainesville que se realizó desde 1967 a 1976 y utilizó métodos similares a los del BCDSP, aunque en escala mucho menor.

Los resultados de los estudios del BCDSP y de Gainesville han sido recopilados y publicados.

En los últimos años se han creado enormes bases de datos como resultado de programas de reembolso de terceras partes y del concepto de organizaciones del cuidado de la salud (HMO). Además, la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) y la industria farmacéutica están poniendo mucho más énfasis en la vigilancia postcomercialización de los fármacos.

El Grupo Cooperativo Sanitario de Puget Sound (GHC) es un HMO dirigido por los consumidores que atiende a más de 300,000 personas en el oeste de Washington y varios investigadores emplean la información acerca del uso de fármacos para realizar sofisticados estudios de RAM sobre la base de las visitas al médico y a los registros hospitalarios.

Otro ejemplo de una base de datos masiva es el Computerized OnLine Medicaid Pharmaceutical Analysis and Surveillance System (COMPASS) y se emplea un software epidemiológico para procesar y recuperar datos de exposición farmacéutica y de episodios médicos a fin de realizar estudios de vigilancia de fármacos postcomercialización.

En Canadá, Saskatchewan Health Plan posee más de 10 años de datos de pagos de 1 millón de afiliados a este plan. El sistema ha sido usado para estudios farmacoepidemiológicos y parece tener gran potencial. Los pacientes en esta base de datos han sido usados para investigar muchas enfermedades inducidas por fármacos como las hemorragias gastrointestinales fatales producidas por los antiinflamatorios no esteroides (NSAID) (9).

### **3.1.4 La acción de la farmacovigilancia en México.**

En México, el Programa de Notificación Voluntaria de sospechas de reacciones adversas a medicamentos comenzó a operar en 1989 a través de la notificación de los laboratorios farmacéuticos; posteriormente el programa creció y se consolidó, integrando centros institucionales y estatales hasta convertirse en el Programa Nacional de Farmacovigilancia de la Secretaría de Salud, el cual depende directamente de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud (111).

A partir del año 2000, la Asociación Mexicana de Farmacología (Amefar) en conjunto con la Academia Nacional de Medicina y el Programa Nacional de Farmacovigilancia de la Secretaría de Salud ha organizado una serie de foros para tratar el análisis de la seguridad de los fármacos con el propósito de informar las complicaciones médicas que pueden acarrear los malos usos y manejos de los medicamentos. Los objetivos fundamentales de los foros de farmacovigilancia son dar a conocer a la comunidad médica mexicana los resultados más recientes de los estudios científicos de los medicamentos a nivel nacional y mundial. México no debe, ni puede, quedarse atrás en conocimientos sobre farmacovigilancia, ya que todos (autoridad sanitaria, académicos, médicos, farmacéuticos e industria farmacéutica) tenemos la obligación de hacer todo lo posible para ofrecer las mejores opciones de curación a nuestra población.

Así, en febrero la Amefar organizó el primer Foro Nacional de Farmacovigilancia, donde se analizó el fármaco cisaprida, indicado para problemas del movimiento gastrointestinal y que en algunos pacientes puede ocasionar problemas de cardiotoxicidad. A partir de la información generada a través del foro, se tomaron las medidas adecuadas para optimizar el uso de cisaprida y así, evitar la mala utilización de este medicamento.

El segundo Foro Nacional de Farmacovigilancia fue realizado en agosto del 2000 en el auditorio

de la Academia Nacional de Medicina. En esta ocasión los fármacos analizados fueron los llamados antiinflamatorios no esteroideos (AINES), en especial se tocaron los siguientes temas: la seguridad del ketorolaco en pacientes con dolor postoperatorio, la seguridad del metamizol, mejor conocido como dipirona, la perspectiva del reumatólogo y del algólogo (médico especialista en tratar el dolor) sobre el uso de AINES.

Hasta agosto del 2000, el Programa Nacional de Farmacovigilancia de la Secretaría de Salud (Ssa), ha implementado programas de farmacovigilancia en 14 estados del país y la dependencia tiene en estudio a los medicamentos: cisaprida (evaluado en el primer foro), medítapina y closapina (8).

### **3.1.5 Mecanismos de las RAM**

Se han intentado clasificar los mecanismos de las RAM, pero ningún sistema es totalmente satisfactorio. La mayoría de los sistemas de clasificación han dividido las RAM en aquellas que ocurren como resultado de una extensión del mecanismo farmacológico normal de un fármaco y aquellas que son totalmente aberrantes (las que no son esperables de sus acciones farmacológicas conocidas).

La mayoría de los fármacos tienen numerosas acciones farmacológicas, algunas de las cuales pueden ser responsables tanto de los efectos terapéuticos buscados como de los efectos adversos. Si el efecto producido es deseable o indeseable, el mecanismo farmacológico responsable puede ser el mismo. Hay amplias variaciones en la cantidad de fármaco necesario para producir una determinada respuesta cuantitativa, ya sea terapéutica o tóxica, en los diferentes individuos, y esto se corresponde con una curva normal de distribución de frecuencias.

Las reacciones adversas a fármacos también pueden ser el resultado de hipersensibilidad (o alergia) al fármaco y por lo general no están relacionadas con la dosis administrada del fármaco. Las reacciones inmunológicas a los fármacos son el resultado de la presencia de anticuerpos específicos o de hipersensibilidad celular retardada y los efectos adversos asociados con la alergia a fármacos son atribuidos en su mayor parte a la liberación de mediadores químicos responsables del daño tisular.

Ciertas reacciones adversas a un fármaco ocurren solamente cuando se administra al paciente otro fármaco que interactúa con el primero, alterando su absorción, distribución, metabolismo o eliminación. Esto da como resultado la producción de efectos tóxicos que de otra forma no se hubieran observado.

### **3.1.6 Factores predisponentes para las RAM**

Se han descrito muchos factores que parecen predisponer a los pacientes a los efectos adversos de los fármacos. Si un paciente desarrolla una reacción adversa a un fármaco depende de la dosis y la duración, de la toxicidad inherente del fármaco y de numerosos factores del huésped, como la edad del paciente, el sexo, las características genéticas, el cumplimiento del régimen de dosificación, las enfermedades concomitantes y la polifarmacia.

En este último factor el problema del uso de muchos fármacos es que la incidencia de reacciones adversas observadas aumenta desproporcionadamente con un aumento en el número total de

medicamentos administrados. Smith observó una incidencia de reacciones adversas del 7 % en aquellos pacientes que recibían entre 6 y 10 fármacos, comparada con una incidencia del 40 % en pacientes que recibían de 16 a 20 fármacos. La disminución en la cantidad de fármacos que recibe un paciente es un método efectivo y simple para reducir la incidencia de reacciones adversas.

Otro factor importante del efecto producido es cómo un paciente en particular absorbe, metaboliza y excreta un fármaco (farmacocinética). La enfermedad puede alterar las funciones normales del organismo y la farmacocinética y la farmacodinamia de muchos fármacos también pueden modificarse como resultado de ello. Las alteraciones de estos procesos pueden dar como resultado concentraciones anormalmente altas del fármaco en el sitio de los receptores y ocasionar un efecto exagerado.

También los fármacos con un índice terapéutico reducido o con efectos farmacológicos múltiples son más propensos a producir reacciones adversas.

### **3.1.7 RAM clasificadas por tipo.**

1. Tipo A (Aumento de dosis). Son dosis-dependientes, predecibles, frecuentes; representan más del 80% de las reacciones adversas y presentan una escasa mortalidad. Se relacionan con el mecanismo de acción.
2. Tipo B (Bizarra; extraña o infrecuente). No presentan dosis-dependencia, son impredecibles e infrecuentes. No se relacionan con el mecanismo de acción. Tienen una morbilidad escasa, pero una mortalidad alta. Son reacciones idiosincráticas, que dependen de la susceptibilidad individual del sujeto. Pueden ocurrir por alteraciones de algunos sistemas enzimáticos o por mecanismos inmunológicos (alergias medicamentosas).
3. Tipo C (Crónica). Son dosis-dependientes y tiempo-dependiente. Aparecen tras el uso crónico del fármaco. Son reacciones de este tipo las reacciones de tolerancia, de dependencia y la nefropatía por analgésicos.
4. Tipo D (Distante; tardía). Son tiempo-dependiente, tardías; es decir, entre la exposición al fármaco y la aparición de la reacción ocurre bastante tiempo. Dentro de este grupo se incluyen las reacciones de carcinogénesis y de teratogénesis.
5. Tipo E (Extemporánea). Aparecen por supresión del fármaco. Por ejemplo síndrome de abstinencia causado por la suspensión de analgésicos narcóticos (100).

### **3.1.8 RAM clasificadas por sistemas.**

#### **3.1.8.1 Reacciones cutáneas.**

Las reacciones cutáneas producidas por la terapia con fármacos varían mucho en su localización, extensión y gravedad. Alrededor de un tercio de las reacciones por fármacos notificadas involucran la piel, y la mayoría se manifiesta en forma de erupciones morbiliformes, urticarianas vesiculoampolares y maculopapulares.

Las lesiones cutáneas pueden ser el resultado de la administración tópica o sistémica de un

medicamento y frecuentemente pueden ser producidas por los ingredientes inactivos del medicamento, tales como los conservadores, excipientes o colorantes de la forma farmacéutica.

El tratamiento de la enfermedad cutánea iatrogénica varía según la naturaleza y extensión de la lesión. A menudo la suspensión del agente causal de la reacción es todo lo que se necesita para que el rash desaparezca en unas pocas horas o días. En las reacciones más severas, puede ser necesaria la administración sistémica de corticoides o antihistamínicos para controlar las reacciones que ponen en peligro la vida.

Se ha demostrado que los AINE producen 17 tipos diferentes de reacciones cutáneas.

Las principales reacciones cutáneas son:

- a) El eritema multiforme (EM), como su nombre lo indica, puede aparecer bajo muchas formas, pero por lo general se caracteriza por máculas y pápulas eritematosas que son más abundantes en la periferia, Las lesiones tienden a aparecer en un período de pocos días, a menudo como pequeños anillos de eritema que pueden estar levemente elevados. Las localizaciones más comunes incluyen el dorso de las manos y pies, antebrazos, piernas y tronco, pero pueden aparecer en muchos otros sitios de la piel. En los cuadros más severos, las lesiones pueden incluir vesículas y ampollas, acompañadas de hemorragias intracutáneas. Debe resaltarse que además de los fármacos, existen muchas otras causas de EM, incluyendo infecciones, neoplasias y alimentos. La fenilbutazona ha sido implicada como causa de EM.
- b) La necrólisis epidérmica tóxica (NET), o síndrome de Lyell, es una enfermedad rara y a veces fatal causada por fármacos y los estafilococos del fago grupo II. La NET se caracteriza inicialmente por grandes zonas de eritema que involucran la mayoría de la superficie cutánea, seguidas por la aparición de grandes ampollas flácidas en las que hay una separación de la epidermis, que da la apariencia de piel escaldada. El porcentaje de mortalidad de la NET inducida por fármacos es aproximadamente del 20 %. Los fármacos asociados con este síndrome incluyen también a la fenilbutazona.
- c) El síndrome de Stevens-Johnson es una variante grave del eritema multiforme ampollar. Este síndrome afecta por lo general las membranas mucosas, además de los sitios descritos para el EM. La piel se hace hemorrágica y también son comunes las lesiones oculares severas. La duración de la enfermedad es habitualmente de 4 a 6 semanas y la mortalidad se estima en el 5 al 20 %.
- d) La dermatitis exfoliativa se caracteriza por el enrojecimiento de toda la superficie cutánea (eritrodermia), seguida por descamación y exfoliación. La forma más severa de esta enfermedad puede provocar insuficiencia cardiaca por exceso de vaciado ventricular y muerte. La fenilbutazona puede provocar este síndrome.
- e) El hirsutismo o hipertrichosis caracterizado por el aumento del crecimiento piloso, aunque no es un síndrome que amenace la vida, puede ser psicológicamente dañino.
- f) Las reacciones de fotosensibilidad se producen por la exposición de la piel a la luz ultravioleta (UV) en áreas donde se encuentra un fármaco o un metabolito de ésta. Las erupciones por fotosensibilidad se clasifican en dos tipos:
  1. Reacciones fototóxicas: Este tipo de reacción puede ser producida si se toma por vía

sistémica la dosis apropiada del fármaco o si se aplica tópicamente y si se recibe la exposición suficiente de luz a la longitud de onda apropiada. La reacción puede aparecer dentro de las pocas horas de tomar el fármaco, se relaciona con la dosis y se asemeja a una quemadura solar severa. La reacción fototóxica desaparece rápidamente cuando se suspende el fármaco y si el paciente se protege contra la radiación UV, puede tolerarse sin dificultades la nueva administración del medicamento.

2. Reacciones fotoalérgicas: Estas reacciones resultan de un mecanismo inmunológico que se cree que ocurre por el fármaco que altera la energía de la luz y las proteínas de la piel, que interactúan de tal manera que forman un antígeno. Estas erupciones requieren sensibilización previa con el fármaco, por lo general no están relacionadas con la dosis y muestran reacción cruzada con compuestos químicamente relacionados. El comienzo de estas reacciones puede ser retardado y el proceso de recuperación lento. Las erupciones fotoalérgicas son generalmente eccematosas, pero pueden ser liquenoides, urticarias, ampollas o purpúricas.

Muchos fármacos pueden producir ambos tipos de reacción. En 1980, la Academia Americana de Dermatología desarrolló un Sistema de Notificación de Reacciones Adversas a Drogas (ADRRS). Después de 5 años de funcionamiento la proporción de informes de dermatólogos a este ADRRS es más de 10 veces superior a la proporción de informes directos realizados por todos los médicos a la FDA.

### **3.1.8.2 Enfermedades hepáticas.**

El hígado es el lugar fundamental para la transformación metabólica de los fármacos y otras sustancias extrañas para detoxificarlas; estos compuestos dañan con frecuencia a los hepatocitos. Las enfermedades hepáticas representan un porcentaje relativamente bajo de todas las enfermedades inducidas por fármacos, pero éstas pueden representar una alta proporción de las enfermedades hepáticas.

Los fármacos que pueden producir daño hepático se han clasificado ya sea como compuestos que poseen efectos tóxicos intrínsecos o sobre los hepatocitos o aquellos que pueden producir daño hepático debido a la hipersensibilidad del huésped.

El primer grupo de fármacos produce daño hepático como resultado de su estructura química, provocando un efecto previsible y dependiente de la dosis sobre las células hepáticas o una interferencia específica con el metabolismo. Las hepatotoxinas de esta categoría incluyen el acetaminofen y aspirina. La enfermedad hepática inducida por fármacos puede presentarse sólo a los pocos días de la exposición a un fármaco o después de meses de exposición al fármaco.

La necrosis hepática producida por sobredosis de acetaminofen se ha transformado en un gran problema toxicológico. Generalmente aparecen náuseas, vómitos y dolor abdominal dentro de las 2 a 3 horas después de la administración de dosis tóxica del fármaco. Las enzimas hepáticas en plasma comienzan a aumentar dentro de las 12 a 24 horas después de su administración y pueden alcanzar concentraciones máximas (es decir 10,000 g/L) de alaninotransferasa (ALT) en unos pocos días. Los exámenes anatomopatológicos revelan necrosis centrolobular central de las células parenquimatosas del hígado.

### **3.1.8.3 Enfermedades gastrointestinales.**

Las RAM gastrointestinales representan del 20 al 40 % de todas las reacciones notificadas con medicamentos. Esto es de esperar, ya que la mayoría de los medicamentos se administran por vía oral y las concentraciones de los fármacos son mayores en el tracto gastrointestinal. La mayoría de las reacciones que involucran este sistema orgánico son la anorexia, náuseas, vómitos, constipación, diarrea y colitis. Una proporción mucho menor de RAM que afectan este sistema representan cuadros amenazantes para la vida, como la hemorragia gastrointestinal y la pancreatitis.

Las náuseas y los vómitos son los síntomas más frecuentes y se presentan más comúnmente en las mujeres. Prácticamente cualquier fármaco administrado por vía oral puede producir estos síntomas por un efecto irritativo directo sobre la mucosa gástrica y del intestino delgado o por estimulación central de las zonas de los quimiorreceptores y los centros del vómito bulbares.

La RAM clínicamente más significativas que afecta el tracto gastrointestinal superior es producida por el uso de antiinflamatorios no esteroides (AINE), debido parcialmente a su amplio uso. Hay dos tipos de toxicidad gastrointestinal asociadas a los AINE: dispepsia y ulceración de la mucosa gástrica. Se ha informado que la incidencia de dispepsia producida por la aspirina es de alrededor del 6 %.

Se han usado enfoques para prevenir el daño gastrointestinal. Un enfoque es la administración actual de misoprostol, un análogo sintético de la prostaglandina E1, para reducir la frecuencia de úlceras gástricas inducidas por AINE.

Las investigaciones endoscópicas han revelado que todos los AINE poseen la capacidad de causar ulceración de la mucosa. En dosis superiores a 3 g por día, el tratamiento con aspirina produce una pérdida de sangre de alrededor de 10 ml diarios. La actividad antiinflamatoria de estos fármacos se basa en su capacidad para inhibir la ciclooxigenasas (sintetasas de prostaglandinas) lo que, desafortunadamente, provoca una alteración en la capacidad de la mucosa gastrointestinal para resistir el ataque ácido. Kollberg y col. demostraron que la pérdida de sangre producida por la administración de indometacina puede ser reducida por la administración simultánea de prostaglandina E.

Jick estudió 2,081 pacientes hospitalizados y encontró una relación entre el uso de aspirina y el sangrado gastrointestinal, pero no hubo asociación entre el uso moderado, regular de aspirina y el sangrado o entre el uso de acetaminofen y la hemorragia. Investigadores australianos encontraron una asociación entre el uso excesivo de analgésicos y la úlcera gástrica crónica, que era más evidente en mujeres.

Un gran número de medicamentos se han implicado como una causa de la enfermedad de la vesícula biliar, la evidencia más fuerte de esta enfermedad se tiene para el clofibrato y la ceftriaxona. Los fármacos también tienen la capacidad de causar diferentes síndromes de mala absorción.

### **3.1.8.4 Enfermedades hematológicas.**

Los fármacos pueden producir sus efectos adversos sobre el sistema hemático por mecanismos

inmunológicos, por inhibición de la acción de enzimas, por disminución de la absorción de nutrientes esenciales para la hematopoyesis o por mecanismos todavía desconocidos.

La anemia aplásica es la enfermedad sanguínea más grave inducida por fármacos y se ha estimado que los fármacos son responsables de cerca de la mitad de todos los casos de anemia aplásica que con frecuencia es mortal. Desafortunadamente, el promedio de supervivencia de la anemia aplásica a los 5 años es solamente del 30 % y los pacientes que se recuperan requieren de meses o años para la normalización del cuadro hematológico y a menudo se asocia con infecciones a repetición y episodios hemorrágicos. Las primeras manifestaciones clínicas de anemia aplásica por lo general se relacionan con hemorragias (equimosis, epistaxis y petequias) y en la mayoría de los pacientes se observa pancitopenia en el examen inicial. El tratamiento de esta enfermedad incluye principalmente transfusiones regulares de sangre, antibióticos para las infecciones y trasplante de médula ósea.

Muchos fármacos pueden causar supresión de la actividad de la médula ósea o aplasia de la médula ósea en una forma dependiente de la dosis como es el caso de los citostáticos que en grandes dosis causan supresión de los megacariocitos de la médula ósea, además de otros elementos medulares. Para muchos otros fármacos la anemia aplásica puede aparecer súbitamente bajo la forma de una reacción de idiosincrasia no relacionada con la dosis.

Aunque un gran número de fármacos ha sido asociado con la anemia aplásica, un número relativamente pequeño es responsable de la mayoría de los casos notificados. En una serie de 260 casos informados se estimó que 160 casos eran causados sólo por nueve fármacos; los más comunes eran la fenilbutazona, oxifenbutazona, cloramfenicol e indometacina.

La agranulocitosis inducida por fármacos es producida por tres mecanismos de acción:

1. Una destrucción rápida de anticuerpos de una gran cantidad de leucocitos en sangre periférica y en médula ósea. Esta destrucción ocurre poco tiempo después de la administración de una pequeña cantidad de fármaco.
2. Desarrollo de un síndrome similar al lupus.
3. Una depresión tóxica de los precursores en la médula ósea (células madre), que parece ocurrir por administración prolongada de un fármaco, habitualmente en grandes dosis.

En la agranulocitosis que se produce por mecanismos alérgicos, los signos y síntomas aparecen en unos pocos días o semanas después de la administración. Hay un comienzo brusco con fiebre alta y episodios ocasionales de infecciones localizadas. Los fármacos asociados a este tipo de reacción incluyen sulfonamidas, sulfonilureas, fenilbutazona y penicilinas semisintéticas. En este caso la sensibilización al fármaco es permanente. La suspensión del fármaco da habitualmente como resultado la recuperación completa.

La trombocitopenia puede ser el resultado de mecanismos de supresión de la médula ósea y de destrucción periférica de plaquetas; esta última obedece a un mecanismo inmunológico en el cual los anticuerpos están dirigidos contra el complejo antigénico fármaco-plaqueta. Los complejos inmunes se fijan en sitios específicos de la plaqueta induciendo la fijación de complemento, la aglutinación y la destrucción plaquetaria. Fármacos que producen trombocitopenia por este mecanismo inmune son las sales de oro, aspirina, metildopa y cefalotina. Los pacientes con trombocitopenia inducida inmunológicamente desarrollan

habitualmente un síndrome hemorrágico agudo que pone en peligro la vida. La sensibilidad al fármaco puede durar hasta 20 años.

La anemia hemolítica inducida por fármacos también puede aparecer por varios mecanismos:

1. Predisposición genética para la hemólisis; que es una anomalía determinada genéticamente de los glóbulos rojos, que predispone a los eritrocitos a la acción hemolítica de fármacos. Cuando un paciente usa ciertos fármacos oxidantes se presenta la hemólisis solamente en pacientes con deficiencia de la enzima glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G-6PD). Este cuadro se observa con mayor frecuencia en ciertos grupos étnicos, que incluyen a los indios orientales, los chinos y hasta el 10 % de los hombres afroamericanos. Los fármacos que pueden precipitar la hemólisis incluyen aspirina, fenacetina y sulfonamidas.
2. Anemia hemolítica inmune, en donde la hemólisis es mediada por anticuerpos. Se han identificado varios mecanismos por los cuales puede aparecer este tipo de anemia.
3. En la reacción tipo penicilínico, un fármaco actúa como hapteno y se une a proteínas de la membrana del eritrocito. El anticuerpo formado reacciona con el complejo fármaco-proteína del glóbulo rojo. Esta reacción es poco común y se observa solamente cuando se administran altas dosis, durante un período prolongado de penicilinas o cefalosporinas. Los pacientes con este tipo de hemólisis generalmente muestran hemólisis extravascular con destrucción de eritrocitos en el bazo.
4. Otro tipo de hemólisis inmune es la hemólisis de “espectador inocente”, en la cual se forman anticuerpos contra el fármaco que se combinan con el complejo proteínico para formar un gran agregado antígeno-anticuerpo. Este complejo se adhiere con ulterioridad a la superficie del eritrocito, lo que le ha valido el nombre de “espectador inocente” ya que no se forman anticuerpos contra el glóbulo rojo. La hemólisis resultante es habitualmente intravascular. Se ha demostrado que los fármacos que producen este tipo de reacción son el ibuprofeno, estibofeno y triamtereno.
5. La anemia hemolítica inmune inducida por fármacos más común que se observa es la producida en los pacientes medicados con metildopa por períodos prolongados. En algunos pacientes, la metildopa inhibe las células T supresoras, lo que origina una producción desregulada de autoanticuerpos por una subpoblación de células B. Los anticuerpos formados están a menudo dirigidos contra un componente Rh del eritrocito. La anemia hemolítica comienza habitualmente entre 18 semanas y 4 años después del tratamiento con metildopa. Se ha demostrado que otros dos fármacos; el ácido mefenámico y la levodopa producen este tipo de reacción.

Los síntomas de la anemia inmune inducida por fármacos remiten en forma bastante rápida una vez que se suspende el fármaco. La prueba de Coombs directa puede tardar varios años en revertir a la normalidad por completo.

### **3.1.8.5 Ototoxicidad.**

La ototoxicidad producida por la terapia con fármacos puede manifestarse de dos maneras, según la porción del oído interno afectada. La toxicidad vestibular puede dar como resultado vértigos,

mientras que la toxicidad coclear produce habitualmente pérdida de la audición. Las manifestaciones de ototoxicidad pueden variar desde un tinnitus leve o vértigo a la pérdida total de audición bilateral irreversible y/o al vértigo permanente discapacitante. Los fármacos que producen alteraciones ototóxicas permanentes habitualmente producen daño del órgano terminal del neuroepitelio, en contraste con los fármacos que producen dificultad reversible por la afección transitoria de la irrigación sanguínea del oído interno.

Los antibióticos aminoglucósidos se consideran los más ototóxicos, en términos de daño permanente. Estos fármacos destruyen las células pilosas externas de la cóclea de una forma tal que lo primero que ocurre es la pérdida de audición de las frecuencias altas; las frecuencias más bajas y de rangos intermedios o los tonos de conversación se afectan en forma más tardía. La neomicina es el antibiótico aminoglucósido más ototóxico y nefrotóxico.

El tinnitus (campanileo o zumbido de oídos) es un efecto colateral bien conocido del tratamiento con salicilatos. El tinnitus es por lo general dependiente de la dosis y los síntomas aparecen con niveles séricos de 20 mg/dL o mayores. Estos niveles están en el rango terapéutico para el tratamiento de la artritis reumatoidea y algunos clínicos emplean la aparición de toxicidad auditiva como punto final para la dosis apropiada del fármaco. Esto puede ser inadecuado en algunos ancianos debido a que una deficiencia auditiva preexistente puede impedir que éstos experimenten tinnitus. La pérdida de audición bilateral también puede aparecer en pacientes tratados con salicilatos, afortunadamente es casi siempre reversible y la audición se restablece dentro de 1 a 3 días de la suspensión del fármaco. Ocasionalmente se presentan tinnitus, pérdida temporaria de la audición o vértigo en el curso del tratamiento con AINE como la indometacina, naproxeno o ibuprofeno. Aunque la pérdida de audición notificada por estos fármacos es rara a las dosis prescritas habitualmente, puede ser permanente, en contraste con lo que ocurre con los salicilatos.

La incidencia de ototoxicidad debida a la terapéutica con fármacos es muy baja. En un informe de ototoxicidad los fármacos implicados con más frecuencia como causa fueron la aspirina, los antibióticos aminoglucósidos, el ácido etacrínico y la quinidina.

### **3.1.8.6 Toxicidad ocular.**

La lista de fármacos tóxicos para el ojo es extensa. Prácticamente cada una de las estructuras del ojo han sido afectadas adversamente por fármacos.

Se ha demostrado que la disminución de la producción de lágrimas es dañina para el ojo. Dado que la producción de lágrimas es controlada tanto por la inervación simpática como por la parasimpática, puede ser disminuida por los fármacos anticolinérgicos y bloqueantes ganglionares. Una reducción permanente de la secreción lagrimal da como resultado la ulceración de la córnea. Ocasionalmente se ha presentado este problema en pacientes que reciben fenotiazinas.

Otros efectos colaterales oftálmicos que pueden producir las fenotiazinas son los siguientes:

1. La visión borrosa es un efecto colateral común tanto de los fármacos antipsicóticos como de los antidepresivos tricíclicos, probablemente como resultado de su alta actividad anticolinérgica. Fármacos como la tioridazina y la clorpromazina pueden causar visión

borrosa importante durante la primera o segunda semana de tratamiento.

2. Enfermedades de la córnea se han registrado después de muy altas dosis de clorpromazina (mayores de 2 g por día) y se caracteriza por opacidades blancas, grises y pardas en las áreas de la córnea expuestas a la luz.
3. Algunas fenotiazinas también pueden producir pequeñas opacidades en la cápsula anterior del cristalino y estas opacidades pueden extenderse al área subcapsular. Con el uso prolongado de estos fármacos estas opacidades pueden agrandarse para formar cataratas polares anteriores o estrelladas. Aparentemente las fenotiazinas o sus metabolitos se acumulan en el ojo y son los responsables de estas alteraciones.
4. La retinopatía pigmentaria es el efecto colateral mas grave de las fenotiazinas. El efecto tóxico depende de la dosis y duración del tratamiento. Probablemente la alta concentración del fármaco en las células pigmentarias es la responsable del efecto tóxico ocular.
5. La pigmentación conjuntival en la forma de una discromía pardogrisáceos es un efecto dependiente de la dosis que se observa junto con otros efectos fototóxicos de las fenotiazinas.

Los corticoesteroides también poseen toxicidad ocular:

1. La presión intraocular elevada es un efecto colateral bien conocido de la terapia con corticosteroides y aparece unas pocas semanas después del tratamiento local y unos pocos meses después del tratamiento sistémico. Aumentos severos de la presión intraocular producen defectos del campo visual. El glaucoma producido por corticosteroides se presenta con más frecuencia en pacientes con historia familiar de glaucoma. La presión intraocular aumentada es reversible en la mayoría de los pacientes si se suspende el fármaco, pero si no se reconoce el aumento de presión pueden ocurrir daños irreversibles similares a los del glaucoma.
2. Las cataratas subcapsulares posteriores se han asociado con la administración sistémica prolongada con corticosteroides durante muchos años. Las cataratas inducidas por corticoides parecen depender de la dosis. Frecuentemente se observa regresión de la catarata si se suspende la medicación.

El uso de cloroquina e hidroxiclороquina para el tratamiento de las enfermedades reumáticas, en grandes dosis por períodos prolongados tiene riesgo de producir numerosas formas de toxicidad ocular; que incluye blanqueo de las pestañas, parálisis de los músculos externos del ojo, depósitos corneanos, sensibilidad corneana disminuida y retinopatías.

El antiarrítmico amiodarona es excretado parcialmente por las lagrimas y produce un tipo particular de depósito corneano denominado córnea verticilada. Esta alteración depende de la dosis total administrada y desaparece cuando se suspende el fármaco.

El cloramfenicol puede producir neuropatía óptica con reducción del campo visual y disminución de la agudeza visual cuando se administra en grandes dosis por períodos prolongados.

Los barbitúricos y los antidepresivos, incluyendo los inhibidores de la monoaminoxidasa también pueden inducir neuropatía óptica.

### **3.1.8.7 Enfermedades pulmonares.**

Se están observando cada vez con mayor frecuencia las enfermedades pulmonares inducidas por fármacos como resultado de acciones directas o indirectas. Las enfermedades respiratorias inducidas por tratamientos incluyen las reacciones alérgicas que causan broncoconstricción, sobrecarga líquida, edema pulmonar y las acciones tóxicas directas que causan fibrosis pulmonar. El edema pulmonar secundario a la sobrehidratación por líquidos intravenosos es una de las causas de muerte iatrogénica más importante en pacientes hospitalizados.

La broncoconstricción y el asma son las reacciones pulmonares más comunes inducidas por fármacos y pueden aparecer por la administración de una amplia variedad de fármacos. La aspirina puede inducir la aparición de sibilancias en 2 a 10 % de los pacientes asmáticos. Los pacientes con “sensibilidad” a la aspirina pueden sufrir efectos similares con otros AINE. Los individuos sensibles a la aspirina han sufrido generalmente de pólipos nasales y rinitis antes del comienzo del asma. Se considera que la aspirina y otros inhibidores de la síntesis de prostaglandinas alteran el equilibrio de prostaglandinas en el pulmón. Se ha demostrado que la capacidad de los AINE para inducir broncoconstricción es proporcional a su capacidad para inhibir la síntesis de prostaglandinas.

Los antibióticos como las penicilinas y los derivados de las cefalosporinas, estreptomycin, tetraciclinas, eritromicina y cloramfenicol son todas capaces de producir broncoconstricción alérgica, aun en individuos no asmáticos, siendo las penicilinas la causa más frecuente.

Los agonistas de los receptores adrenérgicos como el isoproterenol y el metaproterenol, aunque se inhalan por sus efectos broncodilatadores causan exacerbación del cuadro asmático si se utilizan en dosis excesivas.

Existe una lista relativamente corta de fármacos capaces de producir toxicidad pulmonar directa. Los citostáticos encabezan esta lista. La bleomicina, el busulfán y la carmustina son fármacos de alto riesgo, mientras que el clorambucil, la ciclofosfamida, la citarabina, el melfalán, el metotrexato y la mitomicina son fármacos de riesgo intermedio o bajo.

Se ha informado con frecuencia que la nitrofurantoína causa varios tipos de anomalías pulmonares y es el fármaco que induce más reacciones pulmonares agudas que todos los otros fármacos en conjunto. En una reacción aguda el paciente presenta tos, disnea y dolor torácico, generalmente dentro de las 4 a 8 horas después de la administración del fármaco. Una forma subaguda de enfermedad pulmonar se produce alrededor de un mes después de la administración de la nitrofurantoína. El cuadro se manifiesta por fiebre, disnea (con dolor generalizado) y náuseas. La forma crónica de toxicidad se presenta después de la administración del fármaco por más de 6 meses. El comienzo de los síntomas es gradual, entre los cuales la disnea es el principal trastorno. La radiografía de tórax es anormal y la biopsia de pulmón muestra esclerosis, fibrosis e inflamación intersticial. La suspensión de la nitrofurantoína por lo general mejora el cuadro, incluso con recuperación completa en algunos individuos.

La fibrosis pulmonar también se presenta después del tratamiento con sales de oro y metisergide.

Los antibióticos aminoglucósidos pueden producir bloqueo neuromuscular con parálisis de los músculos respiratorios cuando hay concentraciones plasmáticas excesivas del fármaco debido a insuficiencia renal o sobredosis accidentales.

### **3.1.8.8 Enfermedades renales.**

Alrededor del 4 % de los casos de insuficiencia renal terminal en todo el mundo se atribuye a la terapia con fármacos. Hasta el 50 % de todos los casos de insuficiencia renal aguda son causados por nefrotoxinas como los antibióticos aminoglucósidos, medios de contraste iodados y los AINE. Varios factores hacen que los riñones sean particularmente susceptibles al daño tóxico. El flujo sanguíneo renal es superior a los 3.5 ml/g/min, mientras que otros órganos tienen un promedio de 0.1 ml/g/min y esto causa que las sustancias tóxicas lleguen rápidamente al riñón. Cuando hay inestabilidad hemodinámica, factores neurogénicos y hormonales pueden disminuir marcadamente el flujo sanguíneo renal. Numerosas enzimas renales y el alto consumo de oxígeno de los túbulos hace a los riñones vulnerables a los inhibidores metabólicos. Además la alta concentración de solutos en el intersticio medular renal y la orina exponen a las células renales a concentraciones inusualmente altas de fármaco.

Los fármacos pueden inducir un amplio espectro de anomalías renales. Los AINE, el captopril o los fármacos vasoconstrictores pueden provocar isquemia aguda renal.

### **3.1.8.9 Efectos teratogénicos.**

Los efectos de los fármacos en el feto pueden incluir retardo del crecimiento, retardo del desarrollo de la conducta y malformaciones estructurales semejantes a las que ocurren espontáneamente. Un solo teratógeno puede producir múltiples malformaciones fetales y una sola malformación puede ser inducida por muchos teratógenos diferentes. Para que un fármaco induzca un efecto teratogénico debe ser administrado durante el período de organogénesis que va del día 13° al 56° de la gestación. Si la exposición ocurre antes se pueden producir efectos embriocidas.

La tragedia de la talidomida (teratógeno más conocido) en la década de 1960 puso el problema de los efectos teratogénicos en el centro de la atención y por primera vez se reconoció ampliamente que los fármacos pueden producir efectos adversos no solamente a los pacientes a los que se les administra sino también en el feto. Entre el 30 y el 40 % de las madres que ingirieron talidomida durante el período crítico de organogénesis dieron a luz fetos defectuosos. La talidomida produce focomelia, que es la ausencia o deformidad de los miembros. Alrededor de la mitad de los niños presentaron malformaciones de los brazos y un tercio de los casos estaban afectados ambos brazos y piernas. Cerca del 10 % tenía malformaciones macroscópicas de las orejas y un porcentaje similar presentaba serias anomalías cardíacas.

Dos grupos nuevos de fármacos; los retinoides y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina han demostrado potencial para inducir defectos congénitos.

### **3.1.9 Notificación voluntaria de las RAM.**

Antiguamente la notificación voluntaria o espontánea de las RAM a la FDA por los médicos clínicos no era efectiva. En 1993 la FDA introdujo un nuevo formulario de informe voluntario para experiencias con fármacos para aumentar el cumplimiento con el programa de monitoreo de reacciones adversas de fármacos. El uso de este formulario considerablemente abreviado, unido a los intensos esfuerzos de promoción de la FDA dio como resultado un significativo aumento

de los informes.

El sistema voluntario de notificación posee varias ventajas, en el sentido de que proporciona vigilancia postcomercialización de amplias áreas geográficas y de grandes cantidades de pacientes bajo riesgo, además es relativamente barato y cubre un amplio espectro de fármacos y todos los tipos de ambientes terapéuticos. Las desventajas del sistema voluntario son que la información voluntaria puede ser errática, incompleta y de confiabilidad cuestionable, es por ello que la FDA utiliza otros métodos incluyendo contratos con estudios intensivos de monitoreo de fármacos, estudios epidemiológicos especiales, comunicaciones con la Organización Mundial de la Salud y otros sistemas nacionales de monitoreo de fármacos y la selección de bibliografía publicada para monitoreo de las RAM.

Los estándares de la Comisión Conjunta de Acreditación de Organizaciones de Atención de la Salud requieren que las instituciones de salud tengan una política y procedimientos que describan sus programas de notificación de RAM.

Classen y col. han desarrollado un nuevo método para mejorar la detección y caracterización de los eventos adversos por fármacos en pacientes hospitalizados. Su sistema emplea computadoras para facilitar las notificaciones de los médicos, farmacéuticos y enfermeras, así como también algoritmos computarizados para la detección automática de efectos adversos potenciales de los fármacos.

### **3.1.10 Papel del farmacéutico.**

El papel del farmacéutico sigue cambiando. A través de la creación e implementación de sistemas mejorados de dispensación de fármacos y de servicios de farmacocinética, el farmacéutico ha hecho grandes progresos para reducir los errores de medicación y prevenir las RAM. En instituciones de asistencia sanitaria muchos farmacéuticos participan directamente en la evaluación de nuevos fármacos para asegurar que sean incluidos en los formularios institucionales los fármacos más eficaces y menos costosos. Los farmacéuticos que ejercen en los hospitales elaboran procedimientos escritos para registrar y comunicar las RAM.

Los farmacéuticos también serán llamados cada vez más a tomar roles más activos en la educación del público en lo concerniente al uso seguro y eficaz de los medicamentos.

Ya se dispone de software para seleccionar regímenes de medicamentos para pacientes en busca de interacciones fármaco-fármaco, fármaco-dieta y fármaco-enfermedad. También puede anticiparse que los farmacéuticos expertos en el área de las RAM tendrán mayores oportunidades para participar en los programas de vigilancia pos-comercialización y de controlar y prevenir las enfermedades inducidas por fármacos (9).

## 3.2 Fisiología del dolor.

### 3.2.1 Definición.

El dolor es uno de los síntomas más comunes de enfermedad o lesión. Aunque el dolor es una advertencia natural y un mecanismo de protección a menudo es útil en la elaboración de un diagnóstico apropiado, los pacientes buscan a menudo atención médica para aliviar el dolor. La dirección del dolor es esencial en más casos y puede, en alguna enfermedad avanzada, ser la única opción terapéutica viable disponible para el médico y paciente (1).

Aunque el dolor es una experiencia universal de la humanidad y todo el mundo conoce sus propiedades desagradables, los intentos para definirlo no han sido enteramente satisfactorios (9).

El dolor se ha definido como "una sensación desagradable y una experiencia emocional asociada con el daño del tejido real o potencial" (2).

El dolor es percibido encima de la piel externa entera, partes grandes de la mucosa y en muchos tejidos y órganos. Sin embargo, el cerebro y algunos otros órganos no tienen receptores de dolor (1).

El punto a partir del cual los estímulos sensitivos son percibidos como nocivos y desagradables se denomina "umbral de dolor"; si es elevado, se necesitarán más estímulos para experimentar dolor, y si está disminuido, una estimulación menor produce una experiencia dolorosa. Muchos factores alteran el umbral del dolor, como el sexo, los cambios circulatorios, la temperatura de la piel, la sudoración, la ansiedad, el miedo, las emociones, etc.; en consecuencia no es igual para todos y puede variar incluso en el mismo individuo (9).

El dolor se genera cuando un estímulo mecánico, termal, químico o eléctrico excede el valor umbral de dolor, lo cual activa la liberación de mediadores de dolor del tejido afectado. La generación, transmisión y transformación central de los impulsos de dolor se llama nociception (1), aunque el término "nociception" frecuentemente se ha usado en lugar de "dolor" (2).

También el dolor puede ocurrir si el tejido corporal se estimula fuertemente sin algún daño del tejido.

### 3.2.2 Clasificación del dolor.

#### 3.2.2.1 Por el sitio de generación.

El dolor puede ser clasificado como *dolor somático o visceral* dependiendo del sitio de generación.

1. **Dolor somático.** El dolor somático es el dolor generado en la piel, músculo, articulaciones, huesos o tejido conjuntivo y puede ser clasificado más allá en; *dolor superficial y dolor profundo*. El *dolor superficial* se genera en la piel, mientras que el dolor profundo se genera en el músculo, articulaciones, huesos y tejido conjuntivo. Por ejemplo, el dolor superficial ocurre después de una punzada de aguja en la piel. Este dolor primario no es amenazante, puede localizarse fácilmente y descender rápidamente después de retirar el estímulo. Es importante porque activa un reflejo que puede proteger

al organismo del daño mayor. Después de este dolor inicial, un dolor secundario ocurre como una sensación embotada o ardiente que es difícil de localizar y desciende lentamente. El *dolor profundo* también es embotado, difícil de localizar y a menudo se extiende sobre una región difusa. El ejemplo más común de dolor profundo es el dolor de cabeza, que es probablemente el tipo más común de dolor y puede asumir muchas formas. El dolor secundario y el dolor profundo se acompañan por reacciones autonómicas y de afectación como el malestar, náuseas, transpiración e hipotensión.

2. **Dolor visceral.** El dolor visceral es el dolor generado en el abdomen y es similar al dolor profundo en su carácter embotado y acompañado de reacciones autonómicas.

### 3.2.2.2 Por el tiempo de duración.

1. **Dolor agudo.** Tiene limitado únicamente la duración y desciende rápidamente después de que el estímulo se retira. Puede ser fácilmente localizado y es un tanto proporcional a la intensidad del estímulo. Esta forma de dolor sirve claramente una función de advertencia (1) y es protector de la supervivencia del organismo a corto plazo (2).
2. **Dolor crónico.** Puede ser constante, como un dolor de espalda y dolor de cáncer, o puede ser un dolor de repetición intermitente, como el dolor de cabeza de la migraña y angina de pecho. El dolor normalmente es considerado crónico si dura más de seis meses. El dolor crónico puede convertirse en el factor clínico dominante y formar un síndrome independiente en el curso de algunas enfermedades (1) y puede ser deletéreo para el organismo porque las reacciones anormales pueden ocurrir si el dolor no es aliviado adecuadamente (2).

### 3.2.3 Reacciones del dolor.

El dolor es frecuentemente acompañado por reacciones autonómicas. Normalmente, llevan a la activación del sistema nervioso simpático y a la liberación de catecolaminas. La velocidad del corazón y la presión sanguínea se incrementan, y las pupilas se dilatan. Estas reacciones autonómicas son particularmente marcadas para el dolor visceral.

Un ejemplo es el ataque a la vesícula biliar que se acompaña por náuseas, vomito, sudoración e hipotensión. Un estímulo de dolor también puede causar reacciones motoras como la reacción del retiro de reflejo. Referente a una área caliente, el movimiento de la mano ante cualquier dolor se percibe conscientemente. Los espasmos del músculo pueden resultar del dolor profundo y dolor visceral.

Finalmente, el dolor tiene un componente emocional afectivo que varía individualmente y de situación a situación.

### 3.2.4 Nocicepción y nociceptores (conducción y receptores periféricos del dolor).

Se denomina nocicepción al fenómeno de detección, transducción y transmisión de un estímulo de dolor. Los estímulos térmicos, mecánicos o químicos capaces de producir daño tisular, son captados por los receptores periféricos específicos del dolor llamados nociceptores, que son

terminales nerviosas libres de neuronas que transmiten los estímulos de dolor en forma de impulsos nerviosos a la médula por medio de fibras nerviosas aferentes. Desde la médula ascienden vías que conducen la información a centros supraespinales y desde éstos hasta la corteza cerebral, donde la sensación dolorosa se hace consciente (1, 101).

El estímulo originado en los nociceptores es transmitido a la médula por medio de nervios periféricos que están formados por fibras nerviosas; de las cuales se pueden distinguir tres grupos: A, B y C en función de su diámetro, grado de mielinización y velocidad de conducción. Las de tipo A son fibras gruesas, mielínicas, de conducción rápida, que transportan sensaciones somáticas y su estimulación produce el dolor inicial, de carácter agudo, punzante, localizado y de inicio rápido. Las fibras de tipo C son amielínicas, de conducción lenta (0.2-2 m/s) y median el denominado dolor lento, de carácter insidioso, difuso, mal localizado y que se prolonga más allá de la duración del estímulo (102).

Actualmente se acepta que existen tres tipos de nociceptores: mecanorreceptores de alto umbral, nociceptores térmicos y nociceptores polimodales (101). Los dos primeros, localizados en piel y mucosas, responden a un solo tipo de estímulo: mecánico intenso o térmico, respectivamente. Ambos transmiten la información a la médula por axones finamente mielinizados, que forman las fibras A. Los nociceptores polimodales responden a la presión, temperatura, estímulos químicos, etc.; se encuentran en piel, tegumentos y paredes viscerales y transmiten los impulsos a través de fibras C amielínicas (102).

### **3.2.5 Sustancias del dolor.**

Durante una lesión o inflamación aguda los tejidos lesionados liberan sustancias algésicas periféricas (potasio, ácido láctico, iones hidrógeno, acetilcolina, serotonina, bradicinina, histamina, prostaglandinas, ATP) que actúan solas o de manera sinérgica sobre los nociceptores, activándolos o disminuyendo su umbral de excitación, lo que se denomina sensibilización. La sensibilización de los receptores al dolor da lugar al fenómeno de hiperalgesia, que es un componente importante en el dolor inflamatorio (103 y 101).

Los factores de dolor de potencia baja incluyen a los iones hidrógeno. El dolor normalmente se acompaña de un pH más bajo de 6 y el dolor se intensifica con el incremento de la concentración de iones hidrógeno. Un efecto similar ocurre con los iones potasio que escapan al espacio intracelular después de que se dañó el tejido y causa dolor cuando la concentración en el espacio intersticial excede las 20 mmol/l.

Además, varios neurotransmisores pueden actuar como mediadores de dolor en el tejido dañado. La histamina en concentraciones relativamente altas ( $>10^{-8}$  g/l) es una sustancia que induce el dolor muy bien. La acetilcolina en concentraciones bajas sensibiliza a los receptores de dolor para que otros factores de dolor puedan entonces causar dolor en concentraciones típicamente por abajo del umbral para inducir dolor. En concentraciones superiores, la acetilcolina es un factor de dolor por sí misma. La serotonina es la sustancia de dolor más eficaz en el grupo de neurotransmisores (1).

En el desencadenamiento de dolor por inflamación (10) se forma la bradicinina, que se une a los receptores periféricos del dolor. Las prostaglandinas formadas durante los eventos dolorosos sensibilizan a los receptores del dolor y aumentan la actividad de la bradicinina en la producción

del dolor inflamatorio (3). La habilidad de las prostaglandinas para sensibilizar a los receptores del dolor a estímulos mecánicos y químicos es consecuencia de una disminución del umbral de los nociceptores polimodales de las fibras nerviosas C (10).

### 3.2.6 Endorfinas (sistema analgésico endógeno).

En el organismo existe un sistema analgésico endógeno que bloquea el dolor a varios niveles, especialmente en el cerebro central y médula espinal. Este sistema está conformado por (1) sustancias naturales llamadas endorfinas que se unen con los receptores de la morfina (receptores opiáceos) para producir efectos similares a la morfina (4) que consiste en suprimir la percepción de dolor. Este sistema explica por qué no se percibe el dolor en ciertas situaciones de tensión, por ejemplo, accidentes de tránsito. Cuando el nivel de tensión mengua, entonces el dolor se percibe. El sistema analgésico endógeno permite al organismo actuar en situaciones de peligro de muerte.

Las endorfinas (morfina endógena) son poli y oligopeptidos que actúan como agonistas endógenas para los receptores opiáceos del sistema analgésico. Estas incluyen:

1.  $\beta$ -endorfina con 31 aminoácidos.
2. dinorfinas con 17 o 18 aminoácidos, y
3. encefalinas con los 5 aminoácidos terminales de la endorfina (encefalina-*metionina*) o dinorfina (encefalina-*leucina*).

Las endorfinas se forman en el pituitario así como en la corteza suprarrenal de tres respectivas proteínas precursoras: proopiomelanocortina (POMC), proencefalina y prodinorfina.

Como las endorfinas interactúan con los mismos receptores opiáceos de los narcóticos, los simulan y tienen las mismas propiedades farmacodinámicas. Sin embargo, las endorfinas muestran una farmacocinética muy diferente debido a su estructura de péptido. Por ejemplo, las encefalinas son solamente activas después de una inyección intraventricular ya que son hidrolizadas muy rápidamente en plasma por las proteasas. La  $\beta$ -endorfina es activa después de la administración i.v.

El mecanismo de acción de las endorfinas implica la inhibición presináptica de liberación de neurotransmisores, particularmente la liberación de la sustancia P, que disminuye el número de potenciales de acción (1).

### 3.2.7 Receptores opiáceos.

Varios tipos de receptores opiáceos se han identificado en el CNS, médula espinal, tracto gastrointestinal, y en los tejidos periféricos como las articulaciones. Las principales categorías de receptores son designadas como  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$  y  $\sigma$ . La activación de los  $\mu$ -receptores es asociada con la analgesia supraespinal, hipotermia, euforia, miosis, bradicardia, depresión respiratoria, y la dependencia física, mientras que la analgesia espinal, sedación, disforia, y miosis son producidas por los  $\kappa$ -receptores. El estímulo de los  $\sigma$ - y  $\delta$ -receptores es asociada con la excitación, hiperquinesia, y midriasis (2), disforia, alucinaciones y estímulo del centro vasomotor.

### 3.2.8 Grados de percepción de dolor.

Se sabe bien que los mismos estímulos de dolor son en medida muy diferentes en personas diferentes. A la misma intensidad aplicada, algunas personas perciben un estímulo nocivo como dolor insoportable mientras que otras personas reportan únicamente dolor débil. Además de las diferencias de capacidad en el sistema opiáceo endógeno, hay factores emocionales y afectivos que influyen en la percepción de dolor. Por lo tanto, es posible afectar la percepción de dolor con fármacos psicoactivos que no son analgésicos.

### 3.2.9 Tratamiento del dolor con fármacos.

Para tratar el dolor con fármacos, el siguiente esquema (Fig. 1) es considerado a menudo:

1. Con los analgésico no narcóticos se evita la sensibilización de los receptores de dolor inhibiendo la síntesis de prostaglandina,
2. Con los anestésicos locales se evita la formación de la señal en los receptores de dolor,
3. Con los anestésicos generales o analgésicos narcóticos se disminuye o elimina el dolor severo,
4. Con los anestésicos regionales se inhibe la transducción de la señal en los nervios sensoriales, y
5. Con los fármacos psicoactivos (tranquilizantes, neurolépticos, antidepresivos) se modifica la percepción de dolor.

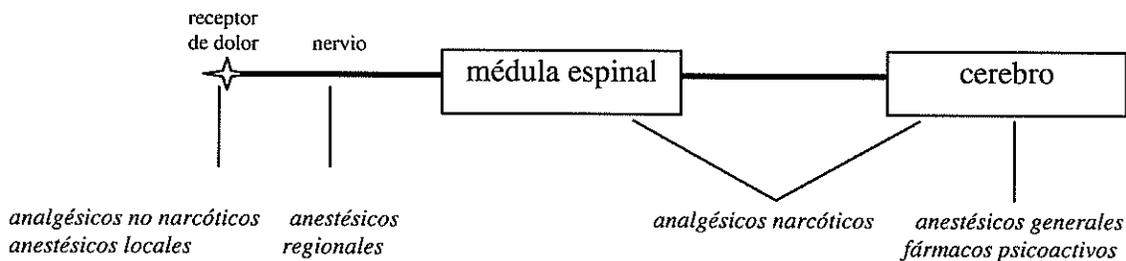


Fig. 1 Diagrama esquemático de varias posibilidades para el tratamiento del dolor con fármacos.

## **3.3 Analgésicos**

### **3.3.1 Definición.**

Los analgésicos son compuestos que disminuyen o suprimen la percepción de dolor en las dosis terapéuticas y todavía no tienen el efecto anestésico general (1).

El efecto analgésico incluye un cambio en la percepción de dolor. Los pacientes todavía pueden localizar el dolor y describir su intensidad, pero el dolor no se percibe como amenazante y desagradable, así, hay un cambio cualitativo en la percepción de dolor (9).

### **3.3.2 Clasificación.**

De acuerdo a su grado de actividad, mecanismo de acción y efectos adversos, los analgésicos se clasifican en dos grupos generales:

1. Analgésicos no narcóticos
2. Analgésicos narcóticos (1)

## **3.4 Analgésicos no narcóticos o antiinflamatorios no esteroides (AINES).**

### **3.4.1 Actividad farmacológica.**

Los Analgésicos no narcóticos utilizados para aliviar el dolor leve a moderado también poseen la propiedad de inhibir los procesos inflamatorios, *por lo que son denominados* antiinflamatorios no esteroides (AINES) (6, 3) y la aspirina (ácido acetilsalicílico) constituye el fármaco estándar o prototipo de los AINES (10).

Además de su actividad analgésica y antiinflamatoria también poseen propiedades antipiréticas y antirreumáticas, sin embargo, para los padecimientos reumáticos los fármacos se prescriben a dosis mucho más altas (3, 6).

El amplio espectro de actividad de los AINES es adecuado para muchas áreas terapéuticas por lo que están entre los fármacos más comúnmente usados (1); además de que no presentan ninguna potencialidad de adicción y su perfil de seguridad es más favorable que el de los analgésicos opioides, sin embargo, no están libres de reacciones adversas, la más frecuente es la úlcera gástrica (6). El mecanismo de acción ha ayudado a comprender las causas de sus efectos adversos, ya que consiste en inhibir la producción de todas las prostaglandinas, sin distinguir entre las que intervienen en la generación de dolor, fiebre e inflamación y las que contribuyen al mantenimiento de varias funciones normales del organismo (11).

### 3.4.2 Clasificación de los analgésicos antiinflamatorios no esteroides (AINES) (2, 3, 4, 8, 9, 10)

De acuerdo a su estructura química, los antiinflamatorios no esteroides (AINES) se clasifican en los grupos que se muestran en la tabla 3.4.1

Grupo químico	Fármacos
Derivados del ácido salicílico	Aspirina, Diflunisal, Salicilato sódico
Derivados del ácido propiónico	Fenoprofén, Ibuprofén, Ketoprofén, Naproxen
Derivados del ácido indenacético e indol	Indometacina, Sulindac, Etodolaco
Derivados del ácido heteroarilacético	Aceclofenac, Diclofenac, Ketorolac, Tolmetín
Derivados del ácido enólico	Oxicam: Piroxicam, Tenoxicam Pirazolonas: Fenilbutazona, Oxifenbutazona, Dapirona (o metamizol)
Derivados del ácido antranílico	Mefenámico ácido, Meclofenámico ácido
Derivados del para-aminofenol	Acetaminofén
Otros	Nabumetona, Nimesulide, Meloxicam, Celecoxib, Rofecoxib

Tabla 3.4.1 Clasificación química de los analgésicos no narcóticos o antiinflamatorios no esteroides (AINES) en base al grupo químico.

### 3.4.3 Perfil de actividad.

Los AINES tienen propiedades farmacológicas similares por su relación química de ser derivados del ácido carboxílico, actúan sobre la fiebre, el dolor y la inflamación. El mecanismo de acción básico de los AINES es la inhibición de la síntesis de prostaglandinas por bloqueo de la enzima ciclooxigenasa (9). La acción de los AINES se debe principalmente a una acción periférica, aunque también existe una acción central cuando se usan como analgésicos (3).

### 3.4.4 Fisiología de la inflamación.

La inflamación es una reacción normal del organismo que surge como respuesta a una gran variedad de estímulos de naturaleza biológica, física o química que ocasionan irritación o destrucción de ciertas células. Una simple cortadura o un agente infeccioso pueden provocar una reacción de inflamación (11) del tejido conectivo de las arterias, la cual se manifiesta por una serie de signos clínicos; dolor, eritema, edema (hinchazón), incremento de la temperatura y daño funcional.

Estos síntomas son el resultado del daño del tejido y del deterioro de la perfusión en los capilares terminales que resulta en fuga de plasma (exudación) al espacio extracelular debido al incremento de la permeabilidad capilar. La estimulación de los receptores de dolor también ocurre. Estas reacciones dependen de la liberación de mediadores tales como la histamina, serotonina, prostaglandinas y bradiquininas. Después de la reacción inicial, la inflamación baja de nivel a medida que los compuestos tóxicos son transportados del sitio por la sangre o hay

terminación del evento nocivo. Con la fuga de plasma (exudación), hay a menudo una emigración de células sanguíneas (por ejem. granulocitos, monocitos) al espacio extracelular así como la proliferación de macrófagos y fibroblastos. Estos eventos normalmente sirven para combatir el agravio y mantener la homeostasis, pero (1) en ciertos casos, principalmente en las artritis reumatoide crónicas, la reacción inflamatoria crónica tiene consecuencias devastadoras que pueden culminar en la destrucción de las estructuras articulares (11).

### 3.4.5 Mecanismo de acción de los AINES.

Los AINES inhiben la síntesis de prostaglandinas por inhibición de la enzima ciclooxigenasa, la cual transforma el ácido araquidónico (y otros ácidos grasos, C20 insaturados) (1) en los productos intermediarios inestables de endoperóxido cíclico de prostaglandina G2 (PGG2) y posteriormente en prostaglandina H2 (PGH2) (10). A partir de la PGH2 y por acción de otras enzimas específicas; isomerasa, tromboxano sintetasa y prostaciclina sintetasa se sintetizan otras prostaglandinas (D2, E2 y F2 $\alpha$ ), los tromboxanos (A2 y B2) y la prostaciclina (PGI2) (figura 1) (12). Las prostaglandinas están implicadas en la generación de dolor, fiebre e inflamación. Esto explica por qué los compuestos que inhiben la síntesis de prostaglandinas tendrán simultáneamente actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria (1).

La inhibición enzimática de los AINES es una inhibición competitiva irreversible. Los AINES compiten con el ácido araquidónico por el sitio activo de la ciclooxigenasa debido a cierta similitud química, ya que la mayoría de los AINES son ácidos carboxílicos (3).

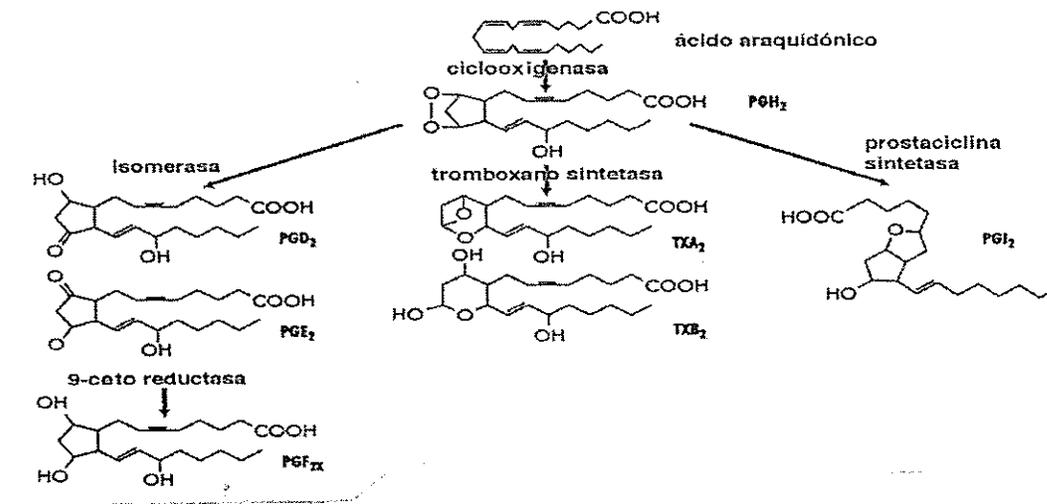


Figura 1. Biosíntesis de prostaglandinas

### 3.4.6 AINES Inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

Como se menciona en el mecanismo de acción, los AINES inhiben la producción de prostaglandinas bloqueando las dos actividades de la ciclooxigenasa, que consiste primero en la actividad de sintetasa de endoperóxido que oxigena y produce una estructura en anillo en el ácido araquidónico para formar endoperóxido cíclico de PGG2 y posteriormente una actividad

de peroxidasa que transforma la PGG<sub>2</sub> en PGH<sub>2</sub> (10).

Por mucho tiempo se pensó que la síntesis de PGH<sub>2</sub> dependía de una sola enzima, no fue sino hasta finales de la década de los ochenta que se demostró que era posible inducir una actividad de ciclooxigenasa con ayuda de agentes mitogénicos (promotores de la división celular) o de hormonas. Cuando se provocaba un aumento de la actividad de la ciclooxigenasa, no se registraba ningún aumento en la expresión del ARN mensajero correspondiente a esta proteína. En efecto, se sabe que la síntesis de una proteína debe necesariamente estar precedida de la aparición en la célula de su ARN mensajero, el cual sirve de intermediario entre la secuencia de ADN codificada y la secuencia de aminoácidos que forman la nueva proteína. Así, surgió la hipótesis de la posible existencia de otra ciclooxigenasa codificada por su propio gen, y cuya expresión estuviera inducida por la inflamación.

En 1991 los grupos de investigación dirigidos por Daniel Simons, en Utah, y Harvey Herschman, en Los Angeles, aportaron evidencias del gen que codifica para esta segunda ciclooxigenasa, llamada ciclooxigenasa-2; la forma ya conocida se denominó ciclooxigenasa-1 (12). Por lo tanto hay dos formas de ciclooxigenasa también llamadas COX-1 y COX-2. La COX-1 es una isoforma constitutiva (10) que funciona en el organismo normalmente (8), aparece en vasos sanguíneos, estómago y riñones; en tanto que la COX-2 no se encuentra normalmente (10), la síntesis de la COX-2 es inducida específicamente durante el proceso de la inflamación (12) por citocinas y mediadores inflamatorios.

La inhibición selectiva de la COX-2 constituye un aspecto terapéutico provechoso porque se puede diseñar un fármaco que neutralizara únicamente la producción de prostaglandinas en el sitio de la inflamación, pero no en otros sitios como las vías gastrointestinales y los riñones (10, 12). Un fármaco inhibidor de COX-2 tendría efectos adversos menos agresivos por la ventaja de preservar la función de la COX-1 responsable de la síntesis de las prostaglandinas necesarias para el funcionamiento normal del organismo.

Los resultados preliminares del desarrollo de nuevos agentes terapéuticos utilizando modelos moleculares han demostrado que el sitio activo (región de la enzima donde se fija el sustrato) de la COX-2 es más vasto que el de la COX-1. Esto permite suponer que un inhibidor de la COX-1, modificado para producir una molécula más voluminosa, podría adquirir cierta especificidad para la inhibición de la COX-2.

En uno de los primeros experimentos, se reemplazó el núcleo inferior de la molécula de la indometacina, un inhibidor de las ciclooxigenasas, por un núcleo más voluminoso. A continuación, se agregaron dos átomos de cloro al núcleo inferior de la molécula (figura 2). En los ensayos biológicos correspondientes, esta nueva molécula permanecía razonablemente activa como inhibidor de la COX-2, al tiempo que era inactiva contra la COX-1. Aunque su actividad como inhibidor era demasiado débil para que justificara su desarrollo, demostraba que era posible obtener moléculas específicas para inhibir la COX-2. Posteriormente, distintos ensayos biológicos demostraron que ciertos compuestos ya descritos como AINES estaban dotados de determinadas propiedades selectivas para la inhibición de la COX-2.

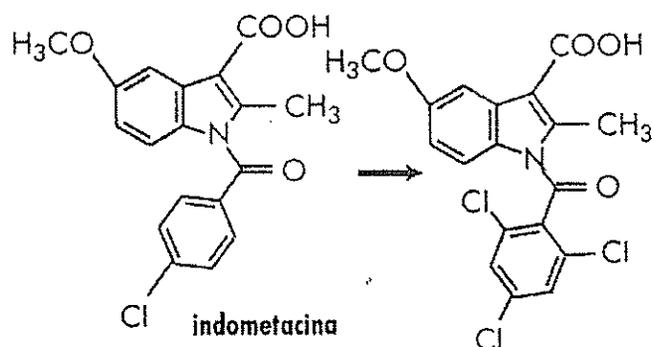


Figura 2. Modificación de la indometacina.

El descubrimiento de la COX-2, así como el diseño de compuestos capaces de inhibir de manera específica esta enzima, constituyen un gran avance en el tratamiento de la inflamación y el alivio del dolor (11, 12), afectando poco las funciones normales de las prostaglandinas. Si bien estos inhibidores selectivos de COX-2 han tenido buenos resultados, ya que producen menos daño al estómago, no están libres de efectos adversos, que pueden llegar a ser graves. Entre los efectos adversos que se han reportado para los inhibidores selectivos de COX-2 están: trombosis, perforación gástrica, infarto cardíaco, pancreatitis y falla renal aguda. Por lo tanto, los inhibidores selectivos de COX-2 deben ser prescritos con cuidado tras una cuidadosa evaluación riesgo-beneficio en cada paciente.

Los fármacos Inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 que existen en el mercado son el nimesulide, el meloxicam, el celecoxib y el rofecoxib, entre otros (8).

#### 3.4.6.1 Nuevas indicaciones de los AINES selectivos.

El diseño de nuevos AINES potentes y selectivos para la forma de ciclooxigenasa inducida por la inflamación, COX-2 también podrían resultar útiles en el tratamiento de otras patologías en las que la COX-2 interviene, como en los procesos tumorales.

Desde hace algunos años se ha constatado que la administración a largo plazo de los AINES conlleva una disminución en el número y la talla de pólipos colorrectales. La mayoría de las veces estos tumores son benignos, pero a veces degeneran a cáncer de colon, principalmente en las personas portadoras de una mutación génica responsable de la poliposis adenomatosa familiar (PAF). Estudios recientes han evidenciado el interés de un inhibidor específico de la COX-2 para el tratamiento de la PAF. Estos investigadores utilizaron ratas knockout en las que se había impedido la expresión de un gen, lo que se traducía en el desarrollo de pólipos. Demostraron que era posible reducir de manera significativa el número de pólipos intestinales en ratas transgénicas con un inhibidor específico de la COX-2; es decir, la experiencia confirma la participación de la COX-2 en el proceso tumoral. Además, en otros trabajos llevados a cabo en pacientes con cáncer de colon se observó un aumento de la COX-2 en el tejido del intestino

grueso. Esta enzima se induce igualmente a nivel de las células cancerosas, hecho importante, ya que aporta información acerca del papel de las prostaglandinas en la biología del cáncer: son en parte responsables del crecimiento de los tumores y tienen un efecto depresor sobre el sistema inmunitario (11, 12).

### 3.4.7 Mecanismo de acción de la actividad analgésica.

El mecanismo de la acción analgésica de los AINES se debe a una acción periférica y a una acción central (3).

1. **Acción periférica.** Se postuló la existencia de receptores periféricos del dolor (3), nociceptores (101) y que la acción analgésica de los AINES se debe principalmente al bloqueo directo de dichos receptores del dolor por un antagonismo con la bradiquinina formada en los procesos inflamatorios; por lo tanto se trata de un mecanismo directo, pero además interviene un mecanismo indirecto (10); la inhibición de la ciclooxigenasa y con ello la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas PGE1, PGE2 y PGF2 $\alpha$ ; cuya acción es aumentar la actividad de la bradiquinina en la producción del dolor inflamatorio; en esta forma, los AINES bloquean la sensibilización de los receptores periféricos del dolor a la estimulación debida a la bradiquinina, por lo que cesa el dolor. Por lo tanto, la acción analgésica de los AINES es por mecanismo directo; el antagonismo con respecto a la bradiquinina y por mecanismo indirecto; inhibición de la síntesis de prostaglandinas.
2. **Acción central.** Se eleva el umbral del dolor con lo que se produce el alivio de la cefalea en individuos sanos, sin ningún proceso inflamatorio (3); al parecer ejercen su acción mediante la inhibición de neurotransmisores excitatorios como la sustancia P o el glutamato (99). Los AINES no producen trastornos mentales ni anestesia por que su acción analgésica no es sobre la corteza cerebral, sino subcortical por depresión del tálamo óptico, uno de los centros fundamentales de las sensaciones dolorosas (3).

### 3.4.8 Reacciones adversas.

Las prostaglandinas son un conjunto de sustancias que se encuentran en muchas partes del cuerpo (riñón, estómago o cerebro) (8) y constituyen una compleja familia de sustancias con múltiples propiedades biológicas que varían considerablemente de una a otra clase de molécula; juegan un papel preponderante en la inducción del dolor y la fiebre. Además, contribuyen al mantenimiento de varias funciones normales del organismo, principalmente a nivel de la mucosa gastrointestinal y renal, aunque también a nivel del sistema cardiovascular, reproductor y respiratorio. Los AINES producen reacciones adversas que por lo general desaparecen con la interrupción del tratamiento. Sin embargo la utilización prolongada de AINES puede, en ciertos casos, tener consecuencias fatales, ya que ocasionan una irritación del sistema gastrointestinal y puede dar origen a dolores gástricos (11) e inducir úlceras gástricas e intestinales y causar sangrados gastrointestinales (1). Este problema resulta del hecho que ciertas prostaglandinas tienen un papel importante en el control de la secreción gástrica y la protección de la mucosa gastrointestinal. El mecanismo de acción de los AINES ha ayudado a comprender las causas de sus efectos adversos, ya que consiste precisamente en inhibir la producción de todas las prostaglandinas, sin distinguir las que intervienen en la inflamación (11).

Reportes de las altas proporciones de efectos adversos y reacciones, principalmente gastrointestinales, surgidos por el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroides incluyendo aspirina, diflunisal, fenoprofen, ibuprofen, naproxen, piroxicam y sulindac en pacientes de edad madura se presentan basados en datos coleccionados en los Estados Unidos e Inglaterra (20).

Otras reacciones adversas que también pueden explicarse por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (Tabla B 1-23) incluyen disfunción renal con retención de agua y sodio, cambios en la cuenta de células sanguíneas, síntomas en el CNS (por ejem. náuseas, dolor de cabeza) y reacciones en la piel. En ciertos pacientes y más frecuentemente en los asmático, hay riesgo de activar un ataque de asma. El mecanismo para esta reacción pseudoalérgica involucra un cambio en la prostaglandina y el balance de leucotrienos. Con la inhibición de la ciclooxigenasa, más substrato está disponible para la lipooxigenasa que disminuye la formación de prostaglandinas broncodilatadoras y aumenta la disponibilidad de leucotrienos broncoconstricción. Por consiguiente, los AINES no deben adicionarse a los productos para tratar el asma.

Las propiedades descritas también explican que técnicas farmacéuticas, como la preparación de tabletas entéricas recubiertas o supositorios en lugar de una tableta regular, no mejoran significativamente la tolerancia gastrointestinal, ya que el efecto sobre la mucosa gástrica es principalmente debido a la inhibición sistémica de la síntesis de prostaglandinas.

Por otro lado, debe señalarse que todos los efectos de AINES no pueden ser explicados por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, aunque es un factor importante en la actividad del fármaco; sólo proporciona una explicación parcial. Actualmente, está claro que las interacciones con otros mediadores, sistemas enzimáticos, respuestas inmunes y la disminución de la formación de especies activas de oxígeno también están implicadas en el mecanismo de acción (1).

Efecto de las prostaglandinas	Efecto de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas	Efecto clínico
Incrementa la formación de tejido conectivo, proliferación celular	Disminuye la formación de tejido conectivo	Efecto antirreumático
Disminuye la secreción de fluidos gástricos, citoprotección	Incrementa la secreción de fluidos gástricos	Lesiones de la mucosa, úlcera
Disminuye la motilidad intestinal	Incrementa la motilidad intestinal	Diarrea
Incrementa la excreción renal de sodio	Disminuye la excreción renal de sodio	Edema
Incrementa la agregación plaquetaria por el tromboxano A <sub>2</sub>	Inhibe la agregación plaquetaria	Profilaxis de apoplejía
Incrementa el tono uterino	Disminuye el tono uterino	Alivia la dismenorrea
Disminuye el tono muscular bronquial	Incrementa el tono muscular bronquial	Activa el ataque asmático

Tabla B 1-23. Reacciones adversas por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

### **3.4.9 Frecuencia de efectos adversos y derroche de fármacos en pacientes ambulatorios que usan fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES).**

Un estudio sobre el uso de los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES) en los pacientes ambulatorios para cuantificar la cantidad de medicación malgastada debido a la interrupción temprana. Usando los archivos de computación de la farmacia se identificaron a 149 pacientes que probablemente recibieron una nueva prescripción de AINES. Los pacientes fueron entrevistados por teléfono a los 7 y 30 días después de recibir su AINES y se les cuestionó sobre la eficacia del fármaco percibido y los efectos adversos. La edad promedio de los pacientes era de 55 años (rango 26-81) y 95% eran masculinos. Ibuprofen fue el AINES más comúnmente prescrito (44%) seguido por el salsalate (15%) y tolmetin (13%). Las indicaciones para el uso de AINES incluyeron la artritis (34%), dolor músculoesquelético agudo de trauma o post cirugía (34%), y otro dolor, por ejemplo, de cáncer, gota, dolor de cabeza, o el dolor no específico (32%). Por una semana, 18% de todos los pacientes habían detenido su AINES, más de la mitad a causa de los efectos adversos. A los 30 días, 42% de todos los pacientes ya no estaban tomando su AINES. De aquellos que detuvieron, 42% los dejaron a causa de los efectos adversos, 25% debido a que no percibieron ningún beneficio, y 33% por otras razones tales como la recuperación de su problema o la terminación de su sistema de terapia. Una cantidad grande de fármaco fue malgastada ya que 14,395 unidades fueron distribuidas y a los 30 días allí permanecían 5,131 unidades. Los pacientes que habían detenido completamente la toma de su AINES malgastaron 2,529 unidades o 18% del total distribuido, el sobrante del resto fue principalmente por pacientes que estaban tomándolo. Monetariamente esto representó \$1,205 distribuidos, \$431 salieron a los 30 días y \$242 (20%) que se malgastaron. Se concluye que en primer lugar el uso de AINES resulta en una alta frecuencia de efectos adversos y medicación malgastada. Médicos deben ser cautos cuando inicien una terapia con AINES e iniciar a sus pacientes basado en una prescripción de prueba pequeña. Esto reduciría el costo de medicación malgastada a ambos; al paciente y al sistema que esta al cuidado de la salud (24).

### **3.4.10 Cinética.**

La mayoría de los AINES son absorbidos rápidamente y bien. Presentan algunas diferencias en sus propiedades farmacocinéticas como en los diferentes valores para la vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ), que son principalmente responsables de las diferencias en los efectos terapéuticos de los compuestos.

### **3.4.11 Indicaciones.**

Los AINES se indican para dolor leve a moderado (por ejem. dolor de cabeza, dolor de muelas), migraña, fiebre e inflamación. Miembros de esta clase de fármacos son particularmente útiles para tratar la inflamación reumatoide cuando el fármaco específico tiene propiedades antiinflamatorias. Los inhibidores de la síntesis de prostaglandina también se usan para cerrar los conductos arteriosos en neonatos que mantiene esta desviación prenatal entre la arteria pulmonar y aorta después del nacimiento. Los estudios han mostrado que las prostaglandinas mantienen los conductos arteriosos abiertos en el feto normal.

### 3.4.12 Contraindicaciones.

Los inhibidores de la síntesis de prostaglandina se contraindican en los casos de úlceras gástricas o intestinales y para personas con predisposición a la hemostasis anormal. El fármaco no debe darse después del embarazo por el riesgo para ambos, feto y madre. Los fármacos deben usarse cautamente en la presencia de enfermedades de hígado o riñón (1).

### 3.4.13 Interacciones.

Puesto que los AINES se prescriben con frecuencia a pacientes que reciben simultáneamente otros tratamientos farmacológicos, es importante considerar sus potenciales interacciones, la mayoría de las cuales se relacionan con los efectos antiplaquetarios y gastrointestinales de los AINES, con sus efectos sobre el túbulo renal y la eliminación renal de algunos medicamentos y con su alto grado de unión a las proteínas plasmáticas.

Las siguientes interacciones medicamentosas son posibles cuando los AINES se usan concurrentemente con los siguientes fármacos:

1. **Corticosteroides.** El consumo simultáneo de AINES y corticosteroides puede incrementar la incidencia de gastropatía como consecuencia de una mayor interferencia en la síntesis de prostaglandinas. Esta combinación debe utilizarse con extrema precaución y hacer profilaxis de gastropatía con misoprostol (106).
2. **Anticoagulantes orales.** El riesgo de sangrado gastrointestinal se incrementa en los pacientes que toman simultáneamente AINES y anticoagulantes orales. Este riesgo parece ser mayor con la aspirina. Como en el caso de los corticosteroides, debe tenerse cuidado en los pacientes que se tratan con ambos fármacos y administran profilácticamente misoprostol (107).
3. **Antihipertensivos y diuréticos.** Los AINES interaccionan con todos los antihipertensivos que basan su mecanismo de acción en un incremento de las prostaglandinas vasodilatadoras, tales como los beta-bloqueadores, los Inhibidores de la Enzima de Conversión de la Angiotensina (IECA), los diuréticos de asa y las tiazidas.

Cuando se administran AINES concomitantemente con estos antihipertensivos se reduce su efecto antihipertensivo por el incremento de la reabsorción de sodio y retención de agua producida por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas inducida por los AINES; esto se ha demostrado más claramente con la indometacina aunque podrían producirse alteraciones similares con otros AINES. También cuando se administra simultáneamente AINES y digoxina se reduce la aclaramiento de creatinina aumentando la concentración plasmática de digoxina y el riesgo de toxicidad.

La acción diurética, natriurética e hipotensora de la furosemida relacionada con el incremento de las prostaglandinas renales se reduce por la administración simultánea de AINES que inhiben la síntesis de prostaglandinas llegando a exacerbar la insuficiencia cardíaca. Los efectos clínicamente significativos de los AINES sobre la respuesta de las tiazidas son raros (108, 109).

4. **Insulina y antidiabéticos orales.** Los diabéticos pueden precisar ajuste de su dosis cuando se les prescribe además aspirina o fenilbutazona. Los salicilatos a dosis moderadas poseen

efecto hipoglucemiante; los demás AINES parecen ser relativamente seguros en los diabéticos.

5. **Uricosúricos.** Los pacientes con gota pueden requerir dosis más bajas de AINES al aumentar la concentración sérica de AINE por reducción de la excreción renal. La combinación con aspirina a altas dosis puede producir hiperuricemia.
6. **Litio.** Los AINES pueden alterar la concentración sérica de litio. El ibuprofeno, la indometacina, el diclofenaco y el piroxicam pueden reducir la aclaramiento renal e incrementar los niveles séricos de litio (110).

### **3.5 Analgésicos narcóticos (Opiáceos y Opioides).**

#### **3.5.1 Generalidades.**

Los analgésicos narcóticos usualmente se denominan analgésicos opiáceos y analgésicos opioides por sus acciones similares a la de la morfina, que es (4) el prototipo de los analgésicos opiáceos (9) y el principal ingrediente activo del opio obtenido de la amapola.

La morfina ha servido como sustancia madre de una gran cantidad de compuestos sintéticos, algunos de los cuales comparten las acciones de la morfina (agonistas opioides).

Un opiáceo es una sustancia derivada del opio que posee acciones símil morfina, es decir la morfina. Un opioide es una sustancia que no deriva directamente del opio pero posee los efectos símil morfina o se une a un receptor de opiáceos. En la actualidad, los términos opiáceo y opioide tienden a emplearse de manera intercambiable (4).

Los opiáceos son efectivos en casos de dolor severo. Sin embargo, su potencialidad para producir tolerancia y fármacodependencia, así como sus efectos adversos, limitan su uso (5). Nunca deben usarse analgésicos opiáceos para el dolor cuando algún otro tipo de analgésico no narcótico sea satisfactorio (9).

#### **3.5.2 Clasificación de los Analgésicos narcóticos (Opiáceos y Opioides).**

Los narcóticos producen sus efectos farmacológicos, terapéuticos y adversos al estimular a los receptores opiáceos de la membrana celular de los que existen cuatro tipos: mu ( $\mu$ , con dos subtipos  $\mu_1$  y  $\mu_2$ ), kappa ( $\kappa$ ), delta ( $\delta$ ) y sigma ( $\sigma$ ) (2, 80). Se encuentran distribuidos ampliamente en el sistema nervioso central y periférico, predominando en zonas relacionadas con la transmisión del dolor. Además, existen receptores en el tracto gastrointestinal, sistema cardiovascular y glándulas suprarrenales.

Los narcóticos se clasifican según su mecanismo de acción en:

1. Agonistas puros: producen efectos determinados por el tipo y ubicación del receptor estimulado.

2. Agonistas parciales: con menor actividad intrínseca en receptores  $\mu$ , y efectos clínicos de menor magnitud.
3. Agonistas-antagonistas: acción mixta, con actividad agonista en un tipo de receptor y antagonista en otro.
4. Antagonistas puros que desplazan a los agonistas de los receptores, con reversión del efecto clínico en forma dosis dependiente (80).

La tabla 72-1 contiene una clasificación química y farmacológica de los analgésicos narcóticos en base al grupo químico y a sus propiedades agonistas y agonista-antagonistas con sus principales receptores opiáceos (2, 4 y 9).

Grupo químico	Agonistas fuertes	Agonistas leves a moderados	Agonistas-Antagonistas mixtos
Fenantreno	Morfina ( $\mu$ y $\kappa$ ) Hidromorfona ( $\mu$ y $\kappa$ ) Oximorfona ( $\mu$ y $\kappa$ )	Codeína ( $\mu$ y $\kappa$ ) Oxicodona ( $\mu$ y $\kappa$ )	Nalbufina ( $\mu$ -Ant, $\kappa$ -Ag, $\sigma$ -Ag) Buprenorfina ( $\mu$ -Ag/Ant)
Fenil heptilaminas	Metadona ( $\mu$ y $\kappa$ )	Propoxifeno ( $\mu$ y $\kappa$ )	-----
Fenilpiperidinas	Meperidina ( $\mu$ y $\kappa$ )	-----	-----
Morfinanos	Levorfanol ( $\mu$ y $\kappa$ )	-----	Butorfanol ( $\mu$ -Ant, $\kappa$ -Ag, $\delta$ -Ag)
Benzomorfanos	-----	-----	Pentazocina ( $\mu$ -Ant, $\kappa$ -Ag, $\sigma$ -Ag)

Tabla 72-1. Clasificación química y farmacológica de los analgésicos narcóticos en base al grupo químico y a sus propiedades agonistas y agonista-antagonistas con sus principales receptores opiáceos;  $\mu$  (mu),  $\kappa$  (kappa),  $\delta$  (delta) y  $\sigma$  (sigma).

### 3.5.3 Mecanismo de acción.

Los analgésicos narcóticos ejercen su acción a través de la unión a los receptores opiáceos del sistema analgésico endógeno que se encuentran ampliamente distribuidos en el SNC, así como en el sistema nervioso periférico (ap. digestivo, sistema cardiovascular, endocrino, etc.). Sin embargo, el mecanismo de acción completo todavía no se aclara totalmente (1). Presumiblemente la unión agonistas-receptores actúa incrementando la permeabilidad de potasio en las membranas nerviosas, lo cual a su vez da como resultado la hiperpolarización y la depresión de la excitabilidad en el sistema neuronal. Los resultados finales de estas acciones incluyen alteraciones de los sistemas centrales de neurotransmisores colinérgicos, adrenérgicos, serotoninérgicos y dopaminérgicos. También es probable que actúen por medio de modificaciones de la captación y la unión del calcio en las terminales nerviosas. La afectación de los sistemas electrofisiológicos por los opiáceos muestran la disminución de la descarga celular, la hiperpolarización de la membrana, el aumento de la hiperpolarización producida por el disparo neuronal repetitivo, la disminución de la estimulación neuronal y de la sumatoria

temporal. En cualquier caso, la acción más importante es el efecto final del bloqueo de la transmisión de la información nociceptiva en las proyecciones neuronales ascendentes. Los sistemas nociceptivos utilizan ciertos neurotransmisores de los sistemas colinérgicos, adrenérgicos, serotoninérgicos y dopaminérgicos como la sustancia P, las encefalinas, la serotonina, etc (4).

En resumen la aplicación sistémica de analgésicos opiáceos hiperpolariza las neuronas y las terminales nerviosas que llevan a la inhibición pre-sináptica y post-sináptica de los neurotransmisores liberados durante el fenómeno de nocicepción (2).

### **3.5.4 Perfil de actividad.**

El perfil de actividad de los analgésicos narcóticos es muy similar, ya que todos los fármacos narcóticos involucran un mecanismo de acción idéntico, uniéndose a los receptores opiáceos. Las diferencias que existen son principalmente cuantitativas e implican afinidad del receptor o parámetros farmacocinéticos. Este tipo de analgésico tiene principalmente sitios de actividad central, aunque también tienen efectos periféricos.

**Actividad Central.** Las actividades centrales mediadas por los narcóticos son las siguientes:

1. Disminuyen o eliminan la percepción de dolor por estímulo de los receptores opiáceos (efecto analgésico),
2. No interfieren con otros sentidos a las dosis terapéuticas normales,
3. Reducen la actividad mental (efecto sedativo),
4. Eliminan el conflicto y la ansiedad (efecto tranquilizante),
5. Mejoran el humor (efecto eufórico), aunque algunos pacientes pueden experimentar el efecto opuesto o disforia.
6. Inhiben la respiración y los centros de la tos (depresión respiratoria y efecto antitusivo),
7. Inicialmente causan náuseas y vomito (efecto emético), pero después inhiben el centro emético (efecto antiemético),
8. Inducen miosis (efecto miótico),
9. Activan la liberación de la hormona antidiurética (efecto antidiurético), y
10. Presentan desarrollo de tolerancia y dependencia con la administración de dosis múltiple.

**Efectos periféricos.** Los efectos periféricos de los narcóticos son los siguientes:

1. Retrasan el vaciamiento gástrico por constricción pilórica,
2. Reducen la motilidad gastrointestinal y aumentan el tono (estreñimiento espástico),
3. Contraen el conducto biliar del esfínter,
4. Incrementan el tono muscular de la vejiga (retención urinaria),
5. Disminuyen el tono vascular y se incrementa el riesgo de reacciones ortostáticas, e

6. Incrementan la incidencia de reacciones en piel, urticaria y comezón debido a la liberación de histamina, y activan el broncoespasmo en asmáticos.

### **3.5.5 Reacciones Adversas.**

Las reacciones adversas más importantes de los analgésicos narcóticos son el desarrollo de dependencia psicológica y física, así como el desarrollo de tolerancia (1, 6) a los efectos analgésicos, por lo que la dosis debe ser incrementada (9) y el intervalo de administración entre las dosis debe ser disminuido (6) para obtener alivio del dolor, de tal forma que el consumo excesivo produce adicción. Estos efectos adversos se presentan cuando se administran los narcóticos durante un período prolongado y si se usan bajo vigilancia médica controlada el riesgo de dependencia es bajo (9).

Otras reacciones adversas importantes ya fueron mencionadas en el perfil de actividad tales como; depresión respiratoria, bradicardia, náuseas, vómitos, constipación, obnubilación mental, euforia o disforia, sedación, mareos, disminución de la presión arterial (ortostática), sudoración, cambios en la temperatura corporal, retención urinaria, síncope (desmayos), efecto antitusivo, manifestaciones alérgicas (urticaria, erupción cutánea, prurito y estornudos), así como temblores y delirio (1, 6).

También pueden aumentar los espasmos intestinales no propulsivos y disminuir los movimientos peristálticos del intestino delgado y grueso, así como las secreciones biliares, pancreáticas e intestinales. La consecuencia de estas acciones es un período de relativa atonía que produce un retardo en el pasaje del contenido intestinal y un aumento de la viscosidad de las heces (9), que se manifiesta por el estreñimiento espástico, normalmente sólo es de importancia clínica después del tratamiento opiáceo a largo plazo (1). Todas estas reacciones adversas tienden a disminuir su utilidad (9).

### **3.5.6 Indicaciones.**

Los narcóticos se usan principalmente como analgésicos para el dolor severo que no puede tratarse con otras vías como después de un accidente o cirugía y durante la progresión del cáncer (1).

Además poseen numerosas propiedades útiles diferentes. La morfina, por ejemplo, se usa para inducir el sueño en presencia de dolor, para controlar la diarrea, suprimir la tos, aliviar la disnea y facilitar la anestesia (9). También se usan por sus efectos sedativos en ataques del corazón y edema pulmonar agudo dónde ellos interrumpen el ciclo vicioso que agrava la disfunción pulmonar. La ansiedad disminuye la función cardiaca debido al estímulo simpático que a su vez incrementa el edema pulmonar.

### **3.5.7 Contraindicaciones.**

Los opiatos están contraindicados en todos los estados de enfermedad dónde la depresión respiratoria presenta un riesgo poco común. Los narcóticos deben usarse con precaución en pacientes con obstrucción pulmonar y enfisema por el efecto de la depresión respiratoria y los

niños e infantes son particularmente sensibles a este efecto.

Esta clase de fármacos no debe usarse en el pórvido hepático agudo. Contraindicaciones relativas son el hipotiroidismo debido a la amplificación de los efectos narcóticos, colitis ulcerativa y pancreatitis. La uremia es asociada con el incremento de la sensibilidad a los narcóticos.

### **3.5.8 Interacciones.**

La administración concomitante de fármacos con actividad central incrementan los efectos adversos de los opiáceos (1).

Los sedantes hipnóticos interactúan con los opiáceos aumentando la depresión del SNC, particularmente la depresión respiratoria.

Los tranquilizantes antipsicóticos interactúan con los opiáceos aumentando la sedación, acentuando los efectos cardiovasculares y produciendo efectos variables sobre la depresión respiratoria.

Contraindicación relativa de la administración simultánea de inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) con los analgésicos narcóticos por su alta incidencia de coma hiperpiréxico y por la hipertensión reportada (127).

El alcohol, los antihistamínicos, los relajantes musculares y los antidepresivos tricíclicos pueden interactuar con los opiáceos intensificando la depresión respiratoria y los efectos anticolinérgicos. Para evitar estas reacciones, la dosis de los analgésicos opiáceos debe corregirse (9).

## 4. Medicamentos analgésicos.

### 4.1 Analgésicos no narcóticos o antiinflamatorios no esteroides (AINES).

Grupo químico	Fármaco
Derivados del ácido salicílico	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aspirina</li> <li>2. Diflunisal</li> <li>3. Salicilato sódico</li> </ol>
Derivados del ácido propiónico	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fenoprofén</li> <li>2. Ibuprofén</li> <li>3. Ketoprofén</li> <li>4. Naproxen</li> </ol>
Derivados del ácido indolacético e indol	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Indometacina</li> <li>2. Sulindac</li> <li>3. Etodolaco</li> </ol>
Derivados del ácido heteroarilacético	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aceclofenac</li> <li>2. Diclofenac</li> <li>3. Ketorolac</li> <li>4. Tolmetín</li> </ol>
Derivados del ácido enólico	<p>Oxicam:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Piroxicam</li> <li>2. Tenoxicam</li> </ol> <p>Pirazolonas:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fenilbutazona</li> <li>2. Oxifenbutazona,</li> <li>3. Dipirona (o metamizol)</li> </ol>
Derivados del ácido antranílico	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mefenámico ácido</li> <li>2. Meclofenámico ácido</li> </ol>
Derivados del para-aminofenol	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Acetaminofén</li> </ol>
Otros	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nabumetona</li> <li>2. Nimesulide</li> <li>3. Meloxicam</li> <li>4. Celecoxib</li> <li>5. Rofecoxib</li> </ol>

## 4.2 Analgésicos narcóticos (Opiáceos y Opioides).

Grupo químico	Fármaco
Fenantrenos	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Morfina</li><li>2. Hidromorfona</li><li>3. Oximorfona</li><li>4. Codeína</li><li>5. Oxicodona</li><li>6. Nalbufina</li><li>7. Buprenorfina</li></ol>
Fenil heptilaminas	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Metadona</li><li>2. Propoxifeno</li></ol>
Fenilpiperidinas	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Meperidina</li></ol>
Morfinanos	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Levorfanol</li><li>2. Butorfanol</li></ol>
Benzomorfanos	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Pentazocina</li></ol>

## **5. Evaluación del riesgo potencial de los analgésicos narcóticos y no narcóticos.**

### **5.1 Reacciones adversas de los analgésicos no narcóticos o AINES.**

El uso de AINE pueden dar lugar a reacciones adversas y han sido implicados en la toxicidad gastrointestinal llegando hasta la hemorragia gastrointestinal o la perforación; algunos de ellos han sido involucrados en la producción de discrasias hemáticas, sobre todo agranulocitosis y anemia aplásica; otros pueden producir diversos tipos de cuadros de nefrotoxicidad, el más común (por su efecto sobre la inhibición de las prostaglandinas) consiste en la retención de sodio y agua, lo que pueden desencadenar o descompensar una hipertensión arterial o insuficiencia cardiaca congestiva; así como también pueden potencialmente (ante el uso crónico) producir insuficiencia renal terminal debido a nefritis intersticial (también relacionado con la inhibición de las prostaglandinas a nivel renal).

Más recientemente se ha hablado de hepatotoxicidad sobre todo con el paracetamol, pero también con otros antiinflamatorios. Se ha hablado de la posibilidad de que estos fármacos produzcan reacciones cutáneas graves como el Síndrome de Steven-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica, (ambos cuadros con elevada letalidad), reacciones de hipersensibilidad aguda y reacciones pseudoalérgicas, las cuales pueden cursar con shock o con broncoespasmo, que son clínicamente indistinguibles del shock anafiláctico, pero que presentan un mecanismo diferente, sin la activación del complemento, por activación directa del fármaco sobre células cebadas o mastocitos, haciendo que éstas células liberen mediadores de la inflamación (62).

#### ***5.1.1 Reacciones adversas gastrointestinales.***

Son muy frecuentes y también son dosis-dependiente. El uso de AINE aumenta 3 veces el riesgo de lesión en la mucosa gastrointestinal. Las lesiones pueden variar desde molestias gastrointestinales sintomáticas tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, diarrea o estreñimiento, pirosis, dispepsia, gastritis, erosiones, hasta úlceras gástricas e incluso hemorragia gastrointestinal.

Ocurren por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas protectoras a nivel gástrico; ya que las prostaglandinas inhiben la secreción de ácido en estomago, estimulada por alimentos, histamina o gastrina. Disminuyen el volumen de secreción de fluidos gástricos, la acidez y el contenido de pepsina tal vez por acción directa en las células secretoras. Además las prostaglandinas dilatan los vasos de la mucosa gástrica e intervienen en la regulación local del flujo sanguíneo en la mucosa gástrica. Las prostaglandinas E aumentan la secreción de moco en estomago e intestino delgado y todos los efectos anteriores permiten conservar la integridad de la mucosa gástrica y se les conoce como propiedades citoprotectoras de dichos compuestos (99 y 104).

### 5.1.2 Reacciones adversas renales.

**Insuficiencia renal aguda.** Se presenta toxicidad renal aguda por AINES en situaciones patológicas en las que está comprometida la perfusión renal, ya que en estos casos el riñón incrementa de forma compensatoria la síntesis de prostaglandinas, y de ahí que los AINES tengan poco efecto sobre la función renal en individuos normales. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, hipotensión, aterosclerosis, cirrosis hepática o hipovolémicos se reduce el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular y en estas circunstancias los AINES pueden originar una insuficiencia renal aguda, aconsejándose realizar controles periódicos de la función renal, y disminuir la dosis del AINE para evitar una excesiva acumulación; estas precauciones son extensibles a los ancianos, en los que cabe suponer un cierto grado de insuficiencia renal. Normalmente esta insuficiencia renal revierte al suspender la medicación. Esta reacción se da especialmente con los AINES de vida media larga (piroxicam, naproxeno, sulindac).

**Necrosis papilar y nefritis crónica intersticial.** La administración crónica de AINES puede dar lugar a una lesión renal manifestada inicialmente por una isquemia medular que se puede seguir de fibrosis, necrosis papilar y nefritis crónica intersticial o degenerar en un carcinoma uroepitelial. El cuadro puede pasar desapercibido y originar síntomas cuando la enfermedad ya está en fase avanzada, bien en forma de insuficiencia renal crónica o de afectación urinaria aguda (cólicos, infección, disuria). Éste cuadro sólo mejora suspendiendo el AINE, de ahí la importancia de un diagnóstico adecuado.

**Retención de agua, sodio y potasio.** Además de sus efectos sobre la función renal, los AINES promueven la retención de agua, sodio y potasio. Esta retención de fluidos puede ocasionalmente causar insuficiencia cardíaca congestiva, edemas e hipertensión arterial en ancianos y pacientes predispuestos, así como reducir la actividad diurética de la furosemida y la eficacia de algunos hipotensores. (Indometacina y fenilbutazona producen un significativo edema, sobre todo en las extremidades) (104).

### 5.1.3 Reacciones adversas hematológicas.

No son frecuentes. Pueden ser de dos tipos: en primer lugar, las derivadas de las propiedades farmacológicas de los AINE, como prolongación del tiempo de hemorragia por déficit en la agregabilidad plaquetaria, y anemias hemolíticas inducidas en pacientes con déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. En segundo lugar, pueden darse reacciones mediadas por fenómenos inmunitarios como agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, trombocitopenia y leucopenia. Estas discrasias sanguíneas son raras, pero potencialmente mortales siendo metamizol y otras pirazonas los AINES que las originan con mayor frecuencia. En todo caso se recomienda la realización de controles hemáticos en pacientes a tratamiento prolongado con AINES (99 y 104).

### 5.1.4 Reacciones adversas de hipersensibilidad.

Los AINE pueden dar lugar a reacciones de carácter alérgico y pseudoalérgico, siendo éstas más frecuentes. Dentro de las reacciones alérgicas se pueden presentar erupciones maculopapulosas,

urticaria, angioedema, rinitis, asma y shock anafiláctico (99). Los AINEs están contraindicados en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves a algunos de estos compuestos (incluido el AAS), ya que puede haber hipersensibilidad cruzada entre ellos (104). En casos de alergia se puede administrar paracetamol (99).

#### **5.1.5 Reacciones adversas hepáticas.**

En las primeras semanas los AINEs pueden producir elevaciones transitorias de los niveles séricos de transaminasas, fosfatasa alcalina y otros parámetros de la función hepática en un 15% de los pacientes; éstos cambios, de por sí, no obligan a la suspensión del medicamento; en menos de un 1% de pacientes el incremento de los niveles de transaminasas triplican los valores normales superiores. Raramente pueden tener lugar alteraciones hepáticas graves.

En los enfermos en tratamiento con estos fármacos es conveniente el control periódico (cada 3-6 meses) de la actividad de las enzimas hepáticas, especialmente si padecen insuficiencia hepática. Se recomienda suspender la administración del AINE si las pruebas de la función hepática persisten alteradas o empeoran, si se desarrollan síntomas propios de una enfermedad hepática o si tienen lugar manifestaciones sistémicas (eosinofilia, erupciones cutáneas). Factores que predisponen a alteraciones hepáticas producidas por AINEs son la administración de dosis elevadas, tratamientos prolongados, pacientes de edad avanzada o con disfunción renal.

#### **5.1.6 Reacciones adversas en el SNC.**

Los AINEs pueden producir mareos, vértigo, ansiedad, cefalea, desorientación, depresión, somnolencia, confusión. Estos síntomas son más frecuentes en ancianos, pudiendo surgir al principio del tratamiento y desaparecer al continuarlo. Estos efectos han de tenerse en cuenta cuando se realizan actividades que requieran concentración mental y/o coordinación física (p.e. conducir vehículos). Piroxicam ha sido frecuentemente asociado con este tipo de reacciones.

#### **5.1.7 Reacciones adversas oícas y oculares.**

En un pequeño porcentaje de pacientes los AINEs pueden producir tinnitus y pérdida de la audición. También se han dado casos de pérdida de la agudeza visual, visión borrosa, cambio en la percepción de colores y otras alteraciones oculares. En pacientes que previamente ya padezcan estos síntomas o que los desarrollen a lo largo de un tratamiento con AINEs hay que reducir la dosis del AINE administrado.

#### **5.1.8 Reacciones adversas cutáneas.**

Las más frecuentes son urticaria, exantema, fotosensibilidad y prurito. Menos frecuentes son necrólisis epidérmica, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson (Sulindac y Piroxicam son los agentes más frecuentemente implicados).

### **5.1.9 Reacciones adversas locales.**

La administración de AINEs en supositorios puede dar lugar a reacciones locales manifestadas en irritación, dolor, prurito, quemazón, tenesmo; rara vez se ha observado hemorragia rectal. Los AINEs en supositorios han de administrarse con cautela en pacientes que presenten cualquier patología rectal o anal. La inyección IM de AINEs puede dar lugar a dolor local e induración y, raramente, a abscesos y necrosis locales.

### **5.1.10 Reacciones adversas en la gestación.**

No se recomienda el empleo de los AINEs durante la segunda mitad del embarazo debido a los posibles efectos adversos perjudiciales en el sistema cardiovascular del feto por el cierre prematuro del ductos arteriosus, el que puede dar lugar a hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido.

Por la inhibición que producen en la síntesis de prostaglandinas, los AINEs prolongan el tiempo de gestación e interfieren con el parto si se administran en los períodos finales del embarazo.

Si su uso es imprescindible hay que utilizar la mínima dosis efectiva, pero suspendiendo su administración 1-2 semanas antes del parto (104).

## **5.2 Reacciones adversas de los derivados del ácido salicílico.**

### **5.2.1 Reacciones adversas de la Aspirina (ácido acetilsalicílico).**

Las reacciones adversas comunes son acidez estomacal y trastornos gastrointestinal así como sangrando microscópico en la mucosa gástrica que normalmente no es clínicamente relevante. En pacientes con gota hay riesgo de incrementar los niveles de ácido úrico debido a la competencia por el ácido-portador. Los efectos adversos serios normalmente ocurren sólo después de la administración prolongada de dosis superiores y desaparecen después de reducir la dosis. Estos efectos adversos serios incluyen: tinnitus, audición deteriorada, náuseas, vértigo, vomito, y sangrando gastrointestinal significativo. Debe mencionarse que los niveles de protrombina disminuyen después de dosis superiores de aspirina (inhibe la agregación de trombocitos).

Casos de reacciones alérgica verdaderas con aspirina pueden atribuirse a las impurezas del fármaco, particularmente con el alérgeno fuerte, el ácido acetilsalicílico anhídrido. Productos que contienen sólo aspirina reducen el riesgo de tales contaminantes.

Por la asociación epidemiológica con el síndrome de Reyes, niños o adolescentes con la enfermedad de varicela o influenza no deben recibir salicilatos (1).

Se dirigió un estudio para investigar los efectos adversos a dosis bajas de aspirina en una población saludable de ancianos. 400 voluntarios saludables, de 70-90 años de edad, recibieron cualquiera de los dos 100 mg de aspirina oral diariamente o placebo por arriba de 12 meses. Los resultados indicaron que los síntomas gastrointestinales fueron reportados por el 18 % del grupo

tratado con aspirina y por el 13% del grupo tratado con placebo. Los sangrados gastrointestinales ocurrieron en el 3% del grupo tratado con aspirina y en ninguno que recibieron placebo. Los sujetos tratados con aspirina tenían una disminución significativa en los niveles promedios de hemoglobina. Se concluyó que el uso de aspirina a dosis bajas en la población anciana debe ejercerse con cautela (19).

La farmacología, pruebas clínicas, dosificación, efectos adversos, interacciones y eficacia relativa de fenoprofen (I), naproxen (II) y tolmetin (III) se discutieron. Pruebas clínicas que comparan I con aspirina, y II y III con ambos; aspirina e indometacina se discuten. Mientras que hay datos insuficientes para recomendar uno de estos agentes por encima de otro, ellos parecen ser útiles en el tratamiento de artritis reumatoide. Ellos parecen tener menos efectos adversos que 4.5 o más de aspirina por día y puede ser de uso especial en pacientes sensibles a la aspirina (21).

### **5.2.2 Reacciones adversas de diflunisal.**

Se reportaron tres casos de hipersensibilidad generalizada severa al diflunisal (Dolobid) en 3 mujeres de 46, 71, y 46 años de edad que habían estado tomando 500 mg de diflunisal dos veces al día para el dolor, de la parte baja de la espalda, del hombro o artrítico. En cada caso los síntomas se desarrollaron dentro de las 4 semanas después de iniciar la terapia de diflunisal con complicaciones dermatológicas y hematológicas y la presencia de eosinófilos. En los casos presentados, la terapia esteroide vía oral y/o tópica se usaron en el tratamiento de la reacción (26). También fue reportado un caso de neutropenia en un hombre de 61 años de edad que había estado tomando 250 mg de diflunisal dos veces al día durante 4 meses. El paciente recibió inadvertidamente una prescripción del fármaco 9 meses después y la neutropenia ocurrieron de nuevo. La biopsia de la médula mostró granulosis activa y un mecanismo mediado inmune para la reacción se postuló (27).

Se reportó hemorragia gastrointestinal en una mujer de 66 años de edad que había sido tratada para el dolor de espalda con diflunisal (Dolobid), 250 mg dos veces al día durante 14 días (28).

Se reportó úlcera gástrica con sangrado sólido en una mujer de 79 años de edad siguiendo 7 semanas de terapia con diflunisal. El paciente inició con 250 mg dos veces al día durante 5 semanas. La dosificación fue entonces aumentada a 500 mg dos veces al día (29).

Una mujer de 70 años de edad desarrolló nefritis intersticial aguda y falla renal 2 semanas después de completar una serie de 2 semanas con diflunisal, 250 mg dos veces al día. El tratamiento con 10-60 mg de prednisolona fue efectivo en prevenir la proteinuria y mejorando la función renal (30).

### **5.2.3 Reacciones adversas del salicilato sódico.**

Las reacciones adversas de los salicilatos afectan principalmente las vías gastrointestinales, en particular la mucosa gástrica. Los síntomas más comunes son dispepsia, pirosis, malestar epigástrico, náuseas y dolor abdominal. Las reacciones gastrointestinales en general ocurren en los primeros pocos días de tratamiento, suelen ceder con el tratamiento continuo y pueden reducirse al mínimo administrando los salicilatos con alimentos o antiácidos. La frecuencia e intensidad de la hemorragia gastrointestinal está en relación con la exposición (13).

## **5.3 Reacciones adversas de los derivados del ácido propiónico.**

### **5.3.1 Reacciones adversas de fenoprofén.**

El Cromo 51 etiquetado del ensayo de eritrocito fue usado para comparar los efectos de dosis equivalentes de fenoprofén de calcio y aspirina 600 mg:1 g; 400 mg:650 mg. Basado en la aparición de la etiqueta en el excremento de 16 hombres normales, se concluye que (1) ambos, fenoprofén y aspirina produjeron microsangrado gastrointestinal perceptible en el hombre, y (2) la cantidad de microsangrado después de fenoprofén fue significativamente menor que después de las preparaciones de aspirina (31).

Es reportado un caso de hepatotoxicidad, aparentemente relacionado al fenoprofén de calcio (Nalfon), en una mujer de 68 años de edad que fue tratada con una dosificación de 600 mg 4 veces al día por 7 semanas. Los síntomas se resolvieron rápidamente después de discontinuar la medicación (32).

### **5.3.2 Reacciones adversas de ibuprofén.**

Para determinar si los consumidores están usando ibuprofen sin prescripción (sin receta) más predominantemente para tratar condiciones agudas o crónicas, la incidencia de efectos adversos, y si un profesional del cuidado de la salud está proporcionando información al paciente, se dirigió un estudio en 190 consumidores adultos que estaban comprando ibuprofen sobre el mostrador o quién había usado previamente el producto de ibuprofen. La mayoría de los sujetos que se automedicaron (trataron a sí mismo) con ibuprofen eran mujeres (70. 8%) con una edad promedio de 37 años. Los consumidores generalmente usaron el ibuprofen para el dolor de cabeza por stress/tensión (38. 9%), los retortijones menstruales (34. 2%), dolor generalizado (31. 8%), o torceduras musculares (30. 0%). La mayoría (55. 9%) tomó 400 mg cuando necesitó, y 42. 2% usaron ibuprofen por un periodo de 24 hrs. El consejo respecto al uso de ibuprofen fue proporcionado por un médico o farmacéutico en la mayoría de los casos. La etiqueta se leyó en la mayoría de las veces (75%), y se entendió por todos los que la leyeron. Se concluyó que esta muestra de la comunidad de consumidores estaba usando el ibuprofen sin prescripción apropiadamente para condiciones agudas o necesarias por un periodo corto de tiempo y experimentó pocas reacciones adversas al fármaco (17).

El uso de ibuprofen (Motrin) en el tratamiento de 17 pacientes con varias formas de lupus eritematosus sistémico se discute. El rango de la dosis de mantenimiento fue de 1200 a 3200 mg/día, con una mediana de 2400 mg. La duración de la terapia fue de 1.5 a 33 semanas, con una mediana de 16 semanas. Trece pacientes tenían poliartralgia o poliartritis controlada inadecuadamente por la medicación anterior. Con la adición de ibuprofen, 9 de los 13 mostraron una mejora clínica (69%) aunque la diferencia no era estadísticamente significativa ( $P < 0. 25$ ). Un paciente tenía dolor pleurítico persistente, el cual fue beneficiado. Tres pacientes tenían dolor secundario por la necrosis aséptica de las caderas y ninguno observó mejora. Diez pacientes que previamente tenían dispepsia de salicilatos o indometacina no reportaron gastritis después del ibuprofen. Los efectos adversos durante 3 semanas de tratamiento ocurrieron en 2 pacientes: uno tenía una erupción no específica y diarrea que requirieron cesación de medicación, aunque su dolor en la articulación fue mejorado, y un segundo tenía calambres

abdominales y vértigo sin la mejora en la artritis. Catorce pacientes estaban recibiendo simultáneamente terapia esteroideal. La dosis de esteroide podría ser reducida para solamente 3. La mejora ocurrió gradualmente. Para los 10 pacientes beneficiados el tiempo promedio fue de 14 días (18).

### **5.3.3 Reacciones adversas de ketoprofén.**

Los efectos desfavorables más comunes son dispepsia, náusea, dolor abdominal, flatulencia, acidez estomacal, diarrea, estreñimiento, disminución de la función renal, incremento en sangre de nitrógeno ureico, edema, dolor de cabeza, mareo, insomnio y nerviosismo. También ocurre anorexia, vomito, vértigo, malestar general, depresión, tinnitus, trastornos visuales, erupciones, urticaria, irritación del tracto urinario, conjuntivitis, anafilaxis, asma en peligro de muerte, angioedema, irritación del esófago, hemorragia gastrointestinal superior, fototoxicidad y falla renal (92).

Un caso de dermatitis con fotocontacto del ketoprofen se describe en una mujer de 19 años de edad con una historia de 3 días de lesiones de prurito en el antebrazo derecho. El examen físico reveló una lesión rojiza oscura de 105 X 46 mm, que consiste en eritema y pápulas en el aspecto del antebrazo derecho. En las pruebas de fotoparche, se vieron reacciones positivas a como-es en ketorofen 1% en petrolato, suprofen 1% en petrolato y ácido tiaprofenico 1% en petrolato. Se deben considerar los sitios anatómicos en que los medicamentos antiinflamatorios no esteroides son aplicados, así como sus efectos (79).

### **5.3.4 Reacciones adversas de naproxeno.**

El naproxen produce efectos desfavorables a nivel gastrointestinal (20-30%), caracterizados por microsangrados (2.3%), irritación de la mucosa gástrica y úlceras gastroduodenales, náusea, acidez estomacal, diarrea, sed aumentada, vomito, estreñimiento y reactivación de colitis.

En sangre se presentan como efectos adversos agranulocitosis, eosinofilia, trombocitopenia, anemia aplásica, neutropenia y disminución de la agregación plaquetaria y con ello prolongación del tiempo de sangrado. Una mujer de 16 años de edad ingirió 10 g en un intento de suicidio aparente y desarrolló hipotrombinemia, probablemente, debido a la inhibición de la síntesis de vitamina K dependiente de los factores coagulantes. De vez en cuando un incremento ligero en la hemoglobina y hematócrito. Anemia hemolítica se ha informado en dos personas.

A nivel cardiovascular se reporta edema, palpitaciones, incremento de la presión sanguínea (por incremento del volumen de fluido en circulación).

También se ha reportado lesión hepáticas; se informaron dos estudios que reportan incidencia de enzimas hepáticas anormales inducidas (aproximadamente 4%). La ictericia ha sido rara y ha tenido ocurrencia después del tratamiento durante varios meses.

Se reportó falla renal en una mujer de 85 años de edad después de 250 mg dos veces al día durante 5 semanas y numerosos informes de casos de nefritis intersticial y proteinuria con síndrome nefrotico se informaron.

A nivel respiratorio se han reportado ataques asmáticos severos, aun después de una sola dosis

de 250 mg, particularmente en personas sensibles a la aspirina. Infiltración y neumonía ocurren, las cuales pueden ser reacciones de hipersensibilidad.

En piel se ha informado la presencia de eritema e incremento de la fragilidad de la piel, lupus cutáneo subagudo, comezón y fotosensibilidad.

Otros efectos adversos reportados son: dolor de cabeza, mareo, vértigo, tinnitus, dolor de garganta, adormecimiento, depresión, desvanecimiento, cambios de personalidad en algunas personas mayores, reacciones alérgica en un paciente sensible a la aspirina y disturbios visuales (92).

En el tratamiento de la artritis reumatoide se han realizado ensayos clínicos comparativos entre meloxicam y otros AINES. Se comparó un grupo tratado con 7.5 mg al día de meloxicam (199 pacientes) con otro tratado con 750 mg al día de naproxeno (180 pacientes), durante 6 meses. La eficacia fue similar con ambos fármacos, pero en el grupo tratado con naproxeno se registró una incidencia más alta de reacciones adversas gastrointestinales, de niveles excesivamente bajos de hemoglobina y de aumentos de la urea y creatinina sérica. Sin embargo, el número de pacientes que tuvieron que retirarse del ensayo por falta de eficacia fue superior en el grupo tratado con meloxicam (77).

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica que principalmente afecta las articulaciones y se trata a menudo con fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES). Un efecto adverso poco frecuente, la neutropenia se ha descrito como una consecuencia de los AINES. Se informa un caso de neutropenia demostrada (por reto) para ser debida a la terapia de naproxeno (78).

## **5.4 Reacciones adversas de los derivados del ácido indolacético e indol.**

### **5.4.1 Reacciones adversas de indometacina.**

Un estudio fue conducido en un hospital Australiano para identificar las tendencias en los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES) prescritos para evaluar el número de pacientes a un riesgo de toxicidad gastrointestinal seria o renal, y para estimar la incidencia de admisiones al hospital asociada con AINES. Los farmacéuticos clínicos identificaron a 164 pacientes adultos internados que recibieron AINES durante un periodo de 6 semanas. La frecuencia de los AINES prescritos en la población de pacientes adultos internados en el hospital fue de 15%. Se prescribieron los AINES para una variedad de indicaciones. Indometacina, en la forma de supositorio, fue el AINES más comúnmente prescrito. Casi la mitad de los pacientes que recibieron supositorios de indometacina eran de 60 años o más edad, aunque esto fue generalmente para las indicaciones a corto plazo tales como la analgesia postoperatoria.

Los efectos adversos más frecuentes fueron gastrointestinales (GI) y renales. Se admitieron al hospital cuatro pacientes con un diagnóstico de sangrado GI y tenían una reciente historia de uso de AINES. El 24 % de los pacientes tenían 2 o más factores de riesgo presentes para el

desarrollo de gastrotoxicidad seria por AINES (23).

Se reporto el caso de una mujer de 68 años de edad que estaba recibiendo un tratamiento crónico con agentes antiinflamatorios no esteroides (naproxen o indometacina) y 250 mg/día de cloroquina quien desarrolló efectos adversos neurológicos acompañado el tratamiento con ciprofloxacín 500 mg dos veces al día para una infección de Salmonela. En el momento en que ciprofloxacín fue iniciado en el paciente también estaba tomando cloroquina y naproxen, 500 mg dos veces diariamente. Después de 1 semana de terapia con ciprofloxacín, el paciente se puso vertiginoso y ansioso y tenía un temblor severo. Durante los siguientes 2 meses, el vértigo aumentó y ella se desmayó en varias ocasiones. Ella entonces discontinuó la cloroquina y notó un pronto alivio de sus síntomas; no se conoció si ella discontinuó el naproxen al mismo tiempo.

Dos meses después la cloroquina fue discontinuada, ella empezó a tomar indometacina mientras ella todavía estaba tomando ciprofloxacín. Con esta combinación ella desarrolló un dolor severo en sus pies y también se sintió sumamente cansada. En la hipótesis de que el ciprofloxacín podría haber contribuido a los síntomas neurológicos, el antibiótico fue discontinuado. Los dolores menguaron parcialmente y su fatiga desapareció. La electro miografía que se realizó 3 meses después mostraron un grado limitado de demielinación del axon de los nervios periféricos en las extremidades, compatible con una polineuropatía inducida por fármacos (22).

#### **5.4.2 Reacciones adversas de sulindac.**

Se presenta el caso de una mujer de 65 años de edad que desarrolló hepatitis, falla renal aguda, y neumonitis (pulmonía) después de recibir sulindac oral 150 mg dos veces al día por 3 semanas como terapia para la osteoartritis. La paciente tenía una historia de desarrollo de salpullido debido al diclofenac. La terapia concomitante incluyó enalapril por 1 año, y levotiroxina por varios años. La paciente fue admitida con los síntomas iniciales de fiebre, dolor de cabeza, mialgia, malestar abdominal, náusea, y un salpullido maculopápular; la terapia de sulindac fue continuada por 8 días después de la presentación. En el noveno día después de la admisión su condición se deterioró. La paciente no respondió a los antibióticos y el argumento fue pensar en la compatibilidad con una reacción de hipersensibilidad sulindac-inducida. Sulindac fue discontinuado y metilprednisolona intravenosa cada 8 hrs se administró durante 4 días. Todos los síntomas se resolvieron en 15 días (33).

Se reporto una reacción anafiláctica con implicación de múltiples órganos atribuido al sulindac en una paciente de sexo femenino de 30 años de edad con una historia de eritematosis del lupus sistémico que había estado tomando el fármaco para el dolor de la parte superior de la espalda. Un curso inicial de la terapia con sulindac había producido una sensibilización no reconocida al fármaco con una enfermedad febril y salpullido. La readministración del fármaco causó una reacción anafiláctica así como la evidencia de disfunción cardiovascular, hepática, pulmonar, y hematológica. El retiro de sulindac y una terapia con corticoesteroides intravenosos, dopamina, antibióticos, danazol y prednisona oral llevaron a una mejora gradual. La paciente hizo una recuperación completa (34).

Se reviso la etiología, síntomas y tratamiento de la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y se describe un caso de NET inducido por sulindac (I) en una mujer de 62 años de edad que recibió 150 mg de Sulindac dos veces al día por 2 semanas. La paciente desarrolló conjuntivitis, fiebre y

un salpullido macular eritematoso sobre el 60% de su cuerpo, con liberación serosa en algunas áreas. La terapia incluyó crema de sulfadiacina/plata y 160 mg/día de prednisona oral durante 5 días, después gradualmente se retiró. Las conjuntivitis se trataron con solución oftálmica de metilcelulosa al 0.5 %. Cuatro semanas después la piel de la paciente estaba clara excepto para alguna descamación (35).

Se estudiaron los efectos de sulindac en 13 pacientes (12-49 años de edad) con pólipos adenomatoso familiar que tenían anastomosis ileorectal y que recibieron 100 mg de sulindac durante 6 a 107 meses, iniciando 6 meses después de la cirugía. Un paciente discontinuó sulindac debido al sangrado gástrico. Ningún otro efecto adverso atribuible al fármaco se vio (36).

Hipotiroidismo en un paciente de 90 años de edad que recibió sulindac, 300 mg dos veces al día por 4 semanas se reportó (37).

### **5.4.3 Reacciones adversas de etodolaco.**

En mas del 2 % de los pacientes que ingieren etodolac se presentan reacciones desfavorables tales como náusea, dolor abdominal, diarrea, flatulencia y vértigo.

Se reporto agranulocitosis en una mujer de 72 años de edad que recibió 300 mg dos veces al día de etodolac para la osteoartritis. Un varón de 62 años de edad que recibió etodolac, 200 mg al día desarrolló púrpura vascular. También se informo hepatitis y algunos microsangrados gastrointestinales con el uso de etodolac.

En perros, después de 8 días de tratamiento causó vomito, letargo, anorexia, taburetes sueltos, hipoproteinemia, urticaria y cambio conductual, como orinar en la casa (92).

La eficacia y seguridad de 300 mg de etodolac vía oral dos veces al día y 20 mg de piroxicam una vez al día se comparó por 6 semanas, con un estudio de doble ciego, paralelo con un grupo aleatorio de 57 enfermos ambulatorios, de 33-72 años de edad, con osteoartritis de la rodilla. Etodolac produjo más consistentemente una mejoría significativa en la duración de la rigidez de la mañana, una mejoría mayor en la cuenta promedio de dolor, y una mejoría mayor en las valoraciones de peso-sostén. Piroxicam producía más consistentemente una mejoría hasta cierto punto en la inflamación y movilidad. Efectos adversos relacionados con el tratamiento se reportaron para 15 pacientes en cada grupo, siendo los síntomas gastrointestinales los más frecuentes. Fue concluido que el etodolac es bien tolerado y es tan eficaz como el piroxicam para el tratamiento de pacientes con osteoartritis (38).

## **5.5 Reacciones adversas de los derivados del ácido heteroarilacético.**

### **5.5.1 Reacciones adversas de aceclofenac.**

Aceclofenac es un nuevo AINE que se relaciona estructuralmente con el diclofenac. En pruebas

clínicas, el aceclofenac ha mostrado eficacia similar a la de diclofenac, naproxen, indometacina, ketoprofén y piroxicam en el tratamiento de desórdenes artríticos. Además, una sola dosis de 100 mg de aceclofenac parece tener una duración de acción más larga que 650 mg de paracetamol (acetaminofen) en el control del dolor dental-asociado. Efectos adversos gastrointestinales (GI) se han reportado como ocurridos en 2 a 24. 5% de los pacientes. Hasta ahora, ningún paciente que recibió aceclofenac han sufrido examinación de endoscopia. En un número pequeño de voluntarios, la endoscopia reveló que había menos lesión gastrointestinal en aceclofenac que en los destinatarios de diclofenac. Además, la pérdida de sangre fecal era más baja en aceclofenac que en los pacientes que recibieron diclofenac. Si esto iguala a mejorar la tolerabilidad gastrointestinal en términos de largo plazo resta ser establecido (39).

También se ha reportado hepatitis toxica causada por aceclofenac (40).

### **5.5.2 Reacciones adversas de diclofenac.**

Los efectos adversos más frecuentes debidos al diclofenac son a nivel gastrointestinales, manifestados desde dolor abdominal, diarrea, náusea, dispepsia, hasta sangrado gastrointestinal en 2%, ulceraciones colónicas, calambres abdominal y distensión. Raramente, boca y membrana mucosa seca y pancreatitis (92).

Estudios de la toxicidad de una combinación de dosis fija de 50 mg de diclofenaco y 200 mcg de misoprostol (Arthrotec) se discute. Se noto que en los estudios a corto plazo, los efectos adversos eran más frecuentemente gastrointestinales, con dolor abdominal reportado más a menudo, seguida por diarrea, náusea, y dispepsia. En los estudios a largo plazo, los efectos adversos eran también predominantemente gastrointestinales y ocurrieron más a menudo durante los primeros 6 meses de terapia. Después de este tiempo la razón de aumento en la incidencia acumulativa de eventos adversos disminuyo con el incremento de la duración de la administración (42).

Se reporta un caso de colitis pseudomembranoso asociado con diclofenaco en una mujer de 80 años de edad que recibió 75 mg de diclofenac intramuscular 2 veces al día para el tratamiento de lumbago agudo. Diclofenaco fue descontinuado pero la diarrea no se detuvo. El paciente fue admitido 8 días después de que el ataque de síntomas y la examinación histológica confirmó el diagnóstico de colitis pseudomembranosa. La rápida mejora se noto cuando el paciente se trató diariamente con 500 mg de vancomicina. Se concluyó que la rectosigmoidoscopia debe hacerse cuando la diarrea se desarrolla después de iniciar la terapia con fármacos antiinflamatorios no esteroides (41).

Se reporta una constricción (semejante a un diafragma) y ulceración del colon atribuidas a 75 mg de diclofenaco de sodio con capa entérica (Voltaren) dos veces al día por 2.5 años en un paciente de sexo femenino de 63 años de edad. Estas lesiones eran evidentes en la colonoscopia pero no en los estudios de bario. Los especimenes de la biopsia de la úlcera y constricción revelaron materia particulada que eran indistinguibles fragmentos de la tableta de diclofenaco en la microscopia electrónica. El retiro de diclofenaco llevó a la resolución de todas las señales y síntomas de la enfermedad del colon. Se concluyó que el diclofenaco de capa entérica es asociado con ambas condiciones observadas en este paciente, que el mecanismo para el desarrollo de ambas condiciones puede involucrar una acción directa de diclofenaco, y que la colonoscopia puede ser superior a los estudios de bario en la evaluación de los pacientes que

recibieron diclofenaco que tienen anemia por deficiencia férrica y/o evacuaciones de vientre con Hemocultivo positivo (43).

En un estudio de diseño de grupo paralelo doble-ciego de 60 sujetos saludables diclofenac produjo más lesiones gastroduodenales que el tenoxicam. Las diferencias sólo fueron significantes para la cuenta gastroduodenal total (51).

El diclofenac también produce efectos desfavorables en otros sistemas:

A nivel cardiovascular se reporta hipertensión e insuficiencia cardiaca y a nivel renal se reportó necrosis papilar después de 50 mg durante 6 años. Síndrome nefrótico puede ser debido a una reacción de hipersensibilidad. Nefrosis en dos mujeres de 56 y 70 años de edad por 100 mg al día durante 3 meses o 150 mg al día durante dos periodos de 13 y 20 días. Azotemia, nocturia y sangre en la orina.

A nivel hepático, desarrollaron hepatitis dentro de varias semanas siete pacientes de 45 a 69 años de edad, seis de ellos recibieron 75 mg dos veces al día y uno 25 mg. Generalmente, se resolvió en 4 a 6 semanas después de retirar el tratamiento.

A nivel hematológico produce agregación plaquetaria espontánea, anemia hemolítica, eosinofilia, agranulocitosis, trombocitopenia, y neutropenia. Prolongación del tiempo de sangrado ocurre. Hematoma espontáneo del muslo después de 100 mg al día durante 2 años en una mujer de 73 años de edad.

A nivel muscular produce necrosis severa del tejido cuando se administra por vía IM (92). Se reporta síndrome de Nicolás con atrofia por necrosis muscular aislada atribuida a la inyección intramuscular de 75 mg de diclofenac en un paciente masculino de 35 años de edad. El dolor característico ocurrió 2 días después de la administración, se localizó en el sitio de inyección, y gradualmente menguó durante los próximos 4 meses. No se observó erupción de la piel. El efecto se atribuyó a la inyección intraarterial accidental del fármaco, que después llevó a la destrucción de la arteria y necrosis del isquemia del área dependiente en esa arteria. Se concluyó que el uso de diclofenaco parenteral debe ser disuadida (44).

En ojos y orejas se reporta la presencia de tinitus y ceguera nocturna respectivamente (92). Se describe el caso en el que una mujer de 51 años de edad desarrolló sequedad e irritación en los ojos aparentemente debido al tratamiento con 25 mg de diclofenac 3 veces al día. La relación entre el diclofenac y el síntoma no fue apreciada hasta que el paciente descontinuara el fármaco. Ella notó dentro de 3 días que sus ojos no estaban más irritables (45).

En el sistema nervioso Central se presenta dolor de cabeza, vértigo, trastorno de la memoria, temblores, tic nervioso, convulsiones, desorientación, vértigo, reacciones psicópatas e impotencia.

A nivel cutáneo produce erupciones, prurito, síndrome de Steven-Johnson o eritema multiforme e hiperhidrosis.

A nivel respiratorio se presentó disnea, tos e infiltración pulmonar difusa después de 50 mg dos veces al día.

El diclofenac también pueden dar lugar a reacciones anafilácticas, aumentando la sensibilidad a las reacciones alérgica de abeja o picaduras de avispa (92).

### **5.5.3 Reacciones adversas del Ketorolaco.**

El ketorolaco es un analgésico potente y debido a su gran eficacia se emplea en dolores postquirúrgicos severos y muy severos. Sin embargo, dada su gran potencia, el ketorolaco también puede llegar a ser peligroso si se usa en dosis altas o por varios días. Entre otros problemas, se pueden presentar daños gastrointestinales, náuseas, falla renal y cefaleas. Si la dosis del medicamento es la adecuada el paciente no corre riesgos. Se recomienda una dosis de 30 mg o menor por vía intramuscular de ketorolaco. Si el paciente no tiene un alivio adecuado de su dolor con esta dosis, es preferible aplicarle otro analgésico, en lugar de subir la dosis de ketorolaco.

También se han informado como efectos desfavorables: adormecimiento, vomito, dispepsia, aumento de peso, erupción, prurito, púrpura, palpitaciones, anemia, eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, sueños anormales, euforia, depresión, rinitis, tos, meningitis aséptica, broncoespasmo, síndrome urémico hemolítico, oliguria, hipercalemia, disminución de la agregación plaquetaria y reacciones anafilácticas (hinchazón facial, falta de aire, y estrechez del pecho). Vértigo ocasional, diarrea, edema, flatulencia, transpiración, labios y uñas azules, y síncope. Raramente piel escamosa, hipertensión, acidez estomacal, glándulas dolorosas, sed continua, manchas blancas en labios y boca y lengua hinchada. Algún dolor en el sitio de inyección. Irritación ocular transitoria (picante, quemante y queratitis) por el uso oftálmico tópico (92).

### **5.5.4 Reacciones adversas del tolmetín.**

Se describe el caso de un hombre de 80 años de edad que había estado tomando tolmetín para la osteoartritis y subsecuentemente desarrollo disnea e ictericia y murió de anemia hemolítica auto inmune dentro de 12 hrs de llegada al departamento de emergencia. En la autopsia que se le practico se encontró un adenocarcinoma gástrico superficial. Factores asociados con la anemia hemolítica auto inmune incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroides y el carcinoma gástrico, aunque una causa directa no puede ser demostrada. Una discusión del mecanismo de hemólisis auto inmune asociado al fármaco y una revisión de agentes antiinflamatorios no esteroides asociados con la anemia hemolítica auto inmune se presenta. De todos los NSAID 18 casos de hemólisis inmune, que incluyen 3 casos de uso de tolmetín, fueron revisados para determinar qué eran más probablemente debidas a un mecanismo auto inmune. Una revisión de carcinoma gástrico asociado con anemia hemolítica auto inmune reveló sólo 2 casos previamente reportados (46).

Un reporte del caso que ilustra una urticaria y angioedema asociadas con el uso de tolmetín, en un paciente masculino de 59 años de edad, se describe. El paciente presento comezón, angioedema de los párpados y eritema como urticaria enseguida de la primera dosis. Una reacción de hipersensibilidad tipo B a tolmetín fue sugerida, y al paciente se le dijo que se abstuviera de tomar medicamentos tipo antiinflamatorios (47).

## **5.6 Reacciones adversas de los derivados del ácido enólico.**

### **5.6.1 Reacciones adversas del piroxicam.**

Se discutió la farmacología, eficacia, y efectos adversos del piroxicam (Feldene) en el manejo de la artritis reumatoide y osteoartritis. El sistema gastrointestinal es el sitio de mayores efectos adversos (48).

Un estudio de placebo controlado de piroxicam (Feldene; I) en la terapia de lesión en la parte baja de la espalda se dirigió en 386 pacientes, de edad promedio de 12 años, 189 quienes recibieron cuatro cápsulas de 10 mg de I diariamente durante los primeros 2 días, seguido por 20 mg diariamente durante 14 días. Después de una semana, los pacientes de I mostraron más alivio del dolor y un mayor incremento en ambos movimientos de la espalda activo y pasivo que los que recibieron placebo. Además el alivio de estos síntomas que también favorecieron I era evidente después de 2 semanas de tratamiento. La eficacia global fue juzgada por los médicos participantes para ser buena para I. 11% de I y 6% del grupo de placebo reportaron reacciones adversas, principalmente gastrointestinales (49).

Los efectos gastroduodenales de 20 mg de piroxicam diariamente al acostarse en la presencia y ausencia de 300 mg de ranitidina se evaluó en 28 voluntarios saludables que padecen endoscopia GI superior con placebo controlado, en un estudio de doble ciego; se tomaron fármacos por un periodo de 14 días. Después de 14 días la cuenta promedio de lesión aumentó en el grupo de piroxicam/placebo a 6.3 en el estómago y a 4.0 en el duodeno. Los valores correspondientes en el grupo de piroxicam/ranitidina fueron de 3.4 y 0.4, respectivamente. Esta protección dada por la ranitidina fue significativa cuando se comparó con el placebo. Se concluyó que los datos sugieren que 300 mg de ranitidina al acostarse protegen considerablemente el estómago y el duodeno contra los efectos adversos del piroxicam (50).

### **5.6.2 Reacciones adversas del tenoxicam.**

En un ensayo de prueba con tenoxicam, cerca del 15 % de 8567 pacientes presentaron efectos desfavorables. La incidencia fue superior en mujeres y el 5.2 % quedó fuera del estudio debido a los efectos adversos. Dolor epigástrico, trastornos gastrointestinales y disminución de la función renal pueden ocurrir. Hepatitis aguda desarrolló una mujer de 77 años de edad (92).

Un caso de hipersensibilidad a oxamicam tratado exitosamente con metilprednisolona se reportó en un paciente que estaba recibiendo Tilcotil (tenoxicam) y Feldene (piroxicam) para el tratamiento de un tortícolis. Después de 20 días de terapia con tenoxicam para una tortícolis, el hombre de 60 años de edad presentó un prurito generalizado. La terapia de Tenoxicam fue retirada, pero durante las próximas 6 semanas su condición empeoró y un eritema apareció. Piroxicam fue administrado para un nuevo episodio de tortícolis, después él fue admitido por fiebre, fríos, linfadenopatía, prurito eritematoso y erupciones edematosas. Su condición mejoró dramáticamente después de la administración de metilprednisolona (60 mg/day) (52).

### **5.6.3 Reacciones adversas de la fenilbutazona.**

La fenilbutazona ocasiona efectos adversos principalmente a nivel gastrointestinal (14). Una posible potenciación de los efectos adversos neurológicos de fenilbutazona (I) combinada con misoprostol (II) se reporta en 2 pacientes (edad 34 y 39 años) con espón-dil artropatía a quienes se les dio 200 mg/día de I y 400 mcg/día de II para la lesión gástrica en un paciente y 800 mcg/día de II para la úlcera gástrica en el otro paciente. Tres a 5 días después los pacientes desarrollaron dolores de cabeza, zumbidos, vértigo, inestabilidad ambulatoria y diplopía del transeúnte. En el primer paciente los síntomas neurológicos desaparecieron rápidamente cuando II fue discontinuada. En el segundo paciente los efectos adversos desaparecieron rápidamente con la suspensión de I mientras que II era continuado (15). También se evaluaron los efectos adversos, especialmente de toxicidad hematológica asociada con el uso de fenilbutazona (16).

### **5.6.4 Reacciones adversas de la oxifenbutazona.**

Se estudió el efecto inhibitor de la enzima convertidora de angiotensina con el captopril, en dos modelos de úlceras gástricas; lesiones de oxifenbutazona y de etanol-inducidas. Hubo un efecto protectorio significativo contra úlceras inducidas por oxifenbutazona, que previnieron por la previa administración de indometacina. Captopril, sin embargo, no protegió contra las lesiones etanol-inducidas. Estos resultados se discuten en la importancia de que captopril es un compuesto sulfidrilo con actividad liberadora de prostaglandinas (53).

### **5.6.5 Reacciones adversas de la dipirona o metamizol.**

La dipirona o metamizol es un potente analgésico que tiene propiedades analgésicas, antiespasmódicas, antipiréticas (disminución de la fiebre) y, en grado menor, antiinflamatorias. Este medicamento fue retirado del mercado en Estados Unidos porque se le relacionó con el padecimiento conocido como agranulocitosis, que es una discracia sanguínea que consiste en una disminución de un tipo de glóbulos blancos llamados granulocitos. Si no se detecta y trata a tiempo, la agranulocitosis puede llevar a la muerte. Sin embargo, los análisis realizados en Estados Unidos no consideraron que hay muchos millones de pacientes que han sido tratados con metamizol, por lo que la frecuencia de casos de agranulocitosis es muy baja. Posteriormente, se realizaron estudios más concretos en Alemania, Israel, España, Italia, Hungría y Suecia, y se llegó a la conclusión que la agranulocitosis no sólo se presente en pacientes que ingieren metamizol, sino también en personas que no tienen contacto con este analgésico. Si bien, la agranulocitosis sí tiene relación con el metamizol, la incidencia de mortalidad es muy baja. En México el consumo per cápita de dipirona es de 3.30 gramos por año y la mortalidad debida a agranulocitosis ha sido de 0.6 por cada cien mil pacientes, incidencia que es muy parecida a la de países en los que no está disponible el metamizol. Así, el metamizol puede considerarse como un medicamento seguro en el medio médico (8).

Además de asociarse con muchos casos de agranulocitosis, también se ha implicado como una causa de anemia hemolítica inmune, otras anemias, sudores fríos, hipotensión, vértigo, edema de la lengua, hormigueo sobre los brazos y cuerpo, hipoplacia de la médula ósea, neutropenia, trombocitopenia, asma y erupciones. La comercialización se han discontinuado en algunos países. Pacientes con cáncer de México que tomaron amygdalin (Laetrile) corrieron un riesgo

potencial incrementado, porque un embarque contuvo 100 % de dipirona (92).

## **5.7 Reacciones adversas de los derivados del ácido antranílico.**

### **5.7.1 Reacciones adversas del ácido mefenámico.**

Se reportó colitis aguda en 2 pacientes, de 43 y 69 años de edad, que habían recibido ácido mefenamico (Ponstan; Ponstan forte; I), 750 mg/día por 3 años y 500 mg/día intermitentemente durante 8 meses, respectivamente. El primer paciente fue tratado con sulfasalazina (sulphasalazine) por 6 semanas sin mejora. La colitis se resolvió dentro de 2 a 4 días después de retirar I, y recurrió cuando el fármaco se reintrodujo (54).

Las erupciones por fármacos fijados en 2 pacientes, de 17 y 29 años de edad, que recibieron ácido mefenamico, se reportaron. En ambos pacientes, las lesiones se resolvieron cuando el fármaco fue retirado y recurrieron cuando fue reinstituido (55).

Hipersensibilidad al ruido, tinnitus y vértigo en un paciente de 55 años de edad que recibió ácido mefenamico, 500 mg 3 veces diariamente durante 3 días, se reportó. Los síntomas se resolvieron cuando el fármaco fue retirado (56).

Un caso de anemia hemolítica en un paciente masculino de 50 años de edad con artritis reumatoide que fue tratado con ácido mefenamico, prednisona y oro, se discute. El paciente estaba recibiendo diariamente 10 mg de prednisona, aurotiomalato de sodio IM cada 3 semanas y 1-1.5 g de ácido mefenamico diariamente. La terapia con oro y ácido mefenamico se discontinuó en la admisión al hospital. Las anomalías hematológicas desaparecieron dentro de 8 semanas y la reinstitución de la terapia con oro no tuvo efectos adversos (57).

El reporte del caso de una mujer de 44 años de edad que desarrolló anemia hemolítica y síndrome de Stevens-Johnson seguida al uso de 250 mg de ácido mefenamico 4 veces al día por 4 semanas además de acetaminofen y furosemida para la mialgia y el edema de tobillo leve se presenta; en adición había hepatitis colestática severa. La erupción se resolvió con terapia esteroideal de metilprednisona intravenosa (meprednisone) 1 g/día durante 3 días seguida por una dosificación continua de prednisona oral de 30 mg/day. Aunque la condición de su piel mejoró, la función renal y hepática continuaron deteriorándose y la dosificación de prednisona se redujo a 10 mg/día. Se dieron 80 mg/día de Furosemida intravenosa junto con una infusión diaria de albúmina para corregir el edema y la hipoalbuminemia, sin embargo, el paciente murió. Se concluye que los puntos globales evidencian al ácido mefenamico como el más probable agente causante de las reacciones adversas hepáticas, hematológicas y dermatológicas (58).

### **5.7.2 Reacciones adversas del meclofenamato de sodio.**

La seguridad del meclofenamato de sodio (I) se evaluó y comparó con la de la aspirina (II) e indometacina (III) en estudios con aproximadamente 2500 pacientes artríticos en USA y Europa. Los efectos adversos más frecuentes entre los pacientes que recibieron I fueron reacciones

gastrointestinales, de las cuales la diarrea fue la más común (11.2% en estudios doble ciego). La incidencia de diarrea entre los pacientes de II fue 2%. La velocidad de retiro a causa de la diarrea, sin embargo, fue similar para ambos fármacos. El dolor abdominal fue la única otra reacción gastrointestinal cuya incidencia fue superior en I (7%) que en II (1%). La incidencia de erupciones en la piel fue 4% en I 3.5% en II. La velocidad global de retiro a causa de los efectos adversos en los estudios de doble ciego fue 8.6% en I, 9.7% en II, y 11.9% en III. En estudios abiertos a largo plazo, en donde los pacientes recibieron I a lo largo de 3 años, la incidencia de diarrea fue 32.8%, y para el dolor abdominal fue 17.5%. La velocidad de retiro a causa de los efectos adversos entre los 932 pacientes en la terapia a largo plazo fue aproximadamente 25%. La diarrea que ocurrió con I fue originada en el intestino delgado, resultado de las propiedades laxantes inherentes en el fármaco. Aproximadamente 10% de los pacientes que recibieron I tenían una disminución de 15 a 25% en el hematocrito, hemoglobina, y/o cuenta de eritrocitos y 2% tenían disminuciones que exceden el 25%. La relación entre estas disminuciones y I no se entiende. Incrementos transitorios de fosfatasa alcalina serica, transaminasa, creatinina serica, y nitrógeno ureico en sangre ocurrió en algunos pacientes que reciben I pero la mayoría de los valores retornaron a lo normal mientras los pacientes estaban todavía recibiendo el fármaco. Los resultados del estudio indican que I es seguro para el tratamiento de artritis reumatoide y osteoartritis (59).

## **5.8 Reacciones adversas del para amino-fenol.**

### **5.8.1 Reacciones adversas del acetaminofen.**

Las reacciones adversas son raras y usualmente leves. Con baja frecuencia se han reportado agranulocitosis, pancitopenia, trombocitopenia y anemia hemolítica, erupciones cutáneas u otras reacciones de hipersensibilidad. También se ha descrito la presencia de náuseas, vómito, dolor epigástrico, somnolencia, daño hepático o renal, metahemoglobinemia e hipotermia. También se ha reportado dolor en el sitio de la inyección (105).

Se presento un reporte de reacciones alérgicas en 55 pacientes, de 3 a 79 años de edad, que habían recibido acetaminofen (paracetamol) de 0.5 a 1 g (60).

El desarrollo de erupciones en un paciente de 74 años de edad debido a acetaminofen (paracetamol) se reporta. Hay sólo un relato previo de esta erupción que ocurre como una consecuencia de la terapia de acetaminofen (61).

Más recientemente se ha hablado de hepatotoxicidad asociada con el uso de paracetamol, produciendo necrosis hepática (62).

## **5.9 Reacciones adversas de otros AINES.**

### **5.9.1 Reacciones adversas de nabumetona.**

Se han informado como efectos desfavorables de la nabumetona dolor abdominal, náusea, sangrado gastrointestinal, diarrea, indigestión, fotosensibilidad, vértigo, dolor de cabeza, edema, erupciones, tinnitus, pesadillas, nefropatía membranosa, nefritis intersticial y fibrosis pulmonar (92).

Se revisaron artículos sobre las reacciones adversas gastrointestinales en pacientes adultos con artrosis o artritis reumatoide que fueron tratados con nabumetona. La variable principal de los artículos revisados fue perforación, úlcera o sangrado (PUS). Los resultados relevantes se obtuvieron de ocho estudios, en los cuales se comparaba nabumetona con otros AINES por un periodo de tiempo de 1,5 a 6 meses. La incidencia global de perforación, úlcera o sangrado (PUS) con nabumetona fue 3 en 4,847 pacientes (0.06%) comparado con 24 de 2,621 pacientes (0.9%) (63).

Se informó paro cardíaco en una mujer de 70 años de edad, debido a 500 mg de nabumetona dos veces al día durante 5 semanas por insuficiencia renal y alto consumo de potasio (92).

### **5.9.2 Reacciones adversas de nimesulide.**

Nimesulida, un antiinflamatorio no esteroide (AINE) e inhibidor preferente de la isoenzima COX-2, se autorizó en España en 1996 para las indicaciones de tratamiento sintomático de la artropatía degenerativa (artrosis), tratamiento de procesos inflamatorios y dolorosos agudos de diversas etiologías, tales como postoperatorio y traumatismos musculoesqueléticos; así como también para dismenorrea primaria y como antipirético.

En 1999, a raíz de la descripción de los primeros casos de hepatotoxicidad asociados a nimesulida, se modificó la ficha técnica del producto para advertir del riesgo detectado y de la necesidad de suspender el tratamiento si las pruebas de laboratorio revelaban una alteración hepática.

En marzo del 2002 un Estado Miembro de la Unión Europea, Finlandia, ha suspendido la comercialización de nimesulida debido a los casos graves de hepatotoxicidad comunicados hasta la fecha con el uso del producto; de forma simultánea, ha solicitado un arbitraje del Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos, donde están representados todos los Estados Miembros. Ello significa que en un futuro se dispondrá de una decisión (vinculante para todo el territorio de la Unión) sobre si el balance riesgo-beneficio del medicamento justifica su permanencia en el mercado y, en su caso, en qué condiciones.

A raíz de la decisión de Finlandia, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (órgano consultivo de la Agencia Española del Medicamento) ha reevaluado el perfil de seguridad de nimesulida. La conclusión del Comité es que el uso de nimesulida se asocia a un mayor riesgo (en términos de frecuencia y gravedad) de inducir lesiones hepáticas, en comparación con otros AINE; el mecanismo de producción de estas reacciones parece ser de tipo

idiosincrásico, no ligado a la dosis, y por tanto difícilmente predecible; por otra parte, la evidencia científica disponible no muestra que nimesulida pueda ser considerado un AINE con un menor potencial de producir hemorragias y perforaciones gastrointestinales. Basándose en todo lo anterior, el Comité ha recomendado a la Agencia Española del Medicamento que suspenda de forma temporal la autorización de comercialización sin prescripción médica de las especialidades farmacéuticas autorizadas en España que incluyen en su composición a la nimesulida, hasta que el CPMP se pronuncie al respecto (64).

Trombocitopenia atribuida a nimesulide se reporto en un paciente masculino de 29 años de edad con una infección del virus de inmunodeficiencia humana a quien le fue dado el fármaco en 2 ocasiones 2 meses separadamente. Los síntomas se resolvieron cuando el fármaco fue retirado (65).

### **5.9.3 Reacciones adversas de meloxicam.**

El meloxicam es un antiinflamatorio no esteroide (AINE) que, en modelos experimentales, ha demostrado una actividad inhibitoria de la COX-2 más selectiva que otros AINES. Teóricamente este hecho se podría traducir en un patrón diferente de efectos indeseados. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el meloxicam inhibe también la COX-1, aunque en un grado probablemente inferior al de otro AINES. Con los datos disponibles no se puede afirmar que el meloxicam produzca menos efectos tóxicos gastrointestinales o de otro tipo que los demás AINES, por lo que al prescribir el meloxicam habría que tener en cuenta estas limitaciones (66).

Meloxicam (Boehr. Ingelheim) y piroxicam (Roig Farma) inducen lesiones intestinales múltiples en ratas. Las lesiones causadas por piroxicam y meloxicam eran similares en ubicación, aspecto y severidad. Los resultados sugieren que estudios adicionales son necesarios para demostrar evidentemente las ventajas de los inhibidores de COX-2 preferenciales o selectivos contra los AINES clásicos (67).

Se informa un caso en una carta de un paciente que desarrolló colitis con la administración siguiente de meloxicam para la osteoartritis. Meloxicam puede tener efectos tóxicos intestinales cuando se toma en una dosis alta (68).

Además de los efectos desfavorables gastrointestinales manifestados por diarrea, náusea, úlceras que sangran también producen reacciones en piel (eritema multiforme y lesiones maculopapular de mucosas genitales en las palmas y planta del pie), interfieren con la función plaquetaria y prolongan los sangrados (92).

### **5.9.4 Reacciones adversas de celecoxib.**

El celecoxib es un nuevo fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE) inhibidor específico de la ciclooxigenasa 2 (COX-2). El celecoxib está aprobado para el tratamiento de la artrosis y la artritis reumatoide (69). Los efectos indeseados más frecuentes del celecoxib son gastrointestinales (náusea, dispepsia, diarrea, dolor abdominal, úlcera, perforación y hemorragia gastrointestinal). Sin embargo en ensayos clínicos de 12 semanas de duración, la incidencia de lesiones gastroduodenales diagnosticadas por endoscopia en los pacientes tratados con celecoxib (200 mg cada 12 hrs.) ha sido inferior que en los tratados con diclofenaco (75 mg cada 12 Hrs.),

naproxen (500 mg cada 12 hrs.), o ibuprofen (800 mg cada 8 hrs.) (70).

También se han descrito algunos casos de toxicidad renal (insuficiencia renal aguda), pancreatitis y hepatitis con celecoxib (71).

Se han notificado reacciones adversas atribuidas a celecoxib de tipo dermatológico (prurito, erupciones cutáneas, urticaria y angioedema), reacciones en el sistema nervioso central (mareo, cefalea, depresión, insomnio, confusión y somnolencia), cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, edema, hipertensión, bradicardia, taquicardia e infarto al miocardio), hematológicas (hemorragia y trombocitopenia) (90, 91)

Se informa el caso de una mujer de 69 años de edad que desarrolló gastropatología mientras ella estaba tomando celecoxib (Celebrex). El paciente se había tratado con tramadol para la artritis; la medicación se cambió a celecoxib, en dosis de 100 mg dos veces al día, 6 semanas antes de la presentación. Mientras el paciente estaba tomando celecoxib, desarrolló un dolor epigástrico severo. La esófagogastroduodenoscopia reveló severa, gastropatología erosiva con hemorragias de múltiples petequias y corrosiones pequeñas. El tratamiento con celecoxib fue discontinuado, y se le dio a el paciente 40 mg de omeprazole oral dos veces al día durante una semana y después una vez al día. El dolor abdominal ardiente se resolvió en una semana (72).

### **5.9.5 Reacciones adversas de rofecoxib.**

El rofecoxib es un nuevo antiinflamatorio inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX-2). En el tratamiento de la artrosis ha mostrado una eficacia comparable a la de otros AINES. En el dolor agudo y en la dismenorrea, el rofecoxib ha mostrado una eficacia analgésica similar a la de otros AINES (69).

Se han notificado reacciones adversas atribuidas a rofecoxib, las más frecuentes corresponden a reacciones gastrointestinales, la mayoría en forma de náusea, dispepsia, diarrea y dolor abdominal; y en menor frecuencia en forma de úlceras, perforaciones y hemorragias gastrointestinales (73). Sin embargo en un análisis conjunto de 8 ensayos clínicos sobre rofecoxib en el tratamiento de la artrosis, la incidencia de úlcera sintomática, perforación y hemorragia en 12 meses fue menor (1.3%) que con otros AINES (1.8%) (74).

También se han informado reacciones cardiovasculares; la mayoría edemas y algunos casos de hipertensión, palpitaciones, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio; la mayoría de estos pacientes tenían factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. En menor frecuencia también destacan notificaciones de reacciones de insuficiencia renal, hepatotoxicidad, angioedema, broncospasmo, asma, confusión y depresión (73).

Se informa el caso en el que el tratamiento del rofecoxib causó exacerbación de la colitis severa de Crohn's con sangrado de colón agudo. El paciente que había recibido azatioprina y piroxicam fue conducido a una terapia de rofecoxib para la poliartritis esteroide-dependiente. Rofecoxib fue retirado debido al sangrado rectal. Sus medicaciones incluyeron prednisona, azatioprina e hidroxiclороquina. La colonoscopia reveló colitis severa con ulceraciones profundas. Los sangrados se detuvieron después de la electrocoagulación e inyección de epinefrina. En la continuación, el paciente se quejó sólo de artralgia recurrente, y nuevas colonoscopias mostraron ulceraciones cicatrizadas (75).

Un caso de hepatitis agudas asociada con el rofecoxib (Vioxx) se informa en un paciente tratado para el dolor de espalda. Rofecoxib fue suspendido y el paciente fue avisado para abstenerse del alcohol. El soporte para rofecoxib-hepatitis inducidas es proporcionado por la relación temporal entre el uso de rofecoxib y el ataque de hepatitis y la resolución de hepatitis con la discontinuación del rofecoxib (76).

## **5.10 Reacciones adversas de los analgésicos narcóticos (opiáceos y opioides).**

Son consecuencia de sus efectos farmacológicos (principalmente en el sistema nervioso central y gastrointestinal) y en general son proporcionales a la dosis administrada. Los más frecuentes o importantes son náuseas y vómitos, prurito, retención urinaria y depresión del sistema nervioso central, especialmente depresión respiratoria. Otros problemas que pueden ser significativos incluyen alteraciones psiquiátricas agudas, confusión, mareos, hipotensión ortostática, rigidez torácica, íleo y constipación. Con el uso prolongado de narcóticos se puede desarrollar tolerancia y dependencia física; esta última se manifiesta como un síndrome de abstinencia que se caracteriza por agitación, temblores, insomnio, fiebre y taquicardia.

### **5.10.1 Reacciones adversas gastrointestinales.**

Náuseas y vómitos: Ocurren frecuentemente luego de la cirugía y en pacientes oncológicos; en ambos contextos constituyen un problema multifactorial. Además de los narcóticos o de otros fármacos, especialmente aquellas usadas en quimioterapia, son factores contribuyentes: el dolor, la hipotensión, la distensión gástrica, el tipo de cirugía, los movimientos y el sexo femenino. En dosis equianalgésicas, no hay diferencias entre los narcóticos en cuanto a su capacidad para provocar náuseas y vómitos, y tampoco influye la ruta de administración.

### **5.10.2 Reacciones adversas cutáneas.**

Prurito: Es un efecto adverso cualquiera sea la ruta de administración del narcótico, alcanzando incidencias de hasta un 100%. La causa es desconocida; el hecho que dosis muy bajas de morfina intratecal produzcan prurito y que éste se presente varias horas después de su administración, sugiere un mecanismo central. La incidencia de prurito con narcóticos que liberan histamina (morfina, meperidina) o no (fentanil y sufentanil) es similar. Para la morfina, la incidencia y severidad del prurito depende de la vía de administración: es más frecuente e intenso cuando se administra por vía epidural o intratecal, menor cuando se administra en bolos muy pequeños y repetidos y aún menor si se usa por vía intramuscular.

### **5.10.3 Reacciones adversas renales.**

Retención urinaria. También es un problema multifactorial, especialmente en el postoperatorio. Sin embargo, la retención urinaria puede presentarse en hasta un 40% de los pacientes que reciben narcóticos por vía intramuscular o intravenosa en el postoperatorio, o en más del 60% si

son administrados por vía intratecal o epidural. Otros factores son el dolor, sedación, posición supina y otros fármacos anticolinérgicos.

#### **5.10.4 Reacciones adversas respiratorias.**

Depresión respiratoria. Es la complicación más temida, aun que el problema debe ser puesto en perspectiva. La incidencia es difícil de evaluar, pues los datos son incompletos, no controlados o retrospectivos; la depresión intensa o marcada podría alcanzar al 0,09% luego del uso parenteral de narcóticos y ser quizás unas diez veces más frecuente luego del uso intratecal o epidural. Las muertes son muy raras. El factor más importante, por cualquier vía de administración, es la dosis usada. Otros factores de riesgo son edad avanzada, malas condiciones generales, enfermedad respiratoria preexistente, dosis elevadas y repetidas y el uso concomitante de sedantes. Un deterioro súbito de función hepática o renal puede disminuir la velocidad de eliminación y aumentar el riesgo (80).

### **5.11 Reacciones adversas de los derivados fenantrenicos.**

#### **5.11.1 Reacciones adversas de la morfina.**

La morfina continúa siendo hoy en día un fármaco muy valioso y útil para prevenir o aliviar el dolor moderado a severo de cualquier causa (4). Es el narcótico de referencia estándar. Es hidrosoluble, se administra por vía oral, intramuscular, intravenosa, intratecal y subcutánea. Un metabolito activo, la morfina-6-glucurónido, que contribuye a su acción analgésica, se puede acumular en pacientes con insuficiencia renal (80).

Los analgésicos morfínicos causan reacciones adversas que limitan su utilidad: depresión respiratoria, náusea, vomito, estreñimiento, hipotensión ortostática, retención urinaria, diaforesis, prurito, sedación y confusión (14). También se puede desarrollar tolerancia y dependencia física cuando se utiliza por períodos prolongados (80).

El estreñimiento puede ser un problema, particularmente con el uso prolongado, pero puede reducirse por la administración concomitante de un laxante. Náusea y vomito frecuentemente ocurren con la administración de una sola dosis de opioide, particularmente en el paciente ambulatorio. Al instituir la terapia con opioides para el dolor crónico, dosis pequeñas de un antiemético puede darse concomitantemente durante la primera o segunda semana.

Otras reacciones incluyen miosis, espasmo de los tractos biliares y urinarios y raramente, secreción impropia de hormona antidiurética y fenómenos de hipersensibilidad (urticaria, salpullido y reacciones anafilácticas con la administración intravenosa). El prurito es más común con las rutas raquíjanestesia o intratecal.

La depresión respiratoria es la reacción aguda más peligrosa producida por los analgésicos morfínicos, aunque es raramente severo con las dosis usuales. Los opioides disminuyen la velocidad respiratoria y disminuyen la sensibilidad al dióxido de carbono. Hipoventilación severo o apnea es más probable a desarrollar en el paciente anciano debilitado y en aquellos con

desórdenes respiratorios caracterizados por la hipoxia crónica.

La tolerancia puede desarrollarse después del uso prolongado de fármacos opiodes. Los analgésicos opiodes tienen efectos sobre el sistema nervioso central más que analgesia, que puede contribuir al abuso por algunos pacientes.

La dependencia puede ser cualitativa y cuantitativamente diferente entre los fármacos del grupo. Los resultados de estudios en adictos de opiodes diseñados para determinar el riesgo de dependencia indicaron que butorfanol, nalbufina, pentazocina, propoxifeno y codeína tienen menos abuso potencial que la morfina.

Ordinariamente, morfina o sus congéneres deben darse en la dosis eficaz más pequeña para minimizar efectos secundarios, tolerancia, y dependencia. Esto es particularmente importante para pacientes con dolor crónico (14).

Se presenta el caso de una joven de 15 años de edad con múltiples reacciones de amenaza de vida por varios analgésicos opiodes, incluyendo episodios de detención respiratoria después de recibir morfina, meperidina y clorhidrato de hidromorfona (Dilaudid). El paciente también desarrolló comezón e hinchazón en los ojos por morfina, codeína, y clorhidrato de oxycodona, así como una típica roncha y una reacción explosiva por pentazocina intravenosa (Dilaudid), (Talwin) (25).

Se estudió la ocurrencia, tipos y reportes de reacciones adversas de fármacos en un hospital Australiano durante Abril a Septiembre de 1997. Un total de 164 reacciones adversas de fármacos fueron identificadas. Durante el periodo de estudio, se admitieron 19,199 pacientes al hospital y las reacciones adversas explican el 0.31% de todas las admisiones. Un total de 92 fármacos se reportaron como causas de reacciones adversas. Digoxina y morfina fueron los fármacos más frecuentemente implicados. 70% de los pacientes se recuperaron de las reacciones adversas sin secuelas (81).

### **5.11.2 Reacciones adversas de hidromorfona.**

Los efectos de depresión respiratoria de la hidromorfona se compararon con la morfina en un estudio sobre cruzado doble-ciego aleatorio en voluntarios humanos. La potencia relativa de la depresión respiratoria de hidromorfona a la morfina sobre el periodo de observación total encontrado fue de 7.99. Aproximadamente 1.25 mg de hidromorfona es equivalente a 10 mg de morfina en esta población de voluntarios. Para la depresión respiratoria máxima, 0.95 mg de hidromorfona es equivalente a 10 mg de morfina (82).

### **5.11.3 Reacciones adversas de Oximorfona.**

Las reacciones adversas son similares a aquellas producidas por morfina y otros analgésicos opiodes (13). Se informó el caso de una mujer con depresión respiratoria postoperatoria tardía asociada con oximorfona (83).

#### **5.11.4 Reacciones adversas de codeína.**

La codeína es un alcaloide del opio (0.5%), hipnoanalgésico y excelente antitusivo con una serie de acciones similares a la morfina. Tiene alta eficacia y baja incidencia e intensidad de efectos adversos por vía oral. Considerado un narcótico débil, no es eficaz en el tratamiento del dolor de gran intensidad. Se puede desarrollar tolerancia, lo que requiere aumentar la dosis y/o frecuencia de administración (80). Está indicado en el dolor moderado a severo. Dolor de enfermedades terminales. Tos peligrosa, (convulsiva, postoperatoria).

Los efectos adversos más comunes son: mareos, sedación, náuseas y vómitos. La codeína puede causar en el nivel del SNC: somnolencia, embotamiento, letargia, disminución del rendimiento físico y mental, ansiedad, temor, disforia, cambio de carácter y dependencia física (menor poder adictivo que la morfina); en el tracto gastrointestinal: náuseas y vómitos que pueden requerir tratamiento con antieméticos. En caso de ser necesario, aumentar la dosis para lograr un importante efecto analgésico. El uso crónico puede producir constipación. En el aparato respiratorio puede producir una depresión respiratoria dosis-dependiente al actuar directamente sobre el centro respiratorio. En el aparato genitourinario: espasmo ureteral, espasmo del esfínter vesical y retención urinaria (raramente). La codeína es un fármaco inductor de abuso. La dependencia física y psíquica, y la tolerancia se desarrollan luego de dosis repetidas. La dependencia psíquica, condición en la cual se requiere continuar la administración para prevenir la aparición del síndrome de abstinencia, asume significación clínica sólo después de varias semanas de dosis orales continuadas. La tolerancia (son requeridas altas dosis para producir el mismo grado de analgesia), se manifiesta por una duración de acción acortada y una disminución de la efectividad analgésica. El tiempo en que se desarrolla esta tolerancia varía según cada paciente (84).

Se informó el caso de un hombre con reacción adversa cutánea tras la administración de codeína (85).

#### **5.11.5 Reacciones adversas de oxycodona.**

La oxycodona es un derivado opioide puro cuya principal acción terapéutica es la analgesia; y en menor grado, exhibe acción ansiolítica, euforizante y relajante. Está indicado para el dolor severo o moderado de distinto origen. Pueden ocurrir reacciones severas: depresión respiratoria, apnea, paro respiratorio, depresión circulatoria, hipotensión, shock. Efectos leves frecuentes (más del 5%) son: constipación, náuseas, somnolencia, vértigo, prurito, vómitos, cefalea, sequedad bucal, sudación, astenia. Eventos adversos poco frecuentes (menos de 1%) son: dolor de pecho, edema facial, malestar, migraña, síncope, vasodilatación, disfagia, eructos, flatulencia, trastornos gastrointestinales, aumento del apetito, náuseas, vómitos, estomatitis, linfadenopatía, deshidratación, edema periférico, sed, marcha anormal, agitación, amnesia, despersonalización, depresión, inestabilidad emocional, alucinaciones, hipercinesia, hipotonía, parestesia, trastornos del habla, estupor, tinnitus, temblor, vértigo, síndrome de abstinencia, tos, faringitis, piel seca, dermatitis exfoliativa, visión anormal, alteración del gusto, disuria, hematuria, poliuria, retención urinaria e impotencia (86).

Se presentó un caso raro de un paciente que desarrolló necrosis epidérmica tóxica después de la administración de Percocet (HCl de oxycodona 5 mg/acetaminofen 325 mg) (88).

El abuso de OxyContin, un derivado de la oxiconona de larga acción, se ha identificado cada vez más como un narcótico potente que produce dependencia del fármaco, sobre dosis y hasta la muerte. El uso durante el embarazo puede producir los síndromes de abstinencia en el neonato. Sin embargo, el descubrimiento del fármaco y sus metabolitos necesitan métodos especiales para iniciar la terapia apropiada (89).

#### **5.11.6 Reacciones adversas de Nalbufina.**

En general, las reacciones adversas de nalbufina son las mismas que las de la morfina y otros analgésicos opioides. La reacción más común es sedación, que ocurre en aproximadamente un tercio de pacientes. Las reacciones menos frecuentes incluyen una sensación de sudor pegajoso, náuseas y vómito, mareo y vértigo, sequedad de la boca y dolor de cabeza. Otros efectos en el sistema nervioso central (incidencia de 1% o menor) incluye nerviosismo, depresión, gritos, confusión, alucinaciones y disforia.

La depresión respiratoria puede ocurrir con las dosis usuales de nalbufina y es comparable a la que es producida por una dosis equivalente a analgesia de morfina. Sin embargo, a diferencia de la morfina, la depresión no se incrementa por dosis grandes (mayor que 30 mg) de nalbufina. Naloxona invierte la depresión respiratoria.

Reacciones cardiovasculares (hipertensión, hipotensión, bradicardia, taquicardia), efectos gastrointestinales (dispepsia, calambres) y reacciones dermatológicas (prurito, quemadura, urticaria) se ha informado infrecuentemente. Debido a su propiedad de antagonista, la nalbufina puede precipitar los síndromes de abstinencia en pacientes opioide-dependientes.

El retiro abrupto de nalbufina siguiente a la administración prolongada causa síntomas de abstinencia, que son más ligeros que los de morfina pero más intensos que los de pentazocina. Aunque el potencial de abuso es bajo y puede ser similar al de pentazocina, este fármaco debe prescribirse con el mismo cuidado como con otro analgésico fuerte.

#### **5.11.7 Reacciones adversas de Buprenorfina.**

En general, las reacciones adversas de buprenorfina se asemejan a la de los otros analgésicos opioides. El adormecimiento frecuentemente ocurre en la mayoría (50 % a 85 %) y es más pronunciado durante la primera hora después de la administración. La incidencia de náuseas y vómito es 10 % a 20 %. Otras reacciones incluyen estreñimiento, diaforesis, vértigo, sequedad de la boca, miosis, bradicardia, e hipotensión. Como otros analgésicos opioides, la buprenorfina pueden producir depresión respiratoria semejante a la que es causada por la morfina a dosis equivalentes a la analgesia, pero el ataque se retrasa y la duración es más larga. La depresión respiratoria máxima en adultos se evoca por dosis de 0.3 a 0.6 mg intramuscularmente. La depresión respiratoria severa no se ha informado, incluso con dosis superiores a 7 mg intravenosamente. Dosis grandes de naloxona (10 mg) son requeridas para invertir la depresión producida por la buprenorfina, posiblemente debido a la disociación lenta de buprenorfina del receptor opioide. Como con los otros opioides, buprenorfina debe ser usada con cuidado en pacientes que reciben otros sedativos del sistema nerviosos centrales y en aquellos con lesiones de cabeza o desórdenes respiratorios a menos que el apoyo mecánico de respiración se

proporcione.

Los resultados de estudios para determinar el riesgo de dependencia de buprenorfina indican que su potencial de abuso es bajo en animales y hombre y puede ser menor, que el de codeína o propoxifeno. En estudios en adictos anteriores, buprenorfina produjo efectos típicos como los de la morfina seguidos por dosis únicas o por la administración a largo plazo. La intensidad de los síntomas de abstinencia después de la administración prolongada era menor que con la morfina y similar a codeína, propoxifeno, pentazocina y butorfanol. Los síntomas se desarrollan gradualmente y no alcanzan la intensidad máxima durante 14 a 15 días.

Buprenorfina bloquea los efectos de dosis largas de morfina durante aproximadamente 30 horas. En base a estos resultados, se sugirió que este analgésico puede ser usado para la terapia de mantenimiento en el tratamiento de adicción narcótica (Jasinski et al, 1978). Buprenorfina suprime la administración misma de heroína u otro opioide en los adictos, pero estudios adicionales se necesitan para determinar si buprenorfina es útil para la terapia de mantenimiento de dependencia de la heroína (Mello y Mendelson, 1980; Kosten y Kleber, 1988). Buprenorfina debe prescribirse con el mismo cuidado como con los otros opioides.

## **5.12 Reacciones adversas de los derivados de fenil heptilaminas.**

### **5.12.1 Reacciones adversas de Metadona.**

Náusea, vomito, estreñimiento, vértigo, sequedad de la boca y depresión mental frecuentemente ocurre en la mayoría de los pacientes ambulatorios. Las contraindicaciones son iguales que para la morfina. Porque la metadona se acumula con la administración repetida, el monitoreo cuidadoso y los ajustes de la dosificación son esenciales durante el periodo de acumulación (aproximadamente diez días), particularmente en el paciente anciano y debilitado. La inyección hipodérmica puede irritar.

### **5.12.2 Reacciones adversas de Propoxifeno.**

Las reacciones adversas más comunes son vértigo, adormecimiento, náusea y vomito, que son más prominentes en los pacientes ambulatorios. Algunas reacciones pueden aliviarse si el paciente está recostado. Efectos desfavorables menos comunes incluyen estreñimiento, dolor abdominal, salpullido y dolor de cabeza. Astenia, euforia, disforia, y disturbios visuales menores se han informado raramente. La ingestión concomitante de alcohol u otros sedativos del sistema nervioso central producen efectos aditivos.

Propoxifeno no debe prescribirse para la mujer embarazada puesto que los efectos adversos en el desarrollo fetal no han sido excluidos. Los síndromes de abstinencia han ocurrido en el neonato cuando el fármaco se usó por la madre cerca del término.

El riesgo de dependencia de propoxifeno, determinado en estudios controlados, es menor que el de codeína. Sin embargo, se ha informado el abuso con desarrollo de dependencia tipo morfina.

## **5.13 Reacciones adversas de los derivados de fenilpiperidinas.**

### **5.13.1 Reacciones adversas de Meperidina.**

La reacción adversa más comúnmente observada incluye vértigo, náuseas y vomito; particularmente en pacientes ambulatorios. Meperidina produce menos estreñimiento que la morfina, pero su efecto sedativo es comparable. Astenia extrema, hiperhidrosis, síncope, disforia y pesadillas también han ocurrido. Dosis analgésicas de meperidina y morfina producen un grado similar de depresión respiratoria, que puede invertirse por un antagonista opioide.

Con la administración prolongada, cantidades grandes de un metabolito activo, normeperidina, pueden acumularse, particularmente en los pacientes con función renal disminuida o anemia de la célula falciforme. Normeperidina, que es un estimulante del SNC potente pero un analgésico débil, causa fenómenos excitadores, como tic nerviosos, temblores y grandes ataques. Una relación definida entre la concentración en sangre del metabolito y estas reacciones no se ha establecido (Austin et al, 1981); sin embargo, la severidad de los fenómenos excitadores parece ser relacionada a ambos la concentración absoluta de normeperidina y la proporción de normeperidina/meperidina (excitador/predominantemente sedativo) (Kaiko et al, 1983). Naloxona puede precipitar ataques en pacientes que recibieron dosis grandes múltiples de meperidina. Si hay evidencia de desarrollar respuesta excitadora a meperidina, el fármaco debe discontinuarse, un opioide alternativo, por eje. morfina debe administrarse para controlar el dolor y una benzodiazepina con propiedades anticonvulsionantes, por ejemplo diazepam.

Dolor, induración, y abscesos estériles pueden ocurrir en los sitios de inyección después de la administración hipodérmica repetida.

Porque el cambio en la disposición del fármaco se ha informado en pacientes con enfermedad de hígado y el anciano, la dosificación debe reducirse en estos individuos (13).

## **5.14 Reacciones adversas de los derivados morfínicos.**

### **5.14.1 Reacciones adversas del Levorfanol.**

Las reacciones adversas de levorfanol son similares a las de la morfina. Aunque algunos reportes sugieren que el levorfanol es menos probable a causar náusea, vomito y estreñimiento; cualquier diferencia en la incidencia de reacciones adversas es pequeña (13).

El uso durante la labor de parto ha sido asociado con depresión clínica del recién nacido. Erupciones en la piel y urticaria son manifestaciones de reacciones alérgicas. Ocasionalmente se informa hipotensión, depresión respiratoria, arritmias cardíacas y retención urinaria. En la excreción urinaria se incrementa la orina ácida y disminuye orina alcalina. Con el uso prolongado de levorfanol se puede desarrollar adicción. También se ha informado que puede causar hepatotoxicidad en los ratones (92).

### **5.14.2 Reacciones adversas de Butorfanol.**

Se presenta el caso de una mujer de 43 años de edad que desarrolló señales y síntomas congruentes con apraxia 1 hr. después de una dosis única de tartrato de butorfanol intra nasal (Stadol NS) en spray. La terapia concomitante incluyó clorhidrato de oxicodona, acetaminofen, cefaclor, y fenilpropanolamina. El paciente fue mentalmente alertado, pero fue incapaz para moverse o hablar a pesar de que el tono muscular y los movimientos de reflejos eran normales. En la sala de emergencia, el paciente recibió una dosis intramuscular de 2 mg de naloxone, resultando en una inversión completa de los síntomas en un tiempo corto (87).

## **5.15 Reacciones adversas de los derivados de benzomorfanos.**

### **5.15.1 Reacciones adversas de Pentazocina.**

Las reacciones adversas que frecuentemente ocurren son náusea, vomito y vértigo. El grado de adormecimiento y sedación producido por la pentazocina es aproximadamente el mismo o mayor que el producido por dosis analgésicas de morfina o meperidina, pero el paciente puede despertarse fácilmente a una alerta y estado cooperativo. La característica de estado despreocupado por el uso de morfina es mucho menos prominente con la pentazocina. El estreñimiento es raro. Pentazocina aumenta la resistencia del esfínter al flujo de la bilis; por consiguiente, no se recomienda previo a los procedimientos de endoscopia del conducto de la bilis o en pacientes con enfermedad biliar (Staritz et al, 1986).

Como con otro opioides, la pentazocina produce depresión respiratoria. La severidad de la depresión respiratoria seguida por la administración parenteral de 20 mg de pentazocina es equivalente a la producida por 10 mg de morfina. Sin embargo, a diferencia de la morfina, aumentando la dosis de pentazocina arriba de 30 mg no causa un aumento proporcional en la depresión respiratoria.

Disforia es el efecto más prominente. Las pesadillas, los sentimientos de despersonalización, y las alucinaciones visuales pueden ocurrir con dosis usuales pero se observan más a menudo después de dosis más grandes.

La inyección repetida en una sola área puede producir absceso estéril, ulceración y cicatriz del tejido subcutáneo y del músculo.

Se ha informado la dependencia psicológica, principalmente después de la administración parenteral. En la mayoría de estos individuos, dependencia previa o abuso de otros fármacos se había establecido. Así, la pentazocina deben usarse con cautela y el tratamiento debe supervisarse cuidadosamente.

El retiro abrupto seguido al uso parenteral prolongado ha causado calambres abdominales, fiebre, lagrimación, ansiedad e inquietud en algunos pacientes. Estos síntomas raramente requieren tratamiento (13).

## 6. Análisis de resultados.

El dolor es uno de los síntomas de alarma de enfermedad más frecuente entre los humanos y en sus distintas formas es un importante problema de salud pública en todo el mundo. Para aliviar el dolor se recurre al tratamiento farmacológico mediante el empleo de dos grupos principales de fármacos analgésicos; los antiinflamatorios no esteroides (AINES) y los narcóticos. Los AINES son los fármacos de primera línea para el tratamiento del dolor leve a moderado, mientras que los analgésicos narcóticos son los fármacos utilizados en el tratamiento del dolor moderado a severo de cualquier causa (1).

Todos los analgésicos, además de su efecto terapéutico, también pueden inducir reacciones adversas; sin embargo no todos los AINES son iguales con respecto a la toxicidad (121), como lo demostró un estudio retrospectivo que evaluó la toxicidad relativa de 11 fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES) en 2747 pacientes con artritis reumatoide que recibieron a los agentes 8481 por un periodo de un año. Los efectos adversos más tóxicos fueron experimentados por pacientes que tomaron ácido meclofenámico, tolmetin e indometacina a dosis relativamente bajas y los agentes menos tóxicos fueron aspirina, salsalato e ibuprofen. Se concluyó que no todos los AINES son iguales con respecto a la toxicidad y la información de toxicidad comparativa puede ayudar a disminuir las toxicidades del fármaco en pacientes globales (112).

Las reacciones adversas inducidas por los medicamentos constituyen uno de los mayores problemas de salud; sin embargo el conocimiento de la frecuencia de producción del efecto adverso y los factores de riesgo permitirán evaluar la relación riesgo-beneficio global de los analgésicos para cada individuo y así elegir el medicamento que más convenga.

En farmacovigilancia (notificación, registro y evaluación de las RAM) y en farmacoepidemiología (estudio epidemiológico de las RAM) se distinguen varios parámetros de medida que permiten conocer la frecuencia o magnitud del riesgo, tal como el Riesgo atribuible, que es el porcentaje de casos de una determinada enfermedad que podemos atribuir a un medicamento, por lo que tiene un extraordinario valor epidemiológico.

Estudios farmacoepidemiológicos sobre los efectos adversos inducidos por los AINES reportaron la siguiente frecuencia de producción: el 97% de todos los efectos adversos graves de los AINES, son gastrointestinales manifestándose con úlcera gástrica y duodenal, llegando hasta su mayor complicación como hemorragia gastrointestinal o perforación; y por tanto es el efecto adverso al que se debe dirigir la mayor parte de atención en relación con la selección de medicamentos. La insuficiencia renal aguda añade un 2.7%, la agranulocitosis un 0.2% y la anemia aplásica añade el resto (0.1%). Las enfermedades cutáneas graves y la hepatotoxicidad prácticamente no añaden nada porque son muy poco frecuentes (62).

### *Reacciones adversas gastrointestinales.*

Las lesiones gastrointestinales leves (pirosis, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, diarrea o estreñimiento) se producen en los pacientes que toman AINES de forma crónica; sin embargo existen factores de riesgo que se asocian a la presencia de úlcera

gástrica inducida por AINES, como son: edad avanzada, antecedentes de úlcera péptica, intolerancia previa a AINES, consumo de tabaco, historia de alcoholismo y enfermedades graves concomitantes.

Aunque casi todos los AINES producen lesiones gástricas, resultados consistentes de estudios epidemiológicos y de las notificaciones de reacciones adversas reportan importantes diferencias en su capacidad de producir lesiones gastrointestinales; se reporta que el ibuprofeno es el AINE menos gastrolesivo, seguido del diclofenaco, la aspirina y el salsalato; mientras que el piroxicam se reportó como el más gastrolesivo en la mayoría de los estudios; el resto de los AINES se asoció a una toxicidad intermedia y el paracetamol y la dipirona no se asocian a lesiones gastrointestinales (113-115, 62). En cuanto a los AINES inhibidores selectivos de la COX-2 como el nimesulide, el meloxicam, el celecoxib y el rofecoxib, entre otros; las perspectivas son prometedoras, ya que producen menos daño al estómago; sin embargo, no están libres de efectos adversos, que pueden llegar a ser graves. Entre los efectos adversos que se han reportado para los inhibidores selectivos de la COX-2 están: trombosis, perforación gástrica, infarto cardíaco, pancreatitis y falla renal aguda. Por lo tanto, se debe tener prudencia frente al entusiasmo inicial tras la comercialización de estos nuevos AINES (8).

Un estudio sobre el riesgo de lesión gastrointestinal asociado con la dosis de aspirina reportó que a dosis de profilaxis cardiovascular el riesgo de producir lesión gastrointestinal es menor que a dosis de uso analgésico (62).

En otra publicación; se revisaron dieciocho estudios epidemiológicos de casos-controles que asocian la utilización de AINES (excepto aspirina) con los efectos adversos gastrointestinales publicados en los años 90, agrupando los datos para proporcionar una visión mucho más clara de los riesgos. Solo dieciséis estudios trataban de controlar por factores de riesgo como edad, sexo, antecedente de úlcera ó medicación concomitante.

Los resultados reportados son los siguientes; comparado usuarios de AINES con no consumidores, los usuarios de AINES tienen un riesgo más elevado de hemorragia digestiva alta en el momento que los están tomando y cuando utilizan una dosis elevada. El tiempo de utilización fue poco importante, pero distintos AINES tienen riesgos diferentes, siendo el ibuprofeno (especialmente con dosis por debajo de 2400 mg al día) el menos dañino. Respecto a los pacientes con factores de riesgo; los pacientes con antecedente de úlcera o de sangrado que toman AINES presentaron un riesgo mucho mayor que aquellos sin antecedentes de úlcera y que tomaron AINES. Los pacientes de mayor edad que tomaron AINES tuvieron un riesgo mayor que las de menos de 50 años que los tomaron (93).

En pacientes de alto riesgo en los que utilizar un AINE sea imprescindible como por ejemplo en los pacientes con artritis para que puedan mantener una calidad de vida aceptable, se recomienda la administración profiláctica de misoprostol, un análogo de las prostaglandinas que ha demostrado reducir la incidencia de úlcera gástrica y sus complicaciones cuando se administra junto al AINE (107).

#### *Reacciones adversas renales.*

Mientras que el efecto de los AINES sobre el riñón sano es prácticamente insignificante, en los pacientes considerados de riesgo que son los que padecen insuficiencia cardíaca, cirrosis, enfermedad renal crónica y ancianos; pueden inducir reacciones nefrotóxicas,

siendo las más frecuentes la insuficiencia renal aguda, la nefritis intersticial crónica y la retención de sodio.

La nefrotoxicidad más grave inducida por los AINES es la insuficiencia renal aguda y se ha reportado que se produce con altas dosis de AINES durante al menos una semana en un paciente de riesgo, por lo que deben administrarse los AINES a la dosis más baja posible (116-118).

Estudios sobre las nefropatía más frecuentes inducidas por los AINES reportan que la aspirina e ibuprofeno son los AINES que se asocian menos a la insuficiencia renal aguda (97, 98); mientras que con los AINES de vida media larga como piroxicam, naproxeno y sulindac se asocian más (104).

También diversos estudios han reportado que la edad superior a 65 años y los antecedentes de enfermedad renal o de gota se asocian a un riesgo mayor de presentar insuficiencia renal aguda por el uso de AINES. Un estudio realizado en el período de 1987 a 1991 con pacientes de 65 años de edad ó más, reportó que determinados AINES como piroxicam, fenoprofeno e indometacina, presentaron el mayor incremento del riesgo de insuficiencia renal (94). Otro estudio previo detallado, aunque con una muestra pequeña, reportó que el antecedente de enfermedad renal o de gota, pero especialmente, una historia conjunta de gota y enfermedad renal, fueron los riesgos mayores para una insuficiencia renal inducida por AINES. Los pacientes que tomaron AINES con vidas medias de más o igual a 12 horas en la semana previa tuvieron un especial incremento del riesgo de insuficiencia renal (95).

Respecto a la nefritis intersticial crónica; se ha reportado que es inducida por la administración crónica de AINES y frecuentemente pasa desapercibida hasta que se manifiesta en fase avanzada, ya sea como insuficiencia renal crónica o como afectación urinaria aguda (104). Estudios disponibles hasta el momento describen que el uso crónico de cualquier AINE puede potencialmente causar ésta nefropatía (119, 62).

En lo que se refiere a la reacción nefrotóxica más común; la retención de agua y sodio, ésta se produce en casi todos los consumidores de AINES, aunque solo en el 3-5 % hay edema periférico clínicamente significativo, el cual es factor precipitante de insuficiencia cardiaca congestiva (116). Sin embargo, en pacientes de riesgo como los ancianos, la retención de agua y sodio inducida por los AINES puede desencadenar una insuficiencia cardiaca congestiva (120), tal como lo reportó un estudio realizado en la población anciana. El estudio incluyó pacientes con una edad media de 76 años y reportó que la insuficiencia cardiaca congestiva es más probable en aquellos pacientes con antecedente de enfermedad cardiaca y que los AINES de vida media más prolongada como naproxeno, piroxicam, y tenoxicam tienen un riesgo mucho más elevado que aquellos con vida media corta como ibuprofeno y diclofenaco, por ejemplo (96). También se ha reportado que la indometacina y la fenilbutazona producen un significativo edema en ancianos y en pacientes predispuestos. Otros efectos adversos que se producen por la retención de agua y sodio inducida por los AINES tanto en el anciano como en los pacientes predispuestos son la hipertensión arterial; así como la reducción de la actividad diurética de la furosemida y la eficacia de algunos hipotensores (104). Dos metaanálisis publicados reportaron que naproxen, piroxicam e indometacina producen efectos hipertensivos moderados a corto plazo, especialmente en pacientes con antecedente de hipertensión, mientras que otros AINES como ibuprofeno, sulindac y aspirina no afectan sustancialmente la tensión arterial (108, 109).

### *Reacciones adversas hematológicas.*

No son frecuentes, aunque su incidencia es baja, es preciso considerarlas dada su potencial gravedad. Pueden ser de dos tipos: en primer lugar, las derivadas de las propiedades farmacológicas de los AINE, como prolongación del tiempo de hemorragia por déficit en la agregabilidad plaquetaria, y anemias hemolíticas inducidas en pacientes con déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. En segundo lugar, las más frecuentes que están relacionadas con mecanismos inmunitarios como la agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, trombocitopenia y leucopenia (99, 104).

Estudios farmacoepidemiológicos reportaron que la dipirona o metamizol se asocia a un riesgo de agranulocitosis (62); así como también la fenilbutazona (9).

Respecto a la anemia aplásica, se ha reportado que sólo hay riesgo asociado a las butilpirazolidinas como la fenilbutazona y sus derivados; así como también a la indometacina (62).

Se ha reportado que la aspirina producen trombocitopenia y también puede inducir anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de la enzima glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G-6PD); este cuadro se observa con mayor frecuencia en ciertos grupos étnicos, que incluyen a los indios orientales, los chinos y hasta el 10 % de los hombres afroamericanos (9).

### *Reacciones adversas hepáticas.*

La hepatotoxicidad inducida por AINES es rara y generalmente leve; habitualmente se manifiesta como una elevación asintomática y transitoria de las enzimas hepáticas. Se puede producir hepatotoxicidad reversible en pacientes sanos o un empeoramiento de una patología hepática previa, como antecedentes de hepatitis.

Aunque se puede producir hepatotoxicidad con cualquier AINE, el acetaminofen (o paracetamol) y la aspirina la inducen con más frecuencia y de forma dosis-dependiente con altas dosis; el resto de los AINES la inducen a través de reacciones idiosincráticas (dependen de la susceptibilidad individual del sujeto) mediadas por mecanismos inmunológicos o metabólicos (124).

Se ha reportado que la sobredosis de paracetamol causa rápido daño hepatocelular produciendo la forma más común de insuficiencia hepática aguda en muchos países del mundo (125).

### *Reacciones adversas cutáneas.*

Los AINE inducen diferentes tipos de reacciones cutáneas y la mayoría son leves; aunque también, muy poco frecuente pueden desencadenar reacciones cutáneas graves (62).

Las más frecuentes y leves son urticaria, exantema, fotosensibilidad y prurito; mientras que las menos frecuentes y graves son eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (NET) o síndrome de Lyell.

Un estudio realizado en varios países europeos sobre el uso de AINES en relación a las reacciones cutáneas graves potencialmente fatales, como el síndrome de Steven- Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, reportó que sulindac, piroxicam y tenoxicam son los AINES que se asocian más a estas dos reacciones cutáneas graves (62, 104); mientras

que para el diclofenac y los derivados del ácido propiónico no se asoció riesgo. También el estudio reportó que el paracetamol podría asociarse a un riesgo de síndrome de Steven-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica (62).

Se ha reportado que la fenilbutazona se asocia como causa de eritema multiforme, dermatitis exfoliativa y necrólisis epidérmica tóxica (9). En tanto que la aspirina ha sido implicada en la producción de púrpura, que se refiere a la presencia de pequeñas extravasaciones de sangre en la piel (126).

#### *Reacciones adversas de hipersensibilidad.*

Los AINE pueden inducir reacciones de carácter alérgico (urticaria, angioedema y shock anafiláctico) y pseudoalérgico (rinitis y asma); siendo éstas más frecuentes.

Las reacciones alérgicas se producen por los AINES del grupo específico de las pirazolonas y no son cruzadas con otros AINES; mientras que las reacciones pseudoalérgicas se producen con cualquier AINE y son cruzadas entre ellos.

Se recomienda administrar paracetamol en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los AINES (99, 104).

#### *Escala analgésica establecida por la OMS.*

En el tratamiento farmacológico del dolor, la administración de los analgésicos debe ser especialmente cuidadosa en los pacientes con patología asociada, situación muy frecuente en los ancianos; en estos casos tanto las reacciones adversas como las interacciones de los analgésicos con los otros medicamentos pueden exacerbar los síntomas de las otras patologías y aumentar su morbilidad y mortalidad.

Como las reacciones adversas a medicamentos constituyen uno de los mayores problemas de salud; la prescripción de los analgésicos debe realizarse escalonadamente, conforme a la siguiente escala analgésica establecida por la OMS en función de la intensidad del dolor:

*1er escalón:* Frente al dolor leve, se recurre a AINES con acción analgésica potente y menor acción antiinflamatoria.

*2do escalón:* En casos de dolor moderado, se utilizan AINE + opioide débil (como la codeína)

*3er escalón:* Para el dolor severo se usa un opioide potente (morfina, metadona) y/o AINE, aquí hay que evaluar si el AINE es beneficioso o no (generalmente, basta con usar el Opioide).

Considerando la escala analgésica que estableció la OMS y la frecuencia de los efectos adversos producidos por los analgésicos, las siguientes medidas evitarán muchos riesgos y costos cuando se requiera la prescripción de un AINE:

1. Cuando sólo hay dolor sin componente inflamatorio, el fármaco de primera elección es el paracetamol, con el que se pueden obtener efectos terapéuticos equivalentes a cambio de una menor incidencia de reacciones adversas.
2. Reducir tanto como sea posible la dosis del AINE

3. Si hay inflamación se debe elegir el menos tóxico (con los datos disponibles actualmente es el ibuprofeno) a la dosis mínima eficaz.
4. Reservar la profilaxis con antiulcerosos para los grupos que presentan antecedentes de hemorragia gastrointestinal o de úlcera gástrica o duodenal.

Sin embargo, la medida más eficaz para evitar las reacciones adversas por AINE es restringir su uso y prescribirlos sólo cuando haya una indicación clara

Los profesionales de la salud deben tener presente que cualquier terapia farmacológica posee el potencial de causar reacciones adversas por lo que es necesario que los tratamientos farmacológicos los prescriba el médico en conjunto con el farmacéutico para asegurar una farmacoterapia apropiada, segura y efectiva para el paciente.

## 7. Conclusiones

Se alcanzó el objetivo planteado con una amplia revisión bibliohemerografica de los riesgos potenciales de las reacciones adversas más frecuentes que producen los analgésicos narcóticos y no narcóticos o AINES utilizados para el tratamiento farmacológico del dolor.

Al ser prescrito un analgésico se corren riesgos de desarrollar reacciones adversas que se incrementan cuando el paciente se automedica por lo tanto la prescripción de un AINE no debe hacerse de manera irracional.

Las reacciones adversas inducidas por los medicamentos constituyen uno de los mayores problemas de salud debido a que ningún fármaco está libre de producir efectos adversos por lo que no existen analgésicos que sean completamente seguros; sin embargo la información de toxicidad comparativa en conjunto con el conocimiento de la frecuencia de producción del efecto adverso y los factores de riesgo permitirán evaluar la relación riesgo-beneficio de los analgésicos para cada individuo y así elegir el analgésico que más convenga.

El mejor analgésico es aquel que se prescribe después de una evaluación rigurosa del paciente, en donde se determine el tipo e intensidad del dolor, su tolerancia médica hacia ciertos medicamentos, aunada a la evaluación de las enfermedades que ya presenta o bien que pueda desarrollar para que el paciente obtenga los beneficios del fármaco a pesar de los riesgos que afronta.

La participación del profesional farmacéutico es imprescindible en las prescripciones de farmacoterapias para evaluar y establecer la relación entre los beneficios y los riesgos que pueden derivar del uso de medicamentos a fin de prevenir la aparición o por lo menos minimizar los efectos de las reacciones adversas y obtener resultados que mejoren la calidad de vida del paciente.

## 8. Bibliografía

1. Mutschler, E./Derendorf, H. Drug Actions, Basic Principles And Therapeutic Aspects. Medpharm Scientific Publishers, Germany 1995, pp. 149-157, 162-172
2. Otto, K. A., Short, C. E. Pharmaceutical control of pain in large animals. Applied Animal Behaviour Science 59 (1998) 157-169.
3. Litter, Manuel. Compendio de farmacología. 4ta edición. Editorial El ateneo. Argentina 1992, pp. 512-532
4. Smith/Reynard. Farmacología. Editorial Panamericana. México 1997, pp. 231-253, 393-421.
5. Castañeda, G. Novel aspects of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of analgesic drugs. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods 42 (1999) 59.
6. LoebI, S. Manual de farmacología. Editorial Limusa. México 1986, pp. 379-391, 437-456.
7. Langman-MJ. Ulcer complications and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am-J-Med 1988; 84(Feb22); pp. 15-19.
8. Camacho, Ma. G. Segundo Foro Nacional de Farmacovigilancia. Analgésicos y antiinflamatorios, el cuidado de su uso. ID, Ciensalud. México, Septiembre de 2000, pp. 11.
9. Remington. Farmacia. Tomo 2, 19na edición. Editorial Panamericana. pp. 1126-1145, 1814-1849.
10. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Vol. I, 9na edición. Editorial McGRAW-HILL INTERAMERICANA. México 1996, pp. 643-647, 661-662.
11. Herschman, HR. Prostaglandin synthase. Biochimica et Biophysica Acta 1996; 1299:125.
12. Garavito, RM. The cyclooxygenase-2 structure: New drugs for an old target?. Nature Struct Biol 1996; 3:897.
13. Mc Van Barbara, RN. Referencias farmacéuticas. Editorial El Manual moderno. México 1995, pp. 147, 286, 365, 522, 785, 928, 938, 979, 995, 1067, 1141, 1164, 1227, 1230, 1278,1303, 1407, 1634
14. Division of Drugs and Toxicology USA. Drug evaluations annual 1993. American Medical Association.

15. Jacquemier-JM; Lassoued-S; Laroche-M; Mazieres-B. Neurosensory adverse effects after phenylbutazone and misoprostol combined treatment. *Lancet (Lancet)*; 1989; 2(Nov 25); 1283
16. Faich-GA. Risks and indications of phenylbutazone: another look. *Pharmacotherapy (Pharmacotherapy)*; 1987; 7(1); 25-27
17. Nykamp-D; Barnett-CW; Hooper-C. Risk of adverse drug events related to ibuprofen use in a community sample. *J-Pharm-Technol (Journal-of-Pharmacy-Technology)*; 1994; 10(May-Jun); 110-114
18. Dubois-EL. Ibuprofen for systemic lupus erythematosus. *N-Engl-J-Med (New-England-Journal-of-Medicine)*; 1975; 293(Oct 9); 779
19. Silagy-CA; McNeil-JJ; Donnan-GA; Tonkin-AM; Campion-K; et-al. Adverse effects of low-dose aspirin in a healthy elderly population. *Clin-Pharmacol-Ther*; 1993; 54(Jul); 84-89
20. Langman-MJ. Ulcer complications and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am-J-Med*; 1988; 84(Feb 22); 15-19
21. Anon. New drugs for arthritis. *Med-Lett-Drugs-Ther (Medical-Letter-on-Drugs-and-Therapeutics)*; 1976; 18(Sep 10); 77-79
22. Rollof-J; Vinge-E. Neurologic adverse effects during concomitant treatment with ciprofloxacin, NSAIDs, and chloroquine: possible drug interaction. *Ann-Pharmacother*; 1993; 27(Sep); 1058-1059
23. McNeil-V. NSAIDs-double-edged sword. *Hosp-Pharm (Hospital-Pharmacy)*; 1993; 28(Jan); 50, 53-55
24. Lee-K; Robbins-L; Prochazka-A. Frequency of adverse effects and drug wastage in outpatient nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *ASHP-Midyear-Clinical-Meeting*; 1988; 23(Dec); P-270
25. Ginsberg-GS. Managing a patient with morphine allergy. *Drug-Therapy (Drug-Therapy)*; 1985; 15(Jun); 147-148, 153-154, 156-158
26. Cook-DJ; Achong-MR; Murphy-FR. Three cases of diflunisal hypersensitivity. *Can-Med-Assoc-J (Canadian-Medical-Association-Journal)*; 1988; 138(Jun 1); 1029-1030
27. McLean-CA; Begley-CG; Harris-RA. Diflunisal induced neutropenia. *Aust-N-Z-J-Med (Australian-and-New-Zealand-Journal-of-Medicine)*; 1986; 16(Dec); 811-812

28. Admani-AK; Khaleque-DMNF. Gastrointestinal hemorrhage associated with diflunisal. *Lancet (Lancet)*; 1979; 1(Jun 9); 1247
29. Mason-AM. Bleeding massive gastric ulcer on diflunisal (Dolobid). *Br-Med-J (British-Medical-Journal)*; 1979; 1(Mar 31); 888
30. Chan-LK; Winearls-CG; Oliver-DO; Dunnill-MS. Acute interstitial nephritis and erythroderma associated with diflunisal. *Br-Med-J (British-Medical-Journal)*; 1980; 280(Jan 12); 84-85
31. Lilly Laboratory for Clinical Research, Marion County General Hospital, Indianapolis, Indiana. Effects of fenoprofen and aspirin on gastrointestinal microbleeding in man. *Clin. Pharmacol. Ther.*; Vol. 14 ISS Mar-Apr 1973;226-230
32. Stennett DJ; Simonson W; Hall CA. Fenoprofen induced hepatotoxicity. *Am. J. Hosp. Pharm.*; Vol. 35 ISS Aug 1978;901
33. Lo-A; Amarshi-N. Sulindac-induced hypersensitivity reaction. *Can-J-Hosp-Pharm (Canadian-Journal-of-Hospital-Pharmacy)*; 1997; 50(3); 127-128
34. Hyson-CP; Kazakoff-MA. Severe multisystem reaction to sulindac. *Arch-Intern-Med (Archives-of-Internal-Medicine)*; 1991; 151(Feb); 387-388
35. Small-RE; Garnett-WR. Sulindac-induced toxic epidermal necrolysis. *Clin-Pharm (Clinical-Pharmacy)*; 1988; 7(Oct); 766-771
36. Tonelli-F; Valanzano-R. Sulindac in familial adenomatous polyposis. *Lancet*; 1993; 342(Oct 30); 1120
37. Iyer-RP; Duckett-GK. Reversible secondary hypothyroidism induced by sulindac. *Br-Med-J (British-Medical-Journal)*; 1985; 290(Jun 15); 1788
38. Waterworth-RF; Petrie-JP. Double-blind comparative study of etodolac and piroxicam in patients with osteoarthritis of the knee. *Adv-Ther (Advances-in-Therapy)*; 1992; 9(Jul-Aug); 240-249
39. Aceclofenac: Reduced gastrointestinal damage still to be proven. *Drugs and Therapy Perspectives, New Zealand*, 1997, 9/2 (1-5)
40. Perez Moreno J.M.; Puertas Montenegro M.; Fernandez Ruiz A.; Fernandez Gonzalez M.A. Hepatitis toxica por aceclofenac (2). *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 1996, 88/11;815-816
41. Gentric-A; Pennec-YL. Diclofenac-induced pseudomembranous colitis. *Lancet (Lancet)*; 1992; 340(Jul 11); 126-127

42. Gagnier-P. Review of the safety of diclofenac/misoprostol. *Drugs*; 1993; 45(Suppl 1); 31-35
43. Whitcomb-DC; Martin-SP; Trellis-DR; Evans-BA; Becich-MJ. Diaphragm-like stricture and ulcer of the colon during diclofenac treatment. *Arch-Intern-Med (Archives-of-Internal-Medicine)*; 1992; 152(Nov); 2341-2343
44. Stricker-BH; Van-Kasteren-BJ. Diclofenac-induced isolated myonecrosis and the Nicolau síndrome. *Ann-Intern-Med (Annals-of-Internal-Medicine)*; 1992; 117(Dec 15); 1058
45. Reid-AL; Henderson-R. Diclofenac and dry, irritable eyes. *Med-J-Aust (Medical-Journal-of-Australia)*; 1994; 160(Mar 7); 308
46. Larsen-JR; Becher-JW. Fatal fulminant autoimmune hemolytic anemia associated with tolmetin use and gastric carcinoma: case report and literature review. *Drug-Saf (Drug-Safety)*; 1993; 8(Feb); 169-178
47. Ponte-CD; Wisman-R. Tolmetin induced urticaria/angioedema. *Drug-Intell-Clin-Pharm*; 1985; 19(Jun); 479-480
48. Dahl-SL; Ward-JR. Pharmacology, clinical efficacy, and adverse effects of piroxicam, a new nonsteroidal anti-inflammatory agent. *Pharmacotherapy (Pharmacotherapy)*; 1982; 2(Mar-Apr); 80-90
49. Wang-YY; Wiseman-RL; Meaders-MA; Guttadauria-M. Oral piroxicam in the management of low-back pain: results from a double-blind, placebo-controlled trial in acute musculoskeletal disorders. *Curr-Ther-Res (Current-Therapeutic-Research)*; 1988; 44(Nov); 807-815
50. Muller-P; Simon-B. Protective effects of ranitidine in stomach and duodenum against piroxicam: endoscopically controlled double-blind study. *Arzneim-Forsch (Arzneimittel-Forschung)*; 1992; 42(12); 1492-1494
51. Dammann H G; Bilke R; Burkhardt F; Wolf N; Walter A. The gastroduodenal mucosa damaging profile of tenoxicam and diclofenac in healthy volunteers. *Gastroenterology* 1996;110(4) Suppl. A89
52. Homsí Milpied B; Baudot S; Jumbou O; Stalder J F. Oxamic hypersensitivity syndrome. *Allergologie* 1998;21(7):359-60.
53. Effect of captopril on oxyphenbutazone and ethanol-induced gastric lesions in rats. *Eur J Pharmacol* 1990 Feb 20;177(1-2):87-90
54. Hall-RI; Petty-AH; Cobden-I; Lendrum-R. Enteritis and colitis associated with mefenamic acid. *Br-Med-J (British-Medical-Journal)*; 1983; 287(Oct 22); 1182

55. Wilson-CL; Otter-A. Fixed drug eruption associated with mefenamic acid. *Br-Med-J (British-Medical-Journal)*; 1986; 293(Nov 8); 1243
56. Morris-DL; Fletcher-A. Hyperacusis after treatment with mefenamic acid. *Br-Med-J (British-Medical-Journal)*; 1986; 293(Sep 27); 823
57. Jackson-JM; Quinlan-J; Goatcher-P. Mefenamic acid-induced hemolytic anemia. *Br-Med-J (British-Medical-Journal)*; 1970; 2(May 2); 297-298
58. Chan-JC; Lai-FM; Critchley-JA. Case of Stevens-Johnson syndrome, cholestatic hepatitis and hemolytic anemia associated with use of mefenamic acid. *Drug-Saf (Drug-Safety)*; 1991; 6(May-Jun); 230-234
59. Preston-SN. Safety of sodium meclofenamate (Meclomen) .*Curr-Ther-Res-Clin-Exp*; 1978; 23(Apr (Suppl)); S107-S112
60. Stricker-BHC; Meyboom-RHB; Lindquist-M. Acute hypersensitivity reactions to paracetamol. *Br-Med-J (British-Medical-Journal)*; 1985; 291(Oct 5); 938-939
61. Meyrick-Thomas-RH; Munro-DD. Fixed drug eruption due to paracetamol. *Br-J-Dermatol (British-Journal-of-Dermatology)*; 1986; 115(Sep); 357-359
62. Laporte J R. Fármacoepidemiología de los efectos adversos de los analgésicos y antiinflamatorios no esteroides. "1er. Curso Internacional de Fármacoepidemiología". Noviembre de 1998; "8va. Ronda de Negocios" de COCEMI.
63. J-Q Huang, S Sridhar, RH Hunt. Gastrointestinal safety profile of nabumetone: a meta-analysis. *American Journal of Medicine*; 1999 107 (6A): 55S-64S.
64. Agencia Española del Medicamento. Comunicación sobre riesgos de medicamentos: Nimesulida. 06 de Mayo de 2002, Ref: 2002/03.
65. Pasticci-MB; Menichetti-F; Di-Candilo-F. Nimesulide, thrombocytopenic purpura, and human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann-Intern-Med (Annals-of-Internal-Medicine)*; 1990; 112 (Feb 1); 233-234
66. Vane J R, Botting R M. Improved non-steroid anti-inflammatory drugs. COX-2 enzyme inhibitors. Lancaster: Kluwer, 1996:1-29
67. Villegas I; de la Lastra C A; La Casa C; Motilva V; Martin M J. Effects of food intake and oxidative stress on intestinal lesions caused by meloxicam and piroxicam in rats. *Eur. J. Pharmacol*; 2001;414(1):79-86
68. Garcia B; Ramaholimihaso F; Diebold M D; Cadiot G; Thieffin G. Ischaemic colitis in a patient taking meloxicam. *Lancet*; 2001; 357, No. 9257: 690

69. Hawkey CJ. *Lancet*; 1999; 353: 307-14
70. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, et al. *JAMA*; 1999; 282: 1921-8
71. Carrillo-Jiménez R, Nurnberger M. *Arch Intern Med*; 2000; 160: 553-4
72. Mohammed-S; Croom-DW. Gastropathy due to celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor. *N-Engl-J-Med (New-England-Journal-of-Medicine)*; 1999; 340(Jun 24); 2005-2006
73. Anónimo. *Canadian ADR Newsletter*; 2000; 10: 1-3
74. Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, et al. *JAMA*; 1999; 282: 1929-33
75. Gornet J M; Hassani Z; Modigliani R; Lemann M. Exacerbation of Crohn's colitis with severe colonic hemorrhage in a patient on rofecoxib. *Am. J. Gastroenterol*; 2002; 97, No. 12, 3209-10
76. Chaudhary N; Harty R; Mesiya S. Rofecoxib (Vioxx) induced acute hepatitis. *Am. J. Gastroenterol*; 2002; 97, No. 9, Suppl, S222
77. Wojtulewski JA, Schattenkirchner M, Barceló P, et al. *Br J Rheumatol*; 1996; 35(Suppl 1): 22-8
78. Kalksma R; Jansen T L Th A; Bruyn G A W; et al. Severe neutropenia due to naproxen therapy in rheumatoid arthritis: a case report and review of literature. *Netherlands journal of medicine (Netherlands)*; Aug 2002; 60 (7) p. 289-91
79. Sugiyama M; Nakada T; Hosaka H; Sueki H; Iijima M. Photocontact dermatitis to ketoprofen. *American journal of contact dermatitis*; Sep 2001; 12 (3) p180-1
80. González A, Dagnino J. Analgésicos narcóticos. *Boletín Escuela de Medicina, P. Universidad Católica de Chile*; 1994; 23: 159-163
81. Simmons-C; Georgeson-EM; Hill-RC. Adverse drug reactions: can we reduce the risk?. *Hosp-Pharm (Hospital-Pharmacy)*; 1998; 33(Dec); 1568-1571, 1575-1576
82. Brown CR, Forrest WH Jr, Hayden J, Jurnes KE. Respiratory effects of hydromorphone in man. *Clin. Pharmacol. Ther.*; VOL 14 ISS; May-Jun 1973, P331-337
83. Patt R B. Delayed postoperative respiratory depression associated with oxymorphone. *Anesthesia and analgesia (USA)*; April 1988; 67 (4) p 403-4
84. Base de datos: ABACAVIR.  
<http://www.galenored.com/galeno/galeno/farmacos/codeina.htm>

85. Rodríguez Arroyo L A; Ortiz de Saracho J; Pantoja Zarza L; Gonzalez Valle O. Reacción adversa cutánea tras administración de codeína. Atención primaria/Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria; Abril 15, 2001; 27 (6) p 444-6
86. Base de datos: infbrom. <http://www.farmaciaflorida.com.ar/infoxic.html>
87. Gora-Harper-ML; Sunahara-JF; Gray-MS. Intranasal butorphanol-induced apraxia reversed by naloxone. Pharmacotherapy (Pharmacotherapy); 1995; 15(6); 798-800
88. Cohen H, Mandell MW, Stratis WA. Oxycodone/acetaminophen induced fatal toxic epidermal necrolysis. ASHP Midyear Clinical Meeting; Vol. 34 ISS Dec 1999, PP-351D
89. OxyContin and neonatal abstinence syndrome. J Perinatol 2002 Jun; 22 (4):324-5
90. Anónimo. Aust Adverse Drug React Bull; 2000; 19:6-7
91. Lanas A, Bajador E, Serrano P, et al. N Engl J Med; 2000; 343:834-9
92. Rossoff, Irving S. Encyclopedia of Clinical Toxicology. The Parthenon Publishing Group, USA 2002, pp. 359, 392, 442, 588, 606, 642, 728, 734, 1036
93. S Hernández-Díaz, LA García Rodríguez. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding and perforation: An overview of epidemiological studies published in the 1990s. Archives of Internal Medicine 2000 160: 2093-2099
94. MR Griffin, A Yared, WA Ray. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. American Journal of Epidemiology 2000 151:488-496
95. D Henry et al. Consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the development of functional renal impairment in elderly subjects. Results of a case-control study. British Journal of Clinical Pharmacology 1997 44: 85-90
96. J Page, D Henry. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: An underrecognized public health problem. Archives of Internal Medicine 2000 160:777-784
97. Stillman MT, Schlesinger PA. NSAID nephrotoxicity: should we be concern? Arch Intern Med 1990;150:268-70
98. Clive DM, Stoff JS. Medical progress:renal syndromes associated with NSAID. N Engl J Med 1984;310:563-72
99. Aliaga L, Baños J, de Baturell C, Molet J, Rodríguez A. AINE en el dolor postoperatorio. Dolor postoperatorio, Cap. 2. Curso interactivo del dolor. Sanofi-Winthrop, 1996.

100. Tema 9: Toxicidad de los fármacos.  
<http://www.ugr.es/~farma/guion09med.htm>
101. Muriel Villoria C, Madrid Arias JL. Bases anatómicas, fisiológicas y biológicas del dolor. Teorías. Estudio y tratamiento del dolor agudo y crónico, tomo I, cap. 2. Ed. Libro del año, 1994.
102. Fields H, Martin JB. Dolor, fisiopatología y tratamiento: Harrison: Principios de Medicina Interna, 13ª ed., vol. I, cap. 11. Interamericana/ Mc Graw-Hill, 1994.
103. Blazier K. Dolor: Davison JK, Eckhardt WF III, Perese DA: Procedimientos de anestesia clínica del Massachusetts General Hospital, 2ª ed., cap 37. Masson - Little, Brown, 1995.
104. Analgésicos Antiinflamatorios No Esteroides (AINEs)  
<http://www.hsmq.cl/farmacia/farm013.htm>
105. En dolor posquirúrgico Tempra, solución inyectable 500 mg, paracetamol, lo más seguro y eficaz. Material didáctico para uso del representante médico.
106. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving NSAID. *Ann Intern Med* 1995; 123:241-9.
107. Silverstein FE. Improving the gastrointestinal safety of NSAIDs: the development of misoprostol from hypothesis to clinical practice. *Dig Dis Science* 1998; 42:447-58
108. Johnson AG, Day RA. Do NSAID affect blood pressure? A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1994;121:289-300.
109. Oates JA. Antagonism of antihypertensives drug therapy by NSAID. *Hypertension* 1988;11(3):II4-6.
110. Furts DE. Clinically important interactions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with other medications. *Journal Rheumatol* 1988;15(suppl 17):58-62.
111. Secretaría de Salud. Programa de Farmacovigilancia. Secretaría de Salud. Sistema Federal de Protección Sanitaria. 2002.
112. Fries-JF; Williams-CA; Bloch-DA. Relative toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis-and-Rheumatism*; 1991;34(Nov):1353-1360
113. Henry D, Lim L, García Rodríguez LA, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual NSAID: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1998;312:1563-6

114. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of NSAID. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991;115:787-96.
115. Whelton A, Hamilton CW. NSAID drugs: effects on kidney function. *J Clin Pharmacol* 1991;31:588-98.
116. Whelton A. Renal effects of over-the-counter analgesics. *J Clin Pharmacol* 1995;35:454-63.
117. Ruoff G. Management of pain in patients with multiple health problems. A guide for the practicing physician. *Am J Med* 1998;105(1B):53S-60S.
118. Kincaid-Smith P. Effects of non-narcotic analgesic on the kidney. *Drugs* 1986;32:109-28
119. Brater DC. Clinical aspects of renal prostaglandins and NSAID therapy. *Sem Arthritis Rheum* 1988;17:17-22.
120. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients. An unrecognized health problem. *Arch Intern Med* 2000;160(27):777-84.
121. Brooks PM, Day RO. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: differences and similarities. *New Engl J Med* 1991;324:1716-25.
122. Frölich JC. Prostaglandin endoperoxides synthetase isoenzyme: clinical relevance of selective inhibitors. *Ann Reumathol Dis* 1995;54:942-3.
123. Brooks P, Emery P, Evans J, Fenner H, Hawkey CJ, Patrono C et al. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cicloxygenase-1 and cicloxygenase-2. *Br J Rheumatol* 1999;38:779-88.
124. Tolman KG. Hepatotoxicity of non-narcotic analgesics. *American Journal Med* 1998;105(1b):13s-19s.
125. Lee, William. Drug-induced hepatotoxicity. *N England Journal Med* 2003;349(5):474-485
126. Roujeau, Jean Claude et al. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *New England Journal of Medicine* 1994;331(19):1272-1285.
127. Katzung, Bertram G. *Farmacología básica y clínica*. 9na edición. Editorial El manual moderno. México 2005, pp. 508.