



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**“FARMACOVIGILANCIA DE ANTIINFLAMATORIOS NO
ESTEROIDEOS EN ADULTOS”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**

**P R E S E N T A:
KARINA NAYELI CASTILLO CRUZ**

ASESORA: M. en FC. MARIA EUGENIA R. POSADA GALARZA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



**DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE**

DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES
**ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán**

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

"Farmacovigilancia De Antiinflamatorios No Esteroides en Adultos".

que presenta la pasante: Karina Nayeli Castillo Cruz
con número de cuenta: 401050440 para obtener el título de :
"Química Farmacéutica Bióloga"

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

**ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"**

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 6 de Septiembre de 2006.

PRESIDENTE	<u>MFC. Ma. Eugenia Posada Galarza</u>	
VOCAL	<u>Q. Arcadia Hernández Beltrán</u>	
SECRETARIO	<u>MFC. Cecilia Hernández Barba</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>QBP. Martha Elena García Corrales</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>QFB. Azucena Lee Mendoza</u>	

AGRADECIMIENTOS

A mis Padres y Hermano: Por ser la base de toda mi vida y por todos los sacrificios que hicieron para poder hacer de mí la persona que soy y recuerden que este logro es completamente suyo...

A mis Abuelos Bertha y Felipe: Por ser una base sólida para toda la familia. Por ser parte de mi educación y mis valores.

A mis tías, tíos y primos: Por siempre estar presentes y formar gran medida parte de mi educación.

A Marco: Amor, gracias por todo el apoyo y la comprensión y por todo el tiempo que no pasamos juntos para ayudarme a alcanzar este logro.

A mis amigos:, Lupita, Neva, Norena, Eyme, Norma, Joana, Omar y Miguel: Por haber sido y seguir siendo parte de mi vida, por son parte de mi familia y fueron un factor muy importante para poder alcanzar esta meta.

A Jasmine: Amiga, gracias por ser una de las personas más constantes dentro de mi vida.

Al Depto. De Aseguramiento de la Calidad de Serral SA. de CV.: Por que sin su comprensión y apoyo no hubiera podido concluir este trabajo

¡GRACIAS!

“El Principio De Todo Fue Soñar”

Anónimo

INDICE

	PAGINA
I. Introducción	1
II. Objetivo	2
III. Generalidades	3
1 Farmacovigilancia	3
1.1 Antecedentes de la Farmacovigilancia	3
1.2 Objetivos de la farmacovigilancia	6
1.3 Metodología y estudios de la farmacovigilancia	6
1.4 Centros de farmacovigilancia en México	8
1.5 Formato de Notificación de Reacciones Adversas	8
2 Epidemiología	11
2.1 Concepto de Epidemia	12
2.2 Concepto de Farmacoepidemiología	12
2.3 Epidemiología de las Reacciones Adversas a los Fármacos	12
2.3.1 Métodos para vigilar el efecto de los Fármacos	12
3 Reacciones Adversas de los Medicamentos	13
3.1 Definición	13
3.2 Clasificación	14
3.2.1 Clasificación de acuerdo a la gravedad de las Reacciones Adversas de los medicamentos	14
3.2.2 Clasificación de acuerdo a la intensidad de las Reacciones Adversas de los Medicamentos	14
3.2.3 Clasificación de las Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos	16
4 Interacciones medicamentosas	16
4.1 Clasificación de las Interacciones Medicamentosas	17
4.1.1 Clasificación de acuerdo a las Consecuencias de las Interacciones Medicamentosas	17
4.1.2 Clasificación de acuerdo al sitio de acción de las Interacciones Medicamentosas	17
4.1.3 Clasificación de acuerdo al mecanismo de las Interacciones Medicamentosas	18
5 Entrevista médica	19
5.1 Clases de Entrevista Médica	19
5.2 Etapas de la Entrevista Médica	20
5.3 Contenido de la Entrevista Médica	20
5.4 Procedimientos específicos de la Entrevista Médica	20
5.5 Tipos de Comunicación	21
5.5.1 Comunicación no verbal	21
5.5.2 Comunicación verbal	22
6 Fisiología de la Inflamación	22
7 Fármacos Antiinflamatorios No Esteroideos	24
7.1 Clasificación de acuerdo a la naturaleza química de los Fármacos Antiinflamatorios no esteroideos	25
7.2 Mecanismo de Acción de los Antiinflamatorios No Esteroideos	25
7.3 Descripción farmacológica de los antiinflamatorios no esteroideos	26
7.3.1 Derivados del ácido carboxílico	27
7.3.1.1 Salicilatos	27
7.3.1.1.1 Ácido acetilsalicílico	27
7.3.1.1.1 Diflunisal	29
7.3.1.2 Derivados de Ácido Acético	30
7.3.1.2.1 Indometacina	30
7.3.1.2.2 Diclofenaco	32
7.3.1.2.3 Tolmetina	33

7.3.1.2.4	Ketorolaco	34
7.3.1.3	Derivados del Ácido Propiónico	36
7.3.1.3.1	Ibuprofeno	36
7.3.1.3.2	Naproxeno	37
7.3.1.3.3	Fenoprofeno	38
7.3.1.3.4	Ketoprofeno	39
7.3.1.4	Derivados del Ácido Fenámico	40
7.3.1.4.1	Ácido mefenámico	40
7.3.2	Derivados Del Ácido Enólico	41
7.3.2.1	Pirazolonas	41
7.3.2.1.1	Fenilbutazona	41
7.3.2.2	Oxicams	43
7.3.2.2.1	Piroxicam	43
7.3.2.2.2	Meloxicam	44
7.3.3	Inhibidores Selectivos de la COX-2	45
7.3.3.1	Recoxib	45
7.3.3.2	Celecoxib	46
IV.	Metodología para evaluar las reacciones adversas e interacciones farmacológicas en la administración de antiinflamatorios no esteroideos en pacientes adultos.	48
V.	Resultados	50
VI.	Análisis de resultados	60
VII.	Conclusiones	64
VIII.	Anexo I. Formatos para notificar las reacciones adversas.	66
IX.	Anexo II. "Tabla de reacciones adversas de los antiinflamatorios no esteroideos	71
X.	Anexo III. "Tabla de interacciones medicamentosas de los antiinflamatorios No esteroideos.	73
XI.	Anexo IV. Perfil Farmacoterapéutico.	80
XII.	Referencias	81

I. INTRODUCCIÓN

En México la investigación de la farmacovigilancia es incipiente, a pesar de que a través de ella es posible conocer la respuesta que tienen los pacientes a los medicamentos en términos de seguridad y eficacia.

Los antiinflamatorios no esteroideos son los medicamentos de venta libre, mas ampliamente prescritos en la población con un uso generalizado y a menudo imprudente por lo que resulta necesario conocer la seguridad mediante el análisis de las reacciones adversas e interacciones farmacológicas de este grupo de fármacos así como los factores que influyen en la respuesta de los pacientes analizados.

Por lo tanto, en este trabajo se realizó el estudio donde es posible analizar la respuesta que presenta un sector de la población adulta mexicana, ante la administración de medicamentos **antiinflamatorios no esteroideos**.

II. OBJETIVO

Llevar a cabo un estudio de Farmacovigilancia, longitudinal, prospectivo, y observacional, mediante el seguimiento de pacientes adultos con terapia de Antiinflamatorios No Esteroideos (AINE's), para analizar la seguridad de éstos fármacos en una población de la Zona Metropolitana.

III. GENERALIDADES

1 FARMACOVIGILANCIA

La farmacovigilancia es la ciencia que se encarga de recopilar, monitorear, investigar, valorar la causalidad y evaluar la información que proporcionan tanto los profesionales de la salud como los pacientes acerca de los efectos adversos de los medicamentos, productos biológicos y herbolarios, así como aquellos empleados en medicina tradicional, buscando identificar información nueva relacionada con las reacciones adversas y prevenir el daño en los pacientes.

La farmacovigilancia, basada en la aplicación de métodos y conocimientos epidemiológicos, tiene fin básico, estudiar las reacciones adversas a medicamentos (RAM) en una población.¹

1.1 Antecedentes de la Farmacovigilancia

Los medicamentos y sus efectos indeseables son tan antiguos como la medicina misma. Sin embargo, el primer testimonio formal que se tiene de los efectos indeseables data del siglo XVI, cuando Paracelso expresó: “todo medicamento es veneno y todo veneno es medicamento, solamente depende de la dosis”.

En el siglo XX, justamente después de la Segunda Guerra Mundial, existe un crecimiento acelerado en la producción de nuevos medicamentos, lo que condicionó a diversas instituciones médicas a prestar una atención sistematizada a los efectos indeseables de los mismos. En 1952, la Asociación Médica Americana, ante la sospecha de que el cloranfenicol podía ser responsable del incremento observado en la incidencia de la anemia aplásica, invitó a los médicos a comunicar los casos observados mediante la distribución de un impreso y su

correspondiente registro; en 1961, extendió tal registro no sólo al cloranfenicol sino también a los efectos indeseables de cualquier otro medicamento.

Durante el periodo de 1959 a 1961, los pediatras alemanes atendieron un número creciente de niños con deformaciones en las que las extremidades semejaban a las de las focas, por lo que esta patología recibió el nombre de focomelia.

Este mismo fenómeno se presentó en otros países como Inglaterra y Estados Unidos de Norteamérica. Derivado del análisis cuidadoso de los casos, se encontró que la epidemia obedeció a la administración de talidomida, fármaco indicado como hipnótico a mujeres en etapas tempranas de la gestación, introducido al mercado en 1956.

Este medicamento se vendía sin receta; el argumento era que poseía ventajas sobre los barbitúricos, un amplio margen de seguridad y no causaba adicción.

La epidemia puso de manifiesto la ineficacia de los estudios clínicos para identificar todos los efectos indeseables de los medicamentos, lo que se explica por el número reducido de sujetos participantes en ellos; la ausencia de mujeres, niños y ancianos como sujetos de la investigación; su realización bajo condiciones controladas y la duración de los mismos; situaciones todas muy diferentes a las presentadas una vez que el medicamento es comercializado.

Ante esta desafortunada situación, en 1962 la Organización Mundial de la Salud elaboró un programa para la promoción de la seguridad y eficacia de los medicamentos, a partir del cual se constituyó en 1963, en Reino Unido, el Committee on Safety of Drugs. En 1964, la Organización Mundial de la Salud solicitó a sus Estados miembros, establecieran sus propios sistemas de registro sobre los efectos indeseables de los medicamentos. Además, consideró establecer un centro internacional con su respectivo programa, encargado de monitorear estos efectos indeseables a través de una comunicación sistemática con los centros nacionales. Lo anterior, en virtud de que la única forma de alertar lo más pronto posible acerca de las consecuencias indeseables de los nuevos

medicamentos, consiste en sistematizar las observaciones de un gran número de personas que los reciben.

Después de varias asambleas de la Organización Mundial de la Salud, llevadas a cabo entre 1966 y 1967, finalmente se inició en 1968 el proyecto piloto de investigación para el monitoreo internacional de los medicamentos y su financiamiento corrió a cargo del gobierno de Estados Unidos de Norteamérica, mientras que la selección del personal fue realizada por la misma Organización Mundial de la Salud; en el proyecto inicial participaron diez países. La sede se ubicó por vez primera en Alexandria, Estados Unidos de Norteamérica. El Director General de la Organización Mundial de la Salud, dentro del marco de la Vigésima Segunda Reunión Mundial de Salud, estableció: “El objetivo principal del monitoreo de los medicamentos en lo relacionado a las reacciones adversas es definir lo antes posible la capacidad de un fármaco de producir efectos indeseables.”

Como resultado de la evaluación del programa piloto, la Organización Mundial de la Salud decidió poner en marcha la primera fase operativa del Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos y cambiar el centro a Ginebra, Suiza. En esta primera fase se seleccionaron los métodos para procesar, registrar, almacenar y recuperar los reportes, se diseñó el formato con su instructivo correspondiente, se especificó la terminología y la metodología para codificar las reacciones adversas y, finalmente, se definió qué es una reacción adversa.

Hacia la mitad de la década de los setenta del siglo pasado, surgió la amenaza de discontinuar el programa debido a problemas financieros y cambio de prioridades en la Organización Mundial de la Salud. Afortunadamente, en 1978 el gobierno sueco se hizo cargo del financiamiento del programa y el centro migró a Uppsala, Suecia; ya con 24 países participantes se procedió a desarrollar una base de datos.

Hasta el momento, 71 países se han unido al Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos. México ingresó en 1999, según se señalan la

página Web del Uppsala Monitoring Center, previo establecimiento del Centro Nacional (1989) con su programa de farmacovigilancia.²

1.2 Objetivos de la Farmacovigilancia

Los programas de farmacovigilancia persiguen los grandes objetivos siguientes:

- Mejorar la atención al paciente y su seguridad en relación con el uso de medicamentos, así como todas las intervenciones médicas y paramédicas.
- Mejorar la salud y seguridad públicas en lo tocante al uso de medicamentos.
- Contribuir a la evaluación de las ventajas, la nocividad, la eficacia y los riesgos que puedan presentar los medicamentos, alentando una utilización segura, racional y más eficaz.
- Mejorar la salud y seguridad públicas en lo tocante al uso de medicamentos.
- Contribuir a la evaluación de las ventajas, la nocividad, la eficacia y los riesgos que puedan presentar los medicamentos, alentando una utilización segura, racional y más eficaz.
- Fomentar la comprensión y la enseñanza de la farmacovigilancia, así como la formación clínica en la materia y una comunicación eficaz dirigida a los profesionales de la salud y a la opinión pública.
- Identificar las RAM graves e inesperadas de los medicamentos nuevos, las cuales hasta el momento son desconocidas.¹

1.3 Metodología y Estudios de la Farmacovigilancia

La parte más importante de una vigilancia farmacológica es la evolución de los datos con el fin de establecer la relación de casualidad entre los medicamentos y las reacciones adversas que se han registrado. En este sentido los métodos de vigilancia farmacológica son dos tipos:

Método Descriptivo, que se aplican a la notificación individual; no es experimental y se aplica especialmente a la notificación individual antes señaladas. Para establecer la relación de causalidad en este caso, el juicio puede ser difícil pues los síntomas pues los síntomas registrados en determinado paciente puede constituir un reacción adversa o puede deberse a la enfermedad que presente el mismo a si que se han propuesto cuatro reacciones de casualidad.

- Definida.- Reacción siguiente en un tiempo razonable a la administración del fármaco que sigue un patrón de respuesta farmacológica conocida de la misma se confirma por la mejoría cuando se suprime el medicamento
- Probable.- Reacción siguiente a la administración de medicamento que sigue un patrón de respuesta farmacológica conocido, se confirma con mejoría a la supresión de medicamento y que no puede explicarse por el estado clínico del paciente.
- Posible.- reacción a la administración del fármaco en un tiempo razonable, que sigue un patrón conocida de respuesta al medicamento, pero que no puede explicarse por el estado clínico del paciente o bien que no sigue un patrón conocido de respuesta al medicamento pero que podía ser explicado por el estado clínico del paciente
- Dudosa o remota.- Toda reacción que no ofrece los criterios anteriores.

Método Analítico, que se aplica a la vigilancia intensiva en los hospitales y tiende en comprobar hipótesis. Es experimental y tiene por objeto comprobar hipótesis, se efectúa en un número considerable de casos se aplica generalmente a la vigilancia intensiva de las hipótesis, y comprende dos procedimientos fundamentales de ensayo clínico controlado:

- Los estudios del cohorte, que son por lo general prospectivos y se compara un grupo de pacientes que reciben el fármaco determinado con otro grupo similar que no lo recibe
- Los estudios caso-control que son generalmente retrospectivos y que se comparan pacientes afectados de un proceso determinado con otros no

afectados del mismo teniendo en cuenta la exposición de ambos grupos a un fármaco determinado.³

1.4 Centros de Farmacovigilancia en México

Con base a las reformas a la ley general de salud, el programa de reformas al sector salud 1995-2000 y a la descentralización de los servicios de salud a la Secretaría de Salud a través de la Dirección General de Insumos para la Salud (DGIS) inició las actividades de la farmacovigilancia.

La farmacovigilancia en México inicia con el programa permanente de farmacovigilancia, utiliza un sistema de notificación y realiza el fomento de estudios de vigilancia.⁴

Por otro lado, se ha conformado en México, según la NOM-220_SSA-2002, publicada en el Diario Oficial de la Federación la CNFV (Centro Nacional de Farmacovigilancia), el cual recibe los informes de las reacciones adversas de los medicamentos⁵. De igual forma, existe desde el 2001 la COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios), siendo un órgano desconcentrado de la Secretaría de Salud con autonomía técnica, administrativa y operativa, que tiene como misión proteger a la población contra riesgos sanitarios, para lo cual integra el ejercicio de la regulación, control y fomento sanitario bajo un solo mando, dando unidad y homogeneidad a las políticas que se definen.⁶

1.5 Formato de Notificación de Reacciones Adversas

Para llevar a cabo las actividades ya mencionadas anteriormente, es elemental el uso de un formato para informar las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos, vacunas y dispositivos médicos, a todo el profesional sanitario, que interviene en la fabricación, distribución, prescripción, dispensación y administración de medicamentos.

Dicho formato es distribuido a los profesionales de la salud a través de las asociaciones médicas, laboratorios productores, servicios estatales de salud e instrucciones del sector salud

El formato es impreso en el cual se informan las sospechas de reacciones adversas, y la notificación en el formato se debe tener en cuenta los siguientes puntos:

- Debido a que varios pacientes pueden mostrar la misma reacción adversa para un determinado insumo, se deberá enviar la notificación
- Es muy importante recoger la fecha de inicio y termino del tratamiento, así como el desenlace y la información que permite destacar causas patológicas alternativas. Sin embargo no se debe dejar de notificar por carecer de alguna información
- Se debe de notificar todos los medicamentos que ha tomado el paciente en los 3 últimos meses y no solo el medicamento sospechoso.

A continuación se mencionan algunos de los formatos utilizados para la notificación de RAM, como son formularios de la FDA, de la SSA, la tarjeta amarilla y un formato individual de uso exclusivo para la industria farmacéutica.

Formato de la FDA.- En 1971 la FDA introdujo un nuevo formulario de informe voluntario para estimular a las profesionales de la salud a notificar a los eventos adversos. El uso de este formulario considerablemente abreviado, dio como resultado un significativo aumento de los informes

Las ventajas de este formulario son que proporcionan vigilancia de amplias áreas geográficas y de grandes cantidades de pacientes bajo riesgo, es un sistema barato y cubre el amplio espectro de medicamentos y todos los tipos de ambientes terapéuticos. Las desventajas son que la información puede ser errática, incompleta y de confiabilidad cuestionable.

Formato de la S.S.A.- El formato emitido por la S.S.A. como ya se menciono anteriormente, es reciente, ya que las actividades de la farmacovigilancia en México se iniciaron en 1998. En el anexo I se muestra el formato oficial, así como orientaciones sobre la importancia de llevar en forma correcta todos los datos que se consigan.

La Tarjeta Amarilla.- El programa de notificación espontánea de reacciones adversas (tarjeta amarilla) pretende detectar efectos indeseables desconocidos lo antes posibles después de la comercialización de un medicamento. A partir de una experiencia piloto iniciada en el año de 1982 el programa de la tarjeta amarilla se incorpora en el programa internacional de farmacovigilancia de la OMS. Posteriormente se difundió a otras comunidades. En este momento el sistema español de farmacovigilancia esta constituido por centros regionales y un centro coordinador.

Los siguientes puntos resumen algunas de las funciones del sistema español de farmacovigilancia:

- Evalúa las notificaciones recibidas para detectar asociaciones fármaco-reacción desconocidas
- Resuelve consultas relacionadas con la terapéutica
- Elabora información periódica sobre efectos indeseables
- Se puede notificar una sospecha de reacciones adversas rellenado los datos solicitados en la tarjeta amarilla adjunta
- Debe notificarse todas las reacciones adversas observadas tanto en la atención primaria como en la hospitalidad y en particular todas la sospechas de reacciones en pacientes tratados con fármaco de reciente introducción en terapéutica y todas las sospechas de reacciones mortales, es decir, aquellas que pongan en peligro la vida del paciente, que provoca ingreso hospitalario o que prolonga la estancia hospitalaria, las malformaciones congénitas y los efectos irreversibles.

La tarjeta amarilla es sencilla, consta básicamente de los datos del paciente, la descripción de los efectos adversos, los medicamentos utilizados con nombre genérico farmacológico y comercial, las dosis, vía administración y fechas de comienzo y final de tratamiento, además del fin terapéutico de la prescripción. Se coloca en primer lugar el fármaco sospechoso, la ficha contiene también ciertas consideraciones de las reacciones adversas usos de otros fármacos conjuntamente y los datos del profesional prescriptor. Las notificaciones pueden entregarse personalmente, enviarse por correo, e-mail, fax o telefónicamente, los profesionales notifican sobre una base de voluntariedad y confidencialidad.

Formulario de notificación individual.- También existe un formato especial emitido por la agencia española del medicamento, que va dirigido a la industria farmacéutica, las asociaciones de fabricantes de sustancias y especialidades farmacéuticas y de laboratorio homeopático. En donde las obligaciones de la farmacovigilancia se aplican a todos los medicamentos autorizados. Con independencia de su fecha de autorización.

Estos son algunos ejemplos de los formatos donde se pueden reportar las sospechas de reacciones adversas, y gracias a estos reportes se pueden prevenir dichas reacciones adversas por lo que es obligación de los profesionales de la salud que se cumpla manera más eficiente esta vigilancia sobre los medicamentos.^{3,7}

2 EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología es, en la acepción más común el “estudio de las epidemias”, es decir, de las “enfermedades que afectan transitoriamente a muchas personas en un sitio determinado.” Su significado deriva del griego Epi (sobre), Demos (Pueblo), Logos (ciencia)⁸. Una definición técnica es la que propone que la epidemiología es “El estudio de los factores que determinan la ocurrencia de la enfermedad en poblaciones”⁹

2.1 Concepto de Epidemia

Se habla de epidemia cuando las enfermedades y sus manifestaciones aparecen con más frecuencia de lo habitual, afectando a grupos de personas que normalmente no eran afectadas.

2.2 Concepto de Farmacoepidemiología

La farmacoepidemiología se puede definir como la ciencia que estudia el impacto de los medicamentos en poblaciones humanas, utilizando el método epidemiológico; esta actividad, está íntimamente relacionada con la farmacología clínica y la epidemiología. Es decir, ayuda a conocer lo que ocurre con los medicamentos cuando son utilizados por grandes poblaciones.

2.3 Epidemiología de las Reacciones Adversas a los Fármacos

2.3.1 Métodos para Vigilar el Efecto de los Fármacos

Los métodos para vigilar el efecto de los fármacos comprenden la recopilación sistemática, registro y evaluación de información acerca de reacciones adversas a las sustancias. Esta información se recaba a fin de identificar de manera oportuna RAM graves y determinar la posible relación causal de medicamentos y eventos adversos, para establecer su frecuencia e identificar los factores que predisponen su desarrollo.⁸ La información acerca de RAM se recolecta usando varios métodos:

Comunicación espontánea.- A los centros nacionales para la vigilancia de los efectos farmacológicos. Se han establecido, centros nacionales para la vigilancia los efectos de los fármacos con objeto de recopilar información acerca de las RAM. Los centros de vigilancia más activos se encuentran en Reino Unido y en

Suecia. Éste sistema recolecta información principalmente sobre el número de datos de RAM; pero no está diseñado para obtener información acerca del número de prescripciones para varios fármacos. Otra desventaja es que la recopilación de datos depende en gran medida de la motivación de los médicos para informar los eventos. Por ello, es común que no se informen todos los casos.

Estudios de Cohorte.- Se trata de una recopilación sistémica de información prospectiva acerca de la terapéutica con fármacos y eventos adversos en sujetos con una característica particular (orientada al paciente) o quienes se administra un medicamento particular (orientada al fármaco). Este sistema permite recolectar información acerca del número de sujetos con RAM y el número de a quienes se administra la sustancia; se aplica sobre todo a pacientes médicos en hospitales de enseñanza.

Estudios de casos de testigos.- Estos estudios son retrospectivos pero útiles para sugerir relaciones causa – efecto entre fármacos y eventos adversos. En el caso de una posible RAM, se compara el empleo relativo del medicamento en sujetos que se supone padecen una enfermedad inducida por la sustancia con el grupo de control sin dicho trastorno. Si la enfermedad en realidad guarda relación con el fármaco, aquellos que muestran el evento adverso habrían tenido una mayor exposición al medicamento.

3 REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS

Todos los fármacos tiene la posibilidad de causar efectos nocivos, por ello, cada vez es más importante la detección temprana y la evaluación de las reacciones adversas.

3.1 Definición

Naranjo, Shear y Busto⁹ definen a una reacción adversa, como: “Todo efecto nocivo, no buscado y no deseado de un medicamento que se observa con dosis

terapéuticas que habitualmente se administran a humanos. Esta definición excluye sobredosis, abuso o errores terapéuticos”

La OMS en 1972 definió a las reacciones adversas medicamentosas como: “Cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función”⁴

De estos dos conceptos, podemos decir ciertamente que las RAM, son efectos no deseados ni previstos, que se presentan en un paciente con las dosis comunes empleadas en el tratamiento de una enfermedad.

3.2 Clasificación

3.2.1 Clasificación de Acuerdo a la Gravedad de las Reacciones Adversas de los Medicamentos

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

Moderada.- Requiere un cambio de terapéutica farmacológica, aunque no necesariamente interrupción del fármaco causal.

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

Letal.- Contribuye de manera directa o indirecta a la muerte del paciente.⁸

3.2.2 Clasificación de Acuerdo a la Intensidad de las Reacciones Adversas de los Medicamentos

Las sospechas de reacciones adversas se clasifican de acuerdo a la calidad de la información y a la valoración de la causalidad bajo las categorías probabilísticas siguientes:

Cierta.- Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y no puede explicarse por la evolución natural del

padecimiento, una patología concomitante o a la administración de otros medicamentos. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente evidente.

Probable.- Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento y que difícilmente puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. Al suspender la administración del medicamento(s) sospechoso(s) se obtiene una respuesta clínica razonable. No es necesario readministrar el medicamento.

Posible.- Consiste en un evento (manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento, el cual también puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. No se dispone de la información relacionada con la suspensión de la administración del medicamento sospechoso o bien ésta no es clara.

Dudosa.- Consiste en un evento (manifestación clínica o una prueba de laboratorio anormal) que sigue una secuencia de tiempo desde la última administración del medicamento que hace la relación de causalidad improbable (pero no imposible), lo que podría explicarse de manera aceptable por ser parte de la evolución natural del padecimiento, o bien debido a la presencia de patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos.

Condicional/Inclasificable.- Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que no puede ser evaluado adecuadamente debido a que se requieren más datos o porque los datos adicionales aún están siendo analizados.

No evaluable/Inclasificable.- Consiste en un reporte sugerente de una reacción adversa que no puede ser evaluado debido a que la información recabada es insuficiente o contradictoria. El reporte no puede ser completado o verificado.

3.2.3 Clasificación de las Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos

Según la NOM-220-SSA1-2002⁴ las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas de los medicamentos se clasifican de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica (severidad) en:

Leves.- Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento.

Moderadas.- Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa.

Graves (serio).- Cualquier manifestación morbosa que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente; hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria; es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa o es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.

Letal.- Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

4 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El empleo de varios medicamentos en forma simultánea se ha vuelto una práctica común; para muchas enfermedades, la prescripción concomitante de varios medicamentos a pacientes ambulatorios es la regla.

Una sustancia puede cambiar el efecto de otra con lo cual altera su destino metabólico o incrementa o se opone a su actividad en su sitio de acción. Éste último tipo de interacción es el más predecible y el que por lo regular se nota más, particularmente cuando se le relaciona con las acciones farmacológicas esperadas de los medicamentos.

Las interacciones metabólicas entre medicamentos por lo general son más sutiles y son completamente predecibles sólo cuando se entienden bien los procesos de absorción, distribución, unión, biotransformación y excreción de cada medicamento.^{10, 11}

4.1 Clasificación de las Interacciones Medicamentosas

4.1.1 Clasificación de Acuerdo a las Consecuencias de las Interacciones Medicamentosas

Los efectos de las interacciones medicamentosas pueden ser:

Benéficos.- Incremento del efecto terapéutico, disminución de toxicidad.

Adversos.- Disminución de la eficacia terapéutica, incremento de toxicidad.

4.1.2 Clasificación de Acuerdo al Sitio de Acción de las Interacciones Medicamentosas

Externo.- Se da cuando los efectos de las interacciones se dan dentro de una jeringa antes de ser administrados. Es cierto que surgen un gran número de incompatibilidades fisicoquímicas cuando los medicamentos se mezclan en una venoclisis o una jeringa; ya sea una precipitación o inactivación, por ello, es mejor no mezclar los fármacos en la misma solución.

Interno.- Éste puede ser un sitio o un sistema del cuerpo (hígado, conducto gastrointestinal) o el sitio de acción del fármaco (membrana celular, sitios receptores, etc.). Respecto a interacciones entre receptores y medicamentos, gran parte de la farmacología se refiere al estudio de interacciones medicamentosas.

4.1.3 Clasificación de Acuerdo al Mecanismo de las Interacciones Medicamentosas.

4.1.3.1 Interacción Farmacodinámica

Se refiere a cambios inducidos por fármacos sobre los efectos de otros medicamentos y es necesario distinguirlos de interacciones basadas en cambios en su disposición.

El término interacción fisiológica alude a las actividades que los fármacos ejercen en los diferentes sitios o sistemas y el efecto neto es potencializarse o anularse entre sí. En lo que se refiere a la cuantificación de la magnitud de la interacción farmacodinámica, se cuenta con varios términos descriptivos.

Aditiva.- La consecuencia de una interacción es la suma simple de los efectos separados de cada uno de los fármacos

Supraaditiva.- La consecuencia de una interacción es mayor a la suma de los efectos separados de los dos fármacos

Interacciones.- La consecuencia de una interacción es menor a la suma de los efectos separados de los dos fármacos.¹⁰

4.1.3.2 Interacción Farmacocinética

Las interacciones farmacocinéticas son cambios en la cinética de un fármaco inducidos por otro.

Se clasifican de la siguiente manera:

Absorción.- Interacción fisicoquímica, alteración de la motilidad gastrointestinal, cambios en la flora bacteriana o daño de la mucosa.

Distribución.- Riego sanguíneo, unión en suero, unión en tejidos o transporte activo en el sitio de acción.

Biotransformación.- Hepática u otros sitios (pulmón, riñón, encéfalo).

Excreción.- Renal, biliar u otros sitios.¹⁰

5 ENTREVISTA MÉDICA

La entrevista es una conversación cara a cara que se lleva a cabo entre dos o más personas con un propósito. Es una interacción verbal y no verbal entre dos personas que están en contacto para lograr un objetivo definido e implícito.

La entrevista puede considerarse constituida por algunas fases que son las de: inicio, desarrollo y evaluación. Antes de iniciar la entrevista, el farmacéutico debe haber identificado cuando y dónde hacerla, para no incomodar al paciente y respetar la reserva. Se debe tener claro el objetivo de la entrevista desde el principio, y comunicar al paciente con qué fin se le ha abordado y cuanto tiempo se empleará.

Durante el desarrollo se harán las preguntas que permitan obtener la información necesaria, es primordial establecer una interacción entre el farmacéutico y el paciente, sin embargo esto puede verse afectado por el uso del lenguaje poco comprensible para el paciente, actitudes poco empáticas del farmacéutico, falta de comprensión de los mensajes no verbales del paciente, y es de vital importancia identificar y evitar dichas barreras. Al terminar, es necesario agradecer la colaboración del paciente, y determinar si se ha logrado obtener la información que se buscaba.¹²

5.1 Clases De Entrevista Médica

- Para conseguir información.
- Para lograr que el entrevistado exponga su modo de sentir.
- Para influir en la conducta del entrevistado.
- Para ofrecer información.
- Para reconocer síntomas y formarse un cuadro tentativo sobre la salud del paciente.
- Para motivarlo hacia la solución de problemas.¹²

5.2 Etapas De La Entrevista Médica

Etapas de la Entrevista

Iniciación.- Presentación, animarle a hablar y solicitar unos minutos de su tiempo.

Cuerpo.- Abordar la entrevista abordar la entrevista de lo general a lo particular, permite expresarte con espontaneidad y no dar falsas expectativas.

Finalización.- Resumir y comunicarle los aspectos más importantes que el paciente nos ha dicho, preguntar si tiene alguna duda y agradecer el tiempo y la entrevista.

Evaluación.- Anamnesis farmacológica ¹²

5.3 Contenido De La Entrevista Médica

- Identificación del profesional farmacéutico
- Precisar los medicamentos
- Origen de la medicación
- Patrón de consumo
- Forma de administración
- Nivel de conocimiento
- Cumplimiento del tratamiento
- Precisar antecedentes de alergias
- Precisar antecedentes de Reacciones Adversas Medicamentosas
- Precisar hábitos (de vida, de limpieza, de consumo, etc.)¹²

5.4 Procedimientos Específicos De La Entrevista Médica

- Ubicación del entrevistador
- Comunicación no verbal
- Comunicación Verbal
- Uso de vocabulario comprensible al paciente
- Oyente atento, buen escuchador evitar escribir, el paciente se desconcentra

- Control de la entrevista, el farmacéutico es el líder de ella
- Con características de privacidad sin intimidar al paciente
- Utilizar preguntas simples y directas.¹²

5.5 Tipos De Comunicación

5.5.1 Comunicación No Verbal

La comunicación no verbal está dada por una serie de actitudes del entrevistado y del farmacéutico entrevistador y aunque muchas veces esto no se toma en cuenta al programar la entrevista, está demostrado que puede ser de gran importancia para alcanzar el objetivo propuesto. A través de la expresión no verbal se puede expresar incomodidad, desinterés, agresividad, etc.

Es importante:

- Observar el tono e inflexión de voz, debe infundir seguridad y confianza, nunca emplearse un tono acusativo
- Entrevistar al paciente a una distancia y altura adecuadas (aproximadamente 1 m).
- Observar la secuencia de preguntas
- Cuidar la expresión facial
- Mantener una postura corporal adecuada
- Cuidar el movimiento exagerado de las manos
- Mostrar interés al mirarlo, pero sin intimidarlo
- Permanecer en silencio, escuchándole con atención
- Evitar leer las preguntas o ver el reloj u otra manifestación de apuro para terminar.
- Evitar esperar una pregunta manteniendo los brazos cruzados pues aquí la interpretación general es de rechazo.¹²

5.5.2 Comunicación Verbal

Es la expresión de los conocimientos de manera comprensible a otros profesionales de la salud y al paciente.

Al entrevistar pacientes debemos presentarnos e indicar nuestro papel y relación con él; hay que emplear un lenguaje que, siendo respetuoso, se deben evitar los términos técnicos.¹²

6 FISIOLÓGÍA DE LA INFLAMACIÓN

La inflamación es un proceso fisiopatológico fundamental cuyo objetivo es la eliminación de cualquier estímulo nocivo los cuales pueden ser por agentes químicos, físicos, infecciosos e inmunes. La inflamación puede ser una respuesta aguda o una respuesta crónica.¹³

La respuesta aguda se caracteriza por los cuatro síntomas fundamentales de Celso: tumor, calor, rubor y dolor y el quinto de Galeno: impotencia funcional. La respuesta crónica se caracteriza por dolor persistente, tumefacción y proliferación celular con una pérdida crónica e importante de la función, en este caso el rubor y el calor pueden estar ausentes.

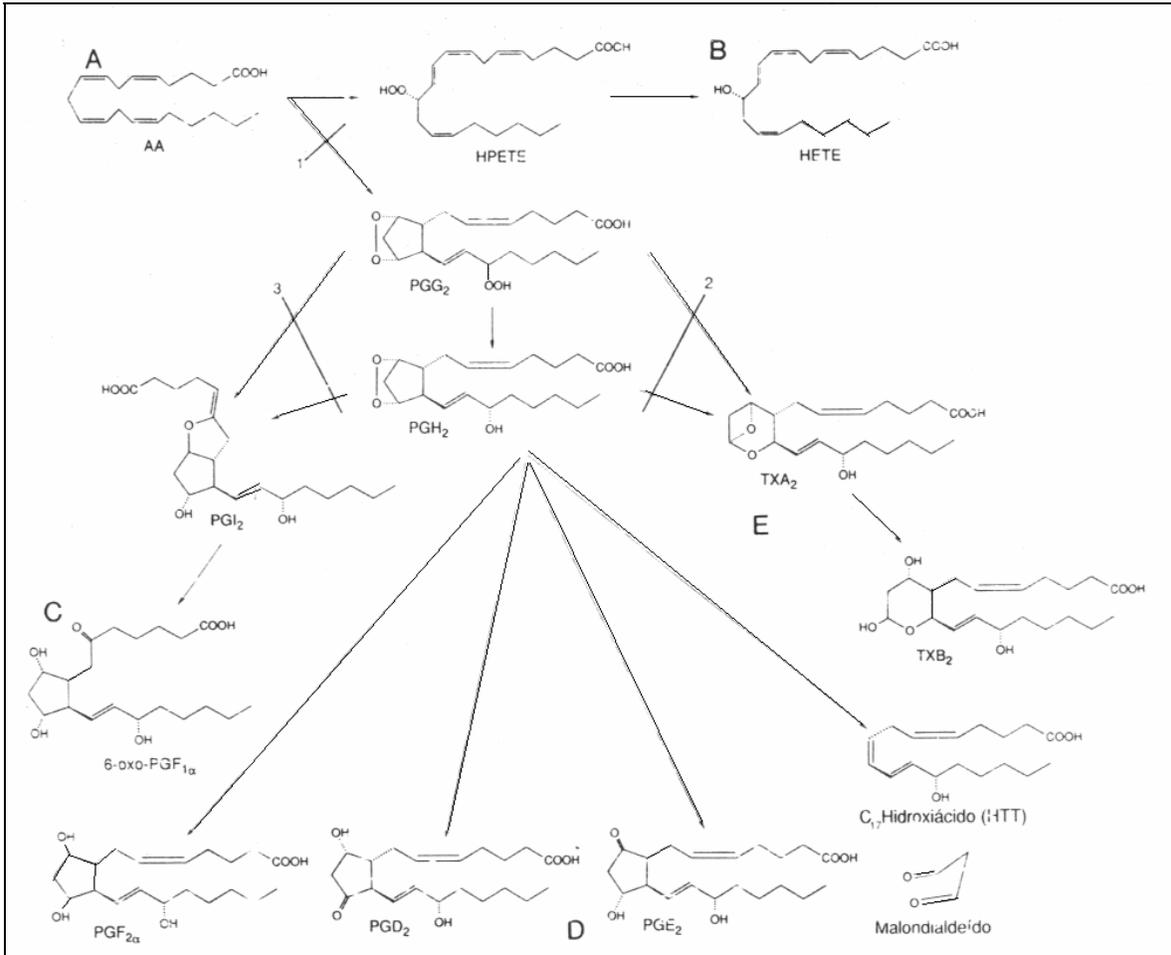
También hay inflamaciones patológicas, ya que se producen sin ninguna lesión histiográfica, es decir, producto de una patología donde al ser tratada terapéuticamente, la inflamación causada por ésta desaparece por completo del lugar afectado (articulación reumática, urticaria alérgica, etc.).

Hay numerosas sustancias que producen inflamación de forma natural tales como: histaminas, cininas, prostaglandinas, proteínas, proteasas, etc.; y de forma artificial.

El proceso antiinflamatorio de mayor importancia médica es el ocasionado por la reacción antígeno-anticuerpo debido a que es el causante de la mayor patología inflamatoria clínicamente.¹⁴

El mecanismo bioquímico esquematizado es el que se presenta en la Figura 1.

Figura 1. Esquema de la vía metabólica de las prostaglandinas a partir del ácido araquidónico.



Vía Metabólica de la síntesis de las prostaglandinas a partir del ácido araquidónico (AA). Los sitios en los cuales actúan los inhibidores de la ciclooxigenasa (antiinflamatorios no esteroideos), los inhibidores de la tromboxano sintetasa y los inhibidores de la prostaciclina (PGI₂) indicados con los números 1, 2 y 3 respectivamente.¹⁵

El paso inicial es la liberación dependiente del calcio de ácido araquidónico libre a partir de los fosfolípidos de la membrana celular. Los agentes nocivos proinflamatorios, alteran la membrana celular, llevando a la activación de la fosfolipasa A₂ y a la resultante degradación de la capa fosfolipídica de la membrana celular del ácido araquidónico y diacilglicerol. Luego de la liberación del ácido araquidónico, tres enzimas intervienen en la posterior secuencia de sucesos que llevan a la formación de las prostaglandinas. En la primera vía biosintética, la prostaglandina ciclooxigenasa cataliza el paso inicial, dando como resultado don

endoperóxidos de prostaglandina: la PGG₂ y la PGH₂. Estos intermediarios son lábiles y pueden ser convertidos en Prostaglandinas estables como la PGE₂ la PGD₂ y la PGF₂. Además, la PGG₂ y la PHG inestables, pueden ser convertidos en TXA₂ por la tromboxano sintetasa y a PGI₂ por la prostaciclina sintetasa. Cuando las plaquetas son activadas por el colágeno, el tejido subendotelial, la trombina, el difosfato de adenosina, la adrenalina, los complejos antígeno-anticuerpos, las bacterias o los virus, predomina la producción del TXA₂ inestable. El TXA₂ y los endoperóxidos de prostaglandinas inducen la agregación rápida e irreversible de las plaquetas y también contraen las células del músculo liso vascular. Dado a que las prostaglandinas incrementan la vasodilatación y el aumento del dolor inducido por la bradequinina o la serotonina, dando como resultado rubor, tumefacción y dolor en los procesos inflamatorios al igual que aumentan durante la fiebre inducida por pirógenos.^{13,14}

7 FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, tienen la propiedad de suprimir signos y síntomas de la inflamación aguda o crónica, además de tener efectos antipiréticos y analgésicos, viendo su mayor utilidad en trastornos en los cuales el dolor se relaciona con la intensidad de los procesos inflamatorios.¹⁰

Son eficaces en el tratamiento de: dolores leves y Moderados, artritis reumatoide, espondiloartropatías seronegativas, artritis psoriásica, artritis relacionada con enfermedad intestinal inflamatoria, osteoartritis, síndrome músculo-esqueléticos localizados, esguinces y torceduras, dolor de espalda baja ó gota y a diferencia de los analgésicos narcóticos, no producen dependencia.¹⁵

Por otro lado, debe recalarse que los antiinflamatorios no esteroideos alivian los trastornos sintomáticos inflamatorios, pero no alteran el curso crónico de la enfermedad, incluyendo las formaciones de pannus con destrucción ósea o bien la deformación articular y la pérdida de la función.

7.1 Clasificación De Acuerdo A La Naturaleza Química de Los Fármacos Antiinflamatorios No Esteroides.

Los antiinflamatorios no esteroideos se clasifican de acuerdo a la naturaleza química que poseen como se puede observar en la tabla 1 en donde se mencionan los ejemplos de cada grupo más importantes ya que son los más prescritos actualmente:

Tabla 1. Clasificación de los Antiinflamatorios No esteroideos de acuerdo a su naturaleza química.^{9, 10, 13-22}

Derivados del Ácido Carboxílico	
<u>Ésteres y Ácidos Salicílicos</u>	Ácido Acetilsalicílico, Diflunisal
<u>Derivados del Ácido Acético.</u>	Indometacina Sulindaco Tolmetina Diclofenaco Ketorolaco.
<u>Derivados del Ácido Propiónico.-</u>	Ibuprofeno Naproxeno Fenoprofeno Ketoprofeno Flurbiprofeno
Derivados del Ácido Fenámico	Ácido mefenámico Ácido meclofenámico.
Derivados del Ácido Énólico	
Pirazolonas	Fenilbutazona
Oxicams	Piroxicam Meloxicam

7.2 Mecanismo de Acción de Los Antiinflamatorios No Esteroides

La actividad antiinflamatoria de los AINE es mediada principalmente por la inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas y tromboxanos. Varios antiinflamatorios no esteroideos tienen un mecanismo de acción adicional incluyendo la inhibición de la quimiotaxis, la regulación a la baja de la producción

de interleucina-1, disminución de la producción de radicales libres y superóxido, e interferencia con los eventos intracelulares mediados por calcio.

La aspirina acetila de manera irreversible y bloquea la ciclooxigenasa plaquetaria, pero los demás antiinflamatorios no esteroideos son inhibidores reversibles. La selectividad para COX – 1 contra la COX – 2 es variable e incompleta para los miembros más antiguos, pero están disponibles inhibidores COX – 2 altamente selectivos (coxibs).¹⁵

Es limitada la inhibición de la síntesis de lipooxigenasa que efectúan los antiinflamatorios no esteroideos, lo que constituye un efecto deseable en un antiinflamatorio. Se ha comunicado que la indometacina y el diclofenaco reducen las síntesis tanto de prostaglandinas como de leucotrienos. Durante la terapéutica con estos fármacos, la inflamación se reduce por disminución al liberar los mediadores de granulocitos, basófilos y células plasmáticas.

Los antiinflamatorios no esteroideos disminuyen la sensibilidad de los vasos a la bradicinina e histamina, afectan la producción de linfocina a partir de los linfocitos T y revierten la vasodilatación.

En grados variables, todos los antiinflamatorios no esteroideos son analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos y todos (excepto los fármacos selectivos COX-2) inhiben la agregación plaquetaria. También son irritantes gástricos, Se observa nefrotoxicidad creciente y de igual forma hepatotoxicidad. Aunque estos fármacos inhiben eficazmente la inflamación, no hay pruebas que alteran el curso de un trastorno artrítico.¹⁶

7.3 Descripción Farmacológica De Los Antiinflamatorios No Esteroideos

A continuación se describen los principales antiinflamatorios no esteroideos, siendo éstos los más comúnmente utilizados o bien los representantes de su grupo según la clasificación anterior mostrada en la tabla 1; describiendo sus

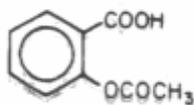
propiedades farmacológicas y las reacciones adversas medicamentosas e interacciones farmacológicas correspondientes a cada uno.

7.3.1 Derivados del Ácido Carboxílico

7.3.1.1 Salicilatos

7.3.1.1.1 Ácido Acetilsalicílico

7.3.1.1.1.1 Estructura Química¹⁷



El ácido acetilsalicílico es el resultado de la acetilación del ácido salicílico.

7.3.1.1.1.2 Farmacocinética

Es absorbido rápidamente en el estómago y la parte alta del intestino delgado, luego de la absorción, es transportado unido a la albúmina (90%), desplazando de esta manera diferentes moléculas como otros fármacos o bien hormonas transportadas de la misma manera. El ácido acetilsalicílico tiene 2 propiedades acetiladoras mayores que son: la acetilación de la albúmina plasmática por medio de la reacción de lisina y la acetilación irreversible y por consiguiente la inactivación de la PG ciclooxigenasa.

Se distribuye por todo el cuerpo por difusión pasiva dependiente del pH, sigue una cinética de primer orden y de orden cero; el 80 % del ácido acetilsalicílico es convertida en conjugados hidrosolubles por la conjugación hepática con glicina, por tanto son excretados en la orina; su vida media es de 9 a 16 horas con dosis altas y a dosis bajas es de 3 a 4 horas. ¹⁸

7.3.1.1.1.3 Propiedades Farmacológicas.

El ácido acetilsalicílico posee una amplia gama de actividades farmacológicas como la desacoplación de la fosforilación oxidativa en las mitocondrias, el ácido acetilsalicílico es también antagonista eficaz de la sintetasa de prostaglandina, que es encargada de la producción de prostaglandina E1 a partir del ácido araquidónico y la prostaglandina E1 inhibe la secreción de ácido por estómago, y por este motivo la inhibición de la prostaglandina por fármacos antiinflamatorios siendo el factor del que dependa su toxicidad en el estómago.

Al ácido acetilsalicílico es eficaz para aliviar dolores de cabeza, mialgias y artralgias y es relativamente ineficaz en el dolor viseral; su principal efecto analgésico, guarda relación con su actividad antiinflamatoria periférica o su efecto en los receptores del dolor, no produce. El ácido acetilsalicílico es mucho más eficaz para aliviar el dolor músculoesqueléticos que los narcóticos.

El ácido acetilsalicílico disminuye la temperatura corporal en individuos febriles, pero sin modificar la temperatura en individuos normales. El ácido acetilsalicílico es comúnmente usado en el tratamiento de artritis reumatoide y fiebre reumática, aminora notablemente la hinchazón y el dolor en las articulaciones, así como la fiebre, pero no modifica la evolución de la enfermedad.

Ayudan a conseguir una menor uricemia por inhibición de la resorción tubular del ácido úrico incrementando de esta manera su excreción, tiene también un efecto antiagregante, usándose profilácticamente como anticoagulantes en individuos predispuestos e infarto del miocardio y accidentes cerebrovasculares.

7.3.1.1.1.4 Reacciones Adversas e Interacciones Medicamentosas

Los efectos tóxicos son predominantemente locales. A dosis bastantes grandes y con una administración prolongada, pueden presentar intolerancia gástrica (molestias epigástricas, nauseas, anorexia o pirosis), aumento de sangre oculta en heces; evitándose o disminuyéndose al administrar conjuntamente con solución amortiguadora para neutralizar por completo la acidez del jugo gástrico; la ingestión de bebidas alcohólicas puede aumentar la pérdida de sangre oculta inducida por el ácido acetilsalicílico. También se pueden presentar acúfenos y

menor agudeza auditiva y esto es fácilmente al suspender el tratamiento con el medicamento.

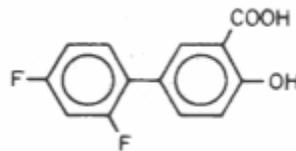
Se ha observado toxicidad hepatocelular reversible en pocos casos de niños y en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Las reacciones alérgicas graves del Ácido acetilsalicílico pueden manifestarse en forma de asma, hipotensión, urticaria, hipersensibilidad, síndrome de rinitis, poliposis nasal.

El salicilismo es un ejemplo concreto de reacción adversa medicamentosa presentada por el ácido salicílico, pudiéndose presentando los siguientes síntomas: hiperventilación, acidosis grave, irritabilidad, psicosis, fiebre, coma y colapso cardiovascular

Existe interacción entre los anticoagulantes cumarínicos intensificando el efecto de éstos fármacos que son desplazados de su sitio de acción de los salicilatos, del mismo modo se presenta nefrotoxicidad con la ingestión crónica de combinaciones de salicilatos y fenacetinas.¹⁹

7.3.1.1.2 Diflunisal

7.3.1.1.2.1 Estructura Química¹⁶



Derivado del ácido acetilsalicílico, pero no se metaboliza en ácido salicílico ni en salicilato.²⁰

7.3.1.1.2.2 Farmacocinética

Es sometido a un ciclo enterohepático con reabsorción de su glucurónido seguido por la división del glucurónido para liberar de nuevo la molécula activa. El diflunisal es sometido a aun metabolismo de capacidad limitada. Su depuración depende de la función renal.

7.3.1.1.2.3 Propiedades Farmacológicas

Eficaz en condiciones reumáticas inflamatorias usuales a dosis de 1 -1.5 g/día. Puede ser particularmente eficaz para dolor por cáncer con metástasis óseas. Su uso se limita a pacientes con daño renal significativo

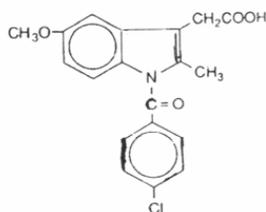
7.3.1.1.2.4 Reacciones Adversas E Interacciones Medicamentosas.

No diferentes a otros AINE's, es decir riesgos gastrointestinales con posibilidades de sangrado, especialmente combinado con otros antiinflamatorios no esteroideos y se ha reportado pseudoporfiria.²⁰

7.3.1.2 Derivados de Acido Acético

7.3.1.2.1 Indometacina

7.3.1.2.1.1 Estructura Química¹⁷



Derivado del ácido indolacético; introducido desde 1965; antiinflamatorio muy similar a los efectos de la fenilbutazona, pero sin causar supresión mortal de la médula ósea.

7.3.1.2.1.2 Propiedades Farmacológicas

Se sintetizó originalmente como antiserotoninico. Es un antipirético eficaz, útil en tratamiento de fiebre por linfoma u otros cánceres. Prácticamente no posee actividad analgésica intrínseca, y alivia dolores solo en trastornos inflamatorios. Es un antiinflamatorio potente, no se sabe su sitio de acción pero desacopla la fosforilación oxidativa de las mitocondrias aisladas del hígado; es uno de los

inhibidores más eficaces de la sintetasa de prostaglandinas. La indometacina es moderadamente eficaz en el tratamiento de la artritis reumatoide, siendo de preferencia los salicilatos. Tiene la misma eficacia que la fenilbutazona para el tratamiento de la espondilitis anquilosante, las variantes reumatoides, la gota aguda y la bursitis y tendinitis.^{21, 22, 23}

Es útil también en pacientes con osteoartritis de la cadera y en pacientes ocasionales con artritis reumatoide clásica.

7.3.1.2.1.3 Farmacocinética

La indometacina se absorbe y se excreta con gran rapidez; en ayunas se alcanzan los niveles máximos en sangre en 30 a 60 minutos, pero los alimentos retarda la absorción y aplanan el pico. Se elimina rápidamente del cuerpo, disminuyendo sus concentraciones séricas al 50% al cabo de 90 a 150 minutos. Se liga a proteínas plasmáticas en 90 a 95%. Las concentraciones séricas de la indometacina, son mayores al segundo día de su administración, pero a partir de ésta fecha, no siguen aumentando con la administración ininterrumpida de la misma dosis; se excreta fundamentalmente por el riñón, en varios productos inactivos reconjugación que son formados por el hígado. Con probenecid, se disminuye el índice de excreción por orina de la indometacina, aumentando ésta sus concentraciones séricas.²²

7.3.1.2.1.4 Reacciones Adversas e Interacciones Medicamentosas.

Como la mayoría de los AINE, la indometacina, comparte el problema de toxicidad en el estómago con la aspirina y la fenilbutazona, pero la pérdida de sangre por vías gastrointestinales que origina es un poco menor que con la aspirina.

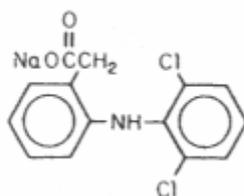
Posee la característica singular de causar efectos en el sistema nervioso central y la sensación de flotar en el aire. En algunas personas provocan cefalalgias muy intensas, provocando la suspensión del tratamiento.

Es muy raro que produzca: hipersensibilidad grave, neutropenia o hepatotoxicidad.

No se recomienda su consumo a niños, por algunos casos de muertes por hepatitis. Los efectos adversos surgen casi en la mitad de los pacientes que ingieren éste fármaco y en promedio, 20 % no lo pueden seguir consumiendo.

7.3.1.2.2 Diclofenaco

7.3.1.2.2.1 Estructura Química¹⁷



Derivado simple del ácido fenilacético, semejante al flurbipofeno y al meclofenamato. Es un inhibidor potente de la COX y es relativamente no selectivo, además de que disminuye la biodisponibilidad del ácido araquidónico.

7.3.1.2.2.2 Propiedades Farmacológicas

Es un efectivo agente antiinflamatorio para el tratamiento de la artritis reumatoidea, la osteoartritis y la espondilitis alquilosante, efectivo también como analgésico en casos de dismenorreas, cólicos biliares y renales, cirugías orales y dolor lumbar crónico. Como la mayoría de los antiinflamatorios no esteroideos, su acción es por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y por la disminución de los productos de la lipoxigenasa (los leucotrienos) por incremento de la captación de ácido araquidónico hacia los triglicéridos. La ventaja que ofrece el diclofenaco frente a otros antiinflamatorios no esteroideos, es que se pueden emplear dosis normales en individuos con disfunción hepática o renal debido a su farmacocinética.

7.3.1.2.2.3 Farmacocinética

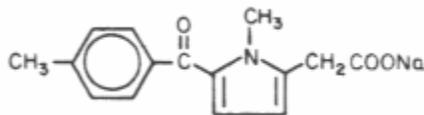
Se absorbe con rapidez después de una administración oral con una alta tasa de metabolismo hepático de primer paso; su biodisponibilidad sistémica es de 30 a 70% por su metabolismo de primer paso. Su vida media es de 1 a 6 hrs. Su metabolismo proviene de CYP3A4 y CYP2C9 a metabolitos inactivos; por lo que disfunción renal no influye en la depuración, en tanto que la depuración biliar puede alcanzar 30% de la depuración total.¹⁸

7.3.1.2.2.4 Reacciones Adversas e Interacciones Medicamentosas

En particular, el diclofenaco presenta menos reacciones adversas gastrointestinales que los otros antiinflamatorios no esteroideos siendo más seguro y mejor tolerado, también presenta pocos o ningún efecto adverso en el sistema nervioso central. Se presentan en aprox. el 20% de los pacientes, estos efectos incluyen: malestar gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal oculta y ulceración gástrica (aunque con menos frecuencia que otros AINE); se puede presentar elevación de aminotransferasas. Combinado con misoprostol, disminuye la ulceración gastrointestinal oculta, pero pudiendo producir diarrea.^{10, 12, 15, 19, 23}

7.3.1.2.3 Tolmetina

7.3.1.2.3.1 Estructura Química¹⁷



7.3.1.2.3.2 Propiedades Farmacológicas

Su acción farmacológica está mediada en gran parte por la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas, es más potente que el ácido acetilsalicílico pero menos potente que la indometacina.

7.3.1.2.3.3 Farmacocinética

Es un ácido pirrolealcanoico, luego de su administración se absorbe de forma rápida y completa, la vida media en el plasma de aproximadamente 1 a 2 horas, con una fase de declinación más lenta de 5 horas. La tolmetina se une casi por completo a las proteínas plasmáticas y es eliminada casi en su totalidad por excreción renal tanto en su forma no modificada como en los conjugados y los metabolitos.

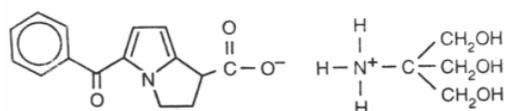
7.3.1.2.3.4 Reacciones Adversas E Interacciones Medicamentosas

Presenta reacciones adversas frecuentemente gastrointestinales como náuseas, dolor abdominal, diarrea, vómitos y dispepsia, puede presentar también efectos en el sistema nervioso central como cefaleas o somnolencia.

No presenta interacción con anticoagulantes por desplazamiento de anticoagulantes de los sitios de unión con las proteínas plasmáticas, prolonga el tiempo de sangrado debido a su efecto inhibitor del tromboxano TXA₂ plaquetario prolongando el tiempo de protombina.^{21, 22}

7.3.1.2.4 Ketorolaco

7.3.1.2.4.1 Estructura Química¹⁷



AINE con acción intermedia. Mezcla racémica y sometida a interconversión pequeña.

7.3.1.2.4.2 Propiedades Farmacológicas

Su acción es intermedia y se promueve para uso sistémico, como analgésico, antiinflamatorio y antipirético. Tiene una eficacia analgésica significativa reemplazando la morfina en algunas situaciones.

7.3.1.2.4.3 Farmacocinética

Es absorbido con rapidez y alcanza su máxima concentración plasmática entre 1 y 2 horas después de su administración. Tiene una vida media de 4 a 6 horas. Se une intensamente a proteínas y se metaboliza de manera extensa tanto a metabolitos activos e inactivos excretándose en mayor porcentaje por vía urinaria, y el resto por heces fecales. Es importante mencionar que no atraviesa barrera hematoencefálica.

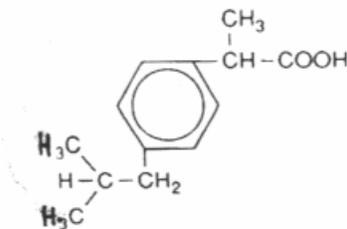
7.3.1.2.4.4 Reacciones Adversas E Interacciones Medicamentosas

Los efectos colaterales más frecuentes (> 1%) incluyen náuseas, dispepsia, epigastralgia, diarrea, somnolencia, mareos, cefalea, sudoración y dolor en el sitio de la inyección luego de la administración de varias dosis. Los efectos menos frecuentes (< 1%) incluyen astenia, mialgia, palidez, vasodilatación, constipación, flatulencia, anormalidades en el funcionamiento hepático, úlcera péptica, hemorragia renal, estomatitis, púrpura, sequedad de boca, nerviosismo, parestesias, depresión, euforia, sed excesiva, insomnio, vértigo, disnea, asma, alteraciones del gusto y la visión. Polaquiuria, oliguria. En tratamiento prolongado (+ de 5 días) se ve una incidencia de úlcera péptica y daño renal. Con un opioide disminuye el requerimiento opioide en 25 a 50%. No es conveniente su administración conjunta con anticoagulantes orales, por su acción sobre la agregación plaquetaria.

7.3.1.3 Derivados del Ácido Propiónico

7.3.1.3.1 Ibuprofeno

7.3.1.3.1.1 Estructura Química¹⁶



Derivado simple del ácido fenilpropiónico introducido en 1974

7.3.1.3.1.2 Propiedades Farmacológicas

Es efectivo para el tratamiento sintomático de la artritis reumatoidea y la osteoartritis y como analgésico para el alivio del dolor musculoesquelético, alivia de manera efectiva la dismenorrea primaria porque reduce el nivel de las prostaglandinas en el líquido menstrual e inhibe las contracciones uterinas. Se contraindica en pacientes con pólipos nasales, angiodema y reactividad bronscospástica a la aspirina.²²

7.3.1.3.1.3 Farmacocinética

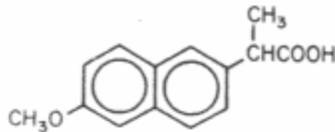
Se absorbe de manera rápida alcanzando concentraciones plasmáticas pico en 1 a 2 horas acumulándose en el líquido sinovial, se une a proteínas en más de 99%, es rápidamente depurado y tiene una vida media de eliminación de 1 a 2 horas. Es metabolizado extensamente vía CYP2C8 y CYP2C9 en el hígado y excretado sin cambios. Una porción del isómero R- se convierte en S+ irreversiblemente.

7.3.1.3.1.4 Reacciones Adversas E Interacciones Medicamentosas

Se puede presentar irritación, hemorragia gastrointestinal y ulcera péptica. Además se puede producir exantema, prurito, tinnitus, mareos, cefalea, meningitis aséptica (especialmente en pacientes con lupus eritematoso sistémico) y retención de líquidos. Los efectos hematológicos graves, incluyen agranulocitosis y anemia aplásica. Los efectos sobre los riñones incluyen insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial y síndrome nefrótico ocurren ocasionalmente. La hepatitis es muy rara.^{19, 20, 21,}

7.3.1.3.2 Naproxeno

7.3.1.3.2.1 Estructura Química¹⁷



Es un ácido naftil propiónico, se comercializa como un isómero único.

7.3.1.3.2.2 Propiedades Farmacológicas

Es un inhibidor selectivo que presenta potentes propiedades inhibitoras de la migración leucocitaria por lo que se puede utilizar en el tratamiento de la artritis gotosa aguda. Indicaciones reumatológicas usuales.

7.3.1.3.2.3 Farmacocinética

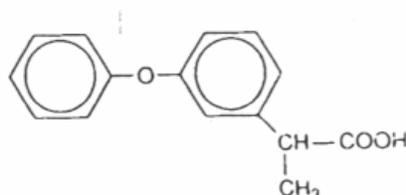
Su vida media de eliminación es de 12 horas por lo que permite su administración 2 veces al día, pero la depuración se incrementa cuando las dosis son mayores de 500 mg. La fracción libre de Naproxeno, es 41% mayor en mujeres que en varones aunque la unión con la albúmina es muy alta en ambos. El metabolismo se lleva a cabo principalmente a través de CYP2C9, con algún metabolismo vía CYP1A2 y CYP2C9 es excretado como los conjugados de este metabolito y el ácido libre y un pequeño porcentaje aparece en la leche materna.²²

7.3.1.3.2.4 Reacciones Adversas E Interacciones Medicamentosas

La incidencia de Hemorragia gastrointestinal alta es poco común. Se ven casos raros de neumonitis alérgica, vasculitis leucocitoclástica y seudoporfiria. Las reacciones adversas son los generales en este grupo de fármacos tales como efectos gastrointestinales y en el sistema nervioso central, pero son menores.

7.3.1.3.3 Fenoprofeno

7.3.1.3.3.1 Estructura Química



7.3.1.3.3.2 Propiedades Farmacológicas

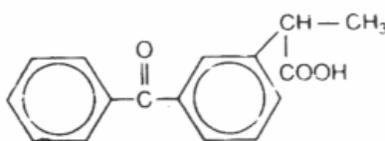
Posee los mismos efectos farmacológicos de los demás antiinflamatorios no esteroideos, indicado para el alivio de las exacerbaciones y el dolor crónico de la artritis reumatoídea y la osteoartritis, es efectivo como analgésico para el dolor posparto, dental y para el manejo postoperatorio del dolor quirúrgico.

7.3.1.3.3.3 Reacciones Adversas E Interacciones Medicamentosas

Se presentan los mismos efectos colaterales de los antiinflamatorios no esteroideos siendo estos gastrointestinales en general.

7.3.1.3.4 Ketoprofeno

7.3.1.3.4.1 Estructura Química¹⁷



Derivado del ácido propiónico, es racémico, posee propiedades de inhibición de la síntesis de las prostaglandinas pero también inhibe la producción de los leucotrienos y presenta acciones antibradiquinina y de estabilización de las membranas lisosomales

7.3.1.3.4.2 Propiedades Farmacológicas

Inhibe a la ciclooxigenasa (no selectiva) y a la lipooxigenasa. Se usa en el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis, gota, dismenorrea y otras condiciones dolorosas. Tiene efecto doble sobre prostaglandinas y leucotrienos. Puede usarse en el tratamiento crónico de la artritis reumatoidea y la osteoartritis.

7.3.1.3.4.3 Farmacocinética

Se absorbe con rapidez, su vida media de eliminación es de 1 – 3 hrs. Se metaboliza completamente en el hígado, primero en glucurónido, el cual puede someterse a reactivación después de la circulación enterohepática. Aproximadamente el 60% del fármaco es excretado como los conjugados glucurónidos de los metabolitos hidroxilados y el compuesto sin modificar.

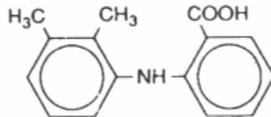
7.3.1.3.4.4 Reacciones Adversas E Interacciones Medicamentosas

La administración conjunta con probenecid eleva las concentraciones de ketoprofeno y prolonga su vida media plasmática. Los principales efectos, ocurren en el tracto gastrointestinal y el sistema nerviosos central.²²

7.3.1.4 Derivados del Ácido Fenámico

7.3.1.4.1 Ácido mefenámico

7.3.1.4.1.1 Estructura Química¹⁷



El ácido mefenámico, inhibe tanto a COX como a la fosfolipasa A2. Es un derivado del ácido fenámico.

7.3.1.4.1.2 Propiedades Farmacológicas

Es un antagonista de la PGF_{2α} en el caso de la contracción del músculo liso bronquial aislado. Se usa como analgésico a corto plazo como en la dismenorrea y la terapia no debe durar más de una semana; se contraindica en mujeres embarazadas y en niños.¹⁸

7.3.1.4.1.3 Farmacocinética

Alcanzan una concentración plasmática máxima en 30 a 60 minutos y tiene vidas medias cortas de 1 a 3 horas.¹⁸

7.3.1.4.1.4 Reacciones Adversas E Interacciones Medicamentosas

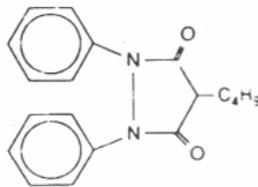
Provoca reacciones similares a otros antiinflamatorios no esteroideos, presentándose diarrea y dolor abdominal frecuentes. Potencia el efecto de los anticoagulantes orales.

7.3.2 Derivados Del Ácido Enólico

7.3.2.1 Pirazolonas

7.3.2.1.1 Fenilbutazona

7.3.2.1.1.1 Estructura Química¹⁷



La fenilbutazona es un derivado pirazolónico, se introdujo en 1949, para tratar problemas inflamatorios del aparato músculoesquelético. Analgésico, antipirético y antiinflamatorio muy potente. A veces produce toxicidad grave, por lo que se usa frecuentemente como un fármaco de segunda línea.

Particularmente eficaz en pacientes con espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, síndrome de Reiter y bursitis, tendinitis o tenosinovitis y es poco eficaz en tratamiento de tromboflebitis, pericarditis y es muy eficaz en tratamiento de la gota aguda.^{15, 17}

7.3.2.1.1.2 Propiedades Farmacológicas

Sus efectos analgésicos y antipiréticos son menos notables que los de salicilatos, pero en su efecto antiinflamatorio, posee efectos muy similares a los de los corticosteroides. Su mecanismo de acción antiinflamatorio es muy similar al de los salicilatos.

La administración, de fenilbutazona a largo plazo, induce la actividad de las enzimas microsómicas del hígado (sistema de citocromo P450), aumentando la tasa metabólica del fármaco, con lo que se acorta su vida media eficaz.^{18, 20, 22}

7.3.2.1.1.3 Farmacocinética

Se absorbe de rápida y completamente en el aparato gastrointestinal, en 2 hrs., se obtiene sus niveles máximos en plasma. Se metaboliza en el hígado formando oxifenbutazona, (con propiedades uricosúricas moderadas). Su tiempo de vida medias es de 72 hrs., por la resorción de la molécula no ionizada en los túmulos distales del riñón. La fenilbutazona y metabolitos se unen fuertemente a las proteínas plasmáticas. A dosis terapéuticas máximas (400 a 600 mg/día), quedan saturados los sitios de unión en la albúmina., para la fenibutazona. El incremento de dosis, aumenta considerablemente la fracción libre del fármaco en plasma, aumentando las reacciones adversas.

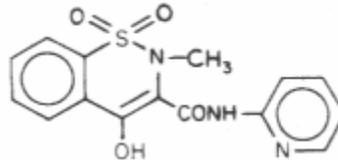
7.3.2.1.1.4 Reacciones Adversas E Interacciones Medicamentosas

Los efectos adversos el aparato gastrointestinal son muy frecuentes los cuales consisten en nauseas, molestias epigástricas o vómito, surgimiento de úlcera péptica con posibilidad a perforarse o sangrar durante la administración y rara vez se presenta disfunción renal o hepática, insuficiencia de médula ósea, originando muertes por anemia aplástica o agranulocitosis. La fenilbutazona se emplea por periodos de tiempo cortos. Frecuentemente se observa retención de sodio, causando algunas veces edema manifiesto. Este fármaco está contraindicado a pacientes con función cardiaca apenas satisfactoria.

7.3.2.2 Oxicams

7.3.2.2.1 Piroxicam

7.3.2.2.1.1 Estructura Química¹⁷



Inhibidor de COX no selectivo, perteneciente al grupo de los oxicams derivado de las benzotiazinas que posee un sustituyente enólico4- hidroxilo.

7.3.2.2.1.2 Propiedades Farmacológicas

Indicado en daño renal, y en enfermedades reumáticas usuales, a altas concentraciones, inhibe la migración leucocitaria polimorfonuclear, disminuye la producción de radicales de oxígeno e inhibe la función linfocítica.

Presenta potentes actividades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas que derivan de la inhibición de prostaglandinas.

7.3.2.2.1.3 Farmacocinética

Vida media promedio de 50 a 60 hrs., Se absorbe con rapidez en el estómago y en la porción superior del intestino delgado; el 80% de su concentración plasmática máxima se logra en una hora. Es metabolizado ampliamente en metabolitos inactivos y tiene probablemente circulación entero hepática, pudiéndose usar en daño renal. Se excreta como conjugado glucorónico y en menor grado sin cambios.

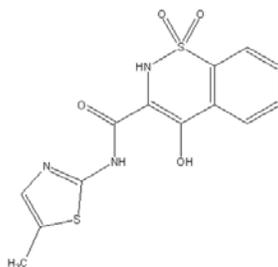
7.3.2.2.1.4 Reacciones Adversas E Interacciones Medicamentosas

Se observan síntomas gastrointestinales (20% de los pacientes), desvanecimientos, tinnitus, cefaleas, y exantemas. A dosis mayores de 20 mg/día,

incremento en úlcera péptica y hemorragias, esto mayor en un 9.5 veces mayor en riesgo que con otros AINES, ^{16, 21}

7.3.2.2.2 Meloxicam

7.3.2.2.2.1 Estructura Química¹⁶



Es un enolcarboxamida relacionada con el piroxicam, es ligeramente selectivo a la COX-2.

7.3.2.2.2.2 Propiedades Farmacológicas

Se usa para enfermedades reumáticas y la osteoartritis.

7.3.2.2.2.3 Farmacocinética

Se absorbe relativamente despacio, es absorbido completamente después de la administración oral con una biodisponibilidad absoluta de 89-93%. La fijación de meloxicam a proteínas plasmáticas es superior al 99%, lo que explica el volumen relativamente pequeño de distribución. En líquido sinovial alcanza aproximadamente 40-50% de las concentraciones plasmáticas totales acompañantes, tiene una vida media sérica terminal de 20 horas y se convierte en metabolitos inactivos. Las concentraciones farmacológicas libres en líquido sinovial son similares a las concentraciones plasmáticas libres. La depuración disminuye como 40 % en el anciano

7.3.2.2.2.4 Reacciones Adversas E Interacciones Medicamentosas

Menos ulcerógeno que el piroxicam, efectos similares a los de otros antiinflamatorios no esteroideos. Los efectos adversos de este fármaco aunque aparecen con frecuencia son, en general, leves y transitorios, los

gastrointestinales como dolor abdominal, indigestión, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas, úlceras en la boca, constituyen el acontecimiento adverso más común asociado al tratamiento con meloxicam. Los efectos secundarios renales constituyen el segundo efecto adverso de los antiinflamatorios no esteroideos en frecuencia.

También se puede presentar: picor, erupciones en la piel, urticaria, dolor en los músculos y en las articulaciones, dificultad para respirar y tos. Raramente puede producir otros efectos como úlcera de estómago o de duodeno, hemorragia digestiva, anemia y otras alteraciones en la sangre.

7.3.3 Inhibidores Selectivos de la COX-2

7.3.3.1 Recoxib

7.3.3.1.1 Estructura Química

Derivado de la furasona. Inhibidor de COX-2 potente y muy selectivo. No inhibe la agregación plaquetaria, parece tener poco efecto en las prostaglandinas de la mucosa gástrica o en disminuir la permeabilidad del tracto intestinal

7.3.3.1.2 Propiedades Farmacológicas

En EUA, se aprueba solo para osteoartritis; analgésico y antipirético en artritis reumatoide.

7.3.3.1.3 Farmacocinética

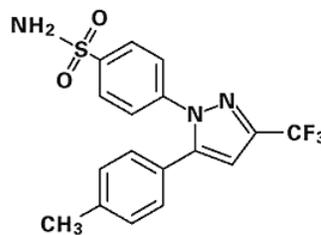
Se absorbe bien con el rango de dosis recomendada. Por sus características de solubilidad, puede limitarse su absorción a dosis más altas de la recomendada. Se une con menor intensidad a proteínas plasmáticas (87%) que otros AINE. Su vida media terminal promedia 17 horas. Se metaboliza por enzimas citosólicas hepáticas pero en la pared intestinal puede sufrir metabolismo por CYP3A4.

7.3.3.1.4 Reacciones Adversas E Interacciones Medicamentosas

Se relaciona con menos úlceras gástricas y duodenales endoscópicas, aunque a largo plazo, incide en la formación de úlceras y hemorragias gastrointestinales significativas., edema o hipertensión a dosis altas, aumentando el riesgo de consecuencias cardiacas en el paciente

7.3.3.2 Celecoxib

7.3.3.2.1 Estructura Química¹⁶



Inhibidor de COX-2, altamente selectivo (alrededor de 375 más veces que para COX-1).

7.3.3.2.2 Propiedades Farmacológicas

El celecoxib es eficaz en dosis de 100 a 200 mg 2 veces al día para el tratamiento de la artritis reumatoide y osteoartritis, ocasiona menos úlceras endoscópicas que otros AINE.

7.3.3.2.3 Farmacocinética

Su absorción disminuye en 20 a 30% por los alimentos y su vida media efectiva es de casi 11 horas. Se une intensamente a proteínas siendo metabolizado por CYP2C9, de ello su depuración se altera alrededor de 80% cuando hay evidencia de daño hepático moderadamente grave.

7.3.3.2.4 Reacciones Adversas E Interacciones Medicamentosas

Como una sulfonamida, existe el temor a un aumento en el índice de erupciones después del uso del fármaco, aunque no se ha comprobado esto. No afecta la agregación plaquetaria, e interactuar ocasionalmente con la warfarina.

Los efectos adversos que presenta son muy similares a los de otros AINE, con un poco de dispepsia, se ha observado afección en el sistema cardiaco del paciente, aumentando el riesgo de presentar complicaciones de este tipo.

IV. METODOLOGÍA PARA EVALUAR LAS REACCIONES ADVERSAS E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN LA ADMINISTRACIÓN DE ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN PACIENTES ADULTOS.

Para poder hacer un estudio descriptivo en un periodo de tiempo de **6 meses** acerca de las reacciones adversas e interacciones farmacológicas que se presentan en pacientes adultos administrados con antiinflamatorios no esteroideos se seguirán los siguientes criterios de inclusión:

Edad. Se incorporaron en el estudio los pacientes de entre 18 a 59 años.

Tratamiento. Los pacientes con un tratamiento con AINE por al menos 5 días de administración de cualquier medicamento de este grupo de fármacos.

Patologías. Se incluirán pacientes que con enfermedades crónicas, tales como:

- Artritis reumatoide
- Gota
- Osteoartritis
- Otras no previstas que requieran de un tratamiento de al menos 5 días de administración de AINE's.

Procedimiento:

1. Se recopiló la información de cada paciente a partir del expediente clínico, y/o mediante una entrevista directa al paciente, indicando los siguientes datos:

Datos personales: Nombre, edad, sexo, peso, talla, dirección y teléfono, enfermedades padecidas en 30 días a la fecha, medicamentos Preescritos: Incluyendo a los de tratamiento a largo plazo, medicamentos OTC y productos herbolarios, indicando: Nombre del medicamento, forma farmacéutica, fecha de inicio y término del tratamiento, dosis y frecuencia de la administración.

2. Con todos los datos obtenidos se realizó el perfil farmacoterapéutico de cada paciente. Ver Anexo IV
3. A partir del perfil, se evaluaron las reacciones adversas medicamentosas e interacciones farmacológicas potenciales con ayuda de las el concentrado de reacciones adversas e interacciones farmacológicas en tablas del anexo II y III correspondientemente, considerando la terapia administrada.
4. Se entrevistó a cada paciente durante su terapia y 5 días después de finalizar ésta, para conocer si se presentó algún signo de reacción adversa medicamentosa o interacción farmacológica y saber la eficacia del tratamiento.
5. Con los resultados de la entrevista se realizaron las tablas que en el apartado de resultados se presentan.
6. Se analizaron los resultados para la obtención de conclusiones.

V. RESULTADOS

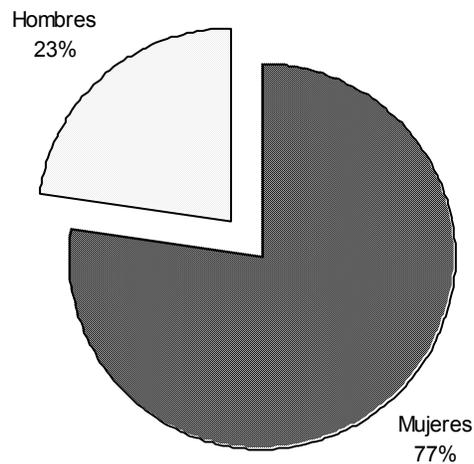
Se evaluó en un periodo de 6 meses, un sector de pacientes adultos que llevaron una terapia con Antiinflamatorios No Esteroideos (AINE's) por un lapso de tiempo de 5 días al menos, al fin de evaluar las reacciones adversas medicamentosas y las interacciones farmacológicas que pudieran haberse presentado en el tratamiento.

Tabla 2. Datos de la población con terapia de AINE's

Población	44
Mujeres	34
Hombres	10

Como se observa en la figura 2, la mayoría de los pacientes que se incluyeron en el estudio son mujeres ya que representa un porcentaje del 78% de la población total estudiada.

Figura 2. Grafico de Frecuencia de Genero con terapia de AINE's

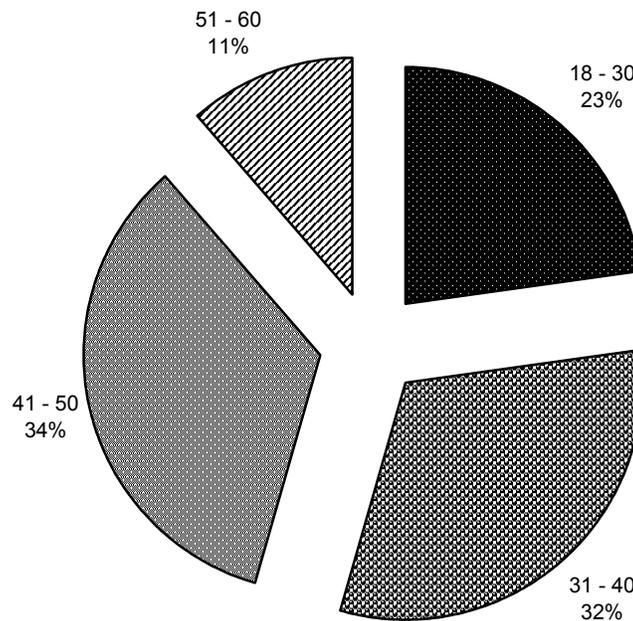


Los pacientes involucrados en el estudio, debían tener una edad comprendida entre 18 y 53 años.

Tabla 3. Frecuencia de Rango de Edades en la población comprendida en el estudio.

Edades	Frecuencia
18 - 30	10
31 - 40	14
41 - 50	15
51 - 60	5

Figura 3. Frecuencia de Edad en la población estudiada



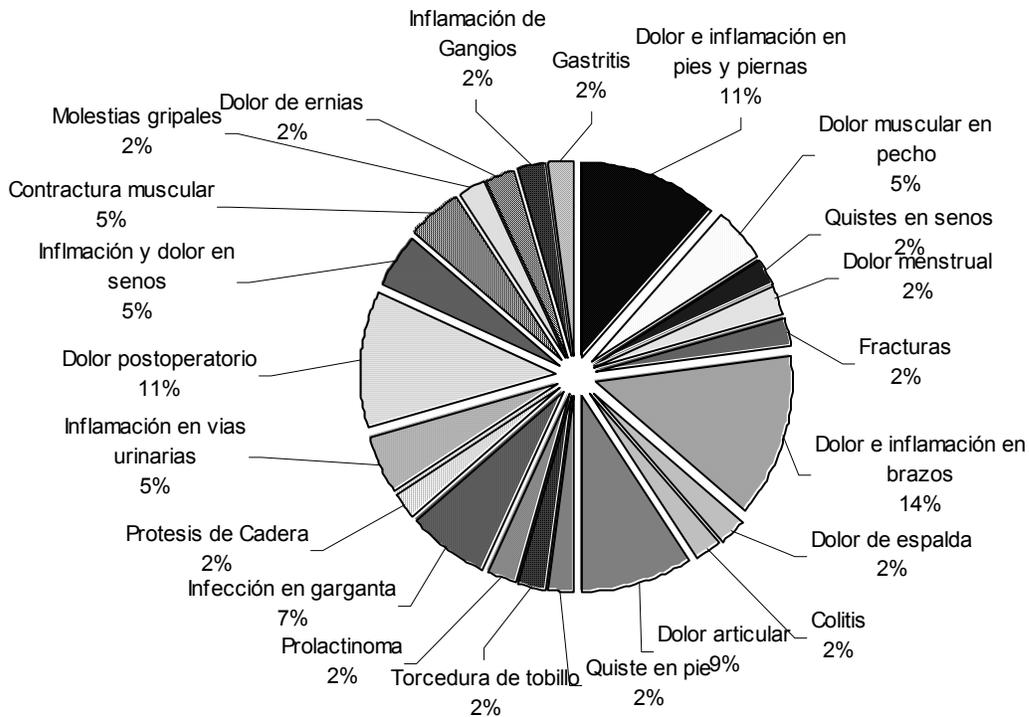
En cuanto a los padecimientos mas vistos, por los cuales se daba una terapia de AINE's se muestran en la figura 4.

Tabla 4. Diagnósticos por los cuales se siguió una terapia de AINE's

Diagnóstico	Número de Pacientes
Dolor e inflamación en pies y piernas	5
Dolor muscular en pecho	2
Quistes en senos	1
Dolor menstrual	1
Fracturas	1
Dolor e inflamación en brazos	6
Dolor de espalda	1
Colitis	1
Dolor articular	4
Quiste en pie	1
Torcedura de tobillo	1
Prolactinoma	1
Infección en garganta	3
Prótesis de Cadera	1
Inflamación en vías urinarias	2
Dolor postoperatorio	5
Inflamación y dolor en senos	2
Contractura muscular	2
Molestias gripales	1
Dolor de hernias	1
Inflamación de Ganglios	1
Gastritis	1

En la figura 4 se muestran los porcentajes de cada padecimiento encontrado en los pacientes que siguieron una terapia de AINE's

Figura 4. Frecuencia de Diagnósticos de pacientes con terapia de AINE's



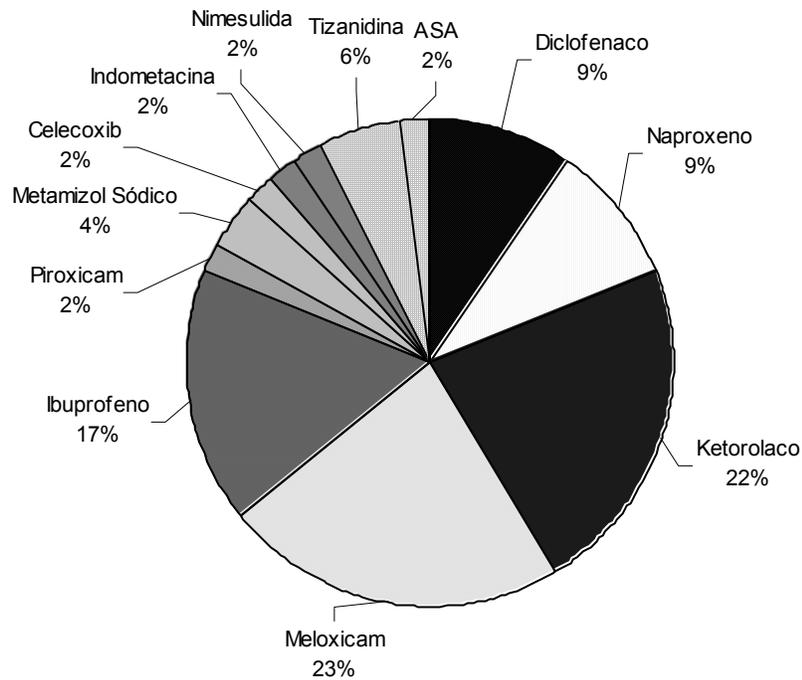
Estos padecimientos se trataron con diferentes AINE's, los cuales se muestran en la tabla 5, con su respectiva frecuencia de uso. Cabe mencionar que en algunos casos se uso una terapia de 2 o más AINE's combinados.

Tabla 5. Frecuencia en la que se prescribió el uso de AINE's como terapia.

AINES	Frecuencia de Uso
Diclofenaco	5
Naproxeno	5
Ketorolaco	12
Meloxicam	12
Ibuprofeno	9
Piroxicam	1
Metamizol Sódico	2
Celecoxib	1
Indometacina	1
Nimesulida	1
Tizanidina	3
ASA	1

La figura 5 muestra visualmente la frecuencia en porcentaje de los AINE's, mas preescritos para el tratamiento de los diferentes diagnósticos mencionados en la tabla 3

Figura 5. Frecuencia de Prescripción de AINE's como tratamiento.

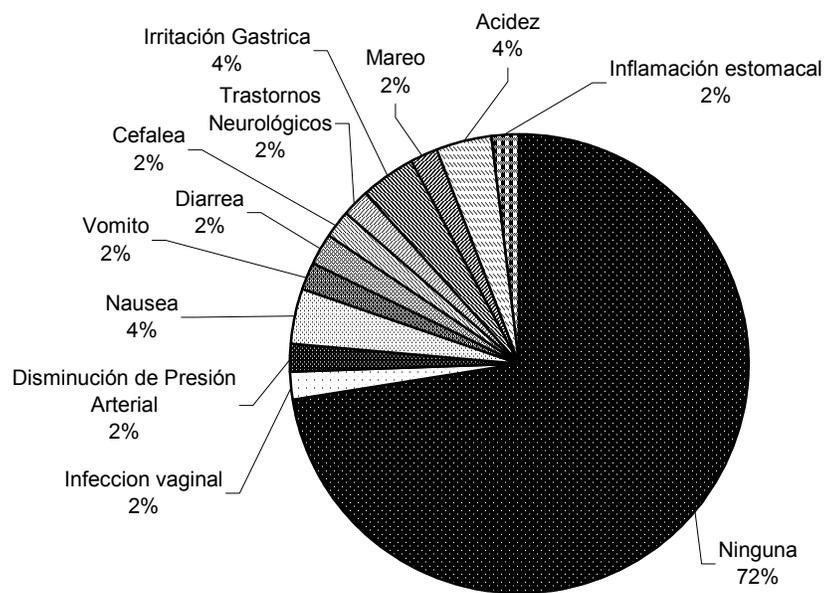


Esta terapia con AINE's trajo consigo una serie de Reacciones Adversas Medicamentosas las cuales se muestran en la tabla 6 en la frecuencia en la que cada se presentó.

Tabla 6. Reacciones adversas encontradas en terapia con AINE's

Reacciones Adversas	Frecuencia
Ninguna	37
Infección vaginal	1
Disminución de Presión Arterial	1
Nausea	2
Vomito	1
Diarrea	1
Cefalea	1
Trastornos Neurológicos	1
Irritación Gástrica	2
Mareo	1
Acidez	2
Inflamación estomacal	1

Figura 6. Frecuencia de Reacciones Adversas Medicamentosas encontradas en el tratamiento con AINE's

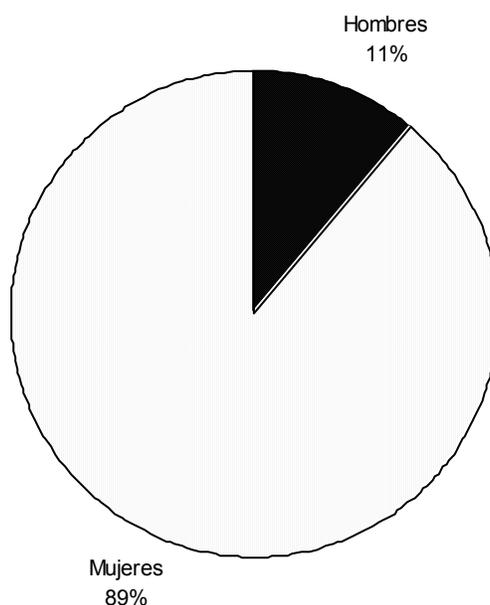


Dichas RAM se presentaron en pacientes de género femenino, tal como se muestra en la tabla 7 y la figura 7.

Tabla 7. RAM presentadas en frecuencia de género de los pacientes estudiados

RAM por género	Frecuencia
Mujeres	4
Hombres	0

Figura 7. Frecuencia de Género en el que se presentó Reacciones Adversas Medicamentosas.

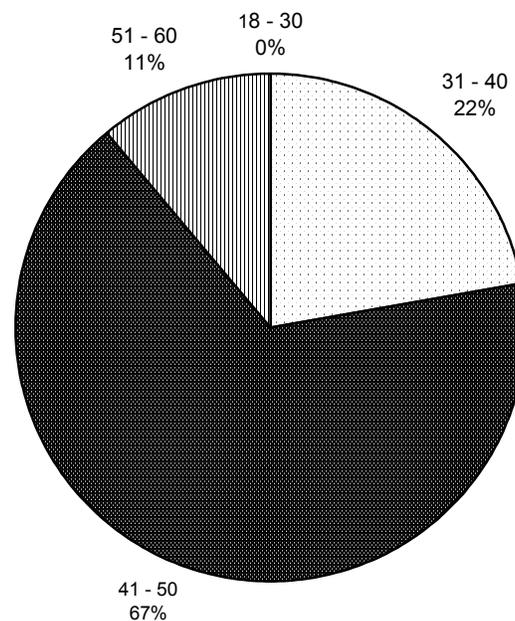


Por otro lado, las reacciones adversas medicamentosas que se presentaron en mayor cantidad en mujeres se observa que también cubren una frecuencia de edad de entre 40 y 50 años, como se muestra en la tabla 8.

Tabla 8. Frecuencia de Edades en la que se presento Reacciones Adversas Medicamentosas.

Edades	Frecuencia
18 - 30	0
31 - 40	2
41 - 50	6
51 - 60	1

Figura 8. Frecuencia de Edad en las que se presento Reacciones Adversas Medicamentosas.

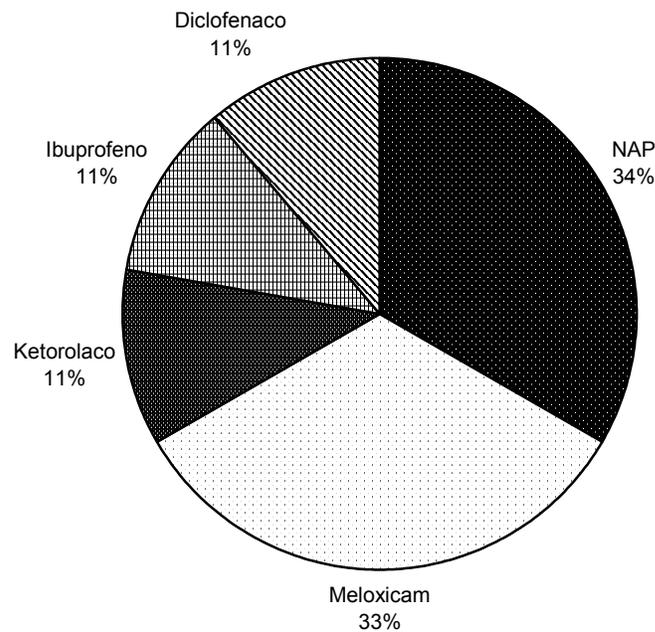


A partir de esto se observa en la tabla 9, el AINE que ha provocado con mayor frecuencia las Reacciones Adversas Medicamentosas.

Tabla 9. AINE que provocó en mayor frecuencia Reacciones Adversas Medicamentosas

AINE	Frecuencia
NAP	3
Meloxicam	3
Ketorolaco	1
Ibuprofeno	1
Diclofenaco	1

Figura 9. AINE que provocó en mayor frecuencia Reacciones Adversas Medicamentosas



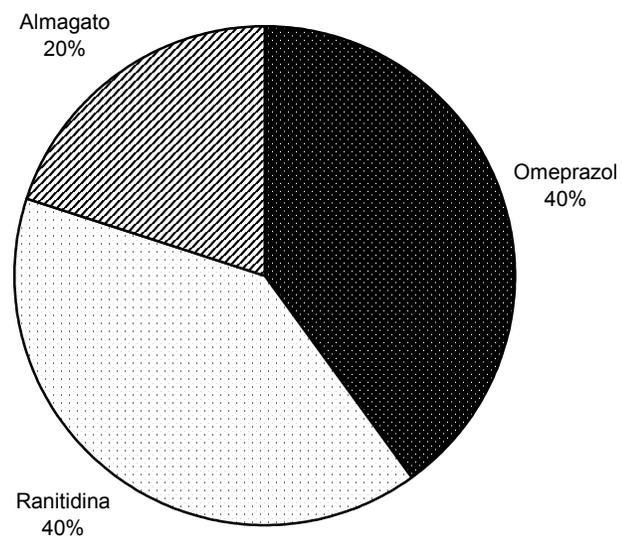
Al conocer las complicaciones gastrointestinales que provocan generalmente los AINE's, los médicos tienen a bien prescribir los AINE's en terapia concomitante con antiulcerosos, a fin de disminuir los riesgos de reacciones gástricas, así como también indicar que se administren los AINE's acompañados con los alimentos.

En la tabla 10 se muestra la frecuencia de la terapia concomitante de AINE's y Antiácidos.

Tabla 10. Terapia concomitante de AINE's y Antiácidos

Terapia Concomitante	Frecuencia
Omeprazol	4
Ranitidina	4
Almagato	2

Figura 10. Frecuencia de la terapia concomitante de AINE's con Antiácidos



VI. ANALISIS DE RESULTADOS

La población de personas adultas que son tratadas con AINE's es muy grande , sin embargo en los 6 meses en que se llevo a cabo el estudio, se pudieron estudiar 44 pacientes adultos que cumplían, con uno o mas criterios de inclusión establecidos.

Los resultados que el estudio arrojó, indican que la población de mujeres tratadas con AINE's por al menos 5 días corresponde al 77% de la población total en el estudio, en comparación del 23 % que representó la población masculina dentro del estudio. Dado a estos resultados, podemos decir que tiene ligera relación con el porcentaje de población masculina y femenina dentro del distrito federal²⁵ (47.8 % hombres, y 52.8 % mujeres), siendo la población femenina dominante en este estudio, además de que por razones fisiológicas y hormonales del sexo femenino es más susceptible de contraer enfermedades sobre todo reumáticas o esqueléticas por la descalcificación que se sufre por razones hormonales (menopausia).

En cuanto a las edades de la población estudiada, que fue comprendida entre un rango de 18 a 60 años de edad, con lo que podemos percatarnos que las personas que en su mayoría consumen AINE's, son las personas adultas cuyas edades oscilan entre 31 y 51 años siendo una población de adultos relativamente jóvenes representando un porcentaje del 66% de la población total.

Con respecto a los diagnósticos presentados en los pacientes se puede ver que no se encuentra ningún tipo de padecimiento que se consideraba en los criterios de inclusión establecidos en la metodología propuesta para el estudio, entre dichos padecimientos se podían encontrar enfermedades crónicas tales como artritis reumatoide, espondilitis, entre otras, sin embargo estas enfermedades eran tratadas con analgésicos esteroideos, siendo éstos más

potentes para mitigar el dolor de dichas enfermedades. Por el contrario a las personas que se les prescribió AINE's presentaban en mayor porcentaje, dolor e inflamación en extremidades, tanto inferiores como superiores, las cuáles incluían dolor articular y dolor post operatorio.

Continuando con la frecuencia en la que se prescribe cada AINE, se puede observar en la tabla y gráfica 4 respectivamente, que el AINE más prescrito es el ketorolaco y el meloxicam por igual, seguido de ibuprofeno, siendo éstos de los fármacos mas potentes en el mercado de los AINE's siendo también de los más susceptibles a presentar reacciones adversas por tener una baja selectividad en la inhibición de la COX-2 sobre todo a nivel gastrointestinal, que como ya sabemos, las prostaglandinas inhibidas con el mecanismo de acción que tiene estos fármacos, regulan la producción de ácidos gástricos.

En el caso de las reacciones adversas presentadas en la población estudiada, se ve, que contrario a lo que se esperaba, el 72% de los pacientes, no se presenta ninguna reacción adversa, aún y cuando se llevaba una terapia de dos o más AINE's .

Entre las pocas reacciones adversas que se presentaron en los pacientes, se ve en mayor frecuencia representando un 4% respectivamente de la población, se ve la presencia de acidez estomacal, irritación gástrica y náusea; siendo éstas comunes entre los AINE's, correspondiendo a lo reportado por la bibliografía^{9-24, 27, 43, 45}. En relación con las otras reacciones adversas reportadas en los pacientes, se presentaron en mucha menor frecuencia correspondiendo a la aparición de ellas en 1 persona, dichas reacciones corresponden a: vómito, diarrea, inflamación estomacal, cefalea y mareo siendo también reportadas como reacciones adversas ligadas a los AINE's, es importante tener en cuenta que a pesar de que la aparición de las estas reacciones solo fue en una persona estas manifestaciones son comunes entre el grupo de fármacos que se estudió, por lo que es importante tomar en cuenta que a pesar de la baja incidencia de manifestaciones de

reacciones adversas es posible que en al menos 1 persona de cada 44 (población considerada en el estudio) puede ser susceptible a presentar dichas reacciones propias de estos fármacos.

En cuanto al género que más presentó reacciones adversas, se observa que las mujeres son más susceptibles a las reacciones adversas producidas por los AINE's, tal como se había reportado en la bibliografía, dadas las condiciones ligadas a su sexo y a la idiosincrasia que se presenta en cada paciente^{26, 27}, esto es que a pesar de que la población femenina resulta visiblemente dominante, también es más susceptible a contraer enfermedades músculo-esqueléticas considerando que en cuanto a la edad se presentan en un rango de edad de entre 41 a 50 años, edad en la que las mujeres sufren una descalcificación progresiva por causas hormonales, ya que presentan los signos de menopausia, originando de tal forma una mayor incidencia en enfermedades reumáticas y por tanto una mayor probabilidad de presentar reacciones adversas.^{26, 27}

El fármaco que generó el mayor número de Reacciones Adversas Medicamentosas, fue el Naproxeno, seguido de meloxicam, siendo de los más prescritos como se observa en la tabla 4 y la gráfica 4 respectivamente, seguido de ketorolaco, ibuprofeno y diclofenaco en igual frecuencia (un caso de reacción adversa respectivamente a cada uno), por la misma razón de la incidencia de los médicos a prescribir dichos fármacos, se esperaba de la misma forma que éstos tuvieran una mayor probabilidad a presentar reacciones adversas por la frecuencia de prescripción que presentan.

Las complicaciones gástricas que se presentan inherentes a los AINE's son conocidas²⁷, por lo que los médicos de los pacientes participantes en este estudio, prescribieron en algunos casos una terapia concomitante de AINE's y antiácidos, tales como omeprazol, ranitidina y almagato, ayudando a la minimización de la aparición de reacciones adversas asociadas a la administración de AINE's así como también la recomendación de los médicos de tomar su medicamento

conjunto con los alimentos, a fin de reducir el riesgo de la presentación de reacciones adversas.

La importancia de un QFB dentro de un estudio de Farmacovigilancia como éste, radica en que se tiene un conocimiento más amplio con respecto a la Farmacodinamia de los medicamentos, pudiendo predecir las reacciones adversas que se pueden generar con alguna terapia específica (en este caso terapia de AINE's), además que a partir de ello se logra un uso más racional de los medicamentos, es importante señalar que el estudio se hizo en colaboración con médicos generales y especialistas, que ayudan a que el estudio sea más completo.

VII. CONCLUSIONES

- La población de mujeres en el estudio resulta predominante, siendo éstas más accesibles a formar parte del estudio, en comparación con la población masculina además de ser más susceptibles a presentar enfermedades que sigan un tratamiento con antiinflamatorios debido a las características fisiológicas que se presentan en el género femenino.
- Las reacciones adversas presentadas en los pacientes, fueron de mujeres en su gran mayoría de edades entre los 40 y 50 años, siendo el grupo femenino el más susceptible para presentar reacciones adversas por medicamentos.
- Las personas de edades entre 40 y 50 años son las que consumen mayormente AINE's dentro de la población adulta en general, es decir, entre el rango de edad establecido para el estudio por dolores articular en general, siendo comunes por la descalcificación que evidencia en este rango de edad.
- Los pacientes a los que fueron prescritos AINE's, presentan generalmente procesos inflamatorios y dolorosos en extremidades inferiores y superiores.
- No se observaron pacientes con enfermedades crónicas como artritis, gota, etc., ya que los pacientes que presentaban dichas enfermedades, eran tratados en general con un medicamento combinado de tramadol y paracetamol.
- Los AINE's más prescritos fue el ketorolaco y el meloxicam, siendo AINE's potentes para los procesos inflamatorios y un poder analgésico moderado, mismos que también son susceptibles a producir reacciones adversas.
- En general, las reacciones adversas inherentes a los AINE's fueron mínimas al conjugar la administración con antiácidos ó acompañarla de alimentos, con ello minimizando el riesgo de aparición de reacciones adversas; hablando así de un uso racional de éstos medicamentos, por parte de los médicos.

- El farmacéutico representa un papel muy importante en la farmacovigilancia de los medicamentos, ya que participa en estudios de farmacovigilancia como éste, ayudando a predecir e interpretar las reacciones adversas e interacciones farmacológicas que puede presentar el paciente, todo esto para que los médicos hagan un uso racional de éstos medicamentos y en los pacientes haya una mínima o nula aparición de reacciones adversas.

ANEXO 1

FORMATOS PARA NOTIFICAR LAS REACCIONES ADVERSAS



SECRETARIA DE SALUD
SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO
DIRECCION GENERAL DE INSUMOS PARA LA SALUD.

ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO AL REVERSO O ADJUNTO

SSA-03-021 INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS

LLENESE EN LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MAQUINA

PARA USO EXCLUSIVO DE LA SSA

No DE NOTIFICACION (de acuerdo a origen)	No DE NOTIFICACION (general)	No DE NOTIFICACION (laboratorio)	FECHA:
--	------------------------------	----------------------------------	--------

1.- DATOS DEL PACIENTE

Iniciales del paciente	Fecha de nacimiento			Edad		Sexo		Estatura (cm)			Peso (kg)	
	Año	Mes	Día	Años	Meses	<input type="checkbox"/> F	<input type="checkbox"/> M					

2.- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCION ADVERSA

Inicio de la reacción			Descripción del(os) evento(s) adverso(s) (incluyendo los datos de exploración y de laboratorio)					Consecuencia del Evento		
Día	Mes	Año						<input type="checkbox"/> Recuperado sin secuela <input type="checkbox"/> Recuperado con secuela <input type="checkbox"/> No recuperado <input type="checkbox"/> Muerte - debido a la reacción adversa <input type="checkbox"/> Muerte - el fármaco pudo haber contribuido <input type="checkbox"/> Muerte - no relacionada al medicamento. <input type="checkbox"/> No se sabe		

3.- INFORMACION DEL MEDICAMENTO SOSPECHOSO

Nombre Genérico	Denominación Distintiva	Laboratorio Productor	
Número de Lote	Fecha de Caducidad	Dosis	
Vía de Administración	Fechas de la Administración		Motivo de Prescripción
	Inicio	Término	
	DIA MES AÑO	DIA MES AÑO	
¿Se retiró el medicamento sospechoso? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No ¿Desapareció la reacción al suspender el medicamento? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe ¿Se disminuyó la dosis? <input type="checkbox"/> Sí ¿A Cuánto? <input type="checkbox"/> No		¿Se cambió la Farmacoterapia? <input type="checkbox"/> Sí ¿A cuál? <input type="checkbox"/> No ¿Reapareció la reacción al readministrar el medicamento? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe Si no se retiró el medicamento. ¿Persistió la reacción? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe	

4.- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE

MEDICAMENTO	DOSIS	VIAS DE ADMINISTRACION	FECHAS						MOTIVO DE PRESCRIPCION
			INICIO			TERMINO			
			DIA	MES	AÑO	DIA	MES	AÑO	

PARA CUALQUIER ACLARACION, DUDA Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRAMITE, SIRVASE LLAMAR AL SISTEMA DE ATENCION TELEFONICA A LA CIUDADANIA (SACTEL) A LOS TELEFONOS: 5-480-2000 EN EL D.F., Y AREA METROPOLITANA, DEL INTERIOR DE LA REPUBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 01800-001-4800 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADA AL 1888-594-3372 O AL TELEFONO 5-553-7090 DE LA SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO, EN LA CIUDAD DE MEXICO, DISTRITO FEDERAL.



EL FORMATO SE PRESENTA EN ORIGINAL, EN CASO QUE EL INTERESADO REQUIERA COPIA, DEBERA ANEXARLA PARA EL ACUSE CORRESPONDIENTE

SSA-03-021

5.- DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA

DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA: Diagnósticos, alergias, embarazo, cirugía previa, datos de laboratorio.

6.- PROCEDENCIA DE LA INFORMACION

UNICAMENTE PARA INFORMES DEL LABORATORIO PRODUCTOR		NOTIFICADOR INICIAL
Nombre y dirección del laboratorio productor		Nombre y dirección del Profesional
TELEFONO:		TELEFONO:
Fecha de recepción en el laboratorio Día _____ Mes _____ Año _____	¿Informado en el periodo estipulado? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	¿ Informó esta reacción al laboratorio productor? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Origen y tipo del informe <input type="checkbox"/> Inicial <input type="checkbox"/> Seguimiento <input type="checkbox"/> Estudio <input type="checkbox"/> Literatura <input type="checkbox"/> Profesional de la salud <input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Asistencia extrahospitalaria	Tipo de informe: <input type="checkbox"/> Inicial <input type="checkbox"/> Seguimiento Origen: <input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Asistencia extrahospitalaria	

NOTA: EL ENVIO DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ADMISION DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSO LA REACCION ADVERSA.

INSTRUCTIVO DE LLENADO

SSA-03-021 INFORME DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS

(LA INFORMACION QUE USTED PROPORCIONE ES ESTRICAMENTE CONFIDENCIAL)
ESTE INFORME DEBE SER ENVIADO A: SUBDIRECCION DE FARMACOPEA, FARMACOVIGILANCIA Y NORMAS
GAUSS NUMERO 4, 7o PISO COL. CASA BLANCA, MEXICO D.F. CP. 11590, TEL. y FAX. 203-43-78 E-mail: cpefum @ mpsnet.com.mx

1.- INFORMACION DEL PACIENTE Y DEL EVENTO ADVERSO

- a **INICIALES DEL PACIENTE.** Indicar las iniciales correspondientes al nombre del paciente.
- b **FECHA DE NACIMIENTO.** Indicar año, mes y día en que nació el paciente.
- c **EDAD.** En años. Si los afectados son niños menores de dos años, debe expresarse en meses. Cuando se trata de malformaciones congénitas informar la edad y sexo del bebé en el momento de la detección y agregue la edad de la madre.
- d **SEXO.** Marcar con una cruz en la F si es femenino y en la M si es masculino.
- e **ESTATURA.** Indicar la estatura del paciente en cm.
- f **PESO.** Indicar el peso del paciente en kg.

prescripción.

- b **CONSIDERACIONES DEL EVENTO.** Señalar si desapareció la reacción al suspender la medicación y/o si reapareció la reacción al readministrar el medicamento y el tratamiento de la reacción adversa.

4.- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE:

- a Indicar los medicamentos concomitantes incluyendo los de automedicación así como la fecha de administración. Excluyendo los medicamentos usados para tratar la reacción adversa.

5.- DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA

- a Describir datos de importancia de la historia clínica como son diagnóstico, alergias, embarazo.

6.- PROCEDENCIA DE LA INFORMACION.

- a Para laboratorios productores
Indicar los datos del laboratorio productor. Estos datos son requeridos por el Centro Nacional de Farmacovigilancia cuando el laboratorio notifique directamente y deberá ser en un periodo no mayor de 15 días después de la recepción de la notificación. Indicar datos del profesional notificador, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario.
- b Notificador Inicial
Indicar datos del profesional notificador de la salud, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario.
NOTA: Tiempo de envío: Evento serio de Estudio clínico a mas tardar dos días hábiles posterior a la notificación.
Evento no serio de Estudio clínico al final del estudio.
Informe espontáneo serio, a más tardar dos días hábiles posterior a la notificación.
Informe espontáneo evento no serio, a mas tardar 15 días hábiles posteriores a la notificación.

CONSIDERACIONES GENERALES

- ESTE FORMATO ES DE LIBRE REPRODUCCION EN HOJA BLANCA TAMAÑO CARTA Y EN PAPEL BOND.
- ULTIMA FECHA DE AUTORIZACION DEL FORMATO POR PARTE DE LA SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO: 08-IV-1999
- ULTIMA FECHA DE AUTORIZACION DEL FORMATO POR PARTE DE LA UNIDAD DE DESREGULACION ECONOMICA: 08-IV-1999
- ESTE TRÁMITE NO REQUIERE DE DOCUMENTOS ANEXOS.



SECRETARIA
DE SALUD

FORMATO DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA DE MEDICAMENTOS
(RAM), PARA PROFESIONALES DE LA SALUD.
CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA



4. FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE

<i>MEDICAMENTO</i>	<i>DOSIS</i>	<i>FECHA INICIO</i>	<i>FECHA. TERMINO</i>	<i>MOTIVO</i>

5. DATOS DEL NOTIFICADOR.

NOMBRE:

PROFESION:

DIRECCION:

TELEFONO:

LA TARJETA AMARILLA ²⁸

CONFIDENCIAL

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A UN MEDICAMENTO

1. Por favor, notifique todas las reacciones a fármacos recientemente introducidos en el mercado y las reacciones graves o raras a otros fármacos (vacunas, productos estomatológicos y quirúrgicos, DILI, suturas, lentes de contacto y líquidos también deben ser considerados medicamentos).
2. Notifique en la primera línea el fármaco que considere más sospechoso de haber producido la reacción. O bien ponga un asterisco junto al nombre de los medicamentos sospechosos, si cree que hay más de uno.
3. Notifique todos los demás fármacos, incluidos los de automedicación, tomados en los tres meses anteriores. Para las malformaciones congénitas, notifique todos los fármacos tomados durante la gestación.
4. No deje de notificar por desconocer una parte de la información que le pedimos.

NOMBRE DEL PACIENTE

Sexo

Edad

Peso (kg)

Hombre

Mujer

(Con la finalidad de saber si se ha pedido alguna reacción, indique también el número de historia para los pacientes hospitalizados).

FARMACO (S)* (Indique el nombre comercial)	Dosis diaria y vía admón.	Fechas		Motivo de la prescripción
		Comienzo	Final	
(Véase nota 2)				

* Para las vacunas, indique número de lote.

REACCIONES	Fechas		Desenlace (P. ej. mortal, recuperado, secuelas, etc.)
	Comienzo	Final	

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL Y OBSERVACIONES ADICIONALES

NOTIFICADOR

(Por favor, complete estos datos, para la estadística del centro)

Nombre _____

Dirección _____

Código Postal _____ Población _____

Teléfono _____ Isla _____

Firma _____

Médico Farmacéutico

Especialista (especificar) _____

Atención primaria (S.C.S.) _____

Atención primaria (países) _____

Hospital (especificar) _____

Institución (especificar) _____

Fecha _____

(Por favor, marque con una cruz si necesita más tarjetas)

ANEXO II

Tabla 11. “Reacciones Adversas de los Antiinflamatorios No Esteroides”²⁹⁻⁵³

Fármaco	Reacción Adversa
Salicilatos	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Confusión ⊗ Delirio ⊗ Ruidos de oídos ⊗ Vértigo ⊗ Salicilismo ⊗ Afecta Componentes de la sangre ⊗ Prolonga tiempo de hemorragia ⊗ Inhibición de plaquetas ⊗ Aumento de tiempo de protombina ⊗ Náuseas, Vómitos ⊗ Ulceración y hemorragia en el estómago ⊗ Erosión de la mucosa gástrica ⊗ Depresión respiratoria central ⊗ Aumento de producción de CO₂ ⊗ Acidosis respiratoria y metabólica ⊗ Inhibición de la fosforilación oxidativa ⊗ Hiperglucemia ⊗ Malformaciones fetales en las 16 primeras semanas. ⊗ Gestación prolongada ⊗ Síndrome de Reye ⊗ Hipersensibilidad ⊗ Gastritis ⊗ Angiodema
Derivados de Pirazolona	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Agranulocitosis mortal ⊗ Náuseas ⊗ Molestias epigástricas o vómito ⊗ Úlcera péptica ⊗ Disfunción renal o hepática ⊗ Insuficiencia de la médula ósea
Ácido Mefenamico	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Diarrea Intensa ⊗ Úlcera ⊗ Hemorragia gastrointestinal ⊗ Cambios hematológicos ⊗ Anemia megaloblástica ⊗ Agranulocitosis.
Ibuprofeno	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Meningitis aséptica (en lupus eritematoso) ⊗ Inhibición de agregación plaquetaria ⊗ Irritación gastrointestinal ⊗ Hemorragia gastrointestinal ⊗ Exantema ⊗ Prurito ⊗ Tinnitus ⊗ Mareos
Naproxeno	⊗ Efectos gastrointestinales
Tolmetina	⊗ Efectos gastrointestinales
Indometacina	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Efectos en el SNC ⊗ Sensación de flotar en el Aire ⊗ Cefalalgias ⊗ Neutropenia ⊗ Dolor abdominal ⊗ Diarrea ⊗ Hemorragia gastrointestinal ⊗ Pancreatitis
Celocobix	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Aumento de índice de erupciones ⊗ Hemorragia gastrointestinal ⊗ Neumonitis alérgica ⊗ Vasculitis leucocitoclástica ⊗ Pseudoporfiria
Fenilbutazona	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Efectos hematológicos ⊗ Anemia aplástica

Piroxicam	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Síntomas gastrointestinales ⊗ Desvanecimientos ⊗ Tinnitus ⊗ Cefalalgia ⊗ Exantemas ⊗ Incremento de úlcera péptica ⊗ Hemorragias
Sulindac	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Afectación gastrointestinal ⊗ Insuficiencia renal reversible ⊗ Síndrome nefrótico ⊗ Síndrome necrolítico epidérmico de Stevens
Diclofenaco	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Malestar gastrointestinal ⊗ Hemorragia gastrointestinal oculta ⊗ Ulceración gástrica
Diflunisal	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Malestares gastrointestinales ⊗ Pseudoporfiria
Etodolaco	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Toxicidad gástrica menores a otros AINES
Fenoprofeno	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Nefrotoxicidad ⊗ Náuseas ⊗ Dispepsia ⊗ Edema periférico ⊗ Exantema ⊗ Prurito ⊗ Efectos Cardiovasculares
Ketoprofeno	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Afectación del tracto gastrointestinal ⊗ Afectación del SNC
Ketorolaco	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Úlcera péptica ⊗ Daño renal
Meloxicam	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Menos ulcerógeno que otros que el piroxicam

ANEXO III

Tabla 12. Interacciones de los AINE, con diferentes grupos de fármacos. 29-52

Fármaco	Interacción con:	Efecto de la interacción	Mecanismo	Recomendación
Ácido Acetilsalicílico	Acebutolol	☞ Reducción del efecto antihipertensivo del betabloqueante		Administrar con precaución
	Acemetacina	☞ Reducción de las concentraciones plasmáticas de la acemetacina	Competencia por proteínas plasmáticas	
	Alcohol	☞ Aumento de la incidencia y severidad de la hemorragia gastrointestinal		Evitar la administración conjunta
	Alopurinol	☞ Reducción del efecto terapéutico del alopurinol		Aumentar la dosis del alopurinol
	Antiácidos	☞ Dosis altas de antiácidos pueden aumentar el pH urinario y disminuir las concentraciones	Reducción de la reabsorción tubular por alcalinización de la orina	☞ Administrar con precaución. ☞ Ajustar las dosis en pacientes que reciben dosis altas de ASA.
	Anticoagulantes orales	☞ Riesgo de hemorragia. ☞ Potenciación del efecto anticoagulante	Inhibición de la agregación plaquetaria	Evitar la administración conjunta
	Bloqueantes Betaadrenérgicos	☞ Reducción del efecto antihipertensivo. Este efecto se logra con dosis mayores de 2 g/día de ASA.		Administrar con precaución
	Captopril	☞ Reducción del efecto antihipertensivo en pacientes con déficit de renina.	Inhibición de la síntesis de las prostaglandinas vasodilatadores	Administrar con precaución
	Diclofenaco	☞ Interferencia con el efecto terapéutico del diclofeaco	Reducción de la biodisponibilidad del diclofenaco	No administrar asociados
	Digitálicos	☞ Potenciación de los efectos de los digitálicos		Administrar con precaución
	Diuréticos	☞ El ASA reduce el efecto natriurético de la espirolactona y también parece disminuir el efecto diurético de la furosemida.		
	Ibuprofeno	☞ Disminución de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno	Aumento del metabolismo o excreción.	Evitar el uso conjunto
	Indometacina	☞ Disminución de las concentraciones plasmáticas de la indometacina	Posiblemente aumento del metabolismo o excreción	Evitar el uso conjunto
	Naproxeno	☞ Disminución de las concentraciones plasmáticas del Naproxeno	Aumento del metabolismo o excreción	Evitar el uso conjunto
	Oxifenbutazona	☞ Asociación con sinergismo terapéutico ☞ Aumento de los efectos tóxicos	Desplazamiento de los sitios de unión a las proteínas	Administrar con precaución
	Piroxicam	☞ Disminución de las concentraciones plasmáticas del piroxicam	Aumento del metabolismo o excreción	Evitar su uso conjunto.
	Ranitidina	☞ Aumento de los niveles séricos del ASA.	El aumento del pH gástrico mejora la absorción del ASA	Con altas dosis de ASAS, reducir la ranitidina, si es necesario.
Ácido Mefenámico	Otros AINE	☞ Aumenta el riesgo de sangrado	Efecto aditivo	Evitar la administración conjunta
	Anticoagulantes orales	☞ Riesgo de alteraciones cardiovasculares		Administrar con precaución

	Ticarcilina	☞ En alta dosis de ambos fármacos incremento del riesgo de hemorragia y de sangrado gastrointestinal	Sinergismo. La ticarcilina, inhibe la agregación plaquetaria	Administrar con precaución. Monitoreo cuidadoso del paciente, buscando síntomas de sangrado
Azapropazona	Anticoagulantes orales	☞ Aumento del efecto anticoagulante		Administrar con precaución y realizar controles periódicos de la coagulación.
Diclofenaco	Alcohol	☞ Aumento de riesgo de efectos gastrointestinales	Efecto aditivo	Administrar con precaución
	Antiagregantes plaquetarios	☞ Aumento del efecto antiagregante plaquetario	Efecto aditivo	Monitorear al paciente. Ajustar la dosis al antiagregante
	Antibióticos aminoglucósidos	☞ Riesgo de aumento del efecto nefrotóxico	El diclofenaco, produce reducción en el flujo renal por inhibición de síntesis de prostaglandinas renales, aumentando la concentración del fármaco nefrotóxico	Administrar con precaución y seguimiento del paciente.
Diclofenaco	Antineoplásicos	☞ El diclofenaco puede provocar incremento de los efectos leucopénicos y trombopénicos de éstos fármacos	Sinergismo	Evitar la administración conjunta o hacerlo, bajo estricta supervisión médica
	Depresores de la médula ósea	☞ Incremento de los efectos leucopénicos y trombopénicos de éstos fármacos	Sinergismo	Evitar la administración conjunta, o bien hacerlo bajo estricta supervisión médica
	Digitálicos	☞ Riesgo de toxicidad por digitálicos	Reducción de la eliminación del digitálico	Administrar con suma precaución
	Diuréticos	☞ Riesgo de insuficiencia renal secundaria. ☞ Reducción del efecto antihipertensivo, diurético y natriurético.	Reducción del flujo renal por inhibición de las síntesis de prostaglandinas renales	Administrar con precaución y llevar un seguimiento del paciente
	Etodolac	☞ Aumento del riesgo de sangrado	Efecto aditivo	Evitar la administración conjunta.
	Gucocorticoides (corticosteroides)	☞ Aumento del riesgo de efectos gastrointestinales (ulceración, sangrado)	Efecto aditivo	Administrar con precaución
	Glucósidos cardiotónicos	☞ Riesgo de toxicidad por el glucósido cardiotónico	Reducción de la eliminación del glucósido cardiotónico	Monitorear de la concentración del glucósido.
	Inmunosupresores	☞ Incremento de los efectos leucopénicos y trombopénicos de éstos fármacos	Sinergismo	Evitar la administración conjunta, o bien hacerlo bajo estricta supervisión médica
	Insulina	☞ Riesgo de producir hiperglucemia en pacientes que son administrados con insulina		Administrar con precaución, y monitorear glucemia.
	Fármacos Nefrotóxicos	☞ Riesgo de aumento del efecto nefrotóxico	Reducción del flujo renal por inhibición de la	

síntesis de prostaglandinas renales

			aumentando la concentración del fármaco nefrotóxico.	
	Paracetamol	☞ El uso conjunto y prolongado, puede incrementar el riesgo de efectos adversos renales	Inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas	Administrar bajo estricta supervisión médica.
Diflunisal	Ácido Acetilsalicílico	☞ Disminución de las concentraciones plasmáticas del diflunisal	Aumento del metabolismo o excreción	Evitar su uso conjunto
	Anticoagulantes Orales	☞ Riesgo de hemorragia ☞ Potenciación del efecto anticoagulante	Desplazamiento de los anticoagulantes de los sitios de unión a las proteínas	Evitar la administración conjunta
	Diclofenaco	☞ Interferencia con el efecto terapéutico del diclofenaco	Reducción de la biodisponibilidad del diclofenaco	No administrar asociados.
	Etodolac	☞ Aumento del riesgo de sangrado	Efecto aditivo	Evitar la administración conjunta
	Ketoprofeno	☞ Aumento del riesgo de sangrado	Efecto aditivo	Evitar la administración conjunta
	Ketorolaco	☞ Aumento del riesgo de sangrado	Efecto aditivo	Evitar la administración conjunta
	Paracetamol	☞ Incremento de 50% de los niveles plasmáticos del paracetamol. La concentración del diflunisal no se modifica. ☞ Riesgo de toxicidad hepática	Adición	Administrar con precaución
Etodolac	Alcohol	☞ Aumento del riesgo de efectos gastrointestinales (ulceración, hemorragia)		Evitar la administración conjunta
	Otros AINE	☞ Aumento del riesgo de sangrado	Efecto aditivo	Evitar la administración conjunta
	Antiagregantes plaquetarios	☞ Aumento del riesgo de sangrado	Efecto aditivo	Administrar con precaución
	Anticoagulantes	☞ Aumento del riesgo de sangrado	Efecto aditivo	Administrar con precaución
	Antihipertensivos	☞ Reduce la acción diurética, natriurética y antihipertensivos de los diuréticos antihipertensivos	Probablemente debido a la inhibición de síntesis renal de prostaglandinas	Administrar con precaución
	Compuestos de oro	☞ Riesgo de daño renal	Efecto nefrotóxico aditivo	Administrar con suma precaución
	Diuréticos	☞ Reduce la acción diurética, natriurética y antihipertensiva de los diuréticos	Inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas	Administrar con precaución, Monitorear la presión
	Fotosensibilizantes	☞ Aumento del riesgo de fotosensibilización	Efecto aditivo	Administrar con precaución. Evitar exposición a luz intensa.
	Glucocorticoides	☞ Aumento de riesgo de efectos adversos gastrointestinales (ulceración, hemorragia). ☞ Potenciación del efecto antiinflamatorio de ambos fármacos en el tratamiento de la artritis	Efecto sinérgico sobre la inflamación	Administrar con precaución. Ajustar (reducir) la dosis de ambas drogas.
	Hipoglucemiantes Orales	☞ Posible potenciación del efecto hipoglucemiante	Inhibición de las prostaglandinas que participan en la regulación de la glucemia	Administrar con precaución y el monitoreo de la glucemia
	Paracetamol	☞ Aumento del riesgo de daño	Administrar con	Monitoreo estricto de

		renal	precaución	la funcionalidad renal en tratamiento a largo plazo.
	Trombolíticos	☞ Aumento del riesgo de sangrado	Efecto aditivo	Administrar con precaución. Monitoreo del paciente, principalmente en las zonas de fusión.
Fenilbutazona	Ácido Acetilsalicílico	☞ Asociación con sinergismo terapéutico. ☞ Aumento de los efectos tóxicos	Desplazamiento de los sitios de unión a las proteínas	Evitar la administración conjunta
	Otros AINE	☞ Potenciación de la toxicidad de la fenilbutazona. ☞ Inhibición del efecto uricosúrico de éste fármaco	Competición por los sistemas de unión a las proteínas plasmáticas	Evitar la administración conjunta
	Anticoagulantes Orales	☞ Riesgo de hemorragia. ☞ Potenciación del efecto anticoagulante		Evitar la administración conjunta
	Anticonceptivos orales	☞ Posible disminución del efecto anticonceptivo		Utilizar un anticonceptivo alternativo
	Antidepresivos	☞ Reducción del efecto hipotensor	Los antiinflamatorios pirazolónicos provocan retención de sodio y agua.	Monitoreo del paciente. Administrar con precaución
	Antihipertensivos	☞ Reducción del efecto hipotensor	Los antiinflamatorios pirazolónicos provocan retención de sodio y agua.	Monitoreo del paciente
	Barbitúricos	☞ Disminución de los niveles séricos de la fenilbutazona	Inducción de las enzimas microsomales con aumento de la metabolización de la fenilbutazona	Administración con precaución
	Glucocorticoides	☞ Reducción del efecto de los Glucocorticoides	Inducción de las enzimas microsomales	Administrar con precaución
	Hepatotóxicos	☞ Aumento del riesgo de daño hepático	Efecto tóxico aditivo	Evitar la administración conjunta si es posible
	Penicilinas	☞ Potenciación de la toxicidad de la fenilbutazona	Competición por los sitios de unión a las proteínas plasmáticas	Evitar la administración conjunta.
	Tetraciclinas	☞ Potenciación de la hepatotoxicidad	Efecto aditivo	Evitar la administración conjunta
Fenoprofeno	Otros AINES	☞ Aumenta el riesgo de sangrado	Efecto aditivo	Evitar la administración conjunta
	Fosfosal	☞ Aumento del riesgo de toxicidad gastrointestinal, incluyendo ulceración y hemorragia	Efecto aditivo	Evitar la administración conjunta
	Iloprost	☞ Aumento del efecto anticoagulante y del riesgo de sangrado	Efecto aditivo	Administración con precaución Monitoreo del estado de la coagulación
Ibuprofeno	Ácido Acetilsalicílico	☞ Disminución de las concentraciones plasmáticas del ibuprofeno	Aumento del metabolismo o excreción	Evitar el uso conjunto
	Digoxina	☞ Aumento de los niveles séricos de la digoxina. ☞ Riesgo de intoxicación	La inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales por el ibuprofeno genera	Administrar con precaución. Seguimiento del paciente

			un bloqueo de la excreción renal de la digoxina	
	Fosfosal	☞ Aumento del riesgo de toxicidad gastrointestinal, incluyendo ulceración y hemorragia		Evitar la administración conjunta
	Otros AINE	☞ Aumento del riesgo de sangrado	Efecto aditivo	Evitar la administración conjunta.
	Ticarcilina	☞ En altas dosis de ambos fármacos, se incrementa el riesgo de hemorragia y de sangrado gastrointestinal	Efecto sinérgico (La ticarcilina inhibe la agregación plaquetaria)	Administrar con precaución. Monitoreo cuidadoso del paciente buscando síntomas de sangrado.
Indometacina	Ácido Acetilsalicílico	☞ Disminución de las concentraciones plasmáticas de la indometacina	Aumento de metabolismo o excreción	Evitar la administración conjunta
	Antiácidos	☞ Disminución del efecto terapéutico de la indometacina	Disminución de la absorción gastrointestinal	Espaciar 2 o 3 horas de la administración de éstos fármacos
	Anticoagulantes orales	☞ Riesgo de hemorragia. ☞ Potenciación del efecto anticoagulante	Inhibición de la agregación plaquetaria	Evitar la administración conjunta
	Bloqueantes betaadrenérgicos	☞ Reducción de la acción hipertensiva de los bloqueantes betaadrenérgicos		Administrar con precaución
	Digoxina	☞ Riesgo de potenciación de la toxicidad de la digoxina. ☞ Bradicardia y arritmias		Administrar con precaución. Seguimiento del paciente, ajuste de la dosis de digoxina
	Fenilbutazona	☞ Riesgo de exacerbación de la toxicidad renal de la fenilbutazona		Evitar la administración conjunta.
	Glucocorticoides	☞ Riesgo incrementado de úlcera gastrointestinal y hemorragia digestiva	Efecto aditivo	Administrar con precaución Monitoreo del paciente
Ketoprofeno	Acetohexamida	☞ Posible potenciación del efecto hipoglucemiante	Inhibición por el ketoprofeno de la síntesis de las prostaglandinas que participan en la regulación de la glucemia	Administrar con precaución monitoreando la glucemia
	Alcohol	☞ Aumenta el riesgo de efectos gastrointestinales (ulceración, hemorragia)		Evitar la administración conjunta
	Otros AINE	☞ Aumenta el riesgo de sangrado	Efecto aditivo	Evitar la administración conjunta
	Anticoagulantes	☞ Aumenta el riesgo de sangrado	Efecto aditivo	Administrar con precaución
	Antihipertensivos	☞ El ketoprofeno, reduce la acción diurética, natriurética y antihipertensiva de los diuréticos antihipertensivos	Inhibición de la síntesis renal de las prostaglandinas	Administrar con precaución. Monitorear la presión
	Fotosensibilizantes	☞ Aumento de riesgo de fotosensibilización	Efecto aditivo	Administrar con precaución. Evitar la exposición a la luz intensa.
	Hipoglucemiantes orales	☞ Potenciación del efecto hipoglucemiante	Inhibición de las prostaglandinas reguladoras de la glucemia	Administrar con precaución. Monitorear la glucemia
	Paracetamol	☞ Aumenta el riesgo de daño renal		Administrar con precaución. Monitoreo

				estricto a el funcionamiento renal en tratamiento a largo plazo
	Trombolíticos	☞ Aumenta el riesgo de sangrado	Efecto Aditivo	Administrar con precaución. Monitoreo del paciente principalmente en las zonas de punción.
Ketorolaco	Otros AINE	☞ Aumentan el riesgo de sangrado	Efecto Aditivo	Evitar la administración conjunta
	Alcohol	☞ Aumenta el riesgo de efectos gastrointestinales (ulceración, hemorragia)		Evite la administración conjunta
	Antiagregantes plaquetarios	☞ Aumenta el riesgo de sangrado	Efecto aditivo	Administrar con precaución
	Anticoagulantes	☞ Aumento del riesgo de sangrado	Efecto aditivo	Administrar con precaución
	Antihipertensivos	☞ Puede reducir la acción diurética, natriurética y antihipertensiva.	Inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas	Administre con precaución. Monitoreo de la presión
	Compuestos de oro	☞ Riesgo de daño renal	Efecto nefrotóxico aditivo	Administrar con suma precaución
	Diuréticos	☞ Reducción de la acción diurética, natriurética y antihipertensiva de los diuréticos	Inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas	Administrar con precaución. Monitoreo de la presión
	Insulina	☞ Potenciación del efecto hipoglucemiante	Inhibición de la síntesis de prostaglandinas que regulan la glucemia	Administrar con precaución. Monitorear la glucemia
	Fotosensibilizantes	☞ Aumento del riesgo de fotosensibilización	Efecto aditivo	Administrar con precaución. Evitar la exposición a la luz intensa
	Hipoglucemiantes Orales	☞ Potenciación del efecto hipoglucemiante	Inhibición de la síntesis de prostaglandinas que regulan la glucemia	Administrar con precaución. Monitorear la glucemia
	Trombolíticos	☞ Aumento del riesgo de sangrado	Efecto aditivo	Monitoreo del paciente , especialmente en las zonas de punción
Meloxicam	Antagonista cálcicos	☞ Reducción del efecto hipotensor	Inhibición de las prostaglandinas renales	
	Antiagregantes plaquetarios	☞ Aumento del riesgo de sangrado	Efecto aditivo	Administrar con precaución
	Anticoagulantes orales	☞ Aumento del riesgo de sangrado.	Inhibición de las prostaglandinas renales	
	Colestiramina	☞ Disminución del efecto del AINE	Aumento de la eliminación del AINE	Administrar con precaución
	Diuréticos	☞ Reducción del efecto hipotensor	Inhibición de las prostaglandinas renales	Administrar con precaución. Monitoreo del paciente
	Inhibidores de la ECA	☞ Reducción del efecto hipotensor	Inhibición de las prostaglandinas renales	
Nabumetona	Otros AINE	☞ Aumento del riesgo de sangrado.	Efecto aditivo	Evitar la administración conjunta
	Alcohol	☞ Aumento de riesgo de efectos gastrointestinales (ulceración,		Evite la administración conjunta

		hemorragia)		
	Anticoagulantes	☞ Aumento del riesgo de sangrado.	Efecto aditivo	Administre con precaución
	Antihipertensivos	☞ Reducción de la acción diurética, natriurética e antihipertensiva	Inhibición de la síntesis renal de las prostaglandinas	Administrar con precaución y monitoreo de la presión
	Aurotioglucosa	☞ Riesgo de daño renal	Efecto nefrotóxico aditivo	Administrar con suma precaución
	Compuestos de oro	☞ Riesgo de daño renal	Efecto nefrotóxico Aditivo	Administrar con suma precaución
	Fotosensibilizantes	☞ Aumento del riesgo de fotosensibilización	Efecto aditivo	Administrar con precaución. Monitoreo de la glucemia
	Glucocorticoides	☞ Aumento de riesgo de efectos gastrointestinales (ulceración hemorragia). ☞ Potenciación de los efectos de ambos fármacos en el tratamiento de la artritis	Efecto sinérgico, sobre la inflamación.	Administrar con precaución. Ajustar la dosis (reducir) la dosis
	Hipoglucemiantes orales	☞ Posible potenciación de efecto hipoglucemiante	Inhibición de síntesis de las prostaglandinas que intervienen la regularización de la glucemia	Administarr con precaución. Monitorear la glucemia
	Hormona Adrenocorticotrópica Hipofisiaria	☞ Aumento del riesgo de efectos gastrointestinales (ulceración, hemorragia) ☞ Potenciación del efecto antiinflamatorio de ambos fármacos en el tratamiento de la artritis	Efecto Sinérgico sobre la inflamación	Administrar con precaución. Ajustar (reducir) las dosis de ambos fármacos.
	Paracetamol	☞ Aumento el riesgo de daño renal		Administrar con precaución. Monitoreo estricto de la funcionalidad renal en el tratamiento de largo plazo
Naproxeno	Ácido Acetilsalicílico	☞ Disminución de las concentraciones plasmáticas del Naproxeno	Posible aumento del metabolismo o excreción	Evitar el uso conjunto
	Anisindiona	☞ Incremento del riesgo de hemorragia		Controlar el tiempo de protrombina y ajustar la dosis de la anisindiona administrada.
	Lisina Acetilsalicilato	☞ Disminución de las concentraciones plasmáticas del Naproxeno	Aumento del metabolismo o excreción	Evitar el uso conjunto
	Refecoxib	☞ Riesgo de incremento de la toxicidad común de ambos fármacos	Efectos adversos comunes	Evitar la administración conjunta
	Otros AINE	☞ Aumento del riesgo de sangrado	Efecto aditivo	Evitar la administración conjunta
Piroxicam	Otros AINE	☞ Aumento del riesgo de sangrado	Efecto aditivo	Evitar la administración conjunta
	Ácido acetilsalicílico	☞ Disminución de las concentraciones plasmáticas del piroxicam	Aumento del metabolismo o excreción	Evitar el uso conjunto
	Bloqueantes betaadrenérgicos	☞ Reducción de la acción antiinflamatoria del piroxicam		Administrar con precaución.

ANEXO IV

“PERFIL FARMACOTERAPÉUTICO”

No de Expediente: _____

Nombre: _____

Dirección: _____

Teléfono: _____ Edad: _____ Sexo: _____

Talla: _____ Peso: _____

Alergias: _____

DIAGNÓSTICO:

1. _____

2. _____

3. _____

REGISTRO DE MEDICACIÓN.

Fecha	Principio Activo	Medicamento y presentación	Dosis	Frecuencia de la admón.	Inicio de la admón.	Termino de la admón.	Indicaciones

NOTAS Y OBSERVACIONES

Fecha

VIII. REFERENCIAS

1. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos; La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Octubre de 2004. Organización Mundial de la Salud Ginebra.
2. RODRÍGUEZ, Leticia, Betancourt et al. **Farmacovigilancia I. El inicio.** Rev. Med IMSS 2004; 42 (4):2
3. CADENA Silva, Alejandra. **“Farmacovigilancia en Anticonceptivos orales”** Tesis QFB. UNAM. FES Cuautitlán, 2001.
4. NOM-220-SSA1-2002. Publicada en el Diario Oficial de la Federación el 15 de noviembre del 2002.
5. <http://www.escuela.med.puc.cl/Recursos/recepidem/introductorios4.htm>
6. <http://www.cofepris.gob.mx/pyp/farmaco/notificar.htm>
7. DOMINGUEZ Rodríguez, Ricardo, Federico Flores Franco. **“Selección y adaptación de un método para valorar las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos”**. Tesis QFB. FES Zaragoza. 2000.
8. FOX, John P., Et. al. **Epidemiología. El hombre y la enfermedad.** La Prensa Médica Mexicana, México, 1975.
9. KALANT Harold. **Principios de Farmacología Médica.** Oxford University Press 6ª Edición. 1998.
10. KATZUNG Bertram G., Et. Al. **Farmacología Básica y Clínica.** Editorial El manual moderno. 8ª Edición. México 2002.

11. PELTA Fernández Roberto, Enrique Vivas Rojo. **Reacciones Adversas Medicamentosas. Valoración Clínica.** Ed Díaz de Santos, Madrid España, 1992.
12. POSADA Galarza O, Ma. Eugenia; Ricardo Oropeza Cornejo. **Manual de Farmacia Hospitalaria y Clínica.** Cuautitlán, México 1998.
13. FLOREZ Jesús. Et Al. **Farmacología Humana.** 2ª Edición. Ediciones Científicas y Técnicas SA. Barcelona España, 1992.
14. SMITH, Cedric M., Alan M. Reynard, Ph. **Farmacología.** Editorial Médica Panamericana 1993.
15. SMITH, Howard. **Drugs For Pain.** Editorial Hanley & Belfus, Inc. Philadelphia 2002
16. GENNARO, Alfonso R. **Remington Farmacia. Tomo 2.** 20ª Edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires Argentina 2003.
17. IZQUIERDO Vega, Jeannett Alejandra. **Farmacia Hospitalaria y Comunitaria “Análisis de las reacciones adversas que se presentan con antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos consecuencia de su mecanismo de acción terapéutica.** UNAM. FES- Cuautitlán 2000.
18. CRAIG R. Charles, Robert E. Stitzel. **Modern Pharmacology.** 3ª Ed. Editorial Little Brown. EUA, 1990

19. BEVAN, John A. Et al. **Fundamentos De Farmacología. Introducción a los principios de acción de los Fármacos.** 2ª Edición. Ed. Harla Latinoamericana. México 1982.
20. GARCÍA Valdecasas Francisco. **Farmacología.** 7ª Edición. Librería España. Barcelona España. 1978.
21. GOLSTEIN Avram, Lewis Aronaw, Sunner M. Kalman. **Farmacología** Editorial Limusa. México 1979. 2a Edición.
22. GOODMAN & GILMAN. **Las bases farmacológicas de la Terapéutica.** Mc Graw Hill Interamericana. Vol I. 9a Edición. México D. F.
23. SÁNCHEZ-Borges M., F. Caballero-Fonseca, A. Capriles-Hulett; Allergy and Clinical Immunology, Centro Médico-Docente La Trinidad, Caracas, **Tolerance of NSAID-Sensitive Patients to Etoricoxib.** J ALLERGY CLIN IMMUNOL VENEZUELA. FEBRUARY 2005
24. **Coxibs Y Riesgo Cardiovascular.** Boletín Informativo Farmacovigilancia No. 25 Año 2005. Pp 2 – 25.
25. <http://www.inegi.gob.mx/est/contenidos/espanol/rutinas/ept.asp?t=mpob91&c=3837&e=09>
26. JIMENEZ LOPEZ, Giset, DEBESA GARCIA, Francisco, BASTANZURI VILLARES, Teresa et al. **Comportamiento de las reacciones adversas a los analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos notificadas por el Sistema Cubano de Farmacovigilancia en el 2001.** Rev Cubana Farm, sep.-dic. 2003, vol.37, no.3, p.1-1. ISSN 0034-7515.

27. NUÑEZ Cámara C., Ventura López P, Martínez Escudero JA. Farmacéuticos A. Primaria Ciudad Real. **AINEs “clásicos” e inhibidores selectivos de la COX – 2.** Boletín Farmacoterapéutico de Castilla de la Mancha Vol. II No. 4 Año 2001.
28. <http://www.fitec.ull.es/tarjeta.htm>
29. KAHL Charles J., MD, Thomas F. Imperiale, MD **Do Aspirin and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Cause False-Positive Fecal Occult Blood Test Results?** A Prospective Study in a Cohort of Veterans December 1, 2004 THE AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE_ Volume 117 837-831.
30. MASCIA, Kimberly, MD,a Tmirah Haselkorn, PhD,b Yamo M. Deniz, MD,b Dave P. Miller, MS, Eugene R. Bleecker, MD,d and Larry Borish, MDa* **Aspirin sensitivity and severity of asthma: Evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma.** American Academy of Allergy, Asthma and Immunology doi:10.1016/j.jaci.2005.08.035
31. BASIVIREDDY Jayasree, Molly Jacob, PrabhuRamamoorthya, Kunissery A. Balasubramanian **Alterations in the intestinal glycocalyx and bacterial flora in response to oral indomethacin,** The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 37 (2005) 2321–2332.
32. KOGA Takeharu, Yuichi Oshita, Tomoko Kamimura, Hideyuki Koga, Hisamichi **Aizawa Characterisation of patients with frequent exacerbation of asthma respiratory** Medicine article in press December 2004.

33. OREJUELA, Francisco J., Lois M. Ramondetta, T, Judith Smith, Jubilee Brown, Luciano B. Lemos, Yang Lib, Lisa M. Hollie. **Estrogen and progesterone receptors and cyclooxygenase-2 expression in endometrial cancer, endometrial hyperplasia, and normal endometrium.** Gynecologic Oncology 97 (2005) 483 – 488.
34. GRAHAM D, Campen D, Hui R, et al. **Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested control study.** Lancet 2005; 365: 475–81.
35. OTTANA, Rosaria, Stefania Carotti, Rosanna Maccaria, Ida Landini, b Giuseppa Chiricosta, a Barbara Caciagli, Maria Gabriella Vigorita, a, and Enrico Mini, **In vitro antiproliferative activity against human colon cancer cell lines of representative 4-thiazolidinones. Part I.** Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 15 (2005) 3930–3933
36. KOOIJ Bram van, MD, Joke De Boer, MD, PhD, Ninette Ten Dam, MD, Rob Fijnheer, MD, PhD, and Aniki Rothova, MD, PhD, **The Effect of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs on Inflammatory Cystoid Macular Edema** AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY VOL. 140, NO. 3 SEPTEMBER 2005 563-564
37. LIN, Johnson, Po-Wen Hsiao, Ted H. Chiu, Jui-I Chao, **Combination of cyclooxygenase-2 inhibitors and oxaliplatin increases the growth inhibition and death in human colon cancer cells.** Biochemical Pharmacology 70 (2005) 658–667.
38. VAZQUEZ Enrique, Norma Hernandez, William Escobar, Horacio Vanegas* **Brain Antinociception induced by intravenous dipyron (metamizol)**

upon dorsal horn neurons: Involvement of endogenous opioids at the periaqueductal gray matter, the nucleus raphe magnus, and the spinal cord in rats. Research 1048 (2005) 211 – 217.

39. Bor Luen TANG **Alzheimer s disease: Channeling APP to non-amyloidogenic processing.** Biochemical and Biophysical Research Communications 331 (2005) 375–378

40. KAPITANOVICA, Sanja, Tamara C , Mariastefania Anticaa, Marijeta Kralja, Gordana Cavrica, Kreximir Pavelica, Radan Spaventib **Effect of indomethacin on E-cadherin and b-catenin expression in HT-29 colon cancer cells.** Experimental and Molecular Pathology Article in Press.

41. C, Roger. Carroll, Robert M. Craft, Jack J. Chavez, Carolyn C. Snider, Stuart J. Bresee, and Eli Cohen, **A Thrombelastograph whole blood assay for clinical monitoring of NSAID-insensitive transcellular platelet activation by arachidonic acid,** J Lab Clin Med Volume 146, Number 1 July 2005 31-35

42. F. Janett, L. Aebi b, D. Burger, I. Imboden ,M. Hassig, H. Kindahl , R. Thun **Influence of vedaprofen (Quadrisol1) on quality and freezability of stallion semen.** Theriogenology (2005) Article in Press

43. KAPLAN Allen P., MD,a and Malcolm W. Greaves, MD, PhD, **Angioedema,** the American Academy of Dermatology, Inc. doi:10.1016/j.jaad.2004.09.032.

44. PRAETZEL Daron, DMD, 8 Birchbrook, San Antonio, TX 78254 (Powers DB; McGhee RM; Dean DD; Schmitz JP; Sylvia VL; Dinh DB) **Arachidonic Acid Metabolites and NSAIDs Affect Osteoblast Response to Titanium Surface Roughness.** J Biomed Mater Res 29:389, 1995

45. SAYAH Anousheh MD, and Joseph C. English III, MD **Rheumatoid arthritis: A review of the cutaneous manifestations.** The American Academy of Dermatology, Inc. doi:10.1016/j.jaad.2004.07.023
46. MORTAZ Esmail, Frank A. Redegeld, Frans P. Nijkamp, Ferdi Engels, **Dual effects of acetylsalicylic acid on mast cell degranulation, expression of cyclooxygenase-2 and release of pro-inflammatory cytokines.** Biochemical Pharmacology 69 (2005) 1049–1057
47. CAPUANO Annalisa, Giulia Motola, Francesco Russo, Amalia Avolio, Amelia Filippelli, Francesco Rossi, Filomena Mazzeo. **Adverse drug events in two emergency departments in Naples, Italy: an observational study.** Pharmacological Research 50 (2004) 631–636
48. GALATTI Laura, Saffi Ettore Giustini, Aurelio Sessa, Giovanni Polimeni, Francesco Salvo, Edoardo Spina, Achille P. Caputi. **Neuropsychiatric reactions to drugs: an analysis of spontaneous reports from general practitioners in Italy.** Pharmacological Research 51 (2005) 211–216
49. Mei Zhinan, Xiaokuan Li, Qunrong Wu, Sheng Hu, Xiangliang Yang, **The research on the anti-inflammatory activity and hepatotoxicity of triptolide-loaded solid lipid nanoparticle.** Pharmacological Research 51 (2005) 345–351
50. ROMANO Antonino, Rosa-Maria Gueant-Rodríguez, Marinella Viola, Francesco Gaeta, Cristiano Caruso, Jean-Louis Gueant. **Cross-reactivity among drugs: clinical problems.** Toxicology 209 (2005) 169–179

51. WONG Dairong, Miao Wang, Yan Cheng and Garret A. FitzGerald, **Cardiovascular hazard and non-steroidal anti-inflammatory drugs.** Current Opinion in Pharmacology 2005, 5:204–210
52. RUBIN Robert L. **Drug-induced lupus,** Toxicology 209 (2005) 135–147
53. Arenós, C., García, A., Herrero, A García, B. **Fracaso renal agudo asociado a diuréticos y a antiinflamatorios no esteroideos.** Farm. Hosp. 1995; 19 (2): 179-180