

T
616.0795
046



UNAP

**NO SALE A
DOMICILIO**

**FACULTAD DE FARMACIA Y
BIOQUÍMICA**



TESIS

**“MEDICAMENTOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS Y SUS
REACCIONES ADVERSAS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
EN EL SERVICIO DE CIRUGÍA DEL HOSPITAL
REGIONAL DE LORETO- 2010”**



85

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

PRESENTADO POR:

**Bach. OLÓRTEGUI MOREY, Carlos Enrique
Bach. VIENA CASTRO, Alejandro**

ASESOR:

DR. CHARLES OCAMPO FALCÓN

**IQUITOS-PERÚ
2011**

DONADO POR:
Olórtegu: Morey, Carlos E. y otro.
Iquitos. // da Julio do 2012

**“MEDICAMENTOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS Y SUS
REACCIONES ADVERSAS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
EN EL SERVICIO DE CIRUGÍA DEL HOSPITAL
REGIONAL DE LORETO- 2010”**

Presentado por: Bach. FyBq. Carlos E. Olortégui Morey; Bach. FyBq. Alejandro Viena Castro.

RESUMEN.

El presente trabajo tuvo por objetivo caracterizar las reacciones adversas medicamentosas por AINEs en pacientes hospitalizados en el servicio de Cirugía del Hospital Regional de Loreto “Felipe Arriola Iglesias” -2010. **Método y diseño:** aplicativo y transversal de tipo observacional, descriptivo-explicativo. La muestra estuvo conformada por 177 pacientes. El método empleado fue registro de la información y los instrumentos utilizados fueron: Reportes clínicos y notificaciones, formato de reporte de sospecha de RAMs modificada por los investigadores para fines de Investigación (Validez de 97.60%, confiabilidad de 79.0%), formato de reporte de sospecha de RAM de EsSALUD y el algoritmo modificado de Naranjo para la evaluación de la relación de causalidad de una RAM. **Resultados:** El 31.6% de los pacientes estuvo comprendido entre los 18 a 30 años de edad, de los cuales el 22,6% fueron hombres. Respecto al peso el 36.7% estuvo comprendido entre los de 51Kg a 60 kg. El AINE mayor prescrito fue el Metamizol con 61.0%. De 1.1 % de pacientes prescritos con ácido acetilsalicílico, solo uno presentó tiempo de sangría prolongado. De los 42 pacientes que presentaron sospecha de RAM, el 31,0 % estuvo comprendido entre los 18 y 30 años de edad, siendo el sexo masculino el de mayor frecuencia con 57,1 %. El Trastorno del sistema GI es la reacción más frecuente, según OMS, con 66,7 % a causa de AINEs. Las reacciones de tipo A se presentaron con mayor frecuencia con un 90,5%. El Ketorolaco reportó más casos de RAM con 42,5%. Las reacciones adversas medicamentosas reportadas fueron probables en un 42,9% con predominio en el sexo masculino (28,6%). Respecto a la gravedad, la mayoría de los casos reportados fueron RAM no serias (61,9%) mayor en el sexo masculino (38,1%). El 80,8% de las RAM no serias no tuvieron tratamiento, en el 56,3% de las RAM serias se suspendió la administración del fármaco sospechoso, mientras que el 31,3% recibieron tratamiento. **Conclusiones:** a) La edad que prevaleció estuvo entre los 18 y 30 años. b) La mayor frecuencia fue de sexo masculino y el mayor porcentaje correspondió a pacientes con peso entre 51Kg a 60Kg. c) El ácido acetilsalicílico prolongó el tiempo de sangría en pacientes prescritos con este tipo de AINE. d) La causalidad de las reacciones adversas fueron probables. e) La gravedad de las reacciones adversas fueron no serias, con predominio en el sexo masculino. f) Los efectos adversos más frecuentes fueron las náuseas.

Palabras claves: Farmacovigilancia, reacciones adversas, evento adverso.

**“NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND THEIR
ADVERSE REACTION IN HOSPITALIZED PATIENTS IN THE
SURGERY SERVICE OF THE REGIONAL HOSPITAL OF
LORETO-2010”**

Presented by: Bach. FyBq. Carlos E. Olórtogui Morey; Bach. FyBq. Alejandro Viena Castro.

ABSTRACT

The objective: To characterize the adverse reactions by NSAIDs in hospitalized patients in the surgery service of the regional hospital of Loreto “Felipe Arriola Iglesias” 2010. **Methods and design:** Applicative and transversal of observing type, explicative-descriptive. The sample was made with 177 patients. The methods used were record of the information and the instruments used were: clinical report and notices, format of report of suspicion de ADRs modified by the researcher to future research (validity of 97.60 %, trusty of 79.00%) format of suspicion report of ADR from EsSALUD and the modified algorism of Naranjo to Assessment of the relation of coincidence of a ADR. **Results:** The 31.6% of the patient were between 18 and 30 years old, which 22.6% were men. With regard to weight the 36.7% were between 51 kg and 60 kg. The main NSAID prescribe was the metamizole with 61.0%. From 1.1% of patients prescribed with acetylsalicylic acid, only one presented prolonged time of bleeding. From 42 patients who presented suspicion of ADR, 31.0% 18 and 30 age olds, been the male sex the main frequency with 57.1%. The transtorn of the GI tract is the reaction main frequent, according to WHO, with 66.7% because of NSAIDs. The reaction of type A presented with main frequency 90.5%. The ketorolac reported more cases of ADR with 42.5% the adverse drugs reaction of reported were probable in a 42.9% with predominance in the male sex (28.6%) with regard to gravity; the most of cases reported were ADR non-serious (61.9%) most in the male sex (38.1%).the 80.8% of ADR no serious, did not have treatment, in the 56.3% of serious ADR, was stopped the applied of suspect drug, while the 31.3% got treatment. **Conclusions:** a) The age that prevailed was between 18 and 30 years old. b) The main frequency was the male sex and the percentage belongs to patients with 51kg to 60kg weight. c) The acetylsalicylic acid the time of bleeding in patients prescribed with this kind of NSAIDs. d) The coincidence of the adverse reactions were probables. e) The gravity of the adverses reactions were non-serious, with predominance in the male sex. f) The adverses effects most frequent were nauseas.

Key word: Pharmacovigilance, adverses reactions and adverses event.



ACTA DE SUSTENTACIÓN

En el caserío de Nina Rumi, Distrito de San Juan Bautista, Departamento de Loreto, a los ...15 días del mes de SEPTIEMBRE del dos mil once, siendo las8:20 horas, los Miembros del Jurado Calificador de Tesis designado según Resolución de Coordinación N° 088-FFB-UNAP-2010, integrados por los señores docentes que a continuación se detalla:

- Q.F. LUIS DOMINGO NONATO RAMÍREZ, Dr. Presidente
- Ing. GLADYS CÁRDENAS DE REÁTEGUI Miembro
- Q.F. PATRICIA UTIA TORREJÓN Miembro

Se constituyeron en las instalaciones de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, para proceder a dar inicio al Acto Académico de Sustentación Pública de la Tesis Titulada "**MEDICAMENTOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS Y SUS REACCIONES ADVERSAS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE CIRUGÍA DEL HOSPITAL REGIONAL DE LORETO – 2010**"; presentado por los Bachilleres en Farmacia y Bioquímica Carlos Enrique Olórtegui Morey y Alejandro Viena Castro, para optar el TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICO FARMACÉUTICO, que otorga la UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA AMAZONÍA PERUANA, de acuerdo a Ley Universitaria N° 23733 y el Estatuto General de la UNAP vigente.

Luego de haber escuchado con atención la exposición de los sustentantes, y habiéndose formulado las preguntas respectivas, las cuales fueron respondidas: SATISFACTORIAMENTE

Los Miembros del Jurado Calificador llegaron a las siguientes conclusiones:

1. La tesis ha sido..... APROBADA POR EXCELENCIA
2. Observaciones..... - -

Siendo las 9:20 horas, se dio por concluido el Acto Académico de Sustentación Pública de Tesis, felicitándoles a los sustentantes por su ACERTADA DISERTACION

Q.F. LUIS DOMINGO NONATO RAMÍREZ, Dr.
Presidente

Ing. GLADYS CÁRDENAS DE REÁTEGUI
Miembro

Q.F. PATRICIA UTIA TORREJÓN
Miembro

DEDICATORIA

Mi tesis la dedico con todo mi amor y cariño.

A ti Dios que me diste la oportunidad de vivir y de regalarme una familia maravillosa.

Con mucho cariño a mis Padres que me han dado la vida y han estado conmigo en todo momento. Gracias por todo papá y mamá por darme una carrera para mi futuro y por creer en mí, aunque hemos pasado momentos difíciles siempre han estado apoyándome y brindándome todo su amor incondicional. Me han enseñado a encarar las adversidades, sin perder nunca la dignidad ni desfallecer en el intento. Me han dado todo lo que soy como persona, mis valores, mis principios, mi perseverancia y mi empeño, y todo ello con una gran dosis de amor y sin pedir nunca nada a cambio.

Carlos Enrique Olórtégui Morey.

A DIOS

Por darme el privilegio de vivir y por guardarme por el resto de mi vida.

A MIS PADRES

Miguel Aniano Viena Reátegui para que tus días sean de alegría y felicidad.

Ysabel Castro Vela hoy quiero que recibas este pequeño regalo por tus grandes esfuerzos. Y a ambos por entregarme su amor, apoyo y formarme en alguien útil a la sociedad. No los decepcionaré.

A MIS HERMANOS

Diana Ysabel y Harry por todo su cariño.

Alejandro Viena Castro.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Dios por la vida, la inteligencia y sabiduría que nos dio al nacer.

A la Universidad Nacional de la Amazonía Peruana (UNAP) y a la Facultad de Farmacia y Bioquímica por permitirnos abrimos las puertas y brindarnos todo lo necesario para terminar nuestra carrera profesional y con el tiempo dejar bien en alto el nombre de nuestra primera casa de estudios.

A nuestra querida familia en especial a nuestros Padres que nos dieron todo el apoyo incondicional en todos los aspectos y estuvieron con nosotros en las buenas y en las malas, guiándonos y fortaleciéndonos en cada momento; porque todo lo que somos se lo debemos a ustedes.

De manera muy especial estaremos eternamente agradecidos a nuestro asesor: Dr. Charles Ocampo Falcón por brindarnos su apoyo, paciencia, amistad y dedicación de manera permanente en el desarrollo de esta tesis.

A Wendy Olórtogui Morey, por estar apoyándome a cada instante de mi vida, haciéndome sentir siempre a cada minuto su presencia y su amor de hermana que todo hermano desearía tenerlo.

A la Srta. Lency Vásquez Navarro por su tiempo, paciencia, dedicación, motivación, comprensión, consejos y sobre todo su cariño brindado a cada momento durante el periodo de tiempo que ha durado esta Tesis.

A nuestros amigos con quienes hemos compartido tristezas y alegrías a lo largo de nuestra carrera en especial a: Tommy Pinedo, Cesar Fernández, Elías Vela, Andrés Chonn, Rafael Jurado, Cinthya Paredes, Kelly Gónzales, Cristian Montenegro y otros que por no aparecer aquí no quiere decir que no los llevemos en el corazón.

Al Mgr. Eliseo Zapata Vásquez. Sus conocimientos, sus orientaciones, su manera de trabajar, su paciencia y su motivación han sido fundamentales para llegar a culminar la tesis.

A la Q.F. Frida Enriqueta Sosa Amay por su colaboración en esta Tesis.

A todos mis compañeros y a todo el personal, entre docentes y administrativos que laboran en esta digna Facultad de Farmacia y Bioquímica, que de una y otra forma nos brindaron su apoyo, sus conocimientos, sus orientaciones durante nuestros años de estudios.

A todo el personal del servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto por su labor diaria ha hecho posible que éste trabajo sea una realidad.

Y a todos los pacientes por su desinteresada participación en este estudio.

Para ellos,

muchas gracias por todo.

CONTENIDO

CAPITULO I	Pág.
1. Introducción.	1
2. Problema de Investigación.	4
3. Objetivos.	5
CAPITULO II	
1. Marco Teórico.	6
2. Definiciones Operacionales.	37
3. Hipótesis.	40
CAPITULO III	
1. Método y Diseño de Investigación.	41
2. Población y Muestra.	42
3. Técnicas e Instrumentos.	44
4. Procedimientos de recolección de datos.	45
5. Análisis de Datos.	46
6. Limitaciones.	47
7. Protección de los Derechos Humanos.	48
CAPITULO IV	
1. Resultados.	49
2. Discusión.	62
3. Conclusiones.	65
4. Recomendaciones.	66
5. Bibliografía.	67
6. Referencias Bibliográficas.	70
7. Anexos.	76

ÍNDICE DE TABLAS

N°	Título	Pág.
Tabla 01	Edad y sexo de pacientes hospitalizados que recibieron AINEs en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto (Junio-Diciembre 2010).	49
Tabla 02	Peso de pacientes hospitalizados que recibieron AINEs en el servicio de cirugía del hospital Regional de Loreto (Junio-Diciembre 2010).	49
Tabla 03	Aines administrados a pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto (Junio-Diciembre 2010).	50
Tabla 04	Prescripción de Aines según dosis y vía de administración a pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía del hospital Regional de Loreto (Junio-Diciembre 2010).	51
Tabla 05	Frecuencia de RAMs según Aine administrado y vía de administración a pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto (Junio-Diciembre 2010).	52
Tabla 06	Pruebas de coagulación en pacientes administrados con AINES en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto (Junio-Diciembre 2010).	53
Tabla 07	Reporte de sospecha de RAMs en pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto según edad y sexo (Junio-Diciembre 2010).	53
Tabla 08	Reporte de sospecha de RAMs en pacientes hospitalizados del servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto según patología (Junio-Diciembre 2010).	54
Tabla 09	Reporte de sospecha de RAMs en pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto según clasificación OMS (Junio-Diciembre 2010).	55

Tabla 10	Tratamiento y gravedad de las RAMs en pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto (Junio-Diciembre 2010).	60
Tabla 11	Prevalencia de RAMs en pacientes Hospitalizados en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto (Junio-Diciembre 2010).	61

ÍNDICE DE GRÁFICOS

N°	Título	Pág.
Gráfico 01	Reporte de sospecha de RAMs en pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto según el tipo de reacción (Junio-Diciembre 2010).	56
Gráfico 02	Distribución en porcentaje de Aines que causaron RAM en pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto (Junio-Diciembre 2010).	57
Gráfico 03	Valoración de causalidad de las reacciones adversas medicamentosas en pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto (Junio-Diciembre 2010).	58
Gráfico 04	Gravedad de las reacciones adversas medicamentosas en pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto (Junio-Diciembre 2010).	59

CAPITULO I

A. INTRODUCCIÓN

En el entorno social actual, los medicamentos constituyen la alternativa terapéutica más empleada en salud pública, su amplia utilización los está convirtiendo en un problema de salud importante ⁽¹⁻³⁾.

No debemos olvidar, que independientemente de los beneficios que sin lugar a dudas nos reportan los medicamentos en cuanto a prevención, curación ó diagnóstico de una determinada enfermedad, también pueden producir efectos indeseables ^(2,3).

Hoy en día el dolor es uno de los síntomas de más elevada incidencia en la sociedad, despertando gran número de consultas a los profesionales de la salud. La analgesia siempre hace parte del cuidado que se debe tener cuando un paciente es sometido a un procedimiento quirúrgico, de tal forma que siempre debe ser garantizada, y así mismo puede ser tratada para intentar reducir la estancia hospitalaria, inclusive en pacientes de alto riesgo ⁽⁴⁾.

En los pasados 100 años, la aspirina ha demostrado su valor como analgésico, antiinflamatorio y antitrombótico. Sin embargo, para el año de 1938 quedó bien establecida la gastrotoxicidad de la misma. Y aunque en la década de los 60 se introdujo una nueva familia de medicamentos, a los que se les llamó antiinflamatorios no esteroideos (AINES), los mismos no cumplieron con su cometido, de ser menos tóxicos que la aspirina.

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) constituyen un grupo de compuestos químicamente diversos, con novedosos mecanismos de acción, y diversas formas o maneras de administración para obtener los mejores resultados posibles. Son los medicamentos más vendidos en el mundo, tanto en la prescripción

como en la automedicación. Aproximadamente el 8% de la población tiene o ha tenido algún síndrome reumático que requiere de por lo menos un AINE ⁽⁵⁾.

En el arsenal terapéutico actual, los AINEs ocupan un lugar de gran importancia. Son agentes que en muchas patologías se utilizan crónicamente y a veces de por vida, como por ejemplo en la artritis reumatoidea, osteoartritis, espondilitis anquilosante, entre otras, por lo que la relación costo-riesgo-beneficio, debe ser considerada siempre por el prescriptor, más aún cuando los agentes “más nuevos” son generalmente más costosos, con frecuencia no ofrecen grandes ventajas terapéuticas y no están bien estudiados sus efectos a largo plazo. Hasta la fecha se sigue buscando el analgésico ideal, es decir que posea gran potencia y mínimos efectos indeseables.

En la actualidad se emplean una gran variedad de AINEs, por lo que el consumo ha crecido vertiginosamente; incrementando la posibilidad de reacciones adversas que ponen en peligro la salud y la vida del paciente ⁽⁶⁾.

Existen pocas situaciones de real emergencia médica, como las reacciones de shock anafiláctico y la necrosis epidérmica tóxica, las cuales tienen riesgo vital y requieren de una intervención inmediata. Los consejos al paciente para evitar una nueva exposición a la droga u otros medicamentos químicamente similares, ayudarán a disminuir el riesgo de una reacción adversa de mayor severidad ^(7,8).

Las RAMs constituyen un problema de salud pública, son riesgos terapéuticos que incrementan los gastos en recursos de salud. Tanto es así, que la Farmacovigilancia se ha convertido en una de las disciplinas más difundidas en el mundo, y existen centros en más de 60 países para el reporte, vigilancia y seguimiento de dichas reacciones, a cargo de la Organización Mundial de la Salud ⁽⁹⁾.

La Farmacovigilancia es una actividad de salud pública que tiene como objetivo la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados al uso de los medicamentos ya comercializados. Para ello, mediante el estudio del uso y efectos de los medicamentos en los pacientes, se generan sospechas sobre unas posibles reacciones adversas a un medicamento (RAM). Una vez investigada se

trataría de establecer la causalidad de dicha reacción y cuantificarla, de forma que tras evaluar toda la información disponible, se tomarían todas las medidas necesarias para informar del riesgo y de dichas medidas a los profesionales sanitarios y a los pacientes, al objeto de prevenirlos.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, realizamos ésta investigación de tipo prospectivo, utilizando las historias clínicas y teniendo una conversación directa con los pacientes hospitalizados que recibieron AINEs en el servicio de cirugía, con el propósito de evaluar información relevante de las RAMs producidas por éste grupo de medicamentos, que servirá además como aporte para el sector salud, para precisar nuevas estrategias tendientes al fortalecimiento de las actividades de Farmacovigilancia a nivel nacional y local. Además de proveer información, ya que en años anteriores no existe ningún estudio referente a reacciones adversas por AINEs que se haya reportado o realizado en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto, con el fin de poder motivar a los profesionales de la salud de los diferentes centros hospitalarios, de seguir realizando notificaciones e intervenciones tempranas y eficaces para mejorar el estilo de vida del paciente y al mismo tiempo disminuir la tasas de morbilidad y mortalidad en nuestro país.

B. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

¿Cuáles son las características de las reacciones adversas medicamentosas de los Antiinflamatorios no Esteroideos, en pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto-2010?

C. OBJETIVOS

General

Caracterizar las reacciones adversas medicamentosas por AINEs en pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto “Felipe Arriola Iglesias” -2010.

Específicos

- Identificar la edad, sexo y peso de los pacientes hospitalizados que recibieron AINEs en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto “Felipe Arriola Iglesias”-2010.
- Identificar el tipo de AINEs prescritos a los pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto “Felipe Arriola Iglesias” - 2010.
- Evaluar la prescripción de los AINEs en relación a la dosis y vía de administración, en los pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto “Felipe Arriola Iglesias”-2010.
- Identificar las RAMs, en relación al tipo de AINE, vía de administración en los pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto “Felipe Arriola Iglesias”-2010.
- Identificar las RAMs según el tipo de AINE, en relación a las pruebas de coagulación, en los pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto “Felipe Arriola Iglesias”-2010.
- Realizar la valoración de la causalidad mediante la utilización del algoritmo de decisión para la evaluación de una RAM.
- Determinar la prevalencia de RAMs, por la prescripción de los AINEs en los pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto “Felipe Arriola Iglesias”-2010.

CAPITULO II

A. MARCO TEÓRICO

1. Antecedentes

Gredilla E. et al. (2000) España. Reportó sospecha de reacción adversa tipo alérgico a los AINEs en una neuralgia por herpes zóster agudo en territorio del trigémino en el Servicio de Alergología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. En un paciente varón de 75 años, con un herpes zóster agudo en V1 izquierdo de 7 días de evolución tratado con Valaciclovir. Entre sus antecedentes personales de interés figuran una intolerancia al Propifenazona e intolerancia gástrica al Metamizol magnésico, tolerando el paracetamol. Se trata con carbamazepina (CBZ) a dosis progresiva hasta 600 mg alcanzada en 12 días (rango terapéutico: 7 mg.ml⁻¹; normal entre 4 y 12 mg.ml). A los 10 días de tratamiento, la mejoría global es del 75%. En ningún momento aparecieron fiebre, diplopia, cefalea, náuseas o rash. Al mes se suspende toda la medicación por sospecha de reacción adversa a la CBZ: aparición de lesiones maculopapulosas en cuero cabelludo y piernas, con urticaria. Sin embargo, la anamnesis detallada de todos y cada uno de los fármacos que el paciente había tomado en ese tiempo, llevan a una reacción alérgica a los AINEs, ya que el cuadro coincide con la automedicación por vía oral con Espidifen (ibuprofeno, sacarosa, arginina, aspartamo, sacarina sódica y otros excipientes).

Posteriormente, se continua el tratamiento con infiltraciones del nervio supraorbitario con Bupivacaína 0,75%, Gabapentina (GBP) y Amitriptilina (AMT), lográndose una mejoría global superior al 75%. El estudio realizado por el Servicio de Alergología, por medio de la historia clínica y las pruebas cutáneas correspondientes, manifiesta una historia compatible con “idiosincrasia a AINEs”⁽¹⁰⁾.

Navarro E. et al. (2004) España. Presentó un estudio sobre la importancia de la búsqueda activa en la detección de reacciones adversas medicamentosas al evaluar el potencial del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), en la vigilancia de las RAM recuperando los diagnósticos de alta hospitalaria y delimitándolos a los epígrafes del Código Internacional de Enfermedades (CIE) (9ªEd.) de mayor importancia. El 64.5% de las altas correspondieron a RAM y estaban agrupadas

únicamente en 5 códigos, con elevada desproporción de las mujeres (60%). El 69.64% fueron diagnósticos principales representando una carga de 5892 días dándose el mayor número de altas en medicina interna. El 90% de las RAM se recogió con 4 diagnósticos. Los epígrafes genéricos requieren una revisión individualizada de los procesos en documento primario. ⁽¹¹⁾

Canto G. (2005), España. Médico adjunto adscrito al Servicio de Alergia del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid-España. Coordinador del Comité Nacional de Alergia a Fármacos de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica. Investiga que las reacciones adversas por AINES representan alrededor del 39% de las reacciones adversas medicamentosas (RAM). ⁽¹²⁾

Machado J. et al. (2006) Colombia. ⁽¹³⁾ Realizó un estudio de farmacovigilancia, descriptivo, prospectivo, de personas que consultan en servicios de urgencias de Clínica los Rosales y Unidad Atención Básica Salud Total en Pereira, lo cual reportaron un total de 91 notificaciones. El 62,6 % en mujeres, edad promedio $36,3 \pm 22,4$ años, rango: 0-85 años. Grupos farmacológicos más representativos: antibióticos (24,2%), AINES (17,6 %), analgésicos (9,9 %) y antidiabéticos (8,8 %). El 39,6 % de pacientes utilizaban solo un medicamento, promedio de fármacos por paciente fue $2,4 \pm 1,5$. El 25,3 % se automedicó.

Las RAM más frecuentes fueron urticaria alérgica (31,9 %), hipoglicemia (8,8 %), gastritis agudas (6,6 %), edema angioneurótico (5,5 %) y anafilaxia (4,4 %). El 13,2 % de las RAM fueron graves y el 54,9 % fueron predecibles. Se clasificaron como definitivas el 14,3 % y probables el 75,8 %. El 14,3 % de los pacientes tenían antecedentes de RAM. El costo promedio de atención fue US \$ 78,1. El uso de analgésicos estuvo relacionado con anafilaxia; de antibióticos con urticaria alérgica; de AINES con gastritis y hemorragia digestiva; de antidiabéticos con hipoglicemia; de psicofármacos con síntomas neurológicos, y de warfarina con hemorragias.

Ocampo J. et al. (2008) Colombia. Estudió a 400 pacientes (≥ 60 años) que consultaron al servicio de urgencias del Hospital de Caldas (Manizales, Colombia). Se evaluaron variables demográficas, diagnóstico primario al ingreso, enfermedades asociadas, uso de medicamentos, el estado funcional (índice de Barthel) y el tipo y severidad de los eventos y reacciones adversas a medicamentos.

El promedio de edad fue 72.8 ± 8.2 años en su mayoría mujeres (52.3%). La frecuencia de eventos y reacciones adversas a medicamentos fue 6.8%. Los sistemas orgánicos comprometidos más frecuentes fueron gastrointestinal (48.1%), endocrino y metabólico (37%). El 28.3% no tomaban medicamentos. El promedio de uso de medicamentos por paciente fue 2.9 ± 1.7 . Los grupos de medicamentos más utilizados fueron antiplaquetarios, hipoglicemiantes, diuréticos, analgésicos-AINEs y cardiovasculares.

Los eventos adversos medicamentosos (EAM) y RAM producen entre 2% y 5% de todas las admisiones hospitalarias y son responsables de 5% a 10% de todos los gastos hospitalarios y prolongan la estancia hospitalaria e incrementan la morbilidad y la mortalidad. Determinaron que los médicos y enfermeras sólo detectan entre 5% y 15% de los EAM cuando utilizan evaluaciones sistematizadas por computador.⁽¹⁴⁾

Vázquez-Cortés S. et al. (2008) Madrid-España. Realizó un estudio con 38 pacientes diagnosticados en el Servicio de Alergia del Hospital Clínico San Carlos de intolerancia a AINES. El diagnóstico de intolerancia a AINES se había realizado mediante provocación oral simple ciego controlada con placebo (POSCCP) con AAS (Ácido Acetil Salicílico) según protocolo de nuestro servicio. Se llevaron a cabo POSCCP con celecoxib hasta una dosis acumulada de 400 mg y meloxicam hasta una dosis acumulada de 15 mg. Sólo se presentó una reacción con celecoxib que consistió en urticaria generalizada tras la toma de 400 mg acumulados; este paciente había tolerado previamente una dosis de 200 mg. Con respecto al meloxicam, encontramos una tolerancia del 100%, incluyendo el paciente que presentó reacción con celecoxib.⁽¹⁵⁾

2. Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAMs)

Cualquier reacción nociva, indeseable, que se presenta con las dosis normalmente utilizadas en el hombre, para tratamiento, profilaxis o diagnóstico de una enfermedad.

Las reacciones adversas atribuibles a un fármaco pueden agruparse en dos tipos: las reacciones de tipo A, que corresponden a respuestas farmacológicas exageradas y, por lo tanto, predecibles a partir del perfil de acciones del fármaco (p. ej., la aparición de hemorragias en el tratamiento con anticoagulantes orales), y las

reacciones de tipo B, que son efectos inesperados, diferentes de las acciones conocidas del fármaco. A este grupo pertenecen las reacciones idiosincrásicas (p. ej., la hepatitis aguda por halotano).⁽¹⁶⁾

2.1 Mecanismos generales de producción

En la patogenia de una reacción adversa se pueden distinguir varios mecanismos:

- a) Es consecuencia inseparable de la acción del fármaco; ocurrirá con dosis estrictamente terapéuticas y aumentará con la dosis (tipo A).
- b) Se trata de un efecto farmacológico exagerado, que ocurre en el órgano o sistema diana del fármaco. En general se debe a un exceso de concentración por modificaciones farmacocinéticas no previstas (tipo A).
- c) Se aprecian efectos en otros órganos o sistemas no diana, de intensidad creciente según la dosis suministrada. En algunos casos aparecen con dosis terapéuticas, en otros se deben a dosis excesivas, y su intensidad y gravedad aumentan con la dosis (tipo A).
- d) No guardan relación con la dosis; aparecen en casos esporádicos y dependen de características peculiares de los enfermos. Se trata de reacciones de carácter inmunológico (tipo B) que se manifiestan como respuestas de tipo anafiláctico o alérgico. En otros casos, existe un factor farmacogenético que origina un incremento en la respuesta normal (tipo A) o una modificación de la respuesta habitual (tipo B).
- e) Aparecen cuando coinciden la administración del fármaco con la existencia de una infección viral.
- f) Surgen como consecuencia de un contacto prolongado, aunque sea con dosis terapéuticas (tipos A o B). Se trata de fenómenos adaptativos celulares, de mecanismos celulares de rebote o de acumulación específica en algún tejido particular.
- g) Aparecen de forma diferida, días, meses y aun años después del tratamiento (tipos A o B). Se trata de interacciones con elementos celulares que originan modificaciones de evolución más o menos lenta; es el caso de la carcinogénesis y teratogénesis.
- h) Es un efecto tóxico, lesivo, que se instaura directamente en la célula por

causa del propio fármaco o de alguno de sus metabolitos (tipo A). Se trata de una interacción de la molécula exógena con otra u otras endógenas, cuya modificación entraña una grave perturbación de la vida de la célula.

En cuanto a los factores responsables de la aparición de los efectos adversos, se pueden diferenciar los siguientes:

a) No propios del fármaco:

Intrínsecos al enfermo: edad, sexo, características genéticas que modifican el patrón farmacocinético o la acción farmacodinámica, una tendencia a la alergia, situaciones fisiológicas y patológicas que modifican también el patrón farmacocinético o la acción farmacodinámica.

Extrínsecos al paciente: el propio médico y el ambiente.

b) Propios del fármaco:

Debido a sus propiedades: efectos secundarios y colaterales y efectos tóxicos del fármaco o su metabolito.

Interacciones de fármacos.

c) Mal uso del fármaco.

2.2 Reacciones adversas relacionadas con la dosis

Por lo general son predecibles y evitables. Pueden afectar el órgano diana u otros órganos. Entre las causas que originan estas reacciones adversas destacan:

Modificaciones farmacocinéticas

Existen numerosos factores farmacocinéticos que pueden modificar la concentración de un fármaco en los sitios activos y que explican las variables respuestas interindividuales frente a una misma dosis. Algunos de estos factores son fisiológicos (p. ej., diferencias genéticas en los mecanismos de metabolización), pero hay procesos patológicos que pueden alterar los mecanismos de absorción, distribución y eliminación, provocando incrementos excesivos de las concentraciones del fármaco en los líquidos orgánicos. Por ello se debe prestar especial atención a la aparición de

reacciones adversas en los siguientes tipos de enfermos:

- a) *Enfermedad hepática*. En general suele requerirse un alto índice de lesión parenquimatosa. En la mayoría de los casos disminuye la capacidad de extracción y de metabolización de los fármacos, por lo que las reacciones adversas aparecerán en aquellos que presentan un índice elevado de extracción.
- b) *Enfermedad renal*. Se debe a un fallo en los mecanismos de secreción o de filtración o de ambos. Pero además, puede existir una alteración en la capacidad de unión a proteínas.
- c) *Enfermedad cardíaca*. La insuficiencia cardíaca congestiva puede modificar la absorción gastrointestinal, a causa del edema de la mucosa o del menor flujo esplácnico, la circulación hepática o la perfusión renal, y el volumen de distribución.
- d) *Variaciones farmacogenéticas*. Pueden implicar cambios cuantitativos en los procesos farmacocinéticos.

Modificaciones farmacodinámicas

Los estados fisiológico y patológico de una persona pueden incrementar las respuestas a los fármacos, tanto respecto a la unidad celular como en órganos y sistemas, dando origen a reacciones adversas.

La alteración de una función determinada puede significar un estado de hipersensibilidad a fármacos que actúen sobre dicha función. Así, en enfermedades que cursen con reducción de los factores de la coagulación o con determinada enfermedad vascular (úlceras y varices), habrá mayor riesgo de que los fármacos anticoagulantes produzcan hemorragias.⁽¹⁶⁾

2.3 Reacciones adversas no relacionadas con la dosis: *mecanismos inmunológicos*.

Comprenden a las reacciones por hipersensibilidad que ocasionan alergia medicamentosa.

Características

Destacan las siguientes: *a)* no guardan relación con los efectos farmacológicos habituales del fármaco en cuestión; *b)* en general existe

un período de latencia entre la primera vez que el enfermo se expone al fármaco y la aparición de la reacción; *c*) el efecto no guarda relación con la dosis: dosis pequeñas pueden desencadenar reacciones graves; *d*) la reacción desaparece al suspender la medicación, y *e*) la reacción presenta la sintomatología característica de una reacción inmunológica ⁽¹⁶⁾:

- Fiebre.
- Erupciones cutáneas de tipo muy diverso: erupción maculopapular, urticaria, eritema multiforme que puede llegar al síndrome de Stevens-Johnson, eritema nudoso, vasculitis cutánea, púrpura, dermatitis exfoliativa y eritrodermia, fotosensibilidad, necrólisis tóxica epidérmica o síndrome de Lyell.
- Alteraciones sanguíneas: trombocitopenia, neutropenia o agranulocitosis, anemia hemolítica y anemia aplásica.
- Angioedema.
- Shock anafiláctico.
- Alteraciones respiratorias: las más frecuentes son la rinitis y el broncospasma o reacción asmática; a veces aparecen también neumonitis, eosinofilia pulmonar o alveolitis fibrosante.
- Enfermedad del tejido conjuntivo: síndrome lúpico.
- Enfermedad del suero.

Factores

Por una parte hay que considerar los fármacos y, por la otra, al paciente.

Las macromoléculas del tipo de los péptidos, las proteínas y los dextranos originan con frecuencia reacciones alérgicas, porque tienen capacidad antigénica *per se*. Hay muchas moléculas pequeñas (haptenos) que sólo adquieren carácter antigénico al combinarse con proteínas del organismo. Estas moléculas pequeñas pueden ser el propio fármaco o alguno de sus metabolitos. En cuanto a los enfermos, unos son más sensibles que otros; evidentemente, deben existir factores genéticos que influyan en que un paciente determinado desarrolle la reacción inmunológica.

Hay personas que desarrollan alergia a un solo fármaco o a fármacos de estructura molecular parecida (alergia cruzada) o a fármacos múltiples de

estructura muy diferente. Son más propensos los pacientes con antecedentes de enfermedad atópica (asma, eccema y fiebre del heno), angioedema hereditario o con historia previa de alergia medicamentosa.⁽¹⁶⁾

Existen, además, factores ambientales que pueden condicionar la expresión de una reacción inmunológica. La exposición al sol, por ejemplo, es necesaria para que aparezcan las manifestaciones cutáneas de una reacción fotoalérgica por tiazidas o clorpromazina.

Mecanismos y tipos

Clásicamente se diferencian cuatro tipos:

a) *Reacciones de tipo I, de carácter anafiláctico o de hipersensibilidad inmediata.* El fármaco reacciona con anticuerpos IgE fijados a células, en general mastocitos o leucocitos basófilos. Esta reacción provoca mecanismos de liberación de mediadores endógenos: histamina, 5-HT, cininas y derivados eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos, etc.). Clínicamente se manifiestan en forma de urticaria, rinitis, broncospasmo, angioedema o shock anafiláctico. Algunos fármacos, como los contrastes radiológicos, desencadenan reacciones clínicamente idénticas a las reacciones alérgicas, sin que exista un mecanismo inmunológico en su producción. Se trata de las reacciones denominadas «anafilactoides» que se producen merced a la capacidad del fármaco para provocar la liberación de mediadores endógenos. A diferencia de las inmunológicas, se clasifican como reacciones de tipo A. La broncoconstricción que algunos fármacos pueden desencadenar en el paciente asmático pertenece también a este grupo de reacciones no inmunológicas.

b) *Reacciones de tipo II, de carácter citotóxico.* Los anticuerpos circulantes (IgG, IgM e IgA) interactúan con el hapteno farmacológico que se encuentra unido a la membrana de una célula, por lo general un hematíe, una plaqueta o un leucocito; a ello se suma el complemento que es activado y produce la lisis celular. Se producen, por consiguiente, hemólisis, trombopenia o agranulocitosis.

c) *Reacciones de tipo III por inmunocomplejos.* El anticuerpo IgG se

combina con el hapteno farmacológico en la propia circulación; el complejo se adhiere y se deposita en las paredes vasculares y al activarse el complemento, se provoca una lesión del endotelio capilar. La manifestación más característica es la enfermedad del suero (fiebre, urticaria, artritis, adenopatías, erupción maculopapular, glomerulonefritis y neuritis).

d) *Reacciones de tipo IV, de hipersensibilidad diferida*: El hapteno farmacológico sensibiliza a linfocitos que se infiltran en los tejidos. Cuando el linfocito entra en contacto con el antígeno, desencadena una reacción inflamatoria tisular. A éste pertenecen las dermatitis por contacto.

2.4 Reacciones adversas no relacionadas con la dosis: *mecanismos farmacogenéticos*

La farmacogenética estudia la influencia de la herencia sobre las respuestas a los fármacos; esta influencia se puede establecer sobre mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos. La influencia farmacogenética puede ser de tipo cuantitativo, cuando el efecto es mayor o menor del esperado, o de tipo cualitativo, si el efecto es distinto del esperado.

En cuanto a los mecanismos, se distinguen dos tipos de reacciones:

Alteraciones farmacocinéticas

En su mayor parte se deben a modificaciones genéticas que influyen sobre la capacidad metabolizadora de los individuos (reacciones de tipo A). Para la mayoría de los fármacos, la variabilidad con que se metabolizan en una población determinada sigue una distribución normal, unimodal. Existen, sin embargo, casos de fármacos en los que la distribución de la metabolización es bimodal o trimodal, lo que indica que existen grupos de personas independientes que metabolizan a velocidades netamente diferentes: unos a muy baja y otros a muy alta. Esta diferencia tan acusada se debe a la presencia o la ausencia de una enzima determinada o a la presencia de formas enzimáticas distintas. ⁽¹⁶⁾Casos muy conocidos son:

a) *Acetilación* por parte de la enzima N-acetiltransferasa, cuya distribución es bimodal. La mayor o menor cantidad de enzima en un individuo da

origen a los acetiladores rápidos y lentos; la acetilación rápida se hereda como carácter autosómico dominante, mientras que la lenta es recesiva. Es más fácil que el acetilador lento presente mayor toxicidad por mayor acumulación del fármaco o por causar algún efecto tóxico específico. Esto sucede con la isoniazida, la hidralazina y la procainamida, que en los acetiladores lentos provocan mayor índice de reacciones de tipo lupus o en la neuropatía propia de la isoniazida. Sin embargo, si el metabolito es tóxico, la mayor toxicidad ocurrirá en los acetiladores rápidos, como puede ser el caso de la toxicidad hepática de la isoniazida.

- b) *Hidrólisis* de la succinilcolina producida por la pseudocolinesterasa; esta hidrólisis suele ser tan rápida que la acción paralizante de la succinilcolina sólo dura 3 o 4 min. Hay personas, sin embargo, cuya pseudocolinesterasa tiene muy baja afinidad por el fármaco, por lo que éste no es hidrolizado y provoca una parálisis muscular (incluida la apnea) que se prolonga varias horas.
- c) *Hidroxilación* de fármacos como la fenitoína, la debrisoquina y la fenformina. La alteración consiste en que la enzima posee menor actividad hidroxilante, con el consiguiente aumento de la toxicidad.

Alteraciones farmacodinámicas

Consisten en respuestas tóxicas a fármacos, que suelen ser diferentes de las esperadas (reacciones de tipo B). El tipo de enzima que se encuentra alterado no tiene que ver con el metabolismo del fármaco administrado, sino con algún aspecto de la Biología Celular que resulta alterado por dicho fármaco. ⁽¹⁶⁾

a) Fenómenos relacionados con la biología del hematíe.

Se conocen bien las reacciones tóxicas producidas por ciertos fármacos en enfermos cuyos hematíes muestran déficit en alguna de las tres enzimas siguientes: glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G-6-PD), glutatión-reductasa, y metahemoglobín-reductasa. La G-6-PD cataliza la oxidación de la glucosa-6-fosfato en fosfogluconato, a partir del cual se inicia la vía de las pentosas; merced a ella se genera abundante NADPH, que se comporta como donante importante de electrones en reacciones catalizadas por la glutatión-reductasa; ésta convierte el glutatión oxidado en reducido, el cual a su vez es necesario para impedir la oxidación de varias proteínas del hematíe ⁽¹⁶⁾.

La carencia o una disminución de *G-6-PD* en hematíes impide la producción de NADPH, con lo cual se favorece la acumulación de glutatión oxidado; si en estas condiciones el hematíe es expuesto a fármacos oxidantes, el proceso de oxidación de ciertos grupos químicos no está compensado por el glutatión reducido y aparece la hemólisis.

La deficiencia en *glutatión-reductasa* origina directamente la disminución de glutatión reducido. Este defecto se transmite con carácter autosómico dominante. La deficiencia en *metahemoglobín-reductasa* impide que la metahemoglobina (forma oxidada de la hemoglobina) se reduzca adecuadamente. En este caso, la acción de los fármacos oxidantes y de otros con propiedades metahemoglobinizantes (nitritos y nitratos) origina la acumulación de metahemoglobina, con la consiguiente hipoxemia tisular, ya que la metahemoglobina no se desprende del O₂ adecuadamente en los tejidos. La herencia es de carácter autosómico recesivo.

- b) *Resistencias a los efectos farmacológicos.* Existe una forma de resistencia a los anticoagulantes orales del tipo de la cumarina, por la que se requieren dosis hasta 20 veces mayores que la habitual. Este tipo de resistencia es muy raro y se transmite de forma autosómica dominante. El mecanismo de esta resistencia es desconocido. También existe una forma de resistencia a la vitamina D que se transmite de forma dominante ligada al sexo; origina raquitismo que exige dosis de vitamina D 1.000 veces mayores que las habituales.
- c) *Porfiria.* En algunos pacientes, determinados fármacos inductores, entre los que destacan barbitúricos, pirazonas, sulfamidas, algunos antiepilépticos y cloroquina, pueden desencadenar ataques de porfiria aguda. La porfiria, en sus diversas formas, es una enfermedad hereditaria en la que aparece un incremento en la actividad de la d-ALA-sintetasa, enzima necesaria para sintetizar el ácido d-aminolevulínico. Esta reacción es la limitante en la síntesis de porfirinas, grupos hem y citocromos, entre ellos los citocromos P-450. El hem actúa normalmente de elemento represor sobre la síntesis de d-ALA-sintetasa. En las porfirias existen deficiencias en la síntesis de porfirinas y del hem, lo que origina un estado de desrepresión e incremento de d-ALA-sintetasa.

2.5 Reacciones adversas por fármacos administrados de forma prolongada

Aparecen como consecuencia de una interacción permanente, abundante y mantenida de un fármaco con los órganos diana. En algunos casos se deben a fenómenos adaptativos celulares, por ejemplo, los efectos adversos conocidos con el nombre de farmacodependencia o la discinesia tardía tras la administración prolongada de neurolépticos o las discinesias y otras alteraciones motóricas provocadas por la levodopa.⁽¹⁶⁾

En otros casos, se trata de fenómenos de rebote, como los que ocurren en los diversos cuadros de abstinencia al suspender bruscamente ciertos psicofármacos (opioides, alcohol, etc.), en la hipertensión al interrumpir la administración de ciertos antihipertensivos (clonidina) o en el espasmo coronario al suspender el contacto prolongado con nitratos. Finalmente, existe un conjunto multiforme de reacciones adversas que sólo se observan si la administración es prolongada: nefrotoxicidad crónica por analgésicos antitérmicos, retinopatía pigmentaria por cloroquina, depósitos corneales por amiodarona, etc.

3. Antiinflamatorios No Esteroideos (AINES)

Grupo variado y químicamente heterogéneo de fármacos principalmente antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos que tienen como efecto primario inhibir la síntesis de prostaglandinas, a través de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa.⁽¹⁷⁾

3.1 Orígenes Históricos

Desde la época de la medicina filosófica griega hasta la mitad del siglo XIX, el descubrimiento de agentes medicinales fue catalogado como un arte empírico. En el 1500 a. C. se utilizaban hojas de Arrayán; Hipócrates (460 - 377 a. C.) usó por primera vez corteza de sauce,⁽¹⁸⁾ Celso en el año 30 a. C. describió los signos de la inflamación y también utilizó corteza de sauce para mitigarlos. En 1761 el reverendo Edmund Stone escribió a la Royal Society Británica sus observaciones en pacientes febriles tratados con pociones de corteza de sauce.⁽¹⁹⁾ El ingrediente activo de la corteza del tronco de sauce es un glucósido amargo llamado salicina,⁽¹⁷⁾ aislado por primera vez en forma pura por Leroux en 1829 y quien también describió su efecto antipirético.⁽¹⁹⁾

Por hidrólisis, la salicina libera glucosa y alcohol salicílico que puede ser convertido en ácido salicílico o Salicilato, tanto *in vivo* como por manipulación química.⁽¹⁸⁾ Este ácido resultó más efectivo que la *salicina* del tronco del sauce y adicional a su capacidad de reducir la fiebre, también es antiinflamatorio y analgésico. En 1869 Adolph Wilhelm Hermann Kolbe consiguió sintetizar Salicilato el cual desafortunadamente resultó demasiado corrosivo para la mucosa del estómago.^(18,20)

Entre 1893 y 1897 el químico alemán Felix Hoffmann, de la Compañía Bayer, inició una nueva etapa en la farmacología al convertir el ácido salicílico en ácido acetilsalicílico, al que Heinrich Dreser llamó aspirina.⁽¹⁹⁾ En el Siglo XX, desde la década del 50, surgió el resto de los Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs).

En la década del 70 se inició una etapa fundamental en la comprensión de los AINEs, donde se describieron los roles de las prostaglandinas sobre la fiebre, dolor, contracciones uterinas, circulación sanguínea, secreción y protección gástrica. En 1971, el farmacólogo británico John Robert Vane publicó sus observaciones acerca del efecto inhibitorio que la aspirina y la indometacina ejercían sobre la enzima ciclooxigenasa (COX) y la disminución subsiguiente en la producción de las prostaglandinas, englobándose por años la explicación de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas en el mismo concepto farmacodinámico antiprostaglandínico.

En 1990 Philip Needleman y Weilin Xie en 1991 con nuevas técnicas «*ex vivo*» y utilizando lipopolisacáridos bacterianos, describieron la síntesis «*de novo*» de una proteína COX. Se identificó la COX inducida como una isoforma distinta a la descrita por Vane y codificada por un gen diferente al que llamó COX-2.⁽²¹⁾ Explicándose que las acciones antiinflamatorias surgieran de la inhibición COX-2 (inducible), mientras que los efectos adversos están relacionados con la inhibición de la COX-1.

3.2 Farmacodinámica: *Mecanismo de Acción*

La acción principal de todos los AINEs es la inhibición de la ciclooxigenasa, una enzima que convierte el ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos, los cuales

se transforman en prostaglandinas y en tromboxanos mediadores de la inflamación y factores biológicos locales, no circulantes llamados autacoides, incluyendo los eicosanoides.⁽¹⁹⁾ La inhibición de la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos por los AINEs sería responsable de su actividad terapéutica y de los varios efectos tóxicos de este grupo de fármacos.

Al inhibir a la ciclooxigenasa y la subsecuente síntesis de prostaglandinas, se reduce la liberación de sustancias y mediadores inflamatorios, previniéndose la activación de los nociceptores terminales. De modo que los AINEs alivian el dolor asociado con la inflamación. Los AINEs actuales no pueden inhibir la vía de la lipooxigenasa por lo que continúan formándose leucotrienos y otros mediadores activos, lo que explica la limitación de éstos fármacos para controlar los procesos en los que intervengan numerosos mediadores.

La ciclooxigenasa tiene dos isoformas, la ciclooxigenasa-1 (COX-1); presente en la mayoría de los tejidos que sintetizan prostaglandinas como el riñón, la mucosa del estómago, duodeno y plaquetas; la ciclooxigenasa-2 (COX-2), presente en los tejidos donde se monta una respuesta inflamatoria como el cerebro, pulmón, páncreas, placenta y ovarios⁽²²⁾.

Otros mecanismos de acción sugeridos para los AINEs son:

- **Interferencia con la activación de neutrófilos:** Los AINEs inhiben la capacidad de adherencia de las células sanguíneas blancas, especialmente neutrófilos; con la consecuente inhibición de la quimiotaxis y de la agregación de neutrófilos.⁽²³⁾
- **Estimulación de la vía óxido nítrico-GMPc:** Se ha demostrado que a nivel del nociceptor existe un equilibrio entre el simpático (AMPc) y el parasimpático (GMPc). Cuando un estímulo nocivo provoca la liberación de bradicinina, ésta estimula la liberación de prostaglandina E2 (PGE2) y aminas simpáticas, las cuales provocan aumento del AMPc, rompiendo el equilibrio y apareciendo el dolor. Los AINEs estimulan la liberación de óxido nítrico y determinan un incremento de GMPc, con lo cual se restablece el equilibrio AMPc/GMPc a nivel del nociceptor.

- **Bloqueo de las citocinas:** Los AINEs inhiben indirectamente la liberación de citocinas a través de su acción sobre el factor de necrosis tumoral alfa.
- **Disminución en la expresión de canales iónicos sensibles a ácido (ASICs):** Estudios recientes demuestran la existencia de canales sensibles al pH que emiten señales de dolor a pH ácido. La administración de AINEs reduce el dolor inducido por bajo pH al evitar la acidosis que acompaña a un proceso inflamatorio, además de inhibir directamente a los ASICs. Esta acción analgésica se ejerce en el Sistema Nervioso Central (SNC).

Se piensa que es la inhibición de la COX-2 la que en parte conlleva a la acción antiinflamatoria, analgésica y antipirética de los AINEs. Sin embargo, aquellos que simultáneamente inhiben a la COX-1 tienen la capacidad de causar hemorragias digestivas y úlceras, en especial la aspirina.⁽²⁴⁾ Por lo tanto, se enfatizan las ventajas de inhibidores selectivos para la COX-2.

3.3 Acciones Farmacológicas

Acción Analgésica: Moderada

Los AINEs son eficaces en la reducción del dolor: mialgias, artralgia, odontalgia, dolores viscerales, cefalea, traumatismos y neoplasias. Los AINEs inhiben la síntesis de prostaglandinas en el sistema nervioso central y periférico. *A nivel periférico* bloquean la hipersensibilidad de los nociceptores, pero mantienen al mismo tiempo, el umbral fisiológico de respuesta a los estímulos nociceptivos. *A nivel central*, los AINEs estimulan la liberación de neurotransmisores inhibidores del dolor como la serotonina. Son eficaces en cuadros dolorosos con componente inflamatorio crónico o agudo. Son más antiálgicos que analgésicos en razón que no bloquean las PG ya liberadas. Tienen efecto de dosis techo, lo cual significa que por encima de la dosis máxima no aumenta el efecto analgésico, pero sí los efectos secundarios. La utilización combinada de más de un AINE no tiene efecto aditivo, por lo tanto no se deben asociar, ya que no aumentan el efecto analgésico, pero sí los efectos secundarios. La respuesta individual es variable.

Acción Antitérmica

En los procesos febriles, los AINEs inhiben la síntesis de la PGE₂ y del factor de necrosis tumoral α en el órgano vascular de la lámina terminal del núcleo

preóptico de la región anterior del hipotálamo, regulando el umbral térmico hacia su punto fijo basal. La vuelta de la temperatura al umbral basal en el núcleo preóptico hipotalámico origina una diferencia con la temperatura del resto del cuerpo la cual aún se encuentra elevada, originando la estimulación de las fibras aferentes del sistema nervioso para-simpático y la consecuente vasodilatación de las arteriolas periféricas y pérdida del calor por sudoración a través de la piel, disminuyendo de este modo la temperatura corporal hasta su estado basal normal.

Acción Antiinflamatoria

Los AINEs son más eficaces sobre inflamaciones agudas que crónicas.

- **Inflamación Aguda:** Los AINEs inhiben la síntesis de $PG\ F2\alpha$ y bloquean la secuencia de las señales extracelulares del proceso inflamatorio agudo al interferir con diversas funciones de los neutrófilos: adhesividad, agregación, quimiotaxis, degranulación y generación de radicales de oxígeno.
- **Inflamación Crónica:** El mecanismo antiinflamatorio de los AINEs se produce por la inhibición de la síntesis de prostaglandina $PGF2\alpha$, bloqueo de las fases iniciales de la acción de PMN y bloqueo de directo o indirecto de la acción de los mediadores químicos de la inflamación.

Acción Antiagregante Plaquetaria

Se realiza por el bloqueo de la síntesis de prostaglandina $I2$. Pero existe una gran diferencia de la acción antiagregante plaquetaria entre todos los AINEs.

Acción Uricosúrica

Por inhibición competitiva del transporte de ácido úrico desde la luz de los túbulos renales hasta el intersticio medular renal principalmente los Salicilatos, la sulfipirazona y la fenilbutazona.

3.4 Farmacocinética

En la administración de AINEs, se han observado diferencias farmacocinéticas entre un paciente y otro a la misma dosis ⁽²⁵⁾. Existe también una relación directa entre la dosis administrada y el riesgo de perforación o sangrado en el tracto gastrointestinal superior. ⁽²⁶⁾



Absorción

Los AINEs son ácidos débiles con un pKa menor a 5 y permanecen disociado a un pH 2 unidades por encima de su pKa. Poseen una rápida y buena absorción. No hay cambios en su biodisponibilidad por los alimentos.

La velocidad de absorción de AINEs se reduce con los alimentos, sin embargo aunque el AINE tarda más en absorberse, el total absorbido no disminuye. Por lo tanto se recomienda su administración con alimentos o antiácidos para minimizar el efecto negativo sobre la mucosa gástrica, sobre todo en tratamientos prolongados.

Biotransformación

El metabolismo del AINE es fundamentalmente hepático, a través de mecanismos de fase I y II, principalmente glucuronidación.

Los AINEs se metabolizan por vía hepática, presentando escaso efecto de primer paso. Por lo general, son altamente metabolizados, bien siguiendo la fase I y luego la fase II o bien directamente a la glucuronidación. La mayoría son metabolizados por la familia enzimática del citocromo P450.

Distribución

Los AINEs tienen buena distribución por difusión pasiva, pH-dependiente, y presentan gran liposolubilidad.

Biodisponibilidad

Tienen buena biodisponibilidad y presentan elevada unión a proteínas plasmáticas (98%), excepto el Diclofenaco que 54% y la aspirina que tiene 70%. Como la unión proteica es reversible y extensa, el volumen de distribución es muy pequeño.

Debido a que la unión proteica es saturable, a medida que la dosis aumenta, la concentración plasmática del naproxeno, salicilato, fenilbutazona y posiblemente el Ibuprofeno aumenta de manera no proporcional.

Tiempo de vida media

La vida media de los AINES es muy variable por lo que se los divide en tres grupos⁽²⁷⁾:

1. Vida media corta (<6 h): aspirina, diclofenaco, etodolaco, fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno.
2. Vida media intermedia (entre 6 y 10 h): diflunisal, fenbufen, carprofeno.
3. Vida media larga (>10 h): nabumetona, naproxeno, fenilbutazona, piroxicam y sulindac.

Excreción

La excreción renal es la vía más importante de su eliminación. La mayor parte del AINE es eliminado en forma de metabolitos inactivos. Los AINES, además, presentan en grado variable excreción biliar al presentar efecto de primer paso hepático (resorción por recirculación entero-hepática).

Vías de Administración

La vía de elección para el tratamiento del dolor agudo es la intravenosa dado que permite un rápido comienzo de acción, siendo conveniente una dosis carga que dependerá del fármaco para llegar a la ventana terapéutica rápidamente.

3.5 Clasificación Química de los AINES

3.5.1 Derivados Ácidos

Salicilatos:

Ácido acetilsalicílico (AAS), Ácido salicílico, Acetilsalicilato de lisina, Diflunisal, Sulfazalacina o salicilazo sulfapiridina, Salicilato de sodio, Salicilamida.

La aspirina, en dosis baja, como antiagregante produce inhibición irreversible de la cicloxigenasa plaquetaria por medio de la acetilación. Los salicilatos poseen acción analgésica, antipirética y antiinflamatoria y pueden producir trastornos gastrointestinales y nefritis.

La aspirina y otros salicilatos se absorben bien y rápidamente en estómago y duodeno. La biodisponibilidad es muy elevada y se unen a las proteínas

plasmáticas en un 80-90% (albúmina), 'con lo que se distribuyen en todos los tejidos corporales y líquidos transcelulares. Son transportados activamente al líquido cefalorraquídeo y cruzan fácilmente la barrera placentaria.⁽²⁸⁾

Los salicilatos se metabolizan en el retículo endoplásmico y las mitocondrias del hígado, produciendo ácido salicílico, glucurónido de éter (fenólico) y glucurónido de éster (acilo).

El tratamiento prolongado produce cierto grado de inducción hepática, que tiende a reducir los niveles plasmáticos del fármaco. Se excretan por la orina como ácido salicílico libre (10%), ácido salicílico (75%), glucurónido de éter/éster (10%/5%) o ácido gálico (menos del 1%)⁽²⁹⁾.

La vida media de eliminación de la aspirina es de 15-20 minutos, la del salicilato es de 2-3 horas (en dosis bajas) y de 12 horas a las dosis antiinflamatorias usuales.⁽³⁰⁾

Pirazonas:

Metamizol, Oxifenbutazona, Gamacetofenilbutazona, Pirazinobutazona o feprazona o prenazona, Clofenazona, Bumadizona, Suxibuzona, Azapropazona.

Poseen acción analgésica y antipirética en forma semejante a la aspirina y sus acciones antiinflamatorias son mayores. Este grupo puede producir una mayor incidencia de trastornos hematológicos, leucopenia, agranulocitosis, aplasia medular, y sus efectos adversos GI son menores que los de la aspirina. Son utilizados como antiinflamatorios y antireumáticos.

El metamizol (dipirona) se absorbe bien por vía oral, alcanzando una concentración máxima en 1-1.5 horas. Se hidroliza a 4-metilaminoantipirina y 4-aminoantipirina (ambos activos), y 4-formilaminoantipirina (que es inactivo).

Indoles:

Indometacina (alta afinidad por COX1), *Benzidamina, Sulindac* (puede producir colestasis, se puede usar en enfermos renales), *Acemetacina, Proglumetacina, Talmetacina.*

La indometacina es uno de los AINEs más potentes, pero también más tóxicos. Es útil en ataques agudos de gota, enfermedad de Barther, cierre del ductus permeable, prolongación del parto, aunque en este caso pueden producir cierre

temprano del ductus e hipertensión pulmonar en el recién nacido. La indometacina junto con el piroxicam se une e inhibe preferentemente a COX1, pudiendo producir efectos adversos renales y gastrointestinales con mayor frecuencia.

Se absorbe de manera rápida ($t_{m\acute{a}x} = 2$ horas) y casi completa (90% en 4 horas) por vía oral. Por vía rectal la absorción es igualmente rápida, pero la concentración máxima alcanzada es inferior. Se distribuye por todo el organismo y en el líquido sinovial alcanza concentraciones similares a las del plasma sanguíneo en 5 horas. Se une a las proteínas plasmáticas en un 90%.

Se metaboliza por O-desmetilación (50%), N-desacilación y conjugación con ácido glucurónico (10%). El 10-20% se elimina sin metabolizar por secreción tubular activa, secreción que puede ser inhibida por probenecid. Su vida media es variable (1-6 horas).

Fenamatos o Arilantranílicos:

Ácido mefenámico, Flufenámico, Niflúmico, Flufenamato de aluminio, Talniflumato, Floctafenina, Glafenina, Meclofenamato, Ácido tolfenámico, Ácido meclofenámico, Tolfenámico.

Los fenamatos *in vitro* además de la COX pueden inhibir prostaglandinas formadas. Son más antiinflamatorios que analgésicos y antipiréticos.

Se alcanzan concentraciones máximas plasmáticas en 0.5-2 horas después de ingerir una dosis de meclofenamato, y en 2-4 horas después de ingerir ácido mefenámico. Ambos poseen vidas medias similares (2-4 horas). El ácido mefenámico es metabolizado en el hígado por el complejo CYP2C9.

La mitad de la dosis de ácido mefenámico se excreta por orina, principalmente en forma de metabolito 3-hidroximetilo conjugado o como metabolito 3-carboxilo y sus conjugados. El 20% del producto es expulsado por las heces, sobre todo como metabolito 3-carboxilo no conjugado.

Oxicams:

Piroxicam (afinidad *in vitro* alta por COX1), *Tenoxicam*, *Sudoxicam*, *Isoxicam*, *Meloxicam* (Inhibición selectiva COX2).

El efecto antiinflamatorio es semejante al de las pirazolonas, efecto analgésico menor que la aspirina, la única ventaja: su larga vida media que permite una sola toma diaria.

Tras administrar por vía oral los oxicams, como el piroxicam, y el tenoxicam se absorben completamente, alcanzando una concentración máxima plasmática en 2-4 horas.⁽³¹⁾ Los antiácidos y alimentos no modifican la rapidez ni la magnitud de su absorción. Sufre una importante recirculación enterohepática, lo que le da una semivida prolongada (50 horas aproximadamente, aunque varía mucho de persona a persona). Se unen de manera extensa a las proteínas plasmáticas (99%).

Derivados Del Ácido Acético

- **Arilacéticos o Fenilacéticos:** *Diclofenaco sódico, Diclofenaco potásico, Aceclofenaco, Ácido metiazinico, Fenclofenaco* (se acumula en médula ósea, puede producir toxicidad medular), *Fentiazaco*.

Este grupo es semejante en sus acciones a las pirazolonas, los agentes pueden producir toxicidad renal, hematológica y reacciones de hipersensibilidad.

- **Pirrolacético:** *Ketorolaco* (emparentado con índoles y propiónicos), *Tolmetina* (puede producir hipersensibilidad grave).

El ketorolaco es uno de los analgésicos más potentes recientemente introducido en el mercado, aprobado para uso en analgesia postoperatoria o por traumas. Se han comunicado casos de insuficiencia renal aguda en pacientes que recibieron este agente por vía i.m. para analgesia postoperatoria y también severos casos de hemorragias digestivas.⁽²⁶⁾

- **Piranoacético:** *Etodolaco* (inhibición >COX2 que COX1).

- **Otros:** *Clometacina*.

Derivados del Ácido Propiónico:

Ibuprofeno, Ketoprofeno, Naproxeno (útil en dismenorrea y odontalgias), *Indoprofeno, Procetofeno, Fenbufen, Piroprofeno, Suprofen, Flurbiprofeno, Fenilpropionato de lisina, Fenoprofeno, Ácido tiaprofénico*.

Los derivados del ácido propiónico poseen efectos analgésicos similares a la aspirina, aunque sus efectos antiinflamatorios y antipiréticos son inferiores.

Todos se absorben de forma bastante completa por vía oral. Los alimentos reducen la velocidad de absorción, pero no la cantidad absorbida. La absorción por vía rectal es lenta e irregular. Se unen a la albúmina en un 99%.

Difunden bien y pasan al líquido sinovial, donde alcanzan concentraciones del 50-70% con respecto a las del plasma sanguíneo. Atraviesan la placenta y alcanzan concentraciones muy bajas en la leche materna (naproxeno: 1%). Su metabolismo es intenso y variado, de forma que la excreción renal activa es mínima (<1%). Entre los procesos metabolizadores destacan la hidroxilación, la desmetilación y la conjugación (principalmente con ácido glucurónico). Las semividas de eliminación oscilan entre 2 y 4 horas, excepto para el flurbiprofeno (5.5 horas) y el naproxeno (13-14 horas).

Derivados del ácido nicotínico: *Clonixinato de lisina, Isonixina.*

Derivados de Ácidos Heterocíclicos: *Oxaprozin*

Derivados de las Benzoxazocinas: *Nefopam*

3.5.2 Derivados no Ácidos

Paraminofenoles:

Acetaminofeno o paracetamol, Proparacetamol, Fenazopiridina.

El paracetamol es predominantemente antipirético, aparentemente inhibiría más selectivamente la ciclooxigenasa de área preóptica del hipotálamo, también posee acciones analgésicas. Puede producir menos irritación gástrica, debido a su escasa unión a proteínas plasmáticas. En dosis altas puede producir trastornos hepáticos severos.

Se absorben de manera rápida y casi completa a través del tubo digestivo, teniendo una entre 75-90%. La velocidad de absorción depende fundamentalmente de la velocidad de vaciamiento gástrico, alcanzando una concentración máxima plasmática en 30-90 minutos. Se absorbe bien por vía rectal, aunque más lentamente que en el tubo digestivo alto. Su fijación a proteínas plasmáticas es variable. El 95% del fármaco es conjugado con ácido glucurónico (60%) o sulfúrico (35%). Su vida media es de 2-2.5 horas, aunque es mayor en recién nacidos y en pacientes con insuficiencia hepática ⁽²⁵⁾.

Derivados de la Naftilalcanonas: *Nabumetona* (inhibe más COX2 que COX1). Es una prodroga de origen básico, un metabolito activo con acciones analgésicas, antipiréticas antiinflamatorias.

Derivados de la Sulfoanilidas: *Nimesulida* (tiene inhibición mayor COX2 que COX1 y menores efectos adversos GI)

La nimesulida se absorbe de forma rápida y casi completa por vía oral, por vía rectal su biodisponibilidad es de 70%. Se fija a las proteínas plasmáticas en un 99%. Sufre intensa metabolización, principalmente a 4-hidroxi-nimesulida, eliminándose por orina en un 70% y heces en un 20%. Su vida media está entre 1.5-5 horas.

Inhibidores de la COX-2:

Celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, etoricoxib.

Después de ingeridos los inhibidores selectivos de la COX-2, como el celecoxib o el rofecoxib se absorben con facilidad y se liga casi en su totalidad a proteínas plasmáticas (97,4%) y una amplia distribución tisular.⁽³²⁾ Su metabolismo se lleva a cabo por las reductasas citosólicas del hígado, fundamentalmente P450 2C9. Gran parte del fármaco es excretado por orina en forma de metabolitos, y el 14% es excretado por heces, sin cambios. Su vida media es de unas 11-17 horas.

Se han notificado casos de interacciones con medicamentos metabolizados por la misma enzima del citocromo P450, incluyendo rifampicina, metotrexato y warfarina.⁽³³⁾

3.6 Interacciones

Todos los antiinflamatorios no esteroideos presentan interacciones cuando se combinan con ciertos medicamentos al mismo tiempo. Estas interacciones hacen que la concentración en el plasma sanguíneo de los AINEs sea mayor de la deseada con la dosis administrada, o bien puede hacer que la concentración plasmática del otro medicamento aumente o disminuya anormalmente. El alcohol consumido con el licor puede potenciar los efectos secundarios sobre el hígado o el estómago cuando se combina con el paracetamol o con la aspirina respectivamente.⁽³⁴⁾

3.7 Uso Clínico

El alivio de los síntomas asociados a la inflamación se logra tratando el dolor, el cual tiende a ser la principal y más notable molestia del paciente, y reduciendo en lo posible la cantidad de tejido dañado durante el proceso inflamatorio. El reducir la inflamación con antiinflamatorios no esteroideos a menudo trae mejoría clínica por períodos de tiempo importantes.

Los glucocorticoides también tienen efectos antiinflamatorios y, cuando se presentaron al mercado por primera vez, fueron considerados como el medicamento utópico para el tratamiento de la artritis inflamatoria. Lamentablemente, su uso se ve limitado a la toxicidad asociada con el uso prolongado de corticosteroides. Por ello, los AINE han asumido un papel importante en el tratamiento a largo plazo de la artritis. ⁽³⁵⁾

3.8 Indicaciones

Los antiinflamatorios no esteroideos se indican en la medicina humana para el alivio sintomático de procesos crónicos o agudos caracterizados por dolor e inflamación, entre ellos ⁽³⁴⁾:

- Enfermedades reumatológicas: Artritis reumatoide, Osteoartritis.
- Atrofias inflamatorias: La indometacina a dosis de 25-50 mg c/8h suele ser la más efectiva aunque resulta altamente tóxica, por lo que otros AINEs pueden dar alivio efectivo a estas inflamaciones crónicas⁽³⁶⁾: Espondilitis anquilosante, Artritis psoriásica, Síndrome de Reiter.
- Gota en estados agudos, con la excepción de tolmetina que resulta ineficaz en la gota.⁽³⁵⁾
- Dolor menstrual: ibuprofeno, ketoprofeno, ácido mefenámico y naproxeno son los más recetados.⁽³⁶⁾
- Dolores de cabeza y migrañas, dolor postquirúrgico, dolor de cáncer metastásico de hueso, dolor leve y moderado por inflamación o lesiones como torceduras y esguinces, fiebre, ileo paralítico, cólico nefrítico

También se indican en neonatología para recién nacidos con ductus arterioso persistente al cabo de 24 horas. En ginecología se indican AINEs como el

naproxeno o el ácido mefenámico en las dosis usuales para reducir la pérdida de sangre en mujeres con metrorragia, aún aquellas con un dispositivo intrauterino.⁽³⁶⁾ En odontología, los AINEs se indican con frecuencia para el alivio del dolor leve o moderado de origen dental y posterior a intervenciones dentales.⁽³⁷⁾

3.9 RAMS

El amplio uso de los antiinflamatorios no esteroideos significa un incremento en la prevalencia de los efectos adversos de estos medicamentos, que por lo general son muy seguros. Los efectos más frecuentes se relacionan con el sistema gastrointestinal y los riñones. Estos efectos son dependientes de la dosis administrada y, en muchos casos, lo suficientemente severos en ciertos grupos en la población, para poner en riesgo sus vidas. Se estima que entre un 10 y 20% de los pacientes que toman AINEs presentan indigestión y se estima que los efectos adversos causados por la administración de AINEs conllevan a más de 100 mil hospitalizaciones y unas 16 mil muertes cada año en los Estados Unidos.⁽³⁸⁾

3.9.1 Gastrointestinales

El efecto adverso más frecuente asociado con el uso de AINEs se relaciona con la irritación directa o indirecta del tracto gastrointestinal. La mayoría de las veces es leve y no da síntomas, pero pueden ser muy graves.⁽³⁹⁾ Las prostaglandinas juegan un rol importante en la protección de la mucosa gástrica, pues limitan la secreción ácida gástrica y estimulan la formación de mucus. Los AINEs además de producir lesión local con retrodifusión ácida a la mucosa, reducen el flujo sanguíneo de la mucosa, favoreciendo la lesión y afectan el funcionamiento de los neutrófilos induciendo la liberación de factores tisulares destructores. La seguridad de los AINEs depende de varios factores como: la concentración sanguínea alcanzada, el tiempo que el antiinflamatorio permanece en la mucosa gástrica y edad de los pacientes.

Los efectos secundarios gastrointestinales más frecuentes son: esofagitis, úlceras (siendo sus complicaciones más frecuentes hemorragia y perforación), gastroduodenitis, lesiones tóxicas, indigestión y diarrea.

3.9.2 Cardiovascular y renales

Al inhibir la COX1 se reduce la producción intrarrenal de prostaglandinas vasodilatadoras (prostaglandina E2 y prostaglandina I2), reduciendo el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular conllevando a la retención de sal y agua.⁽²¹⁾ Los AINEs suprimen la liberación de renina, y la cascada de activación formada por renina-angiotensina y aldosterona se interrumpe. Sin embargo la hipertensión se puede agravar por la mayor conversión extrarrenal de angiotensina I en angiotensina II y la liberación de aldosterona.⁽⁴⁰⁾ Igualmente, los AINEs contrarrestan el efecto hipotensor de diuréticos, betabloqueantes, IECA o fármacos como el prazosín o la hidralacina porque parte de su acción hipotensora la ejercen estas sustancias a través de la liberación de prostaglandina renales. Estas alteraciones se relacionan también con la hiperpotasemia que desencadenan estos fármacos pudiendo llegar a ser muy grave: la disminución de la secreción de aldosterona conlleva una menor secreción de potasio y, con ello, menor intercambio con el sodio que tiende a retenerse; de aquí se deriva también esa acción hipertensora de los antiinflamatorios no esteroideos.⁽³⁰⁾ La indometacina es uno de los AINEs más relacionado con el efecto hiperpotasémico.

Al margen de los efectos hidroelectrolíticos, la inhibición de las prostaglandinas renales puede también tener como consecuencia lesiones orgánicas en el riñón, especialmente si se combinan con otros agentes nefrotóxicos: nefritis intersticial o necrosis papilar, que pueden desembocar en síndrome nefrótico o insuficiencia renal aguda.⁽⁴¹⁾

La nefritis intersticial es más frecuente en mujeres y ancianos, y se debe a una reacción de hipersensibilidad que aumenta la permeabilidad vascular renal con la consiguiente proteinuria. En combinación con fenacetina, aspirina y/o paracetamol, por al menos 3 años, los AINE pueden causar nefropatía analgésica. Este trastorno es frecuente en pacientes que toman AINEs para el alivio de dolores musculares, artritis o cefaleas crónicas.⁽³⁶⁾

3.9.3 Sistema Nervioso Central

Los AINE pueden causar, especialmente en niños, síntomas del sistema nervioso central como irritabilidad, cefaleas, mareos, acúfenos y somnolencia.⁽⁴²⁾ Con el ibuprofeno se puede observar disfunción cognitiva, irritabilidad y pérdida de memoria. El ibuprofeno puede causar una meningitis aséptica en pacientes con lupus eritematoso sistémico.⁽⁴²⁾

3.9.4 Pleuropulmonar

Ciertos individuos manifiestan intolerancia a los AINE en la forma de broncoespasmo, rinitis con secreción nasal hialina profusa, urticaria generalizada, asma bronquial, edema laríngea, hipotensión y choque. Aunque es raro en niños, el síndrome puede ocurrir hasta en un 25% de pacientes de edad media con asma o pólipos nasales, aún con dosis bajas de aspirina u otros AINEs.⁽¹⁹⁾

3.9.5 Hepáticos

Coincidiendo con el uso sin prescripción médica, la incidencia de hepatotoxicidad por paracetamol está en aumento. En los Estados Unidos y en el Reino Unido, la toxicidad por paracetamol es la principal causa de insuficiencia hepática aguda, la mitad de los casos por administración accidental de una sobredosis.⁽⁴³⁾ La hepatotoxicidad por ácido acetilsalicílico es dosis-dependiente.

3.9.6 Efectos hematológicos

Pueden causar disminución de la agregación plaquetaria, sólo el AAS inhibe en forma irreversible a la ciclooxigenasa, por lo que la prolongación de tiempo de sangría es considerable, los otros AINEs tienen efectos reversibles. Este efecto puede ser beneficioso en el postoperatorio, sobre todo en los que pueden inducir tromboembolismos e isquemia miocárdica con concentraciones aumentadas de tromboxano A₂ (TXA₂). El efecto sobre el sangrado intraoperatorio es controvertido, a altas dosis interfiere con la síntesis de protrombina.

Además pueden producir agranulocitosis, neutropenia y anemia siendo mayor su frecuencia en niños o con el uso de metamizol. ⁽⁴²⁾

3.9.7 Otros efectos

Reacciones de tipo urticaria, edema angioneurótico, hipotensión, shock, síncope, las reacciones de tipo alérgico no son cruzadas entre los diferentes tipos de AINEs.

Los AINEs, con la excepción del paracetamol, no son recomendados durante el embarazo, en particular durante el tercer trimestre. Aunque no son teratógenos directos, pueden causar cierre prematuro del ductus arterioso y ciertos trastornos renales.

3.10 Contraindicaciones

- Ancianos: Los AINE deben administrarse con cautela a los ancianos por riesgo de efectos adversos graves y muerte.
- Alergia: están contraindicados si el paciente refiere antecedentes de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico o a cualquier otro AINE, en crisis asmáticas, angioedema, urticaria o rinitis provocadas por el ácido acetilsalicílico o cualquier otro AINE.
- Embarazo y lactancia: Durante el embarazo puede producir malformaciones fetales, como por ejemplo el cierre prematuro del ductus arteriosus fetal.
Alteraciones de la función renal: debe reducirse la dosis al mínimo posible y controlar la función renal
- Alteraciones de la función cardíaca: Todos los AINEs están contraindicados en la insuficiencia cardíaca grave. Los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 están contraindicados en la enfermedad cardíaca isquémica, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad arterial periférica y la insuficiencia cardíaca congestiva grave o moderada. ⁽³⁹⁾
- Alteraciones de la función hepática: Algunos AINEs, como el paracetamol tienen una elevada tendencia a las complicaciones hepáticas en casos de sobredosis, asociación con alcoholismo, interacción con otros fármacos. ⁽³⁹⁾

- Antecedentes de patología gástrica: Los AINEs no selectivos están contraindicados en los pacientes con úlcera péptica previa o activa, así como los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 en aquellos con úlcera péptica activa.

4. CONSIDERACIONES ESPECIALES SOBRE EL USO DE AINES

4.1 Metabolismo

El metabolismo humano se ve modificado en distintos puntos por la acción de todos o algunos de los AINEs.

- **Metabolismo glucídico**: aumentan el consumo de glucosa y la producción de lactato; además inhiben las deshidrogenasas y la 6-fosfofructoquinasa de la glicólisis y la vía de las pentosas, reducen la producción de ATP mitocondrial y AMPc. Interfieren además en la actividad de diversas reacciones anabólicas relacionadas con la síntesis de glicosaminoglicanos, glicoproteínas y colágeno del tejido conjuntivo ⁽⁴⁴⁾.
- **Equilibrio ácido-base**: los salicilatos estimulan directamente el centro respiratorio a concentraciones elevadas, favoreciendo la alcalosis respiratoria.

4.2 Enfermedad de Alzheimer

Algunos estudios parecen justificar la utilización de los AINEs en el Alzheimer. Una de las teorías de la patogenia de la enfermedad de Alzheimer propone que una serie de eventos conllevan a la acumulación extracelular de amiloide, principalmente la proteína estructural de la membrana plasmática neuronal llamada APP (*amyloid precursor protein*), la cual empieza a ser degradada por una vía metabólica alternativa produciendo fragmentos de beta-amiloide, insolubles y neurotóxicos, primero alterando el funcionamiento y finalmente produciendo la muerte celular. Esto parece estar mediado por mecanismos de estrés oxidativo y mediadores proinflamatorios. ^(45,46) En los estudios de dichos mecanismos inflamatorios, también se ha informado que las prostaglandinas liberadas durante la reacción inflamatoria, causan rápidos cambios degenerativos, fundamentalmente la prostaglandina A1. Se ha sugerido que las prostaglandinas inducen elevación del péptido beta-amiloide que conduce a la acumulación de

proteínas anormales, las cuales contribuyen a la degeneración y muerte neuronal. Además, la COX-2 se expresa en altas concentraciones en las células degenerativas del cerebro, y se ha sugerido que los AINE selectivos de la COX-2 pueden disminuir su excesiva expresión a este nivel, dando como resultado un tratamiento profiláctico más apropiado, en especial en los años que preceden la aparición del cuadro clínico de la enfermedad. ⁽¹⁸⁾

4.3 Cáncer

Otro mecanismo de acción en el cual pueden usarse los AINEs es como quimiopreventivos, ya que diversos estudios han mostrado que la COX-2 y la prostaglandina-E se expresan en la angiogénesis tumoral y de células neoplásicas y en la neovascularización dependiente de VEGF. La expresión de COX-2 se encuentra elevada hasta en el 90% de los casos de cáncer de colon esporádico y hasta en el 40% de los adenomas colónicos y sin elevación en el epitelio del colon normal.

La aspirina y otros AINEs administrados en forma regular parecen estar asociados a una disminución en el riesgo del cáncer de colon. ⁽⁴⁷⁾ La aspirina previene el riesgo de cáncer de colon metastásico y la aparición de adenomas intestinales en pacientes con cáncer colorrectal previo. ⁽⁴⁸⁾ La aspirina a bajas dosis, unas 16 o más dosis de 325 mg cada mes por al menos 1 año pueden reducir el riesgo de cáncer de colon letal en un 40-50%. ⁽³⁶⁾ El mecanismo preciso por el cual se logra esta disminución se desconoce, aunque puede estar relacionado con la inhibición de la ciclooxigenasa, pues en la mayoría de los tumores epiteliales, incluyendo el cáncer de colon, expresan altos niveles de COX-2. Se ha postulado que podría ser a través de la inducción de apoptosis, disminución de angiogénesis o ambas.

Un estudio reciente demostró el efecto protector del celecoxib en pacientes con poliposis familiar adenomatosa, ⁽⁴⁹⁾ cuyo riesgo de cáncer de colon es de casi el 100%. Se ha demostrado que el sulindac induce la apoptosis e inhibe el crecimiento tumoral *in vivo* en pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello ⁽⁵⁰⁾ y reduce el número de pólipos en el colon y recto.

4.4 Trombogénesis

La aspirina inhibe a la COX-1 en las plaquetas previniendo la formación de tromboxano A₂ el cual induce la agregación plaquetaria.⁽⁵¹⁾ Por lo tanto, la aspirina a dosis bajas reduce el riesgo de síndromes coronarios en pacientes que ya hayan tenido previos infartos. Por su parte, los inhibidores selectivos de la COX-2 no inhiben al tromboxano A₂, y dicha consecuencia podría más bien incrementar el riesgo de trombosis. El tromboxano A₂ no solamente estimula la agregación plaquetaria sino también es un vasoconstrictor potente. Sus efectos pueden ser antagonizados por la prostaciclina, una prostaglandina vasodilatadora y la inhibición de la agregación plaquetaria. La prostaciclina es producida en gran parte por la COX-2, en tejidos vasculares y probablemente por eso los vasos se ven afectados con el uso de inhibidores selectivos. La inhibición de la COX-2 sin la inhibición de la COX-1 puede mantener la síntesis del tromboxano A₂ con su efecto vasoconstrictivo e inhibir la producción de la prostaciclina como vasodilatador y de esa manera inclinar el efecto hacia la vasoconstricción y la trombosis. Lo cierto es que la síntesis de prostaciclina es reducido por los inhibidores selectivos de la COX-2 dando como resultado una mayor producción de tromboxano A₂ que es un protrombótico.

B. DEFINICIONES OPERACIONALES

1. Variable independiente

- Antiinflamatorio no Esteroideos (X_1)

2. Variable dependiente

- Reacciones Adversas Medicamentosas (Y_1)

3. Operacionalización de variables

Variable Independiente	Definición Conceptual	Definición Operacional	Indicador	Nivel de Medición	Unidad de Medida	Índice
Antiinflamatorio no Esteroideos (AINEs).	Grupo variado y químicamente heterogéneo de fármacos principalmente antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos.	Grupo variado y químicamente heterogéneo de fármacos que va a producir una RAM en pacientes del departamento de cirugía-Hospital Regional de Loreto que recibieron AINEs.	Porcentaje de AINEs administrados según: dosis diaria, vía de administración.	De razón o proporción.	Porcentaje (%).	Índice de prescripción medicamentosa.

Variable Dependiente	Definición Conceptual	Definición Operacional	Indicador	Nivel de Medición	Unidad de Medida	Índice
Reacciones Adversas al Medicamento.	Reacción nociva, indeseable, que se presenta con las dosis normalmente utilizadas en el hombre, para tratamiento, profilaxis o diagnóstico de una enfermedad.	Reacción nociva, indeseable causada por AINEs en pacientes hospitalizados en el Servicio de Cirugía del Hospital Regional de Loreto.	<ul style="list-style-type: none"> - Rash cutáneo - Disnea - Epigastralgia - Pirosis - Dispepsia - Nauseas - Vómito - Somnolencia - Deposición con sangre - Diarrea - Mareos - Cefalea - Confusión mental - Infarto miocardio agudo - Oliguria - Tiempo de coagulación. - Tiempo de protrombina. - Tiempo de sangría 	De razón o proporción.	Porcentaje (%).	Índice observacional de RAMs encontrados.

C. HIPOTESIS

Los pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto-2010, que recibieron AINEs presentan Reacciones Adversas al Medicamento.

CAPITULO III

A. MÉTODO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

1. Tipo de Investigación:

- ✓ **De acuerdo al fin que persigue:** Aplicada porque se caracteriza en la aplicación de los conocimientos teóricos a determinadas RAMs en pacientes hospitalizados en el servicio de Cirugía y a su vez busca conocer para hacer, actuar y corregir a futuro la terapéutica.
- ✓ **De acuerdo al tipo de estudio epidemiológico:** Transversal porque estudia la presencia de un evento en la población en un período de tiempo muy corto.

2. Diseño de Investigación: Estudio observacional, descriptivo- Explicativa

- ✓ **Observacional:** Porque no hay intervención por parte del investigador, y este se limita a medir las variables que define en el estudio.
- ✓ **Descriptivo:** Porque se limitará a describir las RAMs como se manifiestan en el paciente, en el momento de la Investigación.
- ✓ **Explicativa:** Porque está orientada a dar conocer las características de las RAMs en los pacientes hospitalizados en el servicio de Cirugía del Hospital Regional de Loreto.

B. POBLACIÓN Y MUESTRA

1. Población

La Población del presente estudio de investigación estuvo constituida por pacientes Hospitalizados en el servicio de Cirugía, durante los meses de Agosto-Octubre 2010 del Hospital Regional de Loreto “Felipe Arriola Iglesias”, que suman un total de 327.

2. Muestra

a) Para determinar el tamaño de muestra, se utilizó la fórmula para una sola población con proporciones:

$$n = \frac{Z^2 P Q}{E^2}$$

Sí $N/n > 0.10$; entonces

$$n_0 = \frac{n}{1 + \frac{n}{N}}$$

Donde:

N : Tamaño de la población (327 ingresantes)

Z : Punto crítico bajo la curva normal con un nivel de confianza dado (0.95) = 1.96

E : Error absoluto o precisión de la estimación de la proporción debido al muestreo. (0.05)

P : Proporción de pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto que presentaron RAMs a los AINEs. (0.5).

Q : Proporción de pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto que no presentaron RAMs a los AINEs.

Reemplazando se tiene:

$$n = \frac{1.96^2 \cdot 0.5 \cdot (0.5)}{0.05^2} = 384.13$$

$$\frac{327}{384} = 0.8515625 > 0.10$$

$$n_0 = \frac{384}{1 + \frac{384}{327}} = 176.60759 \cong 177$$

Lo que nos permite obtener un tamaño de muestra de 177 pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto "Felipe Arriola Iglesias"-2010.

b) **Selección Muestral:** La selección de la muestra se realizó mediante el muestreo no-probabilístico por conveniencia, seleccionando a los pacientes según criterios establecidos.

c) **Criterios de inclusión:**

- ✓ Pacientes de ambos sexos, hospitalizados en el servicio de Cirugía del Hospital Regional de Loreto -2010 que recibieron AINEs durante su estancia Hospitalaria.
- ✓ Pacientes mayores de 18 años hospitalizados en el servicio de Cirugía del Hospital Regional de Loreto -2010.
- ✓ Pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía en cuya historia clínica se evidencie los siguientes datos: Análisis documental, dosis administrada a lo largo de la estancia hospitalaria, diagnóstico que presenta el paciente.

d) **Criterios de exclusión:**

- ✓ Pacientes hospitalizados en el servicio de Cirugía del Hospital Regional de Loreto -2010 que presentan cuadros clínicos psiquiátricos.

C. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

1. Técnica

En el presente estudio se utilizó la técnica de registro de cotejo de información, a través de la historia clínica, para obtener la información requerida sobre las variables en estudio.

2. Instrumentos

- ✓ Reportes clínicos y Notificaciones.
- ✓ Formato de reporte de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos modificada para fines de Investigación (**Anexo B**).
- ✓ Formato de reporte de sospecha de RAM de ESSALUD (**Anexo C**).
- ✓ Algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una RAM de la DIGEMID (**Anexo D**).

D. PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- ✓ Se solicitó autorización del Director del Hospital Regional de Loreto “Felipe Arriola Iglesias”, para poder acceder al área de hospitalización del servicio de cirugía.
- ✓ Se coordinó con el Jefe del Servicio de Cirugía-hospitalización para que nos brinde la autorización respectiva para la revisión de las historias clínicas de los pacientes hospitalizados.
- ✓ Se procedió a revisar las historias clínicas para obtener los datos del paciente: diagnóstico, AINEs administrados (dosis diaria, vía y tiempo de administración), exámenes serológicos (tiempo de coagulación, protrombina y sangría).
- ✓ Con los datos obtenidos se procedió a visitar al paciente, el cual fue evaluado conjuntamente con el médico de turno, descartando de esa manera toda sospecha de RAM.
- ✓ Se documentó con fichas de Notificación e información clínica complementaria en caso de sospecha.
- ✓ Se revisó en fuentes bibliográficas especializadas de los medicamentos sospechosos de las RAM reportadas.
- ✓ Se evaluó la causalidad de las RAM en los pacientes hospitalizados.
- ✓ Se procesó la información.
- ✓ Se evaluó los resultados.

E. ANÁLISIS DE DATOS

En el presente estudio se utilizó para el procesamiento de los datos y para el análisis estadístico los programas de Microsoft Excel 2010 y el SPSS versión 18 para Windows. Asimismo para los resultados, se utilizó también tablas de frecuencia, cuadros y gráficos, medidas descriptivas como la media aritmética, porcentajes y proporciones.

F. LIMITACIONES

Se señalan las siguientes:

- ✓ Carencia de estudios sobre reacciones adversas medicamentosas a AINEs en los diferentes servicios de hospitalización del Hospital Regional de Loreto “Felipe Arriola Iglesias”.
- ✓ Algunos pacientes no contaban con las pruebas de coagulación respectiva.
- ✓ Pacientes hospitalizados que no terminan con su tratamiento terapéutico correspondiente por falta de recursos económicos.

G. PROTECCIÓN DE LOS DERECHOS HUMANOS

Entre los principios básicos aceptados generalmente en nuestra tradición cultural, tres son particularmente apropiados a la ética de esta investigación que incluyen sujetos humanos: los principios de respeto a las personas, beneficencia y justicia. Informe de Belmont del 18 de abril de 1979; (**Anexo E**).

RD N° 354-99-DG-DIGEMID: Aprueba el Sistema Peruano de Farmacovigilancia, que incluye objetivos, estrategias, estructura y organización, métodos de evaluación de RAM, supervisión y monitoreo, recursos, etapas y la hoja de notificación para el reporte de sospecha de reacciones adversas a medicamentos por los profesionales de la salud.

La participación en el estudio fue a través de las historias clínicas y con la presencia del paciente, respetando sus decisiones a ser sometidas a un estudio aplicado, transversal, no experimental, por tal motivo la salud de las personas no se verá afectada y se guardará la confidencialidad de la información que se obtenga a través de los instrumentos utilizados, aplicando los principios éticos, destruyendo posteriormente la información, previa utilización de los datos únicamente para los fines de estudio.

CAPITULO IV

A. RESULTADOS

Tabla N° 1. Edad y sexo de pacientes hospitalizados que recibieron AINEs en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto (Junio-Diciembre 2010).

Edad	Sexo				Pacientes	%
	M	%	F	%		
De 18 a 30	40	22,6	16	9,0	56	31,6
De 31 a 40	20	11,3	14	7,9	34	19,2
De 41 a 50	12	6,8	10	5,6	22	12,4
De 51 a 60	19	10,7	10	5,6	29	16,4
De 61 a 70	7	4,0	10	5,6	17	9,6
> de 70	13	7,3	6	3,4	19	10,7
Total	111	62,7	66	37,1	177	100,0

$\bar{x} \pm$ de 43.65 \pm 18.74

Fuente: Fichas de reporte de RAMS

De la tabla N°1 se observa, que la edad prevalente tanto para varones como mujeres estuvo comprendido entre los 18 y 30 años de edad, siendo el sexo masculino de mayor frecuencia.

Tabla N° 2. Peso de pacientes hospitalizados que recibieron AINEs en el servicio de cirugía del hospital Regional de Loreto (Junio-Diciembre 2010).

Peso (kg.)	Sexo		Pacientes	%
	M	F		
De 30 a 40	1	0	1	0,6
De 41 a 50	10	7	17	9,6
De 51 a 60	34	31	65	36,7
De 61 a 70	38	19	57	32,2
De 71 a 80	27	7	34	19,2
> de 81	1	2	3	1,7
Total			177	100,0

$\bar{x} \pm$ DE 62.31 \pm 8.72

De la tabla N° 2 se observa, que los pacientes hospitalizados que recibieron AINEs en el servicio de cirugía del hospital Regional de Loreto se encuentran en un intervalo de 51 a 60 kilos de peso.

Tabla N° 3. Aines administrados a pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto (Junio-Diciembre 2010).

AINEs	Pacientes	%*
Metamizol	108	61,0
Ketorolaco	58	32,8
Paracetamol	25	14,1
Clonixinato de Lisina	24	13,6
Diclofenaco	18	10,2
Naproxeno	17	9,6
Ibuprofeno	15	8,5
Ketoprofeno	6	3,4
Meloxicam	4	2,3
Acido Acetilsalicilico	2	1,1
Piroxicam	1	0,6

*El porcentaje es en base 177 pacientes del estudio.

En la tabla N° 3 se aprecia, que el aine de mayor prescripción en los pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía del hospital Regional de Loreto fue el Metamizol con 61,0%, siendo el piroxicam el Aine de menor prescripción.

Tabla N° 4. Prescripción de Aines según dosis y vía de administración a pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía del hospital Regional de Loreto (Junio-Diciembre 2010).

AINEs	Dosis (mg/d)	Vía de Administración			Total
		EV %	IM %	VO %	
Metamizol	4500	100,0	0,0	0,0	108
Ketorolaco	180	100,0	0,0	0,0	58
Paracetamol	1500	0,0	0,0	100,0	25
Clonixinato de Lisina	600	83,3	0,0	16,7	24
Diclofenaco	225	0,0	100,0	0,0	18
Naproxeno	1650	0,0	0,0	100,0	17
Ibuprofeno	1200	0,0	0,0	100,0	15
Ketoprofeno	300	66,7	0,0	33,3	6
Meloxicam	15	0,0	0,0	100,0	4
Acido Acetilsalicilico	81	0,0	0,0	100,0	2
Piroxicam	20	0,0	0,0	100,0	1

*El porcentaje es en base a la cantidad de AINEs prescritos a los pacientes del estudio.

En la tabla N°4 se aprecia, que la mayoría de los Aines fueron administrados por vía oral, siendo el Metamizol de mayor dosis diaria prescrita por vía endovenosa a los pacientes hospitalizados del servicio de cirugía del hospital Regional de Loreto.

Tabla N° 5. Frecuencia de RAMs según Aine administrado y vía de administración a pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto (Junio-Diciembre 2010).

AINEs	RAMS	Vía de Administración				% Total
		Enteral		Parenteral		
		N	%	N	%	
METAMIZOL	Mareos	0	0.0	6	5.6	5.6
	Epigastralgia	0	0.0	4	3.7	3.7
	Vómito	0	0.0	4	3.7	3.7
	Cefalea	0	0.0	4	3.7	3.7
	Dispepsia	0	0.0	3	2.8	2.8
	Nauseas	0	0.0	3	2.8	2.8
	Rash cutáneo	0	0.0	2	1.9	1.9
	Pirosis	0	0.0	1	0.9	0.9
	Somnolencia	0	0.0	1	0.9	0.9
	Diarrea	0	0.0	1	0.9	0.9
	Oliguria	0	0.0	1	0.9	0.9
	Otros	0	0.0	1	0.9	0.9
KETOROLACO	Nauseas	0	0.0	9	15.5	15.5
	Pirosis	0	0.0	7	12.1	12.1
	Dispepsia	0	0.0	6	10.3	10.3
	Epigastralgia	1	1.7	4	6.9	8.6
	Mareos	0	0.0	5	8.6	8.6
	Vómito	0	0.0	4	6.9	6.9
	Cefalea	0	0.0	3	5.2	5.2
	Otros	0	0.0	3	5.2	5.1
	Rash cutáneo	0	0.0	2	3.4	3.4
	Disnea	0	0.0	1	1.7	1.7
	Diarrea	0	0.0	1	1.7	1.7
	IBUPROFENO	Dispepsia	2	13.3	0	0.0
Epigastralgia		1	6.7	0	0.0	6.7
Nauseas		1	6.7	0	0.0	6.7
Mareos		1	6.7	0	0.0	6.7
Cefalea		1	6.7	0	0.0	6.7

**El porcentaje es en base a la cantidad de AINEs prescritos a los pacientes del estudio.*

En la tabla N°5 se observa al metamizol, ketorolaco e ibuprofeno reportaron casos de RAMs, siendo de mayor frecuencia los mareos para el caso del Metamizol, seguido de nauseas por parte del Ketorolaco, cuyas vías de administración fue la parenteral y dispepsia con relación al Ibuprofeno por vía enteral.

Tabla N° 6. Pruebas de coagulación en pacientes administrados con AINES en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto (Junio-Diciembre 2010).

AINEs	Pruebas de coagulación						Total
	Tiempos prolongados						
	Coagulación (min.)		Protrombina (seg.)		Sangría (min.)		
	N	%	N	%	N	%	
Ketorolaco	2 (10 min)	3.4	0	0.0	1 (6min.)	1.7	58
Paracetamol	0	0.0	1 (18 seg.)	4.0	0	0.0	25
Acido Acetilsalicílico	0	0.0	0	0.0	1 (6 min)	50.0	2

Valores normales-Laboratorio/Hospital Regional de Loreto

Coagulación: 3-5 minutos

Protrombina: 10-14 segundos

Sangría. 1-3 minutos

En la tabla N°6 se aprecia que el ketorolaco, paracetamol y el acido acetilsalicílico presentaron casos de RAM en relación a la prolongación de los tiempos en los exámenes de laboratorio referente a las pruebas de coagulación.

Tabla N° 7. Reporte de sospecha de RAMs en pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto según edad y sexo (Junio-Diciembre 2010).

Edad	Sexo		Pacientes		%	
	M	%	F	%		
De 18 a 30	9	21,4	4	9,5	13	31,0
De 31 a 40	1	2,4	5	11,9	6	14,3
De 41 a 50	4	9,5	2	4,8	6	14,3
De 51 a 60	6	14,3	1	2,4	7	16,7
De 61 a 70	0	0,0	5	11,9	5	11,9
> de 70	4	9,5	1	2,4	5	11,9
Total	24	57,1	18	42,9	42	100,0%

De la tabla N°7 se observa, que la edad prevalente de los pacientes que experimentaron alguna reacción adversa a los medicamentos AINES estuvo comprendido entre los 18 y 30 años de edad con 31,0 %, siendo el sexo masculino el de mayor frecuencia con 57,1 %.

Tabla N° 8. Reporte de sospecha de RAMs en pacientes hospitalizados del servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto según patología (Junio-Diciembre 2010).

Patología	Pacientes	%
Apendicitis aguda	9	21,4
Fracturas (tibia, dedo, maléolo, peroné, fémur, policontusa)	7	16,7
TEC moderado	6	14,3
Hernias (núcleo pulposo, inguinal)	4	9,5
Colecistitis calculosa crónica	4	9,5
Heridas (pie, clavícula)	2	4,8
Abscesos (apendicular, hepático)	2	4,8
Prostatitis	1	2,4
Litiasis vesicular múltiple	1	2,4
Desprendimiento de labio superior por mordedura	1	2,4
Traumatismo cervical	1	2,4
Endoftalmitis	1	2,4
Peritonitis	1	2,4
Aborto séptico	1	2,4
Pie diabético	1	2,4
Total	42	100,0

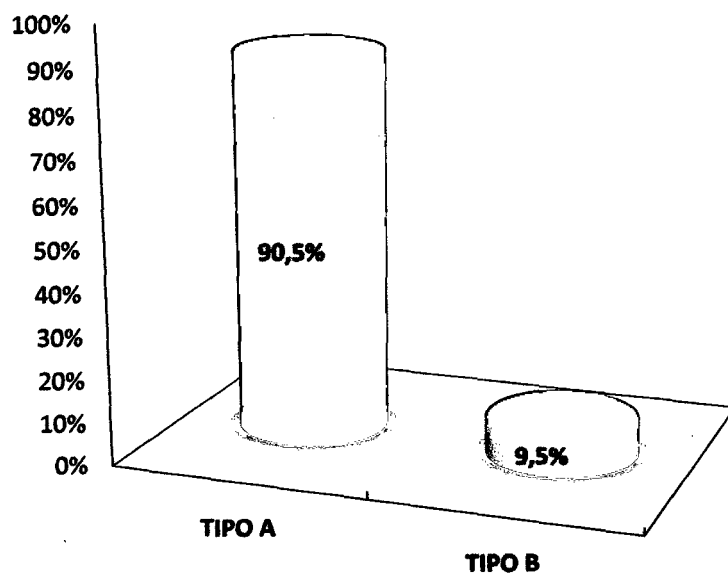
En la tabla N°8 se observa, que la patología más frecuente en los pacientes hospitalizados que reportaron RAM a Aines en el servicio de cirugía, fue apendicitis aguda con 21,4%; seguidamente de fracturas con 16,7%; TEC moderado con 14,3%; hernias y colecistitis calculosa crónica con 9,5% respectivamente.

Tabla N° 9. Reporte de sospecha de RAMs en pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto según clasificación OMS (Junio-Diciembre 2010).

Clasificación	Órganos y sistemas afectados (según OMS)	Cantidad RAM	% RAM
600	Trastorno del sistema GI	28	66,7
0410	Trastorno del SNC	8	19,0
0100	Trastorno de la piel	4	9,5
700	Trastorno del sistema hepático y biliar	2	4,8
Total		42	100,0

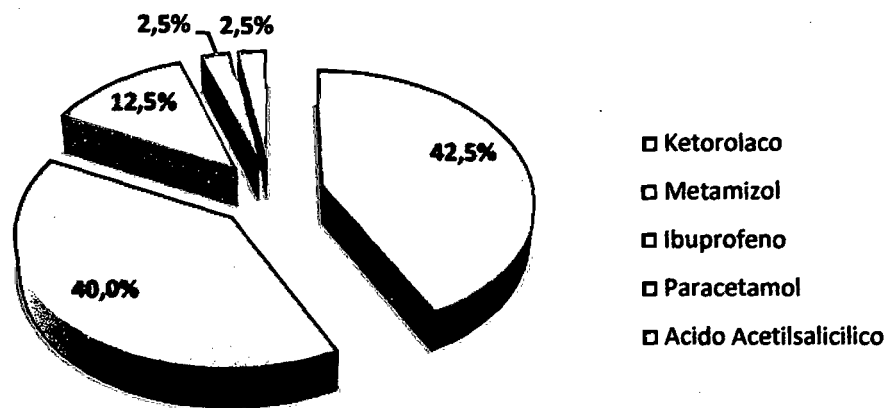
En la tabla N°9 se aprecia la clasificación de reacciones adversas según OMS, siendo el Trastorno del sistema GI, la reacción más frecuente con 66,7 % a causa de AINEs, reportadas en los pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto.

Gráfico N° 1. Reporte de sospecha de RAMs en pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto según el tipo de reacción (Junio-Diciembre 2010).



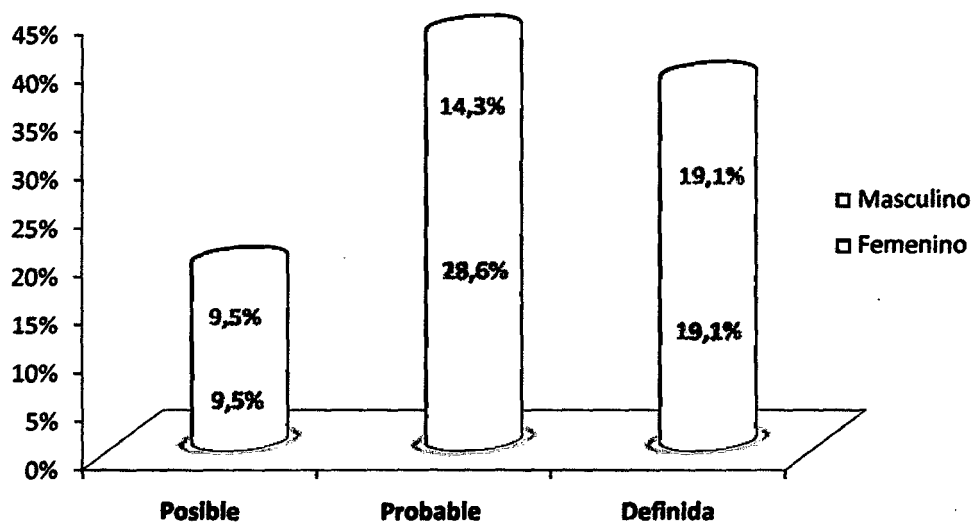
En el gráfico N° 1, se aprecia 38 casos de reacciones adversas reportadas en los pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto que son de tipo A con un 90,5%.

Gráfico N° 2. Distribución en porcentaje de Aines que causaron RAM en pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto (Junio-Diciembre 2010).



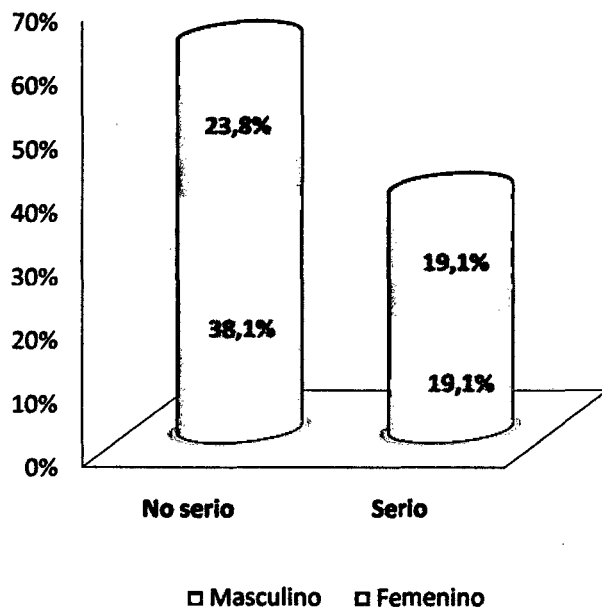
En el gráfico N°2, se observa que el Aine que reporto más casos de RAM en los pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto fue Ketorolaco con 42,5%.

Gráfico N° 3. Valoración de causalidad de las reacciones adversas medicamentosas en pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto (Junio-Diciembre 2010).



En el gráfico N°3, se aprecia que el 42,9% de las reacciones adversas medicamentosas reportadas fueron casos probables.

Gráfico N° 4. Gravedad de las reacciones adversas medicamentosas en pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto (Junio-Diciembre 2010).



En el gráfico N°4 se observa, que el 61,9% de los casos reportados fueron RAM no serias, donde predominó el sexo masculino.

Tabla N° 10. Tratamiento y gravedad de las RAMs en pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto (Junio-Diciembre 2010).

Tratamiento de la RAM	Gravedad de la RAMS				Total	
	No serio	%	Serio	%	Pacientes	%
Sin tratamiento	21	80,8	2	12,5	23	54,8
Con Tratamiento	4	15,4	5	31,3	9	21,4
Suspensión Medicamento sospechoso	1	3,8	9	56,3	10	23,8
Total	26	100,0	16	100,0	42	100,0

En la tabla N° 10 se aprecia, que el 80,8% de las RAM no serias no tuvieron tratamiento, el 56,3% de las RAM serias se suspendió la administración del medicamento sospechoso, mientras que el 31,3% recibieron tratamiento.

Tabla N° 11. Prevalencia de RAMs en pacientes Hospitalizados en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto (Junio-Diciembre 2010).

TIPO DE RAMs	Pacientes	*Porcentaje
Nauseas	13	7.3
Mareos	12	6.8
Dispepsia	11	6.2
Epigastralgia	10	5.6
Vómito	8	4.5
Pirosis	8	4.5
Cefalea	8	4.5
Rash cutáneo	4	2.3
Otros	4	2.3
Diarrea	2	1.1
Tiempo de coagulación prolongado	2	1.1
Tiempo de sangría prolongado	2	1.1
Tiempo de protrombina prolongado	1	0.6
Disnea	1	0.6
Somnolencia	1	0.6
Oliguria	1	0.6
Deposición con sangre	0	0.0
Confusión mental	0	0.0
Infarto miocardio agudo	0	0.0

*El porcentaje es en base 177 pacientes del estudio

En la tabla N° 11 se aprecia, que la RAM que más prevalece en los pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto fueron las nauseas.

B. DISCUSIÓN

Se dice que las reacciones adversas producidas por medicamentos son tan antiguas como la misma historia y es lógico que así sea, si se tiene en cuenta que cualquier producto con actividad farmacológica potencial puede actuar como un remedio pero también como un veneno. Sin embargo los resultados descritos en la bibliografía presentan una gran variabilidad debido principalmente a las diferencias en los escenarios de estudio, los métodos utilizados y los conceptos de RAMs.

Los resultados obtenidos determinan una edad media de los pacientes de 43.65 años \pm 18.74 años de desviación típica. La mayor frecuencia 62.7% fueron de sexo masculino, menor que la del trabajo de Nonato (63 años)⁽⁵²⁾ y mayor al de Machado y Moncada (36 años)⁽¹³⁾.

Saavedra encuentra que la mayoría de los casos de RAM se presentaron en mujeres con 41 casos (85.4%) y 7 (14.6%) correspondieron a hombres, en relación a la clasificación de sospechas de RAM según grupos etarios, en los adultos (19 - 64 años) se registraron la mayor cantidad de sospechas con 31 individuos y adulto mayor (\geq 65 años) en segundo lugar con 11 individuos⁽⁵³⁾.

Oscanoa J. encuentra en 500 pacientes hospitalizados en el servicio de geriatría durante los meses junio a octubre de 2002 y enero de 2003 que la prevalencia de prescripción de al menos un medicamento inapropiado al ingreso, durante la hospitalización y al alta fue 12.4 %, 3.4 % y 2.1 %, respectivamente⁽⁵⁴⁾.

Lara H. et al. Determinó que la aparición de reacciones adversas a medicamentos en los Servicios de Terapia es considerable. Los AINEs aportaron, en segundo lugar, el mayor porcentaje de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (23.8%). Predominando los pacientes de 60 años y más (47.6 %) y del sexo femenino (71.4 %)⁽⁵⁵⁾.

En este estudio se eligieron adultos a fin de evitar interferencias por las RAAs (Reacciones Adversas a los Alimentos) frecuentes en niños⁽⁵⁶⁾.

En relación al tipo de AINE prescrito, el 61.0%, 32.8% y 14.1% fueron para metamizol, ketorolaco y paracetamol respectivamente. Karin graos et al,

encuentran en un estudio de 91 historias clínicas, que el Ketorolaco y paracetamol fueron los analgésicos más recetados ⁽⁵⁷⁾.

Barceló J. J. et al, no encontró ninguno de los efectos adversos descritos en la literatura por AINES tópicos, como son los efectos secundarios sistémicos (irritación gastrointestinal), depresión respiratoria en asmáticos, etc. o reacciones alérgicas [...] Algún paciente presentó quemazón y escozor relacionados con la aplicación del colirio de ketorolaco ⁽⁵⁸⁾.

Machado et al, encuentran en 91 pacientes estudiados que el 62.6 % que presentaron RAM fueron mujeres, edad promedio 36.3 ± 22.4 años. Los AINES reciben un 17.6 %, por debajo de los antibióticos (24.2%). Las RAMs más frecuentes fueron urticaria alérgica (31.9%), gastritis agudas (6.6%). De igual manera, otros estudios tuvieron un resultado similar en cuanto a la ocurrencia de RAM de tipo A con mayor frecuencia que las de tipo B ⁽¹³⁾.

Castillo E. determinó en un estudio comparativo que el diclofenaco prolongó más el tiempo de sangrado que el ibuprofeno, siendo el promedio de diferencia de 10 segundos o 1.72 % entre ambos grupos ⁽⁵⁹⁾.

En relación a las pruebas de coagulación, se encontraron que el ácido acetilsalicílico mantuvo el tiempo de sangría prolongado en 50.0%, el paracetamol prolongó el tiempo de protrombina en 4.0%, en tanto que el ketorolaco mantuvo alterado el tiempo de sangría en 1.7%, de manera similar con la bibliografía descrita en el Formulario Nacional de Medicamentos Esenciales. MINSA-Perú ⁽⁶⁰⁾.

Alfonso O. et al, analizó un total de 827 notificaciones de sospechas de RAM, en un estudio desde el 2003 al 2007, las reacciones adversas más frecuentes fueron los trastornos gastrointestinales, reacciones en piel, etc. Predominaron las reacciones moderadas, probables y frecuentes ⁽⁶¹⁾. En nuestro estudio en cambio, encontramos que las náuseas, mareos, dispepsia y epigastralgia fueron las más frecuentes, tanto que el 19.0% de los casos fueron posibles, 42.9% probables y el 38.2% fueron definidas. En cuanto a la gravedad el 61.9% fueron RAM no serias y el 38.2% RAM serias.

En estudios realizados por Hohl CM y Colt HG encuentran que ciertas investigaciones han utilizado diferentes métodos para identificar los medicamentos que se relacionan con EAM y RAM que llevan a ingresos hospitalarios, y han encontrado que los AINES, diuréticos, hipoglucemiantes, cardiovasculares y psicofármacos son los más frecuentemente implicados ^(62,63); resultados similares a lo observado en el presente estudio.

Chutka DS et al, determina que los AINES diferentes al ASA son uno de los grupos farmacológicos de mayor prescripción en la población de ancianos debido a la alta prevalencia de enfermedades crónicas y degenerativas, que producen dolor, como la osteoartritis y la artritis reumatoidea ⁽⁶⁴⁾.

Nuestros datos muestran un mayor porcentaje de hombres y de jóvenes adultos entre las reacciones adversas recogidas. La razón que podría explicar esta asociación sería que los hombres y jóvenes adultos acuden con mayor frecuencia a los servicios sanitarios.

La vía de administración predominante fue la parenteral, característica en pacientes hospitalizados. Se corroboró que el uso de los AINEs estuvo relacionado con la alteración en los resultados de las pruebas de coagulación.

En este estudio se establece la asociación entre el ibuprofeno (por vía oral) con dispepsia, como aparece en la mayoría de la literatura consultada; esta asociación puede evidenciar el mayor riesgo que implica utilizar este AINE por vía oral en pacientes hospitalizados.

Finalmente es posible que algunos síntomas y signos no se consideren RAM por parte de los médicos, razón por la cual no se incluyeran estos pacientes debido a la metodología de detección y recolección de los casos, lo cual no se han podido cuantificar. Puede haber ocurrido también un sesgo de memoria debido a que los pacientes al ser interrogados no recordaran el consumo de algunos fármacos y su relación no se pudiera establecer o tomaran sustancias que ellos no consideran como fármacos.

C. CONCLUSIONES

- La edad de los pacientes hospitalizados estuvo comprendido entre los 18 a 30 años, (62,7%) varones; (37,1%) mujeres. El peso promedio estuvo entre 51 a 60 Kg, mayor en varones.
- Los AINEs que tuvieron mayor prescripción en pacientes hospitalizados del servicio de cirugía fueron el metamizol con 61.0%, seguidamente ketorolaco con 32.8% y finalmente paracetamol con 14.1%.
- La dosificación máxima de AINES en pacientes hospitalizados fueron: metamizol hasta 4500 mg/d (61,0%), naproxeno 1650 mg/d (9,6%), paracetamol hasta 1500mg/d (14,1%).
- El 15,5% de los pacientes hospitalizados manifestó náuseas, (12,1%) pirosis cuando se administró ketorolaco, dispepsia (13.3%) con ibuprofeno.
- El tiempo de sangría se incrementa en el 50% de los pacientes que recibieron tratamiento con ácido acetilsalicílico, tiempo de protrombina (4%) con respecto al paracetamol, tiempo de coagulación (3,4%) en relación al ketorolaco.
- Referente a las reacciones adversas medicamentosas según criterio de causalidad en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto -2010, el 42.9% de las RAMs son probables, y el 61,9% no serias.

D. RECOMENDACIONES

- Realizar investigaciones sobre Reacciones Adversas a AINEs en otros servicios del Hospital Regional de Loreto “Felipe Arriola Iglesias”.
- Implementar sistemas de Farmacovigilancia y motivar a los profesionales de la salud de los diferentes centros hospitalarios para que notifiquen frecuentemente RAM.
- Racionalizar el uso de AINEs en nuestro país, y así mismo continuar trabajando para transformar la Farmacovigilancia en una búsqueda “activa” de potenciales efectos adversos, para lograr una adecuada valoración beneficio- riesgo de los fármacos que disponemos en el mercado peruano.

E. BIBLIOGRAFÍA

- Álvarez PP. Reacciones adversas a medicamentos (RAM) y farmacovigilancia: I método algorítmico. Bol Inst Nac Salud. (Lima) 1986; 7(1-4): 32-39.
- Anonymous. News in Brief: Flu study faces shake-up over industry funding. Nature 2007; 446(7135): 481.
- Centro Nacional de Farmacovigilancia e Información de Medicamentos [base de datos en Internet]; [actualizada en enero 2010; acceso 25/05/10]. En: http://www.digemid.minsa.gob.pe/daum/cenafim/unid_farma.htm.
- Chan M, Nicklason F, Vial J. Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly. Intern Med J. 2001; 31:199-205.
- CIES-MINSA. Cuentas Nacionales en salud. Perú: 1995-2005. Lima 2008.
- Clay KD, Hanson JS, Pope SD, Rissmiller RW, Purdum PP, Banks PM. Brief communication: severe hepatotoxicity of telithromycin: three case reports and literature review. Ann Intern Med. 2006; 144(6): 415-20.
- Consejo de Europa. Documento de consenso de la reunión de expertos sobre la seguridad de los medicamentos. La Haya. 2002. En URL: http://www.coe.int/t/e/social_cohesion/soc-sp/public-health/pharma-and-medicine/ConsensusDocument-MedSaf-Coe-WHO-SpanishVersion.asp
- European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends restricted use and strengthened warnings for Ketek. London: EMEA; 2007. EMEA/129901/2007. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/12990107en.pdf>
- Food and Drug Administration. FDA announces discontinued marketing of GI drug, Zelnorm, for safety reasons. FDA News. P07-55; 2007. Disponible en: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01597.html>
- Food and Drug Administration. New safety information on Ketek. Rockville: FDA Consumer magazine; 2006. Disponible en: http://www.fda.gov/fdac/departs/2006/506_upd.html#ketek

- Food and Drug Administration. Special warnings concerning tamiflu. Patient information sheet. Rockville: FDA; 2006. Disponible en: http://www.fda.gov/Cder/Drug/InfoSheets/patient/oseltamivir_phosphatePIS.
- Forster A, Heather C, Menard A, Dupuis N, Chernish R, Chandok N, et al. Adverse events among medical patients after discharge from hospital. *CMAJ*. 2004; 170:345-9.
- Guemes M, Sanz E, Garcia M. Adverse reactions and other drug-related problems in an emergency service department. *Rev. Esp. Salud Pública*. 2002; 73:511-8.
- Honigman B, Lee J, Rothschild J, Light P, Pulling R, Bates D. Using computerized data to identify adverse drug events in outpatients. *J Am Med Inform Assoc*. 2001; 8:254-66.
- Macia Martinez MA. Calidad de la información en las notificaciones espontáneas de reacciones adversas al Sistema Español de Farmacovigilancia. En: III Jornadas de Farmacovigilancia. Libro de Resúmenes. Toledo 2002; 41.
- Medina M, Puche E, Luna J. Factores asociados con la presentación de reacciones adversas a medicamentos en pacientes que acuden al servicio de urgencia de un hospital general: estudio de casos y controles. *Aten. Primaria*. 2000; 26:42-4.
- Ministerio de Salud Dirección General de Medicamentos, Insumos y drogas. Reunión Técnica Nacional de Evaluación Año 2007 y Fortalecimiento de las Direcciones Regionales de Medicamentos, Insumos y Drogas de la DISA y DIRESA Sistema Peruano de Farmacovigilancia.
- Ministerios de Sanidad y consumo. Plan de Calidad para el SNS. En: [http://www.msc.es/organizacion/sns/plan calidad SNS/](http://www.msc.es/organizacion/sns/plan%20calidad%20SNS/)
- Olivier P, Boulbes O, Tubery M, Carles P, Montastruc J, Lapeyre M. Preventability of adverse effects in a medical emergency service. *Therapy* 2001; 56:275-8.
- Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della Vedova C, Bernabei R et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc* 2002; 50(12)1962-1968.

- Patel P, Zed P. Drug-related visits to emergency department: how big is the problem? *Pharmacotherapy*. 2002; 22:915-23.
- Pedros C, Cereza G, García-Doladé N. Análisis de las notificaciones espontáneas de asociaciones fármaco-reacción desconocidas o poco conocidas .En: III Jornadas de Farmacovigilancia. Libro de Resúmenes. Toledo 2002; 39.
- Peyriere H. et al. Adverse drug events associated with hospital admission. *Ann Pharmacother* 2003; 37(1): 5-11.
- Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scout A, Walley T, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18.820 patients. *BMJ* 2004; 329:15-19.
- Pouyanne P, Haramburu F, Imbs J, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ* 2000; 320:1036.
- Puche Cañas E, Luna del Castillo J.D. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes que acudieron a un hospital general: un meta-análisis de resultados. *An. Med. Interna (Madrid)* v.24 n.12 Madrid dic. 2007.
- Ruedy J, Ogilvie R. Adverse events: past and future. *CMAJ*. 2004; 171:10.
- Schneeweiss S, Hasford J, Göttler M, Hoffman A, Riethling A, Avorn J. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002; 58:285-91.
- Vincent C, Neale G, Woloshynowych M. Adverse events in British hospitals: preliminary retrospective record review. *BMJ* 2001; 322:517-9.
- Winterstein A, Sauer B, Hepler C, Poole C. Preventable drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother*. 2002; 36:1238-48.

F. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Díaz I. Caracterización de las sospechas de reacciones adversas medicamentosas detectadas en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Enrique Cabrera. [Trabajo para optar por el título de diplomada en Farmacoepidemiología]. Centro para el desarrollo de la Farmacoepidemiología. Ciudad Habana; 2004.
2. Pérez Hernández B. Reacciones adversas medicamentosas y adicción de otras sustancias. En: Morón - Levy N, ed. Farmacología General. Ed. La Habana: ECIMED, 2002:124-137.
3. Chao A. Caracterización de los eventos adversos temporalmente asociados a la vacunación. Cuba 2003-2005. [Trabajo para optar por el título de especialista de primer grado en Farmacología]. Hospital Universitario Calixto García. Ciudad Habana; 2007.
4. Planas ME, Sánchez S. Analgésicos no opioides. Dolor 2000;15:193-8.
5. Brooks P, Day R. Non esteroidal anti-inflammatory drugs differences and similarities. N Engl J Med 2002; 324:1717-1726.
6. Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 2000- 2008. Arch Intern Med. 2009; 167(16): 1752-59.
7. Reacciones adversas una epidemia silenciosa Sociedad Gallega de Alergia. Reacciones Adversas Medicamentosas relacionadas con Anti-Inflamatorios No Esteroides. 2000 [acceso el 20/07/2010]. Disponible en: <http://sgaic.org/wordpress/?p=113>
8. Bolte Marholz C. Reacciones adversas a medicamentos en dermatología / Drug adverse effects in dermatology LILACS; 2008 [acceso el 18/06/2010]. Disponible en: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=340208&indexSearch=ID>
9. Wiholm B, Olsson S, Moore N, Waller P. Spontaneous reporting System Outside the US. Pharmacoepidemiology. 2000; Third Edition:175-190.
10. Gredilla E, Gimeno M, Longarela A, Arco J, Quevedo M, Barranco P. Sospecha de reacción adversa tipo alérgico a los AINEs en una neuralgia por herpes zóster agudo en territorio del trigémin. Rev. Soc. Esp. Dolor 7: 258-262, 2000.

11. Navarro-Calderón E, Navarro, Muelas J, Escoms V, Rodríguez R, Salazar A. Importancia de la búsqueda activa en la detección de reacciones adversas medicamentosas. *Seguim Farmacoter* 2004; 2(1): 24-28.
12. Canto Díez G. Aines diagnóstico y tratamiento de intolerancia. 2005 [Acceso 20/05/10], Disponible en: <http://www.alergovirtual.org.ar/ponencias/02/aines/introdu.htm>.
13. Machado Alba J, Moncada Escobar J. Reacciones Adversas Medicamentosas en pacientes que Consultan A Dos Servicios de Urgencias en Colombia. *Rev. Salud Pública*. 8(2): 2006. Colombia, pp. 200-208.
14. Ocampo J, Chacón J, Gómez J, Curcio C, Tamayo F. Reacciones y eventos adversos por medicamentos en ancianos que consultan un servicio de urgencias. *Revista Colombia Médica*, Vol. 39, No. 2, Apr-Jun. 2008, pp. 135-146.
15. Vázquez Cortés S, Vázquez Fuertes L, Rodríguez Álvarez M, Reig Rincón de Arellano I, Martínez Cócera C. Tolerancia a celecoxib y meloxicam en pacientes con intolerancia a analgésicos no esteroideos. *An. Med. Interna (Madrid)* [revista en Internet]. 2008, [Acceso 11/06/10] ; 25(4): 163-167. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/scielo>.
16. Flórez J, Armijo J, Mediavilla A. Reacciones adversas a los medicamentos, *Farmacología humana*, Cuarta edición, Masson. (2004). pp 155-164.
17. James S, Dawson A, Moreno M, Taylor P. Lo esencial en farmacología. Publicado por Elsevier España, 2005; pág 55-56.
18. McMurry J. *Química Orgánica (en español)*. Publicado por Cengage Learning Editores, 2005.
19. Hardman G, Limbird L, Goodman G. *Analgésicos-antipiréticos, antiinflamatorios y fármacos que se utilizan en el tratamiento de la gota*, Goodman & Gilman, las bases farmacológicas de la terapéutica, undécima edición Colombia, D. F.: Ed. McGraw-Hill Interamericana. 2007.
20. Reacción de Kolbe-Schmitt: Markovic Z, Engelbrecht JP, Markovic S. (2002). Theoretical Study of the Kolbe-Schmitt Reaction Mechanism. *Z. Naturforsch.* 57 (9-10): 812-818.
21. Goozner M. *The \$800 Million Pill (en inglés)*. Publicado por University of California Press, 2004; pág 224.
22. Castells Molina M, Castells S, Hernández Pérez M. *Farmacología en enfermería*. Publicado por Elsevier España, 2007; Capítulo 14.

23. Pérez Ruiz A, López Mantecón A, Grau León I. Antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Consideraciones para su uso estomatológico. Rev. Cubana Estomatol 29 (2) (2002).
24. Clive P, Morley S, Walker M, Hoffman B. Farmacología integrada. Publicado por Elsevier España, 2005.
25. Florez J, Armijo J, Mediavilla A. Farmacología humana. Publicado por Elsevier España, 2004; pág 375-376.
26. Carol D, Lloyd G. Rehabilitación reumatológica. Publicado por Elsevier España, 2000; pág 25.
27. Kenneth L, Melmon F, Morrelli S, Carruthers C, Melmon and Morrelli's Clinical Pharmacology Publicado por McGraw-Hill Professional, 2000.
28. Bataller Sifre R, Balaguer Martínez J. Intoxicaciones por AINEs, metil-xantinas, fármacos cardiovasculares, Toxicología Clínica. Universidad de Valencia; (2004). pp 140.
29. Muriel Villoria C. Farmacología de los analgésicos no opiáceos, Dolor crónico. Arán. pp 167.
30. Flórez J, Armijo J, Mediavilla A. Fármacos analgésicos, antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos, Farmacología humana, Cuarta, Masson. (2004). pp 383 y 387.
31. Olkkola K, Brunetto A, Mattila M. Pharmacokinetics of oxicam nonsteroidal anti-inflammatory agents. Clin Pharmacokinet 26 (2): 107-120. (2008).
32. Luján M, López Martínez E, Guajardo R, Castañeda J, et al. Farmacología de los COXIB. Especificidad vs selectividad. Rev Med Hosp Gen Mex 64 (Supl 1): 13-15. (2001)
33. Lastair A, Wood J. The Coxibs, Selective Inhibitors of Cyclooxygenase-2. N Engl J Med 345. (2001).
34. Piola J. Salicilato, Guía práctica para el monitoreo de fármacos y drogas de abuso. Universidad Nacional del Litoral. (2003) pp. 51.
35. Katzung Bertram G. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, Nonopioid Analgesics, & Drugs Used in Gout, Basic & Clinical Pharmacology, 9, McGraw-Hill. (2007).
36. McPhee S, Maxine A, Papadakis M, Tierney L. Current Medical Diagnosis and Treatment 2008. Publicado por McGraw-Hill Medical; edición 47.

37. Echeverría García J. American Dental Association. Terapeutica dental. Publicado por Elsevier España, 2003; pág 94-95.
38. Green G. Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2. Clin Cornerstone. 2001;3 (5):50-60.
39. Prithvi Raj. Tratamiento practico del dolor: Elsevier España, 2001 3ª edición [actualizada el 05 de Mayo de 2010], [acceso: 12/05/2010] Disponible en: http://books.google.es/books?id=hyiXITSW934C&pg=PA295&lpg=PA295&dq=AINE+contraindicaciones&source=bl&ots=Pz27TpmYqW&sig=wvruGPmDEEqBff2KVKmACFEsI&hl=es&sa=X&oi=book_result&resnum=8&ct=result#PPA295,M1].
40. Valsecia M, Malgor L. Farmacología de los eicosanoides. Prostaglandinas y productos relacionados. [acceso: 21/05/2010] Disponible en [http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen4/cap6_prostag.pdf].
41. Albornoz J. Efecto Secundario de los AINES. Revisión. Revista de la Sociedad Médico Quirúrgica del Hospital de Emergencia Pérez de León [revista en Internet], 2007 [acceso: 12/04/2010]; 28(1):48-54. Disponible en [<http://www.geocities.com/jcalbornoz/aines.html>].
42. Behrman R, Kliegman R, Jenson N. Tratado de Pediatría. Publicado por Elsevier España, 2004; pág 797.
43. Medscape Medical News. Acetaminophen: Most common cause of acute liver failure in US; 2004 .[acceso:21/04/2010] Disponible en: <http://www.medscape.com/medscapetoday%7CMedscape>.
44. Medscape Medical News. Acetaminophen: Most common cause of acute liver failure in US; 2004 .[acceso:21/04/2010] Disponible en: <http://www.medscape.com/medscapetoday%7CMedscape>.
45. Tiraboschi P, Hansen L, Thal L. The Importance Of Neuritic Plaques And Tangles To The Development And Evolution Of AD. Neurology 62 (11):2004.
46. Ohnishi S, Takano K. Amyloid Fibrils From The Viewpoint Of Protein Folding. Cell. Mol. Life Sci. 61 (5): 511–24. 2004.
47. Ruy Pérez T, Octavio Rivero O, Tanimoto O. El ejercicio de la medicina en la segunda mitad del siglo XX. Publicado por Siglo XXI, 2005; pág. 31.
48. Baynes J, Dominiczak M. Bioquímica médica. Publicado por Elsevier España, 2005; pág 608.

49. Steinbach G, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med.* 2000 Jun 29;342(26):1946-52.
50. Scheper M, Nikitakis N, Chaisuparat S, Sulindac J. Induces Apoptosis and Inhibits Tumor Growth in vivo in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Neoplasia.* 2007 March; 9(3): 192–199.
51. Arzamendia D, Freixaa X, Puiga M, Herasa M. Mecanismo de acción de los fármacos antitrombóticos. *Rev. Esp. Cardiol* 2006; 6: 2 - 10.
52. Nonato Ramírez L. Uso de Medicamentos Objeto de Farmacovigilancia y Las Reacciones Adversas Medicamentosas en Pacientes del Hospital Essalud Iquitos. [Tesis para optar el grado de Doctor en ciencias: Salud colectiva]. Perú. 2010.
53. Saavedra N. Monitorización de reacciones adversas y aplicación de farmacovigilancia en farmacia comunitaria. Universidad de Chile. Facultad de ciencias químicas y farmacéuticas. Departamento de ciencias y tecnología farmacéuticas. [acceso el 21/02/2011]. Disponible en: www.cybertesis.cl/tesis/uchile/2005/.../index-frames.html.
54. Oscanoa J. Uso inadecuado de medicamentos en adultos mayores. *Anales de la facultad de medicina*, año/vol. 66, numero 001. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Perú. 2005. pp.43-52.
55. Lara Fernández H. et al. Sospechas de reacciones adversas a medicamentos en Servicios de Terapia. [acceso el 18/01/2011]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mil/vol37_4_08/mil07408.htm.
56. Madrigal B, Alfaro A., et al. Reacciones Adversas a los Alimentos en Niños de Guardería. *Alergia Méx*;43(2):41-4, mar.-abr. 2006.
57. Graos K, Perea M. Medicación analgésica postquirúrgica en pacientes atendidos en el Servicio de Odontología Pediátrica de la Clínica Estomatológica Central Cayetano Heredia (2000-2004) *Rev. Estomatol. Herediana* v.17 n.2 Lima jul./dic. 2007. [acceso el 12/01/2011]. Disponible en: http://revistas.concytec.gob.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1019-43552007000200002&lng=es&nrm=iso.
58. Barceló JJ, Martínez T, Hueso JR. y Elvira JC. Toxicidad epitelial de los fármacos antiinflamatorios (ketorolaco y corticoides), publicaciones nexus ediciones. 2008.
59. Castillo W. “Estudio comparativo del efecto en la hemostasia del ibuprofeno vs. Diclofenaco utilizando el método duke como medidor del tiempo de sangrado”.

Universidad de San Carlos de Guatemala. Julio, 2006. Disponible en:
biblioteca.usac.edu.gt/tesis/09/09_1818.pdf.

60. Formulario Nacional de Medicamentos Esenciales. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas-DIGEMID; 2 edición 2008. Disponible en:
<http://www.digemid.minsa.gob.pe>.
61. Jiménez A, Ávila J. Comportamiento de los efectos adversos del piroxicam. Cuba, 2003 – 2007. [acceso el 15/02/2011]. Disponible en: www.saludyfarmacos.org > ... > Boletines > abr2008.
62. Höhl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med.* 2001; 38: 666-71.
63. Colt HG, Shapiro AP. Drug-induced illness as a cause for admission to a community hospital. *J Am Ger Soc.* 2005; 37: 323-6.
64. Chutka DS, Takahashi PY, Hoel RW. Inappropriate medications for elderly patients. *Mayo Clin. Proc.* 2004; 79: 122-39.

ANEXOS

ANEXO A

REPORTE DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

DIGEMID-MINSA	Comité Técnico Nacional de Farmacovigilancia
DATOS DEL PACIENTE	
NOMBRE DEL PACIENTE:	
EDAD: SEXO: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> PESO: HISTORIA CLINICA:	
ESTABLECIMIENTO DE SALUD:	

PERSONA QUE NOTIFICA	
MEDICO <input type="checkbox"/> ODONTOLOGO <input type="checkbox"/> OBSTETRIZ <input type="checkbox"/> FARMACEUTICO <input type="checkbox"/> ENFERMERA <input type="checkbox"/> OTRO.....	
NOMBRE:	
DIRECCIÓN:	
TELÉFONO: FECHA:	

MEDICAMENTO (S) SOSPECHOSO (S)

NOMBRE COMERCIAL O GENERICO	LABORATORIO	LOTE	DOSIS DIARIA	VÍA DE ADMINISTR.	FECHA INICIO	FECHA FINAL
MOTIVO DE LA PRESCRIPCIÓN						

REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS

REACCIÓN ADVERSA	FECHA INICIO	FECHA FINAL	EVOLUCIÓN (mortal, se recuperó, continúa)

OTROS MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN LOS ULTIMOS 3 MESES, INCLUYENDO AUTOMEDICACIÓN

NOMBRE COMERCIAL O GENERICO	DOSIS DIARIA	VÍA DE ADMINISTR.	FECHA INICIO	FECHA FINAL	INDICACIÓN TERAPEUTICA

OBSERVACIONES RELEVANTES:

INSTRUCTIVO:

1. La información de este reporte es absolutamente confidencial.
2. Se considera una reacción adversa a medicamento (RAM), la respuesta nociva y no intencional que ocurre a dosis normalmente utilizadas del medicamento con fines profilácticos, de diagnóstico, tratamiento o modificación de una función fisiológica.
El abuso, la dependencia e interacciones pueden ser consideradas como RAM.
3. Notifique todas las RAM, principalmente las ocasionadas por medicamentos de reciente introducción en el mercado y las reacciones graves o raras.
4. Reporte como medicamentos sospechoso el que considera que ha producido la RAM.
5. Si el medicamento en sospecha es genérico, no deje de mencionar el laboratorio fabricante.
6. Para casos de malformaciones congénitas notifique los fármacos tomados durante la gestación.
7. No deje de notificar por desconocer una parte de la información que se solicita.
8. No deje de indicar su teléfono y dirección para contactarnos con Ud. si es necesario.

ANEXO B
REPORTE DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS
(Modificada para fines de investigación)

N°

Instrucciones: Estimado (a) señor (a) la presente encuesta es de carácter confidencial y anónimo. Tiene como propósito, obtener información acerca de las reacciones adversas medicamentosas provocadas por Antiinflamatorios no Esteroides (AINES) durante su estancia en el hospital. La finalidad es buscar mejoras en el servicio de salud respecto al consumo de medicamentos y disminuir los riesgos.

DATOS DEL PACIENTE
 NOMBRE DEL PACIENTE:.....
 EDAD: PESO: SEXO: M F FECHA DE INGRESO:..... HISTORIA CLINICA:.....
 ESTABLECIMIENTO DE SALUD: Hospital Regional de Loreto – “Felipe Arriola Iglesias” N° CAMA:.....

PERSONA QUE NOTIFICA
 Bachiller en Farmacia y Bioquímica
 NOMBRE:.....
 DIRECCION:.....
 TELEFONO: FECHA:

MEDICAMENTO(S) SOSPECHOSO(S)

NOMBRE GENERICO	LABORATORIO	LOTE	DOSIS DIARIA	VIA DE ADMINIST.	FECHA INICIO	FECHA FINAL
MOTIVO DE PRESCRIPCION						

REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS

Tipo de RAMs	Forma Enteral			Forma Parenteral		
	Tiempo de Aparición					
	30 m a 60 m	61m a 120 m	121 m a más	30 m a 60 m	61m a 120 m	121 m a más
Rash cutáneo						
Disnea						
Epigastralgia						
Pirosis						
Dispepsia						
Nauseas						
Vómito						
Somnolencia						
Deposición con sangre						
Diarrea						
Mareos						
Cefalea						
Confusión mental						
Infarto miocardio agudo						
Oliguria						
Otros:						
TIEMPOS	Fecha de Análisis					
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
Coagulación						
Protrombina						
Sangría						

OBSERVACIONES ADICIONALES RELEVANTES:

Señor (a) agradezco su cooperación y que pronto recupere su salud. Muchas gracias.

ANEXO C

FORMATO DE REPORTE DE SOSPECHA DE RAM																				
SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE ES SALUD					N° DE REGISTRO															
Teléfono del Comité Local de Farmacovigilancia de ES Salud.....																				
Email del Comité Local de Farmacovigilancia de ES Salud.....																				
REPORTE DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS																				
CONFIDENCIAL																				
DATOS DEL PACIENTE																				
NOMBRE																				
EDAD.....	SEXO	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	PESO.....	N° SEG SOCIAL.....																
CENTRO ASISTENCIAL.....					SERVICIO..... N° CAMA.....															
RED ASISTENCIAL.....					CONSULTORIO.....															
PROFESIONAL DE LA SALUD QUE NOTIFICA								FECHA:												
MEDICO	<input type="checkbox"/>	ODONTOLOGO	<input type="checkbox"/>	FARMACEUTICO	<input type="checkbox"/>	ENFERMERA	<input type="checkbox"/>	OTRO.....												
NOMBRE.....								N° COLEGIO PROF.....												
SERVICIO.....					e-mail.....															
TELÉFONO.....					ANEXO.....															
MEDICAMENTO(S) SOSPECHOSO(S)																				
NOMBRE		LABORATORIO	LOTE	DOSIS	INTERVALO	VIA ADM	FECHA INICIO	FECHA SUSPENSIÓN	FECHA FIN	INDICACIÓN TERAPÉUTICA										
GENÉRICO(DO)	MARCA																			
REACCIONES ADVERSA(S) SOSPECHADA(S)																				
REACCIÓN ADVERSA	FECHA INICIO	FECHA FINAL	EVOLUCIÓN DE RAM																	
			* REPARACIÓN POR REPOSICIÓN.....	* RECUPERADO.....	* INCLUSIÓN EN LA GUÍA DE MANEJO.....	* ALTA NO SE RECUPERA.....	* REQUERIO HOSPITALIZACIÓN.....	* PROLONGO HOSPITALIZACIÓN.....	* MUERTE POR RAM.....	* LESIONADO.....	* OTRO.....									
TRATAMIENTO DE LA RAM.....																				
OTROS MEDICAMENTOS O PRODUCTOS AFINES UTILIZADOS (incluso en los últimos 3 meses)																				
NOMBRE		DOSIS	INTERVALO	VIA ADM	FECHA INICIO	FECHA SUSPENSIÓN	INDICACIÓN TERAPÉUTICA													
GENÉRICO(DO)	MARCA																			
OBSERVACIONES ADICIONALES RELEVANTES:																				
ANTECEDENTES.....																				
INSUF. RENAL	<input type="checkbox"/>	INSUF. HEPÁTICA	<input type="checkbox"/>	EMBARAZO	<input type="checkbox"/>	ALERGIA A:													
HÁBITOS NOCIVOS:	ALCOHOL	<input type="checkbox"/>	TABACO	<input type="checkbox"/>	OTRO.....														
EXÁMENES AUXILIARES (resultados):																				
.....																				
.....																				

ANEXO D

ALGORITMO DE DECISIÓN PARA LA EVALUACIÓN DE LA RELACION DE CAUSALIDAD DE UNA REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS

RESOLUCIÓN DIRECTORAL N° 813 – 2000 – DG - DIGEMID:

I. CRITERIOS DE EVALUACION

1. a. Secuencia Temporal

Valora el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción. Se codifica asignando la siguiente puntuación según los casos:

N°	DESCRIPCION	PUNTAJE
1	Administración del medicamento antes de la aparición del acontecimiento descrito, siempre y cuando la secuencia temporal sea compatible con el mecanismo de acción de fármaco y/o con el proceso fisiopatológico de la reacción adversa. COMPATIBLE	(+2)
2	Administración del medicamento anterior a la aparición del acontecimiento pero no totalmente coherente con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico, Ej: aplasia medular que aparezca 9 meses después de dejar la medicación, o bien un efecto colateral que aparezca después de un tratamiento crónico sin que se haya producido un cambio en la dosis. COMPATIBLE PERO NO COHERENTE	(+1)
3	No hay suficiente información en la tarjeta amarilla para discernir la secuencia temporal. NO HAY INFORMACIÓN	(0)
4	Según los datos que aparecen en la notificación no hay secuencia temporal entre la administración del medicamento y la aparición del acontecimiento descrito, o bien ésta es incompatible con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico. Ej. una neoplasia o una cirrosis hepática que tienen lugar a los pocos días de iniciar el tratamiento. INCOMPATIBLE	(-1)
5	La reacción aparece como consecuencia del retiro del medicamento (síndrome de abstinencia, discinesias tardías, etc.). En estos casos, los ítems del algoritmo de causalidad <retirada> y <reexposición> se valorarán invirtiendo el sentido de las frases: la retirada se entenderá como re administración del medicamento y la re exposición como retirada tras la re administración. RAM APARECIDA POR RETIRADA DEL MEDICAMENTO	(+2)

1. b. Conocimiento Previo:

Nº	DESCRIPCION	PUNTAJE
1	Relación causal conocida a partir de la literatura de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del medicamento sospechoso, siempre que el mecanismo de producción de la reacción adversa esté bien establecido y sea compatible con el mecanismo de acción del medicamento. A título orientativo, sería conocida una reacción que fuera reseñada como tal en una de las siguientes fuentes: Martindale, Meyler's SED y SEPAS posteriores, Ficha técnica y prospecto dirigido al médico, sin perjuicio de otras fuentes que libremente se puedan considerar. RAM BIEN CONOCIDA	(+2)
2	Relación causal conocida a partir de observaciones ocasionales o esporádicas y sin conexión aparente o compatible con el mecanismo de acción del medicamento. RAM CONOCIDA EN REFERENCIAS OCASIONALES	(+1)
3	Relación medicamento - reacción no conocida. RAM DESCONOCIDA	(0)
4	Existe suficiente información farmacológica en contra de la relación medicamento - reacción. EXISTE INFORMACIÓN EN CONTRA DE LA RELACIÓN	(-1)

1. c. Efecto Del Retiro Del Medicamento

Nº	DESCRIPCION	PUNTAJE
1	El acontecimiento mejora con el retiro del medicamento independientemente del tratamiento recibido, y/o ha habido una administración única. LA RAM MEJORA	(+2)
2	La reacción no mejora con el retiro del medicamento, excepto en reacciones adversas mortales o irreversibles (ver numeral 6). LA RAM NO MEJORA	(-2)
3	El medicamento sospechoso no ha sido retirado y la reacción tampoco mejora. NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y LA RAM NO MEJORA	(+1)
4	No se ha retirado la medicación y sin embargo la reacción mejora. Si se conoce la posibilidad de desarrollar tolerancia ver puntuación 7. NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y RAM MEJORA	(-2)
5	En la tarjeta de notificación no hay información respecto al retiro del medicamento. NO HAY INFORMACIÓN	(0)
6	El desenlace de la reacción es mortal o bien el efecto indeseable aparecido es irreversible. En este apartado se incluirían las malformaciones congénitas relacionadas con el uso de los medicamentos durante la gestación. RAM MORTAL O IRREVERSIBLE	(0)

7	A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido a la aparición de tolerancia. EL MEDICAMENTO NO SE RETIRA, RAM MEJORA POR TOLERANCIA	(+1)
8	A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido al tratamiento de la misma. EL MEDICAMENTO NO SE RETIRA, RAM MEJORA POR TRATAMIENTO	(+1)

1. d. Efecto De Reexposición Al Medicamento Sospechoso

Nº	DESCRIPCION	PUNTAJE
1	Positiva, es decir, la reacción o acontecimiento aparecen de nuevo tras la administración del medicamento sospechoso. POSITIVA: APARECE LA RAM	(+3)
2	Negativa, cuando no aparece el efecto indeseable. NEGATIVA: NO APARECE LA RAM	(-1)
3	No ha habido re-exposición o la notificación no contiene información al respecto. NO HAY RE-EXPOSICIÓN O INFORMACION INSUFICIENTE	(0)
4	El efecto indeseable presenta características irreversibles. Incluiría los casos de muerte, malformaciones congénitas y secuelas permanentes. RAM MORTAL O IRREVERSIBLE	(0)
5	Existió una reacción previa similar con especialidades distintas pero que contienen el mismo principio activo que el medicamento considerado. REACCION PREVIA SIMILAR	(+1)

1. e. Existencia De Causas Alternativas

Nº	DESCRIPCION	PUNTAJE
1	La explicación alternativa (sea una patología de base u otra medicación tomada simultáneamente) es más verosímil que la relación causal con el medicamento evaluado. EXPLICACIÓN ALTERNATIVA MAS VEROSÍMIL	(-3)
2	La posible reacción causal de la reacción con la patología presenta una verosimilitud parecida o menor a la relación causal entre reacción y medicamento. EXPLICACIÓN ALTERNATIVA IGUAL O MENOS VEROSÍMIL	(-1)
3	No hay información suficiente en la tarjeta de notificación para poder evaluar la relación causal, aunque ésta se pueda sospechar. NO HAY INFORMACIÓN PARA ESTABLECER UNA EXPLICACIÓN ALTERNATIVA	(0)
4	Se dispone de los datos necesarios para descartar una explicación alternativa. NO HAY INFORMACIÓN SUFICIENTE PARA DESCARTAR UNA EXPLICACIÓN ALTERNATIVA	(+1)

1. f. Factores Contribuyentes Que Favorecen La Relación De Causalidad

Nº	DESCRIPCION	PUNTAJE
1	Sí hay factores contribuyentes	(+1)
2	No hay, o se desconoce.	(0)

1. g. Exploraciones Complementarias (Niveles séricos del medicamento, biopsias, exploraciones radiológicas, pruebas alérgicas, etc.)

Nº	DESCRIPCION	PUNTAJE
1	SÍ hay exploraciones complementarias.	(+1)
2	No hay, o se desconoce	(0)

1. h. Gravedad

Nº	DESCRIPCION	CLASIFICACION
1	Manifestaciones clínicas poco significativas de baja intensidad, que no requieren ninguna medida terapéutica importante y/o que no ameritan suspensión de tratamiento.	NO SERIO
2	Manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata a la vida del paciente pero que requieren medidas terapéuticas y/o suspensión de tratamiento.	SERIO
3	Las que producen la muerte, amenazan la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización, producen anomalías congénitas o procesos malignos.	GRAVE

II. CATEGORIAS DEL ALGORITMO DE CAUSALIDAD

La puntuación total respecto de las categorías de probabilidad se establece de acuerdo a las cinco categorías siguientes:

NO CLASIFICADA	:	Falta información
IMPROBABLE	:	<= 0
CONDICIONAL	:	1 - 3
POSIBLE	:	4 - 5
PROBABLE	:	6 - 7
DEFINIDA	:	>= 8
GRAVEDAD	:	No serio - Serio - Grave

ANEXO E

EL INFORME BELMONT PRINCIPIOS ÉTICOS Y ORIENTACIONES PARA LA PROTECCIÓN DE LOS SUJETOS HUMANOS DE INVESTIGACIÓN

COMISIÓN NACIONAL PARA LA PROTECCIÓN DE LOS SUJETOS HUMANOS DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA Y DEL COMPORTAMIENTO

PRINCIPIOS ÉTICOS BÁSICOS.

La expresión "principios éticos básicos" se refiere a aquellos criterios generales que sirven como base para justificar muchos de los preceptos éticos y valoraciones particulares de las acciones humanas. Entre los principios que se aceptan de manera general en nuestra tradición cultural, tres de ellos son particularmente relevantes para la ética de la experimentación con seres humanos: Los principios de respeto a las personas, de beneficencia y de justicia.

1. Respeto a las personas

El respeto a las personas incluye por lo menos dos convicciones éticas. La primera es que todos los individuos deben ser tratados como agentes autónomos, y la segunda, que todas las personas cuya autonomía está disminuida tienen derecho a ser protegidas. Consiguientemente el principio de respeto a las personas se divide en dos prerequisites morales distintos: el prerequisite que reconoce la autonomía, y el prerequisite que requiere la protección de aquellos cuya autonomía está de algún modo disminuida. Una persona autónoma es un individuo que tiene la capacidad de deliberar sobre sus fines personales, y de obrar bajo la dirección de esta deliberación. Respetar la autonomía significa dar valor a las consideraciones y opciones de las personas autónomas, y abstenerse a la vez de poner obstáculos a sus acciones a no ser que éstas sean claramente perjudiciales para los demás. Mostrar falta de respeto a un agente autónomo es repudiar los criterios de aquella persona, negar a un individuo la libertad de obrar de acuerdo con tales criterios razonados, o privarle de la información que se quiere para formar un juicio meditado, cuando no hay razones que obliguen a obrar de este modo.

Sin embargo, no todo ser humano es capaz de autodeterminación. El poder de autodeterminación madura a la largo de la vida del individuo, y algunos de estos pierden este poder completamente o en parte, a causa de enfermedad, de disminución mental, o de circunstancias que restringen severamente su libertad. El respeto por los que no han llegado a la madurez y por los incapacitados puede requerir que se les proteja hasta su madurez o mientras dure la incapacidad.

Algunas personas necesitan protección extensiva, hasta tal punto, que es necesario excluirles del ejercicio de actividades que pueden serles perjudiciales; otras personas necesitarán protección en menor grado, no más allá de asegurarse de que pueden ejercer actividades con libertad y de que pueden darse cuenta de sus posibles consecuencias adversas. El grado de protección que se les ofrece debería depender del riesgo que corren de sufrir daño y de la probabilidad de obtener un beneficio. El juicio con el que se decide si un individuo carece de autonomía debería ser reevaluado periódicamente y variará según la diversidad de las situaciones.

En la mayoría de las investigaciones en los que se emplean sujetos humanos, el respeto a las personas exige que los sujetos entren en la investigación voluntariamente y con la información adecuada. Sin embargo, en algunos casos, la aplicación del principio no es obvia. El uso de prisioneros como sujetos de investigación nos ofrece un ejemplo instructivo. De una parte, parecería que el principio de respeto

a las personas requiere que no se excluya a los prisioneros de la oportunidad de ofrecerse para la investigación. Por otra parte, bajo las condiciones de vida en la cárcel, pueden ser obligados o ser influenciados de manera sutil, a tomar parte en actividades, a las que, en otras circunstancias, no se prestarían de manera voluntaria. El respeto a las personas exigiría que se protegiera a los prisioneros. El dilema que se presenta es o permitir a los prisioneros que se presenten "voluntariamente" o "protegerles". Respetar a las personas, en los casos más difíciles, consiste con frecuencia en poner en la balanza demandas opuestas, urgentes por el mismo principio de respeto.

2. Beneficencia

Se trata a las personas de manera ética no sólo respetando sus decisiones y protegiéndolas de daño, sino también esforzándose en asegurar su bienestar. Esta forma de proceder cae dentro del ámbito del principio de beneficencia. El término "beneficencia" se entiende frecuentemente como aquellos actos de bondad y de caridad que van más allá de la obligación estricta. En este documento, beneficencia se entiende en sentido más radical, como una obligación. Dos reglas generales han sido formuladas como expresiones complementarias de los actos de beneficencia entendidos en este sentido: (1) No causar ningún daño, y (2) maximizar los beneficios posibles y disminuir los posibles daños.

La máxima hipocrática "no causar ningún daño" ha sido durante mucho tiempo un principio fundamental de la ética médica. Claude Bernard la aplicó al campo de la investigación, diciendo que no se puede lesionar a una persona a costa del beneficio que se podría obtener para otros. Sin embargo, incluso evitar daño requiere aprender lo que es perjudicial; y en el proceso para la obtención de esta información, algunas personas pueden estar expuestas al riesgo de sufrirlo. Más aún, el juramento hipocrático exige de los médicos que busquen el beneficio de sus pacientes "según su mejor juicio". Aprender lo que producirá un beneficio puede de hecho requerir exponer personas a algún riesgo. El problema planteado por estos imperativos es decidir cuándo buscar ciertos beneficios puede estar justificado, a pesar de los riesgos que pueda conllevar, y cuándo los beneficios deben ser abandonados debido a los riesgos que conllevan.

Las obligaciones del principio de beneficencia afectan a los investigadores individuales y a la sociedad en general, pues se extienden a los proyectos determinados de investigación y a todo el campo de investigación en su conjunto. En el caso de proyectos particulares, los investigadores y los miembros de la institución tienen obligación de poner los medios que permitan la obtención del máximo beneficio y el mínimo riesgo que puedan ocurrir como resultado del estudio e investigación. En el caso de investigación científica en general, los miembros de la sociedad tienen la obligación de reconocer los beneficios que se seguirán a largo plazo, y los riesgos que pueden ser el resultado de la adquisición de un mayor conocimiento y del desarrollo de nuevas formas de proceder en medicina, psicoterapia y ciencias sociales.

El principio de beneficencia con frecuencia juega un papel bien definido y justificado en muchas de las áreas de investigación con seres humanos. Tenemos un ejemplo en la investigación infantil. Maneras efectivas de tratar las enfermedades de la infancia y el favorecimiento de un desarrollo saludable son beneficios que sirven para justificar la investigación realizada con niños –incluso cuando los propios sujetos de la investigación no sean los beneficiarios directos. La investigación también ofrece la posibilidad de evitar el daño que puede seguirse de la aplicación de prácticas rutinarias previamente aceptadas cuando nuevas investigaciones hayan

demostrado que son peligrosas. Pero el papel del principio de beneficencia no es siempre tan claro. Queda todavía un problema ético difícil, por ejemplo, en el caso de una investigación que presenta más que un riesgo mínimo sin una perspectiva inmediata de beneficio directo para los niños que participan en la misma. Algunos han argüido que tal investigación es inadmisibles, mientras otros han señalado que esta limitación descartaría mucha experimentación, que promete grandes beneficios para los niños en el futuro. Aquí, de nuevo, como en todos los casos difíciles, las distintas demandas que exige el principio de beneficencia pueden entrar en conflicto y exigir opciones difíciles.

3. Justicia

¿Quién debe ser el beneficiario de la investigación y quién debería sufrir sus cargas? Este es un problema que afecta a la justicia, en el sentido de "equidad en la distribución", o "lo que es merecido". Se da una injusticia cuando se niega un beneficio a una persona que tiene derecho al mismo, sin ningún motivo razonable, o cuando se impone indebidamente una carga. Otra manera de concebir el principio de justicia es afirmar que los iguales deben ser tratados con igualdad. Sin embargo, esta afirmación necesita una explicación ¿Quién es igual y quién es desigual?

¿Qué motivos pueden justificar el desvío en la distribución por igual? Casi todos los comentaristas están de acuerdo en que la distribución basada en experiencia, edad, necesidad, competencia, mérito y posición constituye a veces criterios que justifican las diferencias en el trato por ciertos fines. Es, pues, necesario, explicar bajo qué consideraciones la gente debería ser tratada con igualdad. Existen varias formulaciones ampliamente aceptadas sobre la justa distribución de cargas y beneficios. Cada una de ellas menciona una cualidad importante que establece la base para la distribución de cargas y beneficios. Estas formulaciones son: (1) a cada persona una parte igual, (2) a cada persona según su necesidad individual, (3) a cada persona según su propio esfuerzo, (4) a cada persona según su contribución a la sociedad, y (5) a cada persona según su mérito.

Las cuestiones de justicia se han relacionado durante mucho tiempo con prácticas sociales como el castigo, contribución fiscal y representación política. Ninguna de estas cuestiones ha sido generalmente relacionada con la investigación científica, hasta este momento. Sin embargo, ya fueron presagiadas en las reflexiones más primitivas sobre la ética de la investigación con sujetos humanos: Por ejemplo, en el siglo XIX y a comienzos del siglo XX, generalmente eran los enfermos pobres quienes cargaban con los agobios propios del sujeto de experimentación, mientras los beneficios derivados del progreso del cuidado médico se dirigían de manera especial a los pacientes de clínicas privadas. Posteriormente, la explotación de prisioneros como sujetos de experimentación en los campos de concentración nazis, fue condenada como caso especial de flagrante injusticia.

Finalmente, cuando una investigación subvencionada con fondos públicos conduce al descubrimiento de mecanismos y modos de proceder de tipo terapéutico, la justicia exige que estos no sean ventajosos sólo para los que pueden pagar por ellos y que tal investigación no debería indebidamente usar personas que pertenecen a grupos que muy probablemente no se contarán entre los beneficiarios de las subsiguientes aplicaciones de la investigación.

ANEXO F

FICHA DE EVALUACION DE CAUSALIDAD DE RAM											
ESSALUD											
SISTEMA DE FARMACOVIGILANCIA DE EsSalud						N° DE REGISTRO:					
Teléfono del Comité Central de Farmacovigilancia de EsSalud.....											
E-mail del Comité Central de Farmacovigilancia de EsSalud: ccfarmacovigilancia@essalud.gob.pe .											
EVALUACION DE LA RELACIÓN DE CAUSALIDAD DE LA RAM											
- MEDICAMENTO SOSPECHOSO:.....						RAM:.....					
- CRITERIOS DE EVALUACIÓN:										PUNTAJE	
a.- SECUENCIA TEMPORAL											
b.- CONOCIMIENTO PREVIO											
c.- EFECTO DEL RETIRO DEL FARMACO											
d.- EFECTO DE REEXPOSICION AL MEDICAMENTO SOSPECHOSO											
e.- EXISTENCIA DE CAUSAS ALTERNATIVAS											
f.- FACTORES CONTRIBUYENTES QUE FAVORECEN RELACION DE CAUSALIDAD											
g.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS											
- CATEGORIA DE CAUSALIDAD:										TOTAL	
- EFECTO AL RETIRO DEL FARMACO										- GRAVEDAD EVALUADA	
* RAM MEJORA.....											
* RAM NO MEJORA.....										NO SERIO	
* MEDICAMENTO NO RETIRADO. RAM NO MEJORA.....										SERIO	
* MEDICAMENTO NO RETIRADO. RAM MEJORA.....											
* NO HAY INFORMACION.....											
* MUERTE O EFECTO IRREVERSIBLE.....										GRAVE	
* MEDICAMENTO NO RETIRADO. TOLERANCIA AL EFECTO.....											
* MEDICAMENTO NO RETIRADO. RAM MEJORA C/ TRATAMIENTO										MORTAL	
- CAUSA ALTERNATIVA AL MEDICAMENTO:.....											
- FECHA DE EVALUACIÓN:.....						EVALUADOR:.....					
FIRMA Y SELLO											

ANEXO G

Información complementaria para la evaluación de la RAM (a ser llenado por el responsable de Farmacovigilancia)

Clasificación de RAM							
1.ATC	Grupo farmacológico	2.RAM	3.OMS	Órganos y Sistemas	4.Causalidad	5.Gravedad	6.Tipo
Según ATC	Según OMS	Según causalidad	Según gravedad	Según tipo			
Clasificación Anatómica Terapéutica Química	Clasificación Órganos y Sistemas de RAM	No clasificada Improbable Condicional Posible Probable Definida	No serio Serio Grave	Reacción tipo A (aumentada o dosis dependiente)	Reacción tipo B (desconocida o dosis dependiente)	Reacción tipo C (tratamiento prolongado)	Reacción tipo D (carcinogénesis/teratogénesis)
				Reacción tipo E (suspensión brusca)	Reacción tipo F (falla terapéutica)		

ANEXO H

MEMORANDO DE AUTORIZACIÓN DE EJECUCIÓN DEL PROYECTO DE TESIS POR PARTE DEL DIRECTOR DEL HOSPITAL REGIONAL DE LORETO "FELIPE ARRIOLA IGLESIAS"



"Año de la Consolidación Económica y Social del Perú"

MEMORANDO N° 874 - 2010 - GRL - DRS - Loreto/30.50

A : Dr. ERNESTO SALAZAR SANCHEZ
Jefe Dpto. Cirugía General

ASUNTO : BRINDAR LAS FACILIDADES

REF. : Solicitud de fecha 13/07/10.
Exp. N° 4817/10

FECHA : Punchana, 15 de Julio del 2010

En atención al documento de la referencia, esta Dirección presenta a los Bachilleres: ALEJANDRO VIENA CASTRO-CARLOS OLORTEGUI MOREY, del VI Nivel de la Facultad de Farmacia y Bioquímica-UNAP, quienes realizaran sus Ante Proyecto de Tesis "*Medicamentos Antiinflamatorios No Esteroides y sus reacciones adversas en pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía del Hospital Regional de Loreto- 2010*", en el Dpto. a su cargo.

Agradeceré brindar las facilidades que el caso lo amerite.

Atentamente,

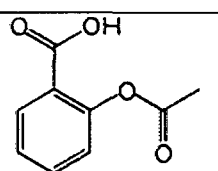
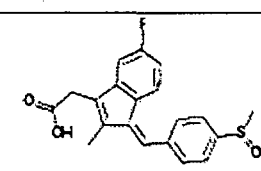
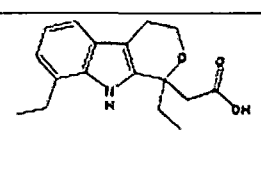
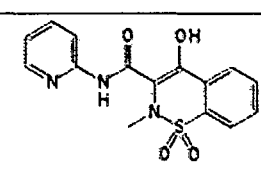
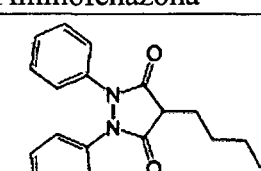


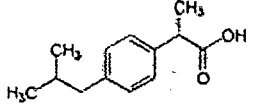
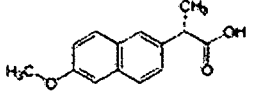
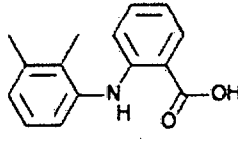
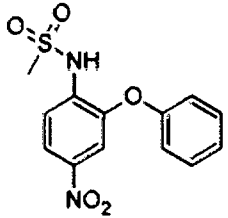
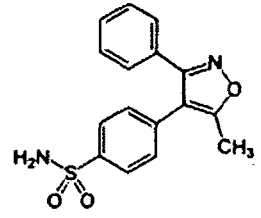
Dirección Regional de Salud - Loreto
HOSPITAL REGIONAL DE LORETO
"Felipe Arriola Iglesias"

Willredo Martín Casapía Morales MPM
Director General
CAMP N° 24299 / SNE 13111

C.c:
- Ofic. Apoyo Doc e Investi.
- Interesados
- Archivo.
WMCM/EMTB/sadith

ANEXO I

Clasificación de los AINEs				
Salicilatos	Derivados indol-acéticos	Derivados arilo-acéticos	Ácidos enólicos	
<p>Ácido acetilsalicílico</p> <p>Clonixinato de Lisina</p> <p>Benorilato</p> <p>Diflunisal</p> <p>Salicilamida</p> <p>Etersalato</p> <p>Salsalato o ácido salicílico</p>	<p>Acemetacina</p> <p>Glucametacina</p> <p>Indometacina</p> <p>Proglumetacina</p> <p>Oxametacina</p> <p>Sulindac</p> <p>Tolmetin</p> <p>Difenpiramida</p>	<p>Aceclofenaco</p> <p>Diclofenaco</p> <p>Etodolaco</p> <p>Fentiazaco</p> <p>Ketorolaco</p> <p>Bufexamaco</p> <p>Lonazolaco</p> <p>Alclofenaco</p> <p>Zomepiraco</p>	<p>Oxicanes:</p> <p>Droxicam</p> <p>Meloxicam</p> <p>Piroxicam</p> <p>Tenoxicam</p> <p>Oxaprocina</p>	<p>Pirazolonas:</p> <p>Fenilbutazona</p> <p>Mofebutazona</p> <p>Oxifenbutazona</p> <p>Clofezona</p> <p>Kebuzona</p> <p>Metamizol (Dipirona)</p> <p>Feprazona</p> <p>Nifenazona</p> <p>Suxibuzona</p> <p>Aminofenazona</p>
				
Aspirina	Sulindac	Etodolaco	Piroxicam	Fenilbutazona
Derivados Arilpropiónicos		Fenematos	Otros	
<p>Butibufeno</p> <p>Fenoprofeno</p> <p>Fenbufeno</p> <p>Flurbiprofeno</p> <p>Benoxaprofeno</p>	<p>Ketoprofeno</p> <p>Dexketoprofeno</p> <p>Pirprofeno</p> <p>Indoprofeno</p> <p>Naproxeno</p>	<p>Ácido meclofenámico</p> <p>Ácido mefenámico</p> <p>Ácido flufenámico</p> <p>Ácido tolfenámico</p> <p>Ácido niflúmico</p>	<p>Varios</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Nabumetona</u> • <u>Glucosamina</u> • <u>Diacereína</u> • <u>Nimesulida</u> 	<p>Coxibes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Celecoxib</u> • <u>Rofecoxib</u> • <u>Parecoxib</u> • <u>Valdecoxib</u>

<p>Suprofen Ibuprofeno Ibuproxam</p>	<p>Oxaprozina Tiaprofeno Dexibuprofeno Fenoprofeno Flunoxaprofeno Alminoprofeno</p>	<p>Etofenamato (tópico)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Proquazona</u> • <u>Azapropazona</u> • Benzidamina (tópico) • <u>Orgoteína</u> • <u>Feprazona</u> • <u>Morniflumato</u> • <u>Tenidap</u> • <u>Glucosaminoglicano, polisulfato</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Etoricoxib</u> <p>Para-aminofenol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol
				
<p>(S)-Ibuprofeno</p>	<p>Naproxeno</p>	<p>Ácido mefenámico</p>	<p>Nimesulida</p>	<p>Valdecoxib</p>

ANEXO J

Características farmacológicas de los AINE[†]								
Grupo	Salicilatos	Paraaminofenoles	Derivados pirazólicos	Derivados del ácido propiónico	Oxicanes	Derivados del ácido acético	Inhibidores de la COX2	Fenamatos
Vía	Oral	Parenteral	Parenteral	Digestiva	Digestiva	Parenteral	Oral	Digestiva
Alimentos y absorción	Disminuyen	Disminuyen	No influyen	No influyen	No influyen	--	--	--
Biodisponibilidad	100%	75%-90%	--	--	--	--	--	--
Unión a proteínas plasmáticas	99%	Variable	98%	99%	99%	90%	--	--
Atraviesa barrera hematoencefálica	SI	--	--	--	--	--	--	--
Metabolismo	Hepático saturable Hidrólisis.	Hepático Glucuronidación Sulfurización		Hepático Hidroxilación Desmetilación Glucuronidación	Hepático Hidroxilación Glucuronidación	Hepático Odesmetilación Ndesacetilación Glucuronidación	Reductasa citosólicas CYP2C9	3hidroximetilación 3-carboxilación
Excreción	Orina	90% orina inalterado	--	--	-	--	--	--
Semivida	20 m.	2-2.5 h.	1-1.5 h.	2-4 h.	--	1-6 h.	17 h.	2-4 h.

[†]Los parámetros que caracterizan la farmacocinética de una sustancia son muy variables, aún entre los miembros de una misma familia. Por ello, a la hora de realizar esta tabla de síntesis se ha incluido fundamentalmente el fármaco más representativo de cada grupo.

ANEXO K

Fármacos que interaccionan con los AINE[†]		
Fármaco	AINE implicados	Resultado de la interacción
Metrotexato	Todos	Disminuye la excreción
Digoxina	Todos	Aumento de la concentración plasmática
Aminoglicósidos	Todos	Aumento de la concentración plasmática
Probenecid	Todos	Disminuye el metabolismo y el aclaramiento de los AINEs
Quinolonas	Todos	Aumenta el riesgo de convulsiones
Ciclosporina, Tacrolimus	Todos	Aumenta el riesgo de <u>nefrotoxicidad</u>
Antihipertensivos	Todos	Antagonismo del efecto antihipertensivo
Diuréticos	Todos	- Aumenta el riesgo de nefrotoxicidad - Disminuye el efecto diurético
IECA	Todos	Riesgo de insuficiencia renal y de hipercalemia
Clopidogrel	Todos	El riesgo de hemorragia aumenta
Pentoxifilina	Todos	Aumento del riesgo de hemorragia
Litio	Todos menos el AAS	Disminuye la excreción de litio
Anticoagulantes	Fenilbutazona	Aumenta el efecto anticoagulante
Antidiabéticos orales	Fenilbutazona	Disminuye el metabolismo de las sulfonilureas
Fenitoína	Fenilbutazona	Aumento de la concentración plasmática
Colestiramina	Meloxicam	La excreción del meloxicam aumenta
[†] Esta tabla resume la actuación de los AINE frente a los fármacos o grupos farmacológicos más usados. Como en otros apartados, las interacciones de los AINE son muy variables, incluso dentro de cada grupo, dependiendo mucho de cada fármaco en concreto.		