

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

**ESTUDIO DE PRESCRIPCIÓN - INDICACIÓN DE  
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS “AINES”  
EN EL HOSPITAL NACIONAL DE TIQUISATE**

Informe de Tesis



Presentado por:

IRMA JOHANNA ALVARADO ESTRADA

Para optar al título de

Química Farmacéutica

Guatemala, Febrero de 2006.

## INDICE

01. Resumen .....	1
02. Introducción .....	2
03. Antecedentes .....	3
04. Justificación .....	49
05. Objetivos .....	50
06. Materiales y Métodos .....	51
07. Resultados y Discusión de Resultados .....	55
08. Conclusiones .....	85
09. Recomendaciones .....	87
10. Referencias .....	88
11. Anexos .....	92

# 1. RESUMEN

El propósito de esta investigación fue evaluar la prescripción - indicación de los AINES en pacientes intervenidos en el Hospital Nacional de Tiquisate.

El estudio fue realizado durante un periodo de tres meses (Abril-Junio 2004), en los servicios de: Medicina Interna, Cirugía, Pediatría, Maternidad y Traumatología, tomando una muestra de 396 pacientes, de los cuales 75 eran del servicio de medicina interna, 108 de cirugía, 114 de Pediatría, 57 de Maternidad y 42 de Traumatología. La fase experimental de dicho estudio se realizó, recolectando la información de las historias clínicas de los pacientes ingresados en los servicios antes mencionados que tuvieran prescrito algún antiinflamatorio no esteroideo.

Es importante resaltar que en el Hospital Nacional de Tiquisate, no existen protocolos ni guías de tratamiento. Por consiguiente, en los servicios donde se realizó el estudio, se observa que la mayoría de pacientes intervenidos tuvieron tratamientos dudosos, lo cual puede deberse a que no existe una selección, dosificación, frecuencia y duración de tratamiento correcta, por considerar a los AINES como medicamentos inocuos.

Para analizar los resultados obtenidos, se presenta una estadística de tipo descriptivo, la cual consiste en gráficas estadísticas y para analizar la prescripción – indicación de los AINES se utilizó una clasificación que se describe en la metodología de la investigación.

## **2. INTRODUCCIÓN**

En Guatemala, el uso irracional de los medicamentos en general es un problema de gran significancia. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), constituyen actualmente uno de los grupos más prescritos de todo el arsenal farmacoterapéutico, especialmente en la población geriátrica. Tales sustancias, cuando se utilizan de forma crónica o continuada, particularmente en estos pacientes de edad, pueden inducir efectos adversos severos que repercuten muy negativamente en la calidad de vida de las personas afectadas. Para evitarlos o reducirlos, es obligado que su utilización clínica sea por tanto lo más juiciosa posible.

En nuestro medio, el uso de antiinflamatorios no esteroideos es común y su utilización se ha observado en todo tipo de paciente, por lo que en la presente investigación, se realizó un estudio epidemiológico de tipo transversal durante tres meses sobre la prescripción - indicación de antiinflamatorios no esteroideos "AINES" , el cual se enfocó en los pacientes atendidos en los servicios de Medicina Interna, Cirugía, Pediatría, Maternidad y Traumatología del Hospital Nacional de Tiquisate, municipio perteneciente al departamento de Escuintla. La finalidad del estudio fue evaluar la prescripción - indicación de antiinflamatorios no esteroideos "AINES" y determinar los factores que influyen en la aparición de efectos secundarios.

### 3. ANTECEDENTES

Los fármacos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos incluyen diversos compuestos que casi nunca tienen relación química, pero comparten algunas actividades y efectos colaterales.

Los procesos inflamatorios se desencadenan por diversos estímulos (agentes infecciosos, isquemia, interacción Ag-Ac , lesiones térmicas, físicas ).

Se piensa que el aspecto más importante del mecanismo de acción de estos compuestos es la inhibición de una enzima llamada ciclooxigenasa .

A través de la dieta se incorporan ácidos grasos, entre estos ACIDO ARAQUIDONICO el cual se metaboliza por medio de las enzimas ciclooxigenasa 1 y 2 y se sintetizan Prostaglandinas, Prostaciclina y Tromboxano.

Los usos de los AINEs pueden variar debido a la falta de pruebas específicas y de datos clínicos, en general se usan para:

- Dolor post-operatorio
- Artritis Reumatoidea
- Osteoartritis
- Espondilitis anquilosante
- Gota
- Tendinitis, bursitis, siática, mialgia
- Dismenorrea
- Dolor dental
- Cefalea
- Cólicos renales ( 01)

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) son fármacos de diferente estructura química y que comparten acciones similares ya sea como analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios. La mayoría son ácidos orgánicos que se acumulan en el sitio de la inflamación bloqueando la síntesis de Prostaglandinas y Tromboxanos por inhibición de la enzima ciclooxigenasa. (ver Tabla 1).

La primera droga de este tipo para uso clínico fue el Ácido Acetilsalicílico, sin embargo, en las últimas tres décadas se observa un incremento notorio en la disponibilidad de nuevos AINE para uso clínico en el mercado, asociado a un aumento en su prescripción. Como consecuencia se asiste a un número mayor de pacientes con efectos colaterales a estas drogas. En efecto, en EEUU se prescriben anualmente más de 73.000.000 de recetas, generando cerca de 76.000 hospitalizaciones por año, con una mortalidad que alcanza al 10% de estos hospitalizados, secundaria frecuentemente a complicaciones gastrointestinales (02).

Los salicilatos y otros fármacos similares utilizados para tratar las enfermedades reumáticas, comparten la propiedad de suprimir signos y síntomas de la inflamación. Estos fármacos también poseen efectos antipiréticos y analgésicos, pero son sus propiedades antiinflamatorias las que los vuelven útiles para el control de trastornos en los cuales el dolor se relaciona con la intensidad de los procesos antiinflamatorios. (03)

Se describen múltiples clasificaciones de un sinnúmero de drogas ofrecidas en el mercado farmacéutico. Intentando simplificar esta gran variedad se plantea a continuación una clasificación por estructura química de aquellos AINE de uso más frecuente. (04)

### 3.1 Clasificación Química AINES

<b>Tabla 1. Derivados de Ácido Acético:</b>	
<b>a)</b>	<p><b>Indolacético:</b></p> <p><b>Pirrolacético:</b></p> <p><b>Fenilacético:</b></p>
	<p><b>Indometacina, Sulindaco, Etodolaco</b></p> <p><b>Ketorolaco</b></p> <p><b>Diclofenaco</b></p>

b)	<b>Oxicams:</b>	<b>Piroxicam, Tenoxicam</b>
c)	<b>P-aminofenoles:</b>	<b>Acetaminofeno, Fenacetina</b>
d)	<b>Derivados de Ac. Propiónico:</b>	<b>Ibuprofeno, Ketoprofeno, Naproxeno</b>
e)	<b>Salicilatos:</b> <b>Acetilados:</b> <b>No acetilados:</b>	<b>Ac. Acetil Salicílico</b> <b>Diflunisal</b>
f)	<b>Fenamatos:</b>	<b>Ac. Mefenámico</b>
g)	<b>Pirazolónicos:</b>	<b>Metamizol</b> <b>Fenilbutazona</b>
h)	<b>Otros: Inhibidores COX-2 Selectivos:</b>	<b>Celecoxib, Refecoxib</b>

**Tabla 2. Función de las prostaglandinas y Tromboxanos**

<b>Gastrointestinal</b>	Producción de mucus protector y bicarbonato; disminución síntesis de ácido gástrico; aumento del flujo sanguíneo; regulación de glutación para eliminación de superóxidos; contractilidad musculatura lisa.
<b>Musculatura vascular</b>	Vasoconstricción o vasodilatación PGI 2 y PGE 2; mantienen permeabilidad del ductus arterioso en el feto.
<b>Plaquetas</b>	Inhibición de la agregación plaquetaria (PGI 2); potente agregación plaquetaria (TXA 2).
<b>Vía aérea</b>	Algunas PG relajan y otras en conjunto con TX y Leucotrienes producen constricción.
<b>Renal</b>	Aumento de la liberación de renina, filtración glomerular, excreción de agua y sodio.

<b>Sistema Reproductor</b>	En la mujer produce contracción uterina, dismenorrea y aborto; las PG tienen rol en la ovulación e implantación. En el hombre favorecen la erección penénea por relajación de músculo liso de cuerpos cavernosos.
<b>Sistema nervioso central</b>	Aumento de temperatura corporal; fiebre; inducción de sueño, aumento liberación de Norepinefrina; aumento de presión arterial.
<b>Sistema óseo</b>	Aumento de recambio óseo, acelera la actividad de osteoblastos y osteoclastos.
<b>Sistema ocular</b>	Disminución de la presión intraocular; aumento del flujo del humor acuoso.

### 3.2 ACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS AINES

- **Acción Analgésica:**

Tienen una acción analgésica moderada, no producen euforia ni sedación como los analgésicos – narcóticos.

Son eficaces contra dolores de mediana intensidad, somáticos o tegumentarios, no viscerales: cefaleas, odontalgias, mialgias y artralgias y no se establece tolerancia a su acción con el uso prolongado. (05)

- **Acción Antitérmica:**

Reducen la temperatura corporal elevada, como la fiebre, pero no si es normal o está elevada por el ejercicio físico o la temperatura ambiental. Se utilizan ampliamente para el tratamiento sintomático de la hipertermia, aunque este uso debe ser matizado: la fiebre solo debe reducirse cuando suponga gran incomodidad para el paciente o un riesgo (convulsiones febriles en niños). En ocasiones deben preferirse métodos físicos para reducir la fiebre. Otras veces la reducción de la fiebre puede inhibir la producción de anticuerpos (infecciones víricas).

- **Acción Antiinflamatoria y antirreumática:**

Los síntomas inflamatorios (aumento de la permeabilidad vascular, edema, congestión local, dolor) son atenuados por estos fármacos, aunque en los procesos reumáticos no se evitan las lesiones de los tejidos (cardíacas, viscerales, articulares) ni se detiene el progreso de la enfermedad. Los antiinflamatorios pueden actuar también sobre mucopolisacáridos del tejido conjuntivo, limitando la difusión del proceso inflamatorio.

- **Acciones Metabólicas:**

Tienen más trascendencia en los efectos tóxicos, por sobredosificación del ácido acetilsalicílico y AINE, que en sus efectos terapéuticos.

El ácido acetilsalicílico desacopla la fosforilación oxidativa en el músculo esquelético, el hígado y el riñón. La eficacia de la oxidación de glucosa con producción de ATP disminuye a pesar de que aumentan las unidades de glucosa metabolizadas y el consumo de oxígeno. Al déficit de ATP contribuye también el estímulo de la actividad ATPasa por salicilatos. También el metabolismo oxidativo de las grasas y el catabolismo de proteínas y aminoácidos aumentan; a dosis altas, contribuyen a este efecto el aumento de la secreción de cortisol libre por desplazamiento de las proteínas plasmáticas.

El déficit de ATP puede ser importante con dosis tóxicas de salicilatos y trae una serie de consecuencias metabólicas: la síntesis de triglicéridos disminuye y puede haber un balance negativo de nitrógeno, no sólo por el aumento del catabolismo proteico, sino por la falta de ATP para la reabsorción activa de aminoácidos, que en el riñón da lugar a aminoaciduria. El déficit de ATP, al inhibir la síntesis de mucopolisacáridos y mucopéptidos, puede ser responsable de algunas acciones antiinflamatorias y antirreumáticas y contribuye a los fenómenos erosivos en la mucosa gástrica.(05)

Otros fenómenos metabólicos son secundarios a la liberación de adrenalina por la médula suprarrenal por un estímulo hipotalámico. La movilización de adrenalina explica la hiperglucemia, la glucosuria y la disminución del glucógeno hepático y muscular. Sin embargo, en los diabéticos con dosis altas predomina el efecto

metabólico de aumento de la utilización periférica de la glucosa y la disminución de la síntesis de glucógeno por el déficit de ATP, que confluyen para reducir la hiperglucemia.

- **Acciones sobre la respiración y el equilibrio ácido-básico:**

Por su relación con los efectos metabólicos, las alteraciones del equilibrio ácido-básico ocurren más con los derivados del ácido salicílico que con otros compuestos.

El desacoplamiento de la fosforilación oxidativa en el músculo, el hígado y el riñón no sólo aumenta el consumo de  $O_2$ , sino la producción de  $CO_2$ . El exceso de  $CO_2$  eleva la  $pCO_2$  plasmática y estimula los quimiorreceptores del centro respiratorio. La respiración se estimula y el exceso de  $CO_2$  se elimina gracias a una respuesta taquipneica (aumento de la frecuencia respiratoria) y batipneica (aumento de la profundidad de los movimientos respiratorios). El estímulo de la respiración producido por dosis terapéuticas de ácido acetilsalicílico es moderado, aunque pueden llegar a duplicarse los valores respiratorios de control.

Con dosis superiores se estimula directamente el centro respiratorio, y la frecuencia y la profundidad de la respiración pueden llegar hasta diez veces los valores normales. A pesar del efecto metabólico mencionado, el estímulo respiratorio puede reducir la  $pCO_2$  y elevar el pH plasmático, con la consiguiente alcalosis respiratoria. En un sujeto normal, el riñón puede compensar la alcalosis, eliminando una orina alcalina rica en bicarbonato; el pH plasmático puede normalizarse, pero la capacidad tampón de los líquidos extra e intracelulares disminuyen. La pérdida excesiva de  $CO_2$  por la respiración estimulada y de  $CO_3 H^-$  por el riñón disminuye la reserva alcalina. (05)

Las alteraciones mencionadas pueden aparecer inicialmente con las dosis tóxicas, especialmente en niños cuya capacidad para mantener el equilibrio ácido-básico e hidroelectrolítico es menor que la del adulto. Por el intenso efecto metabólico de las dosis tóxicas y la depresión de la respiración, se acumula  $CO_2$ , se eleva la  $pCO_2$  y baja el pH plasmático. La disminución de la reserva alcalina impide que la situación se compense y el paciente puede abocar a un cuadro mixto de acidosis respiratoria y metabólica, más frecuente en niños pequeños. En la acidosis metabólica influyen también la disociación de los derivados ácidos que ceden hidrogeniones, la

acumulación de ácidos fuertes ( $\text{SO}_4^-$ ,  $\text{PO}_4^-$ ) procedentes del metabolismo y difícilmente eliminados por la afectación de la función renal, y la sobreproducción de ácidos pirúvico, láctico y acetoacético, al aumentar la oxidación incompleta de glucosa.

- **Acción antiagregante plaquetaria**

El ácido acetilsalicílico bloquea la síntesis de tromboxano ( $\text{TXA}_2$ ) al acetilar irreversiblemente el sitio activo de la ciclooxigenasa plaquetaria. Las dosis bajas de ácido acetilsalicílico (50-100mg) pueden afectar a la agregación plaquetaria sin inhibir la síntesis de prostaciclina endotelial, ya que la plaqueta carece de síntesis proteica y no puede recuperar la actividad ciclooxigenasa, al repetir las dosis de ácido acetilsalicílico. Este efecto antiagregante es útil en clínica para la profilaxis de trombosis cerebral, infarto de miocardio y otras afecciones vasculares periféricas.

- **Acciones sobre el aparato digestivo:**

La administración oral de la mayor parte de los AINE produce efectos sobre la mucosa digestiva, que son causa de intolerancia en el 30% de los pacientes. Pueden aparecer náuseas, vómitos, irritación gástrica, gastritis erosiva y ulceraciones con hemorragias digestivas no dolorosas. Con el uso prolongado puede haber una pérdida continua de sangre en heces y aparecer anemia ferropénica. Los efectos digestivos adversos más leves pueden reducirse a congestión de la mucosa, que facilita la pérdida hemática si se erosiona el epitelio. (05)

## **Mecanismos de Acción AINES**

Como se describe en el siguiente diagrama, frente a la injuria existe destrucción celular y ruptura de membranas liberándose fosfolípidos, lisosomas y la consecuente aparición de múltiples mediadores histamina, bradiquinina y ac. Araquidónico. Este último, por acción de ciclooxigenasa genera prostaglandinas y tromboxanos que sin ser los únicos, constituyen importantes mediadores de la inflamación. Además, por la vía de Lipoxigenasa se producen leucotrienos, con efecto quimiotáctico sobre eosinófilos, neutrófilos y macrófagos. Favorecen también la broncoconstricción y trastornos de permeabilidad capilar.

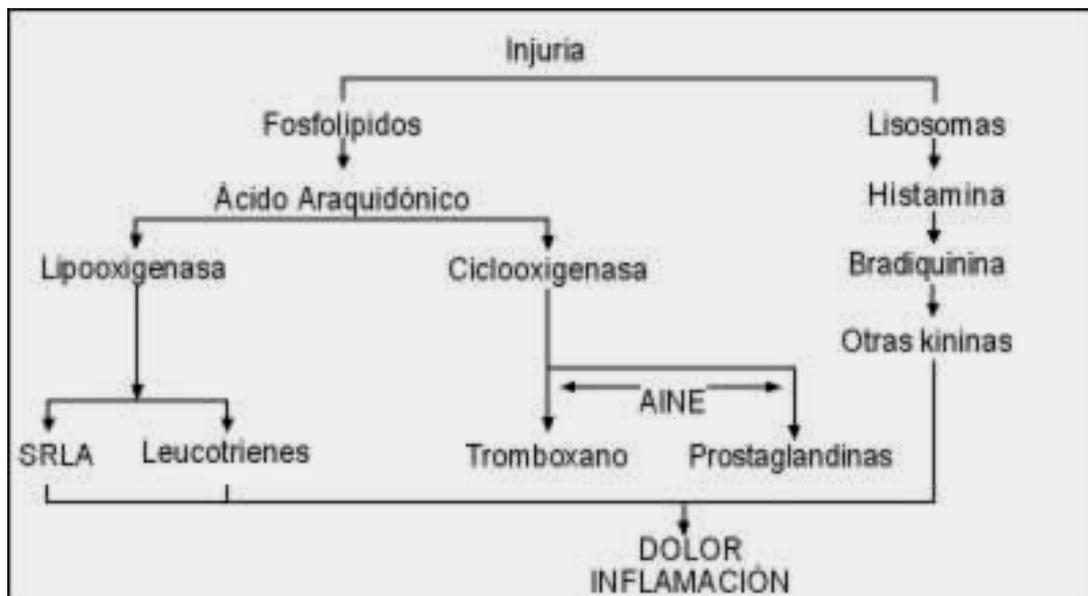
Hay dos formas de ciclooxigenasa COX 1 y COX 2, siendo la primera normalmente constitutiva de los tejidos y la segunda inducida en el sitio de inflamación. Aquellas drogas que selectivamente bloquean COX 2, presentan menos efectos colaterales gastrointestinales y plaquetarios (06).

El efecto analgésico producido por prostaglandinas ocurre tanto a nivel periférico (nociceptores), como a nivel central describiéndose un efecto de hiperalgesia por "sensibilización central" (07, 08). La acción más buscada de los AINE es como analgésico y antiinflamatorio. Bastan bajas dosis para lograr analgesia, teniendo su mayor indicación en dolor leve a moderado predominantemente de tipo inflamatorio y con poco efecto en dolor originado en vísceras huecas. Su máximo efecto analgésico es menor que el de los opiáceos, pero con menos efectos adversos. No son adictivos, sedantes ni tampoco producen depresión respiratoria. **Su respuesta analgésica es individual y por lo tanto no es comparable de un paciente a otro.**

En dosis mayores los AINE son antiinflamatorios de gran utilidad en enfermedades reumatológicas, pero no evitan la progresión de éstas. Su uso local se emplea en enfermedades inflamatorias intestinales (Sulfasalazina, Azulfidina®, por enemas).

A nivel hipotalámico presentan un efecto sobre citoquinas actuando como antipirético.

Un lugar especial ocupa el Ácido Acetilsalicílico (Aspirina), tanto por su antigüedad, difusión en la población general y automedicación. Es un antiagregante plaquetario irreversible, en dosis tan bajas como 40 mg. debiéndose esperar la lisis de éstas entre ocho a once días, para que su efecto termine. Ampliamente difundido es su uso en infarto al miocardio, accidente vascular encefálico, trombosis venosa profunda. También se describe su empleo en dismenorrea, preeclampsia del embarazo y cierre de ductus persistente(09). Además se ha planteado en la prevención de cáncer de colon(06).



## Mecanismo de Acción AINES

### 3.3 FARMACOCINÉTICA AINES

Todos, menos uno de los AINE, son ácidos orgánicos débiles tal como se administran, la excepción es un profármaco cetona que se metaboliza en fármaco ácido activo, la nabumetona.

La mayor parte de estos fármacos se absorben bien y no hay cambios en su biodisponibilidad por los alimentos. Muchos de los AINE son altamente metabolizados, algunos mediante las fases I, II y otros, por glucoronidación directa (II) solamente. El metabolismo de muchos AINE proviene, en parte, por vía de las familias CYP3A o CYP2C de las isoenzimas P450 en el hígado. Mientras que la excreción renal es la vía más importante para la eliminación final, casi todos son sometidos a varios grados de excreción biliar y reabsorción (circulación enterohepática). De hecho, el grado de irritación gastrointestinal baja se correlaciona con la cantidad de circulación enterohepática. Muchos de los AINE se unen mucho a las proteínas (>98%) comúnmente a la albúmina. Algunos AINE son mezclas racémicas (ibuprofeno), mientras que uno, el naproxeno, están provistos de un enantiómero solo y unos

cuantos no tienen centro quiral (diclofenaco). Todos los AINE pueden encontrarse en los líquidos sinoviales después de dosis repetidas. Los fármacos con vidas cortas permanecen en las articulaciones, mientras que los fármacos con vidas prolongadas desaparecen de los líquidos sinoviales en proporción a sus vidas medias. (03)

Poseen buena absorción renal, con disminución de ésta por la utilización de antiácidos y la ingesta alimentaria, excepto en los COX 2. Se unen fuertemente a proteínas plasmáticas con desplazamientos y prolongación de la vida media de warfarinas, hipoglicemiantes, corticoides, inmunosupresores y psicotrópicos.

Se describe el "efecto techo", en que con el doble o triple de la dosis recomendada, se logra el efecto analgésico máximo, de tal manera que al seguir aumentando las dosis, sólo se logra mayor toxicidad.

La vida media varía de 1 a 2 horas y en algunos casos se prolonga 24 horas. Presentan inactivación hepática y eliminación renal. Pueden aumentar la toxicidad de Fenitoina y Litio, como también disminuir la acción de Furosemida y Apresolina.

Los inhibidores COX 2 selectivos se eliminan por metabolismo hepático, describiéndose alteraciones de las pruebas hepáticas hasta en 15% de los casos. No se recomiendan en pacientes con daño hepático severo(28). La insuficiencia renal no afecta la farmacocinética del Refecoxib, pero no se recomienda su uso en insuficiencia renal avanzada. Interacciona con Rifampicina, Metotrexate y Warfarinas. Probablemente presenta mayor riesgo de trombosis, eventos coronarios y broncoespasmos. Con Celecoxib no es necesario ajustar su dosis en ancianos, a diferencia de lo que ocurre con el resto de AINES. Este último debe evitarse en sujetos con alergia a las sulfonamidas ya que en su estructura química se encuentra presente (02).

### 3.4 FARMACODINAMIA

La actividad antiinflamatoria de los AINE es mediada principalmente por la inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas. Varios AINE tienen un posible mecanismo de acción adicional, incluyendo la inhibición de la quimiotaxis, la regulación a la baja de la producción de interleucina-1, disminución de la producción de radicales libres y superóxido, e interferencia con los eventos intracelulares mediados por calcio. La aspirina acetila de manera irreversible y bloquea la ciclooxigenasa plaquetaria, pero los demás AINE son inhibidores reversibles. La selectividad para COX-1 contra COX-2 es variable e incompleta para los miembros más antiguos, pero están disponibles inhibidores COX-2 altamente selectivos (celecoxib y rofecoxib). En pruebas utilizando sangre humana se encontró que la aspirina, indometacina, piroxicam y sulindac fueron consideradas más eficaces para la inhibición de COX-1, el ibuprofeno y el meclofenamato inhibieron a las dos isoenzimas de manera aproximadamente igual. De los AINE disponibles actualmente, se ha comunicado que la indometacina y el diclofenaco reducen la síntesis tanto de prostaglandinas como de leucotrienos. La importancia clínica de la selectividad de COX-2 se investiga en la actualidad. La eficacia probablemente no sea afectada, pero la seguridad gastrointestinal puede mejorarse.

Durante la terapéutica con estos fármacos, la inflamación se reduce por disminución al liberar los mediadores de granulocitos, basófilos y células plasmáticas. Los AINE disminuyen la sensibilidad de los vasos a la bradicinina e histamina, afectan la producción de linfocina a partir de los linfocitos T y revierten la vasodilatación. En grados variables, todos los AINE recientes son analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos, y todos (excepto el fármaco selectivo COX-2) inhiben la agregación plaquetaria. También son irritantes gástricos, aunque como grupo tienden a originar menos irritación gástrica que la aspirina. Se ha observado nefrotoxicidad creciente en todos estos fármacos y la hepatotoxicidad también puede suceder con cualquier AINE.

Aunque estos fármacos inhiben eficazmente la inflamación, no hay pruebas de que, en contraste con fármacos como el metotrexato y oro, alteran el curso de un trastorno artrítico. (03)

### **3.5 Efectos Adversos AINES**

#### **A) Gastrointestinales**

Las prostaglandinas normalmente controlan la secreción ácida del estómago, mantienen la barrera mucosa y tienen descritos efecto citoprotector, regulando la cantidad y espesor de la capa de mucus. También participa en la motilidad gastrointestinal. Estos mecanismos protectores, se alteran con el uso de AINE, principalmente en mayores de 60 años, pacientes con antecedentes de úlcera péptica, abuso de alcohol, uso de AINE por más de una semana (triplica el riesgo) o en combinación con corticoides, anticoagulantes u otro AINE.

Clínicamente puede manifestarse desde leve epigastralgia hasta hemorragia digestiva en 1-3%<sup>2</sup>. Lo más frecuente de ver es la úlcera péptica (especialmente gástrica) que se observa en 15 a 20% en pacientes con uso crónico. Sólo el 58% de los pacientes con toxicidad gastrointestinal presentan síntomas.

El mecanismo del daño celular es sistémico y además directo sobre la mucosa, aditivo al anterior. Por lo tanto, en su uso endovenoso también ocurre esta complicación<sup>(10)</sup>.

La prevención, se basa en una correcta anamnesis dirigida a identificar los factores de riesgo y una correcta prescripción, respecto del tipo de droga a usar, dosis y duración del tratamiento. Se recomiendan dosis bajas, por períodos cortos, salicilatos no acetilados o derivados de p-aminofenol y evitar la combinación de drogas. El Etodolaco y la Nabumetona son drogas de baja toxicidad gastrointestinal ya que además, tienen efecto inhibidor COX 2 (11).

Los AINES de elección en los pacientes de riesgo, parecerían ser los inhibidores de COX 2 selectivos, dado que tienen menor incidencia de lesiones endoscópicas atribuibles a su empleo<sup>7</sup>. Sin embargo, la literatura es controvertida en este aspecto. En esta complicación, se han demostrado útiles los bloqueadores de la bomba de

protones (Omeprazole) y los citoprotectores PGEI (Misoprostol), **contraindicado este último durante el embarazo.** (11)

### **B) Toxicidad Renal**

Existe una población de enfermos, cuyo flujo y filtración glomerular depende de las Prostaglandinas. Los sujetos hipovolémicos, portadores de insuficiencia cardíaca, estenosis de arteria renal presentan con el uso de AINE una disminución de los mecanismos de compensación para mantener la homeostasis(11, 4). La toxicidad renal se manifiesta por retención de sodio, agua y productos nitrogenados, discreta disminución de función tubular y capacidad de concentrar hipertensión arterial, llegando hasta una insuficiencia renal irreversible. Es más frecuente en mujeres con antecedentes de ITU a repetición y habitualmente es de lenta instalación.

Constituyen factores de riesgo la cirrosis hepática, patología renal previa, diabetes mellitus y usuarios de diuréticos y Beta bloqueadores. En aquellos pacientes que exista duda respecto de indicación de AINE, por su patología agregada debe evaluarse la función renal, electrolitos plasmáticos previo a iniciar tratamiento y controlarse en la primera y segunda semana 6. Se debe preferir los AINE con baja excreción urinaria (Etodolaco, Sulindaco) y con bajo efecto inhibitor de prostaglandinas (Nabumetona, Diflunisal). Evitar mezclas de drogas y preferir antagonistas del calcio como antihipertensivo en los pacientes de riesgo.

### **C) Reacciones de Hipersensibilidad**

Constituyen un factor de riesgo aquellos pacientes en edad media, asmáticos, portadores de pólipos nasales, urticaria crónica, hipersensibilidad a la tartrazina o quienes tienen hipersensibilidad previa a cualquier AINE, especialmente aspirina, contraindicándose absolutamente a estos últimos el uso de cualquiera de estos, ya que presentan hipersensibilidad cruzada (09). Se describen cuadros de rinitis vasomotora, urticaria generalizada, asma bronquial, edema laríngeo, broncoconstricción, hipotensión y shock, muy semejante a una anafilaxia, pero por un

mecanismo no inmunológico; con dosis tan bajas como 80 mg de Aspirina. De escasa frecuencia se describen casos de "Meningitis asépticas" con ibuprofeno (09).

#### **D) Sistema Nervioso Central**

Los salicilatos en dosis altas pueden provocar somnolencia, vértigo, convulsiones(09) y tinitus reversible en 2 a 3 días. En niños cursando infección por virus Varicella o Influenza, su uso se asocia al letal Síndrome de Reye.

#### **E) Hepáticas**

Poco frecuentes. Dosis dependientes. Descritas con Paracetamol, Aspirina, Naproxeno y Sulindaco. Puede producir leve alza enzimática y con menos frecuencia cuadros de hepatitis aguda constituyendo un mayor riesgo, el antecedente de hepatitis o cirrosis alcohólica.

#### **F) Pulmonar**

Puede ocasionar disminución del flujo pulmonar y broncoconstricción por aumento de Leucotrienes, secundario a la inhibición de la ciclooxigenasa. Ketoprofeno y Diclofenaco, tendría menor toxicidad pulmonar por actuar sobre lipooxigenasas.(11)

#### **G) Hematológico**

De escasa repercusión clínica, contraindicándose los salicilatos en hemofílicos, pacientes con daño hepático severo o deficiencias de vitamina K. Los inhibidores COX 2 no afectan la función plaquetaria pero aún no han sido evaluados en pacientes con daño hepático(02).

#### **H) Antiinflamatorios y Presión Arterial:**

El empleo de antiinflamatorios no esteroideos y medicamentos antihipertensivos se incrementa notablemente con la edad (en un 26 y un 50%, respectivamente, entre los

ancianos). Más del 10% de los ancianos toman al menos un antiinflamatorio y un antihipertensivo conjuntamente.

Hay estudios de tipo caso-control que han demostrado que los usuarios recientes de antiinflamatorios no esteroideos tienen un riesgo un 70% mayor de iniciar un tratamiento antihipertensivo que los individuos que no los utilizan. Estudios epidemiológicos han revelado que el uso de antiinflamatorios no esteroideos predice de forma significativa la presencia de hipertensión en el anciano. Además, entre los pacientes sometidos a tratamiento antihipertensivo, aquellos que toman a la vez AINE, presenta una presión sistólica media superior a la de los que no los toman. El efecto hipertensivo de los AINE varía dependiendo del fármaco concreto y del tipo de agente antihipertensivo ( si se toman conjuntamente).

El mecanismo de este efecto presor sigue siendo especulativo, la retención de agua y sales provocada por varios factores que actúan en paralelo, acoplados al incremento de la resistencia vascular periférica total al aumentar la síntesis de endotelina-1 renal son potencialmente importantes. Un incremento de la presión sanguínea de 5-6mm de Hg mantenido a lo largo de unos años puede estar asociado a un incremento del 67% en el riesgo de padecer un tromboembolismo y de un 15% en la aparición de fenómenos asociados a enfermedades coronarias.(12)

<b>Tabla 3. Antiinflamatorios no esteroideos</b>						
<b>Efectos tóxicos (•)</b>						
	<b>G. Intestinal</b>	<b>Úlcera Péptica</b>	<b>SNC</b>	<b>Tinnitus</b>	<b>Hepático</b>	<b>Renal</b>
<b>Salicilatos</b>						
Aspirina	••••	••	•	•••	••	•
Diflunisal	•	•	•	•	•	•

<b>D. Ac. Propionico</b>						
Ketoprofeno	••	•	•	••	••	••
Ibuprofeno	••	•	•	••	••	••
Naproxeno	••	••	••	••	••	••
<b>Indoles</b>						
Indometacina	••••	•••	••••	•	••	•••
Sulindaco	•	•	•	•	••	•
<b>Pirrol Acético</b>						
Ketorolaco	•••	•••	•	•	••	•••
<b>Ac. Fenil Acético</b>						
Diclofenaco	••	••	•	•	•••	••
<b>N. Acetil Antranilico</b>						
Ac. Mefenámico	•	•	•	—	—	••
<b>Naftil Alcanos</b>						
Nabumetona	••	•	•	•	•	•
<b>Ac. Piranoacético</b>						
Etodolaco	•	•	•	•	•	•
<b>Pirazolonicos</b>						
Fenilbutazona	••••	••••	•	•	••••	••
<b>Otros</b>						
Piroxicam	•••	•••	•	•	••	••

<b>Tabla 4. Dosificación de AINES</b>				
<b>Nombre Genérico</b>	<b>Dosis Analgésica (mg/dosis)</b>	<b>Dosis Anti-inflamatoria (grs/24 hrs)</b>	<b>Dosificación Diaria</b>	<b>Dosis Máxima en 24 hrs (mg)</b>
Acetaminofeno	325-650	No aprobado	4-6	4000
(Paracetamol)	1000		3-4	
Aspirina	325-650	2,5-5,2	4-6	6000
Diflunisal	500	0,5-1,5	2-3	1500
Flurbiprofeno	50-100	0,2-0,3	2-4	300
Ibuprofeno	200-300	1,2-3,2	3-4	3200
Ketoprofeno	25-50	0,15-0,3	3-4	300
Naproxeno	200-500	0,5-1	2	1250
Naproxeno sódico	220-550	0,55-1,1	2	1375
Diclofenaco	25-50	0,1-0,2	3-4	200
Etodolaco	200-400	0,8-1,2	3-4	120-1200
Indometacina	25-50	0,075-0,15	3-4	200
Ketorolaco	10 (oral)	No aprobado	4	40
Nabumetona	500-1000	1-2	1-2	2000
Sulindaco	No aprobado	0,15-0,4	2	400
Ac. Mefenámico	250	No aprobado	4	1000
Piroxicam	10-20	0,01-0,02	1	20
Celecoxib	No aprobado	0,1-0,2	1-2	200
Refecoxib	12,5-50	No aprobado	1	50

### 3.6 RESPUESTA INFLAMATORIA

Por lo regular la inflamación se divide en tres fases:

1. Inflamación aguda.
2. Respuesta inmunitaria.
3. Inflamación crónica.

Inflamación aguda: Constituye una respuesta inicial, a la lesión tisular, está mediada por la liberación de autacoides y suele preceder al desarrollo de la respuesta inmunitaria.

La respuesta inmunitaria: Se origina cuando las células inmunitaria mente competentes se activan en respuesta a microorganismos o sustancias antigénicas extrañas, liberadas durante la respuesta inflamatoria aguda o crónica. Para el huésped, el resultado de la respuesta inmunitaria puede ser benéfico, como cuando origina que los microorganismos invasores se fagociten o neutralicen. Por otra parte, el resultado de la respuesta quizá sea perjudicial si ocasiona inflamación crónica sin resolución del proceso lesivo de fondo.

La inflamación crónica: involucra la liberación de varios mediadores que no son notables en la respuesta aguda. Uno de los padecimientos más importantes en que toman parte estos mediadores es la artritis reumatoide, en la cual la inflamación crónica origina dolor y destrucción de hueso y cartílago, esto último puede conducir a incapacidad grave, situación en que se presentan alteraciones sistémicas que pueden acortar la vida.

El daño celular relacionado con la inflamación actúa sobre las membranas celulares, ocasionando que los leucocitos liberen enzimas lisosómicas, el ácido araquidónico se libera entonces a partir de compuestos precursores y se sintetizan varios eicosanoides. (03)

La vía de ciclooxigenasa (COX) del metabolismo del ácido araquidónico produce prostaglandinas, las cuales tienen una variedad de efectos en vasos sanguíneos,

terminaciones nerviosas, y células implicadas en inflamación. El descubrimiento de las isoformas de COX (COX-1 Y COX-2) condujo a los conceptos de que la isoforma constitutiva COX-1 posee una función homeostática, mientras que COX-2 es inducida durante la inflamación y tiende a facilitar la respuesta inflamatoria. Sobre estas bases, los inhibidores de la COX-2 altamente selectivos se desarrollaron y comercializaron con la aseveración de que dichos inhibidores selectivos son más seguros que los inhibidores COX-1 no selectivos, pero sin pérdida de su eficacia. La vía de la lipooxigenasa del metabolismo del ácido araquidónico produce leucotrienos, los cuales tienen un potente efecto quimiotáctico sobre eosinófilos, neutrófilos y macrófagos, promoviendo la bronco constricción y alteraciones en la permeabilidad vascular.

Cininas, neuropéptidos e histaminas también se liberan en el sitio de la lesión tisular, así como componentes del complemento, citocinas y otros productos de leucocitos y plaquetas. La estimulación de las membranas de los neutrófilos, producen radicales libres derivados del oxígeno. Se forma una unión de superóxido por la reducción del oxígeno molecular, la cual puede estimular la producción de otras células reactivas como peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo. La interacción de estas sustancias quimiotácticas, y de esta manera, se mantiene indefinidamente el proceso inflamatorio.

### **3.7 ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS:**

El tratamiento de los pacientes con inflamación incluye dos objetivos principales:

- × Alivio del dolor que con frecuencia constituye el síntoma de presentación, y la principal queja del paciente.
- × Disminución, o suspensión con antiinflamatorios no esteroides (AINE), a menudo genera alivio del dolor durante periodos significativos.

La mayor parte de los analgésicos no opioides, también tiene efectos antiinflamatorios, por lo cual son apropiados para tratar padecimientos inflamatorios tanto agudos como crónicos. (03)

Los glucocorticoides también presentan potentes antiinflamatorios y cuando se utilizaron por primera vez se consideró que constituían la respuesta final al tratamiento de la artritis inflamatoria. Desafortunadamente la toxicidad relacionada con la terapéutica corticosteroide crónica evita su uso, excepto para el control de brotes agudos de la enfermedad articular. Por lo tanto, los antiinflamatorios no esteroideos han adquirido una función principal en el tratamiento de la artritis.

Otro grupo importante de fármacos se caracterizan como antirreumáticos de acción lenta (ARAL) o antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Es poco lo que se sabe con respecto a sus mecanismos de acción, pero pueden disminuir el daño a huesos relacionado con artritis reumatoide., se ha pensado que afectan los mecanismos inflamatorios más básicos que los AINE. Desafortunadamente pueden ser más tóxicos que estos últimos. (03)

### 3.8 UTILIZACIÓN CORRECTA DE LOS ANALGÉSICOS

Con el conocimiento de las bases fisiopatológicas del dolor se han intentado una amplia variedad de medidas y técnicas terapéuticas que por su diversidad confirman que los resultados terapéuticos no son siempre los deseados, ni posible tratar el dolor de una manera homogénea.

Dependiendo del tipo del dolor, así como de los síntomas acompañantes al mismo, utilizaremos fundamentalmente diferentes analgésicos y fármacos coadyuvantes.

**I.-** La dosis debe ser **individualizada** en función de las características concretas de cada enfermo y de su estado físico.

Buscaremos la dosis óptima que es aquella que produce analgesia sin efectos secundarios.(13)

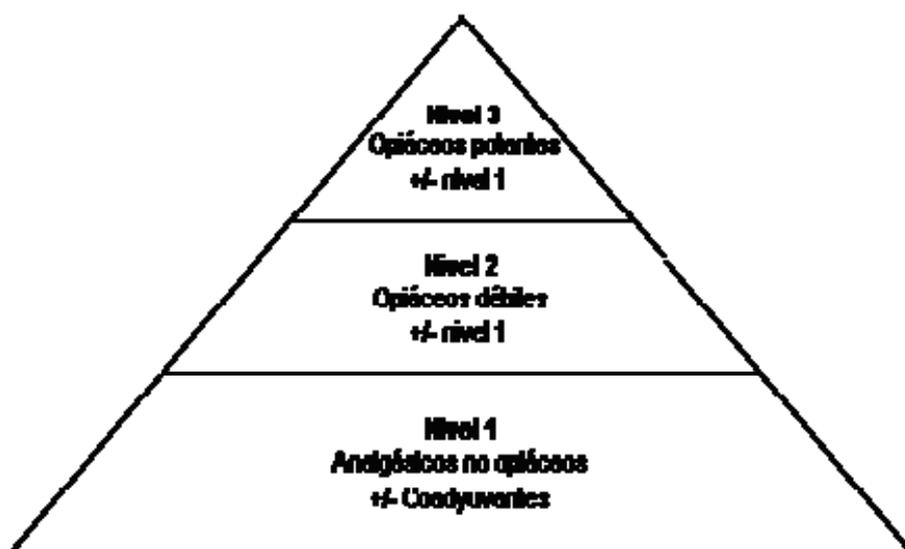
II.- Para el tratamiento de los dolores **crónicos**, siempre que sea posible la vía **oral** será de elección puesto que es la que proporciona mayor comodidad, tanto al paciente como a su familia.

La administración **parenteral** de analgésicos centrales constituye el método de elección para el tratamiento del dolor **agudo** como es el caso del dolor postraumático o postoperatorio. Existen diversas técnicas que facilitan su uso y optimizan la eficacia y seguridad clínicas.

III.- Deberán ser administrados a **intervalos fijos** de tiempo, en función de las características farmacocinéticas de cada analgésico, y de la vía de administración empleada. Los intervalos deberán ser lo suficientemente cortos como para que la concentración sanguínea no descienda por debajo del nivel analgésico.(13)

IV.- Se utilizarán los fármacos analgésicos de forma **progresiva** siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud:

Tabla 5.



### **3.9 LOS ANALGÉSICOS**

Básicamente podemos clasificarlos:

- **ANALGÉSICOS NO OPIÁCEOS:** también se les denomina analgésicos menores o periféricos.
- **ANALGÉSICOS OPIÁCEOS:**

a) **Opiáceos débiles**

b) **Opiáceos potentes**

#### **ANALGÉSICOS NO OPIÁCEOS**

Se aplican al dolor de leve a moderada intensidad y están constituidos por los **AINE's**.

Son un grupo heterogéneo de sustancias de estructura química variada pero con mecanismo de acción y efectos farmacológicos similares. Este tipo de fármacos actúan inhibiendo la síntesis de prostaglandinas tanto a nivel periférico como central. Las prostaglandinas están directamente implicadas en el fenómeno doloroso, en la inflamación y en la fiebre.

En lo que al dolor se refiere las prostaglandinas sensibilizan la terminación nerviosa a la acción irritativa de los mediadores algógenos como la bradiquinina, histamina, etc.

Por lo tanto los AINE restauran el umbral normal del nociceptor, y mediante su acción antiinflamatoria disminuyen la presencia de los mediadores citados.

Actualmente se considera que la mayor parte de los AINE poseen también un efecto analgésico a nivel central actuando a nivel de sinapsis medulares o incluso a nivel más central (efecto estabilizador de membranas e inhibidor de prostaglandinas a nivel central). (13)

Reducen la temperatura corporal cuando está previamente aumentada por acción de pirógenos, es decir, cuando hay fiebre; pero, salvo en condiciones muy especiales, no producen hipotermia.

La intensidad de los efectos secundarios varía mucho de unos grupos a otros, e incluso entre los distintos fármacos de un mismo grupo, y, por tanto, esto va a condicionar claramente la elección del fármaco más adecuado.

Los fármacos que podrían considerarse de elección serían el **ácido acetilsalicílico**, el **paracetamol** y especialmente el **naproxeno**.

De reciente comercialización en nuestro país, aparece un nuevo AINE derivado del ácido arilpropiónico, que es el **ketorolaco**: Se trata de un fármaco con mejor eficacia analgésica que los otros citados y con efecto antiinflamatorio moderado. Se han comentado serios efectos adversos, a menudo relacionados con el uso inapropiado del fármaco. Con respecto a esto debemos advertir que se recomienda que su uso no sobrepase los 5 días de tratamiento

Si hubiera que citar un 5º fármaco, este sería el **metamizol** (dipirona) por su buena eficacia analgésica, su especial utilidad en el dolor cólico, su buena tolerancia gástrica y aceptable intervalo de administración. (13)

### **3.9.2 ANALGÉSICOS OPIÁCEOS**

Los **receptores opioides** son la base anatomofisiológica sobre la que actúan los opioides endógenos (endorfinas y encefalinas) para el control del dolor. Asimismo es el sitio donde actúa la morfina y demás opioides exógenos.

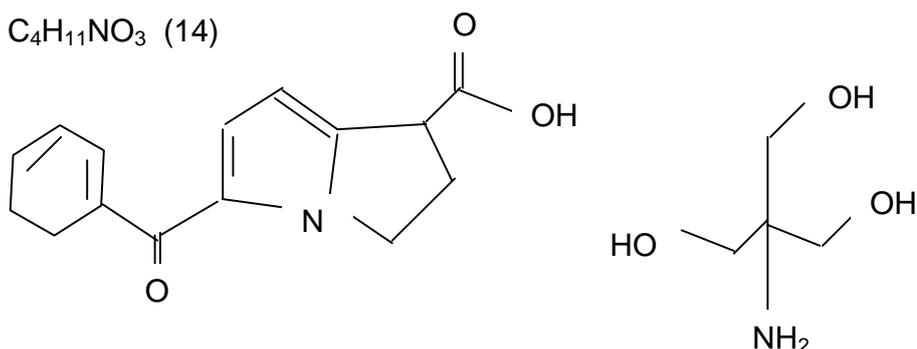
Se encuentran ampliamente distribuidos por el S.N.C. y periférico, y de su activación dependen tanto la analgesia como la aparición de determinados efectos farmacológicos y secundarios. (13)

La selección de un antiinflamatorio depende fundamentalmente de la familiaridad del prescriptor con un determinado fármaco y sobre todo de la respuesta del paciente. Se estima que un 60% de los pacientes responderán al primer tratamiento con casi cualquier AINE. El resto puede requerir uno o varios cambios de medicación hasta encontrar el adecuado. En general se recomienda un período de prueba de una semana si se pretende efecto analgésico y de tres si busca acción antiinflamatoria. Muchos autores recomiendan seleccionar el siguiente fármaco de distinta familia química, pero probablemente no sea necesario.

Hay que tener presente también que los AINE no son la única alternativa en el tratamiento de las enfermedades reumáticas. Los analgésicos puros como el **paracetamol** tienen mejor tolerancia gastrointestinal y puede ser de utilidad en casos donde la sintomatología predominante es el dolor y no la inflamación, como es muchas veces el caso en osteoartritis. Otro puede decidirse de indicaciones como la lumbalgia aguda, en la que la evidencia clínica encontrada indica que no parece haber diferencias significativas entre los AINE y el paracetamol, como tampoco parecen existir entre los diversos tipos de AINE. (13)

### 3.9.3 KETOROLACO TROMETAMOL

Fórmula:  $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$  (14)  
376.41



Es un AINE con potente propiedad analgésica. ( 01)

Derivado del ácido pirrolizin-carboxílico, es un AINE.

### Efectos Adversos:

La preocupación por la elevada incidencia de efectos adversos publicados del ketorolaco trometamol ha conducido a la retirada de su mercado en algunos países, mientras que en otros se ha reducido la dosis permitida y la duración máxima del tratamiento. Los efectos adversos consisten en trastornos digestivos, entre ellos hemorragia digestiva (especialmente en ancianos), perforación y úlcera péptica. También se han observado reacciones de hipersensibilidad de tipo anafilaxia, exantema, broncospasmo, edema laríngeo e hipotensión, entre otros.

### Precauciones:

Desaconsejado su uso en el embarazo y el parto y su administración a mujeres lactantes.

Contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al AAS u otros AINE, antecedentes de asma, pólipos nasales, broncospasmo o angioedema, antecedentes de úlcera péptica o hemorragia digestiva, en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave y en los que presentan hipovolemia o deshidratación. No debería administrarse a pacientes con trastornos hemorrágicos o de la coagulación, o en caso de hemorragia cerebrovascular o sospecha de ella. Está contraindicado como analgésico profiláctico antes de la intervención debido a sus efectos inhibidores sobre las plaquetas y para su uso intraoperatorio; no debe administrarse en el postoperatorio de las intervenciones con elevado riesgo de hemorragia.

### Interacciones:

No debe administrarse a pacientes sometidos a tratamiento anticoagulante o a los que lo van a recibir de forma profiláctica, incluyendo la heparina a dosis bajas. El riesgo de hemorragia aumenta con el uso concomitante de otros AINE, de AAS y de pentoxifilina, por lo que éste debe evitarse. El probenecid aumenta la semivida y la concentración plasmática del ketorolaco, por lo que no deben administrarse simultáneamente. (15)

### Farmacocinética:

Se absorbe tras la administración intramuscular u oral. A pH fisiológico se disocia para formar una molécula aniónica que es menos hidrófila que la sal de trometamol. La concentración plasmática máxima se alcanza aproximadamente de 30 a 60 minutos; en algunos individuos la absorción tras la administración puede ser más lenta que tras la administración oral. Se une en un 99% a las proteínas plasmáticas. No atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica, pero sí la placenta; pequeñas cantidades del fármaco difunden a la leche materna. La semivida plasmática terminal es de unas 4 a 6 horas; en ancianos de 6 a 7h y de 9 a 10h en pacientes con disfunción renal. Aproximadamente el 90% de la dosis se elimina por la orina como fármaco inalterado y sus metabolitos conjugados e hidroxilados; el resto se excreta por las heces.

### Indicaciones y Administración:

Se utiliza principalmente como analgésico. Se utiliza por vía IM, IV u oral como sal de trometamol en el tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio de moderado a grave. La duración máxima recomendada para el tratamiento parenteral en el RU es de 2 días; los pacientes deben pasar a tratamiento oral lo antes posible. En EEUU se recomienda que la duración máxima combinada de uso parenteral y oral no superen los 5 días.

En el RU la dosis inicial recomendada por vía parenteral es de 10mg seguidos de 10 a 30mg cada 4 o 6 h si es preciso. La dosis máxima total diaria es de 90mg (60mg en ancianos, pacientes con insuficiencia renal leve y pacientes que pesen menos de 50Kg). La inyección IV debe administrarse durante un mínimo de 15 seg. Durante el cambio de tratamiento parenteral a oral, la dosis diaria combinada del día en que se produzca el cambio no debe superar los 90mg, de los cuales no más de 40mg deben administrarse por vía oral.(15)

Las pautas utilizadas en EEUU son una dosis única IM de 60mg o una dosis IV única de 30mg, o dosis de 60mg cada 6h por vía IM o IV, hasta un máximo de

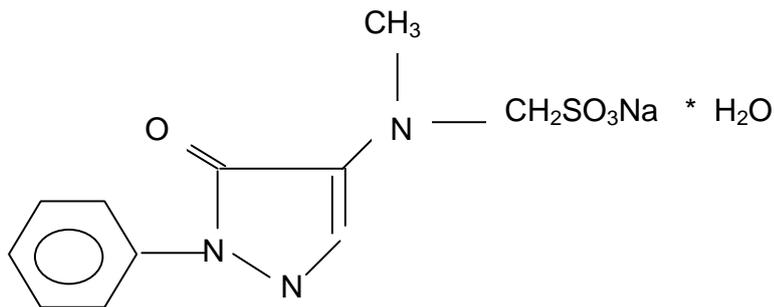
120mg/día. Las dosis deben reducirse a la mitad en el anciano, en pacientes con insuficiencia renal y en los que pesen menos de 50Kg.

La dosis oral recomendada en el RU es de 10mg cada 4 o 6h (cada 6 u 8h en el anciano), hasta un máximo de 40mg/día y una duración máxima de 7días. En EEUU la dosis oral recomendada es de 20mg (10mg en el anciano, en pacientes con insuficiencia renal y en los que pesen menos de 50Kg), seguida de 10mg cada 4 a 6h. (15)

La dosis máxima es de 120 mg. (01)

### 3.9.4 METAMIZOL SODICO

Fórmula:  $C_3H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$  (14)  
351.36



#### Efectos Adversos y Precauciones:

La administración del metamizol sódico se asocia con un mayor riesgo de agranulocitosis y shock. (15)

#### Farmacocinética:

Tras su administración oral el metamizol sódico es rápidamente hidrolizado en el jugo gástrico a su metabolito activo. Tras la administración IV tampoco se observa metamizol sódico en plasma. Ninguno de los metabolitos del metamizol se une en

elevada proporción a las proteínas plasmáticas. La mayor parte de la dosis se excreta por la orina en forma de metabolitos, los cuales también difunden a la leche materna.

**Indicaciones y Administración:**

Debido al riesgo de efectos adversos graves, su uso solo está justificado en el dolor intenso cuando no existe otra alternativa adecuada o disponible. Se ha administrado por vía oral a dosis de 0.5 a 4g diarios en dosis fraccionadas, en inyección intramuscular o intravenosa, y en supositorios rectales. (15)

- Vía Intramuscular c/6 –8 hs
- Vía Endovenosa -BOLO c/ 8 hs lento TI:3 minutos

-Infusión Continua

Tres ampollas diluidas en 500 ml de Dextrosa 5 % o solución Fisiológica administrado en 24 horas.

**DOSIS MÁXIMA:** 3 AMP ,4 AMP IM

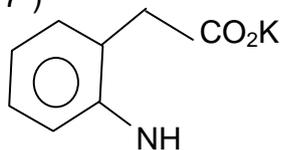
**IMPORTANTE:** Administrar lentamente para evitar disminución de la presión arterial.

Durante el tratamiento se puede colorear la orina de color rojizo, esto se debe a metabolitos inactivos de la dipirona.

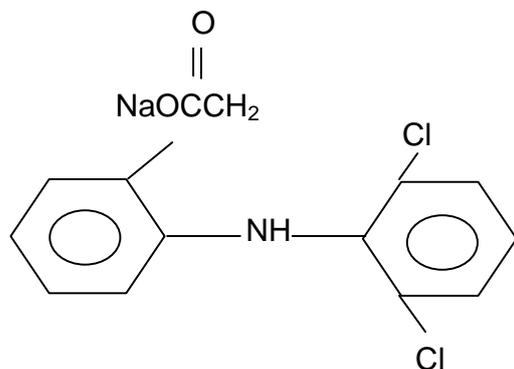
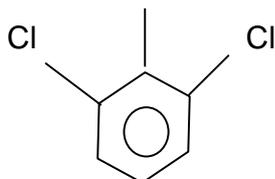
NO SE ESTABLECIERON DOSIS PEDIÁTRICAS. NO SE RECOMIENDA EN MENORES DE 16 AÑOS. (01)

### 3.9.5 DICLOFENACO

Fórmula:  $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$  (17\*)  
334.24



DICLOFENACO  
POTASICO



DICLOFENACO  
SODICO  
 $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$   
318.14

El diclofenaco es un potente analgésico y antiinflamatorio no esteroide que posee también propiedades antipiréticas.(1)

Es un derivado simple del ácido fenilacético. Es un inhibidor potente de la ciclooxigenasa relativamente no selectivo, además disminuye la biodisponibilidad del ácido araquidónico. Tiene las propiedades usuales antiinflamatorio, analgésicas y antipiréticas. (03)

#### Efectos Adversos:

Puede producirse dolor, irritación y, ocasionalmente, lesión tisular en el lugar de la inyección cuando se administra por vía intramuscular. Los supositorios pueden causar

irritación local. La solución oftálmica puede ocasionar quemazón pasajera y prurito; se han observado efectos adversos más graves en la córnea.

*Efectos sobre el Hígado.* Se ha producido elevación de la actividad de las aminotransferasas séricas, hepatitis clínica e incluso hepatitis fulminante mortal.

*Efectos sobre la Piel.* Reacciones dermatológicas de resolución espontánea, como exantemas o prurito. Entre las reacciones más graves atribuidas al diclofenaco se encuentran, la dermatitis ampollosa y el eritema multiforme.

*Efectos sobre los Riñones.* Se ha observado necrosis papilar renal y síndrome nefrótico.

*Efectos sobre la sangre.* Se asocia de forma significativa con la anemia aplásica, se han descrito otras alteraciones como: anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia y agranulocitosis.

*Efectos sobre el tubo Digestivo.* Las reacciones consisten en dolor epigástrico, náusea, vómitos y diarrea. Rara vez se ha observado úlcera péptica y hemorragia digestiva. También se ha considerado como el agente causal de algunos casos de úlcera de colon, pequeñas perforaciones intestinales y colitis pseudomembranosa.

*Hipersensibilidad.* En pacientes asmáticos sensibles al AAS han aparecido reacciones (rinorrea, opresión torácica, asma, disnea) al recibir dosis de diclofenaco de 10 a 25mg.

#### Precauciones:

Las personas que utilizan lentes de contacto blandas no deberían usar preparaciones oftálmicas con diclofenaco.(15)

La administración de diclofenaco por vía intravenosa está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, hipovolemia o deshidratación, en

pacientes con antecedentes de diátesis hemorrágica, hemorragias cerebrovasculares, o asma, y en pacientes sometidos a cirugía con riesgo elevado de hemorragias.

Se ha asociado con ataques agudos de porfiria y se considera peligroso en pacientes que la sufren.

#### Interacciones:

El diclofenaco no debería administrarse por vía intravenosa a pacientes que ya han recibido otros AINE o anticoagulantes, incluidas dosis bajas de heparina.

Se ha atribuido deterioro de la función renal al uso concomitante de diclofenaco y ciclosporina, o diclofenaco y triamtereno. La colestiramina parece reducir sustancialmente la biodisponibilidad de diclofenaco cuando ambos fármacos se administran de forma conjunta; el colestipol produce un efecto similar, aunque menor.

Se ha producido un descenso de las concentraciones plasmáticas de diclofenaco tras la administración del fármaco después del pretratamiento con sucralfato.

#### Farmacocinética:

Se absorbe rápidamente cuando se administra en forma de solución oral, supositorio rectal o inyección intramuscular. En comprimidos de cubierta entérica se absorbe más lentamente especialmente cuando se toman con las comidas. Aunque el diclofenaco por vía oral se absorbe casi por completo, sufre un metabolismo de primer paso que reduce al 50% el porcentaje de fármaco inalterado que alcanza la circulación sistémica. El diclofenaco se absorbe también por vía percutánea. A concentraciones terapéuticas, más del 99% se une a las proteínas plasmáticas. Penetra en el líquido sinovial, en el que las concentraciones pueden mantenerse constantes incluso cuando disminuyen las concentraciones plasmáticas. Difunde a la leche materna, la semivida plasmática terminal es de 1 a 2 h. Se excreta principalmente por la orina (aprox. 65%), pero también por la bilis (aprox. 35%).(15)

### Indicaciones y Administración:

El diclofenaco es un AINE derivado del ácido fenilacético que se utiliza principalmente en forma de sal sódica para el alivio del dolor y la inflamación en diversos procesos: trastornos osteomusculares y articulares, como la artritis reumatoide, la osteoartritis y la espondilitis anquilosante; trastornos periarticulares, como la bursitis y la tendinitis; trastornos de partes blandas, como torceduras y distensiones, y otros procesos dolorosos como el cólico nefrítico, la gota aguda, la dismenorrea y la migraña, así como después de algunas intervenciones quirúrgicas. En algunos países se ha empleado para el tratamiento de las queratosis actínica y la fiebre.

Las gotas oftálmicas de diclofenaco se pueden utilizar para prevenir la miosis intraoperatoria durante la extracción de cataratas y para el tratamiento de la inflamación postoperatoria posterior a ella y para el dolor producido por los defectos de los epitelios corneales posteriores a la queratectomía fotorreactiva.

La dosis habitual de diclofenaco por vía oral o rectal es de 75 a 150 mg diarios con dosis fraccionadas. Por vía intramuscular profunda se ha aplicado a una dosis de 75mg una vez al día o, si se requiere, en estados graves, 75mg dos veces al día. La infusión intravenosa continua o intermitente se formula en soluciones al 5% de glucosa o al 0.9% de cloruro sódico (ambas previamente tamponados con bicarbonato de sodio). Para el tratamiento del dolor postoperatorio puede emplearse una dosis de 75mg durante 30 a 120 min. La dosis puede repetirse al cabo de 4 a 6h. Para evitar el dolor postoperatorio, pueden tomarse de 25 a 50 mg de diclofenaco sódico después de la intervención durante 15 a 60 min, seguidos de 6mg/h hasta un máximo de 150mg diarios. El periodo máximo recomendado para el uso parenteral es de 2 días. (15)

En vía Endovenosa **NO DAR EN BOLO (puede producir fenómenos irritativos en la pared vascular. En caso de ser necesario administrar 1 ampolla en 20 ml de solución Fisiológica en 2 minutos.)** (01)

- 1 ampolla (75 mg) diluido en 100-250 ml de Dextrosa 5 % o Suero Fisiológico con 0.5 ml de Bicarbonato de sodio 1 M administrados entre 30 minutos y 2 horas.
- 2 ampollas (75 mg) diluido en 500 ml de Dextrosa 5 % o Suero Fisiológico con 0.5 ml de Bicarbonato de sodio 1 M para infundir en 24 horas.

No superar la dosis máxima de 150 mg por día.(01)

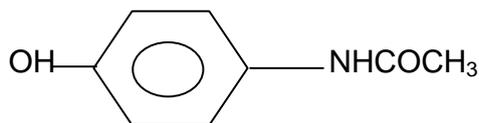
El diclofenaco sódico también se utiliza por vía intramuscular en el cólico nefrítico a dosis de 75mg repetida a los 30min si es preciso.

En niños de 1 a 12 años la dosis por vía oral o rectal para la artritis juvenil idiopática es de 1 a 3mg/kg diarios en dosis fraccionadas. (15)

### 3.9.6 PARACETAMOL (Acetaminofén)

El acetaminofén es el metabolito activo de la fenacetina, que origina el efecto analgésico de ésta. Es un inhibidor débil de las prostaglandinas en los tejidos periféricos y no posee efectos antiinflamatorios importantes. (03)

Fórmula:  $C_8H_9NO_2$  (18)  
(151.17)



ACETAMINOFEN

El acetaminofén es el metabolito activo de la fenacetina, que origina el efecto analgésico de ésta. Es un inhibidor débil de las prostaglandinas en los tejidos periféricos y no posee efectos antiinflamatorios importantes. (03)

#### Efectos Adversos y Tratamiento:

Suele tener menos efectos adversos y habitualmente más leves, aunque se han descrito reacciones hematológicas: trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, neutropenia y agranulocitosis. Ocasionalmente, pueden producirse exantemas y otras reacciones de hipersensibilidad.

La sobredosis de paracetamol puede ocasionar alteraciones hepáticas graves y a veces necrosis tubular renal aguda. Es indispensable el tratamiento precoz con acetilcisteína o metionina.

*Hipersensibilidad:* tanto en adultos como en niños, se han producido reacciones caracterizadas por: urticaria, disnea e hipotensión tras la administración de paracetamol. También se ha descrito la aparición de angioedema. Se han observado erupciones medicamentosas fijas, confirmadas por la reexposición, así como necrólisis epidérmica tóxica. (15)

#### Precauciones:

Debe administrarse con precaución a pacientes con trastornos funcionales renales o hepáticos, así como a individuos con dependencia alcohólica.

#### Interacciones:

El riesgo de toxicidad por paracetamol puede aumentar en los pacientes que reciben otros fármacos potencialmente hepatotóxicos o que induzcan las enzimas microsómicas hepáticas. La absorción del paracetamol puede acelerarse con fármacos como la metoclopramida. La administración de probenecid puede afectar la excreción de paracetamol y alterar sus concentraciones plasmáticas. La colestiramina disminuye la absorción del paracetamol si se da en el plazo de 1 hora de haber administrado éste.

#### Farmacocinética:

Se absorbe fácilmente por el tubo digestivo y sus concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente entre 10 y 60 min después de la administración oral. Se distribuye a la mayoría de los tejidos corporales. Atraviesa la barrera placentaria y se encuentra en la leche materna. Su grado de unión a las proteínas plasmáticas es insignificante a las concentraciones terapéuticas habituales, pero aumenta a concentraciones mayores. La semivida de eliminación del paracetamol oscila entre 1 y 3h.

Se metaboliza en el hígado y se excreta por la orina. Menos del 5% se elimina en forma de paracetamol intacto.

### Indicaciones y Administración:

Tiene propiedades analgésicas y antitérmicas, y una débil actividad antiinflamatoria. Se administra por vía oral o en supositorios rectales para el dolor leve o moderado y para bajar la fiebre. El paracetamol es a menudo el analgésico o antipirético de elección, especialmente en los pacientes en quienes están contraindicados los salicilatos u otros AINE, entre estos pacientes se encuentran los asmáticos, individuos con antecedentes de úlcera péptica, niños y ancianos.(15)

La dosis habitual por vía oral en el adulto es de 0.5 o 1g cada 4 a 6 h, hasta un máximo de 4g diarios. Las dosis habituales en los niños son: menores de 3 meses, 10mg/kg (reducir a 5mg/kg en caso de ictericia); de 3 meses a 1 año, de 60 a 120mg; de 1 a 5 años, de 120 a 250mg; de 6 a 12 años, de 250 a 500mg. Estas dosis pueden administrarse cada 4 o 6 horas, en caso necesario, hasta un máximo de 4 dosis en 24h. En la fiebre posvacunal se ha recomendado una dosis de 60mg para los niños de 2 a 3 meses de edad. Se puede administrar una segunda dosis al cabo de 4 a 6 h; si la fiebre persiste después de esa dosis, hay que solicitar asistencia médica.

Las dosis rectales para adultos y niños mayores de 12 años son de 0.5 a 1g. En los niños más pequeños son: de 1 a 5 años, de 125 a 250mg y de 6 a 12 años, de 250 a 500mg. Pueden repetirse las dosis hasta 4 veces al día.

*Cefalea.* Los analgésicos no opiáceos como el paracetamol, el AAS y otros AINE se emplean a menudo como primera elección como tratamiento sintomático en diversos tipos de cefalea, incluidas la migraña y la cefalea tensional.

*Dolor.* Se emplea en el tratamiento del dolor leve o moderado. Tiene una potencia similar al AAS, pero su actividad antiinflamatoria es más débil. Puede utilizarse como complemento de los opiáceos en el tratamiento del dolor intenso, como el oncológico. El paracetamol es el tratamiento de elección para el tratamiento del dolor en la infancia, dada la asociación del AAS con el síndrome de Reye en este grupo de edad. (15)

Los AINE´s se toman con las comidas para reducir la irritación gástrica(aunque si quiero una rápida absorción se deben tomar ½ hora antes o 2 horas después de las comidas)

Tomarlos con un vaso de agua y que el paciente permanezca de pie durante 15-30 minutos. Esto reduce el riesgo de que los comprimidos se retengan en el esófago y produzcan irritación esofágica y dificultad para tragar.

El consumo de alcohol puede aumentar el efecto ulcerogénico de los AINE´s.

La FDA clasifica los fármacos en distintas categorías de acuerdo a su teratogenicidad.

### **3.9.7 CLASIFICACION**

La Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos clasifica los fármacos en 5 categorías, en función de los riesgos potenciales de teratogénesis. Estas categorías se asignan en función del tipo de estudios realizados y de la información disponible para evaluar el posible riesgo.

**CATEGORIA A:** Los estudios controlados realizados no han demostrado un riesgo para el feto durante el 1er. trimestre, y no existe evidencia de riesgo en trimestres posteriores, por lo que la posibilidad de teratogénesis parece remota.

**CATEGORIA B:** Se distinguen dos supuestos :

1. cuando los estudios en animales no han mostrado riesgo teratógeno aunque no se dispone de estudios controlados en embarazos humanos, o
2. cuando los estudios en animales han mostrado un efecto teratógeno que no fue confirmado en estudios en embarazadas durante el 1er. trimestre de gestación, y no existe evidencia de riesgo en trimestres posteriores.

**CATEGORIA C:** Se asigna a aquellos fármacos para los que se considera que solo han de administrarse si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto. Pueden existir dos posibilidades: (19)

1. que los estudios en animales hayan revelado efectos teratogénos sobre el feto y no existan estudios en mujeres, o
2. que no existan estudios disponibles, ni en mujeres ni en animales.

**CATEGORIA D:** serían aquellos fármacos para los que existe una clara evidencia de riesgo teratogénico, aunque los beneficios pueden hacerlos aceptables a pesar de los riesgos que comporta su uso durante el embarazo; por ejemplo cuando el medicamento es necesario para tratar una enfermedad grave o una situación límite y no existen alternativas más seguras.

**CATEGORÍA X:** los medicamentos están contraindicados en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Los estudios, en animales o en humanos han demostrado la aparición de anomalías fetales, y/o existen evidencias de riesgo teratogénico basado en la experiencia humana; por lo que el riesgo de su empleo en embarazadas claramente supera el posible beneficio.

Para realizar una prescripción basándose en esta clasificación hay que tener en cuenta que los estudios en animales son orientativos, pero no totalmente extrapolables a la especie humana.

Diclofenaco: B

Ketorolaco : C

Paracetamol: B

El metamizol sódico debido a que está retirado en numerosos países, existe escasa información sobre sus efectos adversos, terapéuticos y teratogénos; aunque se siguen detectando casos mortales de agranulocitosis y efectos adversos perinatales.  
(19)

### 3.9.8 DEFINICIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS:

Según la OMS es "Todo efecto perjudicial e indeseado que aparece con las dosis utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o la terapéutica".

Algunos autores diferencian entre reacciones adversas y efecto secundario de un medicamento. Considerando que un efecto secundario es "un efecto generalmente nocivo, pero que en ocasiones puede utilizarse en terapéutica, que se deriva de la acción farmacológica conocida del medicamento y que es previsible, no suele exigir ni interrupción de la administración del medicamento, sino en todo caso solo reducción de la dosis".

Los programas de farmacovigilancia suelen abarcar un concepto amplio englobando ambas definiciones. (17)

Las RAM pueden ser:

- Resultado de una acción farmacológica exagerada del medicamento y como tal predecible.
- Totalmente inesperada por las acciones farmacológicas conocidas del medicamento y, por tanto, normalmente impredecibles. (17)

#### **Reacción adversa:**

**Reacción Adversa:** "Aquella respuesta que es nociva y no deseada, y que ocurre a dosis normalmente usadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o la terapia de una enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica". (18)

**Tratamiento farmacológico:** Es la aplicación de medicamentos a la prevención y tratamiento de una enfermedad. (19)

**Falla Terapéutica:** Toda aquella notificación en que no se logre el efecto terapéutico en el paciente a dosificaciones adecuadas con cumplimiento de la prescripción utilizadas en la especie humana, con fines profilácticos, diagnósticos, terapéuticos o para modificar una función fisiológica. (18)

Las reacciones adversas pueden estar relacionadas con la dosis (reacciones dosis-dependientes), es el tipo de reacción adversa más común. Estas pueden

representar una extensión del efecto farmacológico de un medicamento o una toxicidad inesperada causada por el medicamento y/o sus metabolitos. (17)

Desde el punto de vista de la salud pública tiene interés distinguir entre reacciones adversas evitables y no evitables. Las primeras ocurren por mediación de un error que puede estar situado en alguno de los siguientes pasos: fabricación, suministro, prescripción, dispensación o administración del medicamento, o bien por las aplicaciones de medidas preventivas disponibles. Algunas reacciones adversas consideradas inicialmente como No evitables, se convierten en evitables a lo largo de la vida del fármaco, gracias al mayor conocimiento que se posee de su naturaleza y de sus factores. (20)

### **3.9.9 ESTUDIOS REALIZADOS SOBRE UTILIZACIÓN DE AINE's:**

Un estudio fue realizado en el período 1987-1991, entre todos los miembros del programa Medicaid de Tennessee con una edad de 65 ó más años y afiliados como mínimo un año. Aquellos con un primer ingreso en un Hospital por un fallo renal agudo (nivel de creatinina de más de 180  $\mu\text{mol/L}$  en el momento de la admisión) fueron los casos de insuficiencia renal aguda adquirida en la comunidad. Los controles fueron seleccionados de forma aleatoria entre todas las personas de la población a estudio. Fueron excluidas las personas en una etapa final de una enfermedad renal y aquellos con un fallo renal adquirido en el hospital. La exposición a AINES fue determinada de las prescripciones cumplimentadas en el año anterior a la fecha de entrada. (24)

Los resultados demostraron que fueron 1,799 casos los que tenían una incidencia anual de insuficiencia renal aguda adquirida en la comunidad de 4.5 ingresos por 1000. La estancia media en el hospital fue de 8 días. El treinta y seis por ciento murieron dentro de los 30 primeros días. El cuarenta y dos por ciento fueron clasificados como nuevos enfermos de una enfermedad renal. Los restantes, fueron clasificados como insuficiencia renal crónica con exacerbación aguda, basados en un nivel previo de creatinina por encima de 122  $\mu\text{mol/L}$ , una historia documentada de insuficiencia renal crónica ó en estudios de imágenes compatibles con enfermedad renal crónica. Fueron

un total de 9,899 controles. Los controles presentaron una menor probabilidad de vivir en una residencia ó de tener 85 ó más años.

La utilización de AINES fue más alta (18%) en los casos que en los controles (11%). Para la utilización concurrente, la "odds ratio" fue de 1.6 ( 1.3 á 1.9 para un intervalo de confianza del 95%). Aquellos que habían interrumpido la utilización de AINES en los últimos 30 días no incrementaron el riesgo de insuficiencia renal. Para algunos AINES con suficiente información, ibuprofeno e indometacina, hubo con certeza una dosis respuesta en el riesgo. Determinados AINE's como ibuprofeno, piroxicam, fenoprofeno e indometacina, tuvieron el mayor incremento del riesgo con unas " odds ratios " cercanas a 2.

Un detallado estudio previo, aunque con una muestra pequeña, indicó que el antecedente de enfermedad renal o de gota, pero especialmente, una historia conjunta de gota y enfermedad renal ,fueron los riesgos mayores para una insuficiencia renal por AINES. Los pacientes que tomaron AINES con vidas medias de más o igual a 12 horas en la semana previa tuvieron un especial incremento del riesgo de insuficiencia renal. (24)

Se realizó una revisión de un conjunto de estudios epidemiológicos que asocian la utilización de AINES y problemas del tracto superior gastrointestinal publicados en los años 90. Se agruparon los datos para proporcionar una visión mucho más clara de los riesgos, necesitando cumplir con las siguientes características los estudios para ser incluidos: Ser estudios de casos-controles ó de cohortes con AINES que no fueran aspirina, incluir datos sobre sangrado, perforación u otros episodios del tracto superior gastrointestinal que suponianer una hospitalización o remisión a especialista, y contener datos para calcular el riesgo relativo.(25)

Dieciocho estudios fueron localizados. Todos tenían definiciones específicas de la exposición y del resultado y una verificación similar para los grupos de comparación. Todos, menos dos, intentaban controlar por factores potenciales de confusión como edad, sexo, historia de úlcera ó medicación concomitante. Comparado con los que no los utilizan, los usuarios de AINES tienen un riesgo más elevado de hemorragia

digestiva alta (UGIB) en el momento que los están tomando y cuando utilizan una dosis elevada. El tiempo de utilización fue poco importante, pero distintos AINES tienen riesgos diferentes, siendo el ibuprofeno (especialmente con dosis por debajo de 2400 mg al día) el menos dañino.

Las personas con historia previa de úlcera o de sangrado que toman AINES presentaron un riesgo mucho mayor que aquellos sin antecedentes de úlcera y que tomaron AINES. Las personas de mayor edad que tomaron AINES tuvieron un riesgo mayor que las de menos de 50 años que los tomaron.

En este conjunto de estudios de alta calidad, hubo un claro efecto del tamaño de la muestra en la estimación del riesgo relativo entre hemorragia digestiva alta y AINES. El riesgo estimado de forma combinada fue de 3.8 (3.6 a 4.1). Con menos de 1000 casos, los resultados de los estudios individuales fueron sumamente variables. (25)

En un estudio prospectivo realizado en el hospital de referencia Roosevelt durante 1994, se evaluó la utilización de antiinflamatorios, los cuales poseen diversas indicaciones terapéuticas que en determinado momento inducen una mala utilización y tienen alto consumo a nivel hospitalario. El estudio se realizó en los servicios de Cirugía (B, D, neurología y urología), en un periodo de 74 días; determinándose que 14% de la población, tuvieron prescripción con medicamentos antiinflamatorios esteroidales y no esteroidales. (26)

Este es un estudio realizado en dos hospitales de Nueva Gales del Sur (población de aproximadamente 450,000 h.) recogió como casos a pacientes consecutivos entre 1993 y 1995 en los que el médico que ingresó el caso y el médico que lo atendió coincidieron en que el motivo principal para el ingreso fue la Insuficiencia Cardíaca Congestiva. Los pacientes ingresados por otro motivo y con una ICC accesoria no fueron incluidos. Enfermeras que formaban parte de la investigación comprobaron que todos los casos incluidos reunían los criterios de Framingham para ICC. Los controles (el objetivo eran reunir dos por caso) fueron pacientes del mismo género y en un mismo rango de edad cinco años, admitidos en el mismo hospital, pero sin signos clínicos ni radiológicos de ICC. (27)

Los resultados demostraron que fueron 365 casos y 658 controles, con una edad media de 76 años. La mayoría de los casos tenían una moderada ó severa ICC. La utilización en la semana previa a la hospitalización de AINES (Excluida la aspirina) fue del 17% en los casos, comparado con el 12% de los controles. La "odds ratio" ajustada fue de 2.1 (1.2 a 3.3 para un intervalo de confianza del 95%) para todos los casos, y de 2.8 (1.5 a 5.1) para los 272 casos con un primer ingreso por ICC. La ICC fue mucho más probable en aquellos pacientes con historia previa de enfermedad cardíaca, en los que la "odds ratio" fue de 26 (5.8 a 119). Un complejo análisis estadístico confirmó el efecto de una preexistente enfermedad cardíaca y sugiere que los AINES de vida media más prolongada (naproxeno, piroxicam, y tenoxicam) tienen un riesgo mucho más elevado que aquellos con vida media corta (ibuprofeno, diclofenaco, por ejemplo), aunque representan un número pequeño en el análisis de subgrupos. (27)

En un estudio realizado en un Centro Hospitalario Privado de Guatemala en 1997 durante dos meses, se evaluó el uso de ketorolaco en el tratamiento del dolor y se determinaron los factores que influyen en la aparición de efectos secundarios. La principal indicación y uso del ketorolaco era el tratamiento del dolor post-operatorio. El 77.8% de los casos presenta alguna contraindicación para su administración y en el 56.8% de los casos el ketorolaco interacciona con otras drogas del régimen terapéutico de los pacientes. La mayor incidencia de interacciones reside en el uso simultáneo de ketorolaco con otras drogas antiinflamatorias no esteroideas. (28)

En un estudio retrospectivo observacional del tipo utilización de medicamentos indicación – prescripción, se determinaron los fármacos más empleados en el tratamiento de la Osteoartrosis, en particular los AINES y su modo de empleo; patologías asociadas y fármacos indicados en su tratamiento. Se seleccionaron 60 pacientes de manera aleatoria simple de un total de pacientes ingresados con diagnóstico de Osteoartrosis, en el período comprendido entre marzo de 1998 y marzo de 1999 en el Hospital Docente Clínico Quirúrgico "10 de Octubre".(29)

El estudio indicó que la Osteoartritis es la más común de las enfermedades articulares, causa importante de discapacidad en ancianos y motivo frecuente de consulta al médico de la familia. El dolor es su síntoma principal y entre los fármacos más empleados en su manejo sintomático tenemos los analgésicos simples, los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y los corticoesteroides intraarticulares.

Los resultados que se obtuvieron demostraron que, los fármacos más empleados para la Osteoartritis fueron AINES (64,4%), psicofármacos ( 31,6 %) y glucocorticoides sistémicos (3,9 %). Solo el 35,9 % corresponden a analgésicos simples. Los AINES más indicados fueron los derivados del ácido própionico (19,3 %), ketorolaco(14 %), indometacina (12,3%) y piroxican(10,5%) . La monoterapia de AINE's predomina en un 54,4%, así como la pauta fija en un 94,5 % . Las patologías asociadas más frecuentes fueron hipertensión arterial (23, 4 %), cardiopatía isquémica (9 %), diabetes mellitus (7,2%) y Obesidad (5,4 %). Entre los fármacos que más se utilizaron con AINEs se encuentran psicofármacos, antibióticos, vitaminas, diuréticos, antihipertensivos y antiulcerosos. El estudio concluye que existe un mal manejo de los AINE's en la mayoría de los pacientes ingresados con Osteoartritis. (29)

Una revisión realizada en Septiembre del 2000 por la Sociedad de Anestesiología de Chile, tenía como objetivo presentar los aspectos más relevantes de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) recordando que, si bien son drogas de uso ampliamente difundido, presentan problemas graves de toxicidad si no son adecuadamente indicadas. Menciona que al seleccionar un AINE no sólo se debe considerar su seguridad sino también su costo. En resumen, los derivados del ácido propiónico serían las drogas de primera elección reservándose el uso de inhibidores selectivos o no selectivos COX-2 para aquellos pacientes con historia de gastropatía o con factores de riesgo. Los salicilatos no acetilados al tener bajo efecto antiplaquetario y ulcerogénico son una buena alternativa a los anteriores. En pacientes añosos, con daño renal o hepático si no están contraindicados, deben escogerse aquellas drogas de vida media más corta e indicarse por el menor tiempo necesario. A pesar de los efectos tóxicos, los AINES son drogas que usadas en forma cautelosa y responsable son de gran ayuda en nuestra práctica médica diaria. (02)

La fiebre es el síntoma más común en pediatría. Estudios previos evidenciaron diversidad de criterios en relación al diagnóstico y tratamiento de la fiebre en la población. El objetivo de este estudio fue analizar cuál es la conducta de los pediatras frente a la fiebre. Se encuestó telefónicamente al 50% de los pediatras de tres servicios de emergencia móvil de Montevideo (SEMM, SUAT, UCM) entre julio y agosto de 2000. Este estudio fue realizado en el marco de un proyecto que tiene como objetivo general promover el uso racional de los medicamentos. Los estudios de utilización de medicamentos constituyen una herramienta útil para abordar este tema. Existen diversos tipos de estudios de utilización; cada diseño posee diferentes alcances y limitaciones. En este caso se utilizó la encuesta telefónica, método indirecto para valorar hábitos prescriptivos. A pesar de esta limitación, constituye una estrategia simple, de fácil realización y bajo costo. Se abordó el estudio de la conducta de los pediatras frente a la fiebre en el niño debido a su frecuencia como motivo de consulta en la práctica clínica y para complementar los hallazgos de un estudio previo realizado en la comunidad. En los resultados se observa que respondieron el 96% de los encuestados (n=162). La media de la temperatura axilar considerada fiebre fue 37,6° C (rango 37,1-38,6). El 99% refirió indicar medidas físicas, 66% independientemente de las cifras de temperatura. El ibuprofeno fue el antitérmico preferido (58%) seguido por dipirona (28%) y paracetamol (14%). Los motivos principales de dicha preferencia fueron: eficacia 72%, seguridad 12%, menor toxicidad 11% y diversos 4%. Se observó gran variabilidad en las dosificaciones referidas para cada antitérmico. El 25% no mencionó ningún evento adverso. Asimismo, se destaca la heterogeneidad de las conductas adoptadas, la utilización de dosis de antitérmicos inadecuadas y de medidas físicas innecesarias y la falta de jerarquización de los efectos adversos de los medicamentos utilizados.

El conocimiento del perfil de efectos de un fármaco (terapéuticos y adversos) es parte fundamental del uso racional. Sólo así es posible realizar una correcta selección y un uso individualizado de los medicamentos. Es posible que la escasa toxicidad de la mayoría de los antitérmicos y la administración generalmente por cortos períodos de tiempo contribuyan a que los pediatras encuestados no jerarquicen los eventos adversos. (30)

## **4. JUSTIFICACIÓN**

Derivado del uso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's), de los cuales se han reportado problemas graves asociados a su utilización en pacientes, en otros países, se hace necesario hacer un estudio epidemiológico para evaluar su uso en Guatemala.

Por otra parte, el hecho de que los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) sean medicamentos de uso popular en su gran mayoría, ha incrementado el índice de efectos adversos que se presentan en los pacientes.

Asimismo, debido a la necesidad de la población guatemalteca de obtener una mejor terapéutica, se hace indispensable la búsqueda de un uso racionalizado de los medicamentos. Es por ello que este estudio realizado en los servicios de Pediatría, Maternidad, Medicina Interna y Cirugía del Hospital Nacional de Tiquisate, pretende respaldar con información científica y reciente la actividad farmacológica que presentan los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) y cuales son los casos en los que se considera adecuada su utilización.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 GENERALES**

- Contribuir con el uso adecuado y racional de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's), proporcionando un estudio con base científica.

### **5.2 ESPECIFICOS:**

- Determinar en qué tipo de dolor se utilizan los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's).
- Determinar en qué tipo de patología se utilizan los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's).
- Establecer el tiempo medio de uso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) en cada paciente.
- Determinar la dosis/día media empleada por cada paciente que utiliza antiinflamatorios no esteroideos (AINE's).
- Evaluar contraindicaciones y precauciones de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's).
- Determinar los factores que influyen en la incidencia de efectos secundarios en los pacientes que utilizan antiinflamatorios no esteroideos (AINE's).

## 6. MATERIALES Y METODOS

6.1 *Universo y Muestra:* la presente investigación se circunscribe a la evaluación de expedientes de pacientes que reciben atención en el Hospital Nacional de Tiquisate, municipio perteneciente al departamento de Escuintla, a los cuales se les administra antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) como analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos.

6.2 *Medios:*

6.2.1 Recursos Humanos:

*Autor del Trabajo:* Br. Irma Alvarado

*Asesora.* Licda. Raquel Pérez Obregón

6.2.2 Recursos Materiales:

- × Equipo: Computadora.
- × Materiales: Hoja de recolección de datos  
Historias clínicas de los pacientes  
Hojas papel bond.  
Material de oficina  
Biblioteca de la Universidad del Valle de Guatemala,  
Biblioteca de la Facultad de Ciencias Químicas y  
Farmacia y Centro de Información de Medicamentos  
(CEGIMED) de la Universidad de San Carlos de  
Guatemala.

6.2.3 Procedimiento:

Fase de Gabinete Inicial

- × Revisión de Material Bibliográfico.

Fase de Desarrollo

- × Tiempo de duración de la observación: 3 meses

- ✗ Criterios de inclusión: Pacientes que ingresan a los Servicios de Medicina Interna, Cirugía, Pediatría, Maternidad y Traumatología del Hospital Nacional de Tiquisate.
- ✗ Estudio de la prescripción – indicación de antiinflamatorios no esteroideos (AINE's).
- ✗ Para el método y valoración se realizó un estudio epidemiológico tipo descriptivo (transversal). Prospectivo. La recolección de datos se realizó en un periodo de tres meses, del 01 de abril al 30 de junio del año 2004.

*Desarrollo del Estudio:*

- ✗ Revisar las historias clínicas de los pacientes ingresados en los Servicios de Medicina Interna, Cirugía, Pediatría, Maternidad y Traumatología del Hospital Nacional de Tiquisate.
- ✗ Evaluar posible reacción adversa con los Antiinflamatorios no esteroideos prescritos a los pacientes.

### **6.3 METODO:**

El presente trabajo de investigación es un estudio epidemiológico tipo descriptivo (transversal). Prospectivo. La recolección de datos se realizó en un periodo de tres meses, del 01 de abril al 30 de junio del año 2004, considerando a los pacientes que estaban hospitalizados bajo terapia de antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) en los servicios de Medicina Interna, Cirugía, Pediatría, Maternidad y Traumatología del Hospital Nacional de Tiquisate. El tipo de estudio corresponde a prescripción-indicación y describe los fármacos utilizados en determinada indicación o grupo de indicaciones. El procedimiento para la recolección de datos fue la siguiente:

- ✗ Detección de los pacientes:

Identificar a los pacientes que reciban terapias con antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) en los servicios a estudio, a través de la revisión de historias clínicas.

- × Datos generales y clínicos del paciente:
  - ◆ Servicio en el que se encuentra hospitalizado.
  - ◆ Nombre, sexo y peso del paciente.
  - ◆ Diagnóstico.
  - ◆ Indicación del uso del antibiótico.
  - ◆ Lista de antiinflamatorios no esteroideos (AINE's): dosis, vía de administración, frecuencia, fecha de inicio y omisión, y duración del tratamiento.

- × Llenado de la boleta de recolección de datos.

Se utilizaron las boletas diseñadas para el estudio, y se llenaron adecuadamente respecto a lo que se solicita.

- × Recopilación y tabulación de los datos:

En una hoja electrónica de Excell se recopilaron y tabularon los datos.

- × Análisis de los resultados:

El análisis respectivo de los resultados se da en cifras absolutas y porcentajes

- × Interpretación de los Resultados:

Para poder evaluar si la prescripción-indicación es correcta se utilizaron los criterios de valoración del uso de antiinflamatorios no esteroideos, los cuales son los siguientes:

- × Tratamiento Correcto.
  - ❖ Basado en: Protocolos de tratamiento o la literatura, el antiinflamatorio no esteroideo (AINE's) prescripto es el correcto.
  - ❖ Desde el punto de vista farmacológico el antiinflamatorio no esteroideo (AINE's) es adecuado según la localización y el tipo de patología o dolor a tratar.
  - ❖ Tiempo medio de utilización.

- ❖ Dosis/día utilizada según patología y/o indicación.
  - ❖ Duración del tratamiento adecuado según estándares.
  - ❖ Si existe opción del antiinflamatorio no esteroideo (AINE's) con eficacia y toxicidad similares, usar el de menor costo.
- × Tratamiento Dudoso:
- No cumple con uno o dos de los criterios antes mencionados.
- × Tratamiento Incorrecto:
- ❖ No cumple con los criterios antes mencionados.
  - ❖ Hay ausencia de información.

Por ausencia de protocolos de tratamiento se usará como base lo que reporta la literatura.

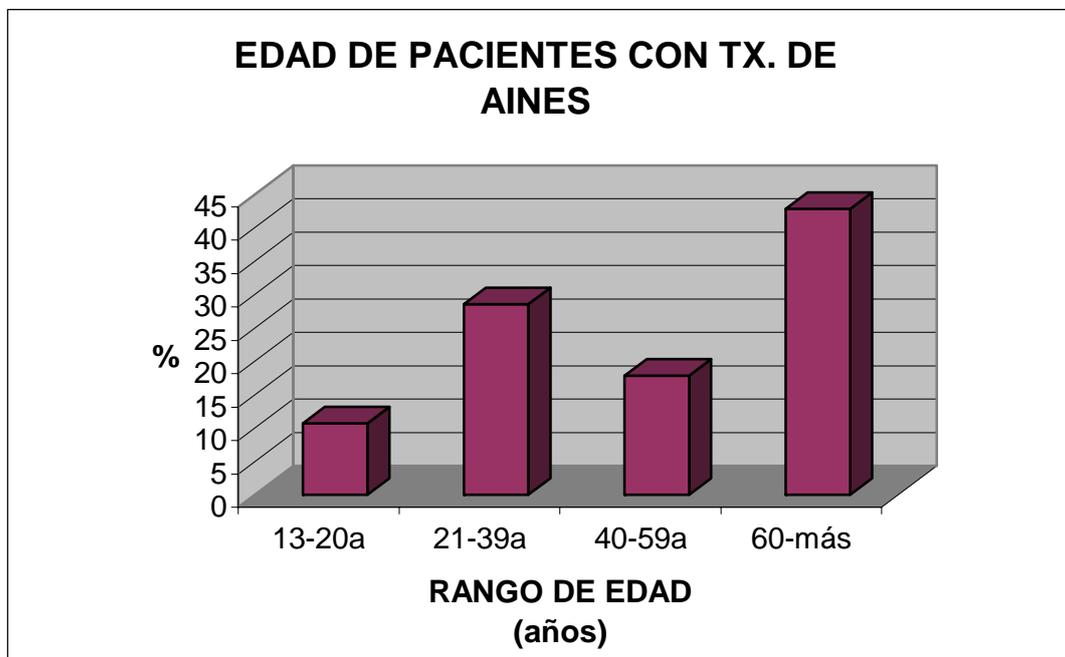
## 7. RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

El uso irracional de los medicamentos en general es un problema de gran significancia a nivel mundial. El grupo de los AINES constituye ser uno de los medicamentos más prescritos y de fácil acceso.

**TABLA No. 1**

**Datos Demográficos de los Pacientes del Servicio de Medicina Interna en estudio  
"Prescripción – Indicación de AINES" Abril - Junio 2004**

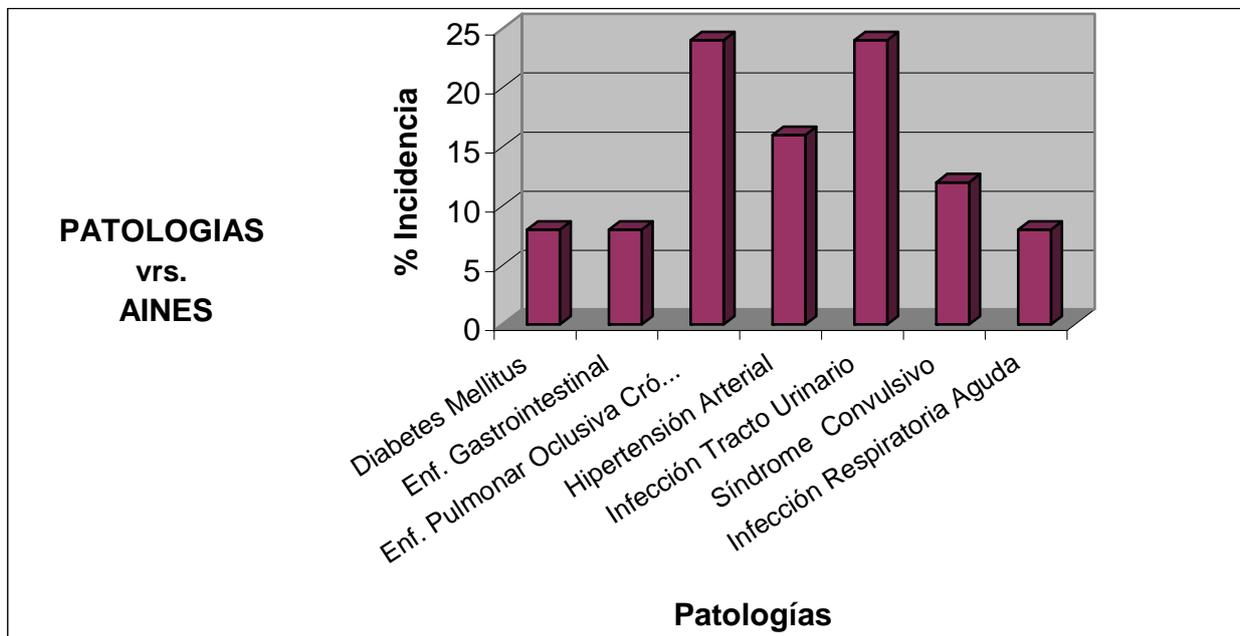
RANGO DE EDAD (años)	GENERO		TOTAL
	% Femenino	% Masculino	%
13-20a	5	5	11
21-39a	29	5	29
40-59a	14	10	18
60-más	29	5	43
<b>TOTAL</b>	<b>76</b>	<b>24</b>	<b>100</b>



Gráfica No.1 (Medicina Interna)

**Tabla No. 2**  
**Patologías vrs. AINES en el Servicio de Medicina Interna**

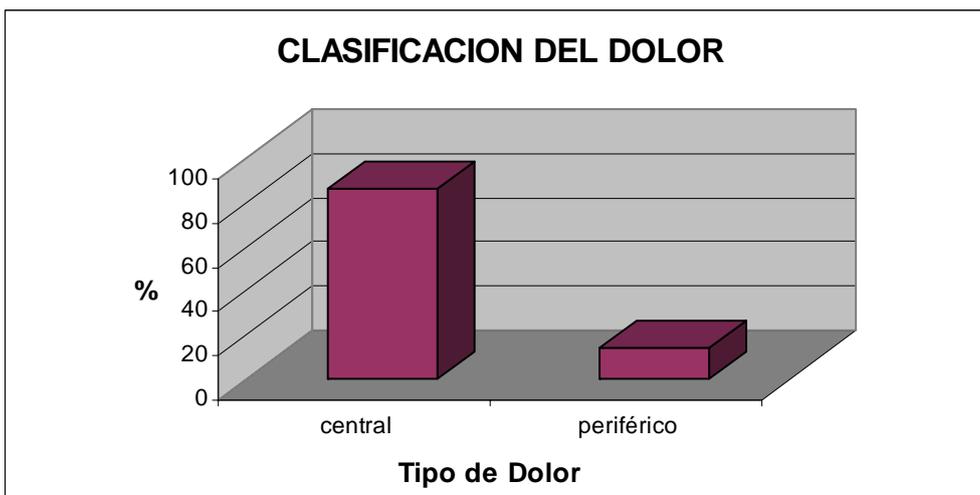
<b>DIAGNOSTICO</b>	<b>Incidencia</b>	<b>% de Incidencia</b>	<b>CLASIF. DOLOR</b>
Diabetes Mellitus	6	7	central
Enf. Gastrointestinal	6	7	central
Enf. Pulmonar Oclusiva Crónica	18	21	central
Hipertensión Arterial	12	14	periférica
Infección Tracto Urinario	18	21	central
Síndrome Convulsivo	9	11	central
Infección Respiratoria Aguda	6	7	central
<b>TOTAL</b>	<b>75</b>	<b>100</b>	



Gráfica No.2 (Medicina Interna)

**Tabla No. 3**  
**Clasificación del Dolor en el Servicio de Medicina Interna**

<b>CLASIF. DOLOR</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
central	63	84
periférico	12	16
<b>TOTAL</b>	<b>75</b>	<b>100</b>

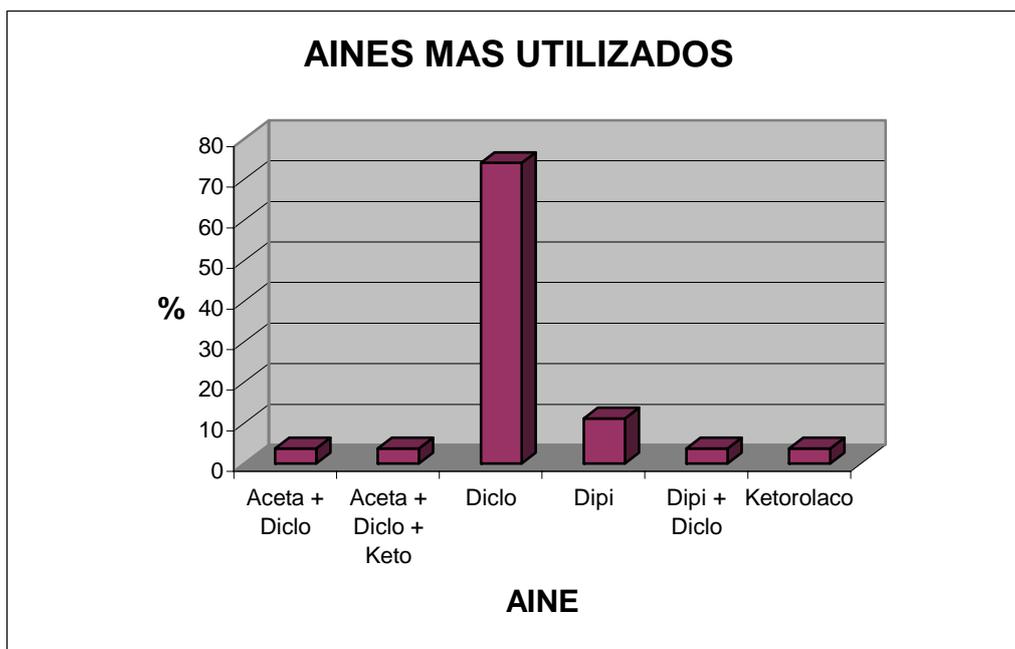


Gráfica No.3 (Medicina Interna)

Tabla No. 4

#### AINES más Utilizados en el Servicio de Medicina Interna

MEDICAMENTO	Frecuencia	Porcentaje
Acetaminofén + Diclofenaco	3	4
Acetaminofén + Diclofenaco + Ketorolaco	3	4
Diclofenaco	60	74
Dipirona	9	11
Dipirona + Diclofenaco	3	4
Ketorolaco	3	4

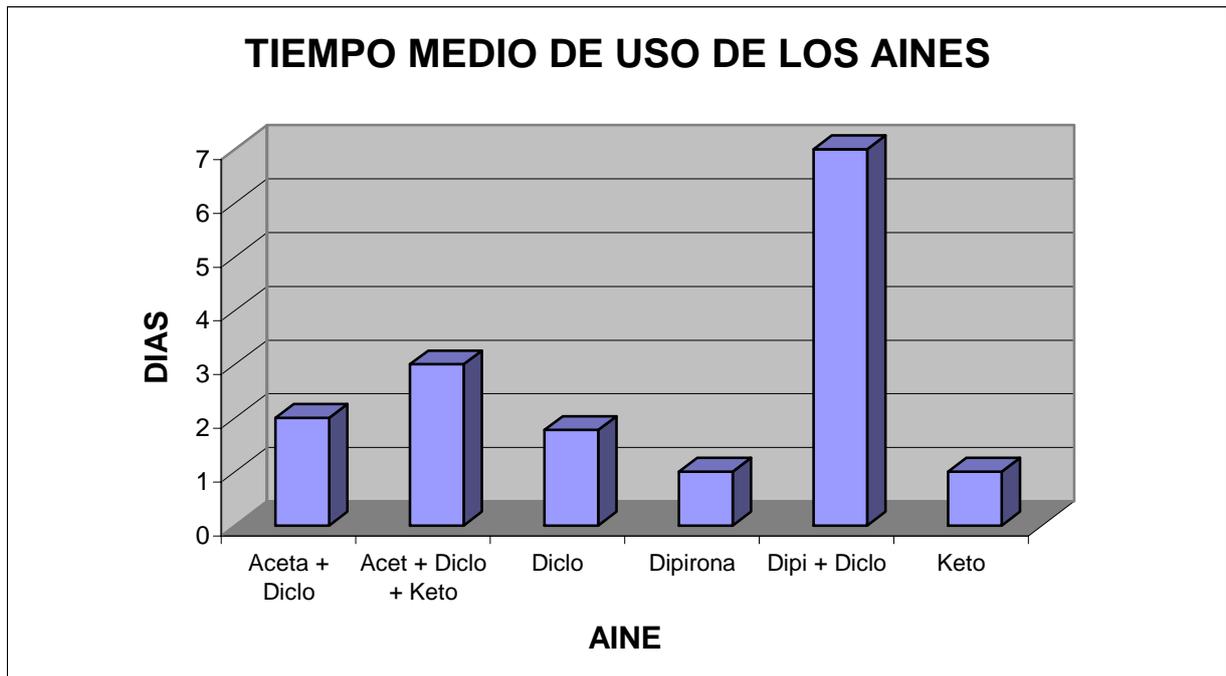


Gráfica No.4 (Medicina Interna)

**Tabla No. 5**

**Tiempo Medio de Uso de los AINES en el Servicio de Medicina Interna**

MEDICAMENTO	Acetaminofén + Diclofenaco	Acetaminofén + Diclofenaco + Ketorolaco	Diclofenaco (2 días IV ó IM)	Dipirona (1 ó 2 días IM)	Dipirona + Diclofenaco	Ketorolaco (2 días IV ó IM)
NUMERO DE PACIENTES	3	3	54	9	3	3
PROMEDIO (días)	2	3	1,78	1	7	1

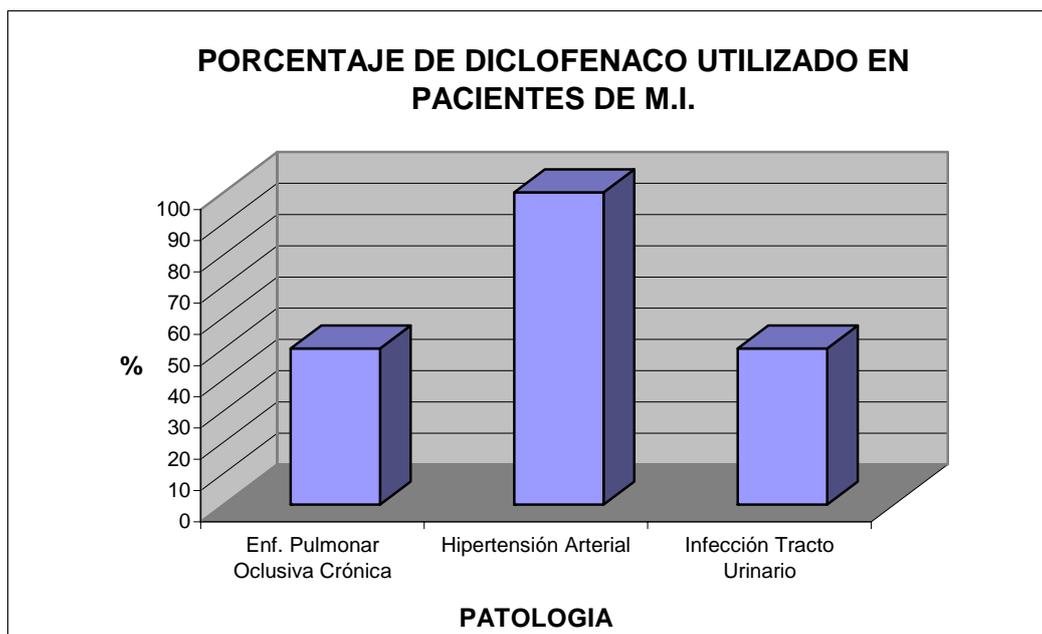


Gráfica No.5 (Medicina Interna)

**Tabla No. 5.1**

**Porcentaje de Diclofenaco Utilizado en el Servicio de Medicina Interna vrs. Patología**

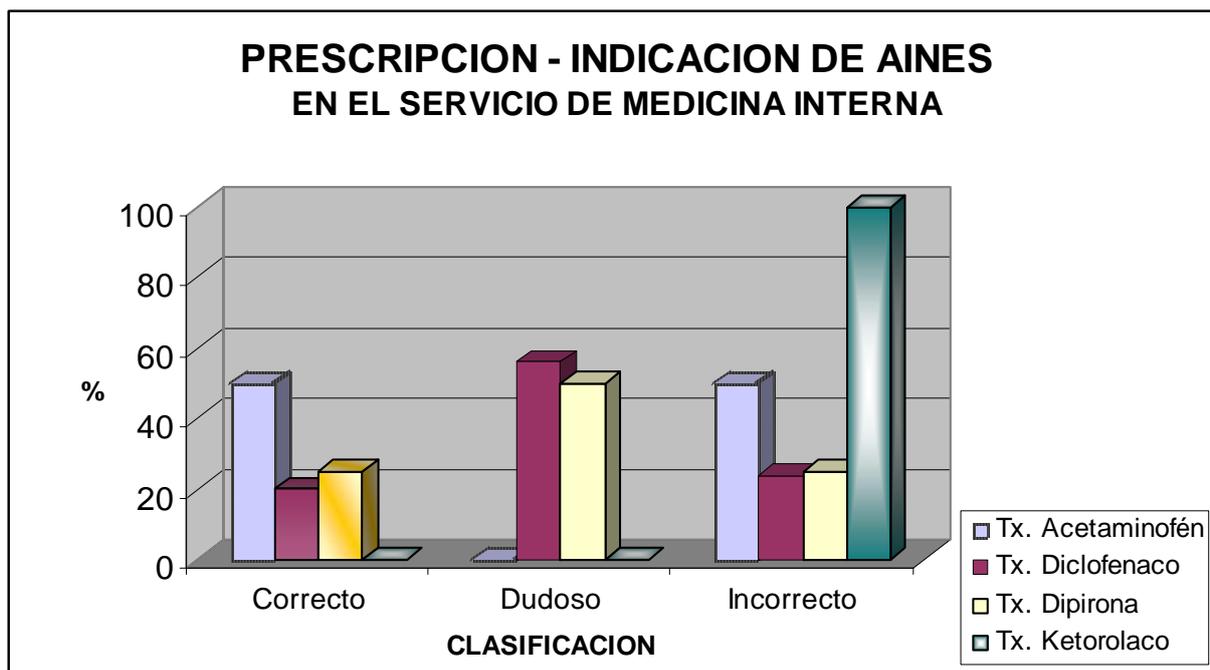
PATOLOGIA	Diclofenaco Incidencia	Total Pacientes	Diclofenaco % de Incidencia
Enf. Pulmonar Oclusiva Crónica	9	18	50
Hipertensión Arterial	12	12	100
Infección Tracto Urinario	9	18	50



Gráfica No.5.1 (*Medicina Interna*)

**Tabla No. 6**  
**PRESCRIPCIÓN – INDICACIÓN DE AINES**  
**En el Servicio de Medicina Interna**

<b>Tx. Acetaminofén</b>	<b>%</b>	<b>Tx. Diclofenaco</b>	<b>%</b>	<b>Tx. Dipirona</b>	<b>%</b>	<b>Tx. Ketorolaco</b>	<b>%</b>
Correcto	50	Correcto	20	Correcto	25	Correcto	0
Dudoso	0	Dudoso	56	Dudoso	50	Dudoso	0
Incorrecto	50	Incorrecto	24	Incorrecto	25	Incorrecto	100



Gráfica No.6 (*Medicina Interna*)

Los pacientes del **Servicio de Medicina Interna** se encuentran en un rango de edad de 13 hasta más de 60 años. Los resultados de la tabla 1 muestran que las personas entre las edades de 60 y más años (43%) son las más intervenidas. El 76% de los pacientes son de sexo femenino, mientras que un 24% son masculinos.

En las tablas y gráficas No. 2, 3 y 4 se observa que los AINES se emplean más en patologías que producen dolor central, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), Infección del tracto urinario y la hipertensión arterial. Asimismo el AINE más utilizado es el diclofenaco.

La tabla y gráfica No. 5 denota el tiempo medio de uso de los AINES, indicando que cuando se utiliza únicamente un AINE como por ejemplo el diclofenaco, dipirona o ketorolaco, el promedio de utilización en días está en un rango de 1 a 2, mientras que cuando hay combinación entre estos el promedio se incrementa a un rango de 2 a 6 días, refiriéndose este dato, 6 días, a la combinación de diclofenaco más dipirona. Según literatura no es recomendable utilizar los AINES por periodos largos, aún cuando no se establece tolerancia a su acción con el uso prolongado. Asimismo, el uso de la dipirona está

justificado únicamente en casos de dolor severo, cuando otra opción no está disponible o no es aplicable y debe ser utilizada por poco tiempo.

La tabla y gráfica No. 5.1 muestra el porcentaje de utilización de diclofenaco en las patologías con mayor incidencia en el servicio de medicina interna. La literatura no justifica la utilización de AINES en el tratamiento de pacientes EPOC (50%). Las historias clínicas hacen referencia de que se administraron por dolor o fiebre y en otros casos no se especifica. Asimismo, en el 50% de pacientes con problemas de infecciones urinarias, no se encontró la indicación clínica para la prescripción de AINES y no se utilizó el acetaminofén como primer fármaco, si la indicación fuera fiebre. Es importante mencionar que a medida que se administra un antibiótico en pacientes con cualquier tipo de infección, el cuadro de fiebre cede, por lo que hay que evaluar adecuadamente el uso del AINE, dosis y frecuencia con que se utiliza.

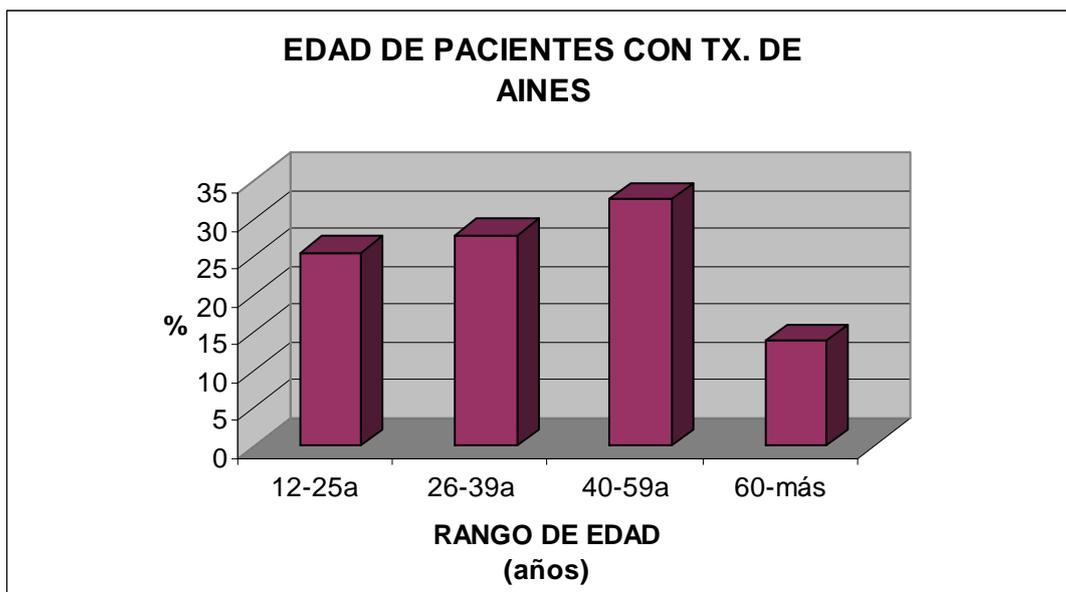
La gráfica No. 5.1, también visualiza que el 100% de los pacientes con hipertensión arterial fueron tratados con diclofenaco, y según literatura es posible poner en riesgo la vida del paciente al utilizar un AINE en conjunto con un medicamento antihipertensivo, ya que los AINES son drogas que pueden antagonizar los efectos de estos. Además, debe dársele prioridad a la patología base (hipertensión arterial), aún cuando los pacientes presenten otros síntomas y signos.

Por último, en la tabla y gráfica No. 6 se observa la calidad de prescripción – indicación de los AINES en dicho servicio. Muestra que el 50% de los pacientes que ingresan a este servicio y tienen indicado acetaminofén son tratados adecuadamente, y el otro 50% incorrectamente. Por el contrario, en los pacientes tratados con diclofenaco, se observa una disminución en el porcentaje correcto e incorrecto siendo estos respectivamente, 20% y 24%; y un porcentaje de 56% que indica que los pacientes han sido tratados cumpliendo los requisitos que describe la literatura, por lo que están clasificados como tratamiento dudoso. Asimismo, muestra un comportamiento similar en el uso de dipirona, 25% correcto, 50% dudoso y 25% incorrecto. La última barra de esa misma gráfica que describe la prescripción – indicación del ketorolaco, evidencia en su totalidad una inadecuada utilización de este AINE, aun cuando su uso es poco frecuente. Por otro lado, se hace mención del retiro de dicho fármaco en Europa, lo cual debería restringir aún más su uso, hasta evaluar el riesgo/beneficio del paciente versus el fármaco.

Los resultados anteriores demuestran en su mayoría un porcentaje elevado de uso inadecuado, lo cual puede deberse a una incorrecta selección del AINE. Por ejemplo, en cualquier tipo de infección donde se presentan cuadros febriles, la literatura justifica la utilización de antipiréticos, siendo el fármaco de elección el acetaminofén, en niños a dosis de 160mg cada 6 horas y en adultos 500mg cada 6 horas, sin embargo en este estudio se observa en la grafica No. 6 un porcentaje respecto al acetaminofén del 50% de prescripción-indicación incorrecta.

**TABLA No. 1**  
**Datos Demográficos de los Pacientes del Servicio de Cirugía en estudio**  
**"Prescripción – Indicación de AINES" Abril - Junio 2004**

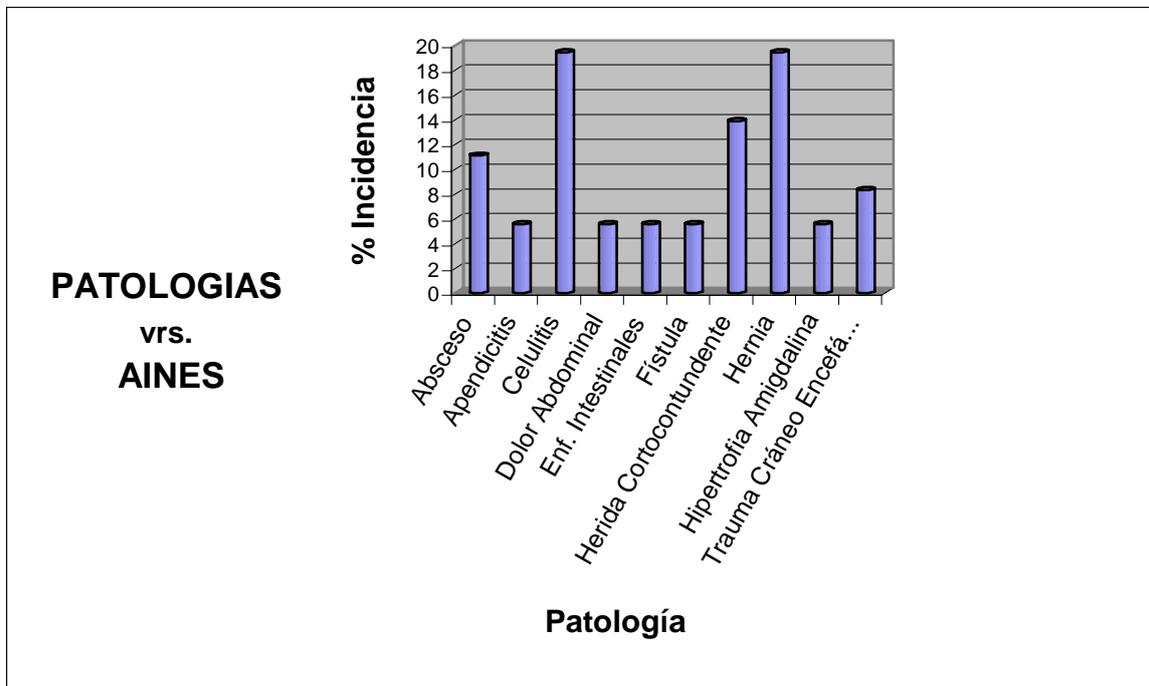
RANGO DE EDAD (años)	GENERO		TOTAL
	% Femenino	% Masculino	%
12-25a	14	14	28
26-39a	14	14	28
40-59a	14	17	31
60-más	5	8	13
<b>TOTAL</b>	47	53	100



Gráfica No.1 (Cirugía)

**Tabla No. 2**  
**Patologías vrs. AINES en el Servicio de Cirugía**

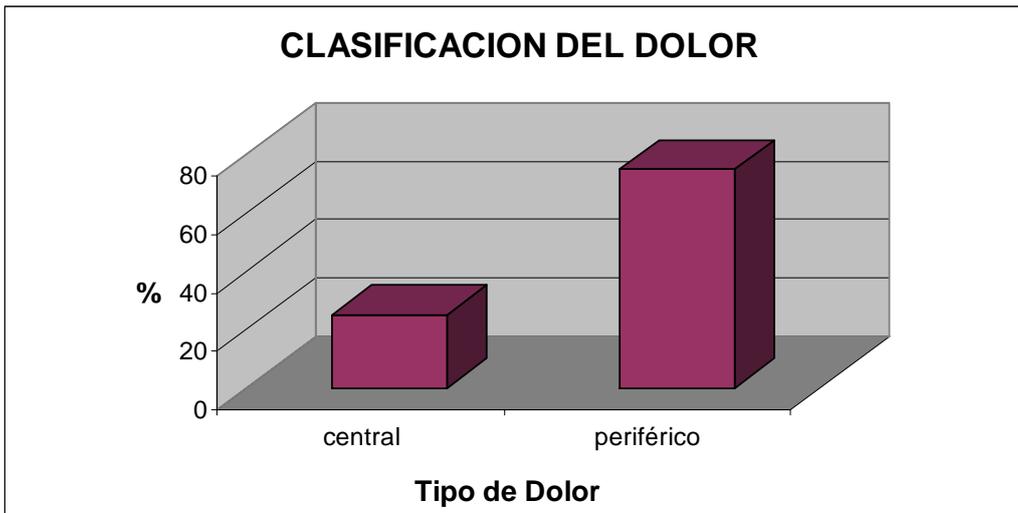
<b>DIAGNOSTICO</b>	<b>Incidencia</b>	<b>% de Incidencia</b>	<b>CLASIF. DOLOR</b>
Absceso	12	11	Periférico
Apendicitis	6	6	Central
Celulitis	21	19	Periférico
Dolor Abdominal	6	6	Central
Enfermedades Intestinales	6	6	Central
Fístula	6	6	Periférico
Herida Cortocontundente	15	14	Periférico
Hernia	21	19	Periférico
Hipertrofia Amigdalina	6	6	Periférico
Trauma Cráneo Encefálico	9	8	Central
<b>TOTAL</b>	<b>108</b>	<b>100</b>	



Gráfica No.2 (Cirugía)

**Tabla No. 3**  
**Clasificación del Dolor en el Servicio de Cirugía**

<b>CLASIF. DOLOR</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Central	27	25
Periférico	81	75
<b>TOTAL</b>	<b>108</b>	<b>100</b>

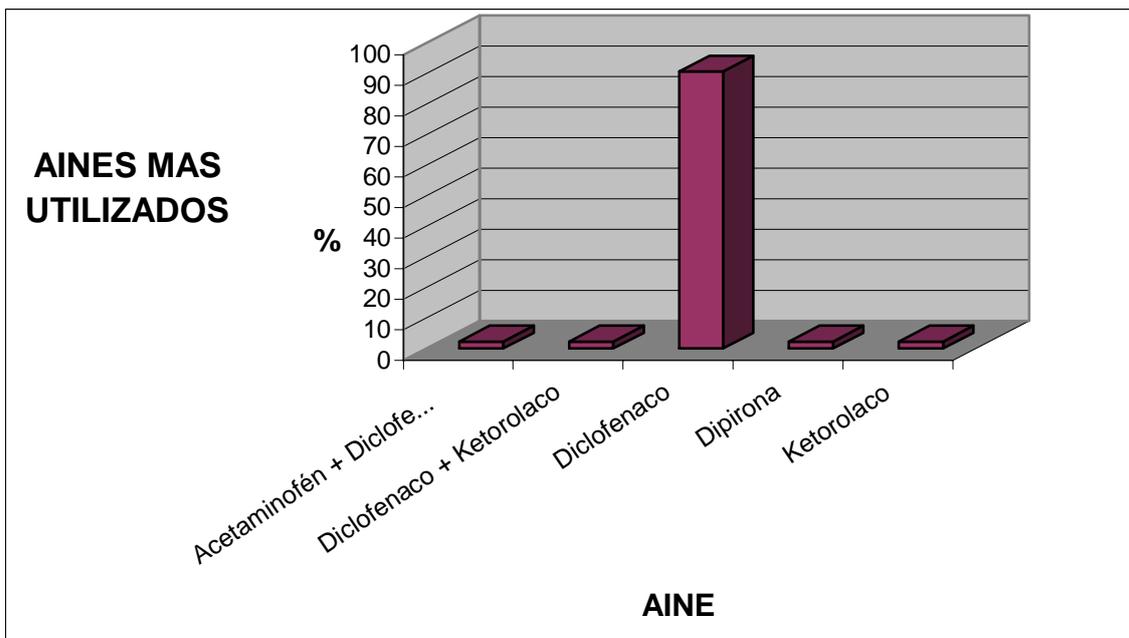


Gráfica No.3 (Cirugía)

Tabla No. 4

**AINES más Utilizados en el Servicio de Cirugía**

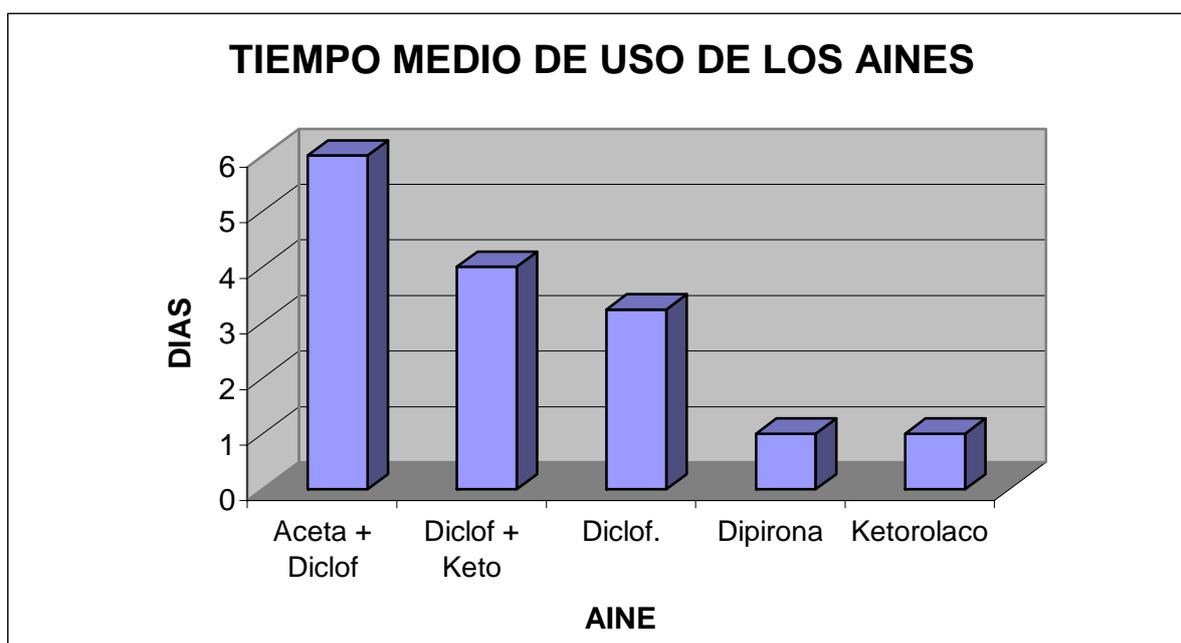
MEDICAMENTO	Frecuencia	Porcentaje
Acetaminofén + Diclofenaco	3	3
Diclofenaco + Ketorolaco	3	3
Diclofenaco	96	89
Dipirona	3	3
Ketorolaco	3	3



Gráfica No.4 (Cirugía)

**Tabla No. 5**  
**Tiempo Medio de Uso de los AINES en el Servicio de Cirugía**

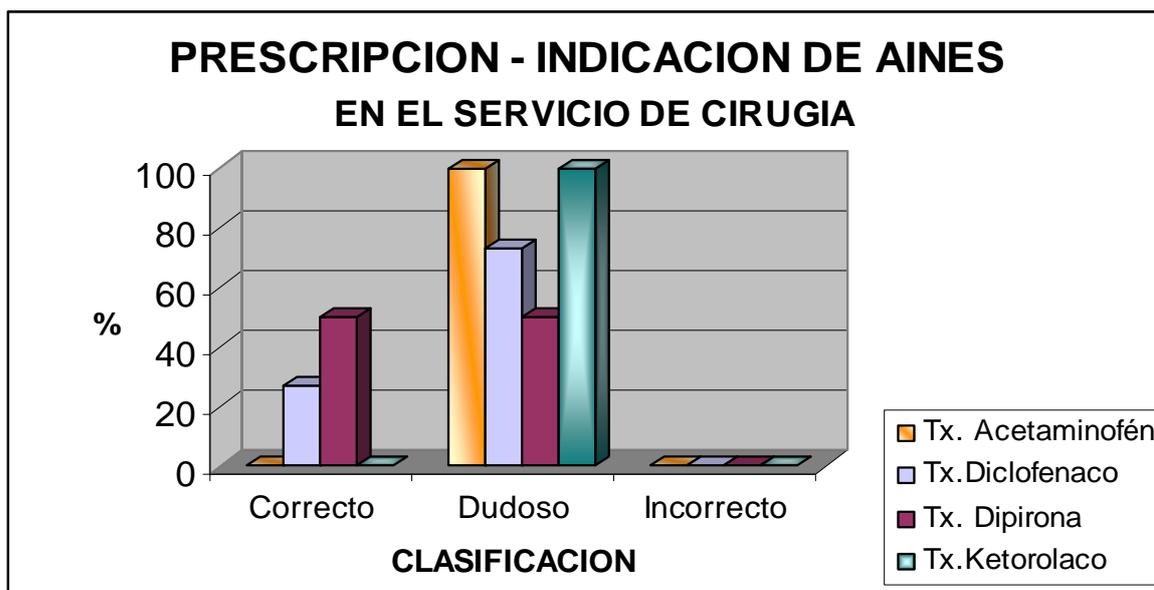
MEDICAMENTO	Acetaminofén + Diclofenaco	Diclofenaco + Ketorolaco	Diclofenaco (2 días IV ó IM)	Dipirona (1 ó 2 días IM)	Ketorolaco (2 días IV ó IM)
NUMERO DE PACIENTES	3	3	96	3	3
PROMEDIO (días)	6	4	3,24	1	1



Gráfica No. 5 (Cirugía)

**Tabla No. 6**  
**PRESCRIPCIÓN – INDICACIÓN DE AINES**  
**En el Servicio de Cirugía**

Tx. Acetamin	%	Tx. Diclof	%	Tx. Dipirona	%	Tx. Ketorol	%
Correcto	0	Correcto	27	Correcto	50	Correcto	0
Dudoso	100	Dudoso	73	Dudoso	50	Dudoso	100
Incorrecto	0	Incorrecto	0	Incorrecto	0	Incorrecto	0



Gráfica No. 6 (Cirugía)

Los pacientes del servicio de **Cirugía** se encuentran en un rango de edad de 12 hasta más de 60 años. Los resultados de la tabla No.1 muestran que las personas entre las edades de 49 hasta 60 años (31%) son las más intervenidas. El 53% de los pacientes son de sexo masculino, mientras que un 47% son femeninos.

En las tablas y gráficas No. 2 y 3 se observa que los AINES se emplean en un 25% de patologías que producen dolor de tipo central y en un 75% de tipo periférico. En el dolor central se evidencia que la patología con mayor porcentaje de incidencia es el trauma cráneo encefálico (8%) y en el dolor periférico sobresalen; las celulitis (19%), las hernias (19%), las heridas corto contundentes (14%) y los abscesos (11%); los cuales son problemas que generalmente se tratan con procedimientos quirúrgicos por lo que el empleo de los AINES, es para aliviar el dolor post-operatorio e inhibir procesos inflamatorios.

En este servicio el AINE más utilizado como se observa en la gráfica No. 4, es el diclofenaco (89%), el cual al tener acciones antiinflamatorias y analgésicas principalmente justifica su utilización, ya que es para uso del dolor post-operatorio. El promedio de tiempo de uso para el diclofenaco en este servicio fue de 3 días (tabla y gráfica No.5), siendo el periodo máximo recomendado por la literatura para la administración vía parenteral de 2 días, porque puede producir fenómenos irritantes en la pared vascular o sitio de inyección, causando más molestia y dolor al paciente. Además, también se observa que al combinar

más de un AINE el tratamiento se prolonga. Es importante resaltar que es posible que el médico haya cambiado la vía de administración, sin embargo, las boletas de recolección de datos no evidencian dicho cambio.

Por último la tabla y gráfica No. 6 muestra la calidad de prescripción – indicación de los AINES utilizados en este servicio. Se evidencia que el 100% de los pacientes que utilizaron acetaminofén y ketorolaco respectivamente, tuvieron un tratamiento dudoso. En la barra de pacientes con tratamiento diclofenaco, indica que el 73% de los pacientes están clasificados en tratamientos dudosos, mientras que el 27% tuvieron tratamiento correcto. Asimismo, muestra el porcentaje de pacientes tratados con dipirona, indicando que el porcentaje de tratamientos correctos es de 50 % y el porcentaje de dudosos de 50%.

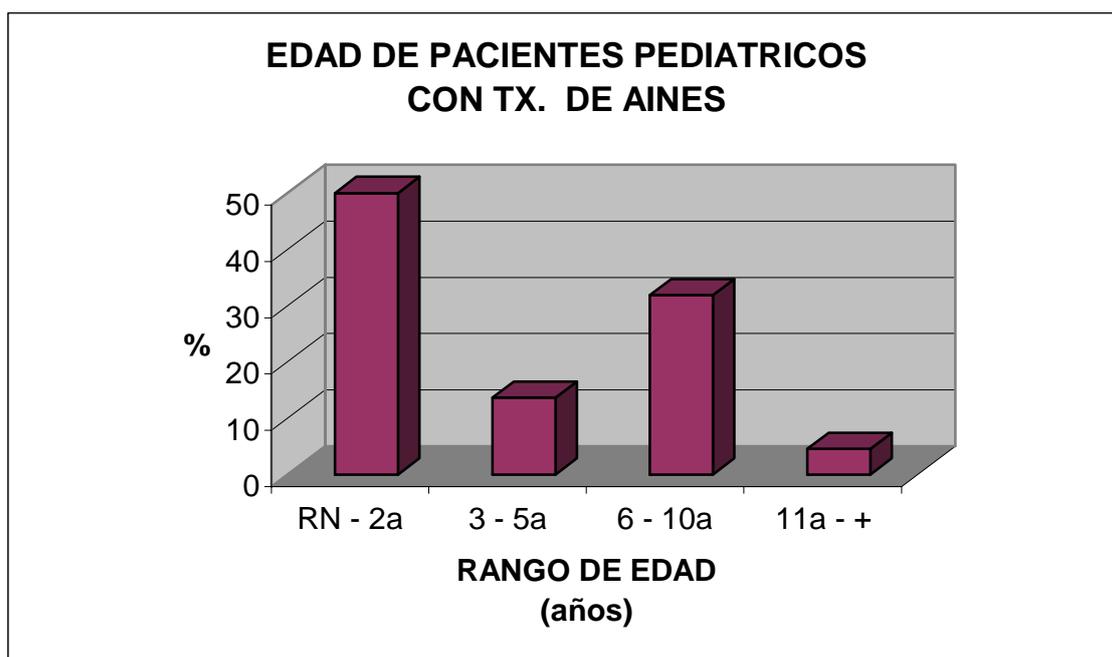
De los resultados obtenidos, se evidencia un déficit en la prescripción – indicación de los AINES, ya que los pacientes que fueron tratados con AINES, no justifican la utilización de los mismos, debido a que la mayoría tiene prescrito el diclofenaco 75mg IM cada 8 horas, cuando la literatura reporta que el diclofenaco por vía intramuscular (IM) debe emplearse a una dosis de una vez al día, o si se requiere en estados graves, 75mg dos veces al día (BID). Asimismo, para el tratamiento post-operatorio, indica que puede utilizarse una dosis intravenosa (IV) continua formulada con solución dextrosa al 5% o fisiológica 0.9% de 75mg de diclofenaco durante 30 a 120 minutos y que la dosis puede repetirse al cabo de 4 a 6 horas.

**TABLA No.1**

**Datos Demográficos de los Pacientes del Servicio de Pediatría en estudio  
"Prescripción – Indicación de AINES" Abril - Junio 2004**

RANGO DE EDAD (años)	GENERO		TOTAL %
	% Fem	% Masc	
RN - 2a	26	29	55
3 - 5a	3	8	11
6 - 10a	11	18	29
11a - +	0	5	5
<b>TOTAL</b>	<b>39</b>	<b>61</b>	<b>100</b>

\* Recién nacido

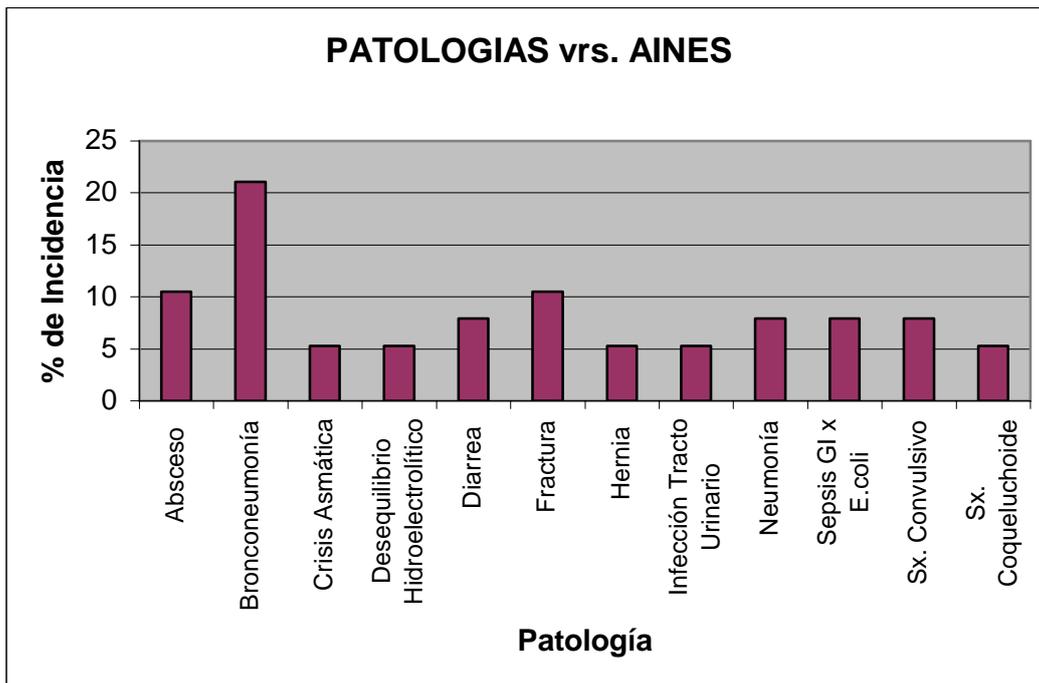


Gráfica No.1 (*Pediatría*)

Tabla No. 2

Patologías vrs. AINES en el Servicio de Pediatría

DIAGNOSTICO	Incidencia	% de Incidencia	CLASIF. DOLOR
Absceso	12	11	periférico
Bronconeumonía	24	21	central
Crisis Asmática	6	5	central
Desequilibrio Hidroelectrolítico	6	5	periférico
Diarrea	9	8	periférico
Fractura	12	11	periférico
Hernia	6	5	periférico
Infección Tracto Urinario	6	5	central
Neumonía	9	8	central
Sepsis GI x E.coli	9	8	central
Sx. Convulsivo	9	8	central
Sx. Coqueluchoide	6	5	central
<b>TOTAL</b>	<b>114</b>	<b>100</b>	

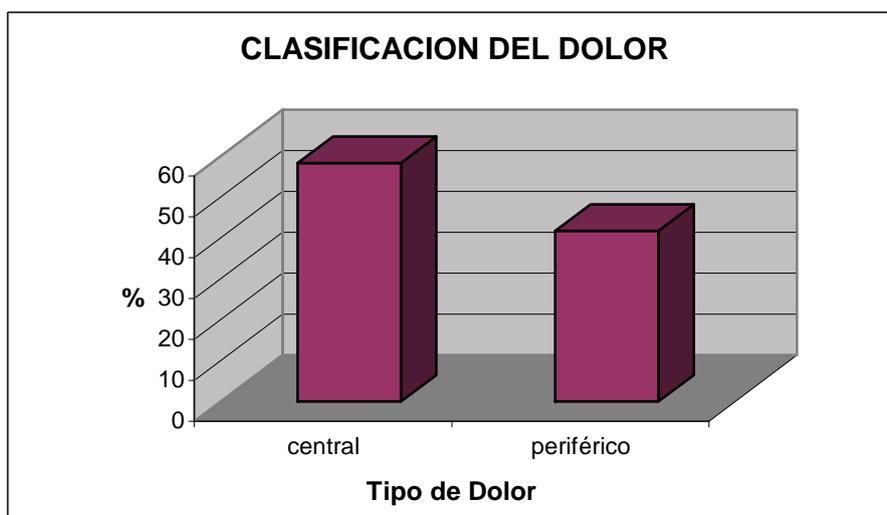


Gráfica No.2 (Pediatria)

Tabla No. 3

### Clasificación del Dolor en el Servicio de Pediatria

CLASIF. DOLOR	Frecuencia	Porcentaje
central	69	61
periférico	45	39
<b>TOTAL</b>	<b>114</b>	<b>100</b>

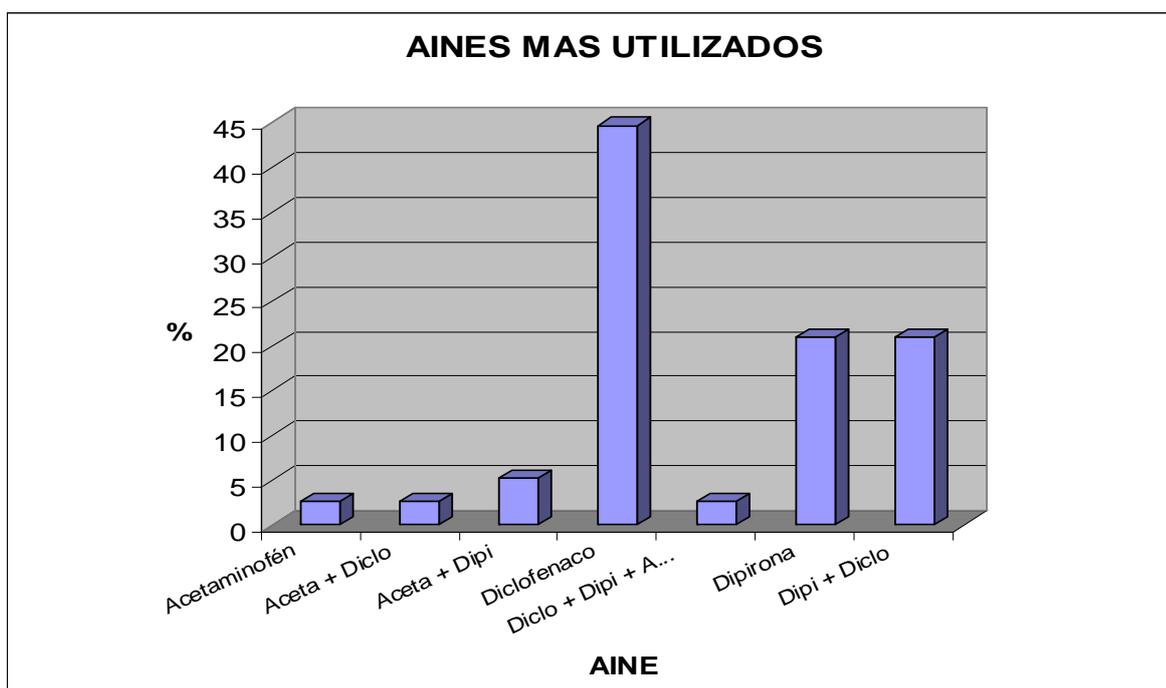


Gráfica No.3 (Pediatria)

**Tabla No. 4**

**AINES más Utilizados en el Servicio de Pediatría**

MEDICAMENTO	Frecuencia	Porcentaje
Acetaminofén	3	2
Acetaminofén + Diclofenaco	3	3
Acetaminofén + Dipirona	6	5
Diclofenaco	51	45
Diclofenaco + Dipirona + Acetaminofén	3	3
Dipirona	24	21
Dipirona + Diclofenaco	24	21



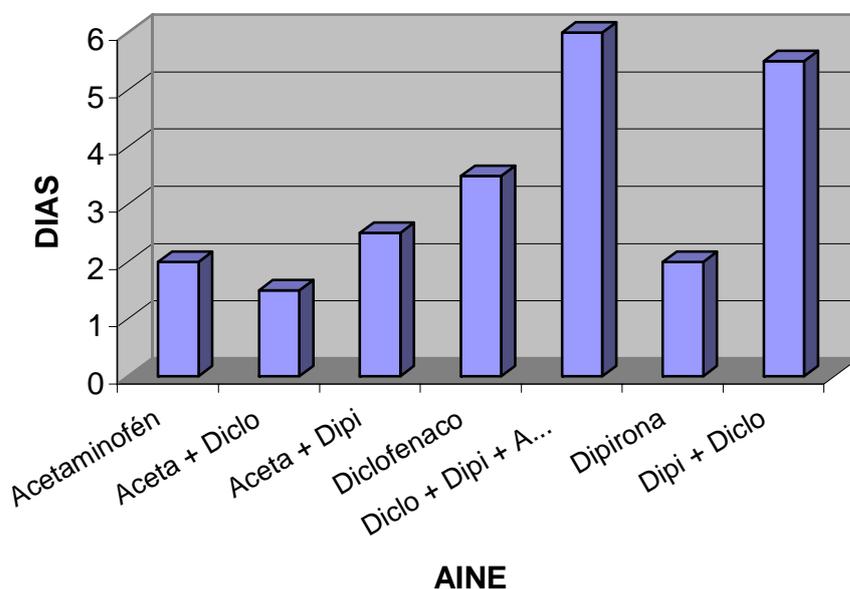
Gráfica No.4 (Pediatría)

**Tabla No. 5**

**Tiempo Medio de Uso de los AINES en el Servicio de Pediatría**

MEDICAMENTO	Acetaminofén	Acetaminofén + Diclofenaco	Acetaminofén + Dipirona	Diclofenaco (2 días IV ó IM)	Diclo + Dipi + Aceta	Dipirona (1 ó 2 días IM)	Dipirona + Diclofenaco
NUMERO DE PACIENTES	3	3	6	51	3	24	24
PROMEDIO (Días)	2	1,5	2,5	3,5	6	2	5,5

## TIEMPO MEDIO DE USO DE LOS AINES



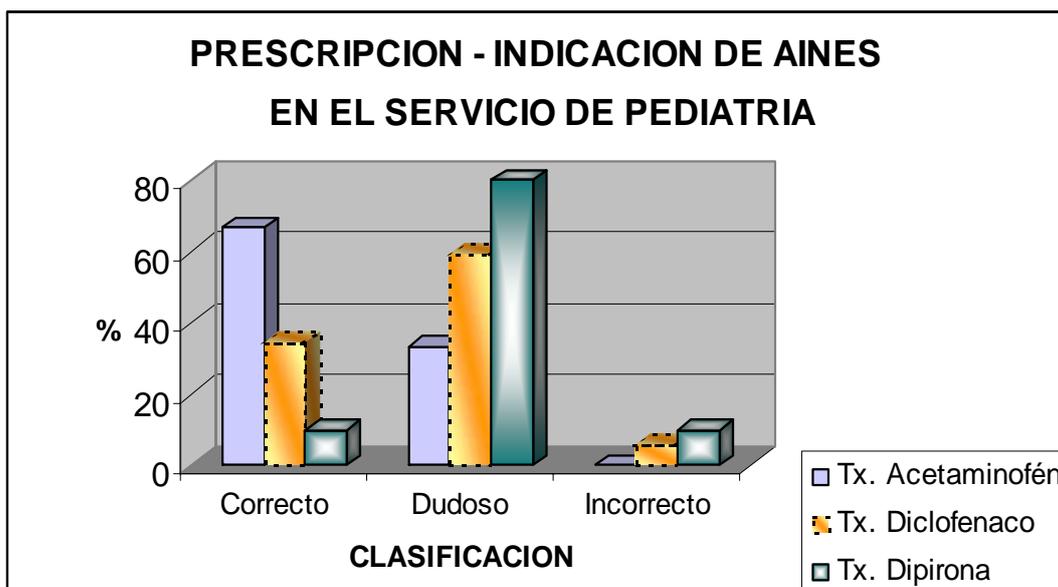
Gráfica No.5 (Pediatria)

Tabla No. 6

### PRESCRIPCIÓN – INDICACIÓN DE AINES

En el Servicio de Pediatría

Tx. Acetamin	%	Tx. Diclof	%	Tx. Dipirona	%
Correcto	67	Correcto	34	Correcto	10
Dudoso	33	Dudoso	59	Dudoso	80
Incorrecto	0	Incorrecto	6	Incorrecto	10



Gráfica No.6 (Pediatria)

Los pacientes del servicio de **Pediatría** se encuentran en un rango de edades de recién nacidos (RN) hasta más de 11 años. Los resultados de la tabla No. 1 muestran que los pacientes entre RN hasta 2 años (55%) son los más vulnerables a ser intervenidos. El 61% de los pacientes son de sexo masculino, mientras que un 39% son femeninos.

En este servicio por ser su mayoría pacientes entre 1 día de nacidos y 2 años (50%) (Gráfica No. 1), es importante que el médico tenga presente el factor *peso* como referencia en la historia clínica para dar una adecuada dosificación, ya que a esta edad los pacientes son muy vulnerables y no tienen bien desarrollados sus órganos internos; además, los procesos metabólicos, función renal y hepática están disminuidas y por consiguiente, la eliminación es más lenta.

En las tablas y gráficas No. 2, 3 y 4 se observa que los AINES se emplean más en patologías que producen dolor de tipo central (61%); en este caso la que tiene mayor incidencia es la bronconeumonía (21%); y el AINE más utilizado es el diclofenaco (45%).

La utilización de los AINES en este servicio, generalmente es indicado porque el paciente tiene fiebre, como en el caso de las siguientes patologías: bronconeumonía, neumonía, sepsis gastrointestinal por *E. coli*, síndrome convulsivo, etc. Además, se observa en la gráfica No. 4 un 21% de utilización de dipirona, cuando la literatura no recomienda el uso en

pacientes menores de 16 años. Sin embargo, es importante mencionar que en el Hospital no siempre se contaba con existencias de diclofenaco.

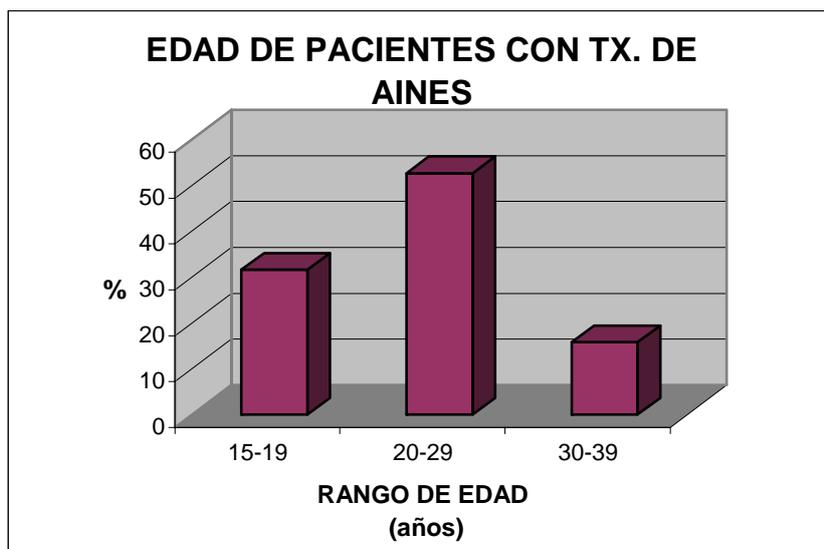
La tabla y gráfica No. 5 hace referencia al tiempo medio de uso, donde se observa que cuando se utiliza el diclofenaco (51 pacientes) y la dipirona (24 pacientes) el tratamiento dura 3.5 y 2 días respectivamente, y cuando se utilizaban conjuntamente los fármacos anteriores (24 pacientes) es de 5.5 días, lo que evidencia una vez más, que al utilizar más de un AINE el tratamiento se prolonga. Sin embargo, se puede inferir que la necesidad de emplear un AINE más puede significar un cálculo de dosis incorrecto.

Por último, la tabla y gráfica No. 6 muestra la calidad de prescripción – indicación de los AINES utilizados en este servicio. Reportan que los pacientes que utilizaron acetaminofén en su tratamiento, son correctos en un 67% y dudosos en un 33%. Por el contrario, muestra una disminución en el porcentaje de pacientes que utilizaron diclofenaco, siendo correctos el 34%, un incremento en el porcentaje de tratamientos dudosos (59%) y un 6% de tratamientos incorrectos. Asimismo, la barra que muestra la indicación de dipirona, reporta un 48% de tratamientos correctos y un 6% para tratamientos dudosos e incorrectos.

#### **TABLA No.1**

##### **Datos Demográficos de los Pacientes del Servicio de Maternidad en estudio "Prescripción – Indicación de AINES" Abril - Junio 2004**

<b>RANGOS DE EDAD (años)</b>	<b>Incidencia</b>	<b>% Incidencia</b>
15-19 años	18	32
20-29 años	30	53
30-39 años	9	16

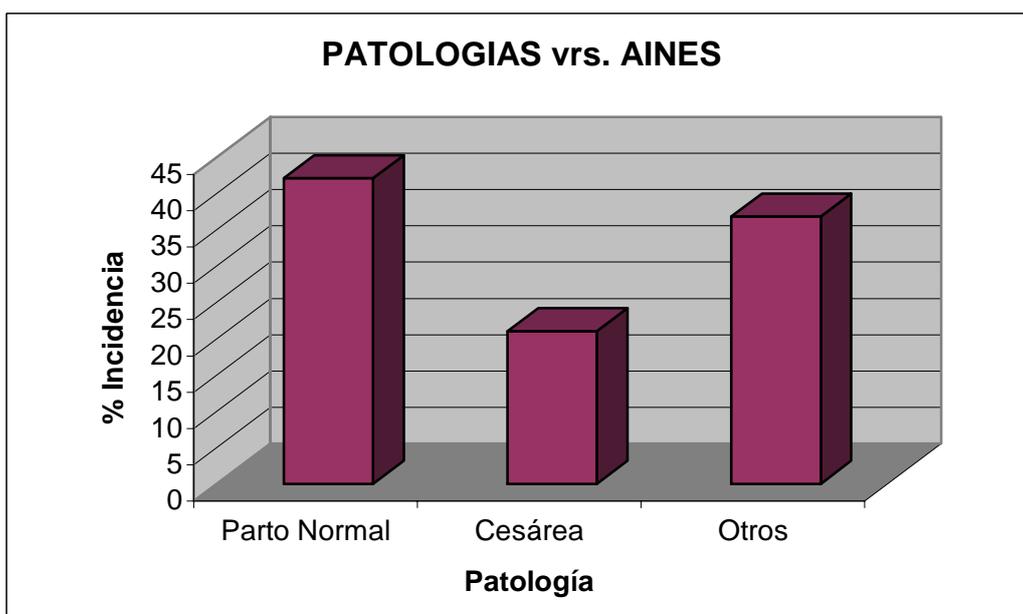


Gráfica No.1 (Maternidad)

Tabla No. 2

Patologías vrs. AINES en el Servicio de Maternidad

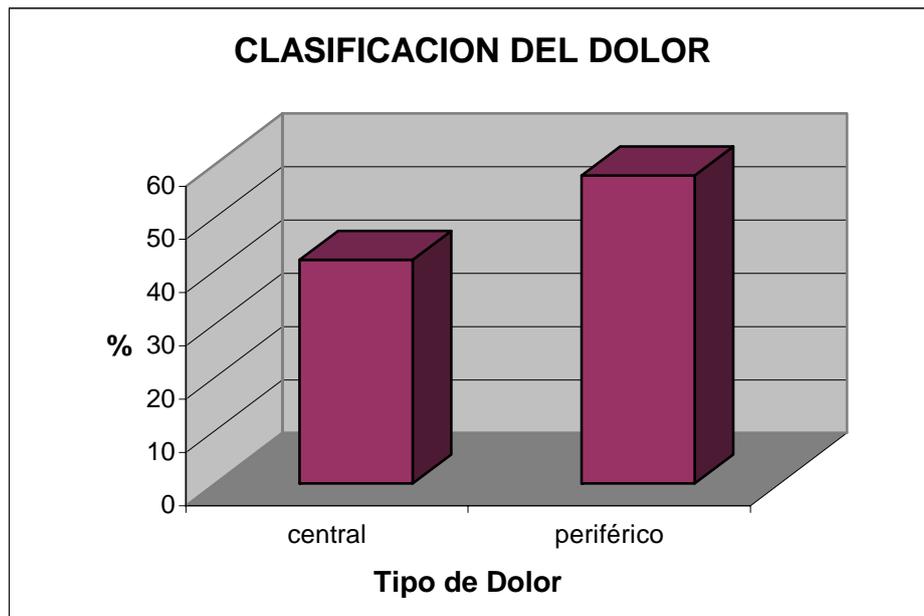
DIAGNOSTICO	Incidencia	% de Incidencia	CLASIF. DOLOR
Parto Normal	24	42	central
Cesárea	12	21	periférico
Otros	21	37	periférico
<b>TOTAL</b>	<b>57</b>	<b>100</b>	



Gráfica No.2 (Maternidad)

**Tabla No. 3**  
**Clasificación del Dolor en el Servicio de Pediatría**

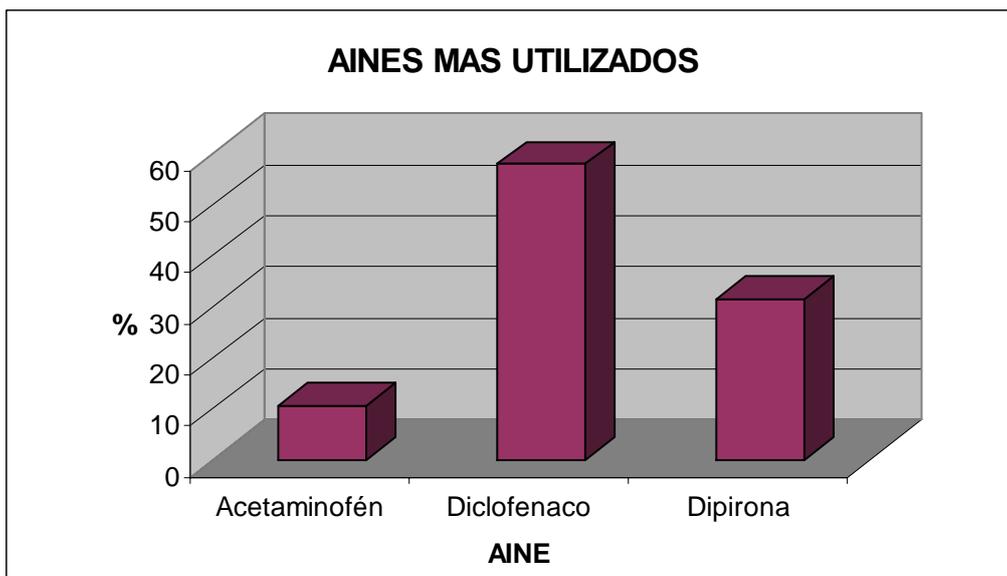
<b>CLASIF. DOLOR</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
central	24	42
periférico	33	58
<b>TOTAL</b>	<b>57</b>	<b>100</b>



Gráfica No.3 (Maternidad)

**Tabla No. 4**  
**AINES más Utilizados en el Servicio de Maternidad**

<b>Medicamento</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Acetaminofén	6	11
Diclofenaco	33	58
Dipirona	18	32

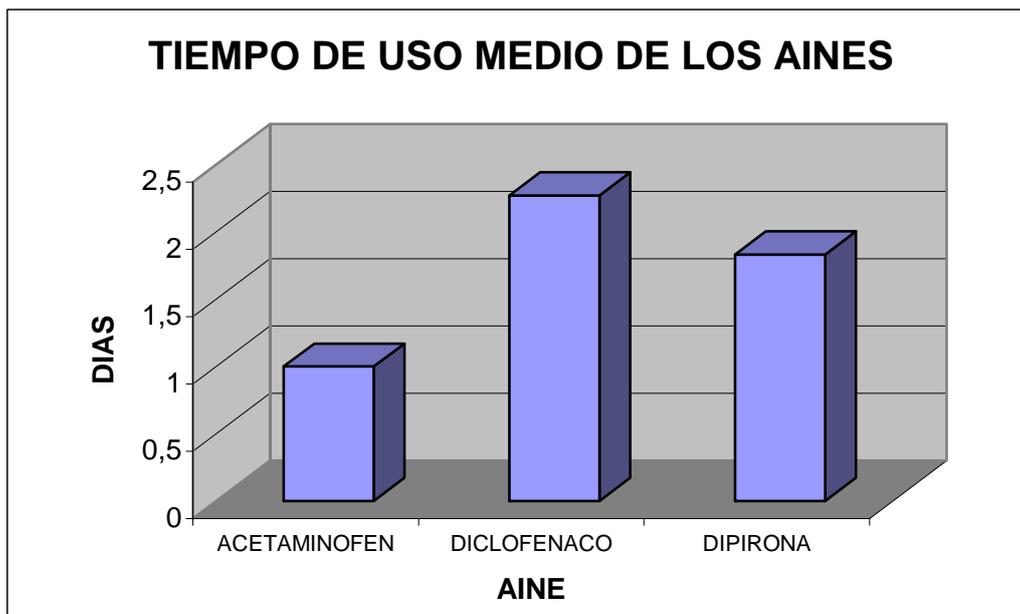


Gráfica No.4 (Maternidad)

Tabla No. 5

Tiempo Medio de Uso de los AINES en el Servicio de Maternidad

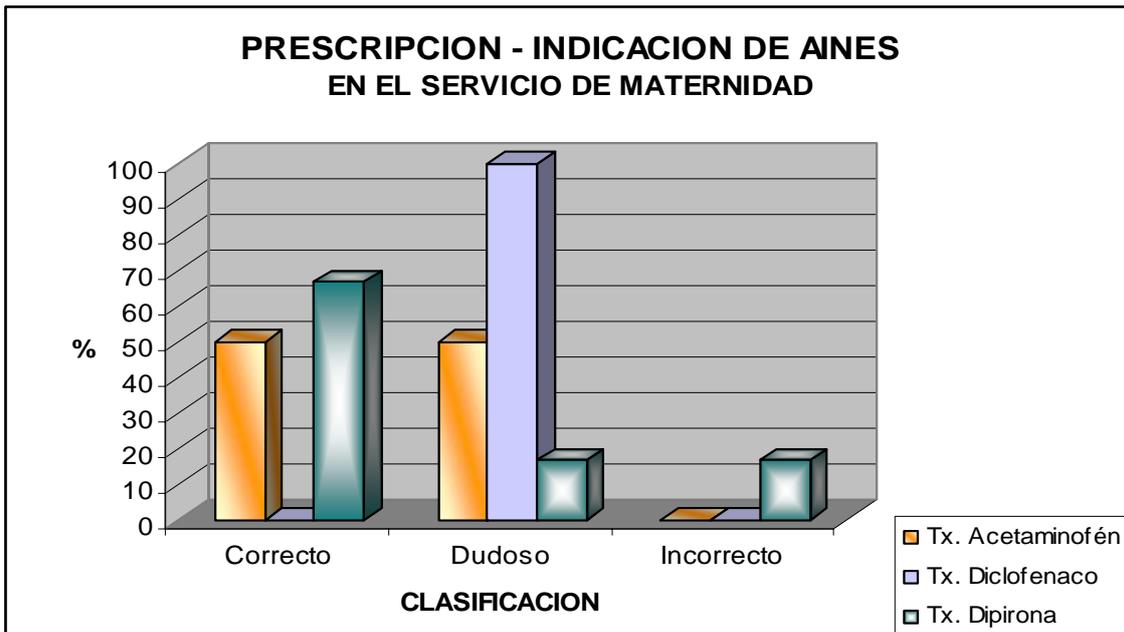
MEDICAMENTO	ACETAMINOFEN	DICLOFENACO (2 días IV ó IM)	DIPIRONA (1 ó 2 días IM)
NUMERO DE PACIENTES	6	33	18
PROMEDIO (Días)	1	2,27	1,83



Gráfica No.5 (Maternidad)

**Tabla No. 6**  
**PRESCRIPCIÓN – INDICACIÓN DE AINES**  
**En el Servicio de Maternidad**

Tx. Acetamin	%	Tx. Diclof	%	Tx. Dipirona	%
Correcto	50	Correcto	0	Correcto	67
Dudoso	50	Dudoso	100	Dudoso	17
Incorrecto	0	Incorrecto	0	Incorrecto	17



Gráfica No.6 (*Maternidad*)

Las pacientes del servicio de **Maternidad** se encuentran en un rango de edades de 15 hasta 39 años. Los resultados de la tabla No. 1 muestran que las pacientes entre 20 a 29 años (53%) son las más intervenidas.

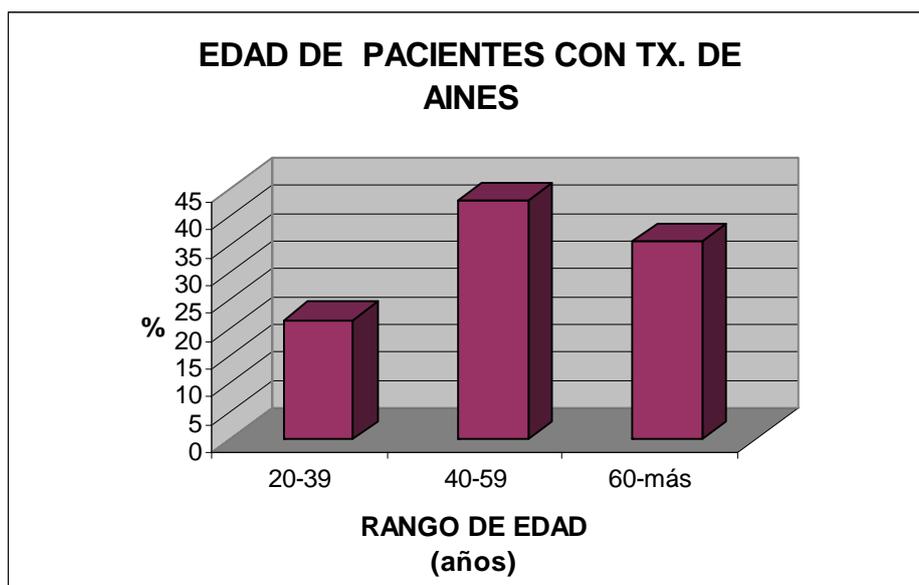
En este servicio el 42% (Tabla No. 2) de las pacientes ingresan del área de Labor y Partos, lo que indica que el dolor a tratar en su mayoría es post-quirúrgico, ya sea por un parto natural o cesárea. El tipo de dolor que más se observa (Tabla y Gráfica No. 3) es el periférico (58%), el cual es tratado en un 58% con diclofenaco, 32% con dipirona y 11% con acetaminofén (tabla No. 4). A su vez, la tabla y gráfica No.5 denota que el tiempo medio de utilización es de 2.27 días (33 pacientes), 1.83 días (18 pacientes) y 1 día (6 pacientes) respectivamente.

Por último, la tabla y gráfica No. 6 muestra la calidad de prescripción – indicación de los AINES utilizados en este servicio. Reporta que los pacientes que tenían indicado acetaminofén en su tratamiento, son correctos en un 50% y dudosos en un 50%. Por el contrario, muestra un porcentaje del 100% en tratamientos dudosos en pacientes que tenían indicado el diclofenaco. Asimismo, muestra en la barra de pacientes que tenían indicado dipirona, un 67% de tratamientos correctos y un 17% para tratamientos dudosos e incorrectos.

Debe resaltarse que es evidente que no se conocen los criterios de selección de un AINE, ya que no está especificada la indicación clínica de su uso en las historias clínicas de los pacientes. Además, es importante que se evalúe el riesgo/beneficio de los fármacos, aún cuando estos en su mayoría sean catalogados como inocuos, porque por medio de la lactancia materna se transmite el medicamento al bebé.

**TABLA No. 1**  
**Datos Demográficos de los Pacientes del Servicio de Traumatología en estudio**  
**“Prescripción – Indicación de AINES” Abril - Junio 2004**

Rango de Edad	GENERO		TOTAL
	% Fem	% Masc	%
20-39	7	14	21
40-59	21	21	43
60-más	21	14	36
<b>TOTAL</b>	50	50	100

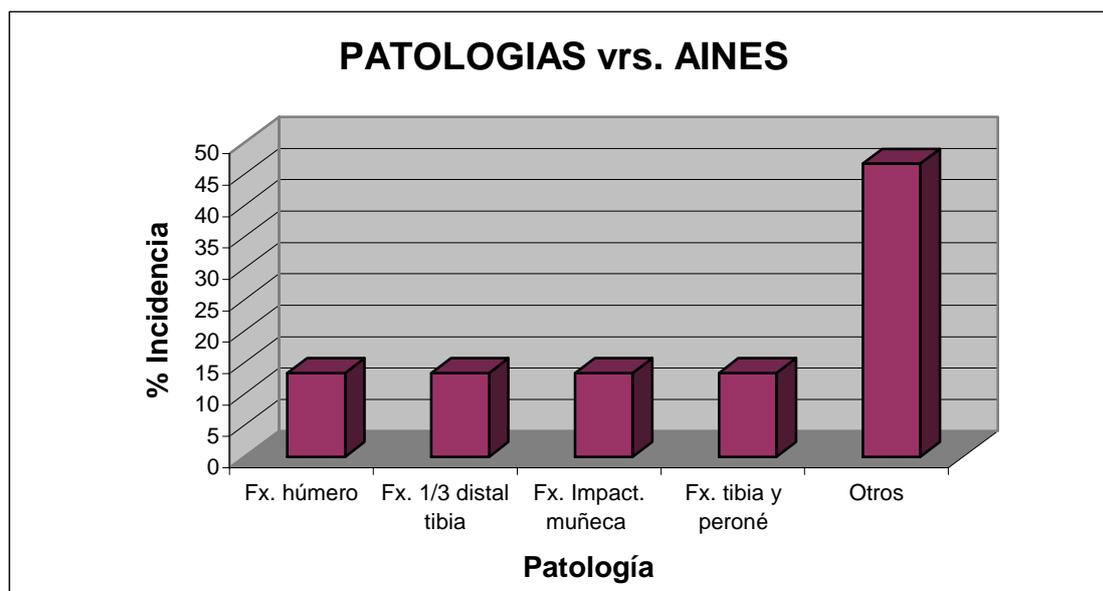


Gráfica No.1 (Traumatología)

Tabla No. 2

Patologías vs. AINES en el Servicio de Traumatología

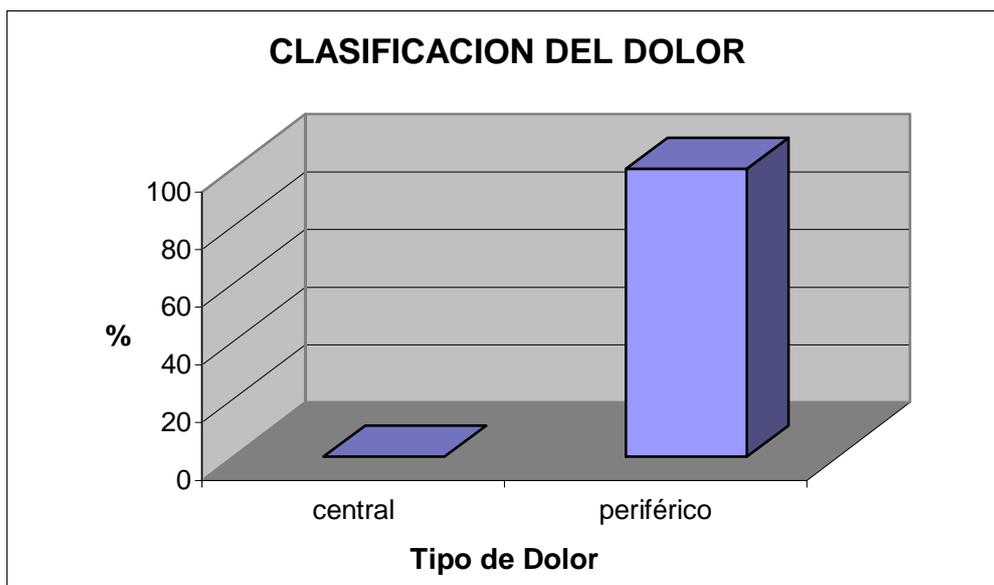
DIAGNOSTICO	Incidencia	% de Incidencia	CLASIF. DOLOR
Fx. húmero	6	14	periférico
Fx. 1/3 distal tibia	6	14	periférico
Fx. Impact. muñeca	6	14	periférico
Fx. tibia y peroné	6	14	periférico
Otros	18	44	periférico
<b>TOTAL</b>	<b>42</b>	<b>100</b>	



Gráfica No.2 (Traumatología)

**Tabla No. 3**  
**Clasificación del Dolor en el Servicio de Traumatología**

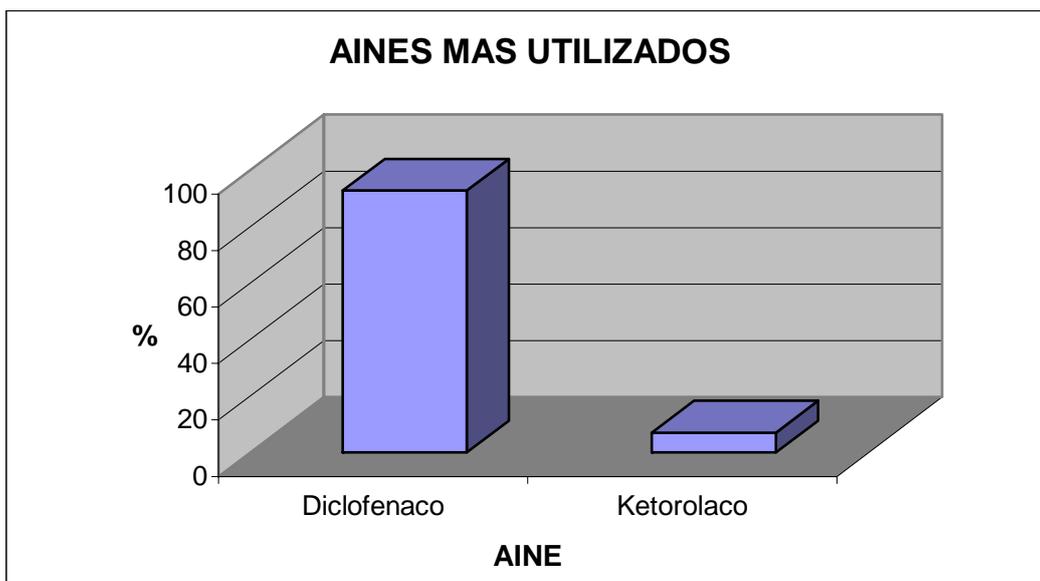
<b>CLASIF. DOLOR</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
central	0	0
periférico	42	100
<b>TOTAL</b>	<b>42</b>	<b>100</b>



Gráfica No.3 (Traumatología)

**Tabla No. 4**  
**AINES más Utilizados en el Servicio de Traumatología**

<b>Medicamento</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Diclofenaco	39	93
Ketorolaco	3	7

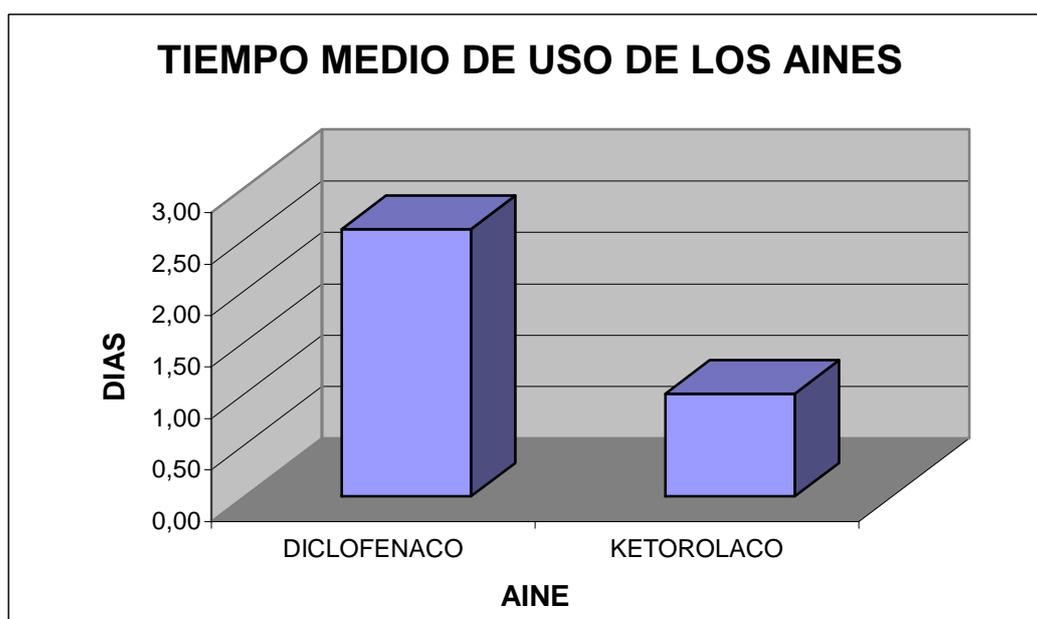


Gráfica No.4 (Traumatología)

Tabla No. 5

Tiempo Medio de Uso de los AINES en el Servicio de Traumatología

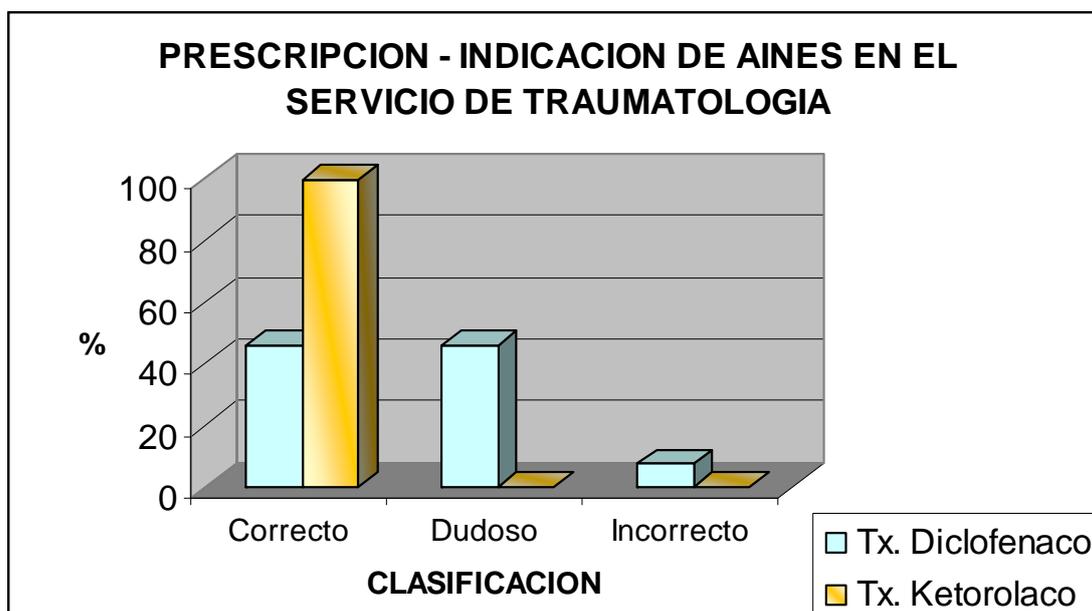
MEDICAMENTO	DICLOFENACO (2 días IV ó IM)	KETOROLACO (2 días IV ó IM)
NUMERO DE PACIENTES	39	3
PROMEDIO	2,60	1



Gráfica No.5 (Traumatología)

**Tabla No. 6**  
**PRESCRIPCIÓN – INDICACIÓN DE AINES**  
**En el Servicio de Traumatología**

Tx. Diclofenaco	%	Tx. Ketorolaco	%
Correcto	46	Correcto	100
Dudoso	46	Dudoso	0
Incorrecto	8	Incorrecto	0



Gráfica No.6 (Traumatología)

Los pacientes del servicio de **Traumatología** se encuentran en un rango de edad de 20 hasta más de 60 años. Los resultados de la tabla No. 1 muestran que los pacientes entre 40 a 59 años (43%) son los más intervenidos. El 50% de los pacientes son de sexo masculino y 50% femeninos.

En este servicio, el tipo de dolor que se presenta en su totalidad, es el periférico (Gráfica No.3), lo cual se debe a que la mayoría de problemas que se atienden en dicho servicio son las fracturas. La tabla y gráfica No. 4 muestra que el AINE más utilizado en estos casos es el diclofenaco (93%), lo cual es debido a que las acciones antiinflamatorias y analgésicas son las que se desean tratar en estos pacientes. El tiempo medio de uso del diclofenaco es de 2.6 días y 1 día para el ketorolaco (tabla No. 5).

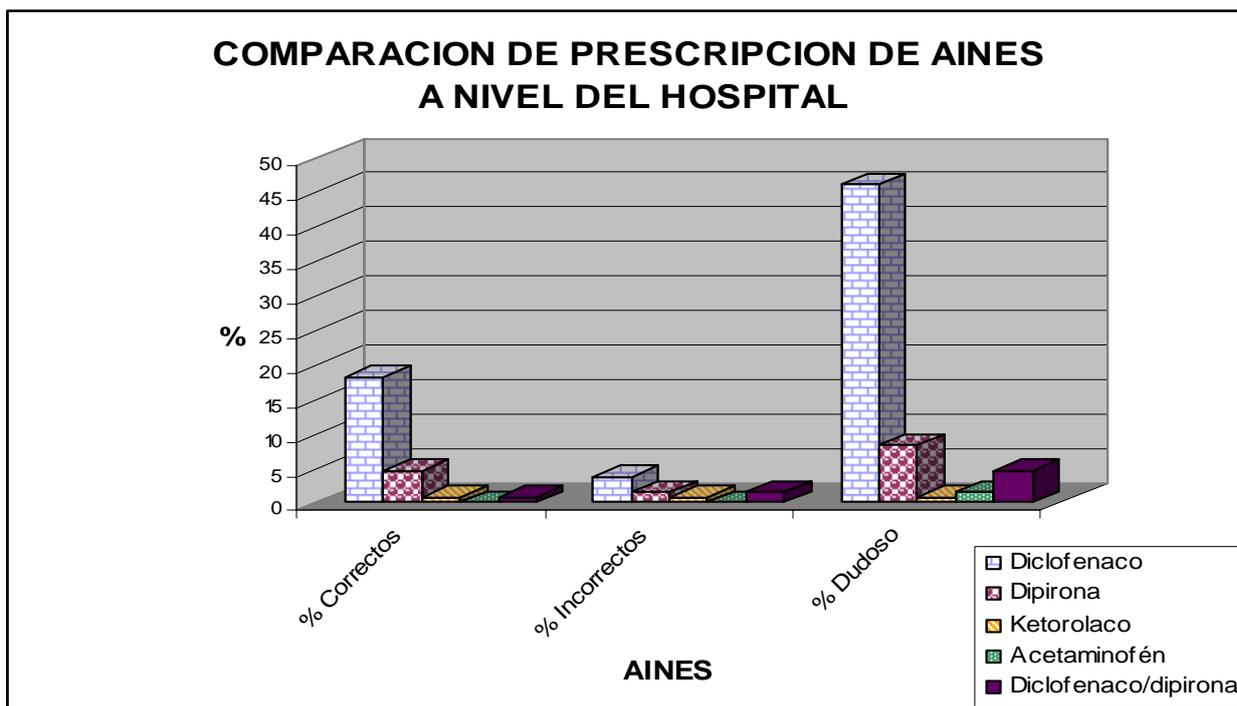
Por último, la tabla y gráfica No. 6 muestra la calidad de prescripción – indicación de los AINES utilizados en este servicio. Se observa que de los 39 pacientes tratados con diclofenaco, el 46% tuvieron un tratamiento correcto, el 46% dudoso y un 8% incorrecto, lo que indica que hay debilidad en la elección del AINE, dosis, frecuencia y duración del tratamiento. Por el contrario, los pacientes con indicación de ketorolaco (3 pacientes) fueron tratados en su totalidad (100%) de forma correcta.

Según la literatura, generalmente la inmovilización es suficiente para aliviar el dolor de problemas relacionados con fracturas. En los casos que no sea así, indica recurrir a analgésicos orales del tipo del Acetaminofén, acetilsalicílico, pirazolónicos (dipirona), y en raras ocasiones utilizar analgésicos potentes derivados de los opiáceos. Por lo que se puede inferir que el tratamiento de diclofenaco es dudoso, porque este tiene acción analgésica, y en estos casos, los AINES de elección son los que tienen la propiedad analgésica elevada como los ya mencionados.

Además, es cuestionable la frecuencia con que se administró el diclofenaco, ya que según literatura debe hacerse cada 12 horas, y se observó que al 33% de los pacientes se les administró cada 12 horas, al 55% cada 8 horas y al 11% cada 6 horas.

**Tabla GENERAL**  
**PRESCRIPCIÓN DE AINES**  
**En el Hospital Nacional de Tiquisate**

<b>AINES</b>	<b>CORRECTOS</b>	<b>% Correctos</b>	<b>INCORRECTOS</b>	<b>% Incorrectos</b>	<b>DUDOSOS</b>	<b>% Dudoso</b>
Diclofenaco	72	18.2	15	3.8	183	46.2
Dipirona	18	4.5	6	1.5	33	8.3
Ketorolaco	3	0.8	3	0.8	3	0.8
Acetaminofén	0	0.0	0	0.0	6	1.5
Diclofenaco/Dipirona	3	0.8	6	1.5	18	4.5



Gráfica GENERAL (Hospital Nacional de Tiquisate)

En la tabla y gráfica GENERAL, se observa una comparación a nivel hospitalario de la forma de prescripción de los AINES dentro de todos los servicios. Se denota, que todos los AINES utilizados en el hospital, se prescriben de forma dudosa en su mayoría, (*diclofenaco 46.2%, dipirona 8.3%, ketorolaco 0.8%, acetaminofén 1.5% y la combinación de diclofenaco/dipirona 4.5%*), ya que no cumplen con todos los criterios que reporta la literatura para un uso racional, (patología a tratar, frecuencia, duración del tratamiento, combinación entre AINES, contraindicaciones y precauciones, etc.). El diclofenaco, reporta el porcentaje más elevado, debido a que a nivel hospitalario es el AINE más utilizado (270 pacientes de un total de 396 pacientes ingresados en los servicios del hospital).

En la revisión de las historias clínicas de los pacientes ingresados en todos los servicios del hospital, se observa que para la prescripción de los AINES, no se tomó en consideración la patología base, sino por el contrario, se entiende que su utilización es para tratar síntomas y/o signos de la misma. Esto de alguna manera explica por qué en todos los servicios el tratamiento dudoso es el que tiene mayor porcentaje.

## 8. CONCLUSIONES

- 8.1 El tipo de dolor central es el que se presenta con mayor frecuencia en la Medicina Interna (86%) y Pediatría (58%), mientras que el de tipo de dolor periférico se presenta en Cirugía (60%), Maternidad (58%) y Traumatología (100%), lo cual se debe a que los primeros dos servicios, tratan patologías que involucran en su mayoría órganos vitales, y por el contrario, los servicios restantes atienden patologías de órganos no vitales (fracturas, hernias, celulitis, partos, etc.).
- 8.2 El 87% de los pacientes ingresados en los servicios del Hospital Nacional de Tiquisate, no especifica en su historia clínica, la razón por lo cual se le prescribe un AINE, siendo un mínimo porcentaje (13%), el que menciona que se utiliza para aliviar el dolor y la fiebre.
- 8.3 El AINE más utilizado en los servicios del Hospital Nacional de Tiquisate es el diclofenaco, y el promedio de días de utilización del mismo es de 2 días en Medicina Interna, 3 días en Cirugía, 3.5 días en Pediatría, 2 días en Maternidad y 2.5 días en Traumatología, lo cual indica que los servicios de Cirugía, Pediatría y Maternidad no cumplen con lo descrito en la literatura, de no exceder la utilización del diclofenaco a más de dos días porque puede producir fenómenos irritantes en la pared vascular o sitio de inyección.
- 8.4 La prescripción - indicación de Acetaminofén en los servicios del Hospital Nacional de Tiquisate es correcta en un 50% aproximadamente y asimismo dudosa en el mismo porcentaje, debido a que se combina con otro AINE y por consiguiente se prolonga el tratamiento.
- 8.5 La prescripción - indicación de Diclofenaco en los servicios del Hospital Nacional de Tiquisate está clasificado en tratamientos dudosos, con un porcentaje aproximado del 70% debido a la inadecuada elección del AINE, frecuencia de utilización, y días de tratamiento.

- 8.6 La prescripción - indicación de dipirona en los servicios del Hospital Nacional de Tiquisate está clasificado en tratamientos dudosos en un porcentaje aproximado de 50% y en tratamientos correctos en un 40%, debido a que no debe utilizarse en niños menores de 16 años, inadecuada elección del AINE y frecuencia de utilización.
- 8.7 La prescripción - indicación del ketorolaco no se realiza en todos los servicios del hospital y se infiere que su utilización es deficiente, debido a que en el servicio de Medicina Interna el 100% de los tratamientos son incorrectos, en Cirugía el 100% es dudoso y como excepción en Traumatología el 100% es correcto.
- 8.8 En general, la prescripción – indicación de los AINES a nivel del Hospital Nacional de Tiquisate es dudosa en su mayoría; (diclofenaco 46.2%, dipirona 8.3%, ketorolaco 0.8%, acetaminofén 1.5% y la combinación de diclofenaco/dipirona 4.5%), porque no se cumplen a cabalidad los aspectos de una adecuada selección del AINE, se utilizan varios AINES al mismo tiempo; sabiendo que no hay ventaja terapéutica, sino por el contrario aumenta la toxicidad de los mismos, la frecuencia no es correcta y la duración del tratamiento excede los límites reportados en la literatura.

## 9. RECOMENDACIONES

- 9.1 Asegurar siempre la indicación terapéutica, una vez valorada correctamente su relación beneficio/riesgo, y agotadas en todo caso y sin excepción, las posibilidades de los otros tratamientos que son prioritarios, por ser más sencillos y seguros.
- 9.2 Utilizar la mínima dosis de mantenimiento que sea posible, iniciando el tratamiento a dosis bajas y aplicando aumentos graduales y progresivos, hasta su consecución.
- 9.3 No sobrepasar en ningún caso la dosis máxima diaria, declarada específicamente para cada fármaco del grupo.
- 9.4 No prescribir nunca a la vez, para un mismo paciente, dos o más medicamentos del grupo. Esta práctica no incrementa la eficacia terapéutica y sí puede generar mayor toxicidad.
- 9.5 Se debe realizar una detallada anamnesis que permita inequívocamente su correcta identificación y valoración, y cuando sea necesario proceder a la protección de la gastropatía inducida por estos fármacos, si concurren en el paciente factores de alto riesgo.
- 9.6 Vigilar estrechamente la administración concomitante de otros medicamentos, con objeto de alertar y evitar que acontezcan interacciones farmacológicas potencialmente peligrosas (sobre todo con fármacos que también presentan un alto grado de unión a proteínas plasmáticas, o manifiestan efectos nefrotóxicos o ulcerogénicos).
- 9.7 Evaluar permanentemente si se requiere continuar con el tratamiento antiinflamatorio, e intentar en su caso, si se considera posible, la suspensión temporal o definitiva del mismo.

## 10. REFERENCIAS

- 10.1 American Society of Hospital Pharmaceutics. 2003. Drug Information for the Health Care Professional USP DI. 23rd. Edition. Thompson Micromedex. Vol. I. Pág. 382-384.
- 10.2 Arancibia, V. 2000. Antiinflamatorios no Esteroidales. Sociedad de Anestesiología de Chile. Chile, Septiembre.
- 10.3 Katzung, B. 2001. Farmacología Básica y clínica. 8va. Edición. México. Editorial Manual Moderno S.A. Pág. 671-675, 679, 681, 691.
- 10.4 Tamblyn Berkson, D, et. al. 1997. Unnecessary prescribing of NSAIDs and the management NSAIDS related gastropathy in medical practice. Annals of Internal Medicine. 127; 6: 429-38.
- 10.5 Velasco, A. et. al. 2003. Farmacología Fundamental. España. Mc Graw Hill Interamericana. Pág. 373-388.
- 10.6 Pepper. 2000. Nosteroidal Antiinflammatory drugs. Rheumatology Marzo; 35: 223-45.
- 10.7 Cashman J. N. 1996. The mechanisms of action of NSAIDs in Analgesia Drugs. (EE.UU.) 52: 13-23.
- 10.8 Souter, R. et. al. 1994. Controversies in the perioperative use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. Anesth Analgesia. 79: 1178-90.
- 10.9 Goodman y Gilman. 2000. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 10ma. Edición. Mc Graw Hill. México. Pág. 697-726.
- 10.10 Infante R. et al. Marzo 2000. New disease modifying and antiinflammatory drugs. Rheumatology . 55-3.
- 10.11 Simon L. 1997. Biologic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs. Currents opinion in Rheumatology. 9: 178-82.

- 10.12 Amadio, P. 1997. NSAIDs revisited. Selection, monitoring and safe use. Postgraduate medicine. 2: 429-38.
- 10.13 Departamento Técnico del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2001. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, España. Ediciones Informalizadas. Pág. 1516-1518, 1523-1525, 1528-1529, 1546-1548.
- 10.14 Calvo, J.I. 1995. Tratamiento del Dolor, Estrategia Farmacológica. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra (BIT). Esp. 3 (4).
- 10.15 United States Pharmacopeial Convention Inc . 1996. USP Dictionary of USAN and International Drug Names, United States Pharmacopeial Convention Inc. Pág. 222, 237, 387.
- 10.16 Sweetman, S. C. 2003. Martindale. 1ra. Edición en Español. España. Pharma Editores. Pág. 39-40, 63-64, 69-70, 80-83.
- 10.17 American Society of Health System Pharmacists. 2003. Drug Information USP, American Society of Health System Pharmacists. Pág. 1902-1915, 1933-1940, 1970-1976, 1986-1992.
- 10.18 Martin E. et. al. 1987. Farmacia Práctica de Remington. 17ava Edición. Editorial Médica Panamericana. Argentina. Pág. 1511.
- 10.19 Rubio Barbón S. et. al. 1993. Utilización de Fármacos durante el embarazo y la lactancia. Farm Hosp. 17:3-24.
- 10.20 Estudiantes del Subprograma de EDC hospitalario del Hospital Roosevelt. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. USAC. 1996. Informe final Impacto de implementación de un programa de Farmacovigilancia en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt en los servicios de medicina B y D segunda parte. Guatemala, Octubre. Pág. 66-75.

- 10.21 Kuschinsky, G. et. al. 1978. Manual de Farmacología. 1era. Edición. Barcelona, España. Editorial Marín, S.A. Pp.149, 294-295.
- 10.22 Arias, T. 1990. Glosario de Términos Especializados para la Evaluación de Medicamentos. Programa de Desarrollo de Servicios de Salud. OPS/PMS 220pp. Pág. 58.
- 10.23 Boletín Fármaco. 2000. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Octubre / Noviembre. 1(2)
- 10.24 Griffin, MR. et. al. 2000. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. American Journal of Epidemiology. 151:488-496.
- 10.25 Hernández Díaz, S. 2000. LA García Rodríguez. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding and perforation: An overview of epidemiological studies published in the 1990s. Archives of Internal Medicine. 160: 2093-2099.
- 10.26 Pérez Figueroa, I. 1994. Estudio Prospectivo de Utilización de Antiinflamatorios a Nivel Hospitalario. Guatemala, Junio.
- 10.27 Page, J. et. al. 2000. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: An underrecognized public health problem. Archives of Internal Medicine. 160:777-784.
- 10.28 Chea Franco, O.D. 1997. Evaluación del uso de Ketorolaco en el Tratamiento del Dolor. Guatemala.
- 10.29 Toledo Sotomayor, G. Et. al. 1999. Uso de antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con osteoartrosis. Habana, Cuba.

10.30 Giachetto, G. et al. 2001. Conducta de los pediatras frente a la fiebre. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

**anexos**



## HOJA DE RECABACION DE DATOS

No. Historia: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Servicio: \_\_\_\_\_ No. Cama: \_\_\_\_\_

Diagnóstico de egreso: \_\_\_\_\_

Enfermedad Base:

- Insuficiencia Renal
- Enfermedad Hepática
- Embarazo
- Lactancia

MEDICAMENTO	DOSIS	VIA	FCIA.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31

OBSERVACIONES: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_



