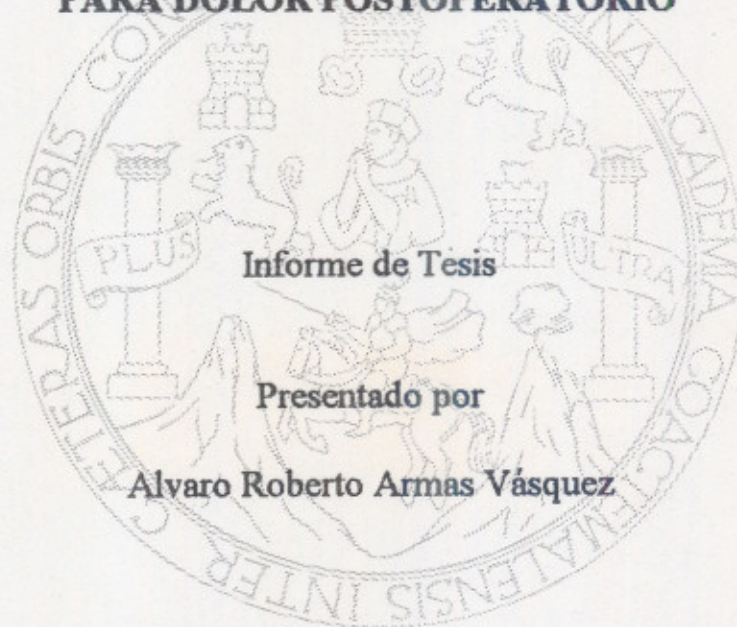


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

**ESTUDIO FARMACOLOGICO DE LOS ANALGESICOS MORFINA
Y BUPRENORFINA ADMINISTRADOS POR VIA EPIDURAL,
PARA DOLOR POSTOPERATORIO**



Informe de Tesis

Presentado por

Alvaro Roberto Armas Vásquez

**Para optar al Título de
Químico Farmacéutico**

Guatemala, Enero de 1994

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

DL
06
†(551)2F

JUNTA DIRECTIVA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

Decana: Licda. Clemencia Del Pilar Gálvez de Avila
Secretario: Lic. José Francisco Monterroso Salinas
Vocal I: Lic. Jorge Rodolfo Pérez Folgar
Vocal II: Licda. Thelma Esperanza Alvarado de Gallardo
Vocal III: Lic. Miguel Orlando Garza Sagastume
Vocal IV: Br. Marwin Estuardo Jiménez Bojorquez
Vocal V: Br. Sergio Arturo Almengor Corzo

DEDICATORIA

A DIOS

A MIS PADRES

José Roberto Armas Monzón

María Luisa Vásquez Arévalo de Armas

A MIS HERMANAS

Ana Luisa Armas Vásquez

Berta Lucrecia Armas Vásquez

A MI SOBRINA

Ana Lucia De León Armas

A MI FAMILIA EN GENERAL

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS

AGRADECIMIENTOS

A la Licda Raquel Azucena Pérez Obregón y al Dr. Julio Alfredo Sosa De León por su asesoría en la elaboración de este trabajo de tesis.

Al Lic. Federico Nave por su asesoría estadística.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala.

A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

A Mynor Hernández, Walter Méndez, Ana María Carrera, Ligia Orozco, Ketty Lemus, Norma Bautista, Silvia Padilla, Daniel Ortiz, Vinicio Alvarado.

INDICE

| Contenido: | Página: |
|------------------------------|---------|
| 1. Resumen..... | 1 |
| 2. Introducción..... | 2 |
| 3. Antecedentes..... | 3 |
| 4. Justificación..... | 19 |
| 5. Objetivos..... | 20 |
| 6. Hipótesis..... | 21 |
| 7. Materiales y Métodos..... | 22 |
| 8. Resultados..... | 24 |
| 9. Discusión..... | 41 |
| 10. Conclusiones..... | 43 |
| 11. Recomendaciones..... | 44 |
| 12. Referencias..... | 45 |
| 13. Anexos..... | 46 |

1. RESUMEN

La administración por vía epidural de los analgésicos morfina y buprenorfina conlleva una serie de riesgos (efectos adversos) propios de este tipo de drogas, así como de la vía de administración. Por lo cual se efectuó un estudio farmacológico de estos medicamentos, para identificar, determinar la frecuencia, gravedad y relación de causalidad de los efectos adversos que se puedan producir.

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, mediante la evaluación de las Historias clínicas y su registro en una hoja de control elaborada para este propósito. Esta investigación se realizó en la práctica médica privada, con pacientes en postoperatorio, dentro de las 24 horas siguientes a la administración de los medicamentos en estudio; comprendidas entre los 18 a 45 años de edad y condiciones fisiológicas que no interfirieran con el análisis de los resultados; el estudio abarcó los casos que se presentaron durante un año comprendido del mes de octubre de 1991 al mes de septiembre de 1992, encontrándose 105 casos con morfina y 35 con buprenorfina.

En base a los resultados se encontró que con el analgésico buprenorfina se presentó un menor número y frecuencia de efectos adversos (31.43%) que con morfina (61.90%), los cuales fueron de menor gravedad o seriedad (lo cual era esperado por los datos bibliográficos encontrados); ya que para buprenorfina fue menor el número de casos en que fue necesario algún tratamiento (28.57%) para el o los efectos adversos que se presentaron, que con morfina (67.82%), la buprenorfina presentó también una menor frecuencia de ocurrencia de efectos adversos por paciente.

Por lo anterior puede decirse que buprenorfina administrada por vía epidural, para dolor postoperatorio presenta una mejor relación beneficio-riesgo para el uso de la población estudiada, que morfina.

2. INTRODUCCION

El uso de los medicamentos, además de los beneficios para la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades, puede llevar a la producción de efectos indeseables, que en determinado momento pueden llegar a ser un riesgo para el paciente, sino se tiene un conocimiento adecuado de estos.

La administración por vía epidural de morfina y buprenorfina (drogas opiáceas), conlleva una serie de riesgos propios de este tipo de drogas, así como de la vía de administración. Por lo tanto es necesario realizar estudios farmacológicos de estos medicamentos, en función de poder elegir el que presente el menor riesgo en nuestra población, para lo cual se requiere de una investigación sistemática en la identificación, determinación de la frecuencia, gravedad y relación de causalidad de los efectos adversos que se puedan producir por el uso de estos.

Existen diversos estudios que demuestran que no todos los medicamentos del mercado farmacéutico tienen una calidad farmacológica aceptable, es decir, que en todos ellos no se ha demostrado en forma objetiva y concluyente su eficacia y seguridad, y por lo tanto no garantizan una óptima relación beneficio/riesgo (1).

Esta investigación consistió en la identificación, así como la evaluación de la frecuencia, gravedad y relación de causalidad de las reacciones adversas que pueden presentarse con la administración epidural de morfina y buprenorfina, mediante la investigación en las Historias Clínicas de los pacientes y su registro en hojas de control elaboradas para este propósito.

Dicho estudio se realizó en la práctica médica privada, con pacientes en postoperatorio comprendidas entre los 18 a 45 años de edad y condiciones fisiológicas que no interferirán con el análisis de los datos obtenidos.

3. ANTECEDENTES

2.1. REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM):

La OMS define la reacción adversa a un medicamento como "todo efecto perjudicial e indeseado que aparece con las dosis utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o la terapéutica" (1).

Las RAM pueden ser: a) Resultado de una acción farmacológica exagerada del medicamento y como tal predecible; b) Totalmente inesperada por las acciones farmacológicas conocidas del medicamento y, por tanto, normalmente impredecible (1).

La gravedad de una reacción adversa a un medicamento se clasifica generalmente como leve, moderada, severa o letal (2).

Las definiciones de esos términos son las siguientes:

- Leve: No necesita antidoto, tratamiento o prolongación de la hospitalización (2).
- Moderada: Requiere de cambio en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente requiere la suspensión del medicamento causante de la reacción (2).
- Grave: Constituye una amenaza para la vida del paciente, requiriendo la suspensión del medicamento causante de la reacción y la administración de un tratamiento específico para la reacción adversa (2).
- Letal: Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente (2).

2.1.1. METODOS DE DETECCION DE REACCIONES ADVERSAS:

Para la detección, verificación y cuantificación de reacciones adversas se utilizan métodos de carácter experimental y métodos de carácter observacional (3).

2.1.1.1. Métodos de Carácter Observacional:

- Notificación Voluntaria: Comunicación espontánea por parte del médico de la sospecha de una reacción adversa (1).

2.1.1.2. Métodos de Carácter Experimental:

- Sistema de Vigilancia Intensiva: Estos sistemas pueden estar enfocados para monitorizar las reacciones adversas que produce un fármaco o grupo de fármacos en una población determinada o bien enfocados a monitorizar a un determinado grupo de pacientes, seleccionados habitualmente por poseer características que los hacen pacientes de alto riesgo para las reacciones adversas, registrando todas ellas las que en ellos se producen y los medicamentos que están recibiendo (1).

El método ideal no existe, ya que es impensable monitorizar a toda la población valorando en cada individuo los distintos fármacos que toma habitualmente o esporádicamente, así como los diferentes acontecimientos patológicos que surgen a lo largo de su existencia. Los programas de detección de reacciones adversas en pacientes monitorizados en el hospital intentan analizar el problema limitando la valoración a una población enferma y a una situación en la que se conocen con exactitud los medicamentos administrados, con lo que se obtiene un volumen de datos manejable. El programa más conocido es el denominado Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BCDSP) (4).

Los programas se basan en la obtención de datos de pacientes monitorizados en el hospital mediante entrevistas y protocolos estructurados (4).

En el BCDSP, la toma de datos se efectúa en seis aspectos:

- Datos personales del paciente.
- Toxicomanías y consumo de alcohol y tabaco.
- Anamnesis farmacológica.
- Esquemas terapéuticos administrados en el hospital.
- Reacciones adversas sospechadas observadas en el hospital.
- Diagnóstico clínico (4).

La recopilación de datos es realizada por monitores que en general son enfermeras o farmacéuticos integrados en los equipos médicos responsables de cada enfermo. La información se obtiene directamente del paciente, de los datos de su historia clínica o del propio médico responsable (4).

- Vigilancia Farmacológica de la Población: Consiste en coleccionar todos los datos de una comunidad, los que se obtienen de los médicos de cabecera, de los enfermos internados y externos de los hospitales, de los centros de vacunación y del registro de defunciones (5).

2.1.2. EVALUACION DE LAS REACCIONES ADVERSAS:

La parte más importante de la vigilancia farmacológica es la evaluación de los datos con el fin de establecer la relación de causalidad entre las drogas y las reacciones adversas que se han registrado. En ese sentido los métodos de vigilancia farmacológica son de dos tipos: a) Descriptivos, que se aplican a la notificación individual, y b) Analíticos, que se aplican a la vigilancia intensiva en los hospitales y tienden a comprobar una hipótesis (5).

- Método Descriptivo: No es experimental y se aplica especialmente a la notificación individual. Ahora bien para establecer la relación de causalidad en este caso, el juicio puede ser difícil pues los síntomas registrados en determinado paciente pueden constituir una reacción adversa o pueden deberse a la enfermedad que padece el mismo, así también las manifestaciones de una reacción adversa con frecuencia son inespecíficas. Es así que se han propuesto cuatro relaciones de causalidad: a) Definida: reacción siguiente en un tiempo razonable a la administración de la droga o en la cual los niveles de la droga puedan ser establecidos en los fluidos corporales o tejidos, que sigue un patrón de respuesta farmacológico conocido de la droga, y que es confirmado por mejoramiento a la suspensión de la droga,

y reaparición de la reacción al repetir la administración; b) Probable: reacción siguiente en un tiempo razonable a la administración de la droga, que sigue un patrón de respuesta conocido de la droga, que es confirmada por suspensión, y que no puede ser razonablemente explicada por las características del estado clínico del paciente; c) Posible: reacción siguiente en un tiempo razonable a la administración de la droga, que sigue un patrón de respuesta conocido, pero que podría ser explicado por el estado clínico del paciente u otros modos de terapia administrada al paciente; d) Dudosa: reacción siguiente en un tiempo razonable a la administración de la droga, que no sigue un patrón de respuesta conocido al medicamento, pero que no puede ser razonablemente explicado por las características del estado clínico del paciente (2,5,6).

- Método Analítico: Es experimental y tiene por objeto comprobar hipótesis, se efectúa en un número considerable de casos se aplica generalmente a la vigilancia intensiva en los hospitales, y comprende dos procedimientos fundamentales de ensayos clínicos controlados: a) Los estudios de cohorte o serie-grupo, que son por lo general prospectivos y en que se compara un grupo de pacientes que recibe determinada droga con otro grupo similar que no la recibe; b) Los estudios caso-control, que son generalmente retrospectivos y en que se comparan pacientes afectados del mismo proceso determinado con otros no afectados del mismo, teniendo en cuenta la exposición de ambos grupos a una droga determinada (5).

2.1.3. FRECUENCIA DE LAS RAM:

La incidencia de las RAM encontradas en distintos estudios varía entre el 1% y el 30%. Esta disparidad es una reflexión de las diferentes metodologías empleadas para detectar y evaluar las reacciones adversas, las diferentes poblaciones estudiadas, los estilos diferentes de prescripción de medicamentos en distintos países y la inclusión de las reacciones leves. Sin embargo, la mayoría de los estu-

dios prospectivos muestran que la incidencia de reacciones adversas en los pacientes hospitalizados (excluyendo los pacientes con reacciones leves) es entre el 10 y el 20% (2).

2.1.4. ESTUDIOS REALIZADOS EN GUATEMALA:

El Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) posee un programa de vigilancia farmacológica, del cual se publicó el primer informe en septiembre de 1990, el cual incluye estudios realizados de 1987 a 1989, basados en la evaluación de los perfiles farmacoterapéuticos de cada paciente para determinar si se proporciona un tratamiento adecuado (7).

2.2. MORFINA:

- QUIMICA:

Morfina, sulfato es un agonista opiáceo derivado del fenantreno. Es el principal alcaloide del opio y es considerado por ser el prototipo de los agonistas opiáceos (8).

- FARMACOCINETICA:

Pequeñas cantidades de morfina se distribuyen en la leche de mujeres lactantes; atraviesa la placenta, pudiendo intoxicar al feto. Es metabolizada principalmente en el hígado y sufre conjugación con el ácido glucorónico al grupo 3-hidroxil. Conjugación secundaria puede ocurrir al grupo 6-hidroxil para formar el 3,6-diglucoronido. La eliminación de la droga puede ser disminuida substancialmente en neonatos comparada con niños mayores y adultos. Es excretada en la orina principalmente como morfina-3-glucoronido y pequeñas cantidades de morfina-3,6-diglucoronido. Alrededor del 90% de la excreción urinaria total ocurre dentro de las 24 horas después de la última dosis dada. Aproximadamente del 7-10% de la dosis de morfina es excretada en las heces con una porción grande de esta excretada por vía biliar. La vida media inicial es

alrededor de 1.7 min., y la vida media de eliminación es alrededor de 3 horas (5, 8).

- USOS:

Es un fuerte analgésico usado en dolor agudo o severo, dolor crónico (ej. en pacientes con enfermedades terminales). Es también usada parenteralmente para sedación preoperatoria, como un suplemento para anestesia, y para analgesia postoperatoria y postparto. es también usada como inyección libre de preservativos que puede ser inyectada epidural o intratecalmente, para el dolor severo. Por inyección epidural la droga solamente debe ser administrada por personas calificadas familiarizadas con las técnicas de administración y problemas de manejo de los pacientes asociados con esa ruta de administración (8).

Morfina es usada en pacientes con edema pulmonar agudo por sus efectos cardiovasculares y para aliviar la ansiedad. No debe ser usada en el tratamiento de edema pulmonar debido a un irritante respiratorio químico. Es la droga de elección en el dolor de infarto al miocardio (8).

- PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES:

Morfina tiene el potencial tóxico de los agonistas opiáceos (8).

En pacientes con infarto al miocardio, causa una disminución en la resistencia vascular sistémica que puede resultar en una caída pasajera de la presión arterial sistémica primero, después hipotensión severa. Para disminuir la posibilidad de desarrollo de hipotensión, debe ser dada la mínima dosis efectiva y las piernas de los pacientes deben ser elevadas. Debe ser usada con precaución en pacientes con psicosis tóxica (8).

En adición a las precauciones usuales asociadas con el uso de morfina, por administración epidural, la droga solamente debe ser usada por personas capacitadas familiarizadas con las técnicas de administración y problemas de manejo de los pacientes

asociados con esta vía de administración. A causa de que morfina puede causar hipertonía del músculo liso resultando en dificultad en orinar y posible retención urinaria que requiere cateterización, los riesgos asociados con sepsis y cateterización deben ser tomados en cuenta cuando la administración epidural de la droga es considerada, especialmente durante el período perioperatorio. Espasmos mioclónicos del músculo esquelético también han sido reportados. El efecto adverso más serio es la depresión respiratoria y del SNC. Un ataque tardío (sobre las 24 horas) de depresión respiratoria aguda ocurre después de la administración epidural de la droga y es un poco por resultado de la extensión rostral de la droga en el SNC. La depresión respiratoria puede ser severa, requiriendo el mantenimiento adecuado de las vías aéreas, uso de equipo de resucitación, y administración de oxígeno, un antagonista opiáceo, y/o otras drogas resucitativas. Una disminución de la respuesta ventilatoria puede presentarse después de 22 horas siguientes a la administración epidural de la droga, a pesar de la ausencia de evidencia clínica de inadecuada ventilación. La administración epidural de morfina es también frecuentemente asociada con prurito, que está relacionado con la dosis pero no confinado al sitio de administración. Retención urinaria que puede persistir por 10-20 horas después de la administración, esto ocurre en alrededor del 90% de los pacientes del sexo masculino que reciben la droga epiduralmente y menos frecuente en mujeres. La administración de dosis bajas (ej. 0.2 mg) de naloxona frecuentemente alivia el prurito, náuseas y/o vómitos, y retención urinaria inducida por la droga. Inyección epidural de sulfato de morfina está contraindicada en pacientes con terapia de drogas concomitante o la condición médica que contraindique la administración de la droga por esta ruta, semejante es cuando hay una infección presente en el sitio de la inyección o el paciente tiene diatesis sanguínea, o está recibiendo anticoagulantes (§).

Algunas presentaciones comerciales disponibles de inyección de sulfato de morfina contienen sulfito que puede causar reacciones de tipo alérgico, incluyendo anafilaxia y amenazando la vida, o episodios somáticos menos severos, en ciertos individuos

susceptibles. La completa prevalencia de sensibilidad al sulfito en la población en general es desconocida pero probablemente baja; tal sensibilidad parece ocurrir más frecuentemente en asmáticos que en individuos no asmáticos (8).

- INTOXICACION AGUDA: SINTOMAS:

Trastornos Nerviosos: Consisten en un sueño profundo, estupor o coma (según la dosis), con miosis intensa, pudiendo luego producirse midriasis por anoxia. Existe flaccidez muscular y descenso de la temperatura corporal, con piel fría y húmeda (5).

En algunos casos, la depresión nerviosa puede ser precedida por excitación (delirio, vómitos) (5).

Manifestaciones Respiratorias: La respiración es muy lenta y superficial (Depresión respiratoria); si el coma es prolongado puede sobrevenir la neumonía por estasia. También puede observarse la respiración periódica de Cheyne-Stokes, y es frecuente la cianosis (5).

Trastornos Cardiovasculares: Son principalmente secundarios a la depresión respiratoria y anoxia, y consisten en caída de la presión arterial hasta llegar al shock; existe oliguria o anuria. En casos raros se ha producido depresión cardíaca mortal (5).

- DOSIFICACION Y ADMINISTRACION:

Administración: La inyección libre de preservativos puede ser inyectada epiduralmente. La droga puede también ser administrada por infusión epidural continua si es necesario (8).

Técnicas especializadas son requeridas para la administración epidural, la droga debe ser administrada por esta vía solamente por personas calificadas familiarizadas con las técnicas de administración y los problemas del manejo del paciente asociados con esta ruta de administración. La inyección epidural debe ser limitada a la región lumbar y sacra (8).

Cuando el sulfato de morfina es administrado por vía epidural, un antagonista opiáceo, administración de oxígeno y control de la respiración pueden ser útiles. En adición, cuando la droga es administrada epiduralmente, el paciente debe ser monitoreado; el monitoreo del paciente debe ser continuado por lo menos 24 horas después de cada dosis (8).

Dosificación: En pacientes con dolor crónico severo, la dosificación puede ser ajustada de acuerdo a la severidad del dolor y la respuesta y tolerancia del paciente. En pacientes con dolor crónico severo o en aquellos que puedan convertirse en tolerantes a los efectos analgésicos de los agonistas opiáceos, puede ser necesario exceder la dosificación usual (8).

La dosis epidural inicial usual en adultos es 2-2.5 mg. Pequeñas dosis pueden proveer un adecuado alivio del dolor por arriba de 24 horas en pacientes debilitados o geriátricos, pero la droga debe ser administrada en tales pacientes con extrema precaución. Si un adecuado alivio del dolor no es conseguido dentro de 1 hora después de la administración de la dosis inicial, dosis adicional puede ser dada cuidadosamente en 1 a 2 mg. incrementados a intervalos suficientes para evaluar la eficacia, pero no más de 10 mg. en total deben generalmente ser administrados diariamente. El alivio del dolor generalmente ocurre dentro de 6-30 minutos y persiste alrededor de 16-24 horas (rango: 4-36) después de una dosis única (8).

2.3. BUPRENORFINA, CLORHIDRATO:

- QUIMICA:

Buprenorfina clorhidrato es un analgésico agonista parcial opiáceo sintético. Es un derivado de la tebaína y esta estructuralmente relacionado con morfina pero farmacológicamente similar a otros, generalmente agonistas parciales opiáceos (8).

- FARMACOCINETICA:

Eliminación: Concentraciones de buprenorfina en el plasma generalmente muestra una disminución en una manera trifásica. Seguida de la administración IV de una dosis única en pacientes postoperados con función renal y hepática normal, la vida media plasmática de buprenorfina reportada es de 2 min. en la fase inicial (distribución), 11 minutos en la segunda fase (redistribución). Algunos datos de farmacocinética indican que concentraciones en el plasma de buprenorfina puede disminuir en una manera bifásica en algunos pacientes (§).

Buprenorfina es casi completamente metabolizada en el hígado principalmente por N-dialquilación, para formar norbuprenorfina (N-dialquibuprenorfina); buprenorfina y norbuprenorfina también sufren conjugación con ácido glucorónico (§).

Buprenorfina y sus metabolitos son excretados principalmente en las heces, vía biliar y también en la orina (§).

Ya que el metabolito y la excreción de buprenorfina ocurre principalmente por vía hepática, reducciones en el flujo sanguíneo hepático inducidas por algunos anestésicos generales (ej. halotano) y otras drogas pueden resultar en una disminución de los valores de eliminación hepática de la droga (§).

- USOS:

Buprenorfina clorhidrato es usada como un analgésico para el alivio del dolor moderado a severo (§).

Es usada principalmente en el manejo de dolor postoperatorio en pacientes que deben someterse a varios tipos de cirugías, incluyendo neurológica, cardiovascular (ej. bypass de arteria coronaria, cambio de válvula), cesárea, ginecológica, abdominal (ej. colecistectomía, resección de intestino), urológica y ortopédica. A causa de sus efectos cardiovasculares limitados, buprenorfina puede ser más segura que morfina cuando es usada como un analgésico en pacientes con función cardíaca comprometi-

da sometidas a cirugía cardiovascular. La droga puede también ser administrada por inyección epidural en el manejo del dolor postoperatorio en dosis totales substancialmente menores que el equivalente a las dosis de morfina necesarias para producir un efecto analgésico comparable. Buprenorfina puede también ser usada para proporcionar sedación y analgesia preoperatoria y como un adyuvante para anestesia quirúrgica; sin embargo, la droga debe ser usada con precaución en pacientes sometidos a cirugía del tracto biliar (8).

Buprenorfina puede ser usada como un analgésico para el alivio del dolor moderado a severo por cáncer y neuralgia del trigémino; para el alivio del dolor de moderado a severo resultado de un trauma y como un analgésico para el alivio del dolor por cálculo uretral. Buprenorfina puede también ser usada como un analgésico para el alivio del dolor secundario a infarto del miocardio (8).

- PRECAUCIONES:

Los efectos adversos de buprenorfina son cualitativamente similares a los de morfina, meperidina, y los agonistas parciales opiáceos (ej. pentazocina); sin embargo, la frecuencia de los efectos adversos específicos producidos por buprenorfina puede diferir de los de varios agonistas opiáceos y agonistas parciales. Los efectos adversos de buprenorfina parecen estar relacionados a la dosis (8).

Sistema Nervioso: Sedación (ej. somnolencia) es el efecto adverso más común, ocurriendo en aproximadamente en dos de tres de los pacientes; mareo y vértigo han sido reportados en alrededor del 5-10% de los pacientes. Dolor de cabeza del 1-5% de los pacientes. Confusión, euforia, debilidad, fatiga, nerviosismo, depresión mental, comerse palabras, parestesias, sueño, psicosis, malestar, alucinaciones, despersonalización y coma en menos del 1% de los pacientes. Delirio, insomnio y desorientación pueden ocurrir también. Convulsiones, falta de coordinación muscular, ataxia, disforia, y agitación son reportados raramente. Efectos psicotomiméticos ocurren menos frecuen-

temente en pacientes que reciben buprenorfina que en pacientes que reciben pentazocina pero más frecuentemente en pacientes que reciben morfina (8).

Gastrointestinales: La náusea ocurre en alrededor del 5-10% de los pacientes y es acompañada por vómitos del 1-5% de los pacientes. La frecuencia de náusea y vómitos inducidos por buprenorfina parece ser mayor en pacientes ambulatorios. Boca seca, constipación, dispepsia, calambres abdominales y flatulencia pueden ocurrir en menos del 1% de los pacientes. Anorexia y diarrea son raramente reportados (8).

Efectos Cardiovasculares: Hipotensión es reportada que ocurre en alrededor del 1-5% de los pacientes. Otros efectos adversos cardiovasculares, incluyen hipertensión, taquicardia, bradicardia y anomalías en el ECG manifestados como período Wenckebach, pueden ocurrir en menos del 1% de los pacientes. El shock puede ocurrir raramente (8).

Efectos Respiratorios: Depresión de la respiración (disminuye la velocidad y profundidad de la respiración) puede ocurrir ocasionalmente. Depresión respiratoria requiere tratamiento activo, puede ocurrir en menos del 1% de los pacientes. Hipovenilación ha sido reportada en alrededor del 1-5% de los pacientes. Disnea, cianosis y apnea en menos del 1% de los pacientes. Hipoxemia ha ocurrido raramente (8).

Efectos Oculares: Miosis ocurre en alrededor del 1-5% de los pacientes. Visión borrosa, diplopia, ambliopia, midriasis, otras anomalías visuales, y conjuntivitis han sido reportadas en menos del 1% de los pacientes (8).

Efectos Dermatológicos: Efectos adversos dermatológicos, incluyendo prurito, reacciones en el sitio de inyección y rash, han ocurrido en menos del 0.1% de los pacientes. Urticaria raramente ha sido reportada. El síndrome de Stevens-Johnson ocurre en al menos un paciente recibiendo radiación y terapia con droga concomitante; sin embargo, una relación causal para buprenorfina no está establecida (8).

Otros Efectos Adversos: Diaforesis ocurre en alrededor del 1-5% de los pacientes. Otros efectos adversos reportados en menos del 1% de los pacientes incluyen retención

urinaria, disminución de la libido, rubor y una sensación de calor, tremor, escalofrío y una sensación de frío, singulto y palidez. Aumento de la presión en el conducto biliar común ha ocurrido en algunos pacientes. Disminución en el conteo de eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, sedimentación, concentración de proteína sérica total ha sido reportada durante la administración prolongada de buprenorfina (1-2 meses), pero estos efectos son reversibles al discontinuar la droga. La concentración de fosfatasa alcalina sérica también disminuye durante la terapia prolongada con buprenorfina y no es reversible con su discontinuación; sin embargo, los valores permanecen dentro del rango normal (8).

Síndrome de Abstinencia: A causa de la actividad antagonista de buprenorfina, la droga puede precipitar leves signos moderados y síntomas de Síndrome de Abstinencia en algunos pacientes físicamente dependientes de opiáceos (8).

- PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES:

Depresión respiratoria puede ocurrir ocasionalmente en pacientes que reciben buprenorfina-HCl. La droga debe ser administrada con precaución en pacientes con insuficiencia pulmonar o función respiratoria comprometida (ej. pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, disminución de la reserva respiratoria, hipoxia, hipercapnea, depresión respiratoria preexistente) en aquellos que reciben concomitantemente otras drogas depresoras de la respiración. Ya que naloxona y doxapram pueden ser solamente efectivos parcialmente en la reversión de la depresión respiratoria inducida por buprenorfina, el uso de ayuda de respiración controlada puede ser necesaria y debe ser considerado el principal método de manejo (8).

Buprenorfina debe ser usada con precaución en pacientes con hipotiroidismo, mixidema, insuficiencia adrenocortical (ej. enfermedad de Addison), o insuficiencia renal severa y en pacientes geriátricos o debilitados; en pacientes con alcoholismo agudo, delirium tremens, psicosis tóxica, xifoscoliosis, hipertrofia prostática, estrechez uretral

(8).

Se debe tener precaución en pacientes comatosos o en pacientes con depresión del SNC. Debido a que buprenorfina puede elevar la presión sanguínea, la droga debe ser usada con precaución en pacientes con daño en la cabeza, lesiones intracraneales, o condiciones en que la presión intracraneal puede ser aumentada. Buprenorfina puede producir miosis y modificar el nivel de conciencia, la droga puede también interferir con la evaluación del paciente (8).

Debe ser usada con precaución en pacientes con disfunción del tracto biliar, porque puede aumentar la presión dentro del conducto biliar común, y como es metabolizado en el hígado, la actividad de la droga puede ser aumentada y/o prolongada en pacientes con insuficiencia hepática (8).

Aunque buprenorfina parece tener un bajo riesgo de dependencia física, la droga debe ser usada prudentemente en pacientes que tienen una historia de abuso de opiáceos o que hayan sido anteriormente físicamente dependientes a los opiáceos. A causa de la actividad antagonista opiácea de buprenorfina, ello puede precipitar un moderado síndrome de abstinencia en pacientes físicamente dependientes a opiáceos, y la droga puede no ser un satisfactorio sustituto para agonistas opiáceos en todos los pacientes físicamente dependientes (8).

Esta contraindicada en pacientes con conocimiento de hipersensibilidad a la droga (8).

- TOXICIDAD AGUDA:

Basado en estudios en animales, la sobredosis aguda puede producir depresión del SNC con manifestaciones respiratorias y cardiovasculares (8).

- INTERACCIONES:

A causa de que buprenorfina puede potencializar los efectos de otros depresso-

res del SNC incluyendo otros agonistas opiáceos, anestésicos generales, tranquilizantes (ej. fenotiazinas), sedantes e hipnóticos (ej. benzodiazepinas), y alcohol, buprenorfina debe ser administrada con precaución y la dosificación de la droga debe ser reducida cuando estas son usadas concomitantemente (8).

La administración de buprenorfina y fentanyl produce analgesia satisfactoria de duración prolongada, depresión respiratoria mínima, y permiten al paciente despertar y moverse rápida y fácilmente después de la cirugía (8).

La administración concomitante de buprenorfina y droperidol produce una satisfactoria analgesia durante y después de la cirugía y también en pacientes con enfermedad terminal, con dolor crónico severo que previamente no ha respondido a terapia sola con buprenorfina (8).

Colapso respiratorio y cardiovascular puede ocurrir en algunos pacientes que reciben dosis usuales de buprenorfina IV y diazepam oral concomitantemente; los pacientes se recuperan siguiendo el tratamiento que incluye ayuda respiratoria y doxapram IV. Bradicardia, depresión respiratoria y somnolencia prolongada ocurre consiguientemente a la administración IV de buprenorfina durante la cirugía en un paciente que ha recibido lorazepam oral preoperatoriamente. El paciente se recobra consiguientemente al tratamiento que incluye atropina IV y asistencia respiratoria; sin embargo, la somnolencia persiste por más de 12 horas; y falta de conocimiento y recuerdo del procedimiento quirúrgico (amnesia) se ha reportado últimamente por 48 horas (8).

Otras Drogas: Cuando buprenorfina es administrada concomitantemente con drogas que pueden reducir el flujo sanguíneo hepático (ej. halotano) y de este modo reducir la eliminación hepática del agonista opiáceo parcial, la actividad de buprenorfina puede ser aumentada y/o prolongada. Si tal terapia concomitante es administrada, buprenorfina debe ser usada con precaución y la dosificación de las drogas debe ser disminuída (8).

A causa de que los inhibidores de la monoamin-oxidasa (MAO) pueden ser aditi-

vos o pueden potencializar la acción depresora del SNC, buprenorfina y un inhibidor de la MAO deben ser administrados concomitantemente con precaución. Buprenorfina puede potencializar los efectos de los anestésicos locales (ej. bupivacaína-HCl, mepivacaína-HCl); y la administración concomitante de las drogas resultan en un rápido principio y prolongada duración de la analgesia (8).

La administración concomitante de buprenorfina y un anticoagulante cumarínico ha sido asociada con una respuesta purpúrica (8).

- DOSIFICACION Y ADMINISTRACION:

Administración: Para inyección epidural, buprenorfina-HCl debe ser diluída a una concentración de 6-30 mg/mL en cloruro de sodio al 0.9% (8).

Dosificación: Buprenorfina puede ser administrada epiduralmente en el manejo de dolor postoperatorio en dosis única de 60 mcg, sobre una dosis total de 180 mcg administrada por un período de 48 horas. Buprenorfina puede ser administrada epiduralmente en una dosis de 0.3 mg. como un suplemento para anestesia quirúrgica con un anestésico local. En el manejo de dolor crónico, severo (ej. en pacientes con enfermedades terminales). Dosis de 0.15 - 0.3 mg. de buprenorfina pueden ser administrados epiduralmente con una frecuencia de cada 6 horas, arriba de la dosis media total diaria de 0.85 mg. (rango: 0.15 - 7.2 mg.) (8).

4. JUSTIFICACION

El uso de los medicamentos con desconocimiento de los posibles efectos adversos que puedan producir, puede complicar la salud del paciente. En este caso la administración de morfina y buprenorfina; por el tipo de drogas y la vía de administración, es necesaria la determinación de los efectos adversos y la evaluación de su frecuencia, gravedad y relación de causalidad; y así conocer mejor la relación beneficio/riesgo para el uso de estos medicamentos.

5. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVOS GENERALES:

- 4.1.1. Contribuir a tener mayor conocimiento sobre el uso adecuado de los medicamentos.
- 4.1.2. Establecer un método adecuado y efectivo para el registro y evaluación de los efectos adversos producidos por los medicamentos de uso hospitalario en Guatemala.
- 4.1.3. Fomentar el interés en la realización de estudios farmacológicos a nivel hospitalario en nuestro país.

4.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- 4.2.1. Establecer los posibles efectos adversos que pueden producir los analgésicos morfina y buprenorfina administrados por vía epidural, para dolor postoperatorio.
- 4.2.2. Evaluar la frecuencia de los efectos adversos que pueden producir estos medicamentos.
- 4.2.3. Determinar las relaciones de causalidad de los efectos adversos, según las categorías de definidos, probables, posibles o dudosos.
- 4.2.4. Comparar la gravedad de los efectos adversos que se puedan producir con los analgésicos morfina y buprenorfina.
- 4.2.5. Establecer cual de estos dos medicamentos posee la mayor relación beneficio/riesgo para el uso de nuestra población.

6. HIPOTESIS

La administración del analgésico buprenorfina por vía epidural, para dolor postoperatorio, presenta menor gravedad y frecuencia de efectos adversos que el analgésico morfina.

7. MATERIALES Y METODOS

6.1. UNIVERSO DEL TRABAJO:

Pacientes en postoperatorio a quienes se les administró los analgésicos morfina y buprenorfina, por vía epidural; comprendidas entre los 18 y 45 años de edad, y condiciones fisiológicas que no interferirán con el análisis de los datos obtenidos, atendidas en la práctica médica privada.

6.2. MEDIOS:

6.2.1. RECURSOS HUMANOS:

- Autor de la investigación: Alvaro Roberto Armas Vásquez.
- Asesora: Licda. Raquel Azucena Pérez Obregón.
- Co-Asesor: Dr. Julio Alfredo Sosa De León.
- Otros colaboradores.

6.2.2. RECURSOS MATERIALES:

- Medicamentos en estudio: morfina y buprenorfina.
- Monografías y estudios clínicos de los medicamentos.
- Historias clínicas.
- Fuentes bibliográficas.
- Equipo y material de oficina.

6.3. PROCEDIMIENTO:

6.3.1. Selección del tema.

6.3.2. Revisión bibliográfica.

6.3.3. Diseño y validación de la hoja para la recolección de los datos.

6.3.4. Realización de la metodología de investigación:

- Selección de las pacientes que se incluyeron en el estudio.
- Obtención de los datos: La información se obtuvo de los datos registrados en las historias clínicas, durante las 24 horas posteriores a la administración del analgésico; lo cual se registró en un formato especial (Ver Anexos).
- Análisis de los resultados.

6.4. DISEÑO ESTADÍSTICO:

Se realizó un estudio retrospectivo, que abarcó los casos que se presentaron durante un año, comprendido del mes de octubre de 1991 al mes de septiembre de 1992. Utilizando estadística descriptiva y gráficas para el análisis de los resultados.

8. RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados del estudio en forma de Cuadros y Gráficas:

8.1. MORFINA:

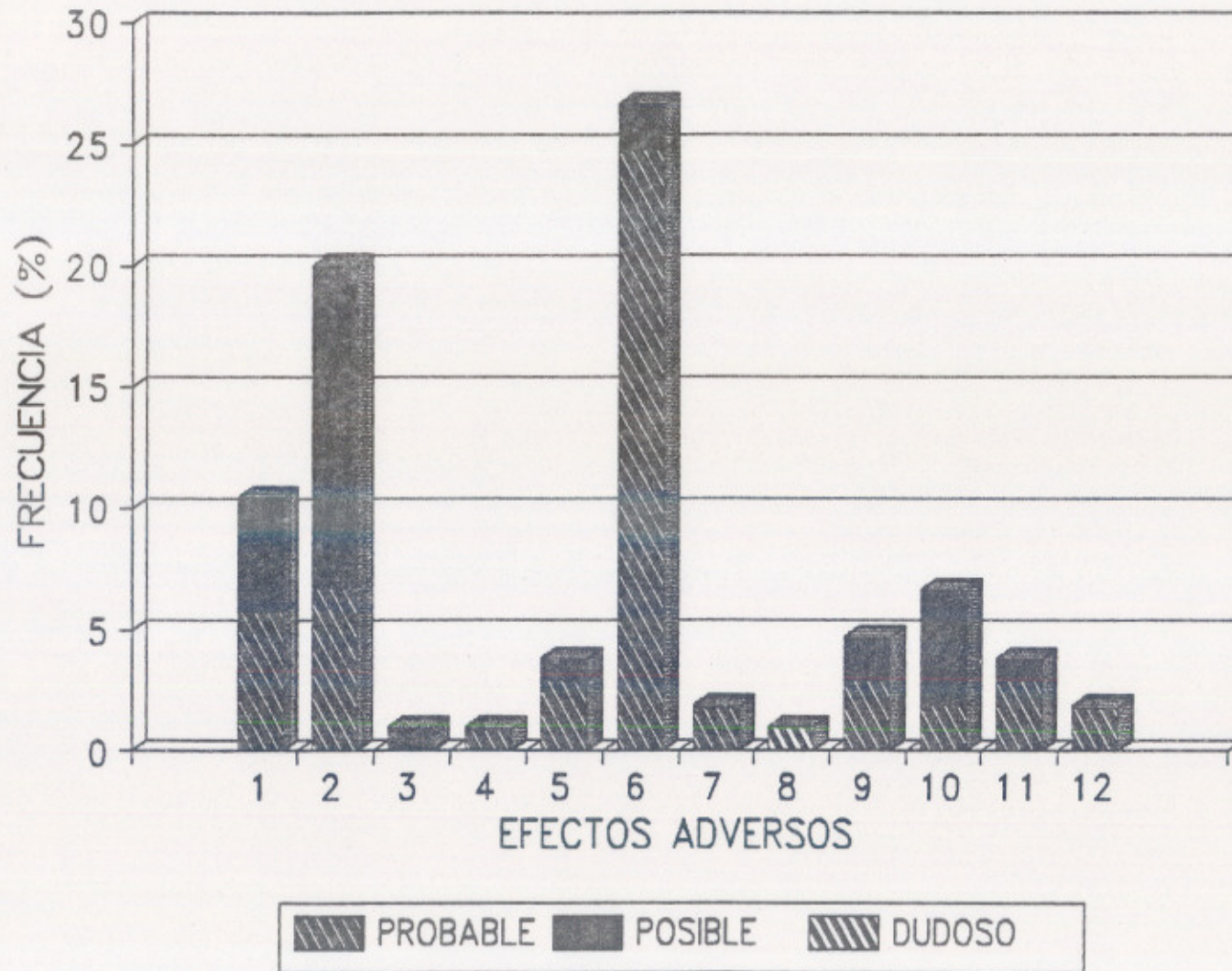
Se evaluaron un total de 105 historias clínicas de las cuales 65 casos (61.90%) presentaron efectos adversos.

CUADRO # 1
EFECTOS ADVERSOS Y FRECUENCIA PRESENTADOS CON LA ADMINISTRACION
EPIDURAL DE MORFINA EN POSTOPERATORIO

| No. | EFECTO ADVERSO | PROBABLE | | POSIBLE | | DUDOSO | | TOTAL | |
|-----|------------------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|
| | | No. casos | Frec. | No. casos | Frec. | No. casos | Frec. | No. casos | Frec. |
| 01 | Náusea | 6 | 5.71 | 5 | 4.76 | — | — | 11 | 10.47 |
| 02 | Náusea y vómitos | 7 | 6.67 | 14 | 13.34 | — | — | 21 | 20.01 |
| 03 | Sed | — | — | 1 | 0.95 | — | — | 1 | 0.95 |
| 04 | Anorexia | 1 | 0.95 | — | — | — | — | 1 | 0.95 |
| 05 | Estreñimiento | 3 | 2.86 | 1 | 0.95 | — | — | 4 | 3.81 |
| 06 | Prurito | 26 | 24.76 | 2 | 1.91 | — | — | 28 | 26.67 |
| 07 | Rash cutáneo | 2 | 1.91 | — | — | — | — | 2 | 1.91 |
| 08 | Rubicundez | — | — | — | — | 1 | 0.95 | 1 | 0.95 |
| 09 | Sueño | 3 | 2.86 | 2 | 1.90 | — | — | 5 | 4.76 |
| 10 | Hipotensión | 2 | 1.91 | 5 | 4.76 | — | — | 7 | 6.67 |
| 11 | Mareos | 3 | 2.86 | 1 | 0.95 | — | — | 4 | 3.81 |
| 12 | Cefalea | 2 | 1.91 | — | — | — | — | 2 | 1.91 |

GRAFICA No. 1

EFFECTOS ADVERSOS Y FRECUENCIA PRESENTADOS CON LA ADMINISTRACION EPIDURAL DE MORFINA EN POSTOPERATORIO



Significado de numeración según cuadro No. 1

CUADRO # 2
FRECUENCIA DE APARICION DE EFECTOS ADVERSOS CON
MORFINA

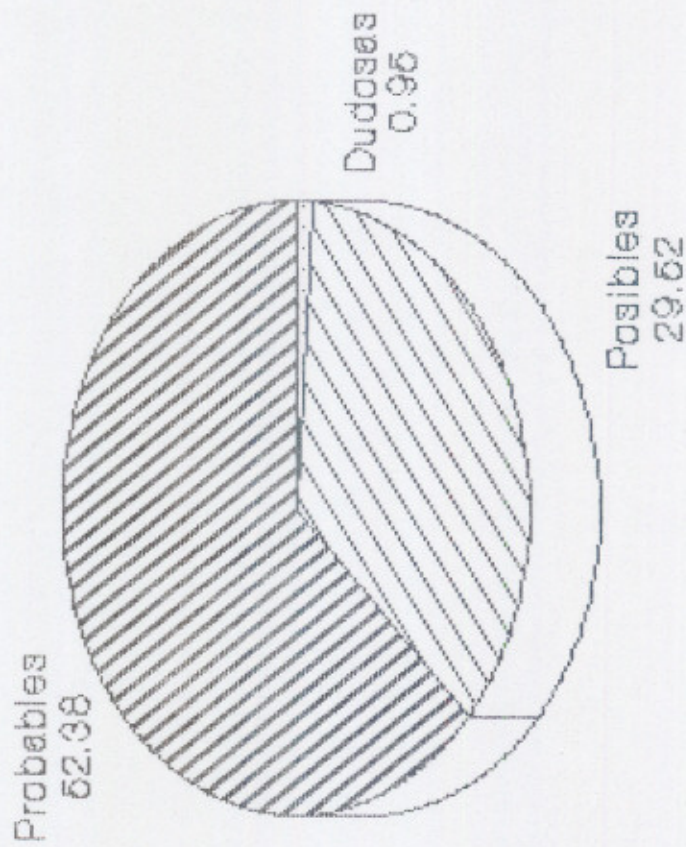
| REL. DE CAUSALIDAD | No. CASOS | FRECUENCIA (%) |
|--------------------|-----------|----------------|
| Probables | 55 | 52.38 |
| Posibles | 31 | 29.52 |
| Dudosas | 1 | 0.95 |

Rel.= Relaciones

GRAFICA No.2

FRECUENCIA DE APARICION DE RAM

MORFINA



RAM - Reacciones Adversas al Medicamento

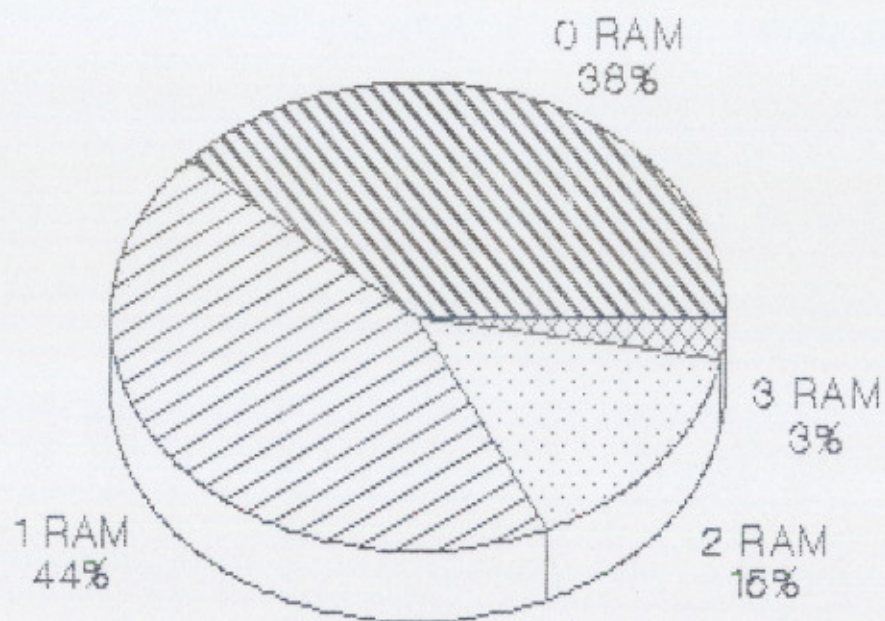
CUADRO # 3
FRECUENCIA DE QUE SE PRESENTE MAS DE UN EFECTO ADVERSO POR
PACIENTE, CON MORFINA

| No. RAM POR PACIENTE | No. CASOS | FRECUENCIA (%) |
|----------------------|-----------|----------------|
| 0 | 40 | 38.09 |
| 1 | 46 | 43.81 |
| 2 | 16 | 15.24 |
| 3 | 3 | 2.86 |
| Total: | 105 | 100.00 |

RAM= Reacciones Adversas a Medicamentos (Efectos Adversos):

GRAFICA No. 3

MORFINA



Frecuencia que se presente más de un efecto adverso por paciente

CUADRO # 4
TRATAMIENTO DE LAS RAM
MORFINA

| TRATAMIENTO | PROBABLES | | POSIBLES | | DUDOSAS | | TOTAL | |
|-------------|-----------|-------|----------|-------|---------|------|--------|--------|
| | No RAM | % | No RAM | % | No RAM | % | No RAM | % |
| SI* | 37 | 42.53 | 22 | 25.29 | --- | --- | 59 | 67.82 |
| NO | 18 | 20.69 | 9 | 10.34 | 1 | 1.15 | 28 | 32.18 |
| Total: | 55 | 63.22 | 31 | 35.64 | 1 | 1.15 | 87 | 100.00 |

* El 100% de las Reacciones Adversas fueron revertidas.

* No RAM = Número de Reacciones Adversas al Medicamento.

8.2. BUPRENORFINA:

Se evaluaron un total de 35 historias clínicas, de las cuales 11 casos (31.43%) presentaron efectos adversos.

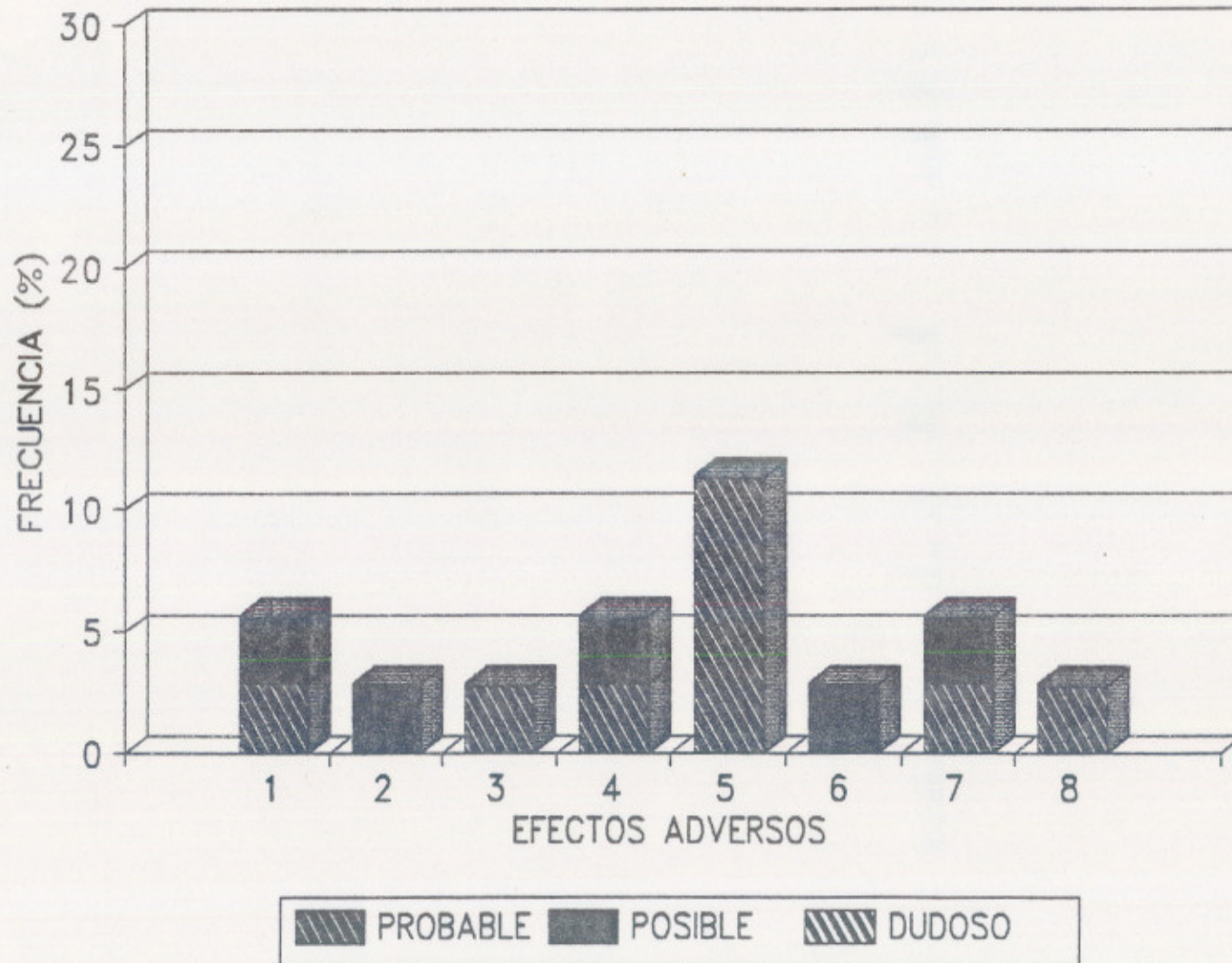
CUADRO # 5
EFECTOS ADVERSOS Y FRECUENCIA PRESENTADOS CON LA ADMINISTRACION
EPIDURAL DE BUPRENORFINA EN POSTOPERATORIO

| No. | EFECTO ADVERSO | PROBABLE | | POSIBLE | | DUDOSO | | TOTAL | |
|-----|---------------------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|
| | | No. casos | Frec. | No. casos | Frec. | No. casos | Frec. | No. casos | Frec. |
| 01 | Náusea | 1 | 2.86 | 1 | 2.86 | — | — | 2 | 5.72 |
| 02 | Náusea y Vómitos | — | — | 1 | 2.86 | — | — | 1 | 2.86 |
| 03 | Sequedad de la boca | 1 | 2.86 | — | — | — | — | 1 | 2.86 |
| 04 | Estreñimiento | 1 | 2.86 | 1 | 2.86 | — | — | 2 | 5.72 |
| 05 | Sueño | 4 | 11.43 | — | — | — | — | 4 | 11.43 |
| 06 | Hipertensión | — | — | 1 | 2.86 | — | — | 1 | 2.86 |
| 07 | Mareos | 1 | 2.86 | 1 | 2.86 | — | — | 2 | 5.72 |
| 08 | Palidez | 1 | 2.86 | — | — | — | — | 1 | 2.86 |

* Frec. = Frecuencia (%)

GRAFICA No. 4

EFFECTOS ADVERSOS Y FRECUENCIA PRESENTADOS CON LA ADMINISTRACION EPIDURAL DE BUPRENORFINA POSTOPERATORIO



Significado de numeración según cuadro No. 5

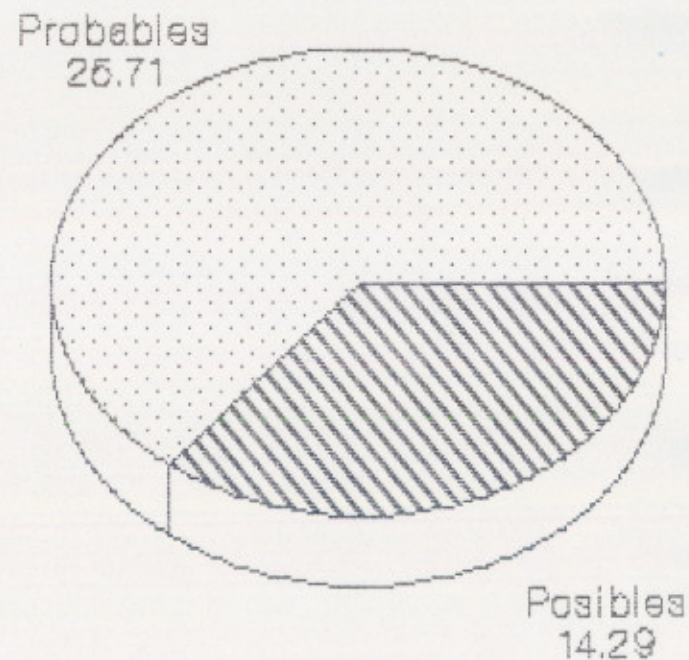
CUADRO # 6
FRECUENCIA DE APARICION DE EFECTOS ADVERSOS CON
BUPRENORFINA

| REL. DE CAUSALIDAD | No. CASOS | FRECUENCIA (%) |
|--------------------|-----------|----------------|
| Probables | 9 | 25.71 |
| Posibles | 5 | 14.29 |
| Dudosas | 0 | 0 |

Rel = Relaciones

GRAFICA No.5

FRECUENCIA DE APARICION DE RAM BUPRENORFINA



RAM - Reacciones Adversas al Medicamento

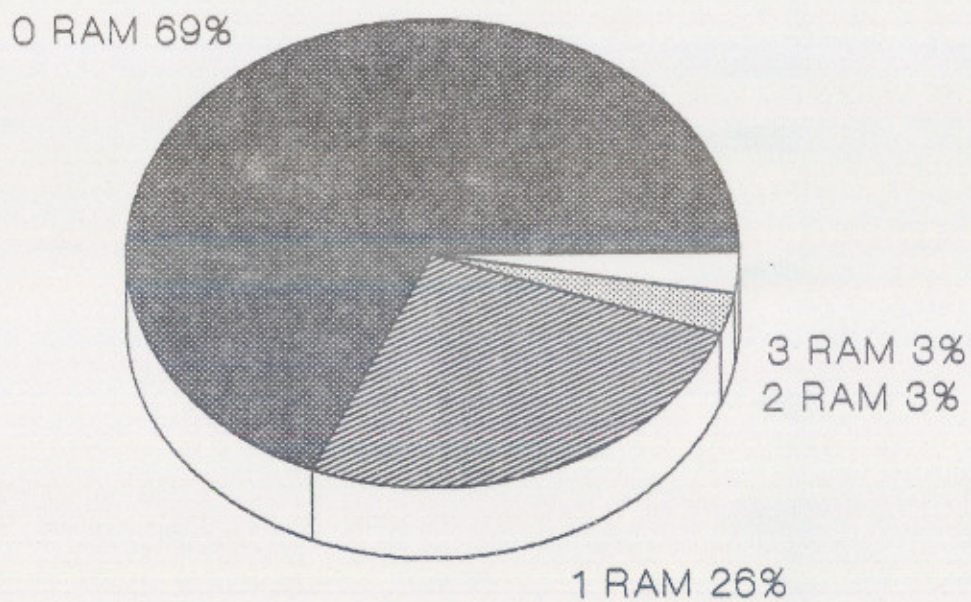
CUADRO #7
FRECUENCIA DE QUE SE PRESENTE MAS DE UN EFECTO ADVERSO POR
PACIENTE, CON BUPRENORFINA

| No. RAM POR PACIENTE | No. CASOS | FRECUENCIA (%) |
|----------------------|-----------|----------------|
| 0 | 24 | 68.57 |
| 1 | 9 | 25.71 |
| 2 | 1 | 2.86 |
| 3 | 1 | 2.86 |
| Total: | 35 | 100.00 |

RAM= Reacciones Adversas al Medicamento (Efectos Adversos).

GRAFICA No.6

BUPRENORFINA



Frecuencia de que se presente más de un efecto adverso por paciente

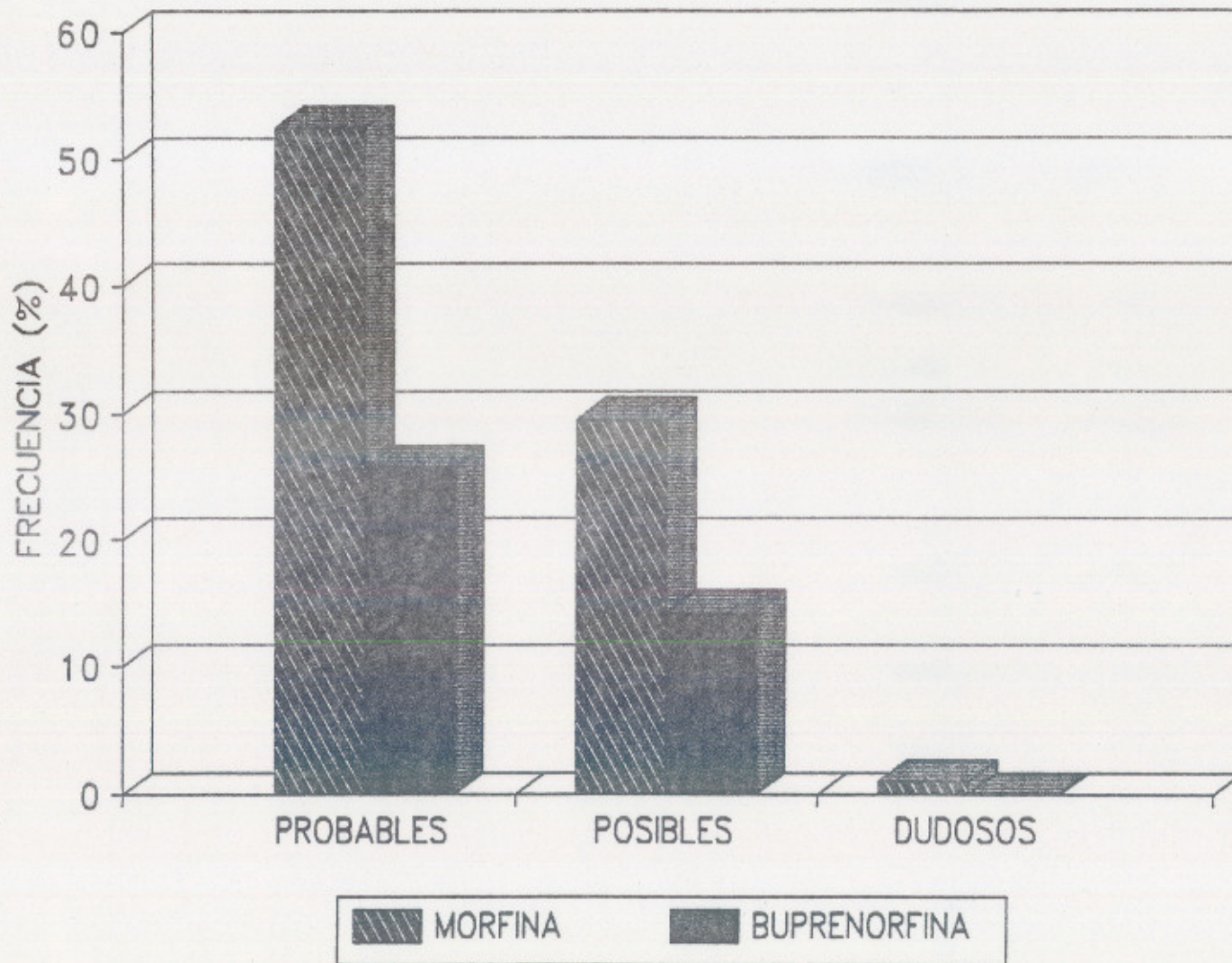
CUADRO # 8
 TRATAMIENTO DE LAS RAM
 BUPRENORFINA

| TRATAMIENTO | PROBABLES | | POSIBLES | | DUDOSAS | | TOTAL | |
|-------------|-----------|-------|----------|-------|---------|-----|--------|--------|
| | No RAM | % | No RAM | % | No RAM | % | No RAM | % |
| SI* | 2 | 14.29 | 2 | 14.29 | --- | --- | 4 | 28.57 |
| NO | 7 | 50.00 | 3 | 21.43 | --- | --- | 10 | 71.43 |
| Total: | 9 | 64.29 | 5 | 35.71 | --- | --- | 14 | 100.00 |

* El 100% de las Reacciones Adversas fueron revertidas.

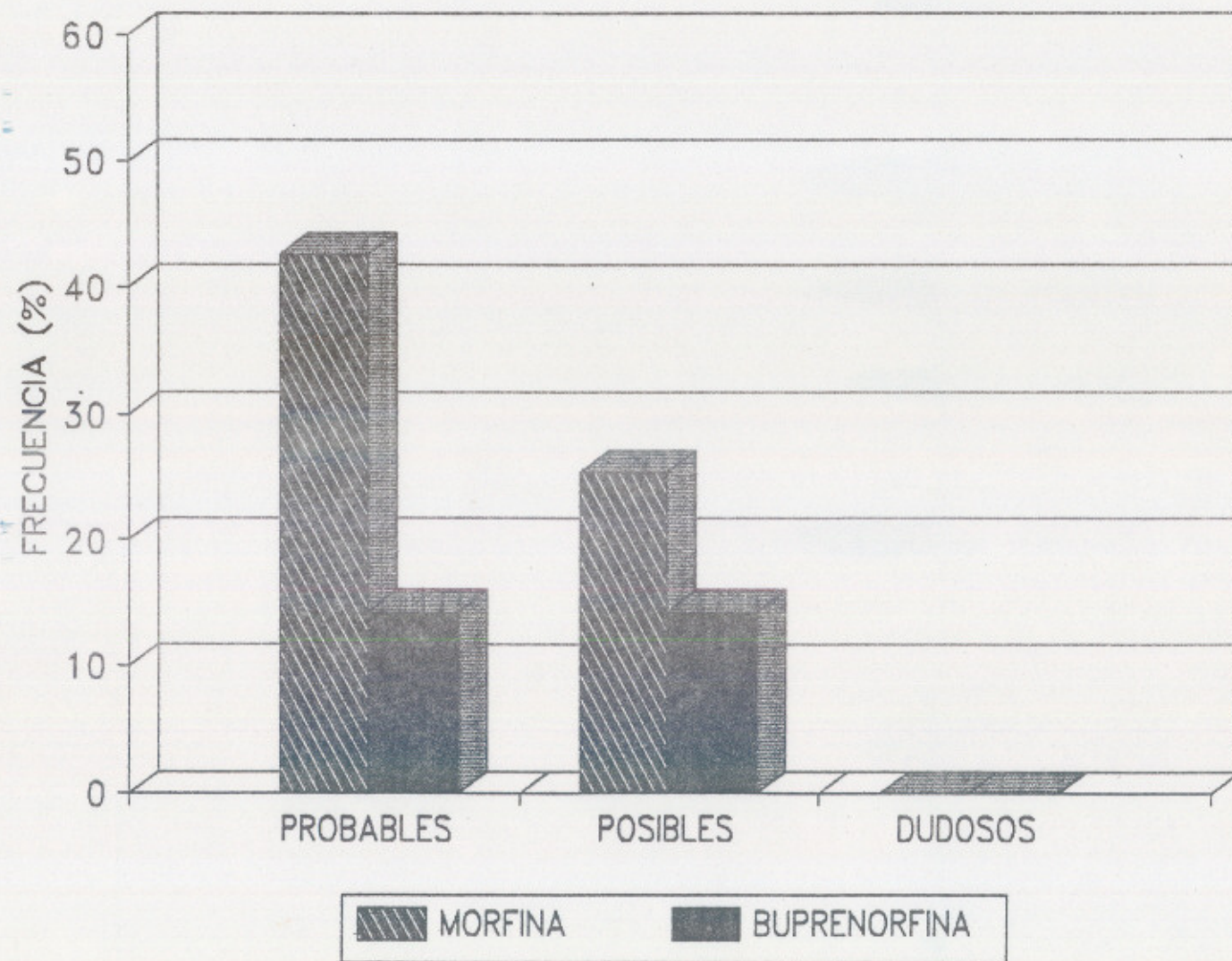
GRAFICA No. 7

COMPARACION DE LA FRECUENCIA DE APARICION DE EFECTOS ADVERSOS



GRAFICA No. 8

COMPARACION DE LA FRECUENCIA EN QUE FUE NECESARIO UN TRATAMIENTO PARA LOS EFECTOS ADEVERSOS



9. DISCUSION DE RESULTADOS

Primero hay que hacer notar que debido a las definiciones de las relaciones de causalidad: Definida, Probable, Posible y Dudosa (Antecedentes); y por las características de la investigación de administración de dosis única de los medicamentos en estudio, polifarmacia; y así también a que el estudio solo abarca hasta 24 horas después de administrado el medicamento (morfina o buprenorfina); no se pueden determinar los efectos adversos definidos, por lo cual dichos efectos adversos se incluyeron en los parametros o grados de Probables, Posibles o Dudosos.

En base a los resultados obtenidos puede observarse que con el analgésico buprenorfina se presentó un menor número y frecuencia de efectos adversos (31.43%) que con morfina (61.90%), lo cual era de esperarse por los datos bibliográficos encontrados (Cuadros: 1, 2, 5, 6, y Gráficas: 1, 2, 4, 5, 7).

Los efectos adversos más frecuentes para morfina fueron: náusea, náusea y vómitos, reacciones alérgicas cutáneas; mientras que para buprenorfina náusea y vómitos fue poco frecuente, y reacciones alérgicas cutáneas no se presentaron (Cuadros: 1, 5, y Gráficas: 1, 4). Respecto a náusea y vómitos, esto puede producirse en ocasiones por la cirugía.

Las reacciones cardiovasculares como hipotensión (con morfina) e hipertensión (con buprenorfina), en comparación con las otras encontradas, por el tipo de reacción pueden considerarse o ser consideradas las de mayor seriedad, aunque hay que hacer notar que estas reacciones fueron leves, no siendo necesario en varios casos (57.14%), de un tratamiento para revertirlas. Dichas reacciones fueron más frecuentes para morfina en un porcentaje relativamente alto.

Para buprenorfina la frecuencia que se presente más de un efecto adverso por paciente fue menor que para morfina (Cuadros: 3, 7, y Gráficas: 3, 6), siendo para morfina más frecuente que se presente náusea/vómitos y prurito (2.86%), o prurito y estreñimiento (2.86%), seguido de náusea y prurito con 1.91%, mientras que para buprenorfina el único ca-

so que se presentó fue mareos y estreñimiento (2.86%); lo cual es indicativo del efecto menos tóxico, aunque hay que observar que no se hace distinción entre probables, posibles o dudosos. Obsérvese también que con buprenorfina fue menor el porcentaje de casos en que se hizo necesario algún tratamiento de los efectos adversos (Cuadros: 4, 8, y Gráfica 8), lo cual indica que los efectos adversos que se presentaron con este analgésico fueron más leves o de menos gravedad que los que se presentaron con morfina.

Al comparar la frecuencia de aparición de efectos adversos de ambos medicamentos (Gráfica: 7), la frecuencia para morfina fue mayor sobre todo en las reacciones probables, lo cual nos puede indicar que hay una mayor probabilidad de que ocurra un mayor porcentaje de efectos adversos debidos a ese medicamento; lo que concuerda en cierto grado con lo encontrado en la bibliografía, ya que con la buprenorfina se presenta mayor seguridad que con la morfina.

Es importante tomar en cuenta que por el número de casos que se incluyeron en el estudio, pudieron quedar excluidos efectos adversos con una frecuencia de aparición más baja.

10. CONCLUSIONES

- 10.1. El analgésico buprenorfina administrado por vía epidural, para dolor postoperatorio, presenta una mejor relación beneficio-riesgo para la población estudiada que morfina.
- 10.2. Con buprenorfina se presentó un menor número y frecuencia de efectos adversos que que con morfina.
- 10.3. Con buprenorfina se presentaron efectos adversos más leves y de menos gravedad que con morfina, siendo también menos necesario la utilización de algún medicamento para el tratamiento de estos.
- 10.4. Es menos frecuente que se presente más de un efecto adverso por paciente, con buprenorfina.

11. RECOMENDACIONES

- 11.1. Tomar en cuenta los efectos adversos que puedan producirse al momento de elegir el medicamento a utilizar, ya que esto en un momento dado puede complicar la salud del paciente en vez de beneficiarlo.

- 11.2. Continuar con este tipo de estudios, ya que por medio de estos se puede seleccionar los medicamentos que presenten un mayor beneficio para nuestra población y así no depender de reportes de efectos adversos de otros países para seleccionar el medicamento más seguro.

12. REFERENCIAS

- (1) Bonal J, Castro I, Manual de Formación para Farmacéuticos Clínicos. Madrid: Ediciones Diaz Santos, 1989. 291 p. (p. 46-8, 171-75).
- (2) Busto U et. al, Métodos en Farmacología Clínica. USA: Programa Regional de Medicamentos Esenciales; Organización Panamericana de la Salud, Oficina Sanitaria Panamericana, 1992. 432 p. (p. 330-48).
- (3) Vallvé C, Seguridad y Medicamentos; Reacciones Adversas a los Medicamentos: Métodos y problemas de farmacovigilancia. España: PRODISA, 1987. 198 p. (p. 10, 103).
- (4) Laporte J, Tognoni G, Principios de Epidemiología del Medicamento. Barcelona: Salvat Editores, 1983. Colección Salud Pública. 249 p. (p. 3-5, 217-20).
- (5) Litter M, Farmacología Experimental y Clínica. 7a. ed. Buenos Aires: Editorial El Ateneo, 1986. 1872 p. (p. 109-11, 363-79).
- (6) Karch FE, Lasagna L. Adverse Drug Reactions. JAMA 1975; 234:1237.
- (7) Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Sección de Asistencias Farmacéuticas; Materiales y Equipo Médico Hospitalario. Manual de Procedimiento. Guatemala: IGSS, 1988. 102 p. (p. 15 - 19).
- (8) McEvoy G, AHFS Drug Information 90. USA: Edit. Staff, 1990. (p. 1081-82, 1091-96).

13. ANEXOS

8. Efectos Adversos:

| Descripción: | Fecha/Hora Inicio | Fecha/Hora Desaparición |
|--------------|-------------------|-------------------------|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

9. Tratamiento de la(s) reacción(es) adversa(s): Si: _____ No: _____

- Descripción:

- Evolución:

a) Revertida: _____

c) Desconocida: _____

b) No Revertida: _____

d) Fatal: _____

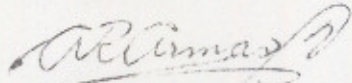
10. Relación Causa/Efecto:

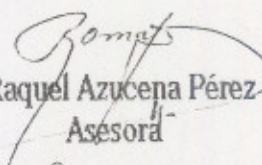
| Reacción Adversa: | Definida | Probable | Posible | Dudosa | Reportada* |
|-------------------|----------|----------|---------|--------|------------|
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

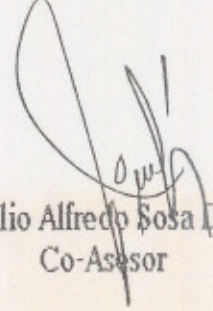
*Existe reportada en la bibliografía

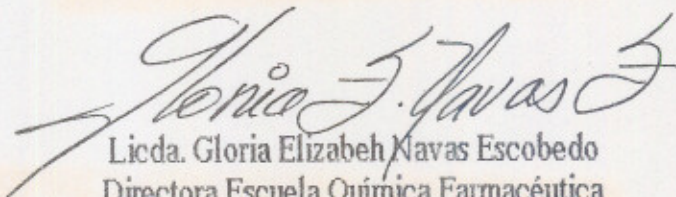
11. Observaciones:

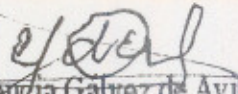
Datos tomados por: _____ Fecha: _____


Alvaro Roberto Armias Vasquez
Autor


Licda. Raquel Azucena Pérez Obregón
Asesora


Dr. Julio Alfredo Sosa De León
Co-Asesor


Licda. Gloria Elizabeth Navas Escobedo
Directora Escuela Química Farmacéutica


Licda. Clemencia Galvez de Avila
Decana de la Facultad de CC. QQ. y Farmacia

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central