

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
RECINTO UNIVERISTARIO “RUBÉN DARÍO”
FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
SEMINARIO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO DE
LICENCIADO EN QUÍMICA-FARMACÉUTICA



TITULO: Sangrado de Tubo Digestivo Alto asociado a la ingesta de Analgésico, Antipirético y Antiinflamatorios no esteroideos, en pacientes mayores de 25 años hospitalizados en Gastroenterología en el Hospital de Referencia Nacional “Antonio Lenín Fonseca”, Managua Octubre-Diciembre 2009.

AUTORAS:

Bra. Deborah Ramaela Cajina Espinoza
Bra. Francis Escarlett Durán Zelaya

TUTOR:

Lic. Félix B. López Salgado

ASESOR:

Msc. Álvaro López Largaespada

Managua, Marzo 2010.

DEDICATORIA

A Dios, fuente inagotable de sabiduría de la cual emana todo el conocimiento humano y divino, y cuya presencia siempre en nuestras vidas se ha manifestado como la luz de nuestro caminar, la razón de ser de nuestra existencia y la motivación necesaria para continuar el arduo caminar.

A nuestros Padres, que con su maravilloso esfuerzo han podido rodearnos de tantas muestras de afecto, cariño, oportunidades de estudio, y que a pesar de las dificultades transcurridas ellos como piedra angular han llevado la palabra dedicación a otro nivel, y que sin su presencia tan notoria en nuestras vidas, hoy este éxito no hubiese sido posible.

AGRADECIMIENTO

Damos las gracias infinitas por su valiosa contribución a todos los colaboradores que hicieron posible el desarrollo efectivo de nuestro proyecto final, que con su admirable y respetuosa opinión permitieron a éste un desenlace prometedor.

A ustedes, cuya capacidad crítica debemos la perfección de nuestro trabajo final, y a los cuales deseamos desde el fondo del corazón éxitos en sus caminos y bendiciones de lo alto.

Al Lic. Félix López Salgado, que como dedicado consejero y punto clave en este trabajo final y permitió enfocarnos con claridad hacia nuestro objetivo.

Al Dr. Álvaro López Largaespada quién estuvo siempre muy dedicado, a pesar de sus múltiples ocupaciones, y a él le agradecemos ese maravilloso aporte que contribuyó de manera significativa en la realización de esta investigación..

Al Dr. Javier Rodríguez, cuya notoria participación esclareció las dudas que se presentaron en el desarrollo de la investigación.

A la Lic. Jeannette Mora quien con su maravillosa personalidad y conocimiento hizo florecer en nosotros ese deseo infinito de trabajar siempre a favor de nuestros valores éticos y morales, en cualquier ámbito de nuestro desarrollo profesional.

A los Médicos Residente Anner Huete y Denis Zamora que con paciencia y dedicación nos brindaron sus conocimientos acerca del tema tratado.

RESUMEN

El tipo de estudio es descriptivo, retrospectivo de corte transversal realizado en el área Gastroenterología del Hospital de Referencia Nacional “Antonio Lenín Fonseca”, Managua, Octubre-Diciembre 2009.

El estudio contiene datos de interés que contempla variables como: edad, Aines asociados al Sangrado de Tubo Digestivo Alto, en hombres y mujeres identificando en estos cuál generó mayor incidencia de Sangrado.

Estos resultados se obtuvieron por medio de revisión de expedientes clínicos utilizando fichas de recolección de datos, entrevistas estructuradas, siendo su selección de tipo no probabilístico por conveniencia por lo cual no se utilizó ninguna técnica específica de muestreo.

Dentro de los resultados más importantes están los siguientes: los hombres presentaron mayor incidencia con un 67% de Sangrado de Tubo Digestivo Alto asociado a la ingesta de AINES.

El grupo etáreo mayormente afectado sobrepasa los 60 años.

El Diclofenac e Ibuprobeno fueron los AINES asociados a la aparición de Sangrado de Tubo Digestivo Alto, los cuales utilizaron los pacientes en periodos mayores de 2 meses.

TABLA DE CONTENIDO

APARTADO I: ASPECTOS GENERALES

1.1.	Introducción	1
1.2.	Antecedentes	2
1.3.	Justificación	3
1.4.	Planteamiento del Problema	4
1.5.	Objetivos	5

APARTADO II: MARCO TEÓRICO

2.1.	Farmacovigilancia.....	7
2.2.	Sangrado de Tubo Digestivo Alto	9
2.3.	Analgésico, Antipirético y Antiinflamatorios no esteroideos	13
2.4.	Fármacos en estudio	27

APARTADO III: DISEÑO METODOLÓGICO

3.1.	Tipo de estudio	34
3.2.	Descripción del ámbito de estudio	34
3.3.	Universo y Muestra	34
3.4.	Criterios de Selección.....	35
3.4.	Variables	35
3.5.	Operacionalización de las variables	36
3.6.	Materiales y Métodos	37

APARTADO IV: RESULTADOS

38

APARTADO V: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADO

42

APARTADO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

43

BIBLIOGRAFÍA

45

ANEXOS

APARTADO I

ASPECTOS GENERALES.

1.1 INTRODUCCIÓN

Los AINES son sustancias químicas con efecto Analgésico, Antipirético y Antiinflamatorios por lo que reducen los síntomas de la inflamación, alivian el dolor y la fiebre. Los miembros más prolíficos de esta clase de fármacos son la Aspirina, Ibuprofeno y Naproxeno.

Siendo los AINES los más usado para tratar distintas patologías que cursan con dolor e inflamación, como consecuencia de su mecanismo de acción incurren en manifestaciones de Reacciones Adversas Medicamentosas dentro de los cuales se pueden encontrar las gastritis, úlceras gastroduodenales y en los casos más severos Sangrado de Tubo Digestivo Alto.

Por ello la realización de este trabajo abarca aspectos que permiten establecer el grupo etéreo, hombres/mujeres, dosis, tiempo de tratamiento y tipo de AINES asociados al Sangrado de Tubo Digestivo Alto y brindar con el aporte de los datos recopilados una fuente de información sobre Reacciones Adversas medicamentosas asociados al uso continuo de AINES.

La recopilación se llevó a cabo en el Hospital de Referencia Nacional “Antonio Lenín Fonseca”, Managua Octubre-Diciembre 2009.

1.2. ANTECEDENTES

Dentro del t3pico desarrollado hemos encontrado ciertos trabajos monogr3ficos que marcan una pauta en la investigaci3n realizada.

El estudio realizado en el Hospital Antonio Lenin Fonseca de car3cter descriptivo, retrospectivo de corte transversal en donde la muestra fue recopilada y seleccionada por conveniencia y los datos fueron recogidos a trav3s de la hoja de registro, siendo la fuente de informaci3n expediente cl3nicos de los cuales se estudiaron 107 casos de pacientes que fueron ingresado por Sangrado de Tubo Digestivo en el periodo del 1 al 30 de junio del a3o 1986, cabe destacar que el Sangrado de Tubo Digestivo fue m3s frecuente despu3s de la Tercera d3cada de la vida (85.0%) y mayormente en el sexo masculino (69.1%). Realizado por los Bres: Pedro Antonio Silva Obando, Yesid L3pez Sierra, Pedro Jos3 Silva Cerna con el titulo de Sangrado de Tubo Digestivo junio 1986 a junio de 1988.

A su vez un estudio realizado en el Hospital Humberto Alvarado de la ciudad de Masaya durante el periodo de 1994 al 1998, el cual desarrollaba la morbi mortalidad por Sangrado de Tubo Digestivo Alto en el servicio de medicina interna, realizado por las Bres: Jenny Torrez y Yetty V3squez Mu3os, este estudio es de tipo descriptivo transversal y retrospectivo cuyo universo y muestra lo constituyeron 200 expedientes. Entre los resultados mas importantes podemos destacar: que la edad de los pacientes en el 54 % eran mayores de 55 a3os, y el 66.5% eran del sexo masculino.

Se encontr3 otro trabajo monogr3fico relacionado a la prescripci3n de f3rmacos antiinflamatorios no esteroideos en enfermedades reum3ticas, siendo de tipo descriptivo y transversal desarrollado en el Centro de Salud S3crates Flores Managua, en el cual se incluyeron 125 pacientes portadores de enfermedades reum3ticas de los cuales se obtuvieron los siguientes resultados: el sexo femenino presento la mayor frecuencia de enfermedades reum3ticas y que despu3s de los 36 a3os este tipo de padecimientos se incrementan. Este estudio fue realizado por la Bra: Claudia Mena Zepeda en el periodo de Octubre a Diciembre de 1992.

1.3 JUSTIFICACIÓN

Todo medicamento tiene la capacidad de causar reacciones adversas las cuales constituyen un serio problema de Salud Pública, ya que el uso irracional ha generado patologías inducida por fármacos.

Los AINES son fármacos ampliamente conocidos por los efectos terapéuticos que estos poseen utilizados para el tratamiento de numerosas patologías acompañadas de dolor e inflamación. Pero aún así gozando de sus múltiples beneficios logran causar perjuicios en la salud de los pacientes tratados con este tipo de terapias farmacológicas.

Por lo cual se ven expuestos a diversos efectos indeseados como gastritis, úlcera gastroduodenales e inclusive Sangrado de Tubo Digestivo Alto, esto en consecuencia al poco conocimiento de la población que tienen la creencia de obtener mediante el uso de AINES solo los efectos terapéuticos de ellos.

Debido a lo anterior se pretende con este trabajo que la población tenga mayor conocimiento de los riesgos a los que están expuestos al ser sometidos a tratamientos con Analgésico, Antipirético y Antiinflamatorio no esteroideos.

1.4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de la gran utilidad de los AINES en el tratamiento paliativo de trastornos musculoesqueléticos tienen la capacidad de lesionar la mucosa estomacal y duodenal provocando desde gastritis hasta Sangrado de Tubo Digestivo Alto.

La población que utiliza AINES encuentra alivio a sus diversas patologías, limitándose a tratar las condiciones que ya presentaban antes de consumirlos obviando sus reacciones adversas.

A raíz de lo anterior se pretende dar respuesta a la siguiente pregunta:

¿Cuál es la incidencia del Sangrado de Tubo Digestivo Alto asociado a la ingesta de AINES en pacientes hospitalizados mayores de 25 años del Hospital de Referencia Nacional “Antonio Lenín Fonseca”?

1.5 OBJETIVOS

1.5.1 OBJETIVOS GENERALES

- Verificar la importancia de los estudios de farmacovigilancia en el uso racional de los medicamentos y la seguridad de los tratamientos.
- Investigar la incidencia del Sangrado de Tubo Digestivo Alto provocado por la utilización de AINES en hombres y mujeres mayores de 25 años en el área de Gastroenterología, Hospital de Referencia Nacional “Antonio Lenín Fonseca” Octubre-Diciembre 2009.

1.5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Caracterizar los AINES que están relacionados al Sangrado de Tubo Digestivo Alto en pacientes hospitalizados en el área de Gastroenterología.
- Clasificar por edad, hombres/mujeres, la incidencia de Sangrado de Tubo Digestivo Alto en el período de estudio.
- Describir el tiempo y dosis del tratamiento con AINES previo al Sangrado de Tubo Digestivo Alto en el período de estudio.

APARTADO II

MARCO TEÓRICO

2.1 FARMACOVIGILANCIA

CONCEPTO

La farmacovigilancia se ocupa de la detección, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados; este se hace mediante notificación espontánea, un sistema de ámbito regional o nacional para notificar sospechas de reacciones adversas, es el método primario en farmacovigilancia.¹

Según el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, se define como **reacción adversa** producida por un medicamento a “cualquier efecto perjudicial o indeseado que se presente tras la administración de las dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, o el tratamiento de una enfermedad”. Los términos “reacción adversa”, “efecto indeseable” y “enfermedad yatrogénica” son equivalentes.²

La Farmacovigilancia estudia las reacciones adversas a medicamentos, especialmente las que aparecen después de su comercialización. En efecto estas pueden aparecer inmediatamente después de iniciado el tratamiento, a lo largo de la administración o después de suspender la medicación; ser muy frecuentes o poco frecuentes, ser evitadas mediante un ajuste fino de la dosis; ser expresión de dosis terapéuticas o aparecer solo por dosis supraterapéuticas (sobredosificación).

La importancia de las reacciones adversas esta en función, por una parte de la frecuencia con que un fármaco o una familia de fármacos las producen y por la otra su gravedad.

Es muy difícil asegurar la incidencia de su aparición, ya que pueden pasar inadvertidas, no porque no se manifiesten sino porque no atrae la atención del personal de salud y el paciente.

¹ www.asofarma.com.gt/farmacol.htm

² Comité de Expertos. International drug monitoring: the role of national centres. Technical Report Series No 498. Ginebra: OMS, 1972.

Así mismo se encuentran factores de riesgo que predisponen a las personas expuestas a estos a presentar diversas reacciones adversas, detallado a como sigue: cambios biofarmacéuticos, Enfermedades previas, Alteraciones Hidroelectrolíticas, Interacciones Farmacológicas, Características propias del Paciente (Edad, Hombre/Mujer y Características Genéticas), mal uso del fármaco y Polimedicados.

Debido a esto la Farmacovigilancia esta orientada inevitablemente a la toma de decisiones que permitan mantener la relación beneficio/riesgo de los, medicamentos en una situación favorable, o bien suspender su uso cuando este no sea posible.

Por lo tanto la Farmacovigilancia esta orientada

- Detección temprana de las reacciones adversas e interacciones desconocidas hasta ese momento.
- Detección de aumentos de la frecuencia de reacciones adversas (conocidas),
- Identificación de factores de riesgo y de los posibles mecanismos subyacentes de las reacciones adversas.
- Estimación de los aspectos cuantitativos de la relación beneficio/riesgo y difusión de la información necesaria para mejorar la regulación y prescripción de medicamentos.

Los objetivos finales de la farmacovigilancia son:

- El uso racional y seguro de los medicamentos.
- La evaluación y comunicación de los riesgos y beneficios de los medicamentos comercializados.
- La educación y la información a los pacientes.

2.2 SANGRADO DE TUBO DIGESTIVO.

2.2.1 Concepto

El aparato digestivo está formado por el tracto gastrointestinal, una serie de órganos huecos que forman un largo y tortuoso tubo que va de la boca al ano, y otros órganos que ayudan al cuerpo a transformar y absorber los alimentos ³

Los órganos que forman el tubo digestivo son la boca, la faringe, el esófago, el estómago, el intestino delgado (duodeno, yeyuno, íleon), el intestino grueso (ciego, apéndice vermiforme, colon ascendente, colon transverso, colon descendente, colon sigmoide), el recto y el ano.

El interior de estos órganos huecos está revestido por una membrana llamada mucosa. La mucosa de la boca, el estómago y el intestino delgado contiene glándulas diminutas que producen jugos que contribuyen a la digestión de los alimentos.

El Sangrado de Tubo Digestivo es la expulsión de sangre fresca o químicamente alterada por los orificios naturales del tracto gastrointestinal (Boca y ano).

El Sangrado de Tubo Digestivo es la pérdida de sangre a través de este. Atendiendo a su evolución, esta pérdida puede ser aguda o crónica, según el volumen de sangre perdido y el tiempo en el que se ha perdido. Un gran volumen perdido en poco tiempo es una hemorragia aguda y pérdidas lentas en un tiempo más largo constituyen una hemorragia crónica. ⁴

Según su origen, el Sangrado de Tubo Digestivo se clasifica en alto o bajo. Un Sangrado de Tubo Digestivo Alto es el que se origina por encima del ángulo de Treitz ya sea esófago, estómago y duodeno, y Sangrado de Tubo Digestivo Bajo el que se originan en el resto del intestino delgado y en el colon, por debajo del ángulo de Treitz. Con frecuencia, las hemorragias altas suelen tener un curso más agudo que las bajas.

³ www.digestive.niddk.nih.gov/spanish/pubs/yrdd/index.htm

⁴ www.cun.es/digestivo/hemorragia-digestiva.

El Sangrado de Tubo Digestivo se manifiesta habitualmente⁵ por:

- Hematemesis vómitos de sangre y que puede variar de color desde rojo rutilante a sangre degradada por el jugo gástrico adoptando un color negro o negruzco (posos de café) y cuyo origen puede localizarse desde el esófago hasta el duodeno lo cual indica la presencia de Sangrado de Tubo Digestivo Alto.
- Melena expulsión por el recto, con las heces, de sangre negra, consistencia alquitranada y muy mal oliente. Indica hemorragia en el tramo alto del tubo digestivo.
- Hematoquecia es la exteriorización a través del ano de sangre roja, fresca o de color rojo oscuro.
- Rectorragia (sangre fresca por el ano).

El Sangrado de Tubo Digestivo Alto se manifiesta como hematemesis y/o melena; y rara vez (menos del 5% de los casos) como hematoquecia o rectorragia ya que ambas manifestaciones se presentan con frecuencia en el Sangrado de Tubo Digestivo Bajo provocando una disminución de las células sanguíneas.

El hematocrito (medida del volumen del conjunto de hematíes, expresado como un porcentaje sobre el volumen de sangre total) consiste en un exámen de sangre que mide el volumen en conjunto de hematíes al igual que suministra un porcentaje de estos glóbulos que se encuentran en toda la sangre, este desciende en 1 a 3 días desde el comienzo del sangrado.⁶

Simultáneamente, se produce un ascenso del nitrógeno ureico (cantidad de sustancia nitrogenada presente en la sangre en forma de urea el nitrógeno ureico sanguíneo es un indicador aproximado de la función renal), por absorción de proteínas desde el intestino delgado y aparición de una insuficiencia prerrenal secundaria a la hipovolemia (es una disminución del volumen circulante de sangre debido a múltiples factores como hemorragias, deshidratación, quemaduras, entre otros).

⁵ www.medilineplus.com

⁶ Diccionario Mosby. 2000 ediciones Harcourt

Se caracteriza porque el paciente se encuentra pálido debido a la vasoconstricción compensadora, con taquicardia debido a la liberación de catecolaminas, con pulso débil y rápido, en este caso, el corazón aumenta considerablemente su actividad, en un intento de elevar su gasto (taquicardia) y conservar el volumen de sangre circulante, la sangre se elimina de las áreas superficiales y se deriva a los órganos vitales: la piel se torna fría y pegajosa, disminuye la temperatura para reducir las demandas de oxígeno transportado por la sangre y la respiración se hace rápida y profunda para suministrar oxígeno al cuerpo).

Dentro de las causas que pueden desarrollar un Sangrado de Tubo Digestivo Alto se encuentran: ⁷

- Várices esofágicas: son dilataciones venosas patológicas del esófago que se producen en los pacientes que tienen hipertensión portal. El problema de las varices esofágicas se presenta cuando provocan sangrado digestivo. El sangrado digestivo por varices suele ser masivo y es potencialmente mortal.
- Lesiones difusas de recubrimiento interno del estómago.
- Úlcera gastroduodenal, es una patología bastante frecuente que consiste en una lesión en la mucosa que protege el estómago y el duodeno (primera parte del intestino delgado). Esta lesión está provocada por un aumento de las secreciones ácidas que alteran las paredes de estas zonas.
- Síndrome de Mallory Weiss (trastorno caracterizado por hemorragia masiva después del desgarro de la mucosa en la unión del esófago y el estómago)
- Hernia de hiato (protrusión del estómago por encima del diafragma)
- Esofagitis (lesiones inflamatorias de la mucosa esofágica).
- Otras en las que no se descubren su origen.

⁷ www.cun.es/digestivo/hemorragia-digestiva.

Causas que caracterizan el Sangrado de Tubo Digestivo Bajo:

- Divertículos de Colon⁸ es una enfermedad que se presenta después de los cincuenta años.
- Angiodisplasia del colon.⁹ Es la presencia de vasos sanguíneos dilatados y frágiles en el colon que puede provocar una pérdida ocasional de sangre desde el tracto gastrointestinal.
- Angiodisplasias del intestino delgado.
- Pólipos de colon.

2.2.2 Diagnóstico:

El diagnóstico del Sangrado de Tubo Digestiva Alto es muy sencillo en general los síntomas son característicos y no dan a opción a duda. Cuando existe algún antecedente de úlcera duodenal o gástrica, pacientes con cirrosis, que tiene várices en el esófago y la hemorragia presenta ciertos síntomas que delatan su origen el diagnóstico no suele ser difícil.

Cuando la hemorragia se produce en un punto del tubo digestivo que es accesible a las técnicas endoscópicas, este suele ser el método más útil y debe realizarse apenas se estabilice el paciente. La endoscopia en la mayoría de los casos llegara a precisar el punto del sangrado, a establecer su causa, y en muchas ocasiones servirá para aplicar un tratamiento eficaz para detenerlo.

Cuando no se llega al diagnóstico por endoscopia otras técnicas empleadas son: los estudios radiológicos aunque es de poca utilidad diagnóstica; la angiografía selectiva y Cintigrafía con glóbulos rojos marcados, tienen indicación en sangrados persistentes o masivos.

⁸ El manual Merck 1989 pág. 097

⁹ Vademecum Clinico del diagnóstico al Tratamiento, 2001. pág.1234

2.3. ANALGÉSICOS, ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES).¹⁰

2.3.1 CONCEPTO.

Los AINES son un grupo de fármacos divididos en familias que tienen efecto analgésico, antiinflamatorio y antipirético, aunque en ensayos controlados de larga duración no se ha demostrado que ninguno de los antiinflamatorios sea curativo.

La idea fundamental, que debemos recordar, es que todos pueden producir efectos secundarios y que las posibilidades de producirlos van a depender fundamentalmente si la persona pertenece a un grupo de riesgo y si las dosis del antiinflamatorio son más altas o se toman durante más tiempo.

Los AINES son ácidos orgánicos débiles, se disocian fácilmente en un pH ácido, lo que define su poder de penetración en los tejidos. He aquí la importancia de estos en enfermedades artríticas, ya que el líquido sinovial de las articulaciones debido a su pH ácido penetran y se depositan con facilidad aumentando su vida media.

Esta clase de drogas encuentran en clínica, aplicación en el tratamiento de desórdenes musculoesqueléticos, como artritis reumatoide, osteoartritis y espondilitis anquilosante, ya que ellos proveen disminución sintomática del dolor e inflamación asociada a estos desórdenes.

¹⁰ Introducción a la Farmacología. HITNER-NAGLE. McGraw Hill. Cáp.20, pág.212.

2.3.2. CLASIFICACIÓN ¹¹

Salicilatos

Derivados del ácido salicílico: Acido Acetilsalicílico.

Diflunisal

Derivado del ácido propiónico: Ibuprofeno

Ketoprofeno

Naproxeno

Derivado del ácido acético: Fenilacético: Diclofenac

Pirroalcético: Ketorolac, Tolmetina

Derivado del ácido heterocíclico: Oxaprozin

Derivado de la naftilcanonas: Nabumetona

Derivados de oxicams: Piroxicam

Meloxicam

Tenoxicam

Fenamatos: Ácido Mefenámicos

Flufenámico

Aminofenoles: Acetaminofén

Indoles: Sulindac

Indometacina

Pirazolonas: Dipirona (Metamizol)

Fenilbutazona

Otros: Etodolac

Inhibidores de cox- 2: Celecoxib

¹¹ Farmacología General. Katzum

2.3.3 MECANISMO DE ACCIÓN¹²

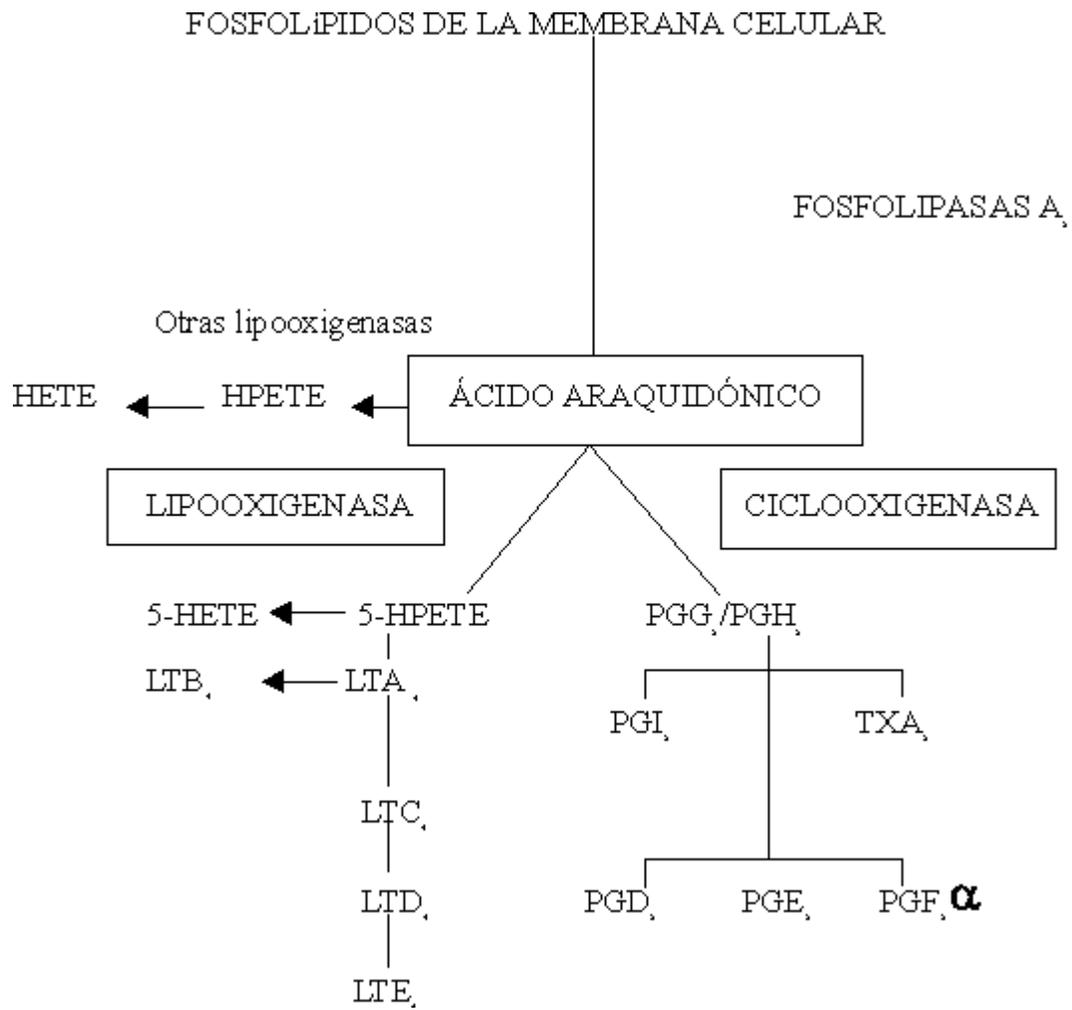
El metabolismo de fosfolípidos de la membrana celular genera ácido araquidónico, el que, en contacto con la ciclooxigenasa, da origen a endoperóxidos cíclicos que rápidamente se convierten en prostaglandinas y tromboxanos.

Los efectos Analgésicos, Antipiréticos y Antiinflamatorios de los AINES se deben principalmente a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas al bloquear la ciclooxigenasa; el bloqueo producido por los salicilatos es irreversible, mientras que el del resto de los AINES es reversible.

El ácido araquidónico no existe en forma libre en el interior de las células, pero normalmente está esterificado en los fosfolípidos de membrana especialmente en la posición del C2 de la fosfatidilcolina y del fosfatidilinositol. Su liberación desde los depósitos celulares de lípidos depende de la acción de acilhidrolasas y, en particular fosfolipasa A2 y en plaquetas del ser humano por la diacilglicerol lipasa. El ácido araquidónico se libera de los fosfolípidos por la activación de las fosfolipasas celulares (C, A2 o ambas) o el incremento de las concentraciones citosólicas de calcio que también activan las enzimas anteriormente enunciadas.

Todo indica que los estímulos físicos inducen la penetración del ión-calcio a la célula al alterar su membrana y así activar la fosfolipasa A2, la cual hidroliza los fosfolípidos de membrana (fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina) con liberación de ácido araquidónico. Por otro lado, la fosfolipasa C desdobla el enlace fosfodiéster, con lo cual se forma 1,2 diglicérido. Después de lo anterior, intervenciones sucesivas de la lipasa de diglicérido liberan ácido araquidónico a partir del diglicérido. Una vez liberado, parte del ácido araquidónico es metabolizado en forma rápida hasta obtener productos oxigenados por acción de diferentes sistemas enzimáticos como la ciclooxigenasa o varias lipooxigenasas o familias de citocromo P-450.

¹² Farmacología Clínica. Valsecía y Malgor. Pág. 115.



2.3.4. FARMACOCINETICA¹³

Los AINES se metabolizan por vía hepática, presentando efecto de primer paso. Por lo general, son altamente metabolizados, bien siguiendo la fase I y luego la fase II o bien directamente a la glucuronidación. La mayoría son metabolizados por la familia enzimática del citocromo P450 *CYP3A* como el *CYP3A4* o *CYP2C* como el *CYP2C19* o *CYP2C9*, del citocromo P450 hepático. Tienen buena biodisponibilidad (las excepciones notables son el diclofenaco: 54% y la aspirina: 70%), la unión proteica es reversible y extensa por lo que los volúmenes de distribución son muy pequeños, su excreción es fundamentalmente renal y, en su mayoría, en forma de metabolitos.

La velocidad de absorción de los AINES tiende a verse reducida con los alimentos, aunque en la mayoría de los casos se recomienda su administración con alimentos o antiácidos para minimizar el efecto negativo sobre la mucosa gástrica, sobre todo en tratamientos prolongados. A pesar de que tarda más en absorberse el medicamento con comida, el total absorbido no disminuye.

La vida media de los AINES es muy variable por lo que se los divide en grupos.

1. Vida media corta (<6 h): Aspirina, Diclofenaco, Etodolaco, Ibuprofeno, Indometacina, Ketoprofeno, Flufenamico y Tolmetina.
2. Vida media larga (>10 h): Nabumetona, Naproxeno, Fenilbutazona, Piroxicam Sulindac, Diflunisal, Oxaprozím y Tenoxicam.

¹³ Farmacología Clínica. Valsecia y Malgor. Pág117

VIDA MEDIA CORTA	VIDA MEDIA LARGA
ASPIRINA.	DIFLUNISAL.
DICLOFENAC.	NAPROXENO.
ETODOLAC.	NABUMETONA.
FLUFENAMICO.	FENILBUTAZONA.
IBUPROFEN.	SULINDAC.
INDOMETACINA.	TENOXICAM.
KETOPROFEN.	PIROXICAM.
TOLMETINA.	OXAPROZIN.

2.3.5. FARMACODINAMIA

2.3.5.1. EFECTO ANALGÉSICO¹⁴

Los AINES son leves a moderados analgésicos. El efecto analgésico parece depender de la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas. Las prostaglandinas sensibilizan los receptores del dolor a la estimulación mecánica o a otros mediadores químicos (ej: bradicinina, histamina).

Las prostaglandinas producen hiperalgesia, es decir se produce dolor con maniobras como la estimulación mecánica que comúnmente no lo produce. Los analgésicos antipiréticos no modifican el umbral del dolor y no previenen el dolor causado por prostaglandinas exógenas o ya formadas, estas drogas pueden producir analgesia por prevenir la síntesis de prostaglandinas involucradas en el dolor.

¹⁴ Farmacología Humana 3^{ra} edición Director Jesús Flores Capítulo 22 pág 357.

La actividad analgésica de los AINES es de intensidad moderada o media, presentándose la ventaja de no alterar el sensorio o la percepción. Son útiles en dolores articulares, musculares, dentarios y cefalea de diversas etiologías, incluidas las formas moderadas de migraña. A dosis suficientemente elevadas son también eficaces en dolores postoperatorios y postraumático, ciertos cólicos por ejemplo renales y dolores de origen cancerosos en sus primeras etapas.

Los AINES están indicados especialmente para ciertos dolores caracterizados por una participación destacada de prostaglandinas, por ejemplo dismenorrea.

La acción analgésica de los AINES tienen lugar a nivel periférico, mediante la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas producidas en respuesta a una agresión o lesión tisular, impidiendo, por lo tanto, que los eicosanoides contribuyan con su acción sensibilizadora sobre las terminaciones nerviosas nociceptivas, aumentar la acción estimulante del dolor de otros mediadores ahí liberados.

En cuanto al dolor de la inflamación, la propia actividad antiinflamatoria contribuye a disminuir la cascada de producción, liberación y acceso de sustancias que puedan sensibilizar o activar directamente las terminaciones sensitivas.

2.3.5.2. EFECTOS ANTIINFLAMATORIOS¹⁵

La inflamación es una de las respuestas fisiopatológicas fundamentales con las que el organismo se defiende frente agresiones producidas por gran variedad de estímulos aunque en ocasiones su exageración no parezca que sirve a tal propósito.

¹⁵ Goodman-Gilman, Farmacología. Las Bases de la Terapéutica. Cáp 27, pág.662

La respuesta inflamatoria puede dividirse, al menos en tres fases en las que intervienen mecanismos diferentes:

- 1) fase aguda, cuyo signos distintivos son la vasodilatación local, y el aumento de la permeabilidad capilar; 2) fase subaguda, en la que se produce infiltración leucocitaria y de células fagocíticas; 3) fase crónica, en la cual existen signos de degeneración y fibrosis en los tejidos afectados.

Los factores que intervienen en los procesos inflamatorios son células tisulares (células endoteliales, mastocitos y macrófagos), células sanguíneas (leucocitos y plaquetas), mediadores químicos (factor C5a del complemento, factor activador de plaquetas, eicosanoides, citosinas, factores de crecimiento, histamina y bradicinina).

Aunque en muchas ocasiones la inflamación es autolimitada por el curso temporal del proceso que la desencadenó, en otras, especialmente frente a agresiones autoinmunes, la vasodilatación, la quimiotaxis y la liberación de mediadores generan procesos en cascada que facilitan su cronificación.

Debido a la complejidad de la respuesta inflamatoria, el mecanismo exacto de los efectos antiinflamatorios no está totalmente aclarado. Las prostaglandinas median muchos efectos inflamatorios y han mostrado producir directamente muchos de los síntomas y signos de la inflamación, los efectos antiinflamatorios pueden deberse en parte a la inhibición de la síntesis y liberación de estos autacoides durante la inflamación.

La capacidad de los AINES para reducir la inflamación es variable (en general son más eficaces frente a inflamaciones agudas que crónicas), dependiendo del tipo de proceso inflamatorio.

La patología inflamatoria es atenuada por los AINES, aunque en los procesos reumáticos no se evitan las lesiones de los tejidos (articulares) ni se detiene el progreso de la enfermedad.

2.3.5.3. EFECTOS ANTIPIRÉTICOS¹⁶

La fiebre es una respuesta autónoma neuroendocrina y conductal compleja y coordinada que se desencadena ante la existencia de una infección, lesión tisular inflamación, rechazo de tejidos, tumores etc.

Las citocinas incrementan la síntesis de PGE₂ en el área Hipotalámica preóptica o muy cerca de ella, lo que al aumentar la cantidad de AMPc, estimula al Hipotálamo para elevar la temperatura corporal, lo cual genera incrementos en la generación de calor y disminuciones en la pérdida del mismo.

La fiebre sirve a una doble finalidad:

Alertar acerca de una situación anómala y potencialmente lesiva, y poner en marcha una serie de mecanismos fisiológicos para la defensa del organismo.

La participación de las prostaglandinas como mediadores de la acción hipertérmica de los pirógenos se apoyan en varios datos¹⁷:

- A) Los AINES no bloquean la producción de los pirógenos por parte de los macrófagos ni su penetración en el sistema nervioso central.
- B) Los AINES, en particular ASA son antitérmicos muy eficaces contrarrestan la fiebre originada por pirógenos o ácido araquidónico, pero no la provocada por la aplicación directa de PGE₂.
- C) La administración central o periférica de algunas prostaglandinas produce fiebre.
- D) La concentración de prostaglandinas en el hipotálamo aumenta tras la administración de endotoxinas bacterianas.

¹⁶ Goodman-Gilman, Farmacología. Las Bases de la Terapéutica. Cáp 27 pág.664

¹⁷ Farmacología Humana Jesús Flores Capítulo 22 pág 358.

La Aspirina y los agentes AINES reducen la temperatura elevada, mientras que la temperatura corporal normal es solo suavemente afectada. La disminución de la temperatura generalmente se relaciona por un incremento en la disipación causado por vasodilatación de vasos sanguíneos superficiales y puede acompañarse de sudoración profusa.

El mecanismo de acción antipirético es por inhibición de síntesis y liberación de prostaglandinas en el hipotálamo.

2.3.5.4. EFECTOS ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS:

Es una acción que no comparten en la misma medida todos los AINES aunque sea consecuencias de su efecto inhibitor de la cox-1. Esta inhibición, que en la mayoría de las células del organismo se solventa con la síntesis de nuevas moléculas de cox.

Esta acción que es utilizada terapéuticamente en la prevención a largo plazo de accidentes tromboembólicos coronarios y cerebrales pueden, así mismo, devenir en reacción adversa facilitando la aparición de hemorragias, especialmente en tratamientos, en situaciones concurrentes que afecten la coagulación sanguínea.

La Aspirina y los demás agentes antiinflamatorios no esteroideos inhiben la agregación plaquetaria y prolongan el tiempo de sangrado debido a una inhibición de la síntesis de tromboxano A₂ en las plaquetas. En general, el agente de elección para este efecto es la Aspirina por ser inhibidor irreversible de la ciclooxigenasa, es decir, que acetila la enzima. Como las plaquetas son fragmentos celulares, la ciclooxigenasa queda inhibida por el resto de la vida de esas plaquetas (7-11 días) hasta que nuevas plaquetas son formadas, sin embargo la PGI₂ o prostaciclina que se sintetiza en el endotelio vascular puede seguir liberándose y produciendo su efecto antiagregante y vasodilatador, sobre todo cuando se utilizan dosis bajas de Aspirina (350 y hasta 100 mg/día).

Numerosos ensayos clínicos han aportado evidencias que la Aspirina reduce la incidencia de trombosis arterial coronaria; en un prolongado estudio multicéntrico fue observado que 325 mg de Aspirina por día redujeron en un 40% la incidencia de infarto en médicos varones. Esta acción de los AINES como antiagregantes, muchas veces puede ser un efecto colateral sobre todo cuando los pacientes deben ser sometidos a cirugía.

2.3.5.5. EFECTOS A NIVEL VASCULAR:

Los AINES inhiben la síntesis de prostaciclina (PGI₂) PGE₂ que poseen propiedades vasodilatadoras, pudiendo de este modo disminuir el efecto hipotensor de bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA), diuréticos, entre otros.

2.3.6. EFECTOS ADVERSOS.¹⁸

2.3.6.1. GASTROINTESTINALES:

El 25-30% de los pacientes que consumen AINES crónicamente, presentan síntomas digestivos en sus mayorías gastroduodenales, el riesgo de sufrir Sangrado Digestivo se sitúa en el 2.2-13.7%.

Los AINES lesionan la mucosa gastroduodenal por dos mecanismo diferentes:

- A) Un efecto local agudo, que es dependiente del pH y varía con el preparado usado.
- B) Un efecto sistémico, que es menos específicos que la preparación utilizada y ocurre sin contacto del AINES con la mucosa.

Aunque el hecho de que el fármaco entre en contacto con la mucosa es un factor ulcerógeno, los AINES también provocan úlceras gastroduodenales cuando se administran por vía parenteral.

¹⁸ Farmacología Humana Jesús Flores Capitulo 45 pág 775.

Efectos sistémicos son suficiente para causar ulceraciones y complicaciones, sin la contribución de sus efectos locales esto se pone de manifiesto por el hecho de que el uso de preparaciones rectales, parenterales o con cubierta entérica puede reducir pero no eliminar la incidencia de ulceración gastrointestinal.

Antagonistas del receptor H₂ de la histamina o análogos de Prostaglandina E como el misoprostol pueden utilizarse para tratar el daño mucoso inducido por drogas tipo Aspirina.

También puede producir hemorragia digestiva pero con menor frecuencia. Algunas personas, con asma o urticaria crónica o rinitis crónica pueden tener mayor incidencia de hipersensibilidad a Aspirina, y otras lesiones de piel, angioedema, rinitis y severo broncoespasmo y disnea. Las personas sensibles a Aspirina pueden demostrar hipersensibilidad cruzada con otros AINES.

La Aspirina incrementa el tiempo de sangría, disminuye la adhesividad y agregación plaquetaria y altas dosis pueden producir hipoprotrombinemia. La Aspirina y otros AINES pueden producir hepatotoxicidad, sobre todo en pacientes con artritis u otros trastornos del tejido conectivo. En niños el uso de aspirina ha sido implicado en el síndrome de Reye, teniendo en la actualidad severas restricciones en pediatría, sobre todo en casos de infecciones virales. Usada por vía rectal puede causar irritación.

2.3.6.2. EFECTO RENAL.

El efecto agudo de los AINES en personas con una función renal normal es prácticamente desdeñable, posiblemente en consonancia con la escasa importancia de la síntesis de prostaglandinas vasodilatadora en esta situación. Sin embargo en situaciones patológicas en que este comprometida la perfusión renal, el riñón incrementa la síntesis de prostaglandinas, que desempeña un papel esencial para asegurar un velocidad de filtración y flujo sanguíneo renal adecuado.

En estas situaciones los AINES pueden desencadenar diversas nefropatías de carácter agudo: Síndrome Nefrótico, Nefritis Intersticial Aguda, Necrosis Tubular Aguda, Vasculitis o Estado de Hipoperfusión Renal.

2.3.6.3. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

Estas pueden adoptar formas variables rinitis alérgica, edema angioneurótico, erupciones maculopapulares, urticaria generalizada, asma bronquial, hipotensión o shock anafiláctico. Estas reacciones son de carácter alérgico o pseudoalergio. En las reacciones de carácter alérgico predominan el angioedema, y el shock anafiláctico, siendo menos frecuentes la urticaria y el asma bronquial.

En las de carácter pseudoalérgico predominan la rinorrea, la vasodilatación fascial, y el asma bronquial, y pueden ser producidas por cualquier AINES.

2.3.6.4. REACCIONES HEMATOLÓGICAS.

Aunque la frecuencia de aparición de reacciones alérgicas hematológicas durante el tratamiento con AINES, en su conjunto baja, el amplio uso de estos fármacos y la gravedad de una de ellas obliga a tenerlas en cuenta.

No obstante la mayoría de las reacciones hematológicas se deben a fenómenos en los interviene mecanismos inmunitarios.

Dentro del estudio realizado hemos identificado que los antiinflamatorios no esteroideos asociado a la aparición del Sangrado del Tubo Digestivo Alto son el Diclofenac e Ibuprofeno.

2.4. FÁRMACOS

2.4.1. DICLOFENAC SÓDICO ORAL.¹⁹

INDICACIONES TERAPÉUTICAS.

Es un fármaco útil en el tratamiento sintomático a largo plazo de la artritis reumatoidea, osteoartritis y espondilitis anquilosante. Puede ser útil en el tratamiento de lesiones musculoesqueléticas agudas por periodos breves, hombro con dolor agudo como tendinitis bicipital y la bursitis subdeltoidea; es útil en el tratamiento del dolor postoperatorio y de la dismenorrea primaria, cólicos renales y biliares, en la cirugía oral y el dolor lumbar crónico.

Existen reportes de buenos resultados combinados con otros fármacos en el tratamiento del dolor del cáncer.

FARMACOCINÉTICA

El Diclofenac se absorbe totalmente con una alta tasa de metabolismo hepático de primer paso y sólo del 50% al 60% llega a la circulación sistémica.

El pico de concentración plasmática se produce en 2 ó 3 horas con una vida media terminal de 2 horas (la eliminación temprana debida al metabolismo de primer paso es más rápida).

El Diclofenac se une casi por completo a proteínas plasmáticas en 99%, la concentración plasmática pico es menos que proporcional a la dosis, observándose concentraciones plasmáticas que varían de 1 a 2 mcg por ml, luego de la ingesta de 25 a 50 mg. La administración repetida 2 veces al día no reporta acumulación del fármaco.

¹⁹ Diccionario de Especialidades Farmaceuticas PLM, Mexico 2008.

Cuando se administra con alimentos puede retardarse el comienzo pero no el grado de absorción del diclofenaco.

El Diclofenac se distribuye en todos los tejidos corporales y atraviesa la membrana sinovial hacia el líquido articular en 4 horas, lo cual produce concentraciones más altas en líquido sinovial que en el plasma.

El Diclofenac es ampliamente metabolizado en el hígado o por lo menos 4 metabolitos, el más notable es el 4'-hidroxiclofenac activo. Los conjugados del diclofenaco y sus tres metabolitos son eliminados sobre todo por los riñones (50%) y en menor medida por la bilis (20%), una pequeña cantidad se excreta sin modificar.

FARMACODINAMIA

El mecanismo de acción del Diclofenac es por inhibición en la síntesis de prostaglandinas, dando como resultado la disminución de los productos de la lipooxigenasa por incremento en la captación de ácido araquidónico hacia los triglicéridos.

El atributo más importante del Diclofenac es la diferencia con otros antiinflamatorios en su prolongada absorción al líquido sinovial, con concentraciones que persisten por encima de los niveles plasmáticos durante 24 horas. Este hecho junto con la vida media plasmática breve de 2 horas, y la falta de acumulación de ácido libre en los pacientes con enfermedad renal y hepática, permite se administre 2 veces al día. Es importante señalar que las propiedades farmacológicas del diclofenaco como la penetración de altas concentraciones en donde son necesarias las mismas (ejemplo, líquido sinovial), y las bajas concentraciones donde se producen efectos colaterales (ejemplo, plasma, tejidos y órganos no sinoviales) hacen que se acerque el fármaco ideal. Posee actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria.

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en pacientes que presentan intolerancia al fármaco.

No debe ser utilizado en niños pequeños.

No usar en pacientes embarazadas ni en lactancia.

Está contraindicado en pacientes con úlcera gástrica o duodenal y en pacientes con trastornos gastrointestinales graves.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

No se recomienda su uso en el embarazo y a su vez valorar el uso en mujeres en periodo de lactancia ya que pequeñas porciones pasan por la leche materna sin reporte de daño a infantes.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.

El Diclofenaco produce efectos adversos en los pacientes y en algunas ocasiones interrumpen su uso, los más habituales son hemorrágicos, gastrointestinales, úlceras o perforación de la pared intestinal.

En los pacientes hay incremento de actividad de aminotransferasas hepáticas en plasma, los cuales son reversibles sin manifestaciones clínicas de hepatopatía; por lo que se sugiere hacer mediciones periódicas de cifras de aminotransferasas.

Pueden aparecer alteraciones en SNC, erupciones cutáneas, reacciones alérgicas, retención de líquidos y edema, y en frecuentes ocasiones trastornos de la función renal.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.

Cuando se administra asociada con anticoagulantes, puede modificar el tiempo de protrombina.

El Ácido Acetilsalicílico reduce su concentración plasmática. Los compuestos de litio elevan la concentración del Diclofenaco en sangre.

Hay reportes de que cuando se conjuga con quinolonas pueden aparecer convulsiones.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

En artritis reumatoidea: La dosis aconsejada es de 100 a 150 mg/día (50 mg tres veces al día).

En osteoartritis: La dosis aconsejada es de 100 a 150 mg/día (50 mg 2 ó 3 veces al día).

En el tratamiento de la espondilitis anquilosante: La dosis aconsejada es de 100 a 125 mg al día.

En casos de tratamientos prolongados: Se aconsejan dosis de 50 a 150 mg al día.

2.4.2. IBUPROFENO

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Como sintomático para el alivio de la inflamación y dolor producido por las infecciones de las vías respiratorias superiores, faringitis, laringitis, otitis. Útil en odontalgia, dismenorreas primarias, estados inflamatorios derivados de artropatías, espondilitis degenerativas (artrosis y espondilartrosis) reumatismo de las partes blandas. Artritis aguda (incluidos los accesos de gota), artritis crónica.

Considerando su efecto analgésico deberá evitarse su prescripción asociado a otro antiinflamatorio no esteroideo.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

A través de innumerables estudios clínicos se ha comprobado la eficacia del Ibuprofeno sobre el alivio del dolor y la inflamación que acompañan a las afecciones musculoesqueléticas, así como el efecto analgésico en el tratamiento de odontalgias, cefaleas y otalgias. Por su acción antiprostaglandínica, alivia la sintomatología de la dismenorrea primaria.

Aproximadamente el 80% de la dosis administradas se absorbe a través del tracto gastrointestinal. Con una dosis oral de 20 mg se obtiene una concentración máxima en plasma de 22 a 27 mcg/ml 1.2 a 2.1 horas después de la administración.

Como algunos otros agentes antiinflamatorios no esteroideos, el Ibuprofeno se une en aproximadamente el 99% a las proteínas plasmáticas, lo cual se traduce en un volumen de distribución aparente relativamente bajo, del orden de 0.1 l/kg. En la rata y el conejo el ibuprofeno y sus metabolitos cruzan la barrera placentaria. El Ibuprofeno se secreta por la leche materna y se distribuye en el líquido sinovial en concentraciones del 60% respecto a las plasmáticas.

La vida media de eliminación es de 2 a 4 horas. El fármaco se metaboliza por el hígado, dando lugar a metabolitos inactivos 2-hidroxiados.

Aproximadamente 90% de una dosis oral administrada se excreta por vía renal en forma de metabolitos o como glucurónidos conjugados y menos del 10% se elimina de manera inalterada por esta misma vía dentro de las 24 horas siguientes a la administración. La excreción del ibuprofeno se realiza esencialmente dentro de las 24 horas siguientes a la administración. Sólo una cantidad muy pequeña de ibuprofeno es eliminada por la vía biliar.

La eficacia antiinflamatoria y analgésica del Ibuprofeno se atribuye básicamente a que es un potente agente inhibidor de la enzima ciclooxigenasa, lo cual le confiere a la propiedad

de reducir la producción de prostaglandinas como la PGF₂ a y la PGE₂, de lo cual se derivan sus actividades Antiinflamatoria, Analgésica y Antipirética. En la dismenorrea, el Ibuprofeno inhibe la síntesis de la prostaglandina F₂, alfa intrauterina la cual es responsable del dolor y de otras molestias aumentan la perfusión sanguínea, combate la isquemia y el dolor ocasionado por los espasmos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo.

Debe tenerse especial cuidado en pacientes con antecedentes de úlcera péptica y en pacientes con alteraciones de la coagulación, insuficiencia renal, hipertensión arterial o antecedentes de enfermedades cardíacas, citopenias, anemia hemolítica, antecedentes de reactividad broncospástica o de angioedema al ácido acetilsalicílico o a antiinflamatorios no esteroides.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

No se debe administrar durante el embarazo, la lactancia, ni en niños menores de 12 años.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Reacciones de hipersensibilidad (exantema, prurito, urticaria, eritema exudativo multiforme, ataques de asma con o sin baja presión sanguínea).

Algunos pacientes que toman Ibuprofeno experimentan efectos secundarios como: dispepsia, agruras, náuseas, vómito, anorexia, diarrea, constipación estomatitis, flatulencia, dolor epigástrico y abdominal, úlcera péptica y sangrado del tracto intestinal, mareos, ansiedad, confusión mental. Se han reportado casos de tinnitus, visión borrosa y disminución de la agudeza visual, ictericia y hepatitis, así como aumento transitorio de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina han sido reportadas ocasionalmente. Se ha observado

rash cutáneo en algunos pacientes. Edema periférico y retención de líquido han sido reportados.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las interacciones adversas con drogas de interés especial derivan del alto grado de unión del Ibuprofeno a la albúmina del plasma. Sin embargo, no se ha observado que el Ibuprofeno altere los efectos de los hipoglucemiantes orales o de la warfarina. Aún así, el médico debe estar preparado para ajustar las dosis de warfarina, especialmente teniendo en cuenta que estas drogas también deterioran la función de las plaquetas y pueden causar lesiones gastrointestinales.

Puede esperarse que el Ibuprofeno reduzca los efectos diuréticos y natriuréticos de la furosemida así como los efectos antihipertensivos de agentes como las tiazidas betabloqueantes, prazosín y captopril.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Oral. Ingiriendo abundantemente líquido o durante las comidas principales. La ingestión posterior a los alimentos demora su absorción.

Adultos: 1 tableta 3 ó 4 veces al día. Si ocurren problemas gastrointestinales puede administrarse con alimentos. La dosis máxima es de 6 tabletas (2,400 mg).

Niños y adolescentes entre 12 y 16 años: Si es necesario puede calcularse 18-20 mg/kg de peso al día, dividido en tres a cuatro dosis.

APARTADO III

DISEÑO METODOLÓGICO.

3.1. TIPO DE ESTUDIO.

Descriptivo, Retrospectivo de corte transversal.

3.2. DESCRIPCIÓN DEL ÁMBITO DE ESTUDIO.

El estudio se realizó en el Hospital de Referencia Nacional “Antonio Lenin Fonseca” ubicado en Residencial las Brisas, de los semáforos Linda Vista, 3 cuadras hacia abajo y 3 cuadras al sur, frente al antiguo INEC, en la ciudad de Managua, en el período comprendido de Octubre a Diciembre del año 2009.

3.3. UNIVERSO Y MUESTRA.

El universo del estudio lo conforman 38 pacientes que ingresaron al Hospital de Referencia Nacional “Antonio Lenin Fonseca” que presentaron Sangrado de Tubo Digestivo Alto.

De los cuales 3 pacientes cuyos Sangrado de Tubo Digestivo Alto se encuentran vinculados directamente con la ingesta de Analgésicos, Antipirético y Antiinflamatorios no esteroideos siendo su selección de tipo no probabilístico por conveniencia debido a que su selección es de tipo informal y arbitraria por lo cual no se utiliza ninguna técnica específica de muestreo.

El instrumento de recolección fue a través de entrevistas estructurada de final abierto y fichas de recolección de datos, utilizada para obtener información por medio de expediente clínico con el cual se confirma el diagnóstico de ingreso.

3.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes con Sangrado de Tubo Digestivo Alto asociado a AINES.
- Período establecido en la investigación.
- Pacientes mayores de 25 años.

3.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes con Sangrado de Tubo Digestivo Bajo.
- Pacientes con Sangrado de Tubo Digestivo Alto asociado a otras causas.
- Pacientes fuera de tiempo de estudio.
- Pacientes menores de 25 años.

3.4. VARIABLES

3.4.1. Variables independiente.

- Edad.
- Hombres.
- Mujeres.

3.4.2. Variables dependiente.

- Fármaco.
- Dosis.
- Tiempo de tratamiento.

3.5. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

VARIABLES	DEFINICIÓN	INDICADORES
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del individuo.	<ul style="list-style-type: none"> • Años
Hombres. Mujeres.	Se refiere al conjunto de características biológicas que la diferencian como tales.	
Fármaco	Producto Farmacéutico empleado para prevenir diagnosticar y tratar una enfermedad.	<ul style="list-style-type: none"> • Ibuprofeno. • Diclofenac.
Dosis.	Una cantidad de medicamento que se aplica o se toma como parte de un tratamiento médico.	<ul style="list-style-type: none"> • Ibuprofeno 400 mg. • Diclofenac 100 mg.
Tiempo de Tratamiento.	Tiempo en que debe ser cumplido un determinado tratamiento médico.	<ul style="list-style-type: none"> • Días. • Semanas. • meses.

3.6. MATERIALES Y MÉTODOS

3.6.1. MATERIALES PARA RECOLECTAR INFORMACIÓN.

- Fuentes primarias (entrevistas estructuradas de final abierto).
- Fuentes secundarias (expedientes, archivos y literatura).

3.6.2. MATERIALES PARA PROCESAR INFORMACIÓN.

- TABLAS WORD.
- GRÁFICAS DE WORD.

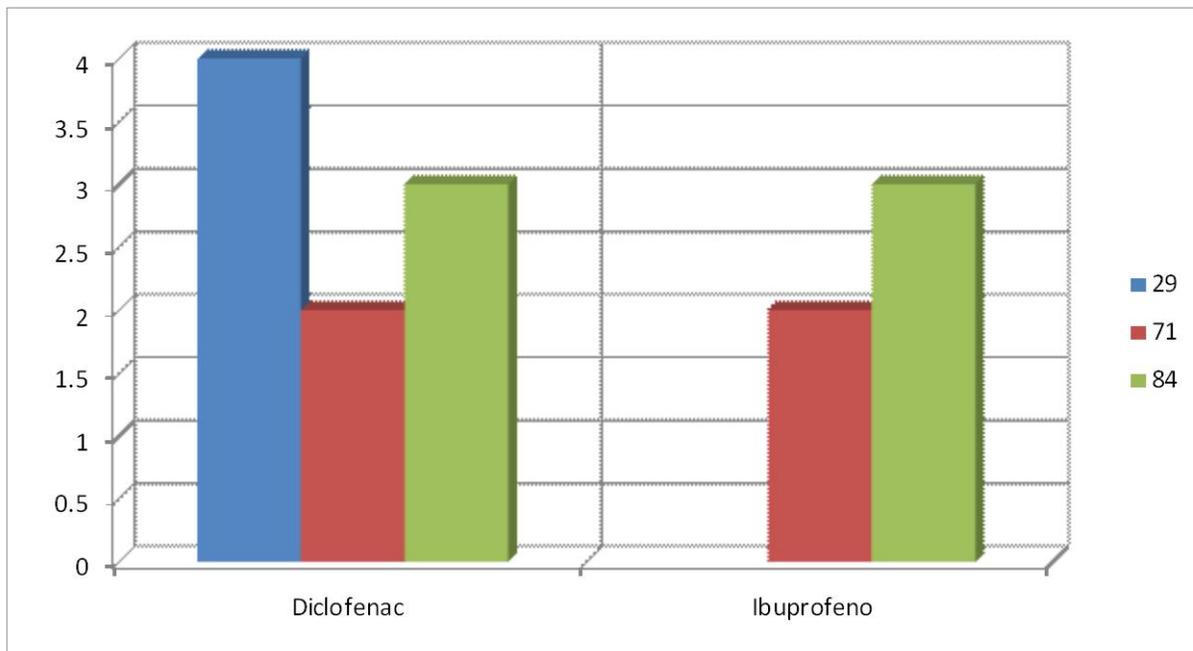
3.6.3. MÉTODO.

El método utilizado para este tipo de estudio es colección retrospectiva de datos, que se realizan a partir de fuentes secundarias tales como: archivos, historia clínica de hospitales etc. En muchos casos la información ha sido captada por otros con anterioridad.

APARTADO IV RESULTADOS.

Gráfico # 1

Relación Fármaco y Tiempo de Tratamiento con AINES.

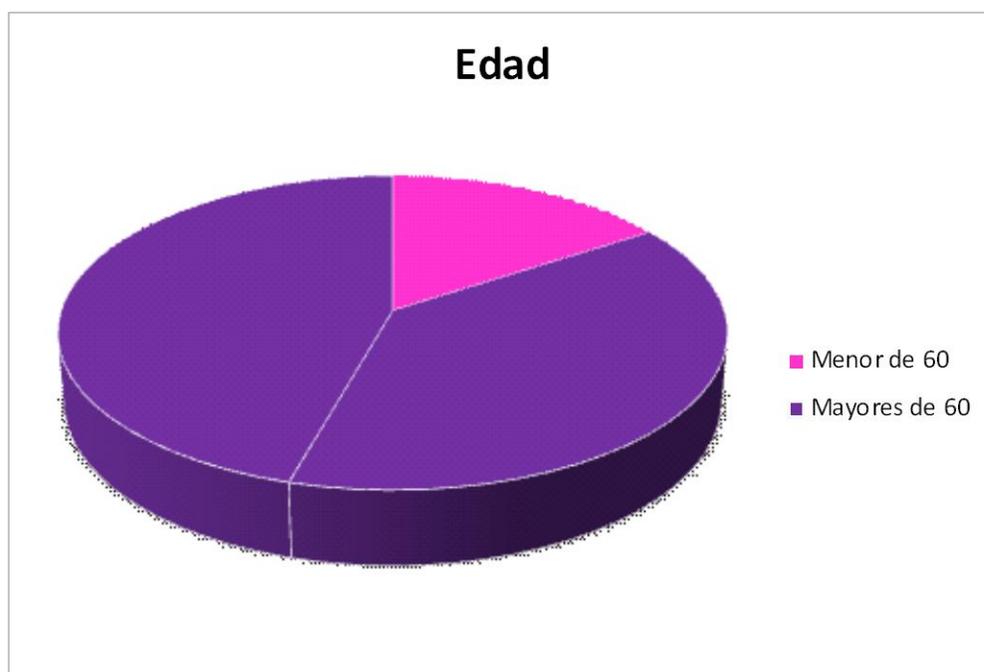


Fuente: Tabla ANEXO 1.

Los pacientes en estudio se encuentran dentro del promedio de aparición de Sangrado de Tubo Digestivo Alto manifestado clínicamente a la ingesta de AINES. El sangrado se presenta en periodos continuos de tratamientos mayores de dos meses con Diclofenac e Ibuprofeno.

Gráfico # 2

Grupo etáreo mayormente afectados con Sangrado de Tubo Digestivo Alto asociados a AINES.



Fuente: Tabla ANEXO 2.

La mayoría de Sangrado de Tubo Digestivo Alto asociado a AINES se dió en edades superiores a los 60 años, ya que son personas de alto riesgo a presentar reacciones adversas medicamentosas, debido a que sus funciones orgánicas se encuentran en declive.

Gráfico # 3

Clasificación en Hombres y Mujeres la incidencia de Sangrado de Tubo Digestivo Alto asociado a AINES.

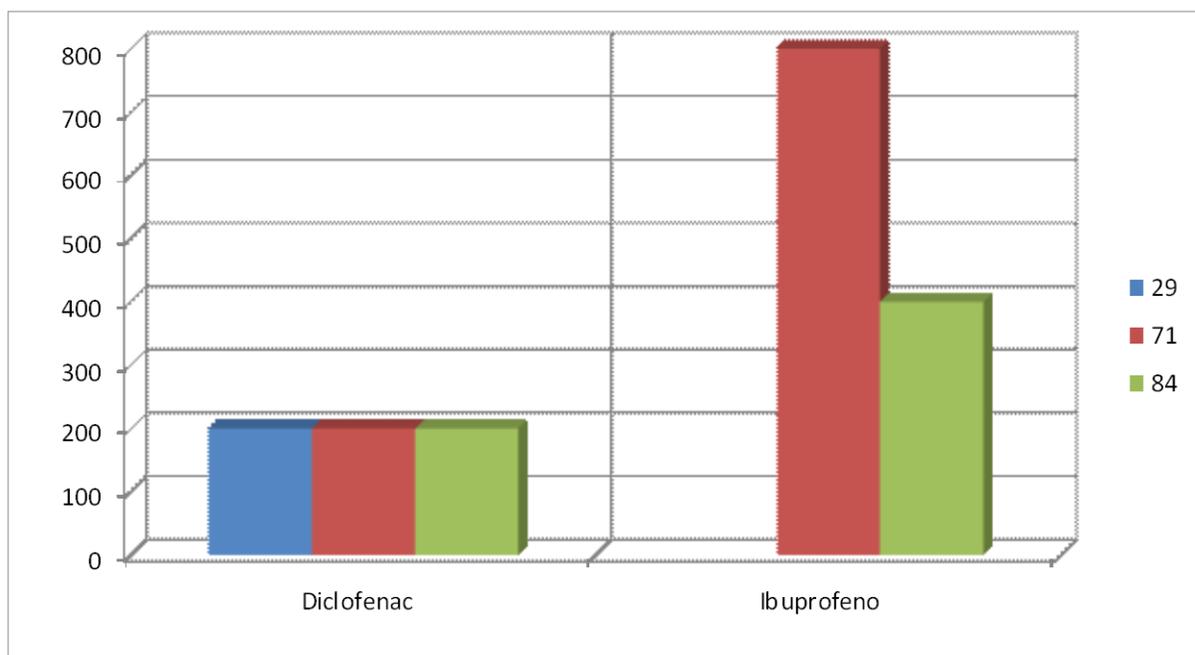


Fuente: Tabla ANEXO 2.

El 67% de los casos reportados de Sangrado de Tubo Digestivo Alto asociado a AINES se generaron en hombres lo que corresponde a 2 pacientes de la muestra investigada.

Gráfico # 4

Comparación de Diclofenac e Ibuprofeno con Dosis utilizadas.



Fuente: Tabla ANEXO 4.

Este gráfico muestra que las dosis utilizadas, respecto al Diclofenac corresponden a 200 mg en todos los pacientes, variando el tiempo de tratamiento en cada uno de los casos.

En base al Ibuprofeno el cual fue utilizado por 2 pacientes, se encontró que las dosis empleadas son las siguientes: 400 a 800 mg, según cada paciente.

APARTADO V

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

- Los AINES relacionados en los casos reportados de Sangrado de Tubo Digestivo Alto, son el Diclofenac e Ibuprofeno ya que estos fármacos fueron los utilizados por los pacientes previamente a su hospitalización.
- De los pacientes estudiados se obtuvo que el hombre se vio relacionado con un 67% al Sangrado de Tubo Digestivo Alto, estos datos concuerdan con los resultados obtenidos a través del estudio realizado en el Hospital de Referencia Nacional “Antonio Lenín Fonseca” de Junio 1986 a Junio 1988; que puede ser verificado por medio de los antecedentes previamente expuestos.
- Se encontró que la edad más frecuente del Sangrado de Tubo Digestivo Alto, sobrepasa los 60 años debido a que sus funciones orgánicas van en detrimento lo que facilita que estos sean los más afectados.
- El Tiempo de Tratamiento con Diclofenac e Ibuprofeno, fue superior a los 2 meses para ambos fármacos, en dosis administradas de 200 mg y 400-800 mg respectivamente; antes de que los pacientes ingresaran al Hospital.

APARTADO VI

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

- De acuerdo a los datos obtenidos en el estudio los hombres fueron quienes más presentaron Sangrado de Tubo Digestivo Alto asociado a la ingesta de AINES.
- Los AINES (Diclofenac e Ibuprofeno) fueron utilizados en períodos de 2 a 4 meses previo al Sangrado de Tubo Digestivo Alto.
- La edad en la que se presentaron los casos de Sangrado de Tubo Digestivo Alto, superior a los 60 años.
- Los AINES fueron utilizados a dosis de Diclofenac 200 mg e Ibuprofeno en un rango de 400-800 mg

RECOMENDACIONES

- Reportar de manera adecuada la aparición de reacciones adversas medicamentosas, haciendo uso de los recursos técnicos necesarios para la correcta notificación de los mismos. (Ejemplo: Perfil fármaco terapéutico y hoja amarilla de notificaciones de reacciones adversas.)
- Realizar modificaciones en el tratamiento de uso crónico de AINES y a su vez integrar un tratamiento farmacológico preventivo a fin de evitar recaídas de Sangrado de Tubo Digestivo Alto en pacientes cuyo uso de estos fármacos sea continuo e indispensable para su calidad de vida.
- Realizar anamnesis más detalladas al paciente de manera tal que permita obtener la información requerida y necesaria para brindar un diagnóstico certero y adecuado, a fin de restablecer con más prontitud la salud del paciente tratado.
- Seleccionar de manera adecuada los AINES a utilizar con pacientes de uso crónico de los mismos a fin de disminuir la frecuencia de aparición de Sangrado de Tubo Digestivo Alto.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Organización Panamericana de la Salud (OPS). Buscando remedio. Atención básica y uso de medicamentos esenciales. Quinta edición Managua, Nicaragua, AIS-Nicaragua, 2008.
2. Diccionario General de Medicina, MOSBY, Interactivo. Ediciones Harcourt, 2000.
3. Berkow, Robert, M.D El Manual Merck de Diagnóstico y Terapéutica. Octava Edición, Barcelona, España, 1989.
4. Farmacología Clínica Valsecia y Malgor, Cáp. 7.
5. Farmacología clínica y básica. Katzum.
6. Flores, Jesús. Farmacología Clínica. Tercera edición . Editorial Masson, s.a, 1997, Barcelona, España
- 7 Goodman-Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica. Novena Edición, Editorial Mc Graw Hill, México 1996.

- 8 Hitner Henry, Nagle Barbara Introducción a la Farmacología. Quinta Edición, México, 2007.
- 9 Hernández Sampieri, Roberto, Fernández Collado Carlos Metodología de la Investigación. Segunda Edición, México, Editorial McGraw Hill, 1998
- 10 Fattorusso V, Ritter O Vademecum Clínico del Diagnóstico al Tratamiento. Novena Edición, Buenos Aires, Argentina, Editorial El Ateneo, 2001.

BOLETÍN.

Como prevenir el riesgo gastrointestinal de los AINES Boletín AIS-COIME, Managua Nicaragua, Noviembre 2008, Coordinación Interinstitucional de Medicamentos Esenciales boletín numero 38, página 4.

WEBGRAFÍA.

1. www.asofarma.com.gt/farmaco1.html. Anónimo, Sin Título.
2. www.medilineplus.com. Anónimo, Sin Título.
3. [www.unsm.edu/bib/virtual/libros/medicina/cirugia tomo1](http://www.unsm.edu/bib/virtual/libros/medicina/cirugia_tomo1). Anónimo, Sin Título.
4. www.wikipedia.com. Anónimo, Sin Título.
5. www.fisterra.com/guias2/alergmedic.asp#es. Anónimo, Sin Título.
6. www.digestive.niddk.nih.gov/espanish/pubs/yrdd/index.htm. Anónimo, Sin Título.
7. www.cun.es/digestivo/hemorragia-digestiva. Anónimo, Sin Título.
8. www.monografias.com.mht. Anónimo, Sin Título.

ANEXOS.

Tabla ANEXO 1.

Aspectos Generales sobre la relación entre las variables en estudio como: Edad, Hombre/Mujer, Fármaco, Tiempo y Dosis de Consumo de AINES.

Edad (años)	Hombre/Mujer	AINES	Tiempo de consumo de AINES.
71	Mujer.	Diclofenac 100mg, Ibuprofeno 400mg.	Diclofenac 2 veces por semana una vez al día. Ibuprofeno 2 meses continuos cada 12 horas.
29	Hombre.	Diclofenac 100mg.	4 meses de ingesta diaria dos veces al día.
84	Hombre.	Ibuprofeno 400mg, Diclofenac 100mg.	Ibuprofeno 3 meses 1 vez al día. Diclofenac 3 meses cada 12 horas. simultáneamente

Tabla ANEXO 2.

Relación Edad, Hombre/Mujer, Fármaco.

Edad (años)	Hombre/Mujer	Fármaco
71	Mujer.	Diclofenac Ibuprofeno
29	Hombre.	Diclofenac
84	Hombre.	Ibuprofeno Diclofenac

Tabla ANEXO 3.

Relación edad, Fármaco y Tiempo de Tratamiento.

Edad (años)	Fármaco	Tiempo de Tratamiento.
71	Diclofenac Ibuprofeno	Dos meses continuos
29	Diclofenac	Cuatro meses de ingesta diaria
84	Diclofenac Ibuprofeno	Tres meses de ingesta continua.

Tabla ANEXO 4.

Comparación del Diclofenac e Ibuprofeno y dosis de tratamiento

Edad (años)	Fármaco	Dosis
71	Diclofenac	200 mg a la semana
	Ibuprofeno	800 mg al día
29	Diclofenac	200 mg al día
84	Diclofenac	200 mg al día
	Ibuprofeno	400 mg al día

ENTREVISTAS ESTRUCTURADAS AL PACIENTE.

Edad

Hombre o Mujer

Utiliza medicamentos.

Qué tipo de medicamento.

Nombre del fármaco.

Dosis.

Tiempo de Tratamiento.

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Edad

Antecedentes personales.

Fármacos.

Diagnóstico de ingreso.