

T
999

 XOCHIMILCO SERVICIOS DE INFORMACION
ARCHIVO HISTORICO

80228

UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

LINEA DE INVESTIGACIÓN:

ATENCIÓN Y SERVICIOS FARMACÉUTICOS

**“REACCIONES ADVERSAS POTENCIALES ASOCIADAS A LA
PRESCRIPCIÓN DE ANALGÉSICOS EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS”**

COMUNICACIÓN IDÓNEA DE RESULTADOS PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS QUE PRESENTA:

QFI. ARELI CERÓN SÁNCHEZ

COMITÉ TUTORAL:

TUTOR: M. C. EVERARDO VÁZQUEZ MARTÍNEZ

ASESORA: DRA. MARINA ALTAGRACIA MARTÍNEZ

ASESORA: DRA. MARÍA DEL ROSARIO CÁRDENAS ELIZALDE

MÉXICO, D.F.

SEPTIEMBRE, 2010

"REACCIONES ADVERSAS POTENCIALES ASOCIADAS A LA PRESCRIPCIÓN
DE ANALGÉSICOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS"

Vo.Bo. del Comité Tutorial

Tutor: M.C. Everardo Vázquez Martínez

Everardo Vázquez M.

Asesora: Dra. Marina Altagracia Martínez

Marina Altagracia

Asesora: Dra. María del Rosario Cárdenas Elizalde

Rci



QFI. Areli Cerón Sánchez

Matricula 207280394

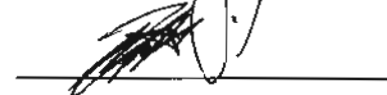
"REACCIONES ADVERSAS POTENCIALES ASOCIADAS A LA PRESCRIPCIÓN
DE ANALGÉSICOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS"

Vo.Bo. del Jurado del Examen de Grado

Presidenta: Dra. Helgi Helene Gisela Jung Cook



Vocal: M. en C. Edilberto Pérez Montoya



Secretaria: Dra. María del Rosario Cárdenas Elizalde



QFI. Areli Cerón Sánchez

Matricula 207280394

RESUMEN

Esta investigación fue de tipo retrospectiva, observacional, descriptiva y transversal, la cual incluyó la evaluación de 125 expedientes de pacientes hospitalizados durante el periodo comprendido entre mayo, junio y julio de 2008, en la especialidad de ortopedia del servicio de cirugía en el Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" del Distrito Federal, este hospital pertenece al ISSSTE. El objetivo principal fue identificar el tipo de RAMs potenciales asociadas a la prescripción de analgésicos, de los grupos terapéuticos AINEs y opioides prescritos para el manejo del dolor postoperatorio, en los pacientes hospitalizados.

La media aritmética de edad de los pacientes evaluados fue de 56.85 años (18 a 96 años), el género femenino (59.2 %) y el grupo etario geriátrico (más de 60 años) fueron los grupos predominantes. En total se prescribieron 542 medicamentos a los 125 pacientes evaluados de los cuales 218 medicamentos correspondieron al grupo terapéutico de analgésicos y el resto a otros grupos terapéuticos. Los tres medicamentos analgésicos más prescritos fueron el ketorolaco (44.00 %), el clonixinato de lisina (23.85 %) y el metamizol (10.55 %), pertenecientes al grupo de los AINEs. La media aritmética de medicamentos prescritos por paciente fue de 4.37 (1 a 10 medicamentos).

Las RAMs potenciales más comunes fueron asociadas principalmente a información incompleta en el expediente; a prescripciones incompletas; a prescripciones incongruentes (respecto al CBM y CM, a la dosis, a la vía de administración, al intervalo de administración o a la velocidad de administración); interacciones potenciales fármaco-fármaco y contraindicaciones en el supuesto de que algunos pacientes requerían ajuste de dosis. La sumatoria de la presencia de alguna de las RAMs potenciales (antes citadas) por paciente, se expresó como el Índice de RAM en base al cual la mayoría de las RAMs se clasificaron como leves y asociadas en su mayoría a las prescripciones del grupo AINEs y en menor frecuencia a las prescripciones del grupo opioides. Tomando como referencia las RAMs reportadas en la literatura para este grupo de medicamentos estas se relacionaron al sistema gastrointestinal y del tipo úlcera péptica.

AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

- *A la UAM, por ser una casa abierta al tiempo, para todos aquellos estudiantes que desean adquirir conocimientos. Por sus excelentes catedráticos y programas de postgrado.*
 - *A CONACYT, por su apoyo económico sin el cual no hubiese sido posible el desarrollo de esta investigación.*
 - *Al programa de postgrado de la “Maestría en Ciencias Farmacéuticas”, por el interés inminente de graduar alumnos profesionistas, por su comprensión y apoyo.*
 - *Al Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”, por permitirnos llevar a cabo la investigación en sus instalaciones.*
-

AGRADECIMIENTOS PERSONALES

- **A Dios**, por existir en algún lugar del universo.
 - **A mi familia**, especialmente a mi padre, por haber forjado mi carácter y decisión a la vida, porque creo firmemente que es mi ángel guardián y me acompaña en cada paso. A mi madre por su inmenso amor hacia nosotros y a mis hermanos porque no pudieron ser otros.
 - **A mis amigos**, especialmente a la mejor amiga "Verito" por acompañarme siempre, porque aunque la vida suele ser injusta y ya no está conmigo, se que también es mi ángel guardián.
 - **A mis profesores**, especialmente a mi comité tutorial, al jurado del examen, a la coordinación de postgrado y al Dr. Serrano por su tiempo, comprensión y compromiso.
-

INDICE

	Lista de figuras.....	III
	Lista de tablas.....	IV
	Lista de abreviaturas.....	V
1.0	INTRODUCCION.....	1
2.0	ANTECEDENTES.....	2
3.0	MARCO TEÓRICO.....	4
3.1	Farmacoepidemiología.....	4
3.2	Farmacovigilancia.....	4
3.2.1	Metodología empleada en los estudios de farmacovigilancia.....	5
3.2.1.1	Programas de notificación voluntaria.....	5
3.2.1.2	Vigilancia intensiva o activa.....	6
3.2.1.3	Estudios epidemiológicos.....	7
3.2.2	Farmacovigilancia hospitalaria.....	8
3.3	Reacciones adversas a medicamentos (RAMs).....	9
3.3.1	Aspectos generales.....	9
3.3.2	Clasificación de las RAMs.....	13
3.3.3	Factores asociados a la aparición de RAMs.....	19
3.4	Manejo del dolor.....	22
3.4.1	RAMs asociadas a analgésicos.....	22
3.5	Clasificación de analgésicos para manejo de dolor postoperatorio...	23
3.5.1	Analgésicos opioides.....	23
3.5.1.1	Aspectos generales.....	23
3.5.1.2	RAMs comunes a analgésicos opioides.....	25
3.5.1.3	Clasificación de analgésicos opioides.....	26
3.5.2	Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).....	31
3.5.2.1	Aspectos generales.....	31
3.5.2.2	RAMs comunes a analgésicos AINEs.....	36
3.5.2.3	Clasificación de analgésicos opioides.....	39
4.0	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	45
5.0	HIPÓTESIS.....	46
6.0	OBJETIVOS.....	47
6.1	Objetivo general.....	47
6.2	Objetivos específicos.....	47
7.0	MATERIALES Y MÉTODOS.....	48
7.1	Ámbito del estudio.....	48
7.1.1	Datos demográficos y socio-económicos del ámbito del estudio....	48
7.1.2	Características socioeconómicas de los pacientes.....	49
7.2	Diseño de la investigación.....	49
7.2.1	Tipo de estudio.....	49
7.2.2	Tipo de población.....	49
7.2.2.1	Definición de la población.....	49

7.3	Criterios de selección de la población.....	50
7.3.1	Criterios de inclusión.....	50
7.3.2	Criterios de exclusión.....	50
7.3.3	Criterios de eliminación.....	50
7.4	Métodos y técnicas de investigación.....	51
7.4.1	Método de recolección de datos.....	51
7.4.2	Tamaño de la muestra.....	51
7.4.3	Procesamiento de la información.....	51
7.4.3.1	Análisis de la información de la farmacoterapia.....	53
7.4.3.2	Análisis de interacciones potenciales fármaco – fármaco.....	53
7.4.3.3	Análisis de contraindicaciones.....	54
7.4.7	Variables del estudio.....	56
7.4.7.1	Variables cuantitativas.....	56
7.4.7.2	Variable cualitativas.....	56
7.5	Análisis estadístico.....	56
7.6	Fuentes de obtención de información.....	57
7.6.1	Fuentes primarias.....	57
7.6.2	Fuentes secundarias.....	57
8.0	RESULTADOS	58
9.0	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	77
10	CONCLUSIONES.....	86
11	LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	87
12	RECOMENDACIONES.....	88
13	REFERENCIAS.....	89
14	ANEXOS.....	97

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 Biosíntesis de eicosanoides a partir de ácido araquidónico.
- Figura 2 Histograma de distribución normal de la muestra respecto a la edad.
- Figura 3 Frecuencia de pacientes clasificados por grupo de edad.
- Figura 4 Frecuencia de pacientes evaluados por género.
- Figura 5 Frecuencia de medicamentos prescritos.
- Figura 6 Porcentaje de prescripciones con información completa e incompleta asociadas a analgésicos.
- Figura 7 Porcentaje de prescripciones congruentes e incongruentes asociadas a analgésicos.
- Figura 8 Interacciones potenciales asociadas a la prescripción de analgésicos
- Figura 9 Prescripciones asociadas a polifarmacia.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1	Clasificación de AINES, otros agentes antipiréticos y analgésicos basada en su estructura química.
Tabla 2	Eventos adversos más comunes asociados a la terapia con AINEs.
Tabla 3	Frecuencia de expedientes evaluados por género y grupo de edad.
Tabla 4	Frecuencia de diagnóstico de ingreso de los pacientes en base a la CIE por grupo de edad y género.
Tabla 5	Clasificación de medicamentos prescritos en base al código ATC.
Tabla 6	Frecuencia de prescripciones asociadas a analgésicos.
Tabla 7	Clasificación de medicamentos analgésicos prescritos en base al Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos (CBM y CM).
Tabla 8	Número de interacciones potenciales asociadas a analgésicos por grupo de edad y género.
Tabla 9	Clasificación de interacciones potenciales asociadas a analgésicos.
Tabla 10	Clasificación de interacciones potenciales asociadas a analgésicos.
Tabla 11	RAMs potenciales asociadas a analgésicos.
Tabla 12	Tipos de RAMs potenciales asociadas a los analgésicos del grupo AINEs de mayor prescripción.

LISTA DE ABREVIATURAS

AINES	Analgésicos Antitinflamatorios no Esteroideos
AR	Artritis Reumatoide
ATC	Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química de la OMS.
CCAPADESI	Coordinación de capacitación, desarrollo e investigación
CIE	Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades
Clcr	Depuración de Creatinina
CMB y CM	Cuadro Básico de Medicamentos y Catálogo de Medicamentos
COX	Ciclooxigenasa
Crp	Creatinina Plasmática
CV	Coefficiente de Variación
CYP450	Citocromo P450
DM	Diabetes Mellitus
ECA	Enzima Convertidora de Angiotensina
EUA	Estados Unidos de América
FDA	Food and Drug Administration
FE	Farmacoepidemiología
FV	Farmacovigilancia
GI	Tracto Gastrointestinal
HAS	Hipertensión Arterial
IRAM	Índice de RAM
ISRS	Inhibidores de la Recaptura de Serotonina
ISSSTE	Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.
IV	Intravenoso
LT	Leucotrienos
MAO	Enzima Monoamino Oxidasa
NO	Oxido Nítrico
NOM	Norma Oficial Mexicana
OA	Osteoartritis
OMS	Organización Mundial de la Salud
PG	Prostaglandinas
RAMs	Reacciones Adversas a Medicamentos
SNC	Sistema Nervioso Central

1.0 INTRODUCCIÓN

El uso de todo medicamento implica un inevitable y a veces impredecible daño potencial y en ocasiones algunos pacientes presentan una sensibilidad particular a estos. Sumado al hecho de la práctica común de prescribir varios medicamentos concomitantemente a un paciente existe el riesgo potencial de presentar interacciones medicamentosas no deseadas. Por ello, dado el vasto arsenal de medicamentos existentes en el mercado, la elección del o de los más apropiados y seguros para cada paciente implica una considerable habilidad y análisis riesgo beneficio por el médico que los prescribe. ⁽¹⁾

En este contexto, también se sabe que los medicamentos modernos han cambiado la forma de tratar y combatir las enfermedades, sin embargo, pese a todas las ventajas que ofrecen, cada vez hay más evidencias de que las Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAMs) son una causa frecuente, aunque a menudo prevenible, de enfermedad, discapacidad o incluso muerte, hasta el punto que en algunos países figuran entre las 10 causas principales de mortalidad. ⁽¹⁾

Algunas RAMs clasificadas como serias, comúnmente emergen después de que un medicamento ha sido aprobado, comercializado y está en uso en una población mayor. ⁽²⁾ Esto puede ser resultado de los estudios clínicos realizados previos a su comercialización, ya que en muchos casos estos son controlados, involucran un número reducido de pacientes, pueden ser de corta duración y en ocasiones evalúan poblaciones de pacientes restringidas. ⁽³⁾

Por ello es necesario que después de la comercialización se continúe monitoreando el uso de los medicamentos en población abierta lo que se conoce como estudios de fase IV o de farmacovigilancia (FV). ⁽¹⁾

2.0 ANTECEDENTES

Fattinger y colaboradores reportaron en el año 2000, un estudio en el que monitorearon un total de 4331 pacientes hospitalizados de enero de 1996 hasta diciembre de 2008, en 2 hospitales de Suiza (University Hospital Zurich y Hospital St Gallen), donde exploraron la exposición a medicamentos, la frecuencia de RAMs, tipos de RAMs, factores de riesgo predisponentes a RAMs y la contribución de las RAMs en el aumento de la estancia de los pacientes en el hospital. ⁽⁴⁾

Reportaron dentro de los 20 medicamentos más prescritos a tres analgésicos, uno de ellos el paracetamol el cual fue el medicamento más prescrito (47.0 %) de los veinte medicamentos, el hallazgo no fue sorprendente ya que este medicamento es generalmente recomendado como primera línea para el manejo del dolor, el segundo analgésico reportado fue al ácido acetilsalicílico prescrito al 32.0 % de los pacientes y el tercero fue el tramadol en un 17.0 %, en comparación con los primeros dos analgésicos antes citados que pertenecen al grupo de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), la baja prescripción de este último medicamento que pertenece al grupo de los opioides fue inesperada (se esperaba una mayor prescripción) considerando que este medicamento se recomienda como segunda línea para el manejo del dolor. ⁽⁴⁾

Las RAMs clínicamente relevantes fueron documentadas en un 11 % de las hospitalizaciones, donde la incidencia de estas asociadas al grupo de AINEs fue del 1.8 % y al grupo de opioides del 1.2 %, 131 de estas RAMs fueron relacionadas al tracto gastrointestinal y 3 de estas particularmente asociadas al grupo de los AINEs. La incidencia de RAMs posiblemente relacionadas a muerte se estimaron en un 1.4 %. ⁽⁴⁾

Los autores concluyeron que se requieren estudios futuros para detectar nuevas RAMs potenciales por análisis de eventos caracterizándolos como posiblemente no relacionados al medicamento y enfermedad. ⁽⁴⁾

Tavassoli y colaboradores reportaron en 2007, un estudio donde evaluaron la detección e incidencia de agranulocitosis inducida por medicamentos en 2 hospitales universitarios de España y Francia (de mayo de 2004 a abril de 2005) usando datos de laboratorio hematológicos. La evaluación de la causalidad entre la ingesta del medicamento y la enfermedad fue evaluada de acuerdo al método de causalidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (incluyendo las categorías “cierta”, “probable”, “posible”, “improbable”, “no clasificada” e “inclasificable”). Reportaron dos casos de agranulocitosis asociadas a analgésicos del grupo AINEs específicamente a ibuprofeno y dipirona clasificadas como probables. La evaluación a través de los registros de datos de laboratorio es un método alternativo usado en farmacovigilancia para detectar algunas RAMs específicas.⁽⁵⁾

La constante aparición de nuevos medicamentos en el mercado justifica la necesidad de implementar un programa de FV que monitoree el uso de estos en población abierta, ya que algunos medicamentos se prescriben y usan indiscriminadamente. Un programa de FV, junto con un programa de capacitación dirigida a los profesionales de la salud involucrados en el proceso de suministro de los medicamentos, puede incrementar nuestro conocimiento sobre el manejo de los medicamentos y conducir a prescripciones más adecuadas.⁽⁶⁾

En la presente investigación se hizo un análisis de las prescripciones asociadas a analgésicos, específicamente a los grupos AINEs y opioides en pacientes hospitalizados sometidos a una cirugía en la especialidad de ortopedia del servicio de cirugía, con la finalidad de determinar la frecuencia de RAMs potenciales asociadas a estos medicamentos prescritos para el manejo del dolor postoperatorio.

A continuación se presenta el marco teórico que incluye una breve descripción de la farmaepidemiología, la farmacovigilancia, RAMs asociadas a analgésicos, medicamentos para el manejo del dolor (clasificación, farmacocinética y farmacodinamia) principalmente.

3.0 MARCO TEÓRICO

3.1 Farmacepidemiología

La administración de los medicamentos no siempre implica conseguir resultados positivos en el estado de salud del paciente, en ocasiones la farmacoterapia falla, esto sucede cuando conlleva a eventos no deseados, estos eventos tienen un costo adicional en la salud del paciente y un costo en recursos públicos y sociales, lo que los convierte en un grave problema de salud pública. ⁽⁷⁾

La farmacoepidemiología (FE) es una disciplina que empleando múltiples ciencias, trata de evaluar los eventos no deseados asociados a los medicamentos, los beneficios sobre la salud y la calidad de vida de los usuarios. La FE es definida por la OMS como: La aplicación de los conocimientos, métodos y razonamiento epidemiológico al estudio de los efectos de los medicamentos en poblaciones humanas; describe, explica y predice el efecto y uso de las diversas modalidades de los tratamientos farmacológicos en un tiempo, espacio y población definidos. ⁽³⁾

La FE tiene dos grandes áreas de estudio que son:

1. Los estudios de FV
2. Los estudios del uso y prescripción de medicamentos.

Los datos generados por este tipo de estudios pueden contribuir a mejorar la prescripción y la selección de medicamentos en el proceso de suministro de los mismos. Además promueven la práctica de un uso racional de medicamentos, ya que proporcionan información no disponible a partir de los estudios clínicos y datos sobre patrones del uso de medicamentos a largo plazo. ⁽³⁾

3.2 Farmacovigilancia

La OMS define FV como la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información de nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los

pacientes. ⁽¹⁾ La FV utiliza distintas metodologías para cumplir sus objetivos como a continuación se enlistan.

3.2.1 Metodología empleada en los estudios de farmacovigilancia

3.2.1.1 Programas de notificación voluntaria:

Están basados en la notificación de RAMs, por los profesionales de la salud, en el ámbito hospitalario y extrahospitalario y se clasifican en: ⁽³⁾

1. **Reportes espontáneos:** Son comunicados no solicitados que proporcionan los profesionales de la salud, consumidores, compañía farmacéutica, autoridad sanitaria u otra organización, a través de los cuales describen una o más sospechas de RAMs en un paciente que está consumiendo uno o más medicamentos y que no derivan de ningún estudio o alguna base de datos. Los reportes espontáneos juegan un papel importante en la identificación de señales de seguridad de un medicamento que es comercializado. En algunos casos la compañía farmacéutica puede alertar sobre posibles eventos adversos poco comunes que no fueron detectados en los estudios clínicos previos. Estos reportes también pueden proveer información sobre los grupos de riesgo, factores de riesgo y características clínicas de RAMs serias. Sin embargo los datos de reportes espontáneos generalmente son incompletos. ⁽⁸⁾
2. **Series de casos:** Los reportes de series de casos pueden evidenciar la asociación entre un medicamento y un evento adverso, pero generalmente son usados para generar hipótesis que puedan evaluar la asociación entre la exposición del medicamento y el resultado en salud. ⁽⁸⁾
3. **Reportes estimulados:** Se usan varios métodos para facilitar el reporte, por profesionales de la salud en situaciones específicas (como en pacientes hospitalizados), de nuevos productos por periodos de tiempo limitados. Durante la primera fase de comercialización las compañías farmacéuticas pueden solicitar a los profesionales de la salud la información de seguridad detectada en sus pacientes sobre los nuevos productos o bien notificar a

los profesionales de salud sobre nueva información de seguridad disponible, para fomentar las prescripciones adecuadas a los pacientes. ⁽⁸⁾

3.2.1.2 Vigilancia intensiva o activa:

Son programas basados en la recolección de datos, sistemática y detallada de todos los eventos que puedan asociarse como inducidos por los medicamentos, en grupos definidos de la población, pueden ser centrados en el medicamento o en el paciente. ⁽³⁾ Este programa de vigilancia activa busca investigar el número de eventos adversos vía un proceso continuo pre-organizado. Un ejemplo de esta es el seguimiento de pacientes tratados con un medicamento en particular a través de un programa de manejo de riesgos, estos se clasifican en: ⁽⁸⁾

1. **Eventos centinela:** La vigilancia activa permite obtener información específica de los pacientes, además de información del uso de un medicamento así como el abuso de este que puede llevar a presentar eventos centinela. Este tipo de vigilancia es más fácil aplicarla en hospitales y en casa con pacientes monitoreados por enfermeras. ⁽⁸⁾
2. **Monitoreo de eventos farmacológicos:** Es un método de FV activa, donde los pacientes pueden ser rastreados por los datos de su prescripción electrónica. De esta manera los médicos pueden tener a su alcance la historia clínica del paciente. ⁽⁸⁾
3. **Registros:** Un registro es una lista de pacientes que presentan una misma característica, esta puede ser: una enfermedad (se cuenta con el registro de la enfermedad) o exposición específica (registro del medicamento al que se expuso). Estos registros pueden ser usados para hacer estudios control. ⁽⁸⁾

3.2.1.3 Estudios del uso y prescripción de medicamentos (Estudios epidemiológicos):

Este tipo de estudios ayudan a establecer o confirmar la asociación entre la administración de un medicamento y la aparición de una determinada enfermedad o evento no deseado, e incluye la siguiente clasificación: ⁽³⁾

-
1. **Estudios observacionales comparativos:** Los métodos epidemiológicos son un componente clave en la evaluación de eventos adversos. Los diseños de estudios observacionales son usados en validación de reportes de señales espontáneos de una serie de casos. Se usan estudios cruzados, casos y controles, de cohorte (retrospectivos y prospectivos). ⁽⁸⁾
 2. **Investigaciones clínicas blanco:** Se pueden hacer estudios para evaluar el mecanismo de acción del medicamento el cual se asocia a la RAM. En algunas ocasiones los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos pueden conducirse para determinar a qué dosis en particular se incrementa el riesgo de presentar el evento adverso en los pacientes. También pueden hacerse pruebas genéticas para identificar los grupos más susceptibles a presentar el evento adverso. Además basados en la actividad del fármaco y su uso, en general pueden conducirse estudios para evaluar las interacciones fármaco-fármaco y fármaco-alimento. ⁽⁸⁾
 3. **Estudios descriptivos:** Este tipo de estudios son un importante componente en FV, son fundamentalmente usados para obtener antecedentes de los eventos adversos y (o) establecer la prevalencia de uso de los fármacos en poblaciones específicas. ⁽⁸⁾
 4. **Historia de la enfermedad natural:** Incluye evaluar las características de la enfermedad de los pacientes y la distribución de enfermedades en poblaciones en particular, también estima la incidencia y prevalencia de eventos potenciales de interés relacionados a medicamentos, estos incluyen una descripción de los patrones de tratamiento y eventos adversos. ⁽⁸⁾
 5. **Estudio de utilización de medicamentos:** Describen como un medicamento es comercializado, prescrito y usado en la población y como estos factores influyen en los resultados clínicos, sociales y económicos. Proveen datos de poblaciones específicas tales como, pacientes geriátricos y pediátricos o pacientes con daño renal y hepático, frecuentemente son estratificados por grupo de edad, género, medicación concomitante y otras características. Estos estudios son usados para describir el monitoreo de agencias regulatorias y atención médica en el uso de medicamentos,

también para estimar los costos clínicos, sociales y económicos por el uso de estos. Estos estudios permiten evidenciar cuando un medicamento es prescrito inadecuadamente. ⁽⁸⁾

La FV sigue siendo una disciplina científica y clínica mundial muy dinámica, por lo cual resulta imprescindible para afrontar los problemas que pueda plantear un arsenal de medicamentos que no deja de crecer en variedad. Por ello es tan necesario que, en cuanto surjan sospechas de eventos adversos o toxicidad relacionados a un medicamento (particularmente si aún no están descritos), se notifique y analice el episodio y se comuniquen adecuadamente su importancia a los profesionales de la salud. ⁽⁹⁾

Como se mencionó anteriormente el monitoreo de eventos adversos, sospechas de RAMs y RAMs puede llevarse a cabo en pacientes hospitalizados, lo cual permite un mejor control de estos, esta actividad es conocida como farmacovigilancia hospitalaria.

3.2.2 Farmacovigilancia hospitalaria

Los primeros estudios de monitorización hospitalaria de detección de RAMs datan de los años sesenta, y Hurwitz y colaboradores fueron de los pioneros. En los estudios de Hurwitz, las cifras de los ingresos hospitalarios por RAM fueron del 2.9 % y en el caso de los individuos ingresados ascienden al 9.3 %. En 1966 se inició un programa piloto de seguimiento y detección de RAMs en pacientes hospitalizados, llamado el Boston "*Collaborative Drug Surveillance Program*". Fue un programa de monitorización intensiva de RAMs en el ámbito hospitalario iniciado en Estados Unidos de América (EUA), que posteriormente fue exportado a numerosos países. De esta manera se incrementó el conocimiento sobre los eventos adversos de los medicamentos y, como consecuencia, aparecieron numerosas publicaciones de gran interés. ⁽¹¹⁾

Las poblaciones de pacientes que presentan RAMs pueden clasificarse en 2 tipos; aquellos pacientes que son hospitalizados a causa de una RAM y aquellos que

estando hospitalizados experimentan una RAM. Las RAMs serias y fatales son las que representan el mayor impacto en la terapia farmacológica. ⁽¹²⁾

3.3 Reacciones adversas a medicamentos (RAMs)

3.3.1 Aspectos generales

Las RAMs no constituyen un problema nuevo para la medicina, es más, son tan antiguas como ella misma. ⁽¹¹⁾ El problema de las RAMs no es reciente, aunque actualmente está adquiriendo nuevas dimensiones. Las razones son variadas, los medicamentos son capaces de modificar de forma significativa diversos procesos fisiológicos y como consecuencia su empleo está asociado al desarrollo de RAMs. Además cada vez van apareciendo medicamentos muy diversos y de más difícil manejo; algunos de ellos con índices terapéuticos muy estrechos, es decir, con una dosis eficaz muy próxima a la tóxica. ⁽¹²⁾

Hoy en día, hay más pruebas de que las RAMs son una causa frecuente aunque a menudo prevenible de admisiones hospitalarias, Dormann y colaboradores reportaron que del 2.4 al 11.3% de admisiones son debidas a RAMs, ⁽¹³⁾ Fattinger y colaboradores, reportaron que del 3-5 % de las hospitalizaciones son relacionadas a RAMs y la duración de estancia en el hospital de pacientes que presentaron RAMs aumenta de 5 hasta 17 días. ⁽⁴⁾

Además la incidencia de admisiones por RAMs puede incrementar con la edad. ⁽¹⁴⁾ Adicionalmente, de todas las hospitalizaciones los pacientes experimentan RAMs clasificadas como serias del 5-8%. ⁽⁴⁾ Asimismo se reporta discapacidad o incluso muerte debidas a éstas, hasta el punto de que en algunos países figuran entre las 10 principales causas de mortalidad. ^(15, 16)

Dormann y colaboradores reportaron que durante el monitoreo de FV intensiva en pacientes hospitalizados se observaron 305 RAMs en 181 pacientes de un total de 844 pacientes. De las cuales 109 RAMs fueron consideradas como posibles, 175 probables y 19 definitivas según el algoritmo de naranjo. Todas las RAMs fueron

de relevancia clínica donde 137 fueron consideradas como moderadas y 10 como severas. Del total se encontraron 65 diferentes tipos de las 305 RAMs. ⁽¹³⁾

Brennan y colaboradores encontraron que un evento adverso ocurre en 16.6% de admisiones, resultando en alguna discapacidad permanente en 13.7% de los pacientes admitidos y muerte en un 4.9%, el 51% de los eventos adversos fueron considerados como prevenibles. ⁽¹⁷⁾

Según la OMS en su definición, posteriormente modificada por Karch y Lasagna en 1977, se considera una RAM a “cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función biológica”. ^(1, 25)

La definición de la OMS de RAMs excluye fallas terapéuticas intencionales y (o) accidentales (sobredosis) y abuso de medicamentos. Tampoco incluye eventos adversos, errores en la administración o no adherencia terapéutica (tomar más o menor cantidad del medicamento prescrito), usando esta definición conservativa evitamos sobreestimar la incidencia de RAMs. Elegir la definición de la OMS implica que se estimarán los daños que ocurren cuando se prescribieron y administraron correctamente los medicamentos. ⁽¹⁰⁾

Algunos autores recientemente prefieren usar el término “evento adverso” el cual es definido como un daño resultado de la administración del medicamento. En contraste con la definición de RAM de la OMS un evento adverso puede incluir un error de administración. ⁽¹⁰⁾

Evidentemente pueden emplearse otras definiciones de RAM, y existen otros problemas relacionados con los medicamentos que son importantes (como son incumplimiento, automedicación, prescripción incongruente, etc.). ⁽¹¹⁾ En la literatura existen ciertas incongruencias con la terminología empleada. Con respecto a este último punto, pueden considerarse válidas las siguientes definiciones:

1. **Reacción adversa inesperada:** Reacción adversa cuya naturaleza o severidad no está descrita en la literatura científica, ni en la información

contenida en la etiqueta o en la información para prescribir, ni en la documentación presentada para su registro además que no es posible inferirla de su actividad farmacológica. ⁽¹⁸⁾

2. **Evento adverso o experiencia adversa:** A cualquier ocurrencia médica no deseada que surge durante el tratamiento con un producto farmacéutico pero el cual no necesariamente tiene una relación causal con el tratamiento. ⁽¹⁸⁾
3. **Efecto secundario:** Efecto que se produce por la acción primaria del fármaco; por ejemplo, el uso de antibióticos de amplio espectro destruye la flora intestinal normal y se puede producir por infección oportunista. ⁽¹¹⁾
4. **Efecto colateral:** Efecto que se produce debido a que forma parte de la acción farmacológica del medicamento y suele manifestarse en otro órgano o sistema; ejemplo sequedad de la boca que se produce por antidepresivos tricíclicos. ⁽¹¹⁾
5. **Toxicidad:** Efecto debido a la acción directa del fármaco que, en dosis elevadas, puede producir daño celular, como ocurre con sobredosis de paracetamol en insuficiencia hepática. Todos los fármacos en términos prácticos son tóxicos en sobredosis, aunque en las dosis consideradas habituales pueden ser también tóxicos en un paciente que padece una enfermedad hepática o renal. ⁽¹¹⁾
6. **Reacción alérgica:** El fármaco o sus metabolitos adquieren carácter antigénico y provocan así una reacción de naturaleza inmunológica. ⁽¹¹⁾
7. **Reacción idiosincrásica:** Reacción determinada por factores genéticos que se caracteriza por una respuesta anormal de ciertos individuos, por ejemplo individuos con déficit de colinesterasa, enzima que hidroliza la succinilcolina, en los que se produce un incremento de la acción paralizante de aquella. ⁽¹¹⁾
8. **Intolerancia:** Efecto que se produce como consecuencia de la distinta susceptibilidad que poseen los individuos a los fármacos ⁽¹¹⁾
9. **Problemas relacionados al medicamento (PRM):** Aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación. ⁽¹¹⁾

10.Resultados negativos asociados al medicamento (RNM): Resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso de medicamentos. ⁽¹¹⁾

11.Sospecha de RNM: La situación en la cual el paciente está en riesgo de sufrir un problema de salud asociado al uso de medicamentos, generalmente por la existencia de uno o más PRM. ⁽¹¹⁾

Las RAMs son difíciles de detectar, clasificar, valorar y a menudo se confunden ya sea con la evolución natural del padecimiento o bien con patologías que pueden estar relacionadas con otros agentes etiológicos e incluso con la aplicación de intervenciones diagnósticas. ⁽¹⁹⁾ Las 5 realidades según Evans y colaboradores, pueden explicar el porqué es difícil asociar una RAM al uso de un medicamento, como se enlistan a continuación: ⁽²⁰⁾

1. El mismo síndrome puede ser producido por una gran variedad de medicamentos y por causas no farmacológicas.
2. El mismo medicamento puede producir una variedad de eventos clínicos o síndromes.
3. La predominancia de un efecto adverso dado por un medicamento puede variar en el tipo de población (edad, indicación, localización geográfica).
4. En un paciente evaluado individualmente es generalmente imposible demostrar la causalidad del medicamento sospechoso.
5. La etiología, frecuencia y patología de varias enfermedades y desórdenes son aún inciertas.

3.3.2 Clasificación de las RAMs

Las formas en que los medicamentos se asocian a eventos adversos son muy variadas, razón por la cual resulta muy difícil realizar una clasificación que abarque todos los posibles mecanismos productores. Una buena aproximación es la realizada por Rawlins y Thompson en 1977, adoptada y modificada posteriormente por numerosos autores, que clasifican a las RAMs en 5 grandes grupos como se citan a continuación: ^(21, 22)

RAMs tipo “A” Aumentadas (*del inglés “augmented”*)

Estas son reacciones relacionadas a los efectos farmacológicos del medicamento, debidas a un efecto exagerado, pero en general esperado dentro del espectro de acciones del fármaco. Su intensidad suele relacionarse con la dosis administrada y pueden evitarse usando las dosis adecuadas para cada individuo. ⁽²¹⁾

Este tipo de RAMs pueden ser reproducibles, estudiarse experimentalmente y detectarse antes de la comercialización del medicamento. Sin embargo, pueden surgir después de la comercialización, esto puede suceder cuando:

1. El efecto se manifiesta en una minoría de usuarios.
2. Cuando no existe una relación estrecha con la dosis.
3. Cuando el efecto es trivial, incidental y es difícil de reproducir experimentalmente.
4. Cuando el mecanismo de acción no es claro.

Ejemplos típicos de estas RAMs son; la hipoglucemia secundaria al uso de medicamentos antidiabéticos, la somnolencia por las benzodiacepinas utilizadas como ansiolíticos y las hemorragias provocadas con los anticoagulantes. ⁽²¹⁾ Otro ejemplo es la tos causada por el captopril y otros inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA), que fue detectado después de la comercialización del medicamento. ⁽²²⁾

Además estas RAMs normalmente poseen una incidencia de alrededor del 80.0 % y una morbilidad elevada, mientras que su mortalidad es relativamente baja. Existe una relación entre el tiempo de exposición al medicamento y el efecto. ^(21, 22)

RAMs tipo “B” Bizarras *(del inglés “bizarre”)*

Estas con reacciones que no son previsibles a partir del conocimiento de las acciones farmacológicas del medicamento. No están relacionadas con la dosis administrada, son frecuentemente de tipo alérgicas y reacciones idiosincráticas. Aparecen en un bajo porcentaje en pacientes, pero cuando lo hacen se asocian con una alta mortalidad. La relación con el tiempo y baja frecuencia son razones para sospechar que son asociadas al medicamento. ^(21, 22)

Ejemplos de estas RAMs son las reacciones anafilácticas a la penicilina; también pueden deberse a una deficiencia metabólica como los cuadros de hemólisis que aparecen en personas con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, bajo tratamiento con medicamentos de carácter oxidante (como sulfamidas, primaquina, etc.); anemia hemolítica inducida por la metildopa y la hepatitis inducida por la isoniazida. ⁽²¹⁾

A esta clasificación inicial de Rawlins y Thompson se le adicionaron 2 grupos más:

RAMs tipo “C” Crónicas *(del inglés “chronic”)*

Estas reacciones son debidas a una prolongada exposición al medicamento, incluyendo cambios adaptativos (tolerancia a fármacos). ⁽²²⁾ Estas RAMs son serias y comunes y tienen efectos marcados en la salud pública. No existe relación con el tiempo en que se consume el medicamento, el número de pacientes afectados es substancial; entre ellas está la incidencia de cáncer de mama por uso de anticonceptivos orales, la nefropatía por analgésicos, así como la insuficiencia corticosuprarrenal de rebote al suspender los corticoides. ^(16, 21)

RAMs tipo “D” Retardadas *(del inglés “delayed”)*

Son reacciones que se pueden presentar diferidas en el tiempo, entre las que se incluyen la carcinogénesis y la teratogénesis. Eventos no deseados que se

manifiestan a muy largo plazo, aun cuando su desarrollo puede comenzar desde las primeras etapas de la terapia con el medicamento.⁽²¹⁾

Recientemente se ha sugerido adicionar otros dos grupos de RAMs, denominadas como RAMs tipo “E” Finales (del inglés “end”) y RAMs tipo “F” (fallas terapéuticas).⁽²¹⁾

RAMs tipo “E” (del inglés “end”)

Estas reacciones están asociadas al síndrome por retiro del medicamento, suceden como reaparición (“rebote”), usualmente magnificada, de una manifestación clínica que ya se había abolido o atenuado por el tratamiento; estas reacciones dependen del ajuste “fisiológico” del organismo a la administración del medicamento. Un ejemplo de este tipo de reacciones puede darse al tratar la insuficiencia adrenal con corticoesteroides: La retroalimentación negativa aumenta la supresión adrenal, por lo que el cese brusco de la terapia puede originar un cuadro clínico que puede ser mucho más grave que el original.⁽²¹⁾

En estas reacciones también incluyen ciertos casos de aparición de síntomas que no existían antes de iniciar la terapia farmacológica; como la presencia de “convulsiones de rebote” al cesar bruscamente el tratamiento de pacientes no-epilépticos con carbamazepina; en este caso, el tratamiento prolongado con este anticonvulsivante genera una retroalimentación que disminuye el umbral convulsivo normal del paciente.⁽²²⁾

Los sistemas de FV son generalmente efectivos para detectar RAMs tipo “A” y “B” pero son limitados para detectar las otras.⁽¹⁹⁾

En algunos pacientes la relación entre una RAM y el medicamento es incierta, sin embargo, en FV los casos reportados usualmente conciernen a una “*sospecha de RAM*” que se define como: Cualquier manifestación clínica no deseada que dé indicio o apariencia de tener una relación causal con uno o más medicamentos.^(18, 21)

Las sospechas de RAMs según la NOM-220-SSA1-2002, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia, se clasifican de acuerdo a la calidad de la información y a la valoración de la causalidad bajo las categorías probabilísticas siguientes: ⁽¹⁸⁾

1. **Cierta:** Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y no puede explicarse por la evolución natural del padecimiento, una patología concomitante o a la administración de otros medicamentos. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente evidente.
2. **Probable:** Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento y que difícilmente puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías simultáneas o a la administración de otros medicamentos. Al suspender la administración del medicamento (s) sospechoso (s) se obtiene una respuesta clínica razonable. No es necesario readministrar el medicamento.
3. **Posible:** Consiste en un evento (manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento, el cual también puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías simultáneas o a la administración de otros medicamentos. No se dispone de la información relacionada con la suspensión de la administración del medicamento sospechoso o bien ésta no es clara.
4. **Dudosa:** Consiste en un evento (manifestación clínica o una prueba de laboratorio anormal) que sigue una secuencia de tiempo desde la última administración del medicamento que hace la relación de causalidad improbable (pero no imposible), lo que podría explicarse de manera aceptable por ser parte de la evolución natural del padecimiento, o bien

debido a la presencia de patologías simultáneas o a la administración de otros medicamentos.

5. **Condicional/Inclasificable:** Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que no puede ser evaluado adecuadamente debido a que se requieren más datos o porque los datos adicionales aún están siendo analizados.
6. **No evaluable/Inclasificable:** Consiste en un reporte sugerente de una reacción adversa que no puede ser evaluado debido a que la información recabada es insuficiente o contradictoria. El reporte no puede ser completado o verificado.

En base al grado de información se clasifican en: ⁽¹⁸⁾

1. **Grado 0:** Cuando se desconoce la fecha en que se presentó la sospecha de reacción adversa o las fechas del tratamiento.
2. **Grado 1:** Cuando se especifican las fechas de inicio de la sospecha de reacción adversa y del tratamiento.
3. **Grado 2:** Cuando además de los datos del Grado 1, se reporta el medicamento involucrado, su indicación, posología y el desenlace.
4. **Grado 3:** Cuando además de los datos anteriores contiene aquellos relacionados con la reaparición de la manifestación clínica consecuente a la readministración del medicamento (readministración positiva).

Los eventos adversos, las sospechas de RAM y las RAMs asociadas a los medicamentos se clasifican de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica (severidad) en: ⁽¹⁸⁾

1. **Leves:** Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no requieren tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento.
2. **Moderadas:** Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del

paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa.

3. **Graves (serias):** Cualquier manifestación morbosa que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que:
 - a) Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente.
 - b) Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
 - c) Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.
 - d) Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
4. **Letales:** Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

Las RAMs son el resultado de una interacción entre el organismo, el medicamento y una serie de factores extrínsecos adicionales. Influyen tanto los factores propios, como los ambientales (alimentación, tabaco, hora de administración del medicamento) y los ligados al propio paciente (procesos farmacocinéticos, edad, estado patológico, etc.).⁽¹²⁾

Otra causa importante que explica el incremento de las RAMs es la automedicación, el gran número de medicamentos de venta libre y el riesgo de asociarlos con otros medicamentos sin el conocimiento necesario hace que sean utilizados de manera imprudente por el paciente y que sea una fuente importante de reacciones no deseadas.⁽¹²⁾

No es sencillo poder cuantificar la frecuencia de aparición de RAMs, lógicamente son la experiencia y el tiempo lo que permiten conocer todas las características de un medicamento, fundamentalmente lo relacionado con eventos adversos, RAMs o interacciones medicamentosas. Cada vez se retiran más medicamentos del mercado farmacéutico debido a la aparición o detección de eventos adversos, que en un principio pudieron pasar inadvertidos, sobre todo si su incidencia es relativamente baja entre la población que sigue un tratamiento determinado. Se estima que se requerirían aproximadamente 30,000 pacientes tratados con un medicamento para descubrir, con un poder estadístico de 0.95 una RAM cuya incidencia sea de 1/10,000. Así, es frecuente que algunas RAM se detecten sólo al

comercializar el medicamento, implicando la necesidad de Sistemas de Vigilancia postcomercialización (también llamados sistemas de farmacovigilancia).⁽¹²⁾

La FV permite que se tomen decisiones que hacen mantener en el mercado medicamentos con una relación riesgo-beneficio adecuada o bien suspender su uso cuando esto no sea posible.⁽²³⁾

3.3.3 Factores asociados a la aparición de RAMs

Los factores de riesgo más frecuentemente que predisponen a la aparición de RAMs son; el género, la polifarmacia, la edad, interacciones medicamentosas o enfermedades simultaneas.⁽⁴⁾ Algunos adultos mayores y en particular del género femenino son considerados factores de riesgo en las admisiones hospitalarias asociadas por RAMs.⁽¹⁴⁾

a) Género

El género es considerado un factor de riesgo para desarrollar RAMs, y en algunos casos estas son más prevalentes en mujeres que en hombres. Recientemente ha aumentado el conocimiento e interés de que el género juega un papel importante en la respuesta de las personas a los medicamentos⁽²⁴⁾

Algunas investigaciones indican que ciertos receptores endógenos están influenciados por hormonas esteroideas. Además de las diferencias en la estructura corporal de hombres y mujeres que pueden modificar la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos y ocasionar acumulación del medicamento en algunos tejidos. La distribución de los medicamentos depende de la composición corporal, donde un alto contenido de grasa puede modificar el volumen de distribución de fármacos lipofílicos y puede modificar el balance electrolítico durante el ciclo menstrual en las mujeres, lo que puede potencialmente alterar las concentraciones plasmáticas del fármaco.⁽²⁴⁾

Las diferencias en género pueden alterar la unión a proteínas, la concentración de fármaco libre y llevar a efectos tóxicos. Las mujeres generalmente reportan más eventos adversos que los hombres a analgésicos del grupo opioides tales, como

náusea y vómito, durante el periodo perioperatorio. Un estudio demostró que la depresión respiratoria causada por morfina es menor en las mujeres que en los hombres, lo cual explica el hecho de que las mujeres se recuperan más rápido que los hombres después de una cirugía. ⁽²⁴⁾

Así mismo se han encontrado diferencias significativas en el metabolismo del paracetamol con un aumento de la conjugación sulfato y una reducción de la conjugación de glucoronido en mujeres caucásicas comparadas con hombres. Otro estudio demostró que los hombres tienen un mayor efecto analgésico con ibuprofeno que las mujeres. La alta prevalencia de RAMs en mujeres puede deberse a que algunos medicamentos sólo se prueban en un género, en los estudios clínicos, principalmente en el masculino. ⁽²⁴⁾

Hay reportes de que la prevalencia del dolor crónico es mayor en mujeres que en hombres. Las mujeres frecuentemente experimentan simultáneamente múltiples experiencias de dolor, las hormonas reproductoras femeninas y los estrógenos juegan un importante papel en algunas condiciones de dolor, por ejemplo, en la migraña. Además las mujeres experimentan una mayor depresión que los hombres, y parece ser que la depresión es un factor de riesgo para ciertas condiciones de dolor. ⁽²⁶⁾

b) Polifarmacia

En ocasiones hay pacientes que presentan una sensibilidad particular e impredecible a determinados medicamentos. Además, cuando se prescriben varios medicamentos simultáneamente (polifarmacia) existe siempre el riesgo de que entre ellos se establezcan interacciones no deseadas. ⁽¹⁶⁾ La administración simultánea de diferentes medicamentos incrementa el riesgo de presentar RAMs. ⁽⁴⁾

c) Edad

La morbilidad por las RAM puede aumentar significativamente con la edad. No se conocen las dosis más adecuadas para los adultos mayores. En adultos mayores

es difícil detectar una RAM ya que frecuentemente se confunden con una manifestación fisiológica del envejecimiento. Debido a la frecuencia de polifarmacia en adultos mayores es más fácil que se presenten RAMs por interacciones farmacológicas. La población geriátrica presenta una RAM con una frecuencia de dos a siete veces mayor respecto a la población joven. ⁽²³⁾

d) Interacciones medicamentosas

Se denomina interacción farmacológica: a la modificación del efecto de una sustancia utilizada como medio de diagnóstico o terapéutico por la acción de otra, que a su vez puede ser medicamento, alimento e incluso, en un sentido amplio, agentes físicos como las radiaciones. ⁽²⁷⁾

Las interacciones de los medicamentos pueden ser farmacocinéticas (cuando la entrega del fármaco a su sitio de acción es alterada por un segundo fármaco) o farmacodinámicas (cuando la respuesta del fármaco en el blanco es modificada por un segundo fármaco). ⁽²⁷⁾

Las interacciones medicamentosas en algunos casos pueden ser benéficas, por ejemplo; cuando se produce un incremento del efecto terapéutico y una reducción de la toxicidad. También pueden ser no deseadas cuando favorecen la aparición de RAMs o conducen a la disminución o potenciación de los efectos de uno o de ambos fármacos. ⁽²⁷⁾

El reporte espontáneo de RAMs es una vía práctica para detectar RAMs poco frecuentes, o eventos que ocurren después del uso prolongado del medicamento, eventos adversos que son retardados en apariencia y algunas interacciones fármaco-fármaco. ⁽²⁷⁾

En el medio hospitalario es mucho más frecuente la polifarmacia que en el medio ambulatorio. Se estima que el paciente hospitalizado recibe como promedio ocho medicamentos de forma simultánea, por tanto, hay mayor probabilidad de aparición de interacciones medicamentosas con modificaciones clínicas relevantes. Los efectos de una interacción dependen de la dosis de los

medicamentos interactuantes y de la susceptibilidad individual del organismo, las posibilidades de que ocurra una interacción aumenta en relación con el número de medicamentos administrados al paciente. ⁽¹²⁾

3.4 Manejo del dolor

El dolor impacta substancialmente en la población más frecuentemente al incrementar la edad. ⁽²⁹⁾ La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (*del inglés International Association for the study of pain (IASP)*), lo define como; una experiencia sensorial y emocional no placentera asociada con daño tisular real o potencial, o descrito en términos de dicho daño. Los medicamentos analgésicos son el pilar para el manejo del dolor, dentro de los cuales se encuentran los opioides y los no-opioides, estos pueden administrarse con adyuvantes dependiendo de la severidad del dolor. ⁽²⁹⁾

La primera elección para el manejo del dolor según la escala de la OMS es administrar analgésicos del grupo de AINEs, seguido del grupo de opioides débiles y por último opioides fuertes. ⁽³⁰⁾

3.4.1 RAMs asociadas a analgésicos

La prescripción médica de AINEs en adultos mayores en México es 4 veces mayor a la reportada por EUA y Canadá y similar a la de España. ⁽³¹⁾ En un estudio realizado en un hospital público en adultos mayores mexicanos, se encontró que de 400 pacientes seleccionados 312 tenían prescritos AINEs de los cuales 188 pacientes tenían 1 AINE prescrito, 177 pacientes 2 AINEs y 7 pacientes 3 AINEs prescritos, indicados principalmente para analgesia y profilaxis cardiovascular, los medicamentos más prescritos fueron el ácido acetilsalicílico (45.0 %), naproxeno (23.0 %), diclofenaco (16.0 %) y paracetamol (7.0 %). Se encontraron interacciones potenciales fármaco-fármaco en el 73.0 % de los pacientes, interacción fármaco-enfermedad en el 79.0 % por presencia de diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HAS) y enfermedad ácido péptica. ⁽³¹⁾

En un estudio reportado por Cullen y colaboradores en el 2000, encontraron que, los medicamentos analgésicos (30.0 %), incluidos los opioides son del grupo más frecuentemente asociado a eventos adversos siguiéndole muy cercanamente los antibióticos (24.0 %), del 30 % de eventos adversos asociados a analgésicos el 29.0 % fueron clasificados como eventos adversos prevenibles. ⁽³²⁾

Las notificaciones de RAMs fueron más comunes en el género femenino y del tipo "rash", vómito y náuseas asociadas al uso de antibióticos y analgésicos del tipo AINEs principalmente. La valoración de la causalidad indicó que la mayoría de las RAMs (70.0 %) fueron clasificadas como probables. ⁽⁹⁾

Según notificaciones del sistema de FV de Cuba se encontraron los siguientes tipos de RAMs asociadas al uso de analgésicos; necrosis tóxica epidérmica, hematuria, petequias por piroxicam; ataxia, discrasias sanguíneas, necrosis tóxica epidérmica, distonía por paracetamol; aplasia medular, "rash" por dipirona y visión borrosa por ibuprofeno. ⁽¹⁶⁾

Por lo antes citado se tiene evidencia de que las RAMs y eventos adversos asociados a los medicamentos analgésicos son muy frecuentes.

3.5 Clasificación de analgésicos para manejo de dolor postoperatorio

3.5.1 Analgésicos opioides

3.5.1.1 Aspectos generales

El término opioide se refiere en general a todos los compuestos relacionados al opio. Los opiáceos son fármacos derivados del opio que incluyen, los productos naturales como morfina, codeína, tebaina y varios derivados sintéticos. ⁽²⁸⁾

Los opioides, entre todos los fármacos, son probablemente los que tienen una asociación más antigua con el ser humano, ya que fueron descritos por los sumerios hace más de 5000 años. El jugo de "*Papaver somniferum*" era conocido por los griegos y romanos, así como por los hebreos de la era precristiana. En 1803, el farmacólogo alemán Friedrich A. W Serturmer, extrajo un alcaloide del opio al que pronto se conoció como "*morfina*". Muchos otros alcaloides se han

identificado y diferentes moléculas se han construido sintéticamente para imitar los fármacos naturales. La utilización de los opioides se ha incrementado en gran medida en los últimos 20 años, conforme el conocimiento sobre receptores, opioides endógenos, y biología molecular se han expandido de manera sorprendente. ⁽²⁹⁾

Se conocen varios tipos de receptores a opioides, cada uno con funciones y afinidades por fármacos que presentan algunas diferencias. Se han identificado 5 tipos de receptores: μ , κ , δ , σ y ϵ que han sido ampliamente estudiados y algunos más recientes como (N/OFQ, DAMGO, DPDPE, U-50 488, U-69 593). ^(28, 29)

Los receptores μ (μ_1 y μ_2) median la analgesia supraespinal, depresión respiratoria y dependencia física. Los receptores κ (κ_1 y κ_2) median analgesia espinal, miosis, disforia y sedación. Los receptores δ (δ_1 , δ_2) posiblemente median la analgesia espinal, muestran muy poca o ninguna tolerancia cruzada con los agonistas μ , y cuando están parcialmente activados por una dosis subanalgésica de agonistas δ , potencian en grado importante la analgesia con morfina. ⁽²⁹⁾

Los receptores σ median disforia, alucinaciones y la estimulación de los centros respiratorios y vasomotor. Existe otro receptor nombrado ORL-1 que no se une a los ligandos convencionales pero parece estar relacionado con la analgesia e hiperalgesia. ⁽²⁹⁾

Los opioides usados en clínica son relativamente selectivos a receptores μ reflejando su similitud a la morfina. Estos producen analgesia, afectan el humor y la conducta, alteran la función respiratoria, cardiovascular, gastrointestinal y neuroendocrina. Una característica significativa de la analgesia es que ocurre sin perder la conciencia. ⁽²⁸⁾

Los opioides tienen efectos farmacológicos en casi todos los órganos y funciones del cuerpo humano. Los blancos más importantes son el Sistema Nervioso Central (SNC) y el tracto gastrointestinal (GI), aunque los aparatos cardiovascular,

pulmonar y genitourinario y el sistema inmunitario son afectados también directamente. ⁽²⁹⁾

Los opioides actúan de una manera dependiente de la dosis y en general pueden controlar todas las intensidades del dolor con dosis crecientes hasta llegar a la inducción de anestesia para cirugía. Las desventajas principales son los efectos colaterales que aumentan proporcionalmente con la dosis. ⁽²⁹⁾

Los opioides sistémicos inducen analgesia a distintos niveles del SNC. En la médula espinal inhiben la transmisión de los impulsos nociceptivos provenientes de la periferia hacia el SNC, de una manera dependiente de la dosis. En los ganglios basales, los opioides activan el sistema inhibitorio descendente que modula los impulsos nociceptivos periféricos al nivel de la médula espinal. En el sistema límbico los opioides modifican la respuesta emocional al dolor y lo hacen más soportable. ⁽²⁹⁾

3.5.1.2 RAMs comunes asociadas a analgésicos opioides

La morfina y opioides relacionados producen un amplio espectro de eventos adversos que incluyen: depresión respiratoria, náusea, vómito, prurito, constipación, disforia, confusión mental, vertigo, mareo, incremento de la presión en el tracto biliar, retención urinaria e hipotensión. Raramente algunos pacientes pueden desarrollar delirio. ⁽²⁸⁾

Todos los analgésicos opioides son metabolizados por el hígado y pueden ser usados con precaución en pacientes con enfermedad hepática, ya que incrementa la biodisponibilidad después de la administración oral y puede ocurrir un efecto acumulativo. Las enfermedades renales también alteran la farmacocinética de la morfina, codeína, dihidrocodeína, meperidina y propoxifeno. Aunque pequeñas dosis de morfina son bien toleradas, el metabolito activo morfina-6-glucoronido puede acumularse en dosis múltiples y resultar en síntomas de sobredosis. La morfina y opioides relacionados también pueden usarse con precaución en pacientes con falla de función respiratoria. ⁽²⁸⁾

Las alergias con el uso de opioides son poco frecuentes y usualmente son del tipo: urticaria, "rash", dermatitis. Reacciones anafilácticas han sido reportadas después de la administración intravenosa de codeína y morfina pero son poco frecuentes.⁽²⁸⁾

Las interacciones asociadas a analgésicos opioides son: Los efectos depresivos de algunos opioides pueden aumentarse y prolongarse con fenotiazida, inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), antidepresivos tricíclicos, los mecanismos de estos efectos supraaditivos no se conocen bien, pero al parecer involucra alteraciones en la velocidad de metabolismo y alteraciones de neurotransmisores.⁽²⁸⁾

3.5.1.3 Clasificación de analgésicos opioides

Existen varias formas de clasificar a los opioides. Un sistema los divide en débiles, con bajo potencial de adicción y fuertes con un alto potencial de adicción. Otro sistema los clasifica por su actividad agonista, agonista parcial y agonista-antagonista. Por su naturaleza también pueden dividirse en sintéticos y naturales.

Los opioides naturales son alcaloides derivados del opio y comprenden dos clases químicas. La primera clase contienen un núcleo de tres anillos de fenantreno e incluyen morfina, codeína y tebaína. La otra clase está formada por los alcaloides de benzilisoquinolina, que no posee actividad analgésica; algunos ejemplos de este grupo son papaverina y la noscarina. Los opioides semisintéticos se obtienen por una modificación sencilla de un alcaloide natural. Por ejemplo la heroína se deriva de la morfina y la etorfina de la tebaína. Los opioides sintéticos contienen el núcleo fenantreno de la morfina, pero se sintetizan completamente. Los opioides sintéticos se subdividen en varios grupos según su estructura química (morfinanos, fenileptilaminas, fenilpiperidinas).⁽²⁹⁾

Un agente agonista crea sus efectos farmacológicos al unirse a receptores esteroespecíficos y activarlos. Los opioides agonistas incluyen morfina, codeína, meperidina, dihidromorfinona y metadona, entre otros.

1. Alcaloides naturales del opio

a) Morfina

Es el estándar de referencia para todos los analgésicos opioides potentes. La morfina se metaboliza en el hígado y posiblemente en el encéfalo y riñones. Tiene 2 metabolitos principales; morfina-3-glucurónido y morfina-6-glucurónido que se eliminan en su mayor parte por bilis y orina. La morfina-6-glucurónido es más potente que el compuesto original. La morfina-3-glucurónido es en parte responsable de los eventos adversos. En pacientes con disfunción renal, la acumulación de estos metabolitos se hace importante, lo que ocasiona efectos mayores, y si el fármaco sigue acumulándose, puede originar efectos tóxicos. ⁽²⁹⁾

Los eventos adversos asociados con el uso de la morfina son comunes para todos los opioides. Se desarrolla tolerancia y dependencia cuando la morfina se administra por periodos prolongados. ⁽²⁹⁾

b) Codeína

La codeína es probablemente el opioide más prescrito. La desventaja principal de la codeína es su falta de eficacia para tratar los dolores intensos. Tiene baja afinidad por los receptores de opioides, por lo que produce menor incidencia y grado de dependencia física que la mayoría de los opioides. ⁽²⁹⁾

El efecto analgésico de la codeína es debido a su conversión a morfina. ⁽²⁸⁾ Tiene un intenso efecto antitusivo mediado por sus metabolitos activos que deprimen el reflejo tusígeno en el bulbo raquídeo. Su vida media varía entre 2 a 4 horas y la analgesia dura de 3 a 6 horas. Se sabe que existen diferencias genéticas en las enzimas del citocromo P-450; también se ha encontrado que algunos pacientes no pueden convertir la codeína en morfina, por lo que en estos pacientes no ejerce su efecto analgésico. Los efectos analgésicos de este opioide así como sus eventos adversos se reducen si se usa concomitantemente con inhibidores enzimáticos como quinidina, cimetidina, fenotiazinas, haloperidol, ritonavir y algunos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Sus efectos

analgésicos pueden aumentar al fumar, probablemente debido a la inducción enzimática. ⁽²⁹⁾

2. Derivados de la morfina parcialmente sintéticos

a) Hidromorfona

Es un derivado semisintético de la morfina que es aproximadamente de seis a ocho veces más potente que ésta. Se absorbe fácilmente por el tracto gastrointestinal. ⁽²⁹⁾

b) Oxycodona

Es un derivado de la tebaína pero también se obtiene al modificar la morfina. Es un potente agonista μ . Tiene menos eventos adversos que la morfina. Se metaboliza por desmetilación N y O y conjugación catalizadas por la enzima CYP2D6. ⁽²⁹⁾

3. Compuestos sintéticos

a) Metadona

Es un agonista de receptores μ con propiedades farmacológicas como la morfina y produce menos dependencia que ésta ^(28, 29). Tiene actividad analgésica, es eficaz por vía oral. ⁽²⁸⁾

La metadona produce menos euforia y sedación que otros opioides. ⁽²⁹⁾ Depresión respiratoria y miosis pueden ser detectadas después de 24 horas de la primera dosis y con dosis repetidas puede darse sedación marcada en algunos pacientes. Efectos de tos, motilidad intestinal, tono biliar y secreción de hormona pituitaria son similares a los de la morfina. Durante tratamientos largos con esta pueden darse: sudoración, linfocitosis, incremento de concentraciones plasmáticas de prolactina, albumina y globulinas. ⁽²⁸⁾

La metadona tiene vida media larga e impredecible que varía entre 13 y 100 horas y en consecuencia una duración de acción más larga que algunos opioides, por lo

que se puede utilizar para administración a largo plazo. Por lo común se usa en programas de rehabilitación de adicciones y es útil para el manejo del dolor que requieren un tratamiento prolongado con opioides. La duración de su acción es mayor debido a que se une de manera extensa a las proteínas plasmáticas. ⁽²⁹⁾

b) Propoxifeno

Este se une principalmente a los receptores μ , pero es menos selectivo que la morfina. Solamente el isómero *d* tiene actividad analgésica. ⁽²⁹⁾ Es estructuralmente relacionado con la metadona. La incidencia de eventos adversos como náusea, anorexia, constipación, dolor abdominal y somnolencia es similar a la de la codeína. Es recomendado para el tratamiento del dolor moderado, actualmente se da en combinación con ácido acetilsalicílico y produce mayor analgesia que la dada por ácido acetilsalicílico solo. ⁽²⁸⁾

c) Meperidina

La meperidina es un opioide analgésico sintético del subgrupo de las fenilpiperidinas, que con frecuencia se intercambia con la morfina. Es agonista predominante de receptores μ , es recomendada para manejo del dolor crónico. Los efectos indeseados son similares a los de la morfina, sólo que la constipación y retención urinaria son menores con esta, además algunos pacientes que experimentan vómito y náusea con morfina pueden no tenerlos con meperidina. Interactúa con inhibidores de la MAO (ocasiona depresión respiratoria grave, delirio, hiperpirexia, convulsiones y muerte) dextrometorfan, clorpromazina y antidepresivos tricíclicos (aumentan los efectos depresivos respiratorios de la meperidina). El fenobarbital y la fenitoína aumentan la depuración sistémica y disminuyen la biodisponibilidad oral de la meperidina, lo que ocasiona un aumento en la concentración de normeperidina en plasma. ⁽²⁹⁾

Está relativamente contraindicada en el manejo del dolor crónico por cáncer, dadas sus complicaciones potenciales. ⁽²⁹⁾

d) Fentanilo

Es el primero de las cuatro anilnopiperidinas y es un congénere del éster inverso de la miperidina. A diferencia de la morfina tiene alta liposolubilidad que facilita su paso a través de la barrera hematoencefálica. ⁽²⁹⁾

Es un opioide sintético relacionado con fenilpiperidinas, el efecto analgésico es similar al de la morfina y otros agonistas de receptores μ , el fentanilo es aproximadamente 100 veces más potente que la morfina, es comunmente administrado intravenosamente, generalmente por administración epidural e intracraneal para manejo del dolor crónico y agudo postoperatorio. Al igual que otros agonistas de receptores μ , causa vómito, náusea, picazón, rigidez muscular aparece despues de administrar bolos de fentanilo y congeneres, la depresión respiratoria es similar a la observada por otros agonistas de receptores μ , pero en dicho caso es más rápida. El fentanilo y derivados (sufentanil, remifentanil, alfentanil) causan disminución de la frecuencia cardiaca y pueden disminuir la presion arterial. Los efectos depresivos en el miocardio son mínimos por ello son comunmente usadas altas dosis de estos como anestésicos primarios. ⁽²⁸⁾

El fentanilo se metaboliza en el hígado principalmente, para formar ácido fenilacético, norfentanilo y pequeñas cantidades de un compuesto farmacológicamente activo, el p-hidroxilo (fenetilo) de fentanilo. Su peso molecular bajo y su alta lipofilicidad lo hacen un candidato para la administración transdérmica. ⁽²⁹⁾

e) Tramadol

Es un análogo sintético de la codeína, es efectivo para el manejo del dolor medio sin embargo, en dolor crónico o severo es poco efectivo. ⁽²⁸⁾

f) Buprenorfina

Es un derivado semisintetico de la tebaina y es de 25 a 50 veces más potente que la morfina. Produce analgesia y efectos en el SNC tales como la morfina. La duración de la analgesia es usualmente más larga que la de la morfina. La

buprenorfina puede usarse como analgésico y también es aprobada por la Administración de fármacos y alimentos de EUA (*del inglés Food and Drug Administration* (FDA)) para el tratamiento de la adicción de opioides. ⁽²⁸⁾

3.5.2 Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

3.5.2.1 Aspectos generales

Los medicamentos no esteroideos al igual que los opioides también tienen una larga historia: El ácido salicílico, obtenido de la corteza del sauce, fué reconocido en la literatura occidental por primera vez por Stone, a principios del siglo XIX. El desarrollo de los agentes no esteroideos sintéticos ha sido prodigioso; son el grupo de fármacos más utilizado. ⁽³⁰⁾

Las prostaglandinas (PG) son una clase de compuestos, liposolubles, fisiológicamente activos, que se sintetizan a partir del ácido araquidónico, un ácido graso insaturado de 20 carbonos. Estas moléculas, con tiempo de vida corto, no se almacenan, y se sintetizan como una respuesta a estímulos específicos. Son esenciales, por ejemplo, en la regulación y en la fisiología normal de la mucosa gástrica, el flujo sanguíneo renal, y en el músculo liso de los bronquiolos. Las PG también participan en la respuesta inflamatoria. Se han identificado a la PGE₂ como un factor crítico en la hinchazón y el dolor asociados con los estados inflamatorios. También regula el efecto de la histamina y de otros mediadores de las terminaciones nerviosas. Además, otro compuesto estrechamente relacionado, es el tromboxano A₂, es un factor importante en la agregación plaquetaria, mientras que la prostaciclina (PGI₂) es importante en la disgregación. ⁽³⁰⁾

La síntesis de las PG y del tromboxano se inicia cuando la fosfolipasa A₂ libera ácido araquidónico de las membranas celulares. Esta molécula pasa por una serie de rutas metabólicas, y produce varios compuestos biológicamente activos llamados eicosanoides, que se derivan de los ácidos grasos C₂₀ (ácidos eicosanoicos). Dentro de este grupo se incluyen los productos de la vía de la lipooxigenasa como lipoxinas, ácidos hidroperoxitetraenoicos, ácidos hidroxitetraenoicos y leucotrienos, que son importantes en el asma. La vía de la

ciclooxigenasa (COX) produce los prostanoïdes derivados del ácido prostanoico, que incluye las PG, tromboxanos, y PGI₂. La COX en si misma cataliza dos reacciones, primero, actúa como una ciclooxigenasa, al combinar el ácido araquidónico con dos átomos de oxígeno para producir PGG₂. A continuación, actúa como una peroxidasa, al reducir la PGG₂ a PGH₂. Entonces, diversas sintasas convierten la PGH₂ en otras PG con distintas funciones. (Figura 1)

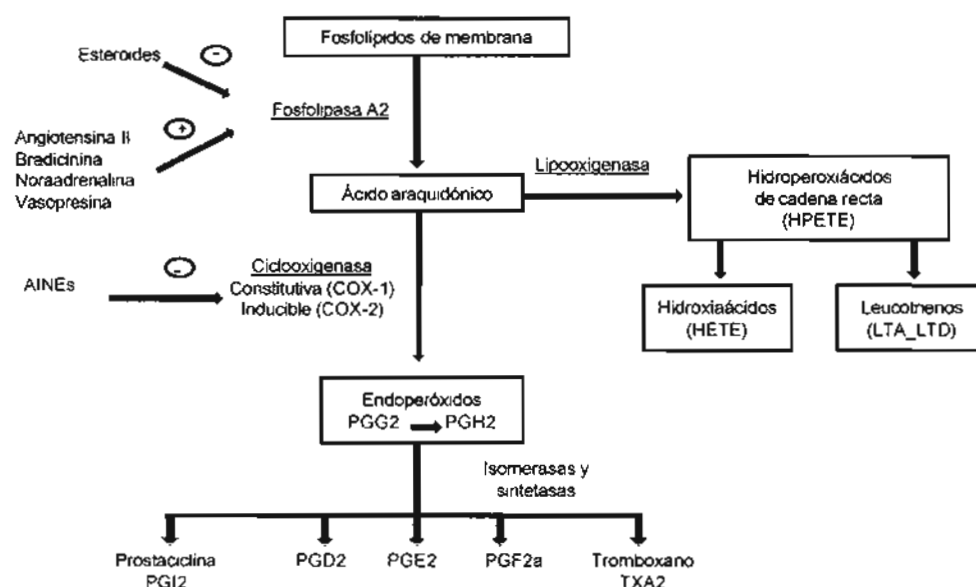


Figura. 1- Biosíntesis de eicosanoides a partir de ácido araquidónico. ⁽³⁰⁾

Los AINEs logran varios de sus efectos al inhibir la enzima COX, reducen la síntesis de PG en los sitios de inflamación; pero también incluyen varios eventos adversos, ya que también disminuyen la síntesis de PG necesaria para el funcionamiento apropiado de algunos órganos como son: Los riñones, mucosa intestinal y músculo liso. Estos efectos son mediados por dos isoformas de enzimas COX, la COX-1 y COX-2 y otras variantes de COX que han sido llamadas COX-3. ^(30, 31)

En general, la COX-1 es la enzima constitutiva que produce la PG necesaria para la homeostasis, por ejemplo, en los riñones, mucosa intestinal, plaquetas y endotelio, mientras que la COX-2 es inducible y produce PG como parte del proceso inflamatorio; se expresa en células endoteliales, macrófagos, fibroblastos

sinoviales, mastocitos, condrocitos y osteoblastos después de un tratamiento tisular, también tiene algo de expresión constitutiva en neuronas y mucosa gástrica. Además esta presente, en concentraciones muy bajas, en otros tejidos sanos, pero aumenta más de 20 veces durante la inflamación. Esta división de funciones no es como tal; la COX-2 es homeostática en algunos sistemas, como en la médula renal y el útero, mientras que la COX-1 produce algunas PG que contribuyen a la inflamación. ⁽³⁰⁾

La COX-1 es la isoforma constitutiva de las células epiteliales gástricas y es la mayor fuente de formación de PG citoprotectoras. La inhibición de la COX-1 provoca serios eventos adversos en el tracto gastrointestinal y complica la terapia con AINEs, esto provee el desarrollo de inhibidores específicos de la COX-2. ⁽³¹⁾

La inflamación es la respuesta normal del tejido a la lesión. Esto incluye activación enzimática, liberación de mediadores, extravasación de líquidos, migración celular, degradación y reparación tisular. Participan una gran cantidad de otros productos de la COX, pero la PGE₂ es el principal eicosanoide encontrado en las condiciones inflamatorias, y es un factor esencial en la producción de inflamación y dolor. De esta manera los AINEs alivian la hiperalgesia inflamatoria, en parte al inhibir a la COX-2 en los tejidos inflamados, con lo cual bloquean la formación de PGE₂. Con respecto a las acciones centrales de los AINEs, no se ha dilucidado la función precisa de las PG en el funcionamiento central normal y el patológico, sin embargo, se han encontrado en numerosas regiones del cerebro receptores de PG, PGD₂, PGE₂ y las sintasas de PGD y PGE. ⁽³⁰⁾

Al parecer la COX-1 y COX-2 también desempeñan funciones en el SNC. La primera esta distribuida en neuronas por todo el cerebro, aunque es más abundante en el prosencéfalo y las COX-2 están relacionadas con las respuestas automoduladoras del encéfalo a los impulsos aferentes y que, por lo tanto, los AINEs influyen en esta respuesta. El ácido araquidónico, que es el sustrato de la enzima COX, también se genera en el encéfalo como respuesta a la activación de los receptores glutámicos en el modelo de potenciación a largo de la plasticidad neuronal. ⁽³⁰⁾

Tabla 1 Clasificación de AINES, otros agentes antipiréticos y analgésicos basada en su estructura química. ⁽³⁶⁾

Clase de fármaco en base a su estructura química	Fármaco	Sub clasificación
Salicilatos	Ácido acetilsalicílico Diflunisal	
Derivados del <i>p</i> -aminofenol	Paracetamol	
Derivados del ácido acético	Indometacina Sulindac Etodolac Femانات	Ácido mefenámico Meclofenamato Ácido flufenámico Tolmetin Ketorolaco Diclofenaco
Derivados del ácido propiónico	Ibuprofeno Naproxeno Fenoprofeno Ketoprofeno Flurbiprofeno Oxaprozin	
Derivados del ácido enólico	Piroxicam Mefloxicam Nabumetona	
Inhibidores selectivos de COX-2	Celecoxib Valdecoxib Parecoxib Etoricoxib Lumarticoxib	

Tabla 2 Eventos adversos más comunes asociados a la terapia con AINEs. ⁽³⁵⁾

Sistema afectado	Eventos adversos más comunes
Gastrointestinal	Dolor abdominal Náusea Anorexia Úlceras gástricas Anemia Hemorragia Gastrointestinal Perforación Diarrea
Renal	Retención de agua y sal Edema Disminución de efectividad de medicamentos antihipertensivos Disminución de efectividad de medicamentos diuréticos Disminución de excreción de urea (especialmente con ácido acetilsalicílico) Hipercalcemia
Nervioso Central	Dolor de cabeza Vértigo Mareo Confusión Depresión Hiperventilación (salicilatos)
Plaquetas	Inhibición de activación de plaquetas Incremento de riesgo de hemorragia Propenso a formación de hematomas
Útero	Prolongación de gestación Inhibición de parto Prolongación de gestación Inhibición de parto Prolongación de gestación
Hipersensibilidad	Rinitis vasomotora Edema angioneurótico Asma Urticaria Hipotensión Rubor "Shock"
Vascular	Cierre de ductos arteriales

3.5.2.2 RAMs comunes asociadas a analgésicos AINEs

La toxicidad gástrica es la morbilidad más común de los AINEs y su principal limitante en los casos de dolor e inflamación. La mayor parte de los efectos GI de los AINEs son relativamente manejables, pero ocurren complicaciones como el sangrado y la perforación que pueden ser fatales.⁽³⁰⁾

El daño gastrointestinal provocado por los AINEs puede explicarse por dos mecanismos: 1) Inhibición de COX-1 en células del epitelio gástrico, disminuyendo las PG citoprotectoras especialmente PGI₂ y PGE₂. Estos eicosanoides inhiben la secreción gástrica del estómago, aumenta el flujo de sangre en la mucosa y fomenta la secreción de mucosa citoprotectora en el intestino. La inhibición de la síntesis de PGI₂ y PGE₂ puede hacer más susceptible al estómago al daño y esto puede ocurrir por vía oral, parenteral, transdérmica por administración de ácido acetilsalicílico y AINEs. 2) Otro mecanismo por el cual los AINEs y ácido acetilsalicílico pueden causar ulceración es por irritación local por contacto con la mucosa gástrica cuando son administrados vía oral.⁽³¹⁾

La citoprotección gástrica implica múltiples mecanismos que incluyen un flujo sanguíneo adecuado de las mucosas, renovación de las células epiteliales, fosfolípidos superficiales activos, producción de moco, secreción de bicarbonato y mediadores que incluyen PG, sulfhidrilos, interleucina-1 y neuropéptidos. El daño causado por los AINEs quizá implica varios de estos mecanismos, si no es que todos.⁽³⁰⁾

Se ha demostrado que los efectos locales de los AINEs son factores importantes en la irritación gástrica y se suman al efecto sistémico de la inhibición de la síntesis de PG. Primero los AINEs son ácidos orgánicos débiles, liposolubles, que se unen a la luz gástrica a pH bajos. En este estado penetran fácilmente la capa lipídica protectora, que es hidrofílica, e ingresan en las células que recubren la superficie de la mucosa. A un pH más alto del ambiente intracelular, los compuestos se ionizan, y quedan atrapados en la célula. Una concentración más

alta de compuesto dentro de la célula cambia la permeabilidad de su membrana, lo que permite una entrada mayor de iones H^+ y ocasiona daño tisular. ⁽³⁰⁾

Además los AINEs e inhibidores de COX-2 han sido asociados con eventos adversos renales. Los AINEs promueven la reabsorción de K^+ como resultado del decremento de Na^+ disponible en el tubo distal y supresión de PG inducidas por secreción de renina. Las PGE_2 y otras PG se oponen a los mecanismos de concentración urinaria en los riñones. En consecuencia, la reducción de la síntesis de PG debida a los AINEs ocasiona una concentración urinaria excesiva y por tanto, retención de agua e hiponatremia. ⁽³⁰⁾

Ciertos individuos son susceptibles al ácido acetilsalicílico y AINEs pueden manifestar rinitis vasomotora, angioedema, urticaria generalizada, asma bronquial, edema, broncoconstricción, hipotensión, rubor y "shock". La intolerancia al ácido acetilsalicílico es una contraindicación para la terapia con AINEs por una sensibilidad cruzada que puede ocasionar choque anafiláctico. ⁽³¹⁾

Los AINEs pueden interactuar con inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) provocando bradicardia, síncope especialmente en pacientes geriátricos, hipertensos, diabéticos o con enfermedades cardiovasculares. También pueden aumentar la frecuencia de ulceración gastrointestinal cuando son combinados con corticosteroides y aumentan el riesgo de hemorragia en pacientes que consumen warfarina. El problema con la warfarina es acentuado ya que los AINEs suprimen la función normal plaquetaria y algunos incrementan los niveles de warfarina interfiriendo con su metabolismo. Pueden ocurrir además interacciones en pacientes que consumen agentes hipoglucemiantes, metotrexato, sulfonilurea se requiere hacer un ajuste de dosis. ⁽³¹⁾

A la fecha no se conoce completamente el mecanismo de la acción antipirética de los AINEs. Se sabe que existen PG en el hipotálamo y se piensa que las PGE_2 endógenas productoras de fiebre se originan a partir de la COX-2 inducida por los lipopolisacáridos o por la interleucina 1 en las células endoteliales que revisten los vasos sanguíneos encéfalicos. ⁽³⁰⁾

Se sabe que los prostanoideos regulan el tono vascular. Modulan los efectos vasoconstrictores de hormonas presoras, especialmente las del sistema renina-angiotensina. Las PGE_2 y PGI_2 tienen actividad antihipertensiva. La PGH_2 y el tromboxano A_2 poseen actividad hipertensiva. En la periferia, la PGE_2 es un vasodilatador potente. En las arteriolas parece existir un equilibrio tonal entre los prostanoideos, que dilatan las arteriolas cerebrales, y los leucotrienos, que producen constricción. Por lo tanto, los efectos de los AINEs sobre el tono vascular no son simples, ya que el bloqueo de la vía araquidónica disminuye la síntesis de todos estos moduladores. Sin embargo, el efecto de los AINEs sobre este balance es raramente de significancia clínica.⁽³⁰⁾

Los AINEs interfieren en el funcionamiento plaquetario por medio de varios mecanismos en que participa la COX. Las plaquetas contienen COX-1 y esta también se encuentra en el endotelio. Las PG y tromboxano que se produce en las plaquetas tienen tanto funciones activadoras como inhibidoras de plaquetas. La PGI_2 es de interés particular ya que previene la agregación plaquetaria pero no su adhesión al endotelio y por lo tanto es importante en la cicatrización de lesiones menores del endotelio. La PGI_2 y el Oxido Nitrico (NO) que se producen en el endotelio como respuesta a la presencia de plaquetas activadas son inhibidores de éstas y vasodilatadores. Los AINEs interfieren en la síntesis de todos estos productos activadores e inhibidores de COX. Sin embargo, en la mayor parte de los casos, el efecto clínico global de los AINEs es inhibir la coagulación al inhibir la producción del tromboxano A_2 .⁽³⁰⁾

Compuestos como el diclofenaco y bromfenaco producen algunos epóxidos reactivos durante la transformación, que ocasionan un daño hepático leve. Se debe tener cuidado al prescribirlos en pacientes con disfunción hepática, una sobredosis de AINEs provoca insuficiencia hepática especialmente con fenacetina y paracetamol.⁽³⁰⁾

Una gran cantidad de AINEs producen eventos adversos en el SNC que incluyen dolor de cabeza, vértigo y confusión.⁽³⁰⁾

Efectos sobre dismenorrea y menorragia: La dismenorrea primaria es causada en gran parte por la PG endometrial, las mujeres con este padecimiento tienen concentraciones de PG más altas que aquellas sin esta condición. Se han identificado 3 mecanismos por los cuales las PG ocasionan este tipo de dolor. Primero, la producción anómala de PG endometrial ocasiona contracciones uterinas anormales, que son dolorosas. Segundo, esta actividad uterina anómala ocasiona una disminución en el flujo sanguíneo uterino, que origina una isquemia dolorosa. Tercero, los endoperóxidos cíclicos que son productos intermedios en la síntesis de PG aunados a los aumentos en la PGE_2 incrementan el grado de respuesta de las fibras dolorosas a estímulos tales como movimiento o presión, bradicinina o histamina. ⁽³⁰⁾

3.5.2.3 Clasificación de analgésicos AINEs

1. Salicilatos

El ácido acetilsalicílico es el salicilato prototipo. Acetila de modo covalente el sitio activo de la COX e inhibe irreversiblemente a la enzima. Sus efectos clínicos se basan en la inhibición central y periférica de la producción de PG. El efecto analgésico es principalmente un efecto periférico, aunque también se sabe de una acción central, localizada posiblemente en el hipotálamo. ⁽³⁰⁾

Se usa para dolor leve a moderado y también por sus efectos inhibidores de plaquetas, que reducen el riesgo de infarto al miocárdio y accidentes cerebrovasculares. ⁽³⁰⁾

Los eventos adversos por ingestión de salicilatos son dolor epigástrico, náusea y vómito. Todos los salicilatos producen hemorragia GI, exacerbación de las úlceras pépticas y gastritis erosiva. La ingesta crónica de ácido acetilsalicílico produce anemia por deficiencia de hierro a través de la pérdida de sangre por el aparato GI. Los problemas GI generalmente están relacionados a la dosis pero también se presentan a dosis bajas. La ácido acetilsalicílico debe evitarse en pacientes con daño hepático, hipoprotrombinemia, deficiencia de vitamina K o hemofilia. ⁽³⁰⁾

La utilización de salicilatos en las enfermedades virales se asocia epidemiológicamente con el síndrome de Reye. El ácido acetilsalicílico es quizás el más nefrotóxico de los AINEs. La combinación de otros analgésicos con la ácido acetilsalicílico actúa sinérgicamente para exacerbar la nefrotoxicidad de esta última.⁽³⁰⁾

2. Paracetamol

El paracetamol es un antiinflamatorio muy débil, tiene efectos analgésicos y antipiréticos similares a los del ácido acetilsalicílico. Parece ser que el paracetamol actúa como un inhibidor de la síntesis de PG, pero su efecto es más pronunciado de manera central que periférica. Tal vez esto se deba a que es más un antipirético que antiinflamatorio, al parecer tiene menores efectos secundarios que los otros AINEs.⁽³¹⁾

Es raro observar eventos adversos en pacientes que se mantienen con las dosis terapéuticas recomendadas. La principal toxicidad del paracetamol es por sobredosis, los principales efectos tóxicos son nefrotoxicidad, trombocitopenia y toxicidad hepática.

3. Indometacina

Este compuesto tiene propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas similares a las del ácido acetilsalicílico. Es uno de los más potentes inhibidores de la COX, se usa en el tratamiento de reumatología, dolor asociado con enfermedades metastásicas óseas, y también para el tratamiento de la gota.⁽³⁰⁾

Se ha observado una alta incidencia de eventos adversos con el uso de este medicamento y alrededor del 20% de los pacientes no lo toleran. Los efectos comprenden náusea, anorexia y dolor abdominal. Se pueden presentar úlceras en cualquier parte del aparato GI superior, con perforación y hemorragia. Ha habido informes de pancreatitis aguda, y en casos muy aislados hepatitis letal e ictericia. Además ocasiona retención de agua y sodio; antagoniza los efectos de los diuréticos y los efectos antihipertensivos del propranolol. Produce cefalalgias

intensas y también se ha implicado en la producción de depresión, psicosis, alucinaciones y suicidio. Con la administración a largo plazo de este fármaco se ocasiona depresión de la médula ósea y en algunos casos anemia aplásica. Se puede presentar una reacción de hipersensibilidad similar a la del ácido acetilsalicílico. Debido a la gravedad de estos efectos se recomienda que se utilice la indometacina por periodos limitados (2 semanas) y se sustituya por otro compuesto menos tóxico. ⁽³⁰⁾

4. Fenilbutazona

La fenilbutazona tiene propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. Además de inhibir la síntesis de PG, inhibe la síntesis de los sulfatos mucopolisacáridos en los cartílagos y desacopla la fosforilación oxidativa. Es más eficaz que el ácido acetilsalicílico como agente antiinflamatorio, pero menos como analgésico. ⁽³⁰⁾

Se utiliza sólo para tratar a corto plazo artritis gotosa, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante activa. Sus principales eventos adversos se manifiestan en el aparato GI, en algunos individuos se observan en el SNC. Los eventos adversos son enfermedad ulcerosa primaria o activación de esta, hipersensibilidad del tipo de la enfermedad del suero, hepatitis, nefritis y varias formas de depresión de la médula ósea lo que talvez ocasiona anemia aplásica y agranulocitosis. Estos efectos son más frecuentes en los ancianos, por lo que no debe usarse en esta población. El 60% de los pacientes que desarrollan una lesión hepática por este compuesto lo hace dentro de las primeras seis semanas. Por lo tanto, la fenilbutazona sólo se debe utilizar cuando no haya otra alternativa y por el tiempo más corto posible a fin de minimizar el riesgo de una lesión hepática. ⁽³⁰⁾

5. Ácido mefenámico

El ácido mefenámico es un inhibidor de la COX. También actúa como un antagonista del receptor de PGE₂ ya que compite por los sitios de unión del receptor de PG *in vitro*. Tiene propiedades analgésicas, se usa en el tratamiento

de enfermedades reumáticas, reduce el dolor en lesiones de tejidos blandos, otras afecciones musculoesqueléticas y dismenorrea. Sin embargo, debido a su toxicidad, es raramente prescrito para estas condiciones. ⁽³⁰⁾

Su uso conlleva a eventos adversos sobre el aparato GI, se han reportado casos aislados de anemia hemolítica, posiblemente de origen autoinmunitario. ⁽³⁰⁾

6. Diclofenaco

Este compuesto es un inhibidor potente y no selectivo de COX aunque tiene un cociente selectivo en la inhibición de COX-2 y COX-1, por lo que proporciona efectos antiinflamatorios con menos toxicidad. También reduce la migración de leucocitos hacia los sitios de inflamación haciéndolos que derramen L-selectina, que es un receptor de adhesión implicado en la unión inicial de leucocitos al endotelio activado. Se usa comúnmente para osteoartritis, artritis reumatoide y gota. También se usa en preparaciones oftalmológicas para la cirugía de catarata, a fin de mantener la pupila dilatada. ⁽³⁰⁾

Los eventos adversos más comunes afectan el tracto GI. Ocurre una elevación de las aminotransferasas hepáticas alrededor de 15% de los usuarios, y por lo general es reversible. Se han informado casos de hepatitis debidos al diclofenaco. ⁽³⁰⁾

7. Ketorolaco

Es un analgésico potente pero su actividad antiinflamatoria es moderada. Este compuesto ocasiona analgesia a través de algún efecto central relacionado con los opioides, la liberación de opioides endógenos, un efecto modulador de los receptores de opiodes o una variación en la cinética opioide. Otra teoría es que influye en el NO el cual a su vez parece tener un efecto sobre la COX. ⁽³⁰⁾

El uso principal del ketorolaco es como analgésico de leve a moderado para estados dolorosos agudos intensos. La analgesia debida al ketorolaco se retrasa al inicio, pero dura más tiempo que la de los opioides normales. En combinación

con los opioides permite disminuir la dosificación de estos de un 25 a un 50%, por lo que sus eventos adversos también se reducen. El ketorolaco se usa en cólicos renales, migraña, crisis drepanocíticas, dolor posoperatorio y cirugía ginecológica.⁽³⁰⁾

La utilización de ketorolaco a largo plazo no es recomendable debido a un aumento en el riesgo de eventos adversos. La mayoría de estos son del aparato GI y de tipo hematológico. La ulceración GI se observa más frecuentemente en estómago y duodeno, aunque también se han encontrado úlceras en el colon, que sugiere un efecto sistémico. Un estudio de FV de sangrado GI y del sitio operativo encontró una relación entre el riesgo de sangrado, edad, dosificación y duración del tratamiento. También se han observado casos de nefropatía reversible aun en tratamientos parenterales a corto plazo.⁽³⁰⁾

8. Ibuprofeno

Se usa como analgésico y antiinflamatorio también tiene propiedades antipiréticas. No se recomienda cuando hay úlceras activas no tratadas.⁽³⁰⁾

9. Naproxeno

Presenta mayor toxicidad que el ibuprofeno y tiene efectos colaterales sobre el tracto GI y en el SNC. La absorción en el SNC es lo suficientemente buena para colocarlo como uno de los AINEs más utilizados en migraña.⁽³⁰⁾

10. Piroxicam

Debido a sus efectos combinados de analgesia y antiinflamatorios se usa principalmente en la artritis y en las lesiones musculoesqueléticas agudas. Hasta un 40% de los pacientes experimentan efectos colaterales del tracto GI en ocasiones muy severos.⁽³⁰⁾

11. Meloxicam

El meloxicam es un inhibidor selectivo de la COX-2 con algo de actividad de COX1.⁽³⁰⁾

12. Nabumetona

Es un profármaco no ácido que inhibe débilmente a la COX. Su metabolito ácido 6-metoxi-2-neftilacético (6-MNA) es un inhibidor potente de la COX. Se desconoce el tipo de COX que inhibe en humanos, pero según estudios en animales es más selectiva para COX-2. Los eventos adversos informados hasta ahora para la nabumetona incluyen efectos GI, dolor abdominal, dispepsia, diarrea y flatulencia.⁽³⁰⁾

Farmacocinética de AINEs

La mayoría de los AINEs incluyendo al paracetamol se absorben en el intestino delgado y en el estómago especialmente a pH bajo, en general estos se prescriben como formulaciones orales. Estos medicamentos también se absorben por cualquier membrana mucosa, por lo que el paracetamol, ácido acetilsalicílico y otros AINEs pueden prescribirse en formulaciones de supositorios, principalmente el primero por su acción antipirética.⁽³⁰⁾

Los AINEs se unen ampliamente a las proteínas plasmáticas (90 a 99%), excepto el paracetamol que sólo se une en un 20%. Son metabolizados por el hígado con excepción de la azapropazona y la nabumetona que sólo se metabolizan en un 40%. La mayor parte de los AINEs son compuestos ácidos.

Otra propiedad interesante es la quiralidad de algunos compuestos, en su mayoría los derivados del ácido propiónico, se usan como racémicos. En cada caso el enantiómero S es un inhibidor más potente de la COX que el enantiómero R.⁽³⁰⁾

La mayor parte de los AINEs y el paracetamol se distribuyen de manera rápida por todos los tejidos por medio de procesos pasivos. Cuanto más solubles a los lípidos sean los fármacos, tanto mayores efectos tendrán sobre SNC. Todos los analgésicos no opioides se excretan en sus formas libre y conjugada por la orina principalmente.⁽³⁰⁾

4.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El interés por el estudio de las RAMs no es reciente, sin embargo, fue estimulado por la tragedia de la Talidomida en los años sesenta. ⁽⁵⁾

La OMS y el Centro de Monitoreo de Upssala reportaron que durante el periodo del año 2000 a 2004 recibieron alrededor de 3, 000,000 millones de sospechas de RAMs de 75 ciudades de los 5 continentes. Las notificaciones más frecuentes fueron asociadas a medicamentos del tipo AINEs, β -lactámicos y antipsicóticos. ^(10, 66)

En el mismo contexto, de acuerdo a reportes de la OMS y otros autores, las RAMs son una causa frecuente aunque a menudo prevenible de enfermedad, discapacidad e incluso muerte hasta el punto de que en algunos países figuran entre las 10 causas principales de mortalidad y frecuentemente estas se asocian a la prescripción de analgésicos particularmente de los AINEs. ^(2, 10) Ello puede relacionarse a la alta prescripción de estos medicamentos, ya que se recomienda según la escala de la OMS el uso de este tipo de analgésicos como primera línea para el manejo del dolor postoperatorio y se prescriben en la mayoría de los pacientes. Lagunes y colaboradores, reportaron que entre el 40 – 60 % de las prescripciones de analgésicos son, generalmente, incongruentes, lo cual indica un riesgo potencial de presentar RAMs. ⁽³¹⁾

Por lo anterior en la presente investigación se planteó la siguiente interrogante: ¿Qué tipo de RAMs potenciales se pueden asociar a la prescripción de AINEs y Opioides en pacientes hospitalizados después de una cirugía en la especialidad de ortopedia del servicio de cirugía en el Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos” del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE)?

5.0 HIPÓTESIS

Los analgésicos del grupo de los AINEs presentan mayor asociación a RAMs potenciales en comparación con el grupo de analgésicos opioides en el servicio de cirugía (especialidad de ortopedia) del hospital.

6.0 OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

Identificar las reacciones adversas potenciales asociadas a la prescripción de analgésicos en pacientes hospitalizados después de una cirugía en la especialidad de ortopedia del Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos” del ISSSTE.

6.2 Objetivos específicos

1. Analizar la farmacoterapia (medicamento prescrito, dosis, intervalo de administración, vía de administración, velocidad de administración, cuando aplique), plasmada en el expediente clínico de pacientes hospitalizados que fueron sometidos a una cirugía en la especialidad de ortopedia, con prescripción de opioides y (o) AINEs indicados como analgésicos.
2. Analizar las interacciones fármaco-fármaco potenciales asociadas a la prescripción de opioides y (o) AINES en pacientes hospitalizados que fueron sometidos a una cirugía en la especialidad de ortopedia.
3. Analizar las contraindicaciones potenciales asociadas a la prescripción de opioides y (o) AINES en pacientes hospitalizados que fueron sometidos a una cirugía en la especialidad de ortopedia.
4. Determinar el tipo de RAM potencial, asociada a la prescripción de opioides y (o) AINES en pacientes hospitalizados que fueron sometidos a una cirugía en la especialidad de ortopedia.

7.0 MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 Ámbito del estudio

7.1.1 Datos demográficos y socio-económicos del ámbito del estudio

El Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos” perteneciente al Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) es una Institución de tercer nivel de atención, creada para dar atención a los trabajadores al servicio del Estado y a sus familiares asegurados, proporcionando atención médica y quirúrgica, el hospital se caracteriza por tener la mayoría de los servicios médicos y especialidades con las que debe contar para cubrir toda una región, los servicios médicos de esta institución se dividen en 5 coordinaciones y estas a su vez con sus especialidades:

1. Medicina interna
2. Gineco-obstetricia
3. Pediatría
4. Cirugía
5. Servicios auxiliares y de diagnóstico
6. Otros

La coordinación de cirugía incluye la especialidad de ortopedia la cual se encuentra organizada de la siguiente manera:

1. Clínica de columna
2. Clínica de miembro torácico
3. Clínica de miembro pélvico
4. Clínica de extremidad pélvica
5. Cirugía articular (prótesis de cadera, rodilla y hombro)
6. Artroscopia

Además en esta especialidad de ortopedia se trata todo tipo de patología congénita y traumática del sistema musculoesquelético.

El hospital cuenta con 424 camas en operación, de las cuales 304 son censables, de éstas, 88 son destinadas a la especialidad de cirugía.

La institución cuenta con una Coordinación de Capacitación, Desarrollo e Investigación (CCAPADESI) que organiza las labores de enseñanza e investigación que se llevan a cabo en el hospital, colaborando con la generación de nuevos conocimientos al permitir la realización de protocolos de investigación; multicéntricos, nacionales e internacionales, de áreas básicas y de alta especialidad.

7.1.2 Características socioeconómicas de los pacientes

La población atendida por el hospital es urbana, nivel socioeconómico medio, la mayoría de la población radica en el Distrito Federal.

7.2 Diseño de la investigación

7.2.1 Tipo de estudio

La presente investigación fue retrospectiva, observacional, de carácter descriptivo, de diseño transversal, ya que la obtención de los datos se realizó una sola vez en cada unidad de análisis. Se utilizó un instrumento de recolección de información denominado “perfil fármaco-terapéutico” (Anexo I), elaborado previamente para fines de esta investigación.

7.2.2 Tipo de población

7.2.2.1 Definición de la población

La población sujeta a la investigación estuvo constituida por los expedientes de pacientes hospitalizados en la especialidad de ortopedia después de alguna intervención quirúrgica, que ingresaron durante el periodo comprendido entre mayo, junio y julio de 2008 con prescripción de analgésicos (opioides y (o) AINEs). Se tomó cada expediente como el equivalente a un paciente.

7.3 Criterios de selección de la población

7.3.1 Criterios de inclusión:

1. Expedientes de pacientes hombres y mujeres mayores de 18 años hospitalizados en la especialidad de ortopedia, durante el periodo comprendido entre mayo, junio y julio de 2008.
2. Expedientes de pacientes con prescripción de analgésicos (AINEs y (o) opioides).
3. Expedientes de pacientes con prescripción de analgésicos a las 24 horas después de la cirugía.

7.3.2 Criterios de exclusión:

1. Expedientes de pacientes sin prescripción de analgésicos (AINEs y (o) opioides) hospitalizados en la especialidad de ortopedia.
2. Expedientes de pacientes menores de 18 años.
3. Expedientes de pacientes que se encuentren en otra área del hospital.

7.3.3 Criterios de eliminación:

1. Expedientes de pacientes que no presenten hoja de medicamentos.
2. Expedientes de pacientes con prescripción de analgésicos (ácido acetilsalicílico y nimesulide) para otra indicación distinta a analgesia (por ejemplo, profilaxis cardiovascular).
3. Expedientes de pacientes que requirieron otra intervención que no les permitió permanecer 24 horas en el servicio de estudio.

7.4 Métodos y técnicas de investigación

7.4.1 Método de recolección de datos

El formato de perfil fármaco-terapéutico (Anexo 1), incluyó datos demográficos generales de cada paciente (nombre, edad, género, lugar de origen y residencia, peso, talla), datos intra-hospitalarios (código establecido por el investigador, fecha de ingreso, fecha de egreso), diagnóstico de ingreso, farmacoterapia (fármacos prescritos, dosis, vía de administración, velocidad de infusión, intervalo de administración), antecedentes patológicos (alergias, enfermedades concomitantes, grado de enfermedad) y medicamentos concomitantes.

Se revisó y analizó sistemáticamente cada expediente clínico del paciente hospitalizado que cumplió los criterios de inclusión para el posterior llenado del formato de perfil fármaco-terapéutico.

Los datos se obtuvieron de la primera prescripción del paciente (a las 24 horas) al egreso de la sala postoperatoria.

Los datos recolectados en los perfiles fármaco-terapéuticos se integraron en una base de datos elaborada para fines de la investigación y su posterior análisis.

7.4.2 Tamaño de muestra

Para efectos de la recolección de la información se revisaron 126 expedientes de pacientes que estuvieron hospitalizados en la especialidad de ortopedia del servicio de cirugía correspondiente al periodo comprendido entre mayo, junio y julio de 2008 y cumplieron los criterios de inclusión.

7.4.3 Procesamiento de la información

Se estratificó a los pacientes por grupo de edad de acuerdo a lo siguiente: grupo joven (J) de 18 años a 29 años, grupo adulto joven (AJ) de 30 años a 44 años, grupo adulto (A) de 45 años a 59 años y grupo geriátrico (G) más de 60 años.

Se determino el número total de medicamentos prescritos e indicando el valor de la media de medicamentos prescritos por paciente, desviación estándar (σ) y coeficiente de variación (CV). Así como el porcentaje (%) y número (n) de medicamentos prescritos en base al Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC) de la OMS y se clasificó el diagnóstico de ingreso del paciente en base a la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades (CIE). ⁽⁶⁷⁾

Del total de medicamentos prescritos se determino el porcentaje (%) de medicamentos prescritos asociados a analgésicos por género, femenino (F) o masculino (M) y por grupo de edad grupo joven (J) de 18 años a 29 años, grupo adulto joven (AJ) de 30 años a 44 años, grupo adulto (A) de 45 años a 59 años y grupo geriátrico (G) más de 60 años).

Para fines de esta investigación las prescripciones incompletas, prescripciones incongruentes, interacciones fármaco-fármaco y contraindicaciones medicamentosas (en base a las fuentes de información científicas consultadas) asociadas a analgésicos (AINEs y opioides) se consideraron como variables asociadas a RAMs potenciales. ^(37, 38, 39, 40)

Una prescripción "incompleta", se definió como aquella a la cual le faltaba alguno de los 5 o 4 datos considerados como mínimos, que debería contener la prescripción (nombre del medicamento prescrito en base al Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos (CBM y CM), dosis, vía de administración, intervalo de administración y velocidad de administración si aplicaba) y aquella prescripción que contenía los 5 o 4 datos mínimos se consideró como prescripción "completa".

A su vez, la información de las prescripciones "completas" se subclasificó en prescripción "congruente", si los datos mínimos de la prescripción concordaban con la información científica consultada y prescripción "incongruente" si no lo eran. ^(37, 38, 39, 40)

Para el caso de las prescripciones “incongruentes” se identificaron las desviaciones más comunes asociadas a éstas, las desviaciones relacionadas a la dosis e intervalo de administración se denominaron como prescripciones incongruentes asociadas a “sub-dosis” en el caso que la dosis prescrita fuese inferior a la dosis recomendada y “supra-dosis” en el caso que la dosis prescrita fuese superior a la dosis recomendada, las desviaciones asociadas al medicamento prescrito, vía de administración y velocidad de administración se clasificaron como; prescripción “incongruente” o “congruente” respecto al CBM y CM.

7.4.3.1 Análisis de la información de la farmacoterapia

Se analizó la farmacoterapia (nombre del medicamento prescrito en base al CBM y CM, dosis, vía de administración, intervalo de administración y velocidad de administración si aplicaba) obtenida de la prescripción de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio. Los valores se expresaron como el porcentaje (%) de pacientes expuestos a farmacoterapia incompleta, y pacientes expuestos a farmacoterapia incongruente, por lo tanto pacientes expuestos a RAMs potenciales.

7.4.3.2 Análisis de interacciones potenciales fármaco-fármaco

Se determinó el número de pacientes con interacciones potenciales asociadas a analgésicos (AINE y (o) opioide), expresado como el porcentaje (%) de pacientes expuestos del total de la muestra. Una interacción se entiende como la combinación de medicamentos (AINE y (o) opioide + cierto medicamento) que dan lugar a la interacción potencial fármaco-fármaco. Las interacciones se expresaron en términos de “ausencia” o “presencia” asignando el valor de 0 en caso de “ausencia” y el valor de 1 en caso de “presencia” y a su vez se determinó el número de interacciones por paciente expresado además en porcentaje (%).

Así mismo, las interacciones potenciales fármaco-fármaco se clasificaron en base a lo siguiente: “la intensidad de la interacción” se clasificó como (leve, moderada,

grave, o letal), "la causalidad de la interacción" como (cierta, probable, posible, dudosa), "el efecto clínico" como (información relacionada al mecanismo de acción por el que se genera la interacción), "consecuencia de la interacción" (sinergismo y (o) efecto aditivo de las RAMs potenciales, sinergismo del efecto del medicamento, o no definida) y al "grado de información de la interacción" (nula, suficiente, buena o excelente), esta clasificación en base a la información científica consultada. (37, 38, 39, 40)

Las fuentes de información para evaluar interacciones potenciales fueron las siguientes: CBM y CM; Pharmacist's Handbook de Joseph T. DiPiro; Drug Interaction Checker (<http://www.medscape.com/druginfo/druginterchecker>); Stockley IH. Drug Interactions, así como artículos científicos publicados en la materia. (37, 38, 39, 40)

Otra condición que puede llevar a interacciones fármaco-fármaco y por tanto a RAMs potenciales es la polifarmacia, la cual se definió para fines de esta investigación como la prescripción de ≥ 4 medicamentos concomitantemente prescritos en los pacientes. Se determinó el porcentaje (%) de pacientes expuestos a polifarmacia, con < 4 y ≥ 4 medicamentos prescritos. (31) Esta condición se expresó como el porcentaje (%) de pacientes expuestos a interacciones potenciales y polifarmacia, por lo tanto pacientes expuestos a RAMs potenciales.

7.4.3.3 Análisis de contraindicaciones

Se analizaron los datos de los pacientes que presentaron enfermedades concomitantes en base a su historia clínica reportada en el expediente clínico y medicación prescrita para tales padecimientos, tomando estos antecedentes como criterio para detectar contraindicaciones y a su vez analizar si alguna de estas enfermedades concomitantes se asocian a la modificación del proceso de metabolismo de opioides y (o) AINEs tales como: nefropatías, hepatopatías o

algún otro padecimiento, expresándose como medicamento (contraindicado o no contraindicado para estos padecimientos).

Sólo para los expedientes de los pacientes que cumplieran con todos los datos para aplicar la fórmula de Cockcroft-Gault $Cl_{cr} = \frac{[140 - edad (años)] [peso (Kg)]}{[72] [Crp (\frac{mg}{dL})]}$ (los datos

incluían; género, edad, peso, valor de creatinina plasmática (Cr_p)), se calculó la depuración de creatinina (Cl_{cr}), aplicando la corrección (multiplicando por 0.85) para el caso del género femenino, y se estimó si estos pacientes requerían un ajuste de dosis (dependiendo del medicamento prescrito) en base a estos valores y la edad del paciente, expresándose como la media del valor normal de depuración de creatinina así como el número de pacientes con valores de depuración de creatinina anormales que posiblemente requerían un ajuste de dosis del analgésico prescrito.

Los resultados se expresaron como el porcentaje (%) de pacientes expuestos, que probablemente requerían ajuste de dosis del analgésico prescrito, por padecer alguna enfermedad concomitante que pudiera modificar el metabolismo de los mismos, por lo tanto se consideraron pacientes expuestos a RAMs potenciales.

Al final se cuantificaron las RAMs potenciales en términos del índice de la RAM (IRAM), por paciente el cual se estimó como la suma de la ausencia (asignándole un valor de 0) y presencia (asignándole un valor de 1) de las variables evaluadas como RAMs potenciales para los fines de esta investigación (farmacoterapia, interacciones fármaco-fármaco y contraindicaciones) dividiendo entre el número total de medicamentos prescritos por paciente. Se estratificó el IRAM entre un intervalo de 0 hasta 1.8. Categorizado en 4 grupos: ⁽⁴⁴⁾

1. Sin RAM potencial valor de 0
2. RAM potencial con relevancia clínica leve valor ≤ 0.6
3. RAM potencial con relevancia clínica moderada valor > 0.6 y ≤ 1.2
4. RAM potencial con relevancia clínica grave valor > 1.2 y ≤ 1.8

7.4.7 Variables del estudio

7.4.7.1 Variables cuantitativas

Variables cuantitativas discretas absolutas: Estas variables sólo toman valores enteros y se obtienen a través de un proceso de conteo: en este caso se clasificaron como tales: el número de medicamentos prescritos, número de interacciones potenciales, número de contraindicaciones, número de prescripciones completas e incompletas, número de prescripciones congruentes e incongruentes, número de RAMs potenciales e índice de RAM.

Variables cuantitativas continuas de razón: en este caso se clasificaron como tales la edad, peso, talla y valor de depuración de creatinina.

7.4.7.2 Variables cualitativas

Variables cualitativas discretas nominales: Son aquellas variables que se ajustan por categorías pero que no tienen una relación de orden entre sí; en este caso se clasificaron como tales el género, diagnóstico de ingreso, enfermedades concomitantes, vía de administración, presencia de contraindicaciones, presencia de interacciones potenciales, polifarmacia y presencia de RAMs potenciales.

Variables cualitativas discretas ordinales: en este caso se clasificaron como tales el grupo de edad, diagnóstico de ingreso según la CIE, clasificación de medicamentos según ATC, clasificación de medicamentos según CBM y CM, clasificación de interacciones potenciales y clasificación de RAMs potenciales.

7.5 Análisis estadístico

Una vez obtenidos, cuantificados y validados los datos se analizaron con el software del programa estadístico JMP Start Statistics ® 6, asumiendo un nivel de significancia de 0.05 ($\alpha = 0.05$) y considerándose una diferencia significativa con un valor de $p < 0.05$.⁽⁴²⁾

7.6 Fuentes de obtención de información

7.6.1 Fuentes primarias

La información requerida para la investigación se tomó del expediente clínico de cada sujeto de investigación. Para ello se utilizó el instrumento diseñado para capturar la información (perfil fármaco-terapéutico).

7.6.2 Fuentes secundarias

Para la elaboración del marco de referencia se recurrió a las fuentes bibliográficas disponibles en internet como plataformas y bases de datos de artículos científicos respecto al tema de estudio, centros de información de medicamentos así como libros de revisión de farmacología, epidemiología, estadística, etc.

8.0 RESULTADOS

Se analizaron 126 expedientes de pacientes hospitalizados en la especialidad de ortopedia del servicio de cirugía del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE, México, D.F., los pacientes ingresaron al hospital durante el periodo comprendido entre mayo, junio y julio de 2008, estos pacientes fueron sometidos a una cirugía de tipo ortopédica, por lo que se les prescribieron, entre otros medicamentos, algún grupo de analgésicos para el manejo del dolor postoperatorio.

De los 126 expedientes analizados, 1 expediente indicaba como diagnóstico de ingreso del paciente, enfermedad cerebrovascular perteneciente al área de medicina interna, por lo que este expediente se excluyó del análisis de datos y el total de expedientes evaluados fue de 125.

La distribución de la muestra se asume como normal (Figura 2), la media de edad de los pacientes fue de 56.85 años (18–96 años) con una desviación estándar (σ) de 18.0, el coeficiente de variación (CV) fue de 31.82, la mediana y moda fueron de 57 años, con un nivel de confianza del 95.0 %.

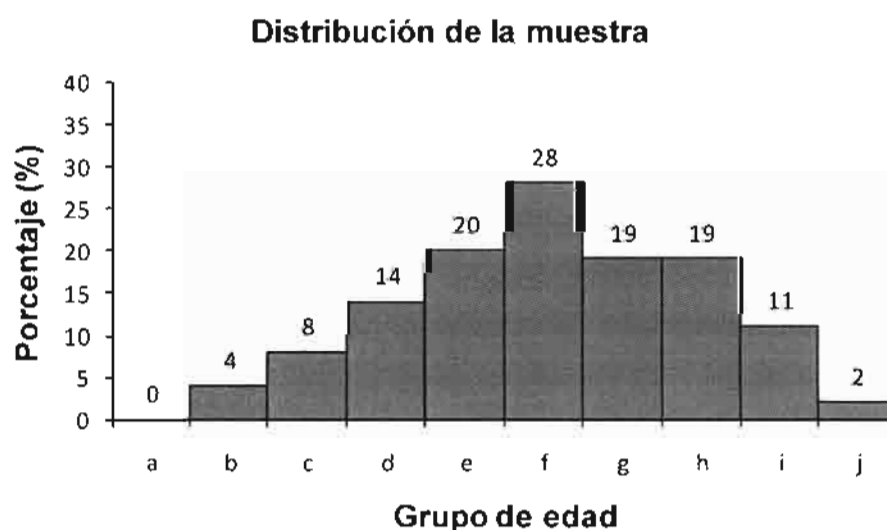


Figura 2. Histograma de distribución de la muestra respecto a la edad (años): grupo a (0-10), b (11-20), c (21-30), d (31-40), e (41-50), f (51-60), g (61-70), h (71-80), i (81-90), j (91 a > 100).

Expedientes de pacientes evaluados por grupo de edad

En la Figura 3 se representa la frecuencia de pacientes evaluados por grupo de edad estratificados como: Grupo joven (J) de 18 años a 29 años, grupo adulto joven (AJ) de 30 años a 44 años, grupo adulto (A) de 45 años a 59 años y grupo geriátrico (G) 60 años y más).

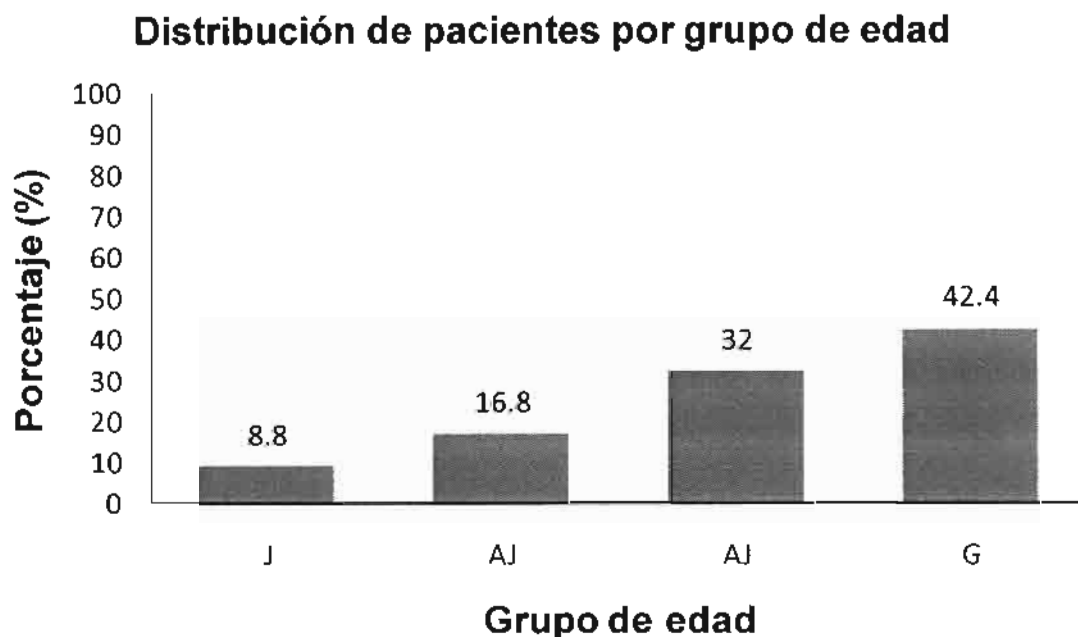


Figura 3.- Frecuencia de pacientes estratificados por grupo de edad: Grupo J (18-29), grupo AJ (30-44) grupo A (45-59), y grupo G (60 y más).

Expedientes de pacientes evaluados por género

De los expedientes de pacientes evaluados, el 59.2 % (74 pacientes) correspondieron a expedientes de pacientes del género femenino y el 40.8 % (51 pacientes) a expedientes de pacientes del género masculino (Figura 4).

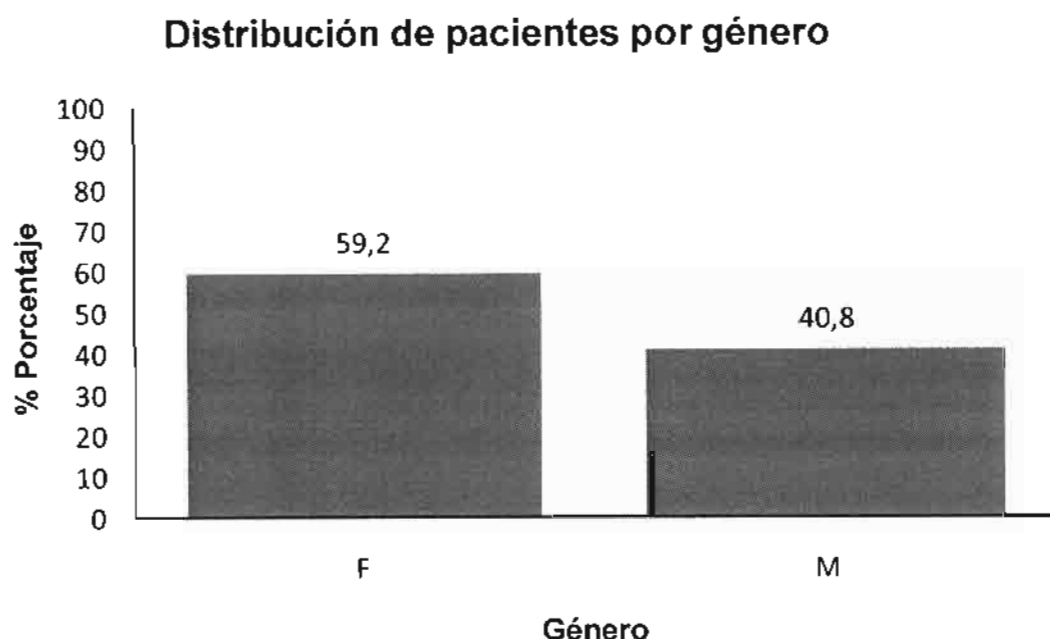


Figura 4.- Frecuencia de pacientes evaluados por género. Género femenino (F) y género masculino (M).

Expedientes de pacientes evaluados por diagnóstico de ingreso

En la Tabla 4 se representa la frecuencia de diagnóstico de ingreso de los pacientes con prescripción de analgésicos en base a la CIE, por grupo de edad y por género: El 58.1 % correspondió a diagnósticos CIE S32 a S90 (fracturas y (o) heridas ocasionadas por causas externas), el 35.5 % a diagnósticos relacionados a CIE M03 a M94 (enfermedades del Sistema Musculo-Esquelético y Sistema Conectivo), el 4.8 % fue relacionado a CIE C40 (Neoplasmas de hueso y articulaciones) y el 1.6 % correspondieron a diagnósticos no específicos (N/E).

Tabla 4 Frecuencia de diagnóstico de ingreso de los pacientes, en base a la CIE por grupo de edad y género.

CIE	Grupo de edad								Total
	J (años)	AJ (años)	A (años)		G (años)				
	(18-29)	(30-44)	(45-59)		(más de 60)				
	Género								
F % (n)	M % (n)	F % (n)	M % (n)	F % (n)	M % (n)	F % (n)	M % (n)		
C40	0.0 (0)	0.8 (1)	0.8 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.8 (1)	0.8 (1)	1.6 (2)	4.8 (6)
M03-M94	0.0 (0)	0.0 (0)	2.4 (3)	4.0 (5)	7.2 (9)	2.4 (3)	14.4 (18)	4.8 (6)	35.2 (44)
S32-S90	1.6 (2)	4.8 (6)	0.8 (1)	8.0 (10)	13.6 (17)	7.2 (9)	16.0 (20)	4.0 (5)	56.0 (70)
N/E*	0.0 (0)	0.8 (1)	0.0 (0)	0.8 (1)	0.8 (1)	0.0 (0)	0.8 (1)	0.8 (1)	4.0 (5)
Total	1.6 (2)	6.4 (8)	4.0 (5)	12.8 (16)	21.6 (27)	10.4 (13)	32.0 (40)	11.2 (14)	100.0 (125)
U	0.1378		0.0516		0.0540				
X2	0.1298		0.4043		0.1800				

* N/E= Diagnóstico no específico. † F= Género femenino; ‡ M= Género masculino; § J= Grupo de edad joven; || AJ= Grupo de edad adulto joven; ¶ A= Grupo de edad adulto; ** G= Grupo de edad geriátrico

Prescripciones de medicamentos

En total se prescribieron 542 medicamentos reportados en las hojas de medicamentos de los 125 pacientes evaluados, la media de medicamentos prescritos fue de 4.37 medicamentos por paciente con una σ de 2.06 y un CV de 47.26, siendo 10 medicamentos como máximo prescritos y 1 medicamento como mínimo prescrito por paciente, con un nivel de confianza del 95 %. En la Figura 5 se muestran los 11 medicamentos más prescritos que incluyeron al 78 % (476) de todas las prescripciones, el resto 12 % (116) fueron medicamentos prescritos a menos de 10 pacientes.

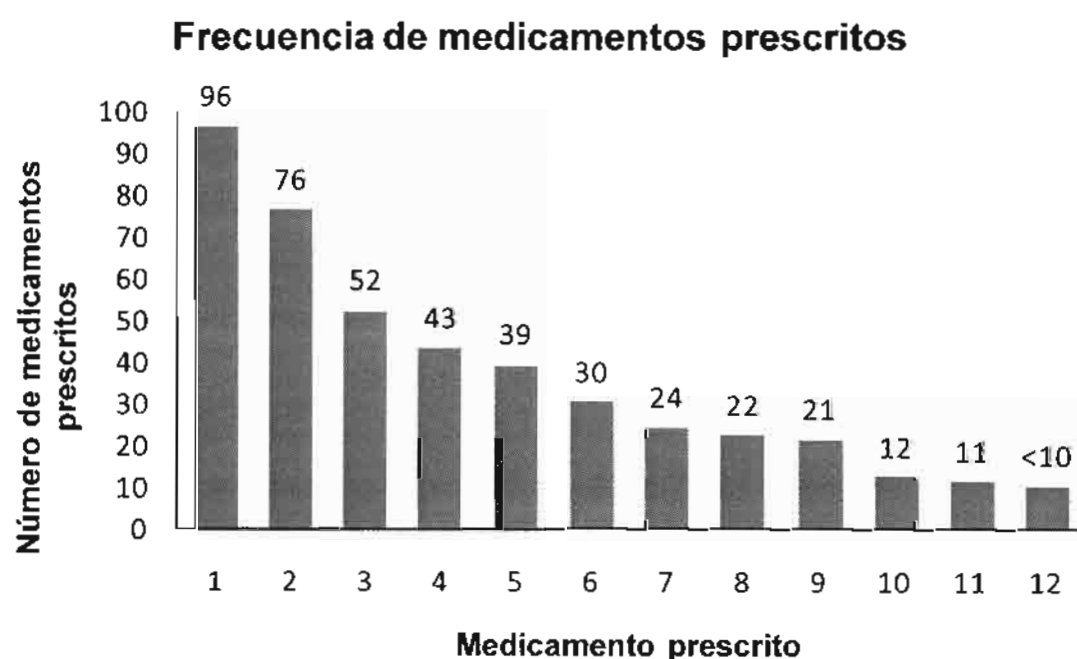


Figura 5 Frecuencia de medicamentos prescritos: 1) Ketorolaco, 2) omeprazol, 3) clonixinato de lisina, 4) ceftriaxona, 5) enoxaparina, 6) dicloxacilina, 7) metamizol, 8) paracetamol, 9) ranitidina, 10) clindamicina, 11) tramadol y 12) medicamentos prescritos a menos de 10 pacientes.

La Tabla 5 muestra la clasificación de medicamentos prescritos en base al sistema de clasificación ATC de la OMS, los 3 grupos de medicamentos más prescritos fueron: Los relacionados al sistema musculo-esquelético 28.97 % (157 prescripciones), siguiendo los medicamentos relacionados al tracto alimentario y metabolismo 19.74 % (107 prescripciones), y en tercer lugar los medicamentos antiinfectivos para uso sistémico 17.16 % (93 prescripciones).

Tabla 5 Clasificación de medicamentos prescritos en base al código ATC

Código ATC	% de Medicamentos prescritos (n)
A.- Tracto alimentario y metabolismo	19.74 (107)
B.- Sangre y órganos formadores de sangre	7.56 (41)
C.- Sistema cardiovascular	7.19 (39)
D.- Dermatológicos	1.66 (9)
G.-Sistema genito-urinario y hormonas sexuales	0.18 (1)
H.- Preparaciones hormonales sistémicas	0.92 (5)
J.- Anti-infectivos para uso sistémico	17.16 (93)
M- Sistema musculo- esquelético	28.97 (157)
N.- Sistema nervioso	14.76 (80)
V.- Varios	1.85 (10)
Total	100.0 (542)

* El código N incluye a los analgésicos opioides, otros analgésicos, antipiréticos y preparaciones antimigrañosas.

Prescripciones asociadas a analgésicos

De los 542 medicamentos prescritos, 218 correspondieron a prescripciones asociadas a analgésicos (Tabla 6), con 11 variantes de analgésicos; 7 analgésicos corresponden al grupo AINEs, 3 analgésicos al grupo de opioides incluyendo una combinación con cafeína y 1 combinación de un AINE con un opioide.

En orden decreciente los cuatro medicamentos analgésicos más prescritos fueron el ketorolaco 44.00 % (96 pacientes), clonixinato de lisina 23.85 % (52 pacientes), metamizol 10.55 % (23 pacientes) y paracetamol 9.63 % (21 pacientes), que fueron clasificados dentro del grupo de los AINEs.

Tabla 6 Frecuencia de prescripciones asociadas a analgésicos

Analgésico prescrito	% de prescripción (n)
Clonixinato de lisina	23.85 (52)
Diclofenaco	2.29 (5)
Ergotamina / Cafeína	0.46 (1)
Ketorolaco / Tramadol	0.46 (1)
Ketorolaco	44.04 (96)
Ketoprofeno	0.92 (2)
Metamizol	10.55 (23)
Nalbufina	1.84 (4)
Paracetamol	9.63 (21)
Parecoxib	0.92 (2)
Tramadol	5.05 (11)

Tabla 7 Clasificación de medicamentos analgésicos prescritos en base al Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos (CBM y CM).

Medicamento	Clasificación	Grupo Farmacológico	Indicación
Ketorolaco trometamina (solución inyectable)	CM	Analgesia	Analgésico
Metamizol sódico (solución inyectable y comprimidos)	CBM	Analgesia	Analgésico, antipirético
Diclofenaco (cápsula o gragea de liberación prolongada)	CBM	Reumatología	AR, OA, EA
Clonixinato de lisina (solución inyectable)	CM	Analgesia	Analgésico
Paracetamol (tabletas)	CBM	Analgesia	Analgésico, antipirético
Tramadol (solución inyectable)	CM		
Nalbufina (solución inyectable)	CM	Analgesia	Analgésico
Parecoxib Ketoprofeno (cápsulas)	X CM	X Reumatología	X Dolor leve o moderado, AR, OA, dismenorrea
Ergotamina / Cafeína (comprimidos, grageas, tabletas)	CBM	Neurología	Migraña, cefalea vascular
Ketorolaco / Tramadol	X	X	X

* Catálogo de medicamentos (CM) = 2o y 3er nivel de atención, † Cuadro básico de medicamentos (CBM) = 1er nivel de atención; ‡ AR= Artritis Reumatoide; § EA= Espondiloartritis; || OA= Osteoartritis; ¶ X= No incluido en el CBM y CM.

Farmacoterapia

De las prescripciones asociadas a analgésicos el 71.0 % (154) estuvieron completas (incluían los datos de farmacoterapia mínimos) y el 29.0 % (64) estuvieron incompletas (faltaba alguno de los datos mínimos antes citados) (Figura 6).

De las 64 prescripciones clasificadas como incompletas, el tipo de información que faltó fue la siguiente: el 58.5 % (37) no indicaba el intervalo de administración, el 24.4 % (16) no indicaba la vía de administración y el 17.1 % (11) no indicaba la dosis a administrar.

Las prescripciones completas a su vez se analizaron clasificándolas en base a la literatura consultada, en congruentes encontrándose 77.0 % (119) de estas e incongruentes 23.0 % (35) (Figura 7).

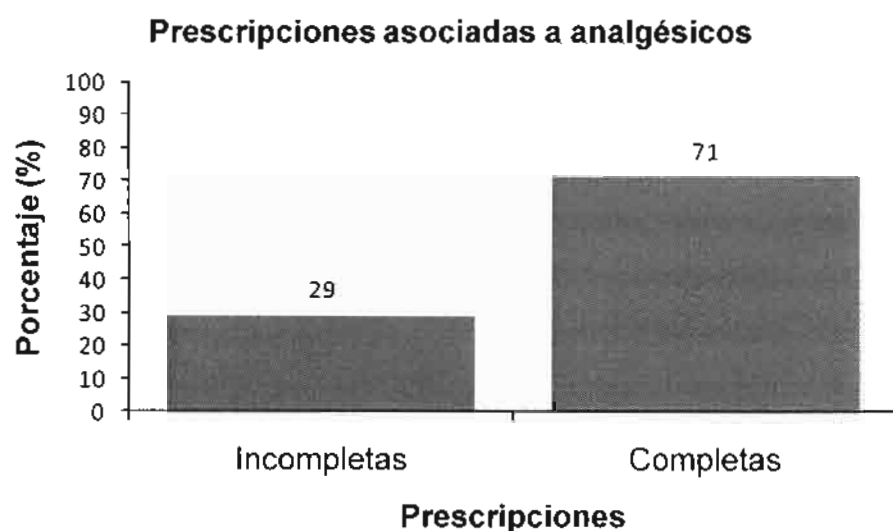


Figura 6. Porcentaje de prescripciones con información completa e incompleta asociadas a analgésicos.

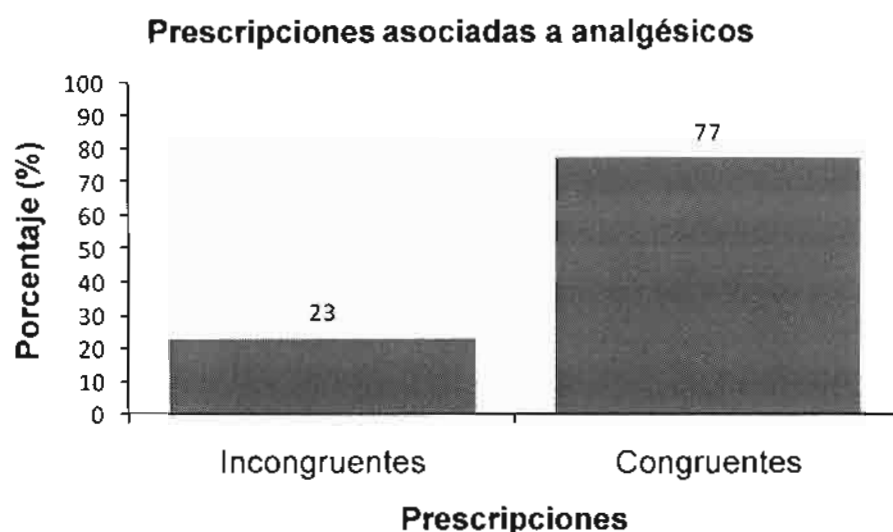


Figura 7. Porcentaje de prescripciones congruentes e incongruentes asociadas a analgésicos.

Las prescripciones incongruentes fueron asociadas a la dosis, 32 prescripciones presentaron sub-dosis potencial, 3 prescripciones presentaron sobre-dosis potencial, 1 prescripción indica vía de administración equivocada (ya que la presentación farmacéutica no está reportada) y a tres pacientes se les prescribieron medicamentos inconsistentes con el CBM y CM.

Interacciones potenciales fármaco-fármaco

Respecto a interacciones se encontró que el 63.2 % (79 pacientes) de los pacientes presentó interacciones potenciales asociadas a la prescripción de analgésicos. En la Tabla 8 se reporta el número de interacciones potenciales por paciente, por grupo de edad y género. Se observa que predominan las interacciones potenciales en el grupo de edad geriátrico y género femenino.

Tabla 8 Número de interacciones potenciales asociadas a analgésicos por grupo de edad y género.

Interacciones por paciente	% de interacciones potenciales por grupo de edad y género (n)							
	J		AJ		A		G	
	F % (n)	M % (n)	F % (n)	M % (n)	F % (n)	M % (n)	F % (n)	M % (n)
1	2.53 (2)	1.27 (1)	0.0	6.33 (5)	10.13 (8)	1.27 (1)	7.59 (6)	6.33 (5)
2	0.0	1.27 (1)	3.79 (3)	5.06 (4)	6.33 (5)	2.53 (2)	11.39 (9)	6.33 (5)
3	0.0	0.0	0.0	1.27 (1)	0.0	3.79 (3)	10.12 (8)	1.27 (1)
4	0.0	1.27 (1)	0.0	0.0	1.27 (1)	0.0	2.53 (2)	0.0
5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.27 (1)	5.06 (4)	0.0
Total	2.53 (2)	3.81 (3)	3.79 (3)	12.66 (10)	17.73 (14)	8.86 (7)	36.69 (29)	13.93 (11)
							100.0 (79)	

* (n) número de pacientes que presento la interacción; † F= Género femenino; ‡ M= Género masculino; § J= Grupo de edad joven; || AJ= Grupo de edad adulto joven; ¶ A= Grupo de edad adulto; ** G= Grupo de edad geriátrico

En base a las fuentes de información consultadas, se encontraron 166 interacciones potenciales asociadas a la prescripción de analgésicos con 28 variantes, siendo las más comunes asociadas a ketorolaco con clonixinato de lisina 27.711 % (46), ketorolaco con enoxaparina 20.482 % (34), ketorolaco con metamizol 13.253 % (22), paracetamol con enoxaparina 9.036 % (15), metamizol con clonixinato de lisina 6.627 % (11), ketorolaco con captopril 4.217 % (7), y tramadol con haloperidol 2.410 % (4). El resto de prescripciones correspondieron a menos del 2 % del total (Figura 8).

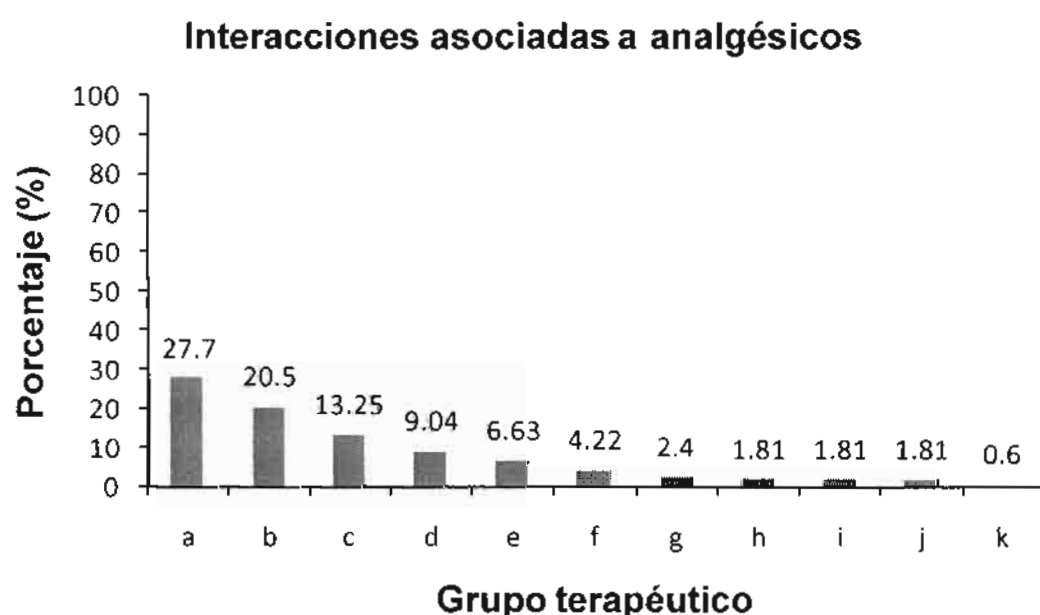


Figura 8. Interacciones potenciales asociadas a la prescripción de analgésicos: * **grupo a** (ketorolaco /clonixinato de lisina); † **grupo b** (ketorolaco/ enoxaparina); ‡ **grupo c** (ketorolaco/ metamizol); § **grupo d** paracetamol/ enoxaparina; || **grupo e** (metamizol/ clonixinato de lisina); ¶ **f** (ketorolaco/ captopril); ** **grupo g** (tramadol / haloperidol); †† **grupo h** (diclofenaco/ ceftriaxona); ‡‡ **grupo i** (ketorolaco/ diclofenaco); §§ **grupo j** (ketorolaco/ enalapril); |||| **grupo k** (otras interacciones con menos del 1 %).

La Tabla 9 permite observar la combinación de medicamentos asociados a la interacción potencial, el grupo terapéutico que interactúa con los el analgésico y el % de interacciones potenciales.

Tabla 9 Clasificación de interacciones potenciales asociadas a analgésicos. (37, 38, 39, 40)

Interacciones de medicamentos	Tipo de interacción por grupo de medicamentos	Frecuencia de interacciones (n)
Diclofenaco / Ceftriaxona	AIINE / Cefalosporina	1.81(3)
Diclofenaco / Clonixinato de Lisina	AIINE / AIINE	0.6 (1)
Ketoprofeno / Clonixinato de Lisina	AIINE / AIINE	0.6 (1)
Ketoprofeno / Enoxaparina	AIINE / Anticoagulante	0.6 (1)
Ketoprofeno / Metamizol	AIINE / AIINE	0.6 (1)
Ketoprofeno / Parecoxib	AIINE / Inh COX-2	0.6 (1)
Ketorolaco / Captopril	AIINE / Inh ECA	4.22 (7)
Ketorolaco / Clonixinato de Lisina	AIINE / AIINE	27.7 (46)
Ketorolaco / Diclofenaco	AIINE / AIINE	1.81 (3)
Ketorolaco / Enalapril	AIINE / Inh ECA	1.81 (3)
Ketorolaco / Enoxaparina	AIINE / Anticoagulante	20.5 (34)
Ketorolaco / Fluoxetina	AIINE / ISRS	0.6 (1)
Ketorolaco / Ketorolaco-Tramadol	AIINE / AIINE-Opiode	0.6 (1)
Ketorolaco / Losartan	AIINE / Inh ECA	0.6 (1)
Ketorolaco / Metamizol	AIINE / AIINE	13.25 (22)
Ketorolaco / Parecoxib	AIINE / Inh COX-2	0.6 (1)
Ketorolaco / Paroxetina	AIINE / ISRS	0.6 (1)
Ketorolaco / Telmisartán	Opiode / Inh ECA	0.6 (1)
Ketorolaco / Telmisartán-Hidroclorotiazida	AIINE / Inh ECA	0.6 (1)
Metamizol / Clonixinato de Lisina	AIINE / AIINE	6.63 (11)
Metamizol / Diclofenaco	AIINE / AIINE	0.6 (1)
Paracetamol / Enoxaparina	AIINE / Anticoagulante	9.04 (15)

Interacciones de medicamentos	Tipo de interacción por grupo de medicamentos	Frecuencia de interacciones (n)
Tramadol / Fluoxetina	Opiode / ISRS	0.6 (1)
Tramadol / Haloperidol	Opiode / Neuroleptico	2.4 (4)
Tramadol / Ketorolaco-Tramadol	Opiode / AINE-Opiode	0.6 (1)
Tramadol / Paroxetina	Opiode / ISRS	0.6 (1)
Tramadol / Risperidona	Opiode / ISRS	0.6 (1)
Tramadol / Sertralina	Opiode / ISRS	0.6 (1)
Total		100.0 (166)

* AINE.- Analgésico no Esteroideo; † Inh COX-2.- Inhibidor de la Enzima Ciclooxigenasa 2; ‡ ISRS.- Inhibidor de la Recaptura de Serotonina; § Inh ECA.- Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina

En la Tabla 10 se presenta la clasificación de interacciones potenciales asociadas a analgésicos que involucra, el tipo de interacción por grupo terapéutico, la intensidad, consecuencia, efecto clínico, causalidad y grado de información de la interacción potencial.

Tabla 10 Clasificación de interacciones potenciales asociadas a analgésicos (37, 38, 39, 40).

Tipo de Interacción	Intensidad (Leve, moderada, severa, letal) **	Efecto clínico	Consecuencia (Sinergismo o adición, disminución, no definido)	Causalidad (Cierta, probable posible, dudosa)	Grado de Información (Nula, suficiente, buena, excelente)
AINE / AINE (51.802 %)	Severa	Puede aumentar sus efectos en el SGI	Sinergismo RAMs	Probable	Buena
AINE / AINE-Opiode (0.602 %)	Severa	Puede aumentar sus efectos en el SGI	Sinergismo RAMs	Probable	Buena
AINE / Anticoagulante (30.12 %)	Severa	Puede aumentarse el tiempo de sangrado	Sinergismo RAMs	Probable	Buena
AINE* / Cefalosporina (1.807 %)	Leve	Puede aumentar excreción biliar de ceftriaxona	No definida	Posible	Suficiente
AINE / Inh COX-2 (1.204 %)	Severa	Puede aumentarse el tiempo de sangrado	Sinergismo RAMs	Probable	Suficiente
AINE / Inh ECA (7.23 %)	Moderada	Disminución efecto antihiperensivo	Disminución del efecto	Probable	Buena
AINE / ISRS (1.204 %)	Moderada	Puede aumentarse el riesgo de sangrado	Sinergismo RAMs	Probable	Suficiente
Opiode / AINE-Opiode (0.602 %)	Moderada	Puede aumentar el efecto del medicamento	Sinergismo RAMs	Probable	Buena

Tipo de Interacción	Intensidad (Leve, moderada, severa, letal) **	Efecto clínico	Consecuencia (Sinergismo o adición, disminución, no definido)	Causalidad (Cierta, probable, posible, dudosas)	Grado de Información (Nula, suficiente, buena, excelente)
Opioide / Inh ECA (0.602 %)	Moderada	Puede modificar el efecto del medicamento	Disminución del efecto	Posible	Suficiente
Opioide / ISRS (2.4 %)	Severa	Puede ocasionar síndrome serotoninérgico	Sinergismo efecto	Probable	Buena
Opioide / Neurroléptico (2.4 %)	Moderada	Puede aumentar riesgo de ataque	Sinergismo efecto	Posible	Suficiente

* Dicofenaco; † <http://www.medscape.com/druginfo/druginterchecker>; ‡ SGL - Tracto Gastrointestinal.

La Figura 9 representa el % de pacientes con polifarmacia, donde de los 125 expedientes analizados, el 64.0 % (80) de los pacientes se les prescribieron 4 o más medicamentos y el 36.0 % (45) de los pacientes se les prescribieron menos de 4 medicamentos concomitantemente.

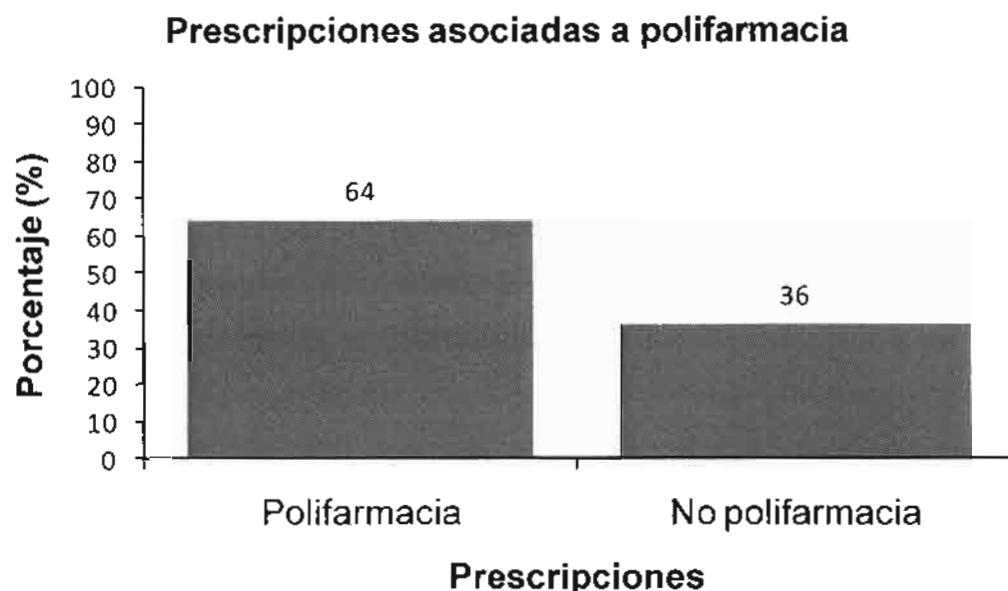


Figura 9 Prescripciones asociadas a polifarmacia, que indican el número de medicamentos prescritos por paciente.

Contraindicaciones

De las prescripciones analizadas se encontró que el 46.4 % (58) de los pacientes no presentaba enfermedades concomitantes, y el resto 54.6 % (67) presentaron al menos una enfermedad concomitante donde, el 26.4 % (33) tenía una enfermedad concomitante, el 16 % (20) tenía 2 enfermedades concomitantes, el 7.02 % (9) tenía 3 enfermedades concomitantes, el 1.6 % (2) tenía 4 enfermedades concomitantes y el 2.4 % (3) tenía 5 enfermedades concomitantes. La enfermedades concomitantes más frecuentes en orden decreciente fueron; hipertensión 18.7 % (23), relacionadas al sistema inmunológico específicamente alergias 14.36 % (18), diabetes mellitus 11 % (14), otras no clasificadas 11.05 % (14), relacionadas al SNC 10.49 % (13), relacionadas al tracto GI 6.63 % (8) y otras relacionadas al sistema cardiovascular 2.2 % (3).

Se determinó el valor de depuración de creatinina (Cl_{cr}) de 46 pacientes que cumplieron con los datos requeridos para el cálculo, el valor máximo de Cl_{cr} encontrado fue de 154.9 ml/min y el valor mínimo encontrado fue de 40.1 ml/min.

Considerando como intervalo del valor normal de Cl_{cr} 85 – 125 ml/min en hombres y 75 – 115 ml/min en mujeres, 25 pacientes presentaron valores de Cl_{cr} fuera del intervalo expresados como valores por abajo o por arriba del intervalo normal, de estos 25 pacientes 14 fueron del género femenino y 11 del género masculino, el 76 % de estos pacientes tiene más de 60 años.

Índice de RAMs (IRAM)

La media del IRAM fue de 0.3364 con una σ de 0.25, la moda fue de 0.5, el intervalo de (0 a 1.5) con un nivel de confianza de 95.0 % y el valor $p < 0.05$. En total se cuantificaron 98 pacientes (78.4 %) de los 125 evaluados con RAMs potenciales de acuerdo al IRAM, donde se detectaron 82 RAMs potenciales asociadas a AINEs y 16 RAMs potenciales asociadas a las dos clases de analgésicos evaluados (AINEs y opioides), no se detectaron RAMs potenciales relacionadas a opioides prescritos como únicos analgésicos, (Ver Tabla 11). Los analgésicos mayormente asociados a RAMs potenciales fueron los AINEs respecto de los analgésicos opioides, $p < 0.05$.

Tabla 11 RAMs potenciales asociadas a analgésicos.

Tipo de analgésico	Relevancia clínica de RAMs			Total(n)
	Leve	Moderada	Grave	
AINEs	73	8	1	82
Opioides	0	0	0	0
Ambos	16	0	0	16
Total	89	8	1	98

Tabla 12 Tipos de RAMs potenciales asociadas a los analgésicos del grupo AINES de mayor prescripción (en base a la bibliografía consultada).

Medicamento	RAM asociadas
Ketorolaco	Úlcera péptica
Metamizol	Agranulocitosis
Clonixinato de Lisina	Úlcera péptica

9.0 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Las RAMs asociadas a analgésicos especialmente de tipo AINE son muy comunes y pueden aumentar en la población que toma concomitantemente varios medicamentos, considerando que este tipo de medicamentos son la primera línea para el manejo del dolor según la OMS, y sumado a que el dolor es la primera causa de deterioro de la calidad de vida de quien lo padece.⁽⁴³⁾

En México, las principales causas de morbi-mortalidad se encuentran asociadas a la presencia de dolor causado por; (a) las enfermedades del corazón, (b) la diabetes mellitus, (c) el cáncer y (d) los accidentes. Se estima que el dolor crónico afecta al 15 % de la población en general, por lo que probablemente cerca de 16 millones de mexicanos padecen dolor por estas causas.⁽⁴⁴⁾

El dolor es un problema de salud pública que afecta a un gran número de mexicanos.⁽⁴⁴⁾ Por lo que es relevante que los profesionales de la salud, especialmente quienes prescriben medicamentos, identifiquen las RAM potenciales asociadas a analgésicos antes de prescribirlos, ya que es frecuente su uso indiscriminado, sobretodo en pacientes hospitalizados, y estas RAMs potenciales pueden evitarse y (o) disminuirse.

El presente estudio tuvo como objetivo principal identificar las RAMs potenciales asociadas a la prescripción de analgésicos, incluyendo medicamentos AINEs y opioides; en pacientes hospitalizados sometidos a una cirugía ortopédica, donde predominó el género femenino del grupo de edad geriátrico (> 60 años), y el diagnóstico de ingreso de la mayoría de estos pacientes fue asociado a enfermedades del Sistema musculoesquelético y fracturas (S32-S90) en base a la CIE, estas enfermedades frecuentemente están acompañadas de dolor de moderado a severo, no es sorprendente este hallazgo ya que algunos otros autores como Barragan y colaboradores, reportaron que la prevalencia de dolor en población mexicana es de 41.5 %, siendo de 39.80 % en las personas de 50 a 64 años y de 44.6 % en los de 65 años o más, con una probabilidad mayor en

mujeres que en hombres. Algunas de las comorbilidades que se asocian con el dolor son artritis, caídas, depresión, etc. ^(39, 41)

En este estudio se observó también que del total de medicamentos prescritos y en base a la clasificación de medicamentos por código ATC según la OMS, predominaron las prescripciones de medicamentos asociados al sistema musculoesquelético, lo cual es congruente por el tipo de cirugía al que fueron sometidos los pacientes evaluados. Así mismo se encontró que las otras dos clases terapéuticas de medicamentos más frecuentemente prescritos fueron asociadas al tracto alimentario y metabolismo (específicamente el omeprazol) y la clase de anti-infectivos para uso sistémico (antibióticos), la tendencia de prescribir la combinación de un analgésico, un protector gastroesofágico y un antibiótico fue muy común en este estudio.

Fue sorprendente el número de prescripciones de omeprazol con un 14.0 %, después de una cirugía ortopédica, ya que en base al CBM y CM este medicamento se prescribe como protector gástrico, posiblemente su uso se justifique por las prescripciones asociadas a AINEs aunque estas fueron prescritas para manejo del dolor agudo.

El hallazgo anterior fue controversial a lo reportado por Lagunes y colaboradores, quienes indican que sólo al 13.0 % de los pacientes se les prescribió algún protector gastroesofágico y esperaban un número mayor en el estudio que reportaron, sin embargo, dentro de esos protectores gastroesofágicos no se incluye al omeprazol. ⁽³¹⁾

La media de medicamentos prescritos fue de 4.37 medicamentos por paciente variando entre 1 y hasta 10 medicamentos prescritos, este resultado es parecido al reportado por otros autores como, Fattinger y colaboradores, quienes encontraron la media de medicamentos administrados por paciente de 6 variando entre 4 y 9 medicamentos por paciente. ⁽⁴⁾ Otro autor, Moore y colaboradores, reportaron que la media de medicamentos administrados por paciente fue de 2.7. ⁽⁴⁶⁾

Del total de medicamentos prescritos el 40.0 % correspondió a prescripciones de analgésicos (con 11 variaciones), 7 clases de AINEs, 3 clases de Opioides, y 1 combinación de ambos, como se predijo la mayoría de las prescripciones de analgésicos fueron de la clase AINEs, siendo el más prescrito el ketorolaco que a su vez fue el medicamento asociado al mayor número de interacciones potenciales, esto puede explicarse considerando que el número de casos de una cierta RAM de medicamento aumenta con el número de individuos expuestos. ⁽⁴⁰⁾ En orden decreciente, el segundo analgésico AINE más prescrito, fue el clonixinato de lisina.

La mayoría de los medicamentos prescritos están incluidos en el CBM y CM, excepto el parecoxib y la combinación ketorolaco-tramadol. Esta última actualmente se encuentra en el mercado con el nombre comercial de "sinergix", "gammadol" y "voydol-c" entre otros, por lo que no se esperaba su prescripción en los pacientes evaluados, aunque esta combinación se prescribió con el nombre genérico. En el caso de los inhibidores de la enzima COX-2, sólo está incluido el celecoxib (cápsulas) en el CBM y CM, este medicamento pertenece al grupo farmacológico de reumatología y está indicado para la Osteoartritis (OA) y Artritis Reumatoide (AR). Dado que el CBM y CM, así como la Regulación Sanitaria en la materia exhortan a practicar el uso racional de medicamentos en México, es de suma importancia seguir sus recomendaciones.

Respecto a la evaluación de la información de farmacoterapia en las prescripciones, se encontraron resultados muy interesantes, el número de prescripciones incompletas se consideró elevado (29.0 %), sumado que de este 29.0 % de las prescripciones el 23.0 % fueron prescritas incongruentemente con las fuentes de información consultadas

Considerando que el hospital donde se llevó a cabo la investigación pertenece al ISSSTE y con fundamento en el Reglamento de Servicios Médicos del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado y en la Norma Oficial Mexicana, NOM-168-SSA1-1998, del expediente clínico, que establecen

que dentro de la información mínima que debe incluir el expediente clínico, se encuentra la información relacionada a la farmacoterapia, la cual debe ser clara y específica. Por lo que se esperaba que la información del expediente clínico fuese completa y clara, ya que consideramos que la falta o mala interpretación de esta información puede llevar a presentar RAMs potenciales, que pueden ser evitadas y (o) disminuidas si se sigue al menos la legislación antes citada. ^(47, 48)

El tipo de información que se omitió en las prescripciones evaluadas fue la siguiente: no se indicaba la dosis a administrar, la vía de administración y el intervalo de administración en algunos casos, tendencia también reportada por Lagunes y colaboradores. La velocidad de administración se reportó en muy pocos casos y esta es importante incluirla sobre todo cuando se prescribe el metamizol ya que se ha observado que el uso de este analgésico por vía intravenosa (administración en bolo) puede producir un descenso abrupto de la presión arterial. ^(31, 49)

El descenso en la presión arterial puede explicarse porque, la activación de la vía óxido nítrico-GMP cíclico canales de potasio produce vasodilatación. La presión arterial está regulada por una serie de procesos fisiológicos de tipo homeostático y estos procesos requieren de cierto tiempo para activarse. Por lo tanto, si el metamizol se administra diluido y lentamente, se dará el tiempo necesario para la activación de los procesos homeostáticos y se evitara la RAM potencial. ⁽⁴⁹⁾

Routledge y colaboradores, reportaron que es claro que más del 80.0 % de las RAMs causan admisión hospitalaria u ocurren en el hospital y son del tipo "A". Las RAMs tipo "A" son relacionadas a la dosis, se conoce el efecto farmacológico del fármaco y pueden ser predecibles y potencialmente evitadas, además que las RAMs tipo "A" son de las más comunes en pacientes geriátricos. ⁽⁵⁰⁾

El metamizol, es un agente analgésico y antipirético utilizado en México y otros países desde hace más de siete décadas. Sin embargo, en países como los EUA, dicho medicamento no está disponible, por algunos casos de agranulocitosis reportados, por lo cual la información actual respecto a su uso como analgésico

está limitada.⁽⁴⁹⁾ La incidencia de agranulocitosis debida a metamizol en México es baja, por lo que se concluye que es un medicamento seguro para su uso en México, aunado a su bajo potencial de producir daño gastrointestinal en comparación con otros AINEs, por lo que es uno de los analgésicos más seguros dentro del grupo de los AINEs.⁽³¹⁾

Así mismo las desviaciones más comunes de las prescripciones inapropiadas fueron asociadas a dosis inapropiada (mayor o menor de la recomendada), vía de administración incongruente con las presentaciones farmacéuticas disponibles y prescripción de medicamentos incongruentes con el CBM y CM.

Estas inconsistencias en las prescripciones son consideradas RAMs potenciales ya que una interpretación equivocada de la prescripción puede llevar a presentar RAMs en los pacientes, por ejemplo, si el personal de enfermería que administra los medicamentos, asume datos no incluidos en el expediente, puede pasar que administre medicamentos erróneos, dosis inadecuadas, por vía de administración inadecuada, todas estas circunstancias pueden evitarse siguiendo la regulación vigente en la materia. Asimismo, por tratarse de un hospital gubernamental debieran prescribirse sólo medicamentos basándose en el CBM y CM que seguramente son los disponibles en el hospital, en este caso, podrían evitarse confusiones respecto a la vía de administración, formulación farmacéutica, entre otras, en algunos casos se prescribieron medicamentos no incluidos en el CB y CM así como formulaciones de medicamentos no reportadas en el mercado actual.

Aunque "errar es humano", los errores en la prescripción o dispensación pueden costar vidas y se reporta que varias RAMs están relacionadas a la prescripción o dispensación de medicamentos.⁽⁵⁰⁾ Diakonhjemmet y colaboradores, reportaron en su revisión que los sistemas de intervención de un farmacéutico en las prescripciones pueden disminuir las RAMs.⁽⁵¹⁾

Más del 50 % de los pacientes evaluados presentó interacciones potenciales fármaco-fármaco relacionadas a AINEs y opioides, presentando de 1 hasta 5

interacciones por paciente, estas fueron asociadas con mayor frecuencia a AINEs. El género predominante fue el femenino del grupo de edad geriátrico, esto es congruente con lo reportado por Lagunes y colaboradores.⁽³¹⁾ Esto puede explicarse porque las prescripciones de analgésicos opioides fueron significativamente menor que las prescripciones de analgésicos AINEs, como se suponía, esta tendencia puede deberse a la disponibilidad de medicamentos opioides que en algunas ocasiones su uso está limitado por posible abuso, adicción, etc.⁽⁵²⁾

Las interacciones potenciales AINE-AINE fueron las más frecuentes (51.80 %), la tendencia de prescribir más de 1 AINE a los pacientes fue muy común, la duplicidad de AINEs resultó ser un problema muy frecuente, por ejemplo, algo similar reporta Lagunes y colaboradores, donde el 73.0 % de los pacientes con prescripción de AINEs presentaron interacciones potenciales fármaco-fármaco.⁽³¹⁾

Vladislavovna S y colaboradores, reportaron que el 8.1 % de los pacientes ambulatorios evaluados recibió una prescripción con dos AINEs.⁽⁵³⁾ No se recomienda la co-administración de dos AINEs de la misma clase, debido a la potencial suma de sus eventos adversos. A este tipo de interacciones le podemos sumar las interacciones potenciales AINEs con inhibidores selectivos de la COX-2 ya que en general actúan por el mismo mecanismo de acción inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, dichas interacciones se presentaron con una frecuencia de 1.20 %, la baja frecuencia se asocia a que se prescribieron pocos inhibidores selectivos de COX-2 aun cuando están incluidos en el CBM y CM.

Las interacciones potenciales asociadas a la combinación de un AINE y un anticoagulante fueron muy frecuentes (30.12 %). Shorr y colaboradores, reportaron que la prevalencia del uso de AINEs y anticoagulantes fue de 13.5 % y Routledge y colaboradores, sugieren que el sinergismo marcado de toxicidad en pacientes que toman AINEs y anticoagulantes aún no es reconocido por los prescriptores.^(50,54) La interacción potencial AINE-anticoagulante se considera como interacción farmacodinámica del tipo aditiva o sinérgica ya que aumenta el riesgo de hemorragia.^(55, 57)

Las interacciones farmacodinámicas generalmente involucran efectos aditivos, sinérgicos o antagónicos de la acción del fármaco en el mismo receptor o sistema fisiológico. Estas interacciones son comunes pero no siempre reconocidas, el efecto de las interacciones farmacodinámicas puede usualmente predecirse y manejarse cuando se conoce la farmacología de la co-administración de los fármacos. ⁽⁵⁶⁾

Las interacciones potenciales asociadas a la combinación AINE con inhibidor de la ECA fueron de 7.23 %, este tipo de interacción probablemente se relaciona con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas hipotensoras por los AINEs. Por lo que los AINEs antagonizan el efecto hipotensor de los inhibidores de la ECA. ⁽³⁹⁾

Las interacciones potenciales asociadas a la combinación de AINE con algún Inhibidor de la Recaptura de Serotonina (ISRS) fue relativamente baja (1.20 %) respecto a las anteriores, este tipo de combinación puede dar como resultado aumento de sangrado gastrointestinal, quizá se deba a que la serotonina juega un papel importante en la homeostasis de las plaquetas, el aumento de sangrado por esta combinación puede ser resultado de una disminución de la recaptura de serotonina por las plaquetas. ⁽³⁹⁾ De Abajo y García Rodríguez reportaron que el incremento del riesgo de sangrado gastrointestinal puede tener mayor relevancia cuando los ISRS son asociados con otros medicamentos gastrotóxicos como los AINEs. ⁽⁵⁸⁾

Muchas interacciones fármaco-fármaco son el resultado de una alteración del metabolismo del CYP450, como es el caso de las interacciones potenciales encontradas entre el tramadol con algún ISRS y tramadol con neurolépticos. ^(57, 59)

El tramadol se metaboliza a través de CYP2D6, y puede causar interacciones con medicamentos que inhiben esta enzima o que se metabolizan por la misma (ISRS y neurolépticos). ISRS como fluoxetina, paroxetina, sertralina y otros utilizan el mismo sistema enzimático CYP2D6 y pueden causar síntomas de síndrome serotoninérgico, aparte de la inhibición del metabolismo del tramadol, se incrementan los niveles de serotonina en el sistema nervioso central. ⁽⁶⁰⁾

Los inhibidores del metabolismo del tramadol pueden atenuar la analgesia.⁽⁶⁰⁾ La combinación tramadol con neurolépticos puede incrementar el riesgo de ataque y a su vez el haloperidol actúa como adyuvante mejorando la analgesia del tramadol, de acuerdo a lo reportado por Leppert.⁽⁶⁰⁾

Se detectó que el 64 % de los pacientes presentaron polifarmacia, esto es, que tenían prescritos 4 o más medicamentos, esto es mayor a lo reportado por otros autores, como Alvarado y Mendoza que reportaron una prevalencia de polifarmacia del 18 %.⁽⁶¹⁾

Las contraindicaciones asociadas a analgésicos no pudieron ser evaluadas por la poca información reportada en los expedientes. Sin embargo, en este estudio resaltaron las enfermedades concomitantes como la hipertensión y diabetes mellitus.

Se pretendía determinar en qué casos los pacientes requerían ajuste de dosis de los analgésicos basándonos en la depuración de creatinina, en las enfermedades concomitantes de tipo hepáticas y nefrológicas que pudieran modificar el metabolismo de los analgésicos, sin embargo, esto no fue posible ya que la poca información al respecto no permitió evaluar estos parámetros. Pero de alguna forma la poca información que se evaluó permitió evidenciar que más del 50 % de los pacientes a los que se les determinó la depuración de creatinina (Cl_{Cr}) requerían ajuste de dosis, lo cual indica una RAM potencial posiblemente de tipo "A".

Por último con el fin de relacionar las RAMs potenciales por paciente respecto al número de medicamentos prescritos se determinó el índice de RAM, el cual evidenció que en su mayoría las RAMs potenciales por paciente son de tipo leve y frecuentemente asociadas a analgésicos del tipo AINEs.

Holdgate y colaboradores, en su revisión reportaron que los eventos adversos son generalmente más comunes en pacientes que reciben opioides que en los que reciben AINEs y que varios estudios han mostrado que los AINEs y opioides

proveen un nivel equivalente de analgesia postoperatoria; con alta frecuencia de náusea, vómito y mareo en pacientes tratados con opioides. Sin embargo, en este estudio se encontró que la mayoría de las RAMs potenciales se asocian a prescripciones de AINEs posiblemente porque fueron los más prescritos, lo cual concuerda con lo reportado por Griffin y colaboradores, los AINEs son los medicamentos más frecuentemente prescritos, a su vez Naik y colaboradores, reportaron que las compañías farmacéuticas influyen en la conducta de prescripción de AINEs a los médicos. ^(63, 64)

10.- CONCLUSIONES

- Las RAMs potenciales asociadas a la farmacoterapia fueron evidentemente altas (64.0 %) y relacionadas principalmente a información incompleta y a prescripciones incongruentes con respecto a la dosificación recomendada.
- Las interacciones potenciales fármaco-fármaco fueron principalmente asociadas a analgésicos del grupo AINEs y en menor frecuencia al grupo de los opioides, lo cual fue proporcional con el número de prescripciones.
- Las interacciones potenciales fármaco-fármaco más frecuentes fueron relacionadas a la combinación ketorolaco / clonixinato de lisina, ketorolaco / enoxaparina y ketorolaco / metamizol.
- En algunos casos se estimó que se requería ajuste de dosis basándonos en el cálculo del parámetro de Clcr.
- En base al IRAM se clasificó a la mayoría de las RAMs como leves y asociadas en su mayoría a las prescripciones de AINEs.
- Las RAMs más frecuentes fueron asociadas a AINEs y relacionadas al tracto gastrointestinal.
- El medicamento más prescrito fue el ketorolaco, por lo tanto se le asocian el mayor número de RAMs potenciales del tipo úlcera péptica.
- Dado el alto consumo de AINEs en el hospital donde se llevó a cabo el estudio y la probabilidad de interacciones potenciales y de RAMs asociadas a las prescripciones de analgésicos, es recomendable la implementación de un programa de FV que monitoree y prevea la aparición clínica de dichas RAMs.

11.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Esta investigación nos permitió conocer el comportamiento teórico de las RAMs potenciales en pacientes hospitalizados asociadas a analgésicos en un hospital de tercer nivel, sin embargo, el estudio estuvo limitado a detectar sólo RAMs potenciales, más no se pudo evaluar la incidencia de la RAM y por tanto su clasificación propuesta por la OMS y NOM-220-SSA1-2002, Instalacion y Operación de la Farmacovigilancia, ya que en el Hospital no existe como tal un programa de reporte de eventos adversos y reacciones adversas.

12.- RECOMENDACIONES

Se recomienda que antes de prescribir un medicamento del tipo analgésico AINE para manejo del dolor postoperatorio u otro, debería evaluarse el riesgo/beneficio de su uso, sobre todo cuando se prescriben más de 3 medicamentos, además que deberían elaborarse guías para manejo de medicamentos analgésicos en el hospital, diseñadas para el tipo de padecimientos y pacientes más frecuentes que ingresan ahí.

Podrían implementarse además sistemas electrónicos, o bases de datos que incluyan programas para detectar interacciones potenciales, factores de riesgo predisponentes a ciertas RAMs, u otros, con la finalidad de que antes de prescribir un medicamento analgésico sobretodo de la clase AINE se evalúe, si es necesario ajustar la dosis, el intervalo de administración, por las características del paciente, evaluar el riesgo/beneficio de las posibles combinaciones de medicamentos.

Se recomienda llenar la prescripción con letra legible y con los datos mínimos que se requieran según la regulación vigente, esto con la finalidad de evitar y (o) disminuir los posibles errores de administración por una interpretación equivocada del personal que administra el medicamento, poner atención cuidadosa que el expediente se llene en el tiempo más próximo al ingreso del paciente (guardar los documentos fuentes) y obtener la mayoría de información respecto al paciente, ya que en ocasiones se encontró muy poca información de los pacientes o bien de un momento a otro se modificaban las características de los pacientes drásticamente, por ejemplo, indicando que al ingreso se trataba de un paciente femenino de 30 años y en los datos subsecuentes se encontró que se trataba de un paciente masculino de 80 años.

Así mismo, se recomienda detallar el diagnóstico de ingreso si es posible contar con bases de datos para clasificar el diagnóstico en base a la CIE o bien detallar el diagnóstico de ingreso incluyendo el estadio del padecimiento.

13. - REFERENCIAS

1. - World Health Organization (WHO). 2004. Pharmacovigilance: ensuring the safe of medicines.
2. - Murphy S., Roberts R. 2006. "Black box" 101: How the Food and Drug Administration evaluates, communicates, and manages drug benefit/risk. *J Allergy Clin Immunol*, 117: 34-9.
- 3.- Gómez O. L.M. 2007. Farmacoepidemiología como una herramienta importante del uso racional de los medicamentos. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 38 (1): 42-48.
4. - Fattinger K., Roos M., Vergeres P., Holenstein C., Kind B y col., 2000. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol*, 49: 158–167.
5. - Tavassoli E. N., Duchayne E., Sadaba B., Desboeuf K., Sommet A., y col., 2007. Detection and incidence of drug-induced agranulocytosis in hospital: a prospective analysis from laboratory signals. *Eur J Clin Pharmacol*, 63: 221-228.
- 6.- Juárez O. H., Pérez G. G., Flores P. J. 2007. Pharmacovigilance and pharmacoepidemiology of drugs in a Mexican pediatric hospital. A proposed guide. *Pharm. Word Sci.*, 29:43-46.
- 7.- Grupo de investigación en atención farmacéutica (CTS-131)., Grupo de investigación en farmacología (CTS-164)., Fundación pharmaceutical care España., Sociedad española de farmacia comunitaria (SEFaC). 2007. Tercer consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharm.* 48(1): 5-17.
8. - International Conference on Harmonisation (ICH) 2004. Guideline Pharmacovigilance Planning E2E.

-
- 9.- Jiménez L. G., Debesa G. F., González D. B., Ávila P.J., Pérez P. J. 2006. El Sistema Cubano de Farmacovigilancia, seis años de experiencia en la detección de efectos adversos. *Rev Cubana Farm*, 40(1):1-7.
10. - Lazarou J., Pomeranz B. H., Corey P. N., 1998. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. *JAMA*, 279(15): 1200-1206.
- 11.- Vargas E., Terleira A., Portolés A. Reacciones Adversas a los Medicamentos en: Velázquez Farmacología Básica y Clínica. Lorenzo/ Moreno/ Leza/ Lizasoain / Moro / Portolés.
- 12.- Marhuenda E., Herrera M., Bravo L. 2003. Reacciones adversas e interacciones. En: Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica. Elsevier, Madrid, pp. 263-281.
13. - Dormann H., Neubert A., Criegee-Rieck M., Egger T., Radespiel-Tröger M y col., 2004. Readmissions and adverse drug reactions in internal medicine: the economic impact. *Journal of Internal Medicine*, 255: 653–663.
14. - Pouyanne P., Haramburu F., Imbs J. J., Bégaud B. 2000 Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ*, 320: 1036-1037.
15. - Weingart N. S., Wilson M. R., Gibberd W. R., Harrison B. 2000 Epidemiology of medical error. *BMJ*, 320: 774-777.
16. - World Health Organization (WHO). 2004. Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines. WHO Policy Perspectives on Medicines.
17. - Brennan U. T., Leape L. L., Laird N. M., Hebert L., Localio U. R. 1991. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med*, 324:370–6.
- 18.- Norma Oficial Mexicana. 2002. NOM-220-SSA1-2002, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia.
-

-
19. - Meyboom H. B. R., Egberts C. G. A., Edwards I. R., Hekster Y. A., de Koning H. P. F., Gribnau W. J. F. 1997. Principles of Signal Detection in Pharmacovigilance. *Drug Safety*, 16(6): 355-365.
 20. - Evans S., 1976. Causation and disease: the Henle- Koch postulates revisited. *Yale J Biol Med*, 49: 175-95.
 21. - St. James's Hospital. 2002. Adverse Drug Reactions. *National Medicines Information Centre*, 8(3). Disponible en www.nmic.ie.
 22. - Meyboom R., Lindquist M., Egberts A. 2000. An ABC of Drug-Related. *Drug Safety*, 22(6): 415-423.
 - 23.- Carranza, Lavado M, Herrera J. 2003. Farmacovigilancia. En: Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica. Elsevier, Madrid, pp. 284-296.
 24. - International Association for the Study of Pain (IASP). 2008 Gender differences in Responses to medication and side effects of medication. XVI(5): 1-5.
 25. - Karch F.E and Lasagna L. 1975. Adverse Drug Reactions. *JAMA*. 234:1236-1241.
 26. - International Association for the Study of Pain (IASP). 2007. Epidemiology of pain in women. Global year against pain in women, real women, real pain.
 27. - Oates J. 2006. The science of drug therapy. En: Laurence L. Brunton., Jonh S. Lazo., Keith L. Parket. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11a ed. McGraw-Hill, pp. 117-136.
 - 28.- Ronda B. 2003. Servicio de farmacia hospitalaria. Organización y planificación de futuro. En: Herrera C. Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica. Elsevier, Madrid, pp. 44-73.

-
29. - St. James's Hospital. 2005. Pharmacological Management of Pain in Primary Care (2): Opioids. *National Medicines Information Centre*, 11(6). Disponible en www.nmic.ie.
30. - St. James's Hospital. 2005 Pharmacological Management of Pain in Primary Care (1): Non-Opioids. *National Medicines Information Centre*, 11(5). Disponible en www.nmic.ie.
- 31.- Lagunes E. A.L., Peralta P. M. L., Rodríguez M. R., López C. J. M., Ibarra V y col., 2007 Características de la prescripción de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos en adultos mayores. *Gac Méd Méx.* 143(1): 5-9.
32. - Cullen D. J., Bates D.W. and the adverse drug event prevention study group. 2000. Prevention of Adverse Drug Events: A Decade of Progress in Patient Safety. *Journal of Clinical Anesthesia*, 12: 600-614.
33. - Akil H., Gutstein B., and Huda. 2006. Opioid Analgesics. En: Laurence L.Brunton., Jonh S. Lazo., Keith L.Parker. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11a ed. McGraw-Hill, pp. 547-590.
34. – Leckband., Miyoshi R., Susan G. 2003. Analgésicos sistémicos opioides. En: John D. Loeser. Bonica Terapéutica del Dolor. II. Mc Graw Hill, pp. 1992-2025.
- 35.- Miyoshi H. 2003. Analgésicos sistémicos no opioides. En: John D. Loeser. Bonica Terapéutica del Dolor. II. Mc Graw Hill, pp. 1973-1991.
36. - Burke A., Smyth E., FitzGerald G. 2006. Analgesics-antipyretic agents; pharmacotherapy of gout. En: Laurence L. Brunton., Jonh S.Lazo., Keith L.Parker. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11a ed. Mc Graw-Hill, pp. 671-715.
- 37.- Cuadro Básico y Catalogo de Medicamentos del Sector Salud edición 2007.
38. - Pharmacist's Handbook de Joseph T. DiPiro. Ed. Springhouse Corporation and American Society of Health-Systems Pharmacists. 2001.
-

39.- Software Drug Interaction Checker disponible en (<http://www.medscape.com/druginfo/druginterchecker>).

40. - Stockley I H. 2002. Stockley's Drug Interactions. 6a ed. Pharmaceutical Press, pp. 1-60.

41. - Garnica R. N., Altagracia M. M., Kravzov J. J., Ríos C.C. 2005. Drug Prescription Patterns and Errors in a Mexican General Public Hospital: A Pilot Study. *Journal of Pharmaceutical Finance, Economics & Policy*, 14(4):3-18.

42. - Software estadístico JMP Start Statistics version ® 6.

43.- Declaración de Bogotá. Foro Latinoamericano Sobre Dolor. ¿Qué podemos hacer para mejorar el manejo del dolor en América Latina? Mayo 22 de 2003. Federación Latinoamericana de Asociaciones para el estudio del Dolor.

44.- Covarrubias G. A. 2008. Las clínicas del dolor en México. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 31(1):66- 70.

45.- Barragán B. A. J., Mejía A. S., Gutiérrez R. L. M. 2007. Dolor en adultos mayores de 50 años: prevalencia y factores asociados. *Salud Pública de México*, 49 (suplemento 4): S488-S494.

46. - Moore N. 1998. Frequency and cost of serious adverse drug interactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol*. 45:301-308.

47. - Reglamento de Servicios Médicos del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. Publicado en el Diario Oficial de la Federación el 04 de octubre del 2000. Acuerdo Número 32.1260.2000.

48. - Norma Oficial Mexicana. NOM-168-SSA1-1998, Del expediente clínico. Publicada en el Diario Oficial de la Federación el 30 de septiembre de 1999.

-
- 49.- Arcilla H. H., Barragán P. S., Borbolla E. J. R., Canto S. A., Castañeda H.G y col., 2004. Consenso de un grupo de expertos mexicanos. Eficacia y seguridad del metamizol (Dipirona). *Gac Méd Méx*, 140(1).
50. - Routledge P. A., O'Mahony M. S., Woodhouse K. W. 2003. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol*, 57(2):121-126.
51. - Diakonhjemmet. 2008. The Impact of Clinical Pharmacists on Drug-Related Problems and Clinical Outcomes. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 102: 275-280.
52. – American Pain Society. 2001. Boletín Definitions Related to the Use of Opioids for the Treatment of Pain. American Academy of Pain Medicine.
- 53.- Vladislavovna D. S., Mino-León D., Torres-Arreola L. P., Romero-Quechol G. 2007. Conocimiento básico de los riesgos del uso de analgésicos no opioides en pacientes ambulatorios. *Rev Salud Pública en México*, 49(6):429-436.
54. - Shorr R. I., Ray W. A., Daugherty R. J., Griffin R. M. 1993. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med*, 153:1665-1670.
55. - St. James's Hospital. 2008. Drug Interactions I: How they occur. National Medicines Information Centre, 14(4). Disponible en www.nmic.ie.
56. - St. James's Hospital. 2008. Drug Interactions II: Frequently Asked Questions. National Medicines Information Centre, 14(5). Disponible en www.nmic.ie.
57. - Liu A., Stumpo C. 2007. Warfarin-Drug Interactions Among Older Adults. *Geriatrics & Aging*, 10 (10): pag 643:646.
- 58.- De Abajo F, García-Rodríguez L. 2008. Risk of Upper Gastrointestinal Tract Bleeding Associated With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Venlafaxine
-

Therapy. Interaction With Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Effect of Acid-Suppressing Agents. *Arch Gen Psychiatry*. 65(7):795-803.

59. - Lynch T., Price A. 2007. The Effect of Cytochrome P450 Metabolism on Drug Response, Interactions, and Adverse Effects. *American Family Physician*, 76(3): 391-396. Disponible en www.aafp.org/afp.

60. - Leppert W. 2009. Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain. *Pharmacological Reports*, 61: 978-992.

61.- Alvarado O.M., Mendoza N.V.M. 2006. Prevalencia y factores de riesgo para polifarmacia en adultos mayores del Valle del Mezquital, Hidalgo. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 37(4):12-20.

62. - Holdgate A., Pollock T. 2004. Systematic review of the relative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of acute renal colic. *BMJ*. 1-8.

63. - Griffin M.R. 1998. Epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal injury. *Am J Med*, 104:23S-9S.

64. - Naik D. A., Woofter L. A., Skinner M. J., Abraham S. N. 2009. Pharmaceutical Company Influence on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Prescribing Behaviors. *The American Journal of Managed Care*, 15(4):e9-e15.

65. - Rawlins M.D. Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. In *Textbook of Adverse Drug Reactions*, Ed. Davies DM. Oxford University Press, 1977: pp 10-31.

66. - Star K., Lindquist M. The Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala, Sweden. Who, Where, And What In Spontaneous Reports. Disponible en www.who-umc.org.

67. - International Statistical Classification of Diseases and Related Health
Problems 10th Revision Version for 2007:
<http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>.

14. ANEXO I

PERFIL FARMACOTERAPÉUTICO										
DATOS DEL PACIENTE										
Nombre:		Genero:	M	F	Edad:		Peso:		Talla:	Perfil No.
		Clave:	1	0						
Lugar de origen:		Lugar de residencia:								
DATOS INTRAHOSPITALARIOS										
Fecha de ingreso D/M/A:		Fecha de egreso D/M/A:								
Diagnostico (s)								Clave		
Enfermedades concomitantes				Tipo		Medicación:		Si (1)	No (0)	
1.-										
2.-										
3.-										
4.-										
5.-										
FARMACOTERAPIA										
Fármacos prescritos	Dosis	Via de admon.	Vel. Infusion	Intervalo de admon	Interacciones	Contraindicaciones				
1.-										
2.-										
3.-										
4.-										
5.-										
6.-										
7.-										
8.-										
9.-										
10.-										
Observaciones:										