

**CENTRO PARA EL DESARROLLO DE LA FARMACOEPIDEMOLOGIA
CDF**

**Comportamiento de las reacciones adversas a los Analgésicos y Antinflamatorios no Esteroides
notificadas por el Sistema Cubano de Farmacovigilancia en el año 2001**

AUTORES: *Dra. Giset Jiménez López**
*Lic. Francisco Debesa García ***
*Lic. Teresa Bastanzuri Villares****
*Dr. Julián Pérez Peña *****
*Tec, Jenny Avila Pérez*****.*

*** Especialista de 1er grado en Farmacología, Especialista Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia. CDF**

**Dirección: Calle 44 No 502 esq 5ta Avenida. Miramar. Playa. Ciudad de La Habana.
Telf: 202 6447, 209 6977, 204 0924 (Trabajo)
20913 47 (Casa)
Email giset@mcdf.sld.cu**

**** Licenciado en Ciencias Farmacéuticas, Diplomado en Farmacoepidemiología, Jefe de la Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia. CDF.**

***** Licenciada. en Enfermería, Master en Epidemiología, Especialista Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia. CDF**

******Especialista de 2do grado en Administración de salud. Master en organización y Administración de salud. Director del Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología
***** Tec. En Farmacia Dispensarial, Especialista Unidad Nacional Coordinadora de Farmacovigilancia. CDF**

Ciudad de la Habana, 2002

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Los fármacos analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos comparten algunas actividades terapéuticas y efectos colaterales, su mecanismo de acción está mediado por la inhibición de la Ciclooxygenasa (COX 1 y 2), enzima encargada de la biosíntesis de prostaglandinas y otros autacooides similares. En la Unidad coordinadora de Farmacovigilancia (UCNFv) se hace un análisis periódico de las sospechas de reacciones adversas notificadas y en el año 2001, se observó que de los 10 fármacos sospechosos de producir mayor número de reacciones adversas el 50% corresponde al grupo de los analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINES) que es a su vez uno de los grupos de mayor consumo en el país. **MATERIAL Y METODOS:** Se realiza una descripción del comportamiento de las sospechas de reacciones adversas relacionadas con Aspirina, Dipirona, Indometacina, Ibuprofeno, Naproxeno, Paracetamol y Piroxicam, incluyendo severidad, características demográficas y mecanismo fisiopatológico de las mismas. **RESULTADOS:** En el año 2001 se recibieron en la UCNFv 16 195 notificaciones que contenían un total de 33 601 Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM), de las cuales el 21.5% correspondió a los AINES, siendo este el grupo más notificado después de los Antimicrobianos. Se encontró que las reacciones de mayor gravedad afectaron a los sistemas hematológico, gastrointestinal y cuerpo como un todo, siendo el sexo femenino y el adulto joven los más afectados. **CONCLUSIONES:** Debido a las reacciones notificadas y a la severidad de las mismas es necesario mantener vigilancia activa sobre este grupo farmacológico y realizar una prescripción adecuada por parte de los médicos con el fin de minimizar el riesgo de sufrir una RAM.

Introducción

El surgimiento del interés en esta época por el estudio del medicamento a escala social no es casualidad, desde luego, es fruto de la industrialización progresiva del medicamento que dio lugar, por un lado, a la revolución terapéutica posterior a la segunda guerra mundial y, por otro, al acceso generalizado de la población a este bien de consumo tan particular. En 30 años se paso de tener apenas una decena de medicamentos activos y fiables a disponer de un número considerable de ellos para una variedad importante de enfermedades, y por tanto de una exposición limitada a una exposición masiva.¹

Los analgésicos y Antinflamatorios no Esteroides (AINES) constituyen uno de los grupos terapéuticos de más amplia utilización en nuestro país y en el mundo, además por tener como su acción principal el tratamiento del dolor, constituyen fármacos de una gran aceptación y demanda, tanto por parte de los prescriptores como de los consumidores, por lo que constituye un verdadero reto a cualquier sistema de farmacovigilancia el vigilar, investigar y establecer los perfiles de seguridad de estos medicamentos.

Usos de los Analgésicos y AINES

Este grupo de fármacos es utilizado como analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios, esta última acción puede demorar hasta 3 meses en ver sus efectos, muy útiles en el alivio de trastornos dolorosos o inflamatorios incluyendo trastornos reumáticos (artritis reumatoide, osteoartritis, espónkil artrosis, dolor precordial, reumatismo de tejidos blandos, tendinitis, bursitis, artritis gotosa, etc)

Algunos son utilizados en preparaciones oftalmológicas para la inhibición de miosis intra operatoria, edema macular.

Cefalea, migraña, neoplasias como adyuvante de los opioides en el dolor severo, dismenorrea, hipotensión ortostática, y dolor de leve a moderado.

Los fármacos analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos comparten algunas actividades terapéuticas y efectos colaterales, su mecanismo de acción está mediado por la inhibición de la Ciclooxygenasa (COX 1 y 2), enzima encargada de la biosíntesis de prostaglandinas y otros autacoides similares.²

Se piensa que la inhibición de la COX-2 media (cuando menos parcialmente) las acciones antipirética, analgésica y antiinflamatoria de los analgésicos no esteroides, pero la inhibición simultánea de la COX-1 ocasiona efectos colaterales no deseados, en particular los que culminan en úlceras gástricas que son consecuencia de la disminución en la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos.²

Los antiinflamatorios no esteroides incluyen Aspirina, la cual acetila de modo irreversible a la ciclooxygenasa y otras clases de ácidos orgánicos como los derivados del ácido propiónico (Ibuprofeno, Naproxeno, etc), derivados del ácido acético (como Indometacina y otros) y ácidos enólicos (como el Piroxicam), todos los cuales compiten con el ácido araquidónico en el ciclo activo de la cicloxigenasa.¹ El Acetaminofen (Paracetamol) es un antiinflamatorio débil pero es eficaz, antipirético y analgésico y no se le atribuyen algunos de los efectos colaterales de los antiinflamatorios no esteroides.²

Seguridad de Analgésicos y AINES

Además de compartir muchas actividades terapéuticas, los AINES tienen en común muchos efectos adversos indeseables como:.

Efectos adversos comunes a los AINES

Úlcera e intolerancia en vías gastrointestinales

Bloqueo de la agregación plaquetaria (inhibición de síntesis de Tromboxano)

Inhibición de la motilidad uterina (prolongación de la gestación)

Inhibición de la función renal mediada por prostaglandinas

Reacciones de hipersensibilidad.

El más frecuente es la propensión de estos a inducir úlceras gástricas o intestinales, que a veces se acompañan de anemia por la pérdida hemática resultante. El daño en el estómago que generan dichos fármacos puede surgir de dos mecanismos diferentes.

La irritación local de las sustancias ingeridas permite la difusión retrógrada de ácido al interior de la mucosa gástrica y la inducción de daño tisular, en relación con la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas en estómago, y en particular, PGI₂ y PGE₂ que actúan como agentes citoprotectores de la mucosa estomacal.²

Los eicosanoides mencionados inhiben la secreción ácida del estómago, intensifican la corriente sanguínea por la mucosa y estimulan la secreción de moco citoprotector en el intestino, al suprimirse su síntesis, el estómago quizás esté más sensible a sufrir daños.²

En otras palabras, la mucosa se daña por un efecto local dependiente de Ph y varía entre los fármacos individuales y uno sistémico, Ph independiente que ocurre con cualquier vía de administración y del cual es responsable la inhibición de la COX-1.³

La hemorragia GI es el efecto adverso más importante de los AINES, estos fármacos globalmente son considerados un riesgo para padecer hemorragia gastrointestinal aunque las complicaciones como la perforación es más rara. También se conoce que los pacientes con mayor riesgo son aquellos de la tercera edad, los que tienen historia previa de úlcera y sangramientos digestivos y los que usan esteroides de forma concomitante.³

La incidencia global de hemorragia digestiva alta en países industrializados oscila entre 50 y 150 ingresos hospitalarios por 100.000 habitantes y año.^{2 3}

Se conoce desde 1987-1988 en el que se hizo un estudio multicéntrico de casos y controles, donde hubo 875 pacientes con hemorragia gastrointestinal y 2682 controles. De estos 875 casos hubo 493 con úlcera duodenal, 313 con úlcera gástrica y 25 con lesiones mixtas. El riesgo por AINE en particular es como sigue:

FARMACO	OR
PIROXICAM	19.1
ASPIRINA	7.2
NAPROXENO	6.5
INDOMETACINA	4.9
DIPIRONA	1.6
PARACETAMOL	1.5

En el tracto gastrointestinal, entre las reacciones más frecuentes que además son leves y reversibles se encuentran dispepsia, náuseas y diarreas. Encontrándose entre las menos frecuente la afectación del intestino distal y colon.²

Otros efectos colaterales, que quizás dependan del bloqueo de la síntesis de prostaglandinas endógenas, incluyen perturbaciones en la función plaquetaria, prolongación de la gestación o del trabajo de parto espontáneo y cambios en la función renal.²

La función plaquetaria se altera porque los AINES evitan la formación de Tromboxano A₂ (TXA₂) por parte de las plaquetas, que es un potente agente agregante, ello explica la tendencia de los fármacos de este tipo a prolongar el tiempo de hemorragia.²

Otras reacciones hematológicas incluyen anemia, trombocitopenia, neutropenia, eosinofilia y agranulocitosis, en general, de baja frecuencia de aparición.

El mecanismo por el que los fármacos producen trombocitopenia es la destrucción acelerada de plaquetas debido a la presencia de anticuerpos dependientes del fármaco, generados contra la plaqueta⁴:

Las prostaglandinas de las series E y F son potentes uterotrópicos, y su biosíntesis por parte del útero aumenta en forma extraordinaria horas antes del parto. Por tal razón se ha planteado la hipótesis de que tal vez intervengan de modo importante en el desencadenamiento y progresión del trabajo de parto, y la expulsión, por lo que se han utilizado algunos de ellos como tocolíticos para inhibir el trabajo de parto pretérmino.²

Los AINES disminuyen la corriente sanguínea por riñones y la filtración glomerular en individuos con insuficiencia cardiaca congestiva, con cirrosis hepática y ascitis, con nefropatías crónicas y en sujetos hipovolémicos, en estas circunstancias puede desencadenarse una insuficiencia renal aguda, estimulan la retención de agua y sodio al disminuir la inhibición de la resorción de cloruro inducida por prostaglandina y la acción de la hormona antidiurética, por lo que se produce edema en el paciente.²

La nefropatía pocas veces surge con el empleo de AINES individuales durante largo tiempo, pero el abuso de mezclas analgésicas se ha vinculado con la aparición de daño renal, como necrosis papilar y nefritis intersticial crónica.²

Las reacciones de hipersensibilidad a los AINES varían desde rinitis vasomotora, edema angioneurótico, urticaria generalizada, asma, edema laríngeo y broncoconstricción, hasta hipotensión y choque, este síndrome puede afectar al 20 - 25% de los pacientes con asma, urticaria o pólipos nasales, o con mastocitosis, la reacción al parecer no es de naturaleza inmunitaria, pero se desconoce el mecanismo que explica dicha hipersensibilidad.²

Más raramente puede verse fotosensibilidad, alveolitis, eosinofilia pulmonar, pancreatitis, Síndrome de Steven Jhonson, necrolisis tóxica epidérmica, inducción o exacerbación de colitis , meningitis aséptica y hepatotoxicidad.

Los AINES afectan otros sistemas de órganos, como el Sistema Nervioso central donde producen de forma frecuente cefalea, vértigo, mareos, nerviosismo, tinnitus, insomnio, depresión, somnolencia y además de forma más rara hipoacusia, pérdida de la atención y la memoria, sobre todo en pacientes de la tercera edad. En este aspecto, se ha descrito una psicosis por Indometacina en pacientes ancianos.²

En el sistema cardiovascular se ha demostrado que los AINES elevan la presión arterial sistólica, los fármacos que más comúnmente producen este efecto son el Piroxicam, e Indometacina, de forma intermedia el Naproxeno y con más baja frecuencia la Aspirina.²

Se han descrito también reacciones oculares la más frecuente, visión borrosa y raras, papiledema y neuritis óptica y del sistema articular a la Indometacina particularmente acelera la destrucción de cartílagos en pacientes con osteoartritis.²

RESULTADOS

Comportamiento de las reacciones recibidas en la Unidad Coordinadora Nacional

En el año 2001 se recibieron en la UCNFv 16195 notificaciones de Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) que contenían 33601 sospechas de RAM, de las cuales el 21.5% correspondió a los AINES, siendo este el grupo más notificado después de los Antimicrobianos.

UCNFv. Reacciones adversas producidas por AINES

AINES	7237	21.5 %
-------	------	--------

Se encontró que las reacciones de mayor gravedad afectaron a los sistemas hematológico, gastrointestinal y cuerpo como un todo, siendo el sexo femenino y el adulto joven los más afectados.

Entre los AINES estudiados existen algunos que tienen una muy baja proporción de RAM recibidas en la Unidad Coordinadora, los cuales presentan también un bajo consumo en el país, ellos son: Mefenesina, Meloxicam, Diclofenaco, Aceclofenaco, Butacifona, Bencidamina y Baclofeno.

El comportamiento del resto de los AINES que si tuvieron un peso importante en el número de RAM recibidas se describen a continuación

El AINE con más RAM recibida en este año fue la Indometacina, destacándose en ella la alta frecuencia de aparición de Hipertensión arterial, Sangramiento digestivo Lipotimia y varias manifestaciones del Sistema Nervioso Central, estas últimas son importantes debido a la variedad, entre ellas ataxia, perdida de conciencia,

alucinaciones, entre otras.

El Piroxicam y el Naproxeno tuvieron un espectro de RAM bastante similar, en cuanto a reacciones como Hipertensión arterial, reacciones hematológicas y Sangramiento digestivo, diferenciándose en que el primero produjo más edema angioneurótico, Broncoespasmo y edema de la glotis (reacciones graves), y el segundo alteraciones hepáticas y graves de la piel (Necrolisis tóxica epidérmica).

Por otra parte llaman la atención los 10 sangramientos digestivos que se notificaron al Paracetamol, siendo este fármaco promocionado como de elección en relación con sus congéneres porque casi no produce este efecto, por lo que en la Unidad Coordinadora Nacional existe una vigilancia activa sobre esta asociación fármaco reacción. Además el fármaco produjo reacciones hematológicas, una Necrolisis tóxica epidérmica y reacciones hepáticas, todas conocidas.

La Aspirina fue el fármaco que más sangramiento digestivo produjo, todos entre moderados y graves, presentando además reacciones hematológicas y un Síndrome de Reye, reacción de una muy baja frecuencia de aparición pero igualmente bien conocida para el fármaco.

El Espasmoforte (asociación de Dipirona con Camilofina), y la Dipirona también tuvieron un espectro similar y amplio de reacciones adversas, sobre todo las que afectaron al cuerpo en su conjunto (generales), tales como pérdida de conciencia, lipotimia, edema angioneurótico, síncope, entre otras.

Por último el Ibuprofeno fue nuevamente el AINE con menor número de RAM notificadas y la mayor parte de ellas leves.

Finalmente queremos destacar que este es un grupo de fármacos muy útil en sus indicaciones, con un alto consumo en nuestro país, por lo cual es necesario mantener un uso cuidadoso de los mismos, ya que se le han notificado un abanico de efectos indeseables que van desde reacciones leves hasta graves.

REFERENCIAS

1. F. De Abajo. Rev. Esp. Salud Publica 2001;75, No 4: 281-284
2. Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica, 9ed Vol I Mc Graw Hill interamericana, México 1996 661-706.
3. Martindale The Complete Drug reference 32 ed 63-65
4. Butletti Groc. Vol 4 No 1 enero-marzo 1991

-