



**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA EN FARMACIA,
MENCIÓN EN FARMACIA CLÍNICA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN QUE SE PRESENTA COMO
REQUISITO PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAGISTER
EN FARMACIA, MENCIÓN EN FARMACIA CLÍNICA**

**“ANÁLISIS DEL PERFIL DE SEGURIDAD DE LOS AINES A
PARTIR DE BASE DE DATOS DE FARMACOVIGILANCIA Y
FUENTES BIBLIOGRÁFICAS, 2015-2020.”**

AUTOR: BQ.F MIGUEL HUMBERTO GOYA SALINAS

**DIRECTOR DE TRABAJO DE TITULACIÓN: BLGO.
GUSTAVO SAÚL ESCOBAR VALDIVIESO, MSc.**

GUAYAQUIL, AGOSTO, 2021

DEDICATORIA

El presente trabajo de investigación, como prueba del inmenso cariño incomparable que siento hacia mi esposa, mi hijo que está por nacer, mis padres, mis hermanos y abuela.

Esposa: BQ. F. Verónica C. Silva Lalangui, MSc

Hijo: Daniel Gustavo Goya Silva.

Padres: Sr. Francisco A. Goya Morán y Sra. Inés G. Salinas Tinoco

Hermanos: Dra. Jisela Baque, Ing. Jimmy, Ing Jobita, Ing. Francisco, Lcdo. Diego Goya Salinas.

Abuela: Sra. Mercedes C. Tinoco Vidal.

Les dedico el presente trabajo de investigación de maestría como un afecto especial y por haber sido ellos que con su labora abnegados supieron guiarme por el sendero correcto de la vida, confiar en mí siempre durante los estudios y han estado conmigo en todos los momentos de mi vida.

BQ.F. MIGUEL HUMBERTO GOYA SALINAS

AUTOR

AGRADECIMIENTO

Una vez concluida la presente tesis de maestría, expreso un merecido agradecimiento a Dios y a mamita virgen del Cisne, por brindarme la oportunidad a través de su voluntad divina culminar mis estudios de postgrado, disfrutar cada momento de mi vida con mis seres queridos, guiarme por el buen camino y llegar a un feliz término de este presente trabajo de investigación.

A mis Padres en especial a mi madre Inés Guadalupe Salinas Tinoco y a mi esposa Verónica Consuelo Silva Lalangui, por el apoyo que siempre me supieron dar día a día en mis estudios y en mi vida, ya que sin ellas no lograría este anhelado sueño de tener el título de cuarto nivel.

Además, le extiendo mi agradecimiento a la DRA. PATRICIA ZAMBRANO y a mi tutor BLGO. GUSTAVO SAÚL ESCOBAR VALDIVIESO, MSc, por la excelente asesoría facilitada, paciencia, tiempo y sus valiosos aportes a través de sus conocimientos para culminar con éxito este trabajo de investigación.

Por ultimo a todas las personas que contribuyeron en alguna forma en el desarrollo y culminación del proyecto de investigación.

BQ.F. MIGUEL HUMBERTO GOYA SALINAS

RESUMEN

Antecedente: El ácido acetilsalicílico en el tratamiento de la artritis reumatoidea y osteoartritis demostró dos consecuencias sobre aparición de los AINES, el descubrimiento de nuevas moléculas y la aparición de la enzima COX como un blanco terapéutico, empleados en las enfermedades inflamatorias. En el 2019 un boletín de farmacovigilancia, demostró que ha incrementado el consumo de los analgésicos, en los últimos años considerado un problema de salud. **Objetivo general:** Analizar el perfil de seguridad de los AINES con base en las revisiones bibliográficas de los últimos años. **Metodología:** Este fue un estudio de tipo bibliográfica y/o documental, descriptiva y exploratoria, con un diseño no experimental, retrospectivo. La información se obtuvo mediante la revisión de artículos científicos, páginas web, notificaciones, VIGIACCESS, procedente de servicios de salud en el periodo del 2015-2020. **Resultados:** Los AINES mostraron que tienen propiedades curativas con acción farmacológica eficaz como analgésico, antipirético y antiinflamatorio. Los casos de reacciones adversas se identifican en administraciones prolongadas con los años, teniendo como consecuencias enfermedades renales, hepáticas, gastrointestinales y en el sistema inmunológico, siendo las más representativas las enfermedades de la piel (44.96 %), gastrointestinales (30.45%) y cardíacas (5.15%). **Conclusión:** Los principales problemas con los AINES son errores en la prescripción y dispensación médica, contraindicaciones, duplicidad, dosis inadecuadas y características personales. Las reacciones adversas están principalmente asociadas al paracetamol e ibuprofeno, además de que la automedicación es el principal motivo de ingesta prolongada de este tipo de medicamentos.

Palabras clave: AINES, PERFIL DE SEGURIDAD, EFECTOS ADVERSOS, AUTOMEDICACIÓN, MEDICAMENTOS.

ABSTRACT

Background: Acetylsalicylic acid in the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis showed two consequences on the appearance of NSAIDs, the discovery of new molecules and the appearance of the COX enzyme as a therapeutic target, used in inflammatory diseases. In 2019, a pharmacovigilance bulletin showed that the consumption of painkillers has increased, in recent years considered a health problem. **General objective:** To analyze the safety profile of NSAIDs based on bibliographic reviews in recent years. **Methodology:** This was a descriptive and exploratory bibliographic and / or documentary study, with a non-experimental, retrospective design. The information was obtained by reviewing scientific articles, web pages, notifications, VIGIACCESS, from health services in the period 2015-2020. **Results:** NSAIDs showed that they have curative properties with effective pharmacological action as analgesic, antipyretic and anti-inflammatory. Cases of adverse reactions are identified in prolonged administrations over the years, resulting in kidney, liver, gastrointestinal and immune system diseases, the most representative being skin (44.96%), gastrointestinal (30.45%) and heart diseases (5.15%). **Conclusion:** The main problems with NSAIDs are errors in medical prescription and dispensing, contraindications, duplication, inappropriate doses, and personal characteristics. Adverse reactions are mainly associated with paracetamol and ibuprofen, in addition to the fact that self-medication is the main reason for prolonged intake of this type of medication.

Keywords: NSAIDs, SECURITY PROFILE, SIDE EFFECTS, SELF-MEDICATION, MEDICATIONS.



Presidencia
de la República
del Ecuador



Plan Nacional
de Ciencia, Tecnología,
Innovación y Saberes



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIAS Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TRABAJO DE TITULACIÓN

TÍTULO:	ANÁLISIS DEL PERFIL DE SEGURIDAD DE LOS AINES A PARTIR DE BASE DE DATOS DE FARMACOVIGILANCIA Y FUENTES BIBLIOGRÁFICAS, 2015-2020.		
AUTOR(ES) (apellidos/nombres):	BQ.F. GOYA SALINAS MIGUEL HUMBERTO		
DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN: (apellidos/nombres):	BLGO. ESCOBAR VALDIVIESO GUSTAVO SAÚL, MSc		
INSTITUCIÓN: UNIDAD/FACULTAD:	UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL		
INSTITUCIÓN: UNIDAD/FACULTAD:	FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS		
PROGRAMA DE MAESTRÍA:	MAESTRÍA EN FARMACIA MENCION FARMACIA CLÍNICA		
GRADO OBTENIDO:	CUARTO NIVEL		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	AGOSTO DEL 20121	No. DE PÁGINAS:	137
ÁREAS TEMÁTICAS:	SALUD		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	AINES, PERFIL DE SEGURIDAD, EFECTOS ADVERSOS, AUTOMEDICACIÓN, MEDICAMENTOS.		

RESUMEN/ABSTRACT

Antecedente: El ácido acetilsalicílico en el tratamiento de la artritis reumatoidea y osteoartritis demostró dos consecuencias sobre aparición de los AINES, el descubrimiento de nuevas moléculas y la aparición de la enzima COX como un blanco terapéutico, empleados en las enfermedades inflamatorias. En el 2019 un boletín de farmacovigilancia, demostró que ha incrementado el consumo de los analgésicos, en los últimos años considerado un problema de salud. **Objetivo general:** Analizar el perfil de seguridad de los AINES con base en las revisiones bibliográficas de los últimos años.

Metodología: Este fue un estudio de tipo bibliográfica y/o documental, descriptiva y exploratoria, con un diseño no experimental, retrospectivo. La información se obtuvo mediante la revisión de artículos científicos, páginas web, notificaciones, VIGIACCESS, procedente de servicios de salud en el periodo del 2015-2020. **Resultados:** Los AINES mostraron que tienen propiedades curativas con acción farmacológica eficaz como analgésico, antipirético y antiinflamatorio. Los casos de reacciones adversas se identifican en administraciones prolongadas con los años, teniendo como consecuencias enfermedades renales, hepáticas, gastrointestinales y en el sistema inmunológico, siendo las más representativas las enfermedades de la piel (44.96%), gastrointestinales (30.45%) y cardíacas (5.15%). **Conclusión:** Los principales problemas con los AINES son errores en la prescripción y dispensación médica, contraindicaciones, duplicidad, dosis inadecuadas y características personales. Las reacciones adversas están principalmente asociadas al paracetamol e ibuprofeno, además de que la automedicación es el principal motivo de ingesta prolongada de este tipo de medicamentos.

Palabras clave: AINES, PERFIL DE SEGURIDAD, EFECTOS ADVERSOS, AUTOMEDICACIÓN, MEDICAMENTOS.

ADJUNTO PDF:	SI : X		NO
CONTACTO CON AUTOR/ES	Teléfono: 0982904106	E-mail: goya_1990@hotmail.com	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN:	Nombre:	UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL	
	Teléfono:	(04) 228-4505	
	E-mail:	secretariafcq@ug.edu.ec	

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y DE AUTORIZACIÓN DE
LICENCIA GRATUITA INTRANSFERIBLE Y NO EXCLUSIVA
PARA EL USO NO COMERCIAL DE LA OBRA CON FINES NO
ACADÉMICOS**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
PROGRAMA DE MAESTRÍA EN FARMACIA
MENCIÓN FARMACIA CLÍNICA**

LICENCIA GRATUITA INTRANSFERIBLE Y NO COMERCIAL DE LA
OBRA CON FINES NO ACADÉMICOS

Yo, Miguel Humberto Goya Salinas, con C.I. No. 0705829893, certifico que los contenidos desarrollados en este trabajo de titulación, cuyo título es “ANÁLISIS DEL PERFIL DE SEGURIDAD DE LOS AINES A PARTIR DE BASE DE DATOS DE FARMACOVIGILANCIA Y FUENTES BIBLIOGRÁFICAS, 2015-2020” son de mi absoluta propiedad y responsabilidad, en conformidad al Artículo 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN*, autorizo la utilización de una licencia gratuita intransferible, para el uso no comercial de la presente obra a favor de la Universidad de Guayaquil.

BQ.F. MIGUEL HUMBERTO GOYA SALINAS
CI: 0705829893

RESULTADO PRUEBA SISTEMA ANTIPLAGIO

Porcentaje de similitud la versión aprobada del trabajo de titulación.

El presente trabajo de titulación denominada “**ANÁLISIS DEL PERFIL DE SEGURIDAD DE LOS AINES A PARTIR DE BASE DE DATOS DE FARMACOVIGILANCIA Y FUENTES BIBLIOGRÁFICAS, 2015- 2020.**” del estudiante Q.F Miguel Humberto Goya, de la maestría en **Farmacia mención Farmacia Clínica**, presenta un 1% de similitud de acuerdo al análisis de la plataforma URKUND.

The screenshot displays the URKUND web interface for a plagiarism check. At the top, the URL is secure.urkund.com/view/98282019-502371-524418#/details/findings/matches/178. The interface shows a navigation bar with "VOLVER A LA VISTA GENERAL DEL ANÁLISIS" and "CONFIGURACIÓN". Below this, the sender is "goya_1990@hotmail.com" and the file is "Observaciones de la tesis final versión 0.2.pdf". The similarity percentage is 1%. The main section is titled "COINCIDENCIAS" and shows a list of matches. The first match is highlighted, showing a document snippet: "B. Jimenez-Hernández M, Prado V, Nogué S. Lesión renal aguda en la intoxicación por paracetamol. Revista Med Clin (Barc)". The interface also shows a "77% SIMILITUD DE TEXTO" for the selected match. At the bottom, there are "ANTERIOR" and "SIGUIENTE" navigation buttons.



TUTOR DE TRABAJO DE TITULACIÓN
MSc. Gustavo Escobar V, Blgo.

C.I. 1204085813

ANEXO V.

CERTIFICADO DEL TUTOR DE TRABAJO DE TITULACIÓN

Guayaquil, 02 de julio del 2021

Dr. Walter Mariscal

Decano (e) de la Facultad de Ciencias Químicas

Universidad de Guayaquil

De mis consideraciones:

Envío a Ud. el Informe correspondiente a la tutoría realizada al Trabajo de Titulación denominada “**ANÁLISIS DEL PERFIL DE SEGURIDAD DE LOS AINES A PARTIR DE BASE DE DATOS DE FARMACOVIGILANCIA Y FUENTES BIBLIOGRÁFICAS, 2015-2020.**” del estudiante Q.F Miguel Humberto Goya, de la maestría **en Farmacia mención Farmacia Clínica**, indicando que ha cumplido con todos los parámetros establecidos en la normativa vigente:

- El trabajo es el resultado de una investigación.
- El estudiante demuestra conocimiento profesional integral.
- El trabajo presenta una propuesta en el área de conocimiento *(opcional según la modalidad)*
- El nivel de argumentación es coherente con el campo de conocimiento.

Adicionalmente, se adjunta el certificado de porcentaje de similitud (firmada), la versión aprobada del trabajo de titulación, el registro de tutorías y la rúbrica de evaluación del trabajo de titulación.

Dando por concluida esta tutoría de trabajo de titulación, **CERTIFICO**, para los fines pertinentes, que el/os estudiante está apto para continuar con el proceso.

Atentamente,



Firmado electrónicamente por:
GUSTAVO SAUL
ESCOBAR
VALDIVIESO

TUTOR DE TRABAJO DE TITULACIÓN

MSc Gustavo Escobar V, Blgo.

C.I. 1204085813

ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTO	iii
RESUMEN.....	iv
ABSTRACT	v
FICHA DE REGISTRO DEL TRABAJO DE TITULACIÓN.....	vi
DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y DE AUTORIZACIÓN DE LICENCIA GRATUITA INTRANSFERIBLE Y NO EXCLUSIVA PARA EL USO NO COMERCIAL DE LA OBRA CON FINES NO	
ACADÉMICOS	viii
RESULTADO PRUEBA SISTEMA ANTIPLAGIO	ix
APROBACIÓN DE DIRECTOR DE TRABAJO DE TITULACIÓN.....	x
INDICE DE CONTENIDO.....	xi
INDICE DE TABLAS	xiii
INDICE DE FIGURAS.....	xv
CAPITULO I.....	0
INTRODUCCIÓN	0
1.1. Justificación del Tema.....	1
1.2. Planteamiento y Formulación del Problema	2
1.3. Antecedentes del Problema	2
1.4. Hipótesis.....	5
1.5. Objetivos General.....	5
1.5.1. Objetivos Específicos	5
CAPITULO II	6
MARCO TEÓRICO	6
2.1. Anti-inflamatorio no esteroides (AINES)	6
2.1.1. Definición.....	6
2.1.2. Clasificación de los AINES el según el Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC)	7
2.1.3. Descripción de los AINES más empleados.....	8
2.1.4. Farmacocinética y Farmacodinamia	13
2.1.5. Descripción de las Actividades Farmacológicas que presentan los AINES	3
2.1.6. Efectos No Deseados.....	4
2.2. Farmacovigilancia	5
2.2.1. Definición.....	5
2.2.2. Objetivo de la Farmacovigilancia	6
2.2.3. Importancia de la Farmacovigilancia	6
2.2.4. Métodos empleados para la Farmacovigilancia	7
2.3. Problema Relacionado a los Medicamentos (PRM).....	8
2.3.1. Definición.....	8
2.3.2. Clasificación de los problemas relacionados con medicamentos.....	9
2.3.3. Resultados Negativos Asociados a la Medicación (RNM)	9
2.3.4. Clasificación de los Resultados Negativos Asociados a la Medicación (RNM).....	10

2.4. Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM).....	11
2.4.1. Definición.....	11
2.4.2. Tipos de Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM).....	11
2.4.3. Incidencia o Frecuencia de las RAM.....	16
CAPITULO III.....	17
METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN.....	17
3.1. Objeto de Investigación.....	17
3.2. Identificación de la Línea de Investigación.....	17
3.3. Tipos de Investigación.....	17
3.4. Diseño de la Investigación.....	17
3.5. Recursos Físico o Electrónico Utilizados para la Investigación.....	18
3.6. Recursos de Talento Humano para la Investigación.....	18
3.7. Universo y Muestra de Problema.....	19
3.8. Operacionalización de las Variables.....	20
CAPITULO IV.....	23
ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.....	23
4.1. Análisis de los Resultados.....	28
4.2. Discusión.....	94
CAPITULO V.....	101
PROPUESTA.....	101
5.1. Pertinencia de la Propuesta o Aporte de la Investigación.....	101
5.2. Institución Ejecutora.....	101
5.3. Beneficiarios.....	101
5.5. Equipo Técnico Responsable.....	102
5.6. Antecedente de la Propuesta.....	102
5.7. Justificación.....	104
5.8. Análisis de Factibilidad.....	105
5.8.1. Factibilidad Técnica o Tecnológico:.....	105
5.8.2. Factibilidad Económico –Financiera.....	105
5.9. Fundamentación Científico- Técnica.....	105
5.10. Propuesta.....	107
CONCLUSIÓN.....	111
RECOMENDACIONES.....	113
ANEXO 1. PROPUESTA APROBADA POR LA UNIDAD ACADÉMICA...	115
ANEXOS.....	116
BIBLIOGRAFÍA.....	127

ÍNDICE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de los AINES Según el ATC (Sistema de Clasificación, Anatómica, Terapéutica, Química)	7
Tabla 2. Clasificación de los Problemas Relacionados con Medicamentos.....	9
Tabla 3. Clasificación de los Resultados Negativos Asociados a la Medicación (RNM).....	10
Tabla 4. Tipos de Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM)	11
Tabla 5. Factor de Riesgo Según la Relación con la Dosis.....	13
Tabla 6. Factor de Riesgo Según el Nivel de Gravedad de la RAM.....	13
Tabla 7. Factor de Riesgo Según el Mecanismo de Producción de las RAM.....	14
Tabla 8. Factor de Riesgo Según la Relación de Causalidad de las RAM.....	15
Tabla 9. Incidencia o Frecuencia de las RAM.....	16
Tabla 10. Definición de la Operacionalización de las Variables	20
Tabla 11. Tipos de Reacciones Adversas del Medicamento Paracetamol	23
Tabla 12. Distribución Geográficas de RAM del Medicamento Paracetamol	25
Tabla 13. Distribución de RAM del Grupo de Edad Paracetamol	25
Tabla 14. Distribución de Sexo de la Personas del Medicamento Paracetamol....	26
Tabla 15. Distribución de las RAM por Año del Medicamento Paracetamol.....	27
Tabla 16. Mecanismo de Producción de la Pancreatitis Aguda por Medicamentos	37
Tabla 17. Notificaciones Espontaneas de los Medicamentos de la Pancreatitis en España	38
Tabla 18. Detalles de los 14 Casos de Insuficiente Hepática Aguda por el Paracetamol.....	41
Tabla 19. Tipos de Reacciones Adversas del Medicamento Diclofenaco Sódico	49
Tabla 20. Distribución Geográficas de RAM del Medicamento Diclofenaco	50
Tabla 21. Distribución de RAM del Grupo de Edad del Medicamento Diclofenaco Sódico.....	51
Tabla 22. Distribución de Sexo de la Personas del Medicamento Diclofenaco Sódico.....	51
Tabla 23. Distribución de las RAM por Año del Medicamento Diclofenaco Sódico	52
Tabla 24. Tipos de Reacciones Adversas del Medicamento Ibuprofeno	60
Tabla 25. Distribución Geográficas de RAM del Medicamento Ibuprofeno	61
Tabla 26. Distribución de RAM del Grupo de Edad del Medicamento Ibuprofeno	62
Tabla 27. Distribución de Sexo de la Personas del Medicamento Ibuprofeno.....	62
Tabla 28. Distribución de las RAM por Año del Medicamento Ibuprofeno.....	63
Tabla 29. Tipos de Reacciones Adversas del Medicamento Ketorolaco	71
Tabla 30. Distribución Geográficas de RAM del Medicamento Ketorolaco	72
Tabla 31. Distribución de RAM del Grupo Por Edad del Medicamento Ketorolaco	73
Tabla 32. Distribución de Sexo de la Personas del Medicamento Ketorolaco.....	74
Tabla 33. Distribución de las RAM por Año del Medicamento Ketorolaco.....	75
Tabla 34. Notificaciones de las Reacciones Adversas de Medicamentos de Estudio	

Según CNFV	76
Tabla 35. Notificaciones de las Reacciones Adversas de Medicamentos Por Grupo Etario Según CNFV	77
Tabla 36. Notificaciones de las Reacciones Adversas de Medicamentos por Género Según CNFV	77
Tabla 37. Notificaciones de las Reacciones Adversas de Medicamentos de Estudio en esta Investigación por Principio Activo de la Población Mexicana	78
Tabla 38. Notificaciones de las Reacciones Adversas de Medicamentos por Grupo Etario de la Población Mexicana.....	79
Tabla 39. Grado de los Conocimiento Antes y Después de la Capacitación de Farmacovigilancia al Personal de Salud del Seguro Social	80
Tabla 40. Notificaciones de las Reacciones Adversas de los Medicamentos AINES (Ketorolaco) y Antibióticos (ampicilina), antes y Después de la Capacitación de Farmacovigilancia al Personal de salud del seguro social	81

ÍNDICE GRÁFICOS

Gráfico 1. Reportes de las Notificaciones de Sospechas de Reacciones Adversas Serias a Paracetamol	28
Gráfico 2. Distribución de las Notificaciones de Sospechas de Reacciones Adversas en Hospitalización , por Edad y Género	29
Gráfico 3. Distribución de las Notificaciones de Sospechas de Reacciones Adversas por Sobredosis o Intoxicación del Paracetamol, por Edad y Género	30
Gráfico 4. Notificaciones de las reacciones adversas a Paracetamol	31
Gráfico 5. Tipo de Reacciones Adversas de los AINES	82
Gráfico 6. Distribución de las Reacciones Adversas de los AINES Según el Grupo por Edad	83
Gráfico 7. Distribución de las Reacciones Adversas de los AINES Según el Tipo de Sexo	85
Gráfico 8. Distribución de las Reacciones Adversas de los AINES Según la Situación Geográfica	86
Gráfico 9. Distribución de las Reacciones Adversas de los AINES por Años.....	88
Gráfico 10. Tipos de Reacciones Adversas de los AINES.....	89
Gráfico 11. Distribución de las Reacciones Adversas de los AINES Según el Grupo por Edad	90
Gráfico 12. Distribución de las Reacciones Adversas de los AINES Según el Tipo de Sexo	91
Gráfico 13. Distribución de las Reacciones Adversas de los AINES Según la Situación Geográfica	92
Gráfico 14. Distribución de las Reacciones Adversas de los AINES por Años....	93

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

AINES: Antiinflamatorios no esteroides.

ANA: Anticuerpo Antinucleares

CNFV: Centro Nacional de Farmacovigilancia

COX: Ciclooxigenasa.

COX-1: Ciclooxigenasa – 1.

COX-2: Ciclooxigenasa – 2.

GI2: Prostaciclina

IECA: Inhibidores de la Enzima de Conversión de Angiotensina.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PRM: Problema Relacionados a los Medicamentos.

RNM: Resultados Negativos Asociados a la Medicación.

GLOSARIO

Analgésico: Son medicinas que reducen o alivian los dolores de cabeza, musculares, artríticos o muchos achaques y dolores (1).

Antiinflamatorio: Se aplica al medicamento o procedimiento médico, usados para prevenir o disminuir la inflamación de los tejidos (2).

Antipirético: Todo fármaco que hace disminuir la fiebre de una forma sintomática, sin actuar sobre su causa (3).

Anticuerpo: Proteínas producida por células del sistema inmunitario como respuesta a la exposición a una sustancia extraña, llamada antígeno (4).

Antígeno :Molécula que es capaz de estimular la producción de un anticuerpo, el cual tiene puentes específicos de fijación al antígeno (4).

Autocoides: Hormonas generadas por el organismo, debido a agresiones o cambios en un lugar específico; estas hormonas fungen como mediadoras endógenas que se ubican en diferentes tejidos, donde su objetivo está dentro de la célula liberadora o es cercano al lugar de liberación. Se las conoce también como hormonas locales (5).

Biodisponibilidad: En sentido estricto , en un momento dado, proporción de dosis administrada de un fármaco que se encuentra en el organismo (4).

Ciclooxigenasa: Enzima que se genera desde el ácido araquidónico, cuya función es ayudar al organismo a generar la sustancia prostaglandina (6).

Fármaco: Cualquier sustancia administrada a la especie humana para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una determinada enfermedad o para modificar una o más funciones fisiológicas (4).

Farmacocinética: Conjunto de los procesos que ejerce el organismo sobre el fármaco: absorción, distribución, metabolización y excreción (4).

Farmacodinamia : Acciones que ejerce un fármaco sobre el organismo, a través de su interacción con receptores más o menos específicos (4).

Farmacogenética: Estudio de la modificación de la respuesta farmacológica determinada por causas hereditarias (4).

Isquemia: Estrés celular que se genera por una reducción parcial o perenne del flujo de sangre en la zona capilar, esto provoca hipoxia que es una reducción de las aportaciones de oxígeno, además de eliminar componentes producidos por el metabolismo del tejido (7).

Nefritis intersticial: Trastorno renal que afecta el funcionamiento de los riñones, este da por la hinchazón o inflamación de los espacios que existen entre los túbulos del sistema renal (8).

Trombocitopenia: Se considera a la reducción por debajo del nivel adecuado de las plaquetas que circulan por el torrente de sangre (9).

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos con el tiempo han cambiado la forma de curar las enfermedades; sin embargo, pese a todos los beneficios que nos ofrecen, cada vez hay más evidencia científica que las reacciones adversas a los medicamentos son prevenibles y ocupan entre la cuarta y sexta causa de mortalidad en el mundo (10).

Los antiinflamatorios no esteroides conocidos con AINES, son unos de los grupos farmacológicos, más prescritos y empleados a nivel mundial, por su actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Entre sus diversas indicaciones, que van desde los procesos de dolor, inflamación hasta fiebre (11).

Los AINES, están relacionado con problemas de toxicidad y tolerabilidad. La toxicidad se presenta en mayor medida en su prescripción y con el uso inadecuado. Este análisis solo se hizo evidente tras un largo periodo de estudios y revisión bibliográfica a nivel mundial, la toxicidad está relacionada con riesgo cardiovascular, renal, hepático y gastrointestinal, entre otras enfermedades (12).

Un estudio realizado en México en el 2018, del Dr. Ríos y Olivia sobre la descripción y cuantificación de riesgos atribuidos a analgésicos antiinflamatorios no esteroides no selectivos consumidos por la población mexicana, obtuvo como resultado 4553 reacciones adversas a medicamentos se asociaron con la administración exagerada de metamizol en un 3.9%) (13).

Existe información a nivel mundial muy relevante que muestran que más del 40 % de la población consumen AINES, en la mayoría de los casos para aliviar el dolor de cabeza e incluso dolor del musculo esquelético o menstrual, aunque con menor conocimiento de los efectos adversos que estos pueden conllevar a la hospitalización de las personas e incluso hasta la muerte (14).

La farmacovigilancia es considerada como un servicio profesional que le permite a los servidores de salud implementar medidas para detectar, evaluar, comprender y prevenir efectos adversos ocasionados por medicamentos o situaciones relacionadas, el cual conlleva a conseguir mejorar el cumplimiento terapéutico para un mayor beneficio de la farmacoterapia para cada paciente (15).

1.1. Justificación del Tema

El presente trabajo de tesis se basó en un análisis del perfil de seguridad de los AINES a partir de bases de datos de farmacovigilancia y fuentes bibliográficas, 2015-2020, y que servirá para el bioquímico farmacéutico, actúe de una manera responsable en las necesidades de los pacientes referente con los medicamentos, con el objetivo de que los mismos sean administrado de una forma correcta y segura, siguiendo los protocolos terapéuticos del hospital y normas del ministerio de salud pública.

Actualmente los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) son considerados un grupo muy variado de fármacos utilizados principalmente como antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos y que constituye uno de los grupos farmacológicos más empleados y consumido por todo el mundo, no obstante tienen una eficacia clínica que es similar entre ellos, y no así el perfil de seguridad que radica en las diferentes características farmacocinética y farmacodinamia, así como dosis, duración de tratamiento, tiempo de vida, frecuencia, reacciones adversas que pueden conllevar a riesgos gastrointestinal, cardiovascular, renal, aunque también pueden ocasionar otros problema como hepatotoxicidad graves para las personas.

Por lo tanto, resulta ineludible la importancia focalizar la atención sobre los aspectos de seguridad de estos fármacos, con el objetivo de hacer uso racional de ellos y prevenir cualquier patología inducida por este grupo farmacológico.

El presente trabajo de titulación permitió proporcionar una información actualizada para el uso seguro de los AINES, basados en evidencia clínica y científica sobre los riesgos que pueden darse por el consumo inapropiado y que además servirá como guía para reforzar criterios técnicos y científicos a todos los profesionales de salud.

1.2. Planteamiento y Formulación del Problema

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la automedicación de los AINES es un gran problema para la población en general, no respeta edad, sexo, etnias, género y se da por algunos factores culturales y socioeconómico, entre ellos podemos mencionar condiciones económicas, nivel educativo, acceso de servicio de salud y aumento de la cultura de la medicación. La Agencia Española de Medicamento ha detectado a través de los años que los AINES presenta un alto riesgo atribuidos a la administración prolongada o excesiva de dosis por parte de la población.

En Ecuador el consumo y venta de AINES no está regulado ni controlados por ninguna agencia, así como lo está los medicamento psicotrópicos y estupefacientes, por esta razón la mayoría de la población utiliza los AINES, para aliviar sus dolores que van desde lesiones musculares y de articulación, cefalea, dolores mensuales y enfermedades reumatológicas entre otros, así desconociendo los efectos colaterales o reacciones adversas que pueden producir de forma excesivas estos medicamentos.

¿Qué beneficios y riesgos pueden tener los AINES en la población mundial según los datos de farmacovigilancia y fuentes bibliográficas?

1.3. Antecedentes del Problema

Los antiinflamatorios no esteroides (AINES), son un grupo muy variado de medicamentos, utilizados por la población a nivel mundial por su actividad analgésico, antiinflamatorio y antipirético (13).

Estos medicamentos fueron prescritos por primera vez en el año de 1917, con el descubrimiento de medicamento aspirina y en 1950 a partir del decenio comenzaron a producir en gran cantidad de AINES no selectivos (13).

Con ayuda del ácido acetilsalicílico que fue empleado para el tratamiento de la artritis reumatoidea y osteoartritis se demostró dos consecuencias sobre aparición de los AINES, el descubrimiento de nuevas moléculas y la aparición de la enzima COX como un blanco terapéutico, empleados en las enfermedades inflamatorias del cuerpo humano (16).

Con el descubrimiento del Benaxoprofen considerado AINE, se dio por primera vez un registro de seguridad de los medicamentos, debido a que el producto farmacéutico permaneció menor tiempo en la venta (3 meses desde mayo hasta el 4 de agosto de 1982), por presentar hepatotoxicidad e insuficiencia renal y reporto 72 muertes, más en la población de mayor edad con una demanda judicial de 1.2 millones de folios, más que el caso del medicamento talidomina (16).

La OMS en el año de 1977, publicó por primera vez al mundo la lista modelo de medicamentos esenciales, con la que se incorporó como una herramienta substancial para la atención primaria en el área de salud (17).

En el mundo, en especial Latinoamérica existen 16 países equivalente al 62 %, tienen un documento oficial en la que registran los problemas relacionado con los medicamentos y un 92 % que poseen una lista de medicamentos esenciales (17).

Los expertos en la conferencia de Nairobi en el año de 1985, sobre el tema de uso racional de medicamentos solicitó a la OMS, pedir al sector farmacéutico recolectar esta información, con el fin de desarrollar políticas farmacéuticas que ayuden a mejorar la salud de la población (17).

El uso racional del medicamento es un proceso que va desde el almacenamiento, prescripción, dispensación, administración y la disponibilidad que incluye eficacia, seguridad y calidad del medicamento, así como la relación costo – beneficio (17).

Según datos de la OMS, el 90 % de la población tiene mayor cantidad de medicina disponible en las farmacias con un costo asequible y que su consumo asciende a 216 millones de dosis diarias; por consiguiente, con la información obtenida se demostró que las personas tienden a la automedicación, desconociendo las consecuencias que pueden producir estos medicamentos (17).

Según la proyección que se dio para el año 2011, el consumo de medicamentos en Estados Unidos y en el mundo estaría en un 37,9 % en adultos (18).

Según la OMS a la automedicación se la define como la administración de medicamentos para un individuo para tratar ciertas dolencias o enfermedad diagnosticada por el mismo individuo. Por lo tanto, se considera un problema de salud grave (18).

Un artículo publicado en el año 2019, cuyo tema fue Automedicación en estudiantes de medicina en una Universidad privada de Panamá, dio como resultado en una encuesta que el 94,9% de los estudiantes consumen medicamentos sin prescripción médica y los más consumidos fueron los analgésicos con un 53.42 % (18).

Un dato relevante se dio en un boletín de fármacos sobre la farmacovigilancia, publicado en el año 2019 de investigación bibliográfica, que demostró que los casos de notificación en España del medicamento metamizol ha incrementado en los últimos años igual que el consumo de otros analgésicos, y que el mayor riesgo se da en pacientes adultos, considerado un problema de salud (19).

El artículo publicado en el 2018 de investigación bibliográfica en Cuba con el tema: La Farmacovigilancia en Cuba y la Infra notificaciones de reacciones adversas a los medicamentos, dio como resultado que de los 100 artículos, los 30 más relevantes fueron empleados para actualizar los conocimientos de los conceptos sobre la farmacovigilancia y que aplicado a la realidad al no existir muchas notificación existen todavía factores que dificultan la detección de las reacciones adversas de los medicamentos (20).

Con los antecedentes antes mencionados se puede analizar la importancia sobre el uso racional de medicamentos ya que ayuda prevenir la automedicación, así mismo evita el enmascaramiento de las enfermedades, reacciones adversas e interacción de medicamentos.

1.4. Hipótesis

Los riesgos y beneficios que producen los medicamentos AINES, concuerda con los reportes en bases de datos farmacovigilancia y fuentes bibliográficas.

1.5. Objetivos General

Analizar el perfil de seguridad de los AINES con base en las revisiones bibliográficas de los últimos años.

1.5.1. Objetivos Específicos

- 1.** Identificar las reacciones adversas a medicamentos (RAM) y problemas relacionados con los medicamentos (PRM), que pueden producir los Aines.
- 2.** Comparar los hallazgos científicos y técnicos, conforme con las fichas técnicas de los medicamentos AINES.
- 3.** Contribuir en la evaluación de las ventajas, eficacia, toxicidad y los riesgos que pueden presentar los AINES, para prevenir los daños y maximizar los beneficios que pueden proporcionar estos medicamentos.

CAPITULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. Anti-inflamatorio no esteroides (AINES)

2.1.1. Definición de los AINES

Los Antiinflamatorio no esteroides conocidos como AINES, son aquellos fármacos que son empleados para aliviar el dolor causada por un malestar o enfermedad, cuya actividad farmacológica va desde analgésicos, antipiréticos e antiinflamatorias. Su función es de actuar bloqueando la síntesis de la prostaglandina e inhibitoria de la función plaquetaria en el cuerpo humano. Además, son muy utilizados a nivel mundial de forma inadecuada, sin prescripción médica lo que da como resultado que exista un mayor riesgo de presentar reacciones adversas (21).

2.1.2. Clasificación de los AINES el según el Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC)

Los Antiinflamatorio no esteroideos(AINES) se clasifican en: (22)

Tabla 1. Clasificación de los AINES Según el ATC (Sistema de Clasificación, Anatómica, Terapéutica, Química)

Código: M	Descripción: Sistema Musculo Esquelético
M01	Productos Antiinflamatorios y Antirreumáticos
M01A	Productos Antiinflamatorios y Antirreumáticos no Esteroideos
M01AB	Derivados del Ácido Acético y Sustancia Relacionadas
M01AB05	Diclofenaco
M01AB15	Ketorolaco
M01AE	Derivados del Ácido Propiónico
M01AE01	Ibuprofeno
M01C	Agente Reumático Especifico
M01CC	Penicilamina y Agente Similares
M01CC01	Penicilamina
M03	Relajante Musculares
M03A	Agentes Relajantes Musculares de Acción Periférica
M03AB	Derivados dela Colina
M03AB01	Suxametonio
M03AC	Otros Compuestos de Amonio Cuaternario
M03AC01	Pancuronio
M03AC09	Bromuro de Rocuronio
M03AX	Otros Agentes Relajantes Musculares de Acción Periférica
M03AX01	Toxina, Botulínica
M03C	Agentes Relajantes Musculares de Acción Directa
M03CA	Dantroleno y Derivados
M03CA01	Dantroleno
M04	Preparados Antigotosos
M04A	Preparados Antigotosos

M04AA	Preparados que Inhiben la Producción del Ácido Úrico
M04AA01	Alopurinol
M04AC	Preparados sin Efecto sobre el Metabolismo del Ácido Úrico
M04AC01	Colchicina
M05	Drogas para el Tratamiento de Enfermedades Óseas
M05B	Drogas que Afectan la Mineralización
M05BA	Bifosfonatos
M05BA04	Ácido Alendronico
M05BA08	Ácido Zoledronico
Código: N	Descripción: Sistema Nervioso
N02B	Otros Analgésico y Antipirético
N02BE	Amilidas
N02BE01	Paracetamol

Fuente: Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos (22).

Elaborado: Miguel Goya S.

2.1.3. Descripción de los AINES más empleados

Los Antiinflamatorios no esteroideos(AINES), que se menciona a continuación son los nombrados en el presente trabajo de investigación:

2.1.3.1. Paracetamol

Indicaciones Terapéuticas: El paracetamol también conocido como acetaminofén es muy utilizado por su actividad analgésica no opioide y antipirética, empleados para bajar la fiebre, el dolor leve y moderado causado, por ejemplo: operaciones quirúrgicas, dolor de cabeza, articulaciones, odontológico, entre otros (23).

Mecanismo de acción: El mecanismo de acción no se conocen con exactitud, pero actúa en el sistema nervioso central (inhibiendo la síntesis de la prostaglandina) y periférico (impidiendo el dolor) (23).

Efectos farmacodinámicos: En el lapso de 5 a 10 minutos después de la administración del medicamento produce efecto analgésico (duración de 4 a 6 horas) y en 30 minutos el efecto antipirético (duración 6 horas) (23).

Efectos farmacocinética: En vía oral la biodisponibilidad es de 75- 85 %, la concentración plasmática distintas a la forma farmacéutica es de 0,5 – 2 horas, el grado de unión a proteínas plasmáticas es del 10 % y su efecto máximo es de 3 a 4 horas. Es metabolizado en el hígado del 90 – 95 %, la semivida de eliminación es de 1,5 – 3 horas (23).

Dosificación: Se recomienda la dosis diaria de paracetamol de 60mg/kg/día y distribuidos en 4 o 6 tomas diarias (15mg/kg cada 6 horas o 10 mg/kg cada 4 horas) (23).

Contraindicaciones: Hepatitis vírica, Hipersensibilidad al paracetamol e insuficiencia hepatocelular grave (23).

Reacciones adversas: En el paracetamol presenta alteraciones generales (malestar, erupción cutánea y shock anafiláctico). Alteraciones gastrointestinales (puede presentar aumento de las transaminasas hepática y muy rara vez hepatotoxicidad). Alteraciones vasculares (puede presentar hipotensión). Alteraciones de la sangre (puede ocasionar trombocitopenia, anemia hemolítica, leucopenia, neutropenia.). Alteraciones renales (puede ocasionar piuria, efectos renales adversos) (23).

2.1.3.2. *Ibuprofeno*

Indicaciones Terapéuticas: El ibuprofeno se lo utiliza para síntomas de fiebre y dolor leve o moderado como, por ejemplo: artritis, artrosis, inflamación no reumática, entre otros (24).

Mecanismo de acción: Su mecanismo de acción se da por la inhibición de la síntesis de la prostaglandina (encargada de controlar la fiebre, dolor e inflamación) (24).

Efectos farmacodinámicos: Su efecto farmacodinámico es más rápido cuando se administra la dosis de ibuprofeno en 8 horas anterior o 30 minutos luego de la administración del ácido salicílico (24).

Efectos farmacocinéticos: En vía oral su biodisponibilidad a nivel del tracto gastrointestinal es del 80 %, la concentración plasmática después de la administración es de 1-2 horas, el volumen aparente de distribución es de 0,1 – 0,2 L/ kg, el grado de unión a proteínas plasmáticas es de un 99 %, su eliminación a nivel renal se da en 24 horas (24).

Dosificación: En adulto una dosis de 400 mg cada 8 horas según el grado del dolor y una máxima dosis de 2400 mg y en jóvenes un máximo de 1600 mg (24).

Contraindicaciones: Enfermedad inflamatoria intestinal, insuficiencia renal grave, antecedente de hemorragia gastrointestinal, insuficiencia hepática, cardíaca, tercer trimestre de la gestación, úlcera péptica, entre otros (24).

Reacciones adversas: Alteraciones generales (inflamaciones asociadas a infecciones). Alteraciones gastrointestinales (puede presentar vómitos, náuseas, diarrea, estreñimiento, entre otras). Alteraciones vasculares o cardíacas (puede ocasionar falla cardíaca, palpitaciones e hipertensión arterial). Alteraciones de la sangre (puede ocasionar trombocitopenia, anemia hemolítica, leucopenia, agranulocitosis). Alteraciones renales (puede ocasionar nefritis intersticial síndrome nefrótico). Alteraciones hepatobiliares (puede presentar lesión hepática) (24).

2.1.3.3. *Ketorolaco*

Indicaciones Terapéuticas: El Ketorolaco se lo utiliza para calmar dolores leve y moderado después de una cirugía en pequeño plazo (25).

Mecanismo de acción: Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa y de la síntesis de las prostaglandinas (25).

Efectos farmacodinámicos: Su efecto farmacodinamico del ketorolaco es da por la mezcla racemica de los enantiómeros (-) S y (+) R, siendo la enantiómeros (-) S la que le da actividad analgésica, no tienen efectos intrínsecos en la respiración ni tampoco actividad sedante ni ansiolíticas (25).

Efectos farmacocinética: En vía oral y parenteral la concentración plasmática máxima a una dosis de 10 mg es de 0,7 -1,1 ug /ml en 44 minutos, su eliminación corresponde al 99 % en la orina y el resto en heces, la vida media es de 5 y 7 horas. En la farmacocinética la dosis única o múltiples es lineal (25).

Dosificación: La dosis en vía oral es de 10 mg cada 4 a 6 horas, con una duración de 7 días (25).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, asma, insuficiencia cardiaca, antecedente de ulceraciones, angioedema, diátesis hemorrágica, trastorno de coagulación, hipovolemia, insuficiencia renal, entre otras (25).

Reacciones adversas: Alteraciones generales (astenia, dolor torácico, fiebre, polidipsia). Alteraciones gastrointestinales (puede ocasionar vómitos, nauseas diarrea, flatulencia, melena, estomatitis, eructos, entre otras). Alteraciones vasculares o cardiacas (palpitaciones, bradicardia e insuficiente cardiaca, hipertensión, hipotensión hematomas, rubefacción). Alteraciones de la sangre (trombocitopenia). Alteraciones renales (hematuria, polaquiuria, nefritis intersticial síndrome nefrótico, retención urinaria) (25).

2.1.3.4. Diclofenaco Sódico

Indicaciones Terapéuticas: El diclofenaco sódico se la utiliza para dolores intenso como: reumatismo, cólico renal, ataque agudo de gota, artritis reumatoide, dolor lumbar, musculo esquelético y postraumáticos y postoperatorio (26).

Mecanismo de acción: El mecanismo de acción del diclofenaco es la de inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas (encargada de la inflamación, fiebre y dolor). El medicamento no suprime in vitro la biosíntesis de proteoglicanos en el cartílago (26).

Efectos farmacodinámicos: El efecto analgésico alcanza a los 15- 30 minutos de la administración para afecciones no reumáticas de mediana gravedad y graves (26).

Efectos farmacocinética: Vía intramuscular la absorción es rápida y las concentraciones plasmáticas máxima medias es de 2.5 micro/ml en 20 minutos, el volumen de distribución es de 0,12 – 0.17 l/kg, el aclaramiento plasmático es de 263 + 56 ml/min, la semivida terminal en plasma se de 1-2 horas, la eliminación se lo hace en un 60% en la orina y el resto en las heces (26).

Dosificación: En vía intramuscular o venosa es recomendables una ampolla de 75 mg una vez al día, no más de dos días, la dosis combinada con las dos formas farmacéutica no debe superar los 150 mg/día (26).

Contraindicaciones: Pacientes con enfermedad de Crohn activa, insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal grave, desorden de coagulación, antecedente hemorrágico gastrointestinal (26).

Reacciones adversas: Alteraciones generales (puede producir edema necrosis en el lugar de la inyección). Trastorno gastrointestinal (puedes ocasionar gastritis, hemorragia gastrointestinal, melena, ulcera gástricas, frecuentes náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, flatulencia). Alteraciones vasculares (muy rara vez

hipertensión, vasculitis). Alteraciones de la sangre (puede ocasionar trombocitopenia, anemia hemolítica, leucopenia, agranulocitosis.). Alteraciones renales (puede ocasionar hematuria, proteinuria, necrosis papilar renal), Alteraciones vasculares o cardiacas (puede ocasionar infarto al miocardio, dolor torácico, palpitaciones, bradicardia e insuficiente cardiaca, muy raras la hipertensión, hipotensión) (26).

2.1.4. Farmacocinética y Farmacodinamia

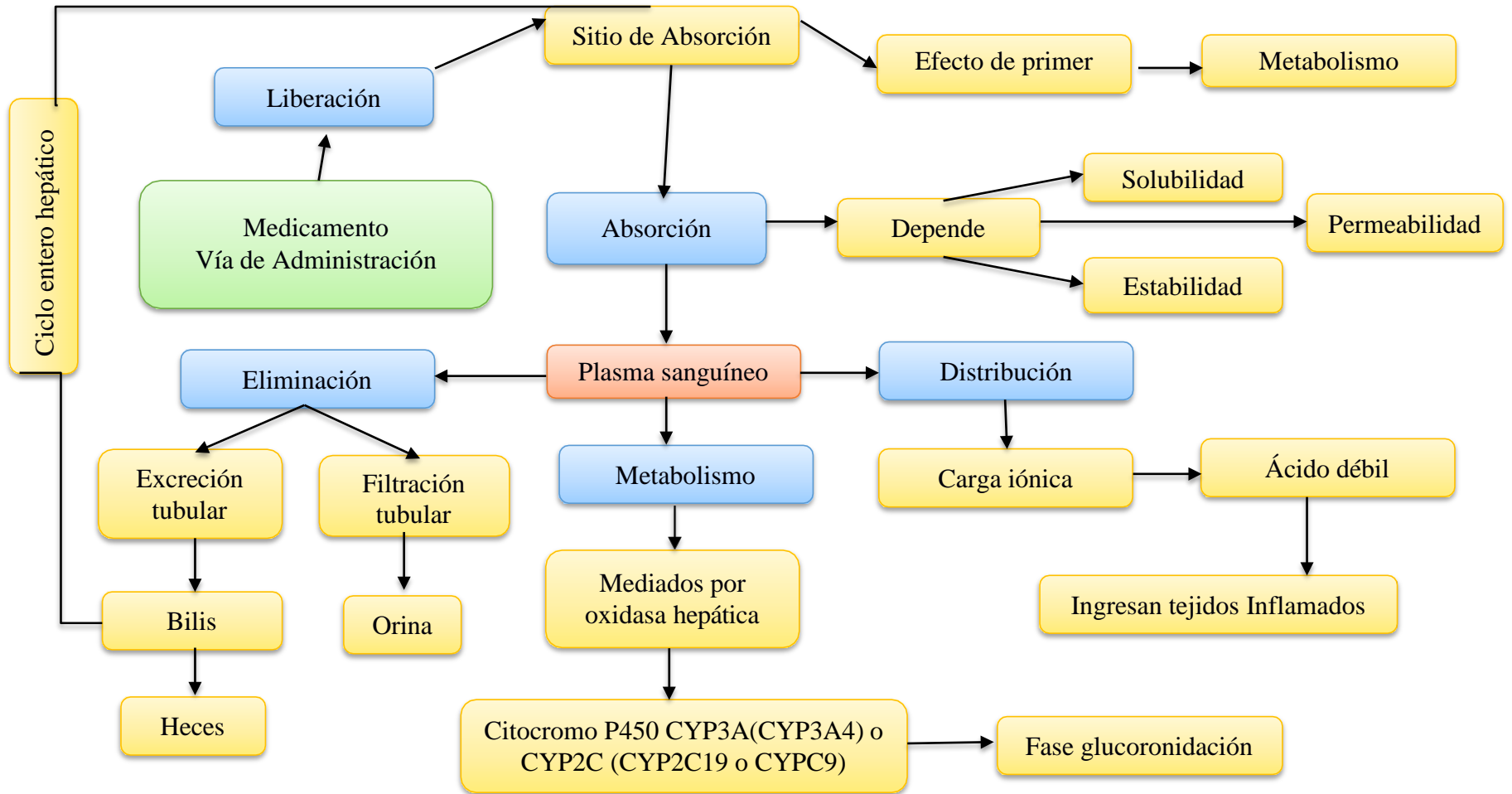
2.1.4.1. Farmacocinética:

Los Antiinflamatorio no esteroides (AINES), el proceso de absorción es de forma rápida en la administración oral, su duración es de 2 a 3 horas, y se da por difusión pasiva en el estómago y en la zona superior del intestino delgado, a nivel de plasma estos fármacos se fusionarán con la albumina en una gran proporción y son distribuidos de forma equitativo en el organismo en especial en la parte del cuerpo donde se presenta el proceso de inflamación (27).

Los Antiinflamatorio no esteroides (AINES) se metabolizan por vía hepática, en especial por la familia enzimática del citocromo P450 CYP3A(CYP3A4) o CYP2C (CYP2C19 o CYPC9), a través de la fase glucuronidación. Por lo general tienen buena disponibilidad, pero hay una excepción como es el diclofenaco que tiene un 54% y la aspirina que tiene un 70 %, la unión proteica es reversible y extensa por lo que sus volúmenes de distribución son pequeños, tiene una excreción renal en gran proporción de forma de metabolitos (28).

La velocidad de absorción del antiinflamatorio no esteroides (AINES), disminuye con la ingesta de alimentos, por lo que es recomendable administrarlos con alimentos o antiácidos para evitar efectos perjudiciales en la mucosa gástrica cuando está en especial con un tratamiento de larga duración (28).

Diagrama de flujo del proceso LADME (Liberación, Absorción, Distribución, Eliminación) de los medicamentos Antiinflamatorio no esteroides (AINES):



Elaborado: Miguel Goya S.

2.1.4.2. Farmacodinamia:

La actividad farmacológica de los Antiinflamatorio no esteroides (AINES), son analgésico, antipirético y antiinflamatorio, tomaremos en cuenta esta última actividad por considerarla de mayor importancia para el manejo y control de diferentes dolencia o malestar del cuerpo causada por ciertas enfermedades (27).

La actividad antiinflamatoria, se da en los AINES debido a que inhiben el ciclo de la ciclooxigenasa(COX), por tal razón no se produce la prostaglandina, que es la encargada de actuar como mediadores de la inflamación, es decir inhiben la biosíntesis y liberación local a concentraciones terapéuticas, produciendo que se dé una correlación razonable entre la actividad enzimática y la potencia terapéutica, igual manera esta actividad se da en los efectos antipiréticos y analgésicos en el organismo (27, 29).

Al no darse la síntesis de prostaglandinas, los AINES evitan que el organismo sienta malestar o dolor, además impiden la producción de inmunoglobulina que interfieren en las funciones realizada por polimorfo nucleares neutrófilos y en la interacción ligando-receptor, entre otras (27).

Función de ciclooxigenasa (COX-1, COX-2) (29).

Ciclooxigenasa -1 (COX-1): Es la enzima que la podemos encontrar en gran parte de los tejidos y es la encargada de controlar los procesos que protegen el sistema gástrico, homeostasis vacular, función renal y agregación plaquetaria; el inhibir esta enzima provoca consecuencias negativas a los procesos anteriormente mencionados (29).

Ciclooxigenasa -2 (COX-2): Es la enzima que no se encuentra mucho en los tejidos y solo surge en los procesos inflamatorios y que se inhibe por todo el fármaco antiinflamatorio no esteroides(AINES) y los corticoides. Es recomendable utilizar los fármacos antiinflamatorio no esteroides(AINES) selectivos porque inhibe la COX-2 en los procesos inflamatorio y se evitaría consecuencia negativa a nivel gástrico (29).

2.1.5. Descripción de las Actividades Farmacológicas que presentan los AINES

Efectos analgésicos: Los fármacos antiinflamatorio no esteroides (AINES), son considerados analgésicos, esto lo logran al bloquear la síntesis de las prostaglandinas, estas son las encargadas de calmar los receptores del dolor. La prostaglandina genera hiperalgesia, es decir se da cuando se produce dolor con maniobras como la estimulación mecánica. Los efectos analgésicos se dan a nivel periférico, pero hay algunos fármacos que pueden tener estos efectos semejantes u otras actividades que actúan en el sistema nervioso central (hipotálamo). Los efectos analgésicos antipiréticos no cambian el umbral del dolor ni tampoco previenen el dolor, dado por la prostaglandina exógena (29).

Efectos Antiinflamatorios: Los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES), por su alta complejidad no se puede explicar con exactitud su mecanismo de acción de los efectos, pero se puede mencionar que la prostaglandina es la encargada de mediar bastante en los efectos antiinflamatorios y esta actividad se debe a la inhibición de la síntesis y liberación de los autocoides (mediadores celulares) durante el proceso de inflamación. El malestar inflamatorio es mitigado por los AINES, pero en los procesos reumáticos no se puede evitar el progreso de la enfermedad, ni evitar los daños a los tejidos (29).

Efectos Antipiréticos: Los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES) y en especial el ácido acetilsalicílico ayudan a disminuir temperatura. Esto se da por una elevada disipación provocado por la vasodilatación de vasos sanguíneos superficial y puede ir acompañado de sudoración profunda. Su mecanismo antipirético es producido por la inhibición de la síntesis y liberación de la prostaglandina (sitio hipotálamo) (29).

Efectos Antiagregantes: Los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES) y el ácido acetilsalicílico, su mecanismo de acción es de inhibir la agregación plaquetaria prolongando el tiempo de sangría y esto se debe por la inhibición de la síntesis de tromboxano A₂ en las plaquetas. Es recomendable saber que los AINES

como antiagregantes pueden presentar consecuencias graves cuando las personas son ingresados a operación (29).

Efectos a nivel Vascular: Los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES) tienen efectos vasodilatadores, siendo su mecanismo de acción la de inhibir la síntesis de prostaciclina (PGI₂), produciendo una disminución de los bloqueadores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) y de los inhibidores beta que tienen efecto hipotensor (30).

2.1.6. Efectos No Deseados

Los fármacos antiinflamatorio no esteroides(AINES) tienen algunos efectos no deseados a nivel cardiovascular, gastrointestinal, hepáticos, renal, hematológico y otros dependiendo el organismo de cada individuo.

2.1.6.1. Cardiovascular:

Las complicaciones cardiovasculares aumenta cuando existe la inhibición de la producción derivada de la prostaciclina vasodilatadora que es derivada de la Ciclooxygenasa -2 (COX-2), por vasculatura sin obstrucción por la inhibición relacionado de la producción de la Ciclooxygenasa -1 (COX-1),del vasoconstrictor tromboxano, en el organismo (31).

2.1.6.2. Gastrointestinal:

Las complicaciones gastrointestinales se produce cuando las Ciclooxygenasa -2(COX-2), no actúa inhibiendo la Ciclooxygenasa -1(COX-1), la cual está relacionada con la protección de la mucosa gástrica, dada por la síntesis de las prostaglandinas (32).

2.1.6.3. Hepáticos:

Las complicaciones hepáticas por los AINES suele no presentar síntomas, pero mediante exámenes sanguíneos puede presentar elevación de las transaminasas. El consumo del fármaco diclofenaco en forma excesiva puede provocar hepatitis clínica, dando como resultado en los exámenes con ANA (anticuerpos antinucleares) positivo (32).

2.1.6.4. Renal:

Las complicaciones renales se produce cuando existe la inhibición de las prostaglandinas por parte de los AINES, dando lugar a insuficiencia renal aguda por causa isquémica y nefritis intersticial (32).

2.1.6.5. Hematológico:

Las complicaciones hematológicas se produce cuando la plaqueta no induce la actividad del Ciclooxygenasa -2(COX-2), es decir que los AINES actúa inhibiendo la Ciclooxygenasa -1(COX-1), dando lugar a la disminución del factor de tromboxano – A2 plaquetario e inhiben la agregación plaquetaria en el organismo (32).

2.2. Farmacovigilancia

2.2.1. Definición

La farmacovigilancia según la OMS, la considera como una ciencia y actividad encargada de la detección, evaluación, comprensión y prevención de las reacciones adversas nocivos o posibles problema relacionado con los medicamentos que puedan causar un daño perjudicial al organismo e incluso causar la muerte del paciente (33).

2.2.2. Objetivo de la Farmacovigilancia

Entre los objetivos según el Sistema Nacional de Farmacovigilancia en el Ecuador se encuentra los siguientes: (10)

1. Identificar y reportar los problemas relacionado con el uso de los medicamentos.
2. Vigilar y cuidar la seguridad del paciente sobre el uso de los medicamentos.
3. Evaluar los beneficios, daños, su efectividad y el riesgo del uso de los medicamentos con el objetivo de prevenir los efectos y maximizar los beneficios.
4. Fomentar la comprensión, educación en cuanto a la farmacovigilancia a las personas.
5. Mejorar la salud pública y seguridad referente al uso de los medicamentos.
6. Promover el uso de los medicamentos de forma segura, racional y eficaz (10).

2.2.3. Importancia de la Farmacovigilancia

La importancia de la Farmacovigilancia radica en un seguimiento y vigilancia de los medicamentos luego de la post comercialización y las reacciones adversas que se puedan producir en los individuos, debido a que el medicamento ha pasado por estudio preclínicos, por una fase in silico, in vitro, en los animales antes de ser usado en los humanos. Es necesario que el personal de salud realice los reportes de reacciones adversas, con el objetivo de determinar las reacciones menos esperadas y poder tomar las correcciones necesarias para salvar y mejor la salud de los individuos (34).

Con la aplicación de la farmacovigilancia a nivel mundial en algunos países, existe ya reportes de reacciones adversas que favorecen la detección del problema relacionado a los medicamentos, así reducir la morbilidad y mortalidad. Aunque todavía existen barreras que no facilita su aplicación al 100 %, porque su mayoría del personal de salud tiene ese temor de desarrollar la actividad de farmacovigilancia y no le da importancia a este tema (34).

La OMS menciona que las cantidades de infra notificación de la Farmacovigilancia, son válidas siempre que estén reportado de una forma adecuada y también considera que no son el único indicador para medir la calidad del medicamento (34).

2.2.4. Métodos empleados para la Farmacovigilancia

En la actividad de la Farmacovigilancia, existen muchos métodos en las cuales tenemos los siguientes (20):

2.2.4.1. Métodos pasivos:

Se basa en la recolección de datos de las reacciones adversas de una manera voluntaria: (20)

Notificación Espontaneas: Es el procedimiento que se aplica en la Farmacovigilancia, donde se registra las sospechas de las reacciones adversas de los medicamentos y que le proporciona información al personal de salud sobre los efectos negativos de ese medicamento para sí evitar complicaciones en la salud del paciente (20).

Infra notificación de sospechas de las reacciones adversas: Es un problema en la Farmacovigilancia porque no se notifica todas las reacciones adversas a medicamentos, lo que limita y retrasa a la identificación, cuantificación y la detección de las señales de los problemas en referente a la seguridad de la utilización de los medicamentos (35).

Notificación voluntaria o tarjeta amarilla: Es un documento en el que se registra las reacciones adversas de los medicamentos por parte del equipo de salud y que debe constar información básica como: datos del paciente, datos del medicamento que dio la reacción, datos del personal de salud que notificó la reacción (35).

Métodos Epidemiológicos: Se basa en validar una hipótesis (causa entre reacciones adversas y la utilización de los medicamentos) (20):

- I. Estudios caso – control (20).
- II. Estudios de cohorte (20).
- III. Estudios transversales (20).

Métodos Intensivos: Se basa en detallar los datos recolectados de los efectos dañinos que pueden darse por los medicamentos en un grupo determinando (20).

- I. Monitorizar a los individuos que se encuentran hospitalizados (20).
- II. Diagnóstico de las reacciones adversas a los medicamentos, según la valoración hospitalaria del individuo (20).

2.3. Problema Relacionado a los Medicamentos (PRM)

2.3.1. Definición

Los problemas relacionados con los medicamentos son aquellas condiciones que se presenta en los procesos de la utilización de los medicamentos y dan lugar a resultados negativos asociados a la medicación (RNM) (36).

2.3.2. Clasificación de los problemas relacionados con medicamentos.

Tabla 2. Clasificación de los Problemas Relacionados con Medicamentos

Administración errónea de los medicamentos
Características personales
Errores en la prescripción
Incumplimiento
Conservación inadecuada
Interacciones
Contraindicaciones
Otros problemas relacionados de salud que afectan al tratamiento
Dosis, pauta y duración no adecuada
Probabilidad de efectos adversos
Duplicidad
Problemas de salud insuficientemente tratado
Errores en la Dispensación y prescripción
otros

Fuente: Chingaté J, Riaño A. (36)

Elaborado: Miguel Goya S.

2.3.3. Resultados Negativos Asociados a la Medicación (RNM)

Los resultados Negativos Asociados a la Medicación son considerados como resultante del estado de salud de los individuos que no se ajusta a la acción del fármaco sobre el organismo que presenta la enfermedad(farmacoterapia), así como el fallo en la utilización del fármaco (36).

2.3.4. Clasificación de los Resultados Negativos Asociados a la Medicación (RNM).

Tabla 3. Clasificación de los Resultados Negativos Asociados a la Medicación (RNM)

Necesidad	Problema de salud no tratado	Deterioro de la salud del individuo al no administrarle el fármaco que requiere para su tratamiento.
	Efecto de medicamento innecesario	Deterioro de la salud del individuo al administrarle la fármaco que no requiere para su tratamiento
Efectividad	Inefectividad no Cuantitativa	Deterioro de la salud del individuo relacionado a la inefectividad no cuantitativa de un fármaco.
	Inefectividad Cuantitativa	Deterioro de la salud del individuo relacionado a la inefectividad cuantitativa de un fármaco.
Seguridad	Inseguridad no Cuantitativa	Deterioro de la salud del individuo relacionado a la Inseguridad no Cuantitativa de un fármaco.
	Inseguridad Cuantitativa	Deterioro de la salud del individuo relacionado a la Inseguridad Cuantitativa de un fármaco.

Fuente: Chingaté J, Riaño A. (36).

Elaborado: Miguel Goya S.

2.4. Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM)

2.4.1. Definición

Las Reacciones Adversas a los Medicamentos se la define como la respuesta del efecto de un fármaco que es nocivo, no intencionado, que se produce a una dosis normal en un individuo para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, o para cambiar las funciones fisiológicas en el organismo (37).

2.4.2. Tipos de Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM)

Existen 6 tipos de Reacciones Adversas a los Medicamentos, las cuales se describen a continuación en la siguiente (37):

Tabla 4. Tipos de Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM)

Tipos	Descripción	Causa
Tipo A (augmented) o predecibles	Relacionado con los efectos y acciones farmacológicas normales de forma exagerada del fármaco.	Farmacéuticas Farmacocinéticas Farmacodinamia Entre otras
Tipos	Descripción	Clasificación
Tipo B (bizarro) o impredecibles	Relacionado a factores que depende del individuo referente a la sensibilidad inmunológica o sospecha por genética.	Intolerancia (menor acción farmacológica) Reacciones de hipersensibilidad (respuesta anormal de una alergia de forma exagerada del medicamento). Idiosincracia (reacción anormal al medicamento por

		deficiencia enzimática).
Tipo	Descripción	
Tipo C (cronic) o efecto a largo plazo	Relacionado por la prolongación del tratamiento de un medicamento del individuo, por mecanismo adaptativo.	
Tipo	Descripción	
Tipo D (delayed) o efectos retardado.	Relacionado con las reacciones adversas de medicamentos que se produce con el tiempo de haberse suspendido el tratamiento (años o meses.)	
Tipo	Descripción	Ejemplo
Tipo E (end) o efectos al final del tratamiento.	Relacionado con las reacciones adversas de medicamentos al finalizar el tratamiento como efecto rebote.	Síndrome de abstinencia a opioides. Espasmo coronario a nitratos.
Tipo	Descripción	Ejemplo
Tipo F (failure) o relacionado al fracaso del tratamiento.	Relacionado con las reacciones adversas de medicamentos a una dosis no adecuada en el tratamiento, por interacciones farmacológica.	Dosis fallida de Anticonceptivos orales al utilizarse inductores enzimáticos.

Fuente: Tutaya L. (37).

Elaborado: Miguel Goya S.

2.4.3. Causas de Riesgo de la RAM

2.4.3.1. Según la relación con la dosis

Tabla 5. Factor de Riesgo Según la Relación con la Dosis

Reacciones Dosis Dependientes
Se relacionan con la acciones y efectos farmacológicas del fármaco a una dosis elevada utilizada para un tratamiento.
Reacciones Dosis Independientes
Se relaciona como el cambio cualitativo a la reacción del individuo al fármaco y se da por las acciones farmacogenéticas o inmunoalérgias del individuo.

Fuente: Salas K, Carranza C. (38).

Elaborado: Miguel Goya S.

2.4.3.2. Según el Nivel de Gravedad de la RAM

Tabla 6. Factor de Riesgo Según el Nivel de Gravedad de la RAM

Leves
Son de fácil identificación por los signos y síntomas, y se caracteriza porque no requiere que este mucho tiempo hospitalizado el individuo, ni reciba medicamentos.
Moderado
Se caracteriza porque requiere un cambio en el tratamiento farmacológico, durante la administración del medicamento, sin necesidad de suspenderlo.
Graves
Se caracteriza por ser un riesgo grave para la vida del individuo, requiere larga hospitalización, es recomendable no administrar el fármaco que les produjo la reacción adversa y proporcionar de forma rápida un tratamiento farmacológico para esta reacción.
Letales
Se caracteriza porque da por terminada la vida del individuo.

Fuente: Salas K, Carranza C. (38).

Elaborado: Miguel Goya S.

2.4.3.3. Según el Mecanismo de Producción de las RAM

Tabla 7. Factor de Riesgo Según el Mecanismo de Producción de las RAM

Reacción de Hipersensibilidad
Esta reacción adversa del medicamento es poco común en que se presente en el individuo, pero se analiza que se produce por la reacción anticuerpo-antígeno.
Reacciones adversas de Tipo I de reacciones de hipersensibilidad inmediato o carácter anafiláctico
Esta reacción adversa del medicamento se presenta cuando el fármaco que genera alergia anafiláctica interactúa con los anticuerpos inmunoglobulina E (Ig E).
Reacciones Tipo IV o de hipersensibilidad retardada
Esta reacción adversas resulta de las alteraciones directa entre la alergia del medicamento y los linfocitos sensibilizados.
Dependencia o Farmacodependencia
Se produce cuando se utiliza el fármaco de un manera habitual , lo que produce una alteración de ánimo del individuo, en la cual hace que se vuelva una costumbre tomarlo el fármaco y no dejarlo de utilizarlo.
Reacción de Herxheimer
Se relaciona con la utilización de antibióticos, que ayuda a eliminar agentes microbianos y lo que puede provocar la liberación de toxinas que causa efectos peligrosos en el organismo.

Fuente: Salas K, Carranza C. (38).

Elaborado: Miguel Goya S.

2.4.3.4. Según la Relación de Causalidad de las RAM

Tabla 8. Factor de Riesgo Según la Relación de Causalidad de las RAM

Definitiva
Se produce al administrar el fármaco, presentando una secuencia moderado a las reacciones, lo que se suspende de forma plausible y retorna con el re exposición. No está relacionado con la enfermedad u otro fármaco.
Probable
Se produce al administrar el fármaco, presentando una secuencia razonable a las reacciones, lo que se suspende de forma razonable y no retorna con el re exposición. No está relacionado con la enfermedad u otro fármaco.
Posible
Se produce al administrar el fármaco, presentando una secuencia temporal razonable a las reacciones. Se puede mencionar que está relacionado con la enfermedad del individuo u otro fármaco.
Condicional
Se produce al administrar el fármaco, presentando una secuencia temporal compresible a las reacciones. Se requiere más información para poder conocer las causas que provoca este fármaco.
Dudosa
No existe información necesaria de las reacciones adversas para poder conocer las causas que provoca este fármaco en el individuo.

Fuente: Salas K, Carranza C. (38).

Elaborado: Miguel Goya S.

2.4.3. Incidencia o Frecuencia de las RAM

Los casos de RAM que se presentan en la población que se administraron el fármaco se los expresa en frecuencia (37):

Tabla 9. Incidencia o Frecuencia de las RAM

Incidencia	Rango de Frecuencia
Muy frecuente	Igual o mayor de 1 caso por cada 10 pacientes ($> o = 1/10$)
Frecuente	Menor de 1/10 pero más 1/100
Infrecuente	Menor de 1/100 pero más 1/1,000
Rara	Menor de 1/1,000 pero más de 1/10,000
Muy rara	Menor de 1/10,000

Fuente: Tutaya L. (37).

Elaborado: Miguel Goya S.

CAPITULO III

METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN

3.1. Objeto de Investigación

Perfil de seguridad de los AINES

3.2. Identificación de la Línea de Investigación

Farmacovigilancia

3.3. Tipos de Investigación

El presente trabajo de titulación fue de tipo bibliográfico o documental, ya que permite tener un sustento científico basados en libros, revisiones bibliográficas, artículos científicos y revistas científicas, todos en el periodo 2015- 2020.

De tipo descriptivo debido que se pudo detallar y concluir aspectos importantes que se lleva a cabo en la actualidad.

De tipo exploratorio ya que permite estudiar, conocer el problema a tratar y encontrar los procedimientos adecuados para desarrollar una investigación posterior. Por lo tanto, nuestra investigación se basó en la obtención de resultados que permitió abrir nuevas tema de investigación del problema a tratar.

3.4. Diseño de la Investigación

El diseño del presente estudio fue retrospectivo, debido a que la información fue obtenida a partir del 2015. La investigación posee diseño no experimental, puesto que es una investigación bibliográfica, obtenido de información de páginas web, artículos científicos, entre otros. Por otro lado, la presente investigación fue de método teórico, es decir se aplicó lo analítico - sintético además de lo inductivo – deductivo.

En cuanto al diseño fue de tipo transversal ya que permite a la investigación analizar las diferentes variables de estudio en un tiempo determinado y nos ayudó a obtener conclusiones de los fenómenos que se presentan en la muestra de estudio. Por ende, los datos recolectados, se obtuvieron de la revisión bibliográfica y bases de datos de farmacovigilancia en el periodo del 2015- 2020.

El presente trabajo de investigación fue analítico, ya que permitió a la investigación analizar las causas que producen o generan los efectos de estudios. Por lo tanto, se analizó el perfil de seguridades de los Aines en bases de datos de farmacovigilancia y fuentes bibliográficas.

3.5. Recursos Físico o Electrónico Utilizados para la Investigación.

En la presente investigación fue necesario el uso de materiales como:

1. Computadora.
2. Revistas.
3. Artículos científicos.
4. Libros.
5. Internet.
6. Hojas.
7. Pendrive.
8. Bolígrafos.
9. Impresora.
10. Páginas web de notificaciones de reacciones adversas como VIGIACCESS.

3.6. Recursos de Talento Humano para la Investigación

Tutor de tesis: BLGO. Gustavo Saúl Escobar Valdivieso, MSc.

Maestrante(investigador): BQ.F. Miguel Goya Salinas.

3.7. Universo y Muestra de Problema

El presente de trabajo de investigación no presenta una población y muestra, pues se trata de una investigación bibliográfica, en donde la información proporcionada se obtendrá a partir de páginas web, artículos científicos, notificaciones, VIGIACCESS, procedente de servicios de salud en el periodo del 2015-2020.

3.8. Operacionalización de las Variables:

Tabla 10. Definición de la Operacionalización de las Variables

TIPO	VARIABLE	CONCEPTUALIZACIÓN	INDICADOR
DEPENDIENTE	Reacciones Adversas a los Medicamentos	Cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, que se presenta a una dosis habitual para la profilaxis, terapia y diagnóstico de una enfermedad.	Número de notificación o reportes de sospecha de reacciones adversas
	Fuentes Bibliográficas	Documentos que proporciona información, que ayuda a responder a la necesidad de personas, monografías, libros, entre otros.	Número de artículos científicos y fuentes bibliográficas evaluadas
INDEPENDIENTE	Administración de Medicamentos AINES	Los fármacos Antiinflamatorios no esteroides, conocido como AINES: Son un grupo de medicamentos empleados para tratar dolores generales, fiebre e inflamación	Esquemas terapéuticos de administración de medicamentos AINES como: Paracetamol, Ibuprofeno, Diclofenaco Sódico, Ketorolaco

Fuente: Miguel Goya Salinas

Criterios de inclusión:

1. Medicamentos AINES que se encuentran en el cuadro nacional de medicamentos entre ellos: Paracetamol, Ibuprofeno, Diclofenaco Sódico, Ketorolaco.
2. Información de reportes que mencionen enfermedades asociadas a los AINES anteriormente nombrados, periodo 2015-2020.
3. Información de tipo fuentes secundarios como bases de datos del 2015-2020 (SciELO, PubMed, Science Direct, OMS, EMAPS).
4. Información de tipo terciarias como bibliografía de repertorios de referencia, artículos científicos del periodo 2015-2020.
5. Información de búsqueda de alertas y reportes o notificaciones en programa de farmacovigilancia a nivel nacional e internacional del periodo 2015-2020.

Criterios de exclusión:

1. Medicamentos Aines que no se menciona en el párrafo de criterios de inclusión.
2. Estudios que no contenga información o señales de farmacovigilancia /eventos adversos de los AINES anteriormente señalados.
3. Estudios de otros idiomas diferentes al español e inglés.
4. Otros estudios o parámetros relacionados que no estén descritos en este proyecto de investigación.

Delimitación del Problema

Con el presente trabajo de titulación se espera analizar el perfil de seguridad de los Aines a partir de base de datos de Farmacovigilancia y fuentes bibliográficas, 2018-2020, el que servirá como aporte para una futura investigación.

Evaluación Crítica del Problema de Investigación

Evidente: Posee esta característica porque es de fácil entendimiento sobre la evidencia científica de la información de los Aines, basados en datos de farmacovigilancia y fuentes bibliográficas.

Original: Existe muchas falencias a nivel farmacológico del profesional de salud y de las personas que desconocen las reacciones adversas de los Aines y con esta investigación científica aprenderán de manera segura de cómo prevenirlos correctamente.

Delimitación: Conocer el perfil de seguridad de los Aines, basados de datos de farmacovigilancia y fuentes bibliográficas.

Factible: Posee esta característica porque la información obtenida es de sitio de página web confiables como artículos científicos, libros, entre otros y de fácil acceso para el proyecto.

Concreto: Tiene esta característica porque mediante el conocimiento de los fármacos podremos tener base científica sobre los efectos o reacciones adversas de los Aines.

Relevante: Contribuirá para mejorar los conocimientos científicos sobre los Aines a los profesionales de salud y así que ofrezcan un servicio óptimo en el lugar donde trabajan.

CAPITULO IV

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados de la investigación de los perfiles de seguridad de los AINES están basados a partir de datos de farmacovigilancia y fuentes bibliográficas, 2018- 2020.

PARACETAMOL

A continuación, mencionamos información obtenida del VIGIACCESS del paracetamol (39):

Tabla 11. Tipos de Reacciones Adversas del Medicamento Paracetamol

Complicaciones	RAM
Alteraciones a la piel	43958
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento	34727
Alteraciones en general	30941
Alteraciones gastrointestinal	23895
Alteraciones del sistema nervioso	16081
Alteraciones psiquiátricos	13865
Alteraciones hepatobiliares	12362
Investigaciones generales	10513
Alteraciones respiratorio, torácicos y mediastínicos	8510
Alteraciones en el ojo	7852
Alteraciones en el sistema inmunitaria	4953
Alteraciones en el corazón	4591
Alteraciones vasculares	4378
Alteraciones renales y urinarios	4009
Problemas de producto	3977
Alteraciones a la sangre y sistema linfática	3891

Alteraciones e infestaciones	3279
Alteraciones del metabolismo y de la nutrición	3211
Alteraciones musculo esqueléticos y del tejidos conectivos	2679
Embarazo y puerperio	666
Procedimiento quirúrgicos	644
Alteraciones del aparato reproductor femenino y del seno	473
Círculo social	457
Alteraciones endocrinos	111

Fuente: VIGIACCESS (39).

Elaborado: Miguel Goya S.

Interpretación: En la tabla 11 muestra que las principales notificaciones de reacciones adversas al medicamento paracetamol se dan en las alteraciones a la piel con 43958 casos, seguido de lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento con 34727 casos, alteraciones en general con 30941 casos, alteraciones gastrointestinal con 23895 casos, alteraciones del sistema nervioso con 16081 casos, alteraciones psiquiátricos con 13865 casos, alteraciones hepatobiliares con 12362 casos, investigaciones generales con 10513 casos, alteraciones respiratorio, torácicos y mediastínicos con 8510 casos, alteraciones en el ojo con 7852 casos, alteraciones en el sistema inmunitaria con 4953 casos, alteraciones en el corazón con 4591 casos, alteraciones vasculares con 4378 casos, alteraciones renales y urinarios con 4009 casos, problemas de producto con 3977 casos, alteraciones a la sangre y sistema linfática con 3891, casos, alteraciones e infestaciones con 3279, alteraciones del metabolismo y de la nutrición con 3211 casos, alteraciones musculo esqueléticos y del tejidos conectivos con 2679 casos, embarazo y puerperio con 666 casos, procedimiento quirúrgicos con 644 casos, alteraciones del aparato reproductor femenino y del seno 473 casos, círculo social con 457 casos, alteraciones endocrinos con 111 casos.

Tabla 12. Distribución Geográficas de RAM del Medicamento Paracetamol

Continente	Cantidad	%
Américas	5501936	36
Asia	5145334	34
Europa	3948626	26
Oceanía	30222	2
África	23562	2

Fuente: VIGIACCESS (39).

Elaborado: Miguel Goya S.

Interpretación: En la tabla XII muestra que las principales notificaciones de reacciones adversas al medicamento paracetamol se dan en América con 5501936 casos (36%), Asia con 5145334 casos (34%), Europa con 3948626 casos (26%), Oceanía con 30222 casos (2%), África con 23562 casos (2%).

Tabla 13. Distribución de RAM del Grupo de Edad Paracetamol

Edad	Cantidad	%
más de 75 años	13095	9.9
74 – 65 años	11699	8
64 – 45 años	28702	19
44 – 18 años	42246	28
17 – 12 años	6541	4.4
11 – 2 años	10407	7.7
23 meses – 28 días	5051	3
27 días- 0	381	0.01
Desconocido	33214	20

Fuente: VIGIACCESS (39).

Elaborado: Miguel Goya S.

Interpretación: En la tabla 13 muestra que las principales notificaciones de reacciones adversas al medicamento paracetamol se dan más en personas de desconocida su edad con 33214 casos (20%), más de 75 años con 13095 casos (9.9 %), 74 – 64 años con 11699 casos (8%), 64 – 45 años con 28702 casos (19%), 44 – 18 años con 42246 casos (28 %), 17 – 12 años con 6541 casos (4.4 %), 11 – 2 años con 10407 casos (7.7 %), 23 meses – 28 días con 5051 casos (3%), 27 días- 0 con 381 casos (0%).

Tabla 14. Distribución de Sexo de la Personas del Medicamento Paracetamol

Sexo	Cantidad	%
Femenino	87526	58
Masculino	51920	34
Desconocido	11890	8

Fuente: VIGIACCESS (39).

Elaborado: Miguel Goya S..

Interpretación: En la tabla 14 muestra que las principales notificaciones de reacciones adversas al medicamento paracetamol se dan en el sexo femenino con 87526 casos (58%), en comparación con el sexo masculino con 51920 casos (34%).

Tabla 15. Distribución de las RAM por Año del Medicamento Paracetamol

AÑO	Cantidad	%
2020	8141	5
2019	22654	15
2018	19261	13
2017	13905	9.9
2016	14270	9.9
2015	11065	7.7
2014	12173	8
2013	4120	3
2012	5552	4.4
2011	9123	6.6
2010	5273	3
2009	3426	2
2008	3737	2
2007	203	0
2006	2642	2
2005	2173	1
2004	1099	1
2003	873	1
2002	1787	1
2001	1941	1
2000	1730	1

Fuente: VIGIACCESS (39).

Elaborado: Miguel Goya S.

Interpretación: En la tabla 15 muestra que las principales notificaciones de reacciones adversas al medicamento paracetamol se dio en el año 2019 con 22654 casos (15%), seguido de año 2018 con 19261 casos (13%), respectivamente y de menor sospecha se dio en el año 2000 con 1730 casos (0%).

USO DE PARACETAMOL EN CHILE: REACCIONES ADVERSAS Y SU REGULACIÓN (40).

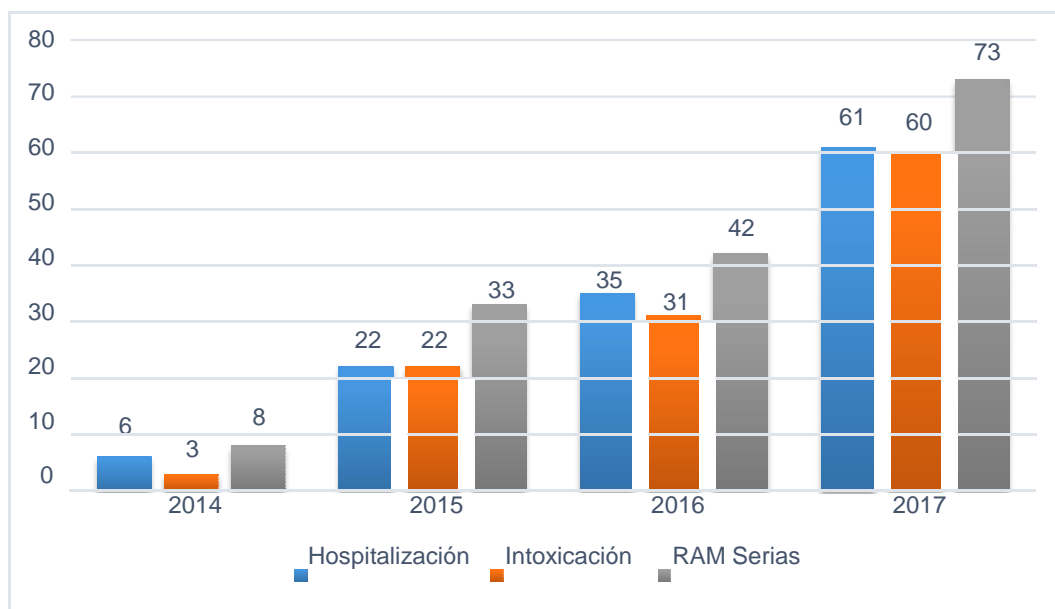
Autor: QF. María Francisca Aldunate González.

Revisor: QF. Carmen Gloria Lobos Saldías

El Centro Nacional de Farmacovigilancia de Chile en los últimos 4 años ha tenido 314 notificaciones de sospechas de reacciones adversas del medicamento paracetamol. De las cuales 156 equivalente al 50 % son considerada serias, que incluyo llegaron a que los pacientes sean hospitalizados en un estado crítico e incluso estuvieron el riesgo de causarle la muerte. La sobredosificación o intoxicación por paracetamol fueron incluidas como reacciones adversas de medicamento serias (40).

4.1. Análisis de los Resultados

Gráfico 1. Reportes de las Notificaciones de Sospechas de Reacciones Adversas Serias a Paracetamol

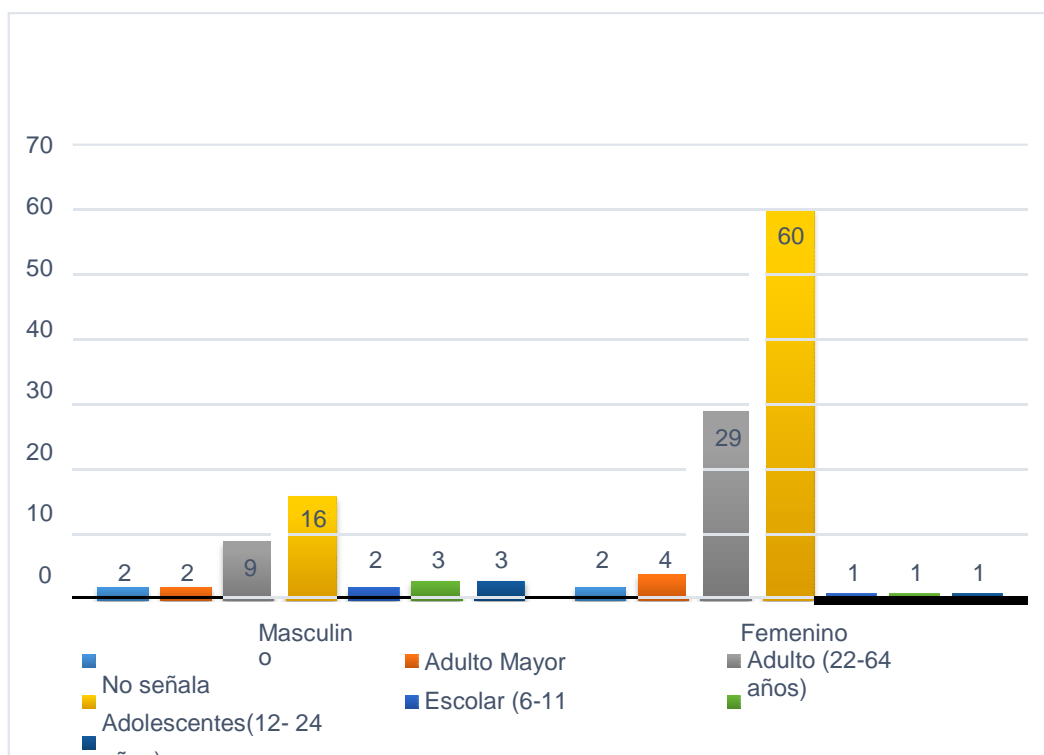


Fuente: Aldunate G. (40).

Elaborado: Miguel Goya S.

Interpretación: De las 156 notificaciones Serias, reportada del año 2014 al 2017, 124 son de hospitalización, 116 sobredosificación o intoxicación, todas intencionadas, excepto 4 que se dio por una ingesta accidental (40).

Gráfico 2. Distribución de las Notificaciones de Sospechas de Reacciones Adversas en Hospitalización , por Edad y Género

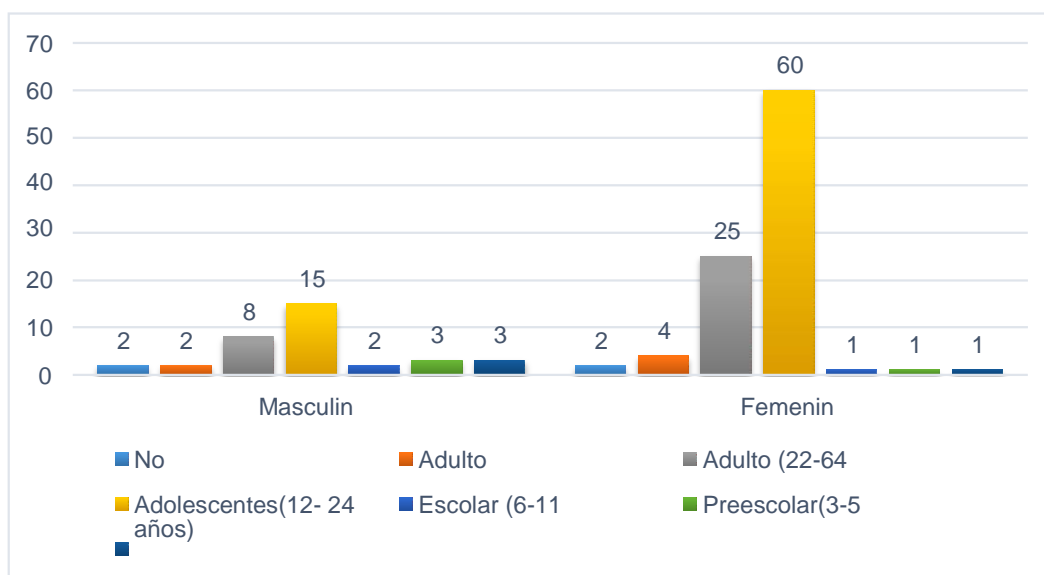


Fuente: Aldunate G. (40).

Elaborado: Miguel Goya S.

Interpretación: Los resultados por hospitalización con paracetamol demuestra que existe mayores casos del género femenino que el masculino, además 16 reporte de notificaciones se dieron en adolescentes, 9 en adulto del género masculino y 60 reporte de notificaciones en adolescentes y 29 en adultas del género Femenino (40).

Gráfico 3. Distribución de las Notificaciones de Sospechas de Reacciones Adversas por Sobredosis o Intoxicación del Paracetamol, por Edad y Género

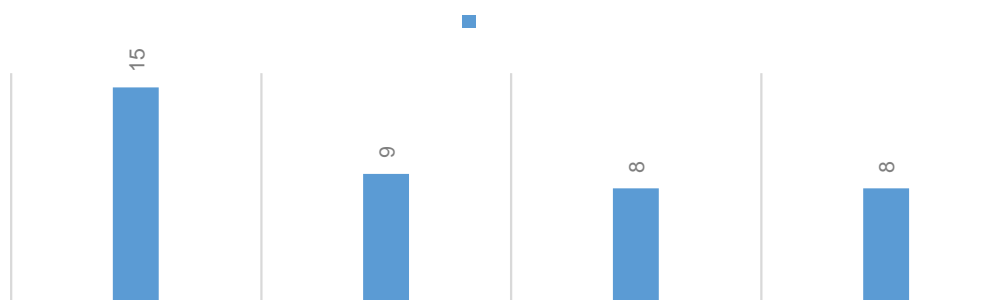


Fuente: Aldunate G. (40).

Elaborado: Miguel Goya S.

Interpretación: De los casos por sobredosificación con paracetamol en el género masculino, 15 reporte de notificaciones se dieron en adolescentes, 8 en adulto y en el género Femenino 60 reporte de notificaciones en adolescentes y 25 en adultas (40).

Gráfico 4. Notificaciones de las reacciones adversas a Paracetamol



Fuente: Aldunate G. (40).

Elaborado: Miguel Goya S.

Interpretación: La notificación de las reacciones adversas por paracetamol 15 reportes mostraron alteraciones a la piel, 9 reportes alteraciones hepato biliares, 8 reportes alteraciones gastrointestinal y 8 reporte alteraciones al sistema inmunológico e infecciones (40).

Conclusión

En este artículo de investigación llego a la conclusión que en Chile la notificación espontanea de reacciones adversas a medicamentos comprende el fenómeno de subnotificación, es decir que existen casos que no se han reportado al centro nacional de farmacovigilancia. Además, se determinó que la administración de paracetamol puedes causar daños a la piel grave y problema poco frecuente como el síndrome de Stevens Johnson y que una sobre dosis afecta directamente al hígado causando insuficiencia hepática (40).

INSUFICIENCIA HEPÁTICA FULMINANTE POR PARACETAMOL

*Autores: Rommel Jesús Rivas – Salazar. José Ángel Baltazar – Torres,
Saily Guadalupe Centurión – Mora (41).*

El presente trabajo de investigación se basa en analizar un caso clínico y revisar la bibliografía de la misma. El paracetamol o conocido como acetaminofén es un medicamento AINES de venta libre en las farmacias, que es muy empleado por las personas bajo prescripción médica para calmar el dolor, bajar la temperatura, cuyas reacciones adversas pueden ser leves hasta mortales, a una administración intencionada o no intencionada (41).

Caso clínico

Mujer de 37 años con padres diabéticos, nacida en México, abuela por parte de madre con cirrosis hepática criptogénica, papá fallecido con cirrosis hepática alcohólica, tío con esclerodermia, primos con lupus eritematoso sistémico. Mujer padecía de infertilidad primaria y alérgica al medicamento de sulfamidas y cefalosporinas (41).

El malestar comenzó 4 semanas antes de ingreso al hospital, con una temperatura mayor de 39°C, diarrea, dolor abdominal, muscular y articulaciones. Para estas dolencias medico prescribe paracetamol de 3 a 4 g cada día, al no mejorar los síntomas se le prescribe otro medicamento la trimetopim/sulfametoazol, además presento salpullido en la piel y para esto se le dio clorfenamina y parametasona. La paciente al no mejorar y seguir con fiebre, se le prescribió los medicamentos claritromicina, ranitidina, dexametasona, y paracetamol. Sin embargo, siguió sin apetito y con debilidad se le cambio los medicamentos y se la prescribió ciprofloxacina, esto se dio durante las 4 semana y se empeoro con algunas enfermedades como transaminasemia, hiperbilirrubinemia, ictericia, anemia e hipoglucemia (41).

La Mujer ingresó de emergencia al Hospital de Especialidades del CMN la raza, a la unidad de cuidados intensivos(UCI) con síntomas de dolor hipocondriaco derecho, pérdida de peso, edema y hepatitis aguda. Los médicos evaluaron a la paciente y dieron su opinión desde el punto de vista toxicológico, infeccioso e inmunológico, que se dio por intoxicación o sobre dosis de paracetamol y antibióticos más las enfermedades que se le presento en el transcurso de la dolencia, sin embargo, la mujer fallece a las 23 horas (41).

Los exámenes realizados a la mujer pudieron descartar algunas causas infecciosas, sin embargo, los resultados de anticuerpo ANA dieron positivos, dando observación a los médicos que la necrosis hepática pudo haber elevado los resultados. El servicio de toxicología dio como diagnóstico que el paracetamol dosificado en forma crónica y a pesar de estar en la dosis terapéutica recomendada dio como resultado una insuficiencia hepática aguda (41).

Con todos los resultados analizados y realizados a la necropsia a la mujer dio como diagnóstico que la insuficiencia hepática aguda se dio por la dosificación crónica del paracetamol (41).

Conclusión

En este artículo de investigación llego a la conclusión que la insuficiencia hepática aguda causada por el paracetamol es una reacción poco frecuente que puede darse por la administración intencionada o no intencionada del medicamento a una dosis mayor de 4 g/ día, en personas jóvenes sanas o con otras enfermedades como: hipoglucemia, acidosis, aumento descontrolado de las transaminasas, ictericia e insuficiencia renal (41).

METAHEMOGLOBINEMIA DESPUÉS DE LA INGESTIÓN DE PARACETAMOL: REPORTE DE UN CASO

Autores: Catarina Queirós, Pedro Salvador, Ana ventura, Daniela Lopes (42).

La Metahemoglobina es una alteración de la hemoglobina, cuyo valor normal es de 0- 1 % del nivel total de hemoglobina y esto se produce cuando se administra de forma excesiva algunos medicamentos como los anestésicos locales, dapsona, los nitrilos y analgésico como el paracetamol (42).

La Administración del medicamento paracetamol de forma intencionada o no intencionada puede desencadenar enfermedades gastrointestinales, hepatotoxicidad, daño renal, miocardio, pericarditis y baja de los niveles de glucosa en la sangre (42).

El presente trabajo de investigación se basa en analizar un caso clínico de metahemoglobina como consecuencia de la ingesta de paracetamol (42).

Caso clínico

Una paciente de sexo femenino de 78 años de la ciudad de Barcelona, con un diagnóstico de enfermedad renal poli quístico que se realiza hemodiálisis por 2 años y 6 meses, con un tratamiento de ácido acetilsalicílico, acetato de calcio/ carbonato de magnesio, quetiapina e hidroxicina. Ingresa al hospital por deterioro en su salud, los médicos le preguntan a la paciente que medicamento estaba tomando aparte de lo habitual, la cual manifiesta que tomo paracetamol 3 gramos al día duarte 7 días por dolor de la osteoarticulares y que además se realizado la hemodiálisis el día anterior. Los médicos le realizan un examen físico y observan que presenta en la piel un tono parduzco. Los Exámenes químicos realizados muestran en el hemograma una anemia normocítica normocrómica, un elevado porcentaje de metahemoglobina de 3,3 %, elevada bilirrubina total y alanina aminotransferasa (42).

Los médicos observando los resultados de los exámenes dan como diagnóstico una metahemoglobinemia y suspenden rápidamente el medicamento paracetamol, la cual tiene relación esta enfermedad. A los 2 días siguientes le realizan una valoración física y observaron que el color de piel comenzó a regresar a la normalidad y que los exámenes de sangre mostraron una disminución poco moderada en el porcentaje de metahemoglobinemia del 2.9 % del análisis de gases arteriales, sin embargo siguió en aumento los valores de bilirrubina, y de la enzima de citólisis hepática, la paciente fue dada de alta y le recomendaron suspender el paracetamol, debido que es el causante de la metahemoglobinemia(42).

Los 9 días la paciente regresa al hospital, le realizan una valoración física y observan que el tono de la piel regreso a la normalidad además los médicos revisan los exámenes de sangre y se percatan que los valores de metahemoglobinemia están en 0.6 % conociendo que los rangos normales son de 0-1 % de nivel total de hemoglobina (42).

Conclusión

En este artículo de investigación llego a la conclusión que la metahemoglobinemia de la paciente fue causada por la administración de paracetamol, que es una reacción poco frecuente que puede darse por la administración intencionada o no intencionada del medicamento a una dosis mayor a la recomendada y que si los pacientes presentan otros síntomas y dan como resultado un aumento descontrolado de metahemoglobinemia es recomendable llevarlo a la unidad de cuidados intensivos (UCI), en el caso de que exista una disminución o un pequeño aumento de metahemoglobinemia es necesario suspender el medicamento paracetamol (42).

PANCREATITIS POR MEDICAMENTOS(PARACETAMOL).

Autores: Carmen Esteban Calvo, Amparo Gil López- Olivia, Carmen Ibáñez Ruiz (43).

La pancreatitis aguda es una inflamación en el páncreas, que puede darse por diferentes factores genéticos, fisiológicos e incluso por el excesivo consumo de medicamentos. Se promedia que a nivel mundial la pancreatitis aguda está ubicada entre los 14 y 45 casos por cada 100 mil habitantes, distintos con la edad y el sexo. En España se estima que la pancreatitis aguda esta entre 3 – 13 % y que la pancreatitis crónica se encuentra 4.6 casos por 100 mil habitantes (43).

A continuación, en la siguiente tabla se describe los 5 mecanismo de producción de la pancreatitis aguda por medicamentos (43).

Tabla 16. Mecanismo de Producción de la Pancreatitis Aguda por Medicamentos

Tipos de Mecanismo	Mecanismo propuesto	Medicamentos
Toxinas		Paracetamol , Metronidazol, Pentamidina, Antidiabéticos, Tetraciclina, Isoniazida, Valproico.
Estructural	Colelitiasis	Ceftriaxona, Estatinas, Dipiridamol.
	Inhibidores de la Prostaglandinas	AINES(aspirina, Inhibidores de la COX-2)
	Hepatitis Colestásica	Azatioprina, Rofecoxib, Citarabina.
Metabólicos	Hipertrigliceridemia	Diureticos, Estrógenos, Antipsicóticos, Corticoides, Clomifeno, Propofol,
Vascular	Hipercalcemia	Vitamina D, Calcio IV, Estrogeno
Inmunomediada		Azatioprina, Sulfasalazina, Mercaptopurina.

Fuente: Calvo. C, López. A, Ruiz. C. (43).

Elaborado: Miguel Goya S.

El Centro de Farmacovigilancia de España hasta la fecha del 22 de febrero del 2019 ha reporto 1243 notificación espontanea que incluye reacciones adversas de pancreatitis aguda y crónica. Los 1206 casos graves equivalente al 97% se dieron de los siguientes motivos: 867 ingresaron a hospitalización, 201 no presentaron graves inconvenientes, 200 riesgoso para la vida del paciente, 203 algunos

presentaron inconvenientes, 72 más tiempo de hospitalización, 14 produce discapacidad. En referencia a los medicamentos hay 552 relacionado con la pancreatitis. A continuación, en la siguiente tabla se describe las Notificaciones espontanea de la pancreatitis en España por grupo de medicamentos (43).

Tabla 17. Notificaciones Espontaneas de los Medicamentos de la Pancreatitis en España

Grupos de medicamentos	Reporte de Reacción Adversas
Inmunosupresores (L04)	212
Antidiabéticos (A10)	153
Antineoplásicos (L01)	135
Antivirales (J05)	100
Antibacterianos de Uso Sistémico (J01)	97
Eje Renina Angiotensina (C09)	91
Hipolipemiantes (C10)	91
AINES , Analgésicos, Antidiarreico , Intestinal (A07)	58
Diuréticos (C03)	49
Opiáceas	29
Anti protozoarios (P01)	27
Antipsicóticos	27
Otros	56

Fuente: Calvo. C, López. A, Ruiz. C. (43).

Elaborado: Miguel Goya S.

Interpretación: En la Tabla 17 de las notificaciones espontaneas de los medicamentos de la pancreatitis en España, 212 reportes son del grupo inmunosupresores, 153 al grupo antidiabéticos, 135 reportes son del grupo antineoplásicos, 100 reportes son del grupo antivirales, 97 antibacterianos de uso sistémico, respectivamente.

La pancreatitis causada por medicamentos es la primera valoración que se debe realizar para poder dar un diagnóstico certero y así poder aprobar o descartar la enfermedad. Si se confirma que la causa es por el medicamento es necesario suspender inmediatamente o cambiar de tratamiento. En la actualidad no se conoce con exactitud que medicamento puede provocar la aparición de la pancreatitis, pero es necesario retirar para una nueva valoración y evitar que se empeore la enfermedad (43).

“PREVALENCIA, RAMS Y FACTORES ASOCIADOS AL USO DE AINES SIN PRESCRIPCIÓN MEDICA EN UNA ZONA URBANO –MARGINAL DE LA CIUDAD DE PIURA, PERÚ 2018”

Autores: Karina La Madrid Barreto, Roberto Niño-García, Ramón Ruesta- Berdejo, María Hurtado- Ruiz, MG Salazar- Cubas, Isabel León- Montes, Yordana Céspedes-Rojas, Nathaly Cisneros- Chero (44).

El objetivo general de la tesis fue determinar la prevalencia de las RAMS y los factores que pueden determinar los AINES sin una prescripción médica en una zona urbano- marginal de la ciudad de Piura, Perú 2018 (44).

El presente de investigación fue un estudio analítico de corte transversal, además mediante un cuestionario se obtuvo información relevante de la población sobre la automedicación (44).

Resultados

De la población estudiada (120 voluntarios) se determinó que el 75 % se administran medicamentos sin prescripción médica y se dio más en mujer que en varones. Además, la RAMS que se presentó fue la epigastralgia la cual tuvo mayor incidencia por la automedicación del paracetamol con 75% en comparación con el ibuprofeno (44).

Conclusión

En este artículo de investigación llego a la conclusión que la población estudiada tiene mayor prevalencia de automedicación por los AINES, preferentemente en las mujeres, empleados para el dolor de cabeza y que la reacción adversa que se presento fue la epigastralgia causada por el paracetamol (44).

INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA ASOCIADA CON PARACETAMOL EN NIÑOS DE AUSTRALIA Y NUEVA ZELANDA: ALTA TASA DE ERRORES DE MEDICACIÓN

*Autores: Rajanayagam, J. Bishop, JR, Lewindon, PJ. Helen M. Evans
(45).*

En los países como Australia(Queensland) y Nueva Zelanda, el paracetamol conocido como Acetaminofén es un fármaco muy utilizado como analgésico y antipirético en las enfermedades pediátrica, además según los reportes del centro de información de venenos es la causa que más frecuente se presenta de intoxicación o sobre dosis en la población de toda edad por errores de medicación y producto de esto da como resudado una insuficiencia hepática (45).

En Reino Unido y Norteamérica, reporta que por sobre dosis el medicamento paracetamol produce insuficiencia hepática en pediatría y que constituye un 14 % de los casos cuya mortalidad representa el 4 % (45).

El Objetivo de esta investigación retrospectiva es describir la naturaleza de los casos de la administración del paracetamol como causa de una insuficiencia hepática aguda en los servicios de trasplante de hígado pediátrica en la población de Australia y Nueva Zelanda, además de indicar a los profesionales de salud sobre los riesgos que da una sobredosis la utilización del paracetamol como consecuencia de una hepatotoxicidad (45).

La insuficiencia hepática aguda por una sobredosis de paracetamol se da cuando la dosificación es superior a 150 mg/kg administrada en 8 horas (45).

Resultados

Tabla 18. Detalles de los 14 Casos de Insuficiente Hepática Aguda por el Paracetamol

Años	Peso (Kg)	Dosis (mg/kg/día)	Frecuencia (hora)	días	Nivel (umol/L)	Dosis última (hora)	Forma	Observación
2,5	11	62	6	24	16	12	liquido	Falleció
1.5	9.5	68	4 - 6	4	281	7	liquido	Vivo
3.8	11	72	4	3	152	6	liquido	Vivo
2.6	13.1	80	6	4	58	53	liquido	Vivo
2.1	18	82	4	4	775	7	liquido	Vivo
1.5	10.6	93	6	7	165	>10	liquido	trasplante
2.5	15.3	132	-	7	317	20	liquido	Vivo
0.7	7.4	150	3	8	75	6	liquido	Vivo
6.2	19	150	4 - 6	5	28	14	liquido	Vivo
3.8	14.3	170	0.5	6	63	>4	liquido	trasplante
12.6	29	206	4	5	87	6 - 8	S. oral	Vivo
3.2	16.2	250	-	5	767	2	S. oral	trasplante
0.65	8	250	-	3	28	8	liquido	Vivo
2.4	13.4	-	2 - 3	2	201	24	liquido	Vivo

Fuente: Rajanayagam, J. Bishop, JR, Lewindon, PJ. Helen M. Evans (45).

Elaborado: Miguel Goya S.

Interpretación: De los 54 casos de niños con insuficiencia hepática aguda, 14 casos se produjeron por el paracetamol y los 40 casos se dieron por error de medicación del medicamento. De los 14 casos de niños, 12 tenía menos de 5 años, los 7 casos recibieron una dosis mayor de 120 mg/kg/día. El resto de los casos de niños le administraron el paracetamol a una dosis doble y 3 niños fueron sometidos a un trasplante de los cuales 1 murió.

Lo que se refiere a las preparaciones del medicamento paracetamol en Nueva Zelanda fue de 210 y en Queensland 121 (45).

El centro de información sobre los venenos de Nueva Zelanda en el 2009 - 2012, reporto por año unas 804 llamada telefónica en la cual 28 % de estas llamadas eran por la administración exagerada de paracetamol en niños menores de 23 meses, por errores de medicación que equivale al 77 % de los casos. En cambio, el centro de información sobre los venenos de Queensland en el mismo periodo de tiempo, reporto 998 llamada telefónica en la cual 24 % de estas llamadas eran en niños menores de 41 meses, por errores de medicación equivalente al 78 % de los casos en la administración exagerada de paracetamol (45).

Conclusión:

Con los datos recopilados en los servicios de trasplante de hígado pediátrica en la población de Australia y Nueva Zelanda, la sobredosis de paracetamol por errores de medicación es considerada como la principal causa de una insuficiencia hepática agua pediátrica (45).

HEPATOTOXICIDAD DEL PARACETAMOL Y MUERTES RELACIONADOS

Autores: Tittarelli, R. Pellegrini, M. Scarpellini, MG, Marinelli, E. Bruti, V. Di Luca, NM. Busardo, FP. Zaami, S. (46).

El medicamento paracetamol es muy utilizados como antipirético y analgésico, pero en dosis alta única o repetida produce toxicidad hepática y es la principal causa de muerte en los Estados Unidos y Europa (46).

Las dosis recomendadas de paracetamol de preparaciones orales en adultos son de 325 mg a 650 mg cada 4 o 6 horas o 1000 mg cada 6 horas, es decir sin sobre pasar los 4 gramos por día. En los niños la dosis es de 10 – 15 mg/kg cada 4 o 6 horas, con un máximo de dosis diarias de 50 - 75 mg/kg. Las reacciones adversas que se produce por la intoxicación del paracetamol son una insuficiencia hepática aguda, coma hipoglucémico, necrosis renal y hepático (46).

La presente investigación es solo revisión bibliográfica de artículos científicos que incluye casos sobre la toxicidad de medicamento paracetamol y el daño hepático que causa por las muertes relacionadas (46).

Resultado:

Ejemplo que se dio Estados Unidos los padres llevaron a su hijo de 8 meses a una operación quirúrgica para una reparación y colocación de paladar hendido, y que recibió paracetamol para el dolor postoperatorio como tratamiento y fue dado de alta pero al tercer día regreso de urgencia al hospital con episodios de emesis y los resultados de los exámenes del laboratorio mostraron una acidosis metabólica con una hepatitis aguda y rápidamente suspendieron el paracetamol , al cuarto día comenzaron a desaparecer estos inconvenientes y fue dado de alta (46).

Otro caso se dio con un niño de 26 días de nacidos que fue de urgencia al hospital por signos de shock, ácidos metabólica, hemorragia intestinal, elevado de las transaminasas, hipoglucemia, esto se dio por recibir una dosificación de paracetamol por más de los tres días prescrito por el medico por parte de los padres, desconociendo las consecuencias que iba a producir por administrar este medicamento más de los días recomendado (46).

Todos los AINES en especial el paracetamol es recomendado como medicamento de línea de acción por presentar menor toxicidad, pero que en una alta dosis presentan un evento cardiovascular agudo. Un ejemplo claro fue un estudio cruzado, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, en 33 pacientes que tenían

enfermedades coronarias, que se le administro paracetamol 1 gramo por dos semanas. Los resultados demostraron que le paracetamol dio un aumento de la presión arterial en los pacientes con enfermedades coronarias, en este periodo de tiempo. Por lo que es recomendable evaluar el tratamiento con AINES a los pacientes que sufran de enfermedades cardiovascular para evitar un mayor riesgo de salud (46).

Conclusión:

El presente trabajo de investigación llego a la conclusión que el paracetamol es un medicamento apropiado para el dolor y muy útil para bajar la fiebre, pero el abuso y el mal empleo en la administración del este medicamento, tiene como consecuencia casos de hepatotoxicidad. Es recomendable que los medicamento que se combine con el paracetamol no sobre pase los 325 miligramos de este medicamento por comprimidos (46).

EXANTEMA FIJO MEDICAMENTOSO POR PARACETAMOL. CASO CLINICO CON REVISIÓN BIBLIGRAFICA

Autor: Justo Rueda, Carmen Cruces, Rebeca Pérez, Lorena Villa, Alberto Guerrero (47).

Se considera exantema fijo medicamentosa(EFM), a la aparición de erupciones cutánea producido por efectos tóxicos propio de los medicamentos, es decir es una reacción alérgica a los medicamentos. Algunos estudios demuestran que un 3,1% y un 6,2 % se da los ingresos hospitalarios por reacciones adversas de medicamentos y de este total el 0,3% son reaccione cutánea. Según Gurwitz, en el año 2003 un estudio realizado en EEUU, demostró que mayores de 65 años presentaron para reacciones adversas o intoxicación por medicamentos (47).

Analizando el termino toxicodermias, es aquel se produce mediante mecanismo inmunológico y no inmunológico y que se tiene una relación con las interacciones, teratogenicidad y sobredosis de un medicamento. En las revisiones bibliográficas no se conoce con precisión el mecanismo patológico del exantema fijo medicamentosa(EFM), pero se considera que se encuentra relacionado con factores genética e inmunitarios en su fisiopatología (47).

El grupo farmacológicos que se encuentra relacionado con el exantema fijo medicamentosa (EFM); son los antimicrobianos (fenacetina), AINES(paracetamol), Salicilatos, Fenilbutazona (47).

Fármacos que producen exantema fijo medicamentosa (EFM) y la localización donde produce la reacciona adversas son:

Paracetamol, ácido acetilsalicílico y sulfonamidas reacción adversas en el tronco y extremidades.

Pirazonas y sulfonamidas reacción adversas en los labios.

Tetraciclinas y Pirazonas reacción adversas en los genitales (47).

Caso Clínico:

Una paciente de sexo femenino de 78 años, que tiene como antecedente de obesidad, enfermedad crónica de tipo III, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, no presenta ninguna alergia a medicamentos y esta con indicaciones habitual de enalapril maleato de 20 miligramos, simvastatina de 20 miligramos y cuando presentaba dolor o malestar tomaba 1 gramo de paracetamol (47).

La paciente en junio del 2006, acude varias veces al centro de salud por lesiones en la piel de las extremidades inferior derecha y erupciones, le dan como tratamiento una pomada de nitrofurazona y le colocan un vendaje de contención vendaje, considera que se trata de una ulcera venosa. El subcentro de salud hace

referencia a la paciente al hospital en el servicio de cirugía vascular, motivo de que la paciente necesita ser tratada la ulcera venosos de la piel y dan como tratamiento troxerutina (47).

Considerando todos los signos y características de la lesión, los galenos proceden a realizar los exámenes para poder descartar los diagnósticos de síndrome de Stevens-Johnson, una penfigoide ampolloso, por lo que da como resultado negativo. Antes la posible sospecha de exantema fijo medicamentosa(EFM), evalúan nuevamente la historia clínica de la paciente y se percatan que las lesiones aparecen cuando se administraba paracetamol sin prescripción médica, de forma inmediato se suspende el medicamento y le dan como tratamiento corticoide tópico cada día. Durante 30 días los galenos observan que existe una mejoría de la lesión, por lo que el diagnóstico definitivo fue un exantema fijo medicamentosa(EFM) por el paracetamol (47).

Conclusión:

Antes de diagnosticar exantema fijo medicamentosa(EFM), y retirara el medicamento, es necesarios realizar una correcta anamnesis y una buena valoración de la historia de los medicamentos del paciente (47).

LESIÓN RENAL AGUDA EN LA INTOXICACIÓN POR PARACETAMOL

Autores: Martin B, Jiménez-Hernández M, Prado V, Nogué S. (48).

El presente trabajo de investigación se basó los dos casos clínicos de la ciudad de Barcelona:

Caso Clínico I:

Una paciente de sexo femenino de 46 años, con tratamiento de alprazolam y diazepam, intento suicidarse con 40 gramos de paracetamol e ingresa de urgencia al hospital con vómito y los exámenes que le realizan muestran que tiene un TGO de 431 UI/l y un de TGP de 432 UI/l, con tiempo de protombina de un 40 % y una concentración plasmática de acetaminofén de 249 ug/ml, sin presentar una acidosis metabólica e inmediatamente se le administra el antídoto que es el medicamento acetil cisteína. A los 4 días de hospitalización la paciente presenta una oliguria y una disminución de la concentración de creatinina con las tres sesiones de hemodiálisis que se le realizado hasta el décimo día. Los galenos realizaron una nueva valoración, cuyo resultado son favorables y la paciente le dan el alta médica (48).

Caso Clínico II:

Una paciente de sexo femenino de 44 años, adicta a la cocaína y al alcohol, con un tratamiento de lormetazepam y paracetamol para la lumbalgia crónica. Ingreso de urgencia al hospital con síntomas de nauseas , vómito y dolor abdominal de cuatro días , deshidratación, alteración hepáticas de TGO y TGP , además con una concentración de plasmática de paracetamol de 22 ug/ml, los galenos de inmediato le dan como diagnóstico inicial una Toxiinfeccion por alimentos y luego de la interrogación la paciente manifiesta haber ingerido más de 3 a 4 gramos de paracetamol cada día e inmediatamente se le administra el antídoto que es el medicamento acetil cisteína por intoxicación con el paracetamol y se realizó tres sesiones de hemodiálisis por una insuficiencia renal causada por el medicamento, con los días los galenos observan una mejoría y le proceden a dar el alta médica (48).

Conclusión:

El presente trabajo de investigación se llegó a la conclusión que la vía de metabolización, así como el órgano diana del medicamento paracetamol es el hígado y que también por intoxicación afecta directo a los riñones, produciendo una insuficiente renal y hepática (48).

DICLOFENACO

A continuación, mencionamos información obtenida del VIGIACCESS del Diclofenaco Sódico (39):

Tabla 19. Tipos de Reacciones Adversas del Medicamento Diclofenaco Sódico

Complicaciones	RAM
Alteraciones a la piel	43361
Alteraciones gastrointestinal	26884
Alteraciones en general	23669
Alteraciones en el ojo	12230
Alteraciones en el sistema nervioso	10168
Lesiones , intoxicaciones y complicaciones de procedimiento	10116
Alteraciones respiratorio, torácicos y mediastínicos	8723
Alteraciones del sistema inmunitaria	8275
Investigaciones	4524
Alteraciones vasculares	4511
Alteraciones renales y urinarios	4483
Alteraciones musculo esqueléticos y del tejidos conectivos	3596
Alteraciones psiquiátricos	3113
Alteraciones del corazón	3022
Alteraciones a la sangre y sistema linfática	2999
Alteraciones hepatobiliares	2681
Alteraciones e infestaciones	2636
Alteraciones del metabolismo y de la nutrición	1655
Alteraciones del oído	1067
Problemas de producto	948
Alteraciones del aparato reproductor femenino y del seno	560
Procedimiento quirúrgicos	480
Círculo social	188
Embarazo y puerperio	153
Alteraciones endocrinos	85

Fuente: VIGIACCESS (39).

Elaborado: Miguel Goya S.

Interpretación: En la tabla 19 muestra que las principales notificaciones de reacciones adversas al medicamento diclofenaco sódico se dan en las alteraciones a la piel con 43361 casos, alteraciones gastrointestinal con 26884 casos, alteraciones en general con 23669 casos, alteraciones en el ojo con 12230 casos, alteraciones en el sistema nervioso con 10168 casos, lesiones , intoxicaciones y complicaciones de procedimiento con 10116 casos, alteraciones respiratorio, torácicos y mediastínicos con 8723 casos, alteraciones del sistema inmunitaria con 8275 casos, investigaciones con 4524 casos, alteraciones vasculares con 4511 casos, alteraciones renales y urinarios con 4483 casos, alteraciones musculo esqueléticos y del tejidos conectivos con 3596 casos, alteraciones psiquiátricos con 3113 casos, alteraciones del corazón con 3022 casos, alteraciones a la sangre y sistema linfática con 2999 casos, alteraciones hepatobiliares con 2681 casos, alteraciones e infestaciones con 2636 casos, alteraciones del metabolismo y de la nutrición con 1655 casos, alteraciones del oído con 1067 casos, problemas de producto con 948 casos, alteraciones del aparato reproductor femenino y del seno con 560 casos, procedimiento quirúrgicos con 480 casos, círculo social con 188 casos, embarazo y puerperio con 153 casos, alteraciones endocrinos con 85 casos.

Tabla 20. Distribución Geográficas de RAM del Medicamento Diclofenaco

Continente	Cantidad	%
Europa	38656	32
Asia	53100	44
Oceanía	3502	3
Américas	23790	20
África	1639	1

Fuente: VIGIACCESS (39).

Elaborado: Miguel Goya S.

Interpretación: En la tabla 20 muestra que las principales notificaciones de reacciones adversas al medicamento diclofenaco sódico se dan en Asia con 53100 casos (44%), Europa con 38656 casos (32%), Américas con 22790 casos (20%), Oceanía con 3502 casos (3%), África con 1639 casos (1%).

**Tabla 21. Distribución de RAM del Grupo de Edad del Medicamento
Diclofenaco Sódico**

Edad	Cantidad	%
más de 75 años	13501	11
74 – 65 años	15387	13
64 – 45 años	35358	29
44 – 18 años	34047	28
17 – 12 años	2545	2
11 – 2 años	1147	2
23 meses – 28 días	234	0.01
27 días- 0	70	0.01
Desconocido	18398	15

Fuente: VIGIACCESS (39).

Elaborado: Miguel Goya S.

Interpretación: En la tabla 21 muestra que las principales notificaciones de reacciones adversas al medicamento diclofenaco sódico se dan más 64 – 45 años con 35358 casos (29%), 44 – 18 años con 34047 casos (28 %), en personas desconocida su edad con 18398 casos (15%), 74 – 64 años con 15387 casos (13%), más de 75 años con 13501 casos (11 %), 11 – 2 años con 1147 casos (2 %), 17 – 12 años con 2545 casos (2 %), 23 meses – 28 días con 234 casos (0%), 27 días- 0 con 70 casos (0%).

**Tabla 22. Distribución de Sexo de la Personas del Medicamento Diclofenaco
Sódico**

Sexo	Cantidad	%
Femenino	68581	57
Masculino	47342	39
Desconocido	4764	4

Fuente: VIGIACCESS (39).

Elaborado: Miguel Goya S.

Interpretación: En la tabla 22 muestra que las principales notificaciones de reacciones adversas al medicamento diclofenaco sódico se dan en el sexo femenino con 68581 casos (587), en comparación con el sexo masculino con 47342 casos (39%).

Tabla 23. Distribución de las RAM por Año del Medicamento Diclofenaco Sódico

AÑO	Cantidad	%
2020	3966	3
2019	12442	10
2018	10015	8
2017	9546	8
2016	12770	11
2015	8163	7.7
2014	7570	6.6
2013	4530	4.4
2012	5576	5.5
2011	8056	7.7
2010	3568	3
2009	4278	4.4
2008	2240	2
2007	275	0.01
2006	1722	1
2005	1446	1
2004	2344	2
2003	1446	1
2002	1132	1
2001	1486	1
2000	951	1

Fuente: VIGIACCESS (39).

Elaborado: Miguel Goya S.

Interpretación: En la tabla XXIII muestra que las principales notificaciones de reacciones adversas al medicamento diclofenaco sódico se dio en el año 2019 con 12442 casos (10%), seguido de año 2018 con 10015 casos (8%), respectivamente y de menor sospecha se dio en el año 2007 con 275 casos (0%).

**ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS Y RIESGO DE
INSUFICIENCIA CARDIACAS: NUEVA APORTACIONES.
(DICLOFENACO)**

*Autores: Antonio Alcántara Montero, Clara Isabel Sánchez Carnerero
(49).*

El presente trabajo de investigación fue un estudio observacional y recopila varios ensayos clínicos aleatorios y que demostró la relación que tiene los medicamentos Antinflamatorios no esteroideos en producir un mayor riesgo de padecer enfermedades de insuficientes cardiacas (49).

Resultados:

Un estudio reciente de casos y controles anidado sobre el riesgo de hospitalización por insuficiente cardiacas por la administración de los AINES basado en información de salud de 4 países europeo, dio como resultado que 92.163 pacientes ingresaron a hospitalización por consecuencia de los AINES (19%) y estos 7 medicamentos como: diclofenaco, ibuprofeno, ketorolaco, naproxeno, nimesulida, indometacina y piroxicam son los causantes de la insuficiente cardiacas y el que presento mayor incidencia fue el diclofenaco en comparación con los otros AINES (49).

Conclusión:

Según las investigaciones el COX-2 y el medicamento diclofenaco tienen una mayor relación de padecer enfermedades cardiacas, además de la dosis que se administra.

Con el antecedente expuesto sobre las consecuencias del riesgo de padecer enfermedades de insuficientes cardíacas por los AINE, en especial el diclofenaco, es necesario que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) tome medidas de advertencia sobre los efectos colaterales de los AINE y medidas estricta sobre la venta libre de estos fármacos ya que no existe ningún control y por lo tanto se da la automedicación por parte de la población (49).

REACCIONES SISTÉMICAS CAUSADAS POR LA TOXICIDAD DEL DICLOFENACO

Autores: Diana Vanessa Lagos Quezada, Megan Jaret Morales Reyes, Sussette Alexandra Sánchez Hernández, Carlos Alejandro Nieto Durón, Eduardo Alejandro Lanza Euceda, Juan Carlos Donaire, Luis Fernando García, Ramírez y Lourdes Azucena Andrade Ávila (50).

El Medicamento diclofenaco pertenece al grupo de los AINE, usados para calmar el dolor, desinflamar y bajar a la fiebre. Su propiedad se debe a la inhibición de las ciclooxigenasas y el efecto es bloquear los flujos de potasio, calcio y sodio que tienen dependencia de voltaje (50).

La reacción adversa por el medicamento diclofenaco pueden darse por la automedicación de las poblaciones y tiene como consecuencia alteraciones en el sistema nervioso central, renal, gastrointestinal, hematológicas, hepático y en la piel. Unas de las reacciones para frecuente del diclofenaco es el síndrome de Steven- Johnson y la necrólisis epidérmicas toxica (50).

Un estudio relevante sobre las alteraciones gastrointestinal extraída de la tesis de la Universidad Técnica de Machala del año 2016, realizada a 934 personas mostraron síntomas como dolor abdominal y que mediante exámenes realizados se detectó que tenía úlceras pépticas y que 82 personas mostraron otros síntomas como náuseas y vómitos causada por la administración de diclofenaco (50).

Sobre las alteraciones hepáticas tenemos un ejemplo que se realizó en el año 2015 en los EEUU y que se demostró que el medicamento diclofenaco administrado por 90 días por las personas dio como resultado que un 69 % presento ictericia, 38% urticaria, 31% rash y 25% fiebre, el diagnóstico fue hepatocelular y autoinmunidad en los estos casos (50).

Según información recopilado de casos sobre las alteraciones hematológicas tenemos que una dosis de 150 mg/ día de diclofenaco produce un riesgo mayor de padecer enfermedades aterotrombóticos (50).

Conclusión

El estudio de esta investigación dio como resultado que el diclofenaco por ser un medicamento de fácil acceso en las farmacias y que son administrado con o sin prescripción médica, son factores que dan como consecuencia efectos tóxicos perjudicial para la salud (50).

USO DE DICLOFENACO Y RIESGO CARDIOVASCULAR: SERIE DE ESTUDIOS DE COHORTE E A NIVEL NACIONAL

Autores: Morten Schmidt, Henrik Toft Sorensen, Lars Pedersen (51).

El medicamento Diclofenaco es un AINE y muy utilizado en algunos países sin prescripción médica, por lo que el perfil de riesgo cardiovascular es de importancia en salud pública. La agencia europea de medicamentos hace un llamado a evaluar el perfil de seguridad del diclofenaco, en respuesta a algunas investigaciones o estudios de cortes (51).

El objetivo de esta investigación fue de examinar los riesgos cardiovasculares del medicamento diclofenaco con otros AINES como el paracetamol. El diseño que se aplico fue una serie de 252 estudios de cohorte a nivel nacional (51).

Los participantes fueron personas adultas sin ninguna enfermedad e incluyo 1370832 personas con iniciaron con la administración de diclofenaco, 3878454 personas que iniciaron con ibuprofeno, 291490 personas con iniciaron con la administración de naproxeno, 764781 personas con iniciaron con la administración de paracetamol, 1303209 personas que no iniciaron con ningún medicamento. Los ajustes fueron los registros sanitarios daneses, nacionales, basados en los años de 1996 al 2016 de la población de Dinamarca en los hospitales, que incluían el registro de diagnóstico clasificados según el CIE 8 (Clasificación internacional de enfermedades octava revisión) y el CIE 10 (51).

Se empleó una regresión de riesgos proporcionales de COX, para poder calcular la razón de riesgo por intención de tratar los eventos cardiovasculares en el lapso de los 30 días posterior a su inicio (51).

Resultados

La presente investigación del registro sanitarios daneses, nacionales, basados en los años de 1996 al 2016 de la población de Dinamarca en los hospitales, indica que las personas que iniciaron con el medicamento diclofenaco tienen una tasa de reacciones adversas de un 50 %, en comparación con el 20 % del medicamento paracetamol o ibuprofeno y el 30 % de naproxeno. Además, según los registros con la iniciación del diclofenaco demostró que en personas adultas existen mayor riesgo de un evento cardiovascular, así como un riesgo de hemorragia digestiva mayor a los 30 días y un 4,5 % en comparación con los que no tomaron el medicamento diclofenaco y el 2,5 % con los que iniciaron con el ibuprofeno o paracetamol y un parecido a los que iniciaron con el medicamento naproxeno (51).

Conclusión:

Según los datos recopilados se llegó a la conclusión que el medicamento diclofenaco tiene un mayor riesgo cardiovascular de salud para la población en comparación con otros AINES y la no administración de ningún de estos medicamentos (51).

ANALGESICOS 'INOFENSIVOS' ASOCIADOS CON UN MAYOR RIESGO DE PARO CARDIACO. (DICLOFENACO)

Autores: Sophia Antipolis (52).

En una publicación realizada el 15 de marzo del 2017 por Sophia Antipolis en una edición de la revista de Sociedad Europea de Cardiología con el tema factores de riesgo y prevención farmacoterapia cardiovascular, hace referencia que los medicamentos antiinflamatorios no esteroides(AINES) en especial el diclofenaco, paracetamol e ibuprofeno, son fármacos que son muy empleados para cualquier dolencia por todo el mundo sin prescripción médica. Además, el profesor de cardiología del Hospital Universitario de Copenhague Gentofte de Dinamarca menciona que es muy preocupante la automedicación, porque estudios realizados demuestran que los AINES están estrechamente relacionado con padecer un mayor riesgo cardiovascular en las personas (52).

Un estudio realizado en Dinamarca entre el 2001 y 2010 demostraron la relación que tiene los AINES en especial el diclofenaco con problema cardiovascular y se basó en un diseño de casos- tiempo- control, además se recopilaron información de las recetas emitida de AINES (diclofenaco, ibuprofeno) y los pacientes de estudios fueron aquellos identificado en el Registro Nacional Danés de paros cardiacos.

Se realizó una comparación de dos grupos de estudios durante 30 días, uno de ellos son los pacientes que fueron prescrito con AINES que tenían problemas cardiacos y lo que no presentaba esta enfermedad. En el registro total de 28947 personas, el 51 % que se auto medicaron con los AINES en especial con diclofenaco e ibuprofeno presentaron un problema de paro cardiaco extra hospitalario en lapso de 10 año en Dinamarca (52).

Con los Datos encontrados de este estudio el profesor Gislason. dio como conclusión que los AINES en especial el diclofenaco no son medicamentos inofensivos, y por la tanto se debe considerar un riesgo para la salud el uso inadecuado de estos medicamentos sin prescripción médica y que solo el profesional de salud lo pueda recetar previo una valoración médica (52).

EL ANALGÉSICO COMÚN PUEDE AUMENTAR SUSTANCIALMENTE EL RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIACA. (DICLOFENACO). (53)

Autor: Nancy Bazilchuk

En la publicación realizada por Nancy Bazilchuk el miércoles 3 de octubre del 2018, basado en un artículo de Siw Ellen Jakobsen; hace referencia que actualmente varios medicamentos en especial los AINES, son de ventas libres sin recetas médicas utilizados para varias dolencias y con el tiempo tiene efectos colaterales de padecer un mayor riesgo cardiovascular y gastrointestinal (53).

Un estudio reciente de Schmith y sus colaboradores analizaron 6,3 millones de casos en los registros sanitarios nacionales danese, en la que demostró que el diclofenaco es el medicamento más prescrito en los hospitales de Dinamarca y que fue el que presento mayor riesgo de presentar enfermedad cardiovascular, en comparación con otros pacientes que no tomaron ningún AINES (53).

La Agencia Noruega de medicamentos hace un llamado a la comunidad internacional a que es recomendable el uso de paracetamol en vez del diclofenaco por presentar menos problemas cardiovasculares. Siendo Noruega el país con mayor consumo de AINES en especial el diclofenaco del mundo, que asciende a 78 millones de dosis, según el reporte del 2014 y que la cuarta parte fueron vendido son prescripción médica en las farmacias (53).

Según Nicklas Rosendal, gerente de la Casa Farmacéutica Novartis de Noruega, menciona que todos los medicamentos en especial los AINES tienen mayores efectos secundarios, cuando se administran sin prescripción médica en dosis altas y que puedes tener riesgo de salud irreversible (53).

IBUPROFENO

A continuación, mencionamos información obtenida del VIGIACCESS del Ibuprofeno (39):

Tabla 24. Tipos de Reacciones Adversas del Medicamento Ibuprofeno

Complicaciones	RAM
Alteraciones a la piel	48372
Alteraciones gastrointestinal	36920
Alteraciones en general	32100
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento	14328
Alteraciones en el ojo	13841
Alteraciones en el sistema nervioso	13184
Alteraciones respiratorio, torácicos y mediastínicos	11302
Alteraciones del sistema inmunitaria	9362
Alteraciones psiquiátricos	7670
Alteraciones renales y urinarios	5763
Investigaciones Generales	5692
Alteraciones vasculares	4151
Alteraciones e infestaciones	3907
Alteraciones del corazón	3723
Alteraciones musculo esqueléticos y del tejidos conectivos	3526
Alteraciones en sangre y sistema linfática	3507
Problemas de producto	2891
Alteraciones del metabolismo y de la nutrición	2485
Alteraciones hepatobiliares	2281
Alteraciones del oído	1322
Alteraciones del aparato reproductor femenino y del seno	906
Procedimiento quirúrgicos	494
Círculo social	322
Embarazo y puerperio	311
Alteraciones endocrinos	146

Fuente: VIGIACCESS (39).

Elaborado: Miguel Goya S.

Interpretación: En la tabla 24 muestra que las principales notificaciones de reacciones adversas al medicamento ibuprofeno se da en alteraciones a la piel con 48372 casos, alteraciones gastrointestinal con 36920 casos, alteraciones en general con 32100 casos, lesiones , intoxicaciones y complicaciones de procedimiento con 14328 casos, alteraciones en el ojo con 13841 casos, alteraciones en el sistema nervioso con 13184 casos, alteraciones respiratorio, torácicos y mediastínicos con 11302 casos, alteraciones del sistema inmunitaria con 9362 casos, alteraciones psiquiátricos con 7670 casos, alteraciones renales y urinarios con 5763 casos, investigaciones Generales con 5692 casos, alteraciones vasculares con 4151 casos, alteraciones e infestaciones con 3907 casos, alteraciones del corazón con 3723 casos, alteraciones musculo esqueléticos y del tejidos conectivos con 3526 casos, alteraciones en sangre y sistema linfática con 3507 casos, problemas de producto con 2891 casos, alteraciones del metabolismo y de la nutrición con 2485 casos, alteraciones hepatobiliares con 2281 casos, alteraciones del oído con 1322 casos, alteraciones del aparato reproductor femenino y del seno con 906 casos, procedimiento quirúrgicos con 494 casos, círculo social con 322 casos, embarazo y puerperio con 311 casos, alteraciones endocrinos con 146 casos.

Tabla 25. Distribución Geográficas de RAM del Medicamento Ibuprofeno

Continente	Cantidad	%
Américas	54781	37
Asia	50801	34
Europa	39003	26
Oceanía	2028	1.7
África	890	1.3

Fuente: VIGIACCESS (39).

Elaborado: Miguel Goya S.

Interpretación: En la tabla 25 muestra que las principales notificaciones de reacciones adversas al medicamento ibuprofeno se dan en Américas con 54781 casos (37%), Asia con 50801 casos (34%), Europa con 39003 casos (26%), Oceanía con 2028 casos (1.7%), África con 890 casos (1.3%).

Tabla 26. Distribución de RAM del Grupo de Edad del Medicamento

Ibuprofeno

Edad	Cantidad	%
más de 75 años	8195	6
74 – 65 años	10302	7
64 – 45 años	30068	20
44 – 18 años	42463	29
17 – 12 años	7077	5
11 – 2 años	14197	10
23 meses – 28 días	3588	2
27 días- 0	489	0.01
Desconocido	31124	21

Fuente: VIGIACCESS (39).

Elaborado: Miguel Goya S.

Interpretación: En la tabla 26 muestra que las principales notificaciones de reacciones adversas al medicamento ibuprofeno se dan más en personas de 44 – 18 años con 42463 casos (29 %), desconocida su edad con 31124 casos (21%), 64 – 45 años con 30068 casos (20%), 11 – 2 años con 14197 casos (10 %), 74 – 64 años con 10302 casos (7%), más de 75 años con 8195 casos (6%), 17 – 12 años con 7077 casos (5%), 23 meses – 28 días con 3588 casos (2%), 27 días- 0 con 489 casos (0%).

Tabla 27. Distribución de Sexo de la Personas del Medicamento Ibuprofeno

Sexo	Cantidad	%
Femenino	82077	56
Masculino	56070	38
Desconocido	9356	6

Fuente: VIGIACCESS (39).

Elaborado: Miguel Goya S.

Interpretación: En la tabla 27 muestra que las principales notificaciones de reacciones adversas al medicamento paracetamol se dan en el sexo femenino con 82077 casos (56%), en comparación con el sexo masculino con 56070 casos (38%).

Tabla 28. Distribución de las RAM por Año del Medicamento Ibuprofeno

AÑO	Cantidad	%
2020	5751	4.4
2019	14594	10
2018	12532	8
2017	12668	9.9
2016	15659	11
2015	12838	9.9
2014	11476	8
2013	4673	3
2012	6867	5.5
2011	10502	7.7
2010	4081	3
2009	4781	3
2008	3202	2
2007	132	0.01
2006	2313	2
2005	1861	1
2004	1908	1
2003	1199	1
2002	1677	1
2001	2049	1
2000	3219	2

Fuente: VIGIACCESS (39).

Elaborado: Miguel Goya S.

Interpretación: En la tabla 28 muestra que las principales notificaciones de reacciones adversas al medicamento ibuprofeno se dio en el año 2019 con 14594 casos (10%), seguido de año 2015 con 12838 casos (9.9%), respectivamente y de menor sospecha se dio en el año 2003 con 1199 casos (1%).

IBUPROFENO: RIESGO DE COMPLICACIONES GRAVES

Autores: Patricia Cardoso, Raúl Plager (54).

En Francia el 18 de abril del 2019 la Agencia de Seguridad de Medicamentos y Productos para la Salud de Francia (ANSM), mediante un comunicado informa sobre el resultado de investigación desde el 2000 hasta el mes de junio del 2018 de los reportes en los casos de los problemas infecciosos en personas adultas y niños, causadas por los medicamentos ibuprofeno y ketoprofeno (54).

Los problemas infecciosos bacterianas causadas por los estreptococos o neumococo, se complicaron a raíz de que se administraron estos medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), sin prescripción médica y que los combinaron con antibióticos. Estos resultados se dieron por que el medicamento ibuprofeno presento 337 casos y 49 casos de ketoprofeno de complicaciones infecciosas en personas que le causaron daño grave a la piel, tejidos e infecciones pleuro-pulmonar, neurológicas que produjeron días de hospitalización e incluso llego a causar la muerte. Por lo tanto, no es recomendable utilizar dos AINE al mismo tiempo, y preferentemente administrar el paracetamol como medicamento de primera línea para la fiebre causada por infecciones bacterianas y vírica como la varicela (54).

Conclusión

El boletín proporcionado por la Agencia de Seguridad de Medicamentos y Productos para la Salud de Francia (ANSM), que según las investigación y estudios fármaco-epidemiológicos y experimentales de estos medicamentos dio como dato relevante que las infecciones bacterianas causada por estreptococos y vírica como la varicela puede empeorarse al recibir la administración de los medicamentos ibuprofeno y ketoprofeno (54).

SÍNDROME DE STEVENS- JOHNSON EN EDAD PEDIÁTRICA (IBUPROFENO)

Autores: Patricia Paredes- Lascano, Miguel Robalino- Quintana, Edith Acosta- Acosta, Alejandro Bravo- Paredes, Gabriel Naranjo- Vasconez (55).

El presente trabajo de investigación se basa en analizar el síndrome de Stevens-Johnson que es considerada una enfermedad de inflamación aguda que está relacionada con los medicamentos o infecciones que produce daño a la piel y las membranas mucosas (55).

Caso clínico

En el 2018 un niño de 8 años de sexo masculino del ciudad de Guayaquil, entra de emergencia y llevado a la unidad de cuidados intensivos (UCI), con una taquicardia 118 Ipm del 85 %, lesiones en el cuello, oídos, tórax, y partes inferiores del cuerpo, labios secos. secreción liquido en los ojos y 28 rpm taquipnea. Los familiares aluden que el niño se descompenso tras la administración de ibuprofeno que un médico le prescribió tras presentar fiebre y malestar por varios días. Los galenos realizan los exámenes físicos, químicos al paciente y los resultados demuestran que todos los síntomas están relacionados con el síndrome de Stevens-Johnson. El paciente esta hospitalizados 8 días y evaluado constantemente demostrando una mejoría en los síntomas que presento al inicio, recibiendo un

tratamiento con solución salinas, analgésicos, hidratación. Según el diagnóstico final del niño, dado por los galenos fue el síndrome de Stevens- Johnson, que se dio por la administración de ibuprofeno más de los días recomendable (55).

Conclusión

Con la información obtenida en el caso clínico y las investigaciones se determinó que el ibuprofeno es el causante del síndrome de Stevens- Johnson en pediatría debido a que los padres desconocen las reacciones adversas que pueden producir al administrar este medicamento sin prescripción médica y algunos autores asocian este síndrome con la genética, pero actualmente no hay estudios que evidencien esta información (55).

REACCIONES CUTÁNEA ADVERSAS MEDICAMENTOSAS EN EL HOSPITAL GENERAL DOCENTE “DR. AGOSTINHO NETO “GUANTÁNAMO 2018-2019. (IBUPROFENO)

Autores: Nivia Rojas-Caraballo, Yarianna Machado-Mora, Kathy Julissa Lagos-Ordoñez, José Antonio Bordelois-Abdo, Aymée Mozo- Bigñotte (56).

El presente trabajo de investigación es único y se empleó un método descriptivo, transversal. Y tuvo como objetivo analizar las reacciones cutáneo a los medicamentos en los pacientes que son atendidos en el Hospital General Docente “Dr. Agostinho Neto” de Guantánamo en el 2018-2019 (56).

Se estima que nivel mundial 197000 personas fallecen por reacciones adversas a medicamentos y que el 45% son producida a nivel de la piel causados por los AINES y que van desde un leve eritema hasta el síndrome de Stevens Johnson (56).

Resultados

Entre los principales casos de reacción cutánea que se presentó en los pacientes fueron los siguiente: 11 casos con ibuprofeno, 11 casos con amoxicilina, 9 casos con piroxicam y 8 casos con paracetamol y entre las reacciones que se dio fue el eritema multiforme menor con un 82.7 % causado por el medicamento ibuprofeno que fue administro por 10 días, la mayoría de paciente (97,4%), fueron de servicio ambulatorio (56).

Conclusión

La reacción cutánea a medicamentos no es considerada un problema de salud en el Hospital General Docente “Dr. Agostinho Neto” de Guantánamo, pero se detectó que el medicamento ibuprofeno presento más inconveniente en los pacientes presentando eritema en la piel. Esta información es relevante para el Hospital por que servirá como apoyo y guía al médico para tomar las precauciones necesarias al momento de prescribir medicamentos a los pacientes (56).

LOS ANALGÉSICOS COMUNES PUEDEN CAUSAR COÁGULO DE SANGRE. (IBUPROFENO)

Autor: Lise Brix (57).

Un editorial realizado por Lise Brix en la Revista ScienceNordic, el 18 de Julio del 2015, hace referencia que estudios de investigación realizados anteriormente sobre los AINES (ibuprofeno y diclofenaco) mencionan que son los fármacos que producen un mayor riesgo de trombosis y de fibrilación cardiaca además de ser los de mayor consumo en el mundo (57).

Según el Dr. Morten Schmidt del Hospital Universitarios de Aarhus menciona que los AINES en especial el ibuprofeno son considerados por la población como fármacos inofensivos por la población, pero según una nueva investigación realizado revela que los riesgos de padecer o desarrollar coágulos de sangre en los pulmones o en las piernas son atribuidos a la administración de estos medicamentos (57).

Estudios realizados por el Dr. Morten Schmidt y sus colaboradores a 90.586 pacientes hospitalizados por presentar coágulos de sangre en los pulmones o piernas en los hospitales de Dinamarca en 1999 y 2016 y que los 8.368 pacientes son los tomaron AINES (Ibuprofeno), 60 días antes de ser ingresados a los hospitales por presentar este inconveniente. Además, este estudio demostró que se duplico el riesgo de presentar coágulos sanguíneos con los pacientes que toman AINES (Ibuprofeno) (57).

Todo conocen que los medicamentos sin excepción algunas en especial los AINES, tiene efectos secundarios como cefalea, mareos, vómitos, falta de apetitos e incluso con el tiempo puede tener un riesgo para la salud al padecer de enfermedades cardiacas, renal, hepáticas. En él años 2011 un estudio danés demostró que consumir los fármacos AINES de una forma irresponsable en corto tiempo pueden con llevar a padecer una trombosis falta para las personas e incluso el diclofenaco también es considerado como un medicamento que con el tiempo puede con llevar a tener un mayor riesgo de padecer enfermedades del corazón; así lo mencionan autoridades sanitarias de Dinamarca (57).

ISQUEMIA MIOCÁRDICA ALÉRGICA SECUNDARIA A IBUPROFENO, SÍNDROME DE KOUBIS. REPORTE DE UN CASO

*Autores: Paul Martínez, Armel Hernández, Gabriela Lozada, Yelinnay García,
María Villavicencio (58).*

El Síndrome de Kounis (S.K) es considerada como un evento coronario agudo y reacción alérgicas por factores farmacológicas, ambientales y alimentarias asociadas o no a factores de un riesgo cardiovascular y se divide en 3 subtipos:

Tipo I: Que se presenta con dolor torácico cuando hay reacciones de alergia (ninguna enfermedad coronaria).

Tipo II: Comienza con dolor torácico cuando hay una reacción de alergia, con personas de enfermedad ateromatosa (con enfermedad coronarias).

Tipo III: Se da por trombosis de stent, liberador de medicamento (58).

Los fármacos que producen mayor reacción de alergia son los antibióticos betalactámicos, los anestésicos generales y AINES (58).

Casos Clínico

Un paciente de sexo masculino de 47 años de nacionalidad ecuatoriana, acude al hospital con un dolor torácico leve y que además tienen como antecedente erupciones medicamentosas, se le realiza un electrocardiograma para analizar un posible sindroma coronarios. El medico revisa la historia clínica y se percata que hace tres meses el paciente ingreso por faringitis aguda y le dieron como tratamiento ibuprofeno, a los pocos días comenzó a presentar erupciones cutáneas a la piel. Dos días de ingresar al hospital el paciente presento dolor de cabeza moderado, por lo que se auto médico con ibuprofeno y que minutos después presento dolor torácico y fue llevado de urgencia con una presión de 100/60 mm Hg. En los días de hospitalización el paciente presento purito en el cuerpo asociados a una alergia y

que se realizó una biopsia de piel la cual se reportó como resultado que era una alergia causada por el medicamento y que dio como positivo para los AINES. Además, la tomografía realizada no demostró ninguna lesión en el corazón (58).

Conclusión

En el reporte de la historia clínica los médicos concluyeron que el paciente ingreso por un Síndrome de Kounis (S.K) de tipo I, es decir una alergia medicamentosa con los AINES, sin daño coronarios y que se le prescribió como tratamiento prednisolona en pequeña dosis. Además, este caso clínico es considerado como el segundo reportado en el Ecuador (58).

KETOROLACO

A continuación, mencionamos información obtenida del VIGIACCESS del Ketorolaco (39):

Tabla 29. Tipos de Reacciones Adversas del Medicamento Ketorolaco

Complicaciones	RAM
Alteraciones gastrointestinal	8770
Alteraciones a la piel	6724
Alteraciones en el sistema nervioso	3960
Alteraciones en general	3760
Alteraciones respiratorio, torácicos y mediastínicos	2257
Alteraciones en el ojo	2157
Alteraciones vasculares	1967
Alteraciones del sistema inmunitaria	1520
Alteraciones renales y urinarios	1218
Investigaciones Generales	939
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento	849
Alteraciones del corazón	798
Alteraciones psiquiátricos	719
Alteraciones en sangre y sistema linfática	681
Alteraciones musculo esqueléticos y del tejidos conectivos	483
Alteraciones e infestaciones	406
Alteraciones del metabolismo y de la nutrición	310
Alteraciones hepatobiliares	219
Alteraciones del oído	180
Problemas de producto	138
Alteraciones del aparato reproductor femenino y del seno	73
Procedimiento quirúrgicos	70
Círculo social	26

Alteraciones endocrinos	24
Embarazo y puerperio	23

Fuente: VIGIACCESS (39).

Elaborado: Miguel Goya S.

Interpretación: En la tabla 29 muestra que las principales notificaciones de reacciones adversas al medicamento Ketorolaco se dan en alteraciones gastrointestinales con 8770 casos, alteraciones a la piel con 6724 casos, alteraciones en el sistema nervioso con 3960 casos, alteraciones en general con 3760 casos, alteraciones respiratorias, torácicas y mediastínicas con 2257 casos, alteraciones en el ojo con 2157 casos, alteraciones vasculares con 1967 casos, alteraciones del sistema inmunitario con 1520 casos, alteraciones renales y urinarias con 1218 casos, investigaciones generales con 939 casos, lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento con 849 casos, alteraciones del corazón con 798 casos, alteraciones psiquiátricas con 719 casos, alteraciones en sangre y sistema linfática con 681 casos, alteraciones musculoesqueléticas y de los tejidos conectivos con 483 casos, alteraciones e infestaciones con 406 casos, alteraciones del metabolismo y de la nutrición con 310 casos, alteraciones hepatobiliares con 219 casos, alteraciones del oído con 180 casos, problemas de producto con 138 casos, alteraciones del aparato reproductor femenino y del seno con 73 casos, procedimientos quirúrgicos con 70 casos, círculo social con 26 casos, alteraciones endocrinas con 24 casos, embarazo y puerperio con 23 casos.

Tabla 30. Distribución Geográfica de RAM del Medicamento Ketorolaco

Continente	Cantidad	%
África	40	0.01
Oceanía	237	1
Europa	3238	13
Américas	9199	35
Asia	13434	51

Fuente: VIGIACCESS (39).

Elaborado: Miguel Goya S.

Interpretación: En la tabla 30 muestra que las principales notificaciones de reacciones adversas al medicamento ketorolaco se dan en Asia con 13434 casos (51%), Américas con 9199 casos (35%), Europa con 3238 casos (13%), Oceanía con 237 casos (1%), África con 40 casos (0%).

**Tabla 31. Distribución de RAM del Grupo Por Edad del Medicamento
Ketorolaco**

Edad	Cantidad	%
más de 75 años	1922	7
74 – 65 años	2623	10
64 – 45 años	7337	28
44 – 18 años	9900	38
17 – 12 años	676	3
11 – 2 años	292	1
23 meses – 28 días	25	0.01
27 días- 0	7	0.01
Desconocido	3410	13

Fuente: VIGIACCESS (39).

Elaborado: Miguel Goya S.

Interpretación: En la tabla 31 muestra que las principales notificaciones de reacciones adversas al medicamento ketorolaco se dan más en personas de 44 – 18 años con 9900 casos (38 %), 64 – 45 años con 7337 casos (28%), desconocida su edad con 3410 casos (13%), 74 – 64 años con 2623 casos (10%), más de 75 años con 1922 casos (7 %), 17 – 12 años con 676 casos (3 %), 11 – 2 años con 292 casos (1 %), 23 meses – 28 días con 25 casos (0%), 27 días- 0 con 7 casos (0%).

Tabla 32. Distribución de Sexo de la Personas del Medicamento Ketorolaco

Sexo	Cantidad	%
Femenino	15434	59
Masculino	9260	35
Desconocido	1498	6

Fuente: VIGIACCESS (39).

Elaborado: Miguel Goya S.

Interpretación: En la tabla 32 muestra que las principales notificaciones de reacciones adversas al medicamento ketorolaco se dan en el sexo femenino con 15434 casos (59%), en comparación con el sexo masculino con 9260 casos (35%).

Tabla 33. Distribución de las RAM por Año del Medicamento Ketorolaco

AÑO	Cantidad	%
2020	1629	6.6
2019	2570	10
2018	2259	9
2017	2524	10
2016	1963	7.7
2015	2048	8
2014	1675	6.6
2013	1652	6.6
2012	1598	6.6
2011	869	3
2010	798	3
2009	290	1
2008	338	1
2007	16	0.01
2006	70	0.01
2005	194	1
2004	100	0.01
2003	138	1
2002	140	1
2001	157	1
2000	403	1

Fuente: VIGIACCESS (39).

Elaborado: Miguel Goya S.

Interpretación: En la tabla 33 muestra que las principales notificaciones de reacciones adversas al medicamento ketorolaco se dio en el año 2019 con 2570 casos (10%), seguido de año 2017 con 2524 casos (10%), respectivamente y de menor sospecha se dio en el año 2004 con 100 casos (0%).

**ESTADÍSTICAS DEL CENTRO NACIONAL DE
FARMACOVIGILANCIA (CNFV) ENERO A JUNIO 2019**

Autor: Centro Nacional de Farmacovigilancia de Ecuador (59).

El Centro Nacional de Farmacovigilancia de Ecuador en los 6 meses primeros del 2019 reporto 1761 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, de las cuales 1473 equivalente al 83.65 %, son notificados mediante correo electrónico por medio de la tarjeta de amarilla. Las 1761 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, fueron clasificados de la siguiente manera:

1536 notificaciones equivalente al 87% son RAM no grave

138 notificaciones equivalente al 8% son RAM grave

85 notificaciones equivalente al 5% son RAM no muy grave (59).

Tabla 34. Notificaciones de las Reacciones Adversas de Medicamentos de Estudio Según CNFV

Fármacos	Reacción Adversas
Ketorolaco	Shock Anafiláctico Alteraciones del Sistema Inmunológicos Disnea Taquicardia Ansiedad
Diclofenaco Sódico	Insuficiencia Renal Shock Anafiláctico Disnea
Paracetamol	Exantema Edema en la boca Urticaria
Ibuprofeno	Erupción en la piel Shock Anafiláctico

Fuente: Centro Nacional de Farmacovigilancia de Ecuador (59).

Elaborado: Miguel Goya S.

Interpretación: En la tabla 34 muestra que existe mayores notificaciones de las reacciones adversas del medicamento Ketorolaco con Shock Anafiláctico, Alteraciones del Sistema Inmunológicos, Disnea, Taquicardia, Ansiedad, en comparación con los otros medicamentos.

Tabla 35. Notificaciones de las Reacciones Adversas de Medicamentos Por Grupo Etario Según CNFV

Grupo Etario	Números de Notificaciones
Neonatos	10
Infantes	98
Niños	105
Jóvenes	98
Adulto	1278
Adultos mayores	169
Desconocido	3

Fuente: Centro Nacional de Farmacovigilancia de Ecuador (59).

Elaborado: Miguel Goya S.

Interpretación: En la tabla 35 muestra que existe mayores notificaciones de las reacciones adversas de medicamentos del grupo etario de personas adultos con 1278 casos, seguido de adultos mayores con 169 casos.

Tabla 36. Notificaciones de las Reacciones Adversas de Medicamentos por Género Según CNFV

Genero	Notificación de RAM
Hombre	605
Mujer	1089
Desconocido	67

Fuente: Centro Nacional de Farmacovigilancia de Ecuador (59).

Elaborado: Miguel Goya S.

Interpretación: En la tabla 36 muestra que existe mayores notificaciones de las reacciones adversas de medicamentos por género con 1089 casos en mujeres, en comparación con 605 casos en hombre.

Conclusión:

Se reportó 1761 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de enero a junio del 2019. Los 1473 equivalente al 83.65 %, son notificados mediante correo electrónico por medio de la tarjeta de amarilla (59).

**DESCRIPCIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE RIESGO ATRIBUIDOS
ANALGÉSICOS ANTINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES NO
SELECTIVOS CONSUMIDOS POR LA POBLACIÓN MEXICANA**

Autores: Rogelio Ríos- Quintana, Laura Olivia Estrada- Hernández (13).

El presente trabajo de investigación fue un estudio descriptivo y tuvo como objetivo identificar las RAM de los medicamentos antiinflamatorios no esteroides no selectivos reportados en el Centro Nacional de Farmacovigilancia de México del 2011- 2014 (13).

Resultados

Tabla 37. Notificaciones de las Reacciones Adversas de Medicamentos de Estudio en esta Investigación por Principio Activo de la Población Mexicana

Principio Activo	Notificaciones de RAM
Ketorolaco	802
Diclofenaco sódico	740
Paracetamol	527
Ibuprofeno	306

Fuente: Rogelio Ríos- Quintana, Laura Olivia Estrada- Hernández (13).

Elaborado: Miguel Goya S.

Interpretación: En la tabla XXXVII muestra que existe mayores notificaciones de las reacciones adversas del medicamento ketorolaco con 802 casos, en comparación con 704 casos del diclofenaco sódico, 527 casos de paracetamol, 306 casos de ibuprofeno.

Todos los medicamentos antiinflamatorios no esteroides no selectivos presentan los mismos cuadros de diagnósticos como alteraciones hepáticas, renal, inmunológicas, insuficiencia cardiaca, riesgo gastrointestinal, alteraciones generales y dermatológicas (purito en la piel) (13).

Tabla 38. Notificaciones de las Reacciones Adversas de Medicamentos por Grupo Etario de la Población Mexicana

Grupo Etario	Número de Notificaciones
Neonatos	28
Infantes	145
Niños	276
Jóvenes	683
Adulto	1398
Adultos mayores	1455
Desconocido	568

Fuente: Rogelio Ríos- Quintana, Laura Olivia Estrada- Hernández (13).

Elaborado: Miguel Goya S.

Interpretación: En la tabla 38 muestra que existe mayores notificaciones de las reacciones adversas de medicamentos del grupo etario de personas adultos mayores con 1455 casos, en comparación de adultos con 1398 casos.

Conclusión

Las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por AINE que presento fue el ketorolaco con 802 casos, seguido del diclofenaco sódico con 740 casos (13).

El grupo etario que presento mayor notificaciones RAM fue el adulto mayor con 1455 casos (13).

DIAGNÓSTICO DE CONOCIMIENTO, ACTITUDES Y HABILIDADES Y EVALUACIÓN DE UN PROGRAMA PILOTO DE CAPACITACIONES EN FARMACOVIGILANCIA A PROFESIONALES DE SALUD EN EL H.G.O. NO. 221 DR. EMILIO CHUAYFFET CHUAYFFET DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Autores: Jesús Mata Maldonado (60).

El presente trabajo de investigación se utilizó un estudio descriptivo y longitudinal con 39 galenos, 61 personal de enfermería y tuvo como objetivo analizar los conocimientos y capacitar a los profesionales de salud del instituto mexicano del seguro social sobre los reportes de farmacovigilancia (60).

Resultados

Tabla 39. Grado de los Conocimiento Antes y Después de la Capacitación de Farmacovigilancia al Personal de Salud del Seguro Social

Grado de Conocimiento	Antes	Después
Bueno	20 %	58%
Regular	80%	41%

Fuente: Jesús Mata Maldonado (60).

Elaborado: Miguel Goya S.

Interpretación: En la tabla 39 muestra que el personal de salud tenía antes 20 % de conocimiento farmacovigilancia con un 80% que desconocía y después de la capacitación 58 % adquirió conocimiento con un 41% todavía tiene falencia sobre la farmacovigilancia.

Entre las reacciones adversas de medicamentos que está registrado en el instituto mexicano del seguro social fue dolor de cabeza taquicardia, alteraciones gastrointestinales, hipotensión, erupción a la piel, todos a consecuencias de los medicamentos AINE (Ketorolaco) y antibióticos (ampicilina) (60).

Tabla 40. Notificaciones de las Reacciones Adversas de los Medicamentos AINES (Ketorolaco) y Antibióticos (ampicilina), antes y Después de la Capacitación de Farmacovigilancia al Personal de salud del seguro social

Grupo farmacológicos	Notificaciones delas RAM	
	Antes(Abril /2014)	Después(Abril/ 2017)
AINE y Antibióticos	6	10

Fuente: Jesús Mata Maldonado (60).

Elaborado: Miguel Goya S.

Interpretación: En la tabla 40 muestra que el personal de salud en abril del 2014 reporto 6 notificaciones en comparación al año 2017 en el mismo mes aumento a 10 notificaciones de reacciones adversas de los AINE y antibióticos por la capacitación de farmacovigilancia.

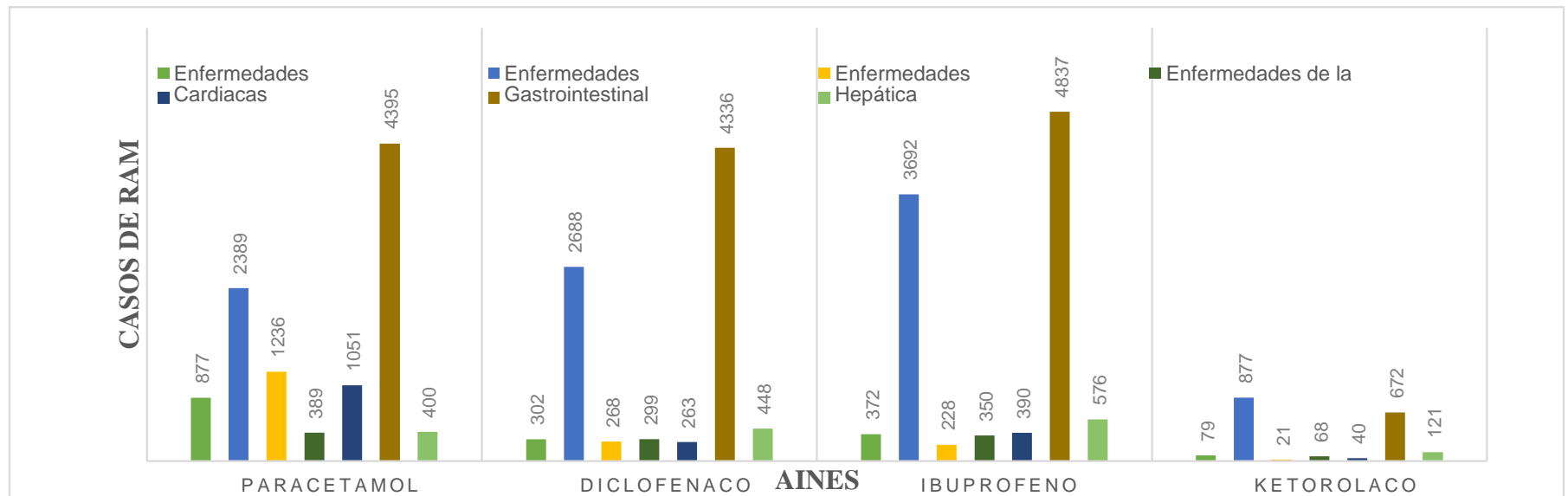
Conclusión

Se mejoró el conocimiento de la farmacovigilancia mediante una capacitación de al personal de salud del instituto mexicano del seguro social. Se detectó que las reacciones adversas de medicamentos más frecuente fueron dolor de cabeza taquicardia, alteraciones gastrointestinales, hipotensión, erupción a la piel, todos a consecuencias de los medicamentos AINE (Ketorolaco) y antibióticos (ampicilina) (60).

TABULACIÓN DE LOS RESULTADOS

VIGIACCESS

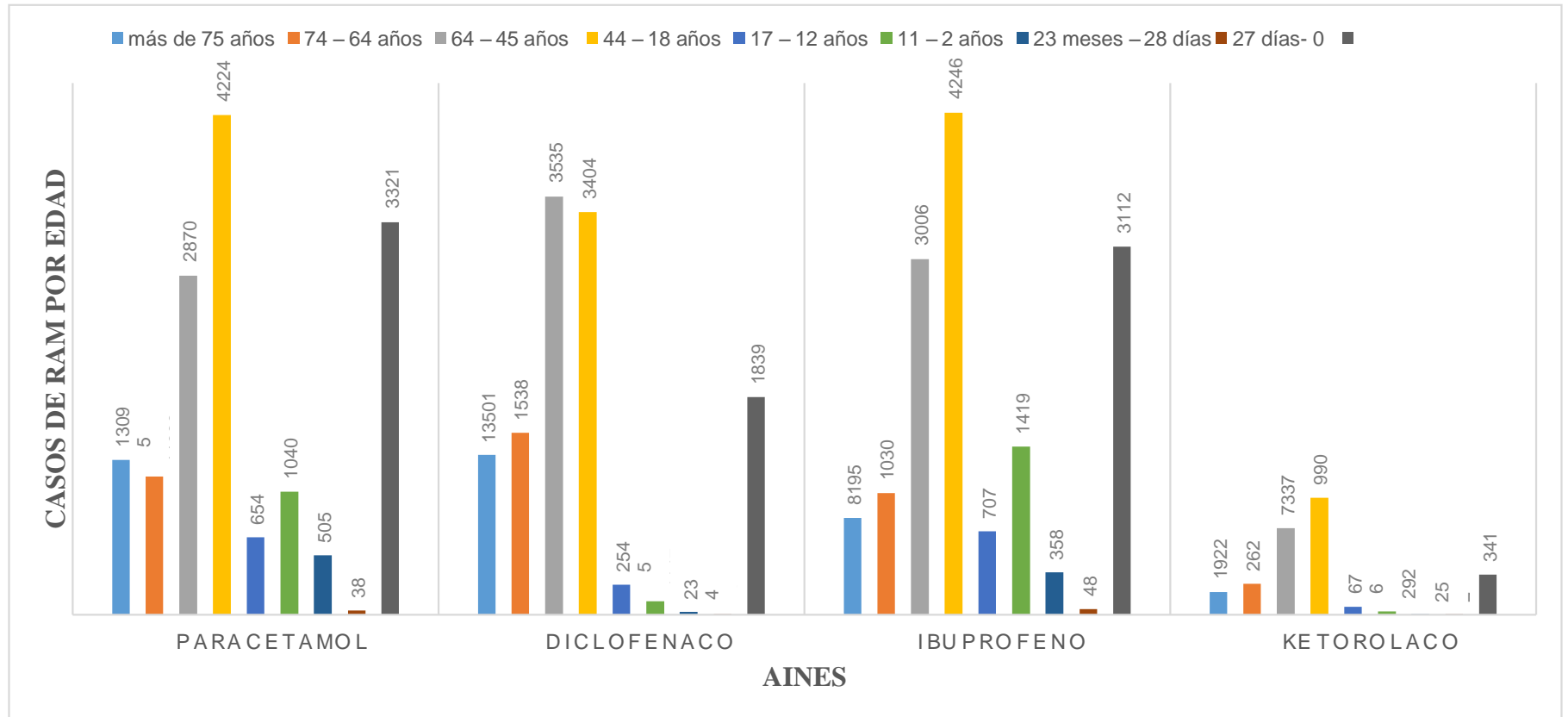
Gráfico 5. Tipo de Reacciones Adversas de los AINES



Interpretación: En el Gráfico N°5 se puede observar que los casos de reacciones adversas de mayor presencia en los AINES están vinculadas a las enfermedades de la piel y de las enfermedades gastrointestinales. Además, que el paracetamol e ibuprofeno son los medicamentos que presentan mayores casos de reacciones adversas en comparación con el ketorolaco. En este punto, las reacciones adversas del paracetamol se orientan hacia el desarrollo de leucopenia, neutropenia y pancitopenia. Por otro lado, de forma ocasional

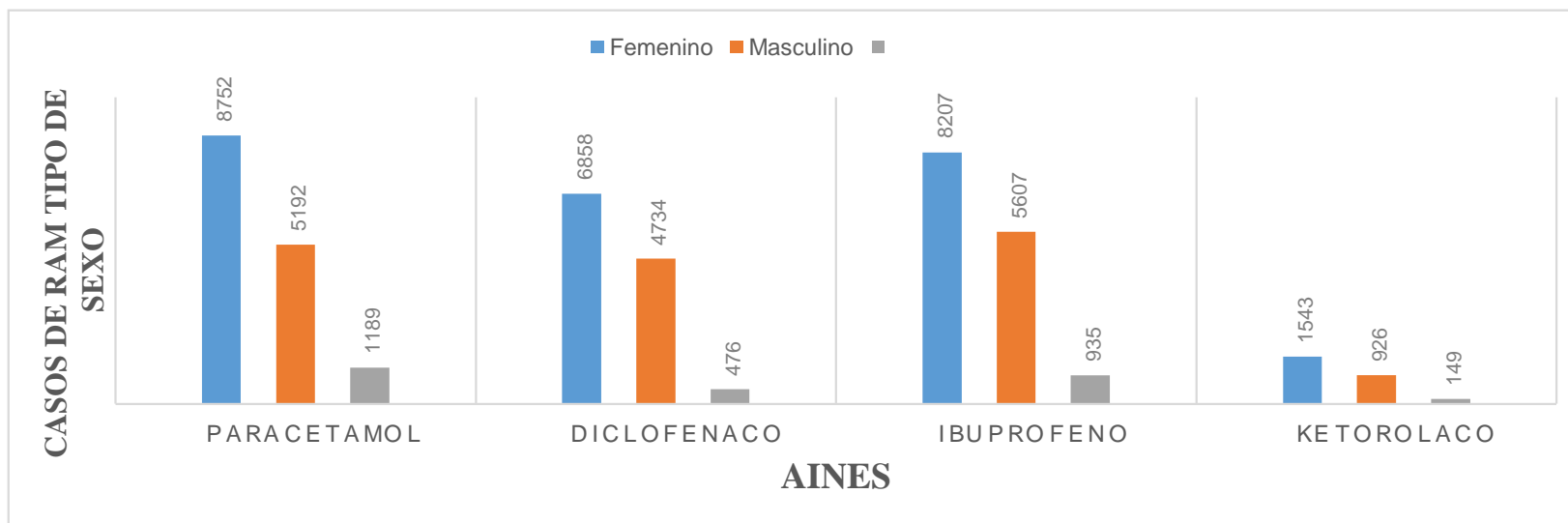
se han presentado casos como náuseas, daños renales, fallos hepáticos y erupciones cutáneas. En cuanto a las RAM del ibuprofeno se integran el edema de glotis, necrólisis tóxica epidérmica y hemorragia digestiva.

Gráfico 6. Distribución de las Reacciones Adversas de los AINES Según el Grupo por Edad



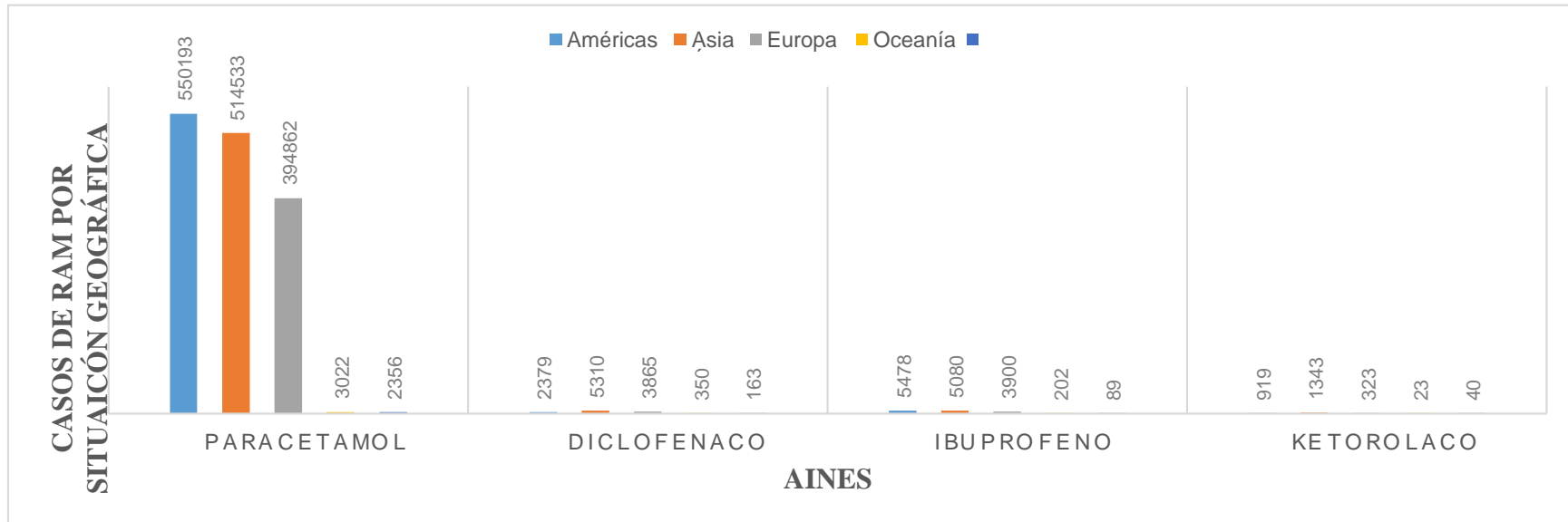
Interpretación: En el Gráfico N°6 se puede observar que los casos de reacciones adversas de mayor presencia en los AINES, están vinculadas a la edad de 18 a 44 años y de 45 a 64 años y de menor casos están las edades de 0 a 27 meses de vida. Además, que el paracetamol e ibuprofeno son los medicamentos que presentan mayores casos de reacciones adversas por edad en comparación con el ketorolaco. Cabe mencionar que los fármacos planteados son empleados en gran parte por aquellas personas en edades adultas. Considerando el paracetamol como elemento de análisis, se determina que a pesar de la tolerancia efectiva de este medicamento en dosis habituales es importante prestar atención hacia las características que coadyuvan en la toxicidad hepática. En este punto, varios estudios han cuestionado la seguridad y efectividad del paracetamol; por lo que, con la finalidad de evitar el daño hepático y en su defecto la presencia de daños renales, su consumo no debe superar los 4 g en un tiempo de 24 horas. De igual forma, el diclofenaco se establece como una de las 10 causas principales de daño hepático, incidencia que se presenta con mayor frecuencia cuando se administran dosis altas. El ibuprofeno se establece como otro del medicamento que se encuentran relacionados con la hepatotoxicidad, según la literatura; por lo general, la enfermedad hepática tóxica se presenta con frecuencia bajo un daño hepatocelular posterior a un período de latencia corto. Finalmente, los efectos hepáticos procedentes del ketorolaco, se orientan a la elevación de ciertos parámetros hepáticos, incluyendo las transaminasas SGPT y SGOT.

Gráfico 7. Distribución de las Reacciones Adversas de los AINES Según el Tipo de Sexo



Interpretación: En el Gráfico N°7 se puede observar que los casos de reacciones adversas de mayor presencia en los AINES, están vinculadas al sexo femenino y de menor casos al sexo masculino y desconocido. Además, que el paracetamol e ibuprofeno son los medicamentos que presentan mayores casos de reacciones adversas en comparación con el ketorolaco. Esta situación se relaciona directamente con el hecho de que el ketorolaco se recomienda con un menor grado de frecuencia; específicamente se determina su consumo ante la manifestación de cuadros de dolor agudo durante un período de tiempo corto. De igual forma, se incluyen los dolores postoperatorios y aquellos que preceden del cólico nefrítico. Es importante mencionar que las reacciones adversas se presentan comúnmente cuando se exceden las dosis recomendables en función del nivel del dolor del paciente y su capacidad de respuesta. Cuando se supera la dosis recomendada, que en adultos es de 90 mg y en ancianos es de 60 mg, las reacciones adversas que se manifiestan con frecuencia son mareos, cefalea, somnolencia, entre otros.

Gráfico 8. Distribución de las Reacciones Adversas de los AINES Según la Situación Geográfica

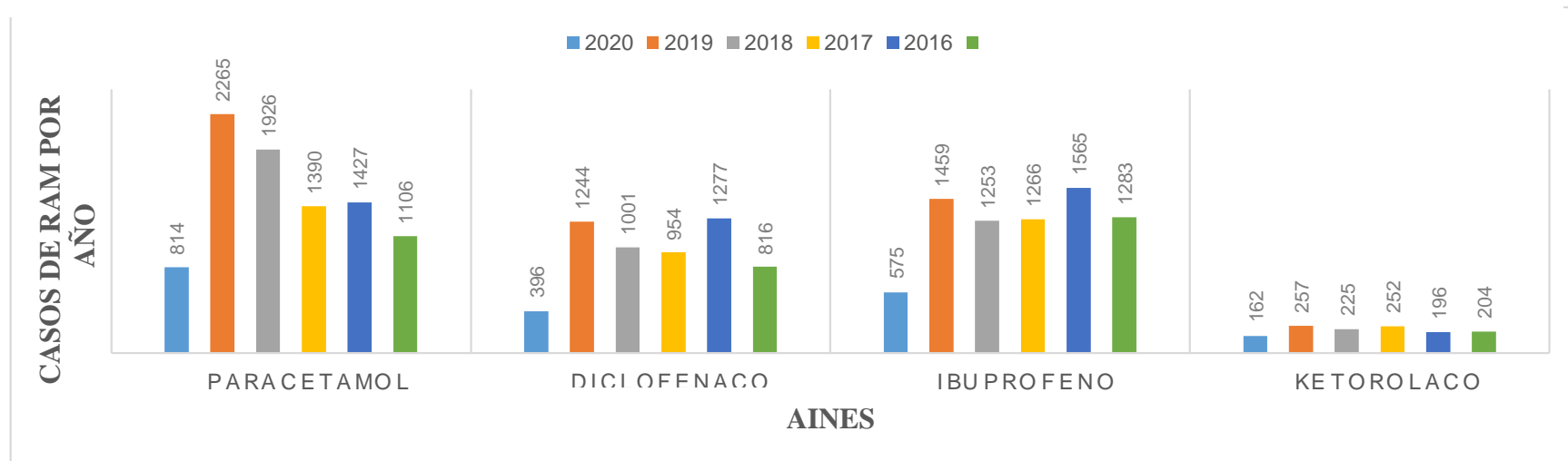


Interpretación: En el Gráfico N°8 se puede observar que los casos de reacciones adversas de mayor presencia en los AINES, están vinculadas al Continente Americano y en menor casos en el continente de África. Además, que el paracetamol es el medicamento que presentan mayores casos de reacciones adversas por situación geográfica en comparación con el ketorolaco. En este punto, es importante resaltar que los medicamentos AINES analizados se contemplan como fármacos de venta libre; por lo que sus consumos en muchos casos se gestionan sin la necesidad de la prescripción clínica. No obstante, durante el 2019 en países de Europa como España, se identificó la restricción de libertad del paracetamol, generando que dicho medicamento se adquiriera con la presentación de la receta médica, hecho que se justifica ante los peligros que conlleva una sobredosis de su consumo y su uso inadecuado. Asimismo, se integra el diclofenaco puesto que su uso constante se encuentra relacionado con la tenencia de un riesgo mayor de padecer ataques cardiacos

o presentar apoplejías, ocasionando la muerte de la persona. De igual forma, se integra el ibuprofeno; fármaco que ha sido asociado con las fallas cardíacas según un estudio desarrollado en países de Europa como Italia, Reino Unido, Alemania y Países Bajos. Los resultados determinaron que el consumo de los medicamentos AINES como el ibuprofeno y el diclofenaco incrementa en un 19% la prevalencia de los ingresos hospitalarios por fallos cardíacos.

Por otro lado, el ketorolaco se establece como un fármaco de gran potencial; por lo que, su uso se encuentra limitado hacia el medio hospitalario; y cuando se emplean demandan de forma estricta el cumplimiento de sus condiciones dado el riesgo elevado de presentar complicaciones, resaltando las gastrointestinales. Las restricciones y estudios asociados con las complicaciones que exhiben el consumo de tales medicamentos AINES han permitido la reducción de la automedicación, una práctica que, a pesar de contemplarse como un modo de terapia predominante, su continuidad conlleva a la manifestación de múltiples riesgos para la salud de las personas. Por lo general, la automedicación se presenta con mayor frecuencia en las mujeres, donde el ibuprofeno se determina como el fármaco más consumido sin la necesidad de la prescripción médica.

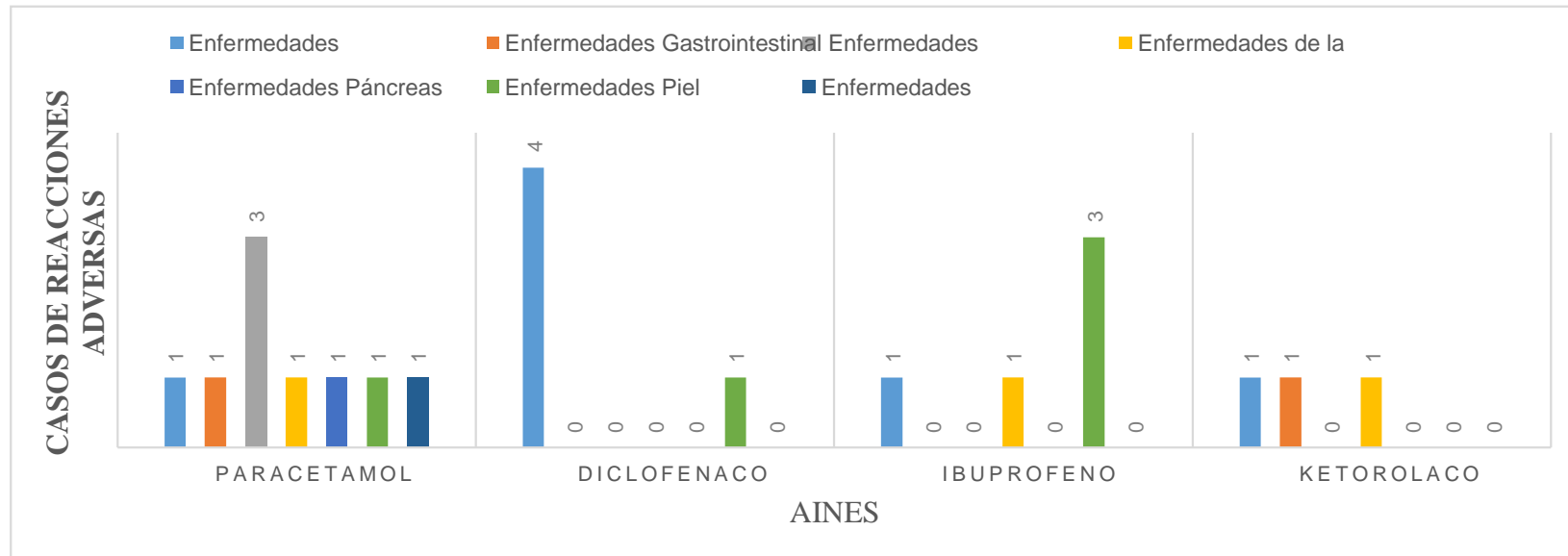
Gráfico 9. Distribución de las Reacciones Adversas de los AINES por Años



Interpretación: En el Gráfico N°9 se puede observar que los casos de reacciones adversas de mayor presencia en los AINES, están vinculadas en el año 2019 - 2016 y en menor caso en el año 2020. Además, que el paracetamol e ibuprofeno son los medicamentos que presentan mayores casos de reacciones adversas por año en comparación con el ketorolaco. Bajo este enfoque, se integra nuevamente el hecho de que el ketorolaco se concibe como un medicamento que se emplea únicamente con la finalidad de aligerar los dolores fuertes, contemplando su uso en el mayor de los casos luego de una intervención quirúrgica. En este sentido, el nivel de consumo se ve limitado no solo por el enfoque del servicio post operatorio; sino también por las severas reacciones que implican su consumo desmesurado. Dentro de las cuales se encuentran las hemorragias, perforaciones gastrointestinales, úlceras, efectos renales, hematológicos, hepáticos, edema, retención hídrica, reacciones cutáneas con un alto nivel de gravedad y la manifestación de efectos anafilácticas.

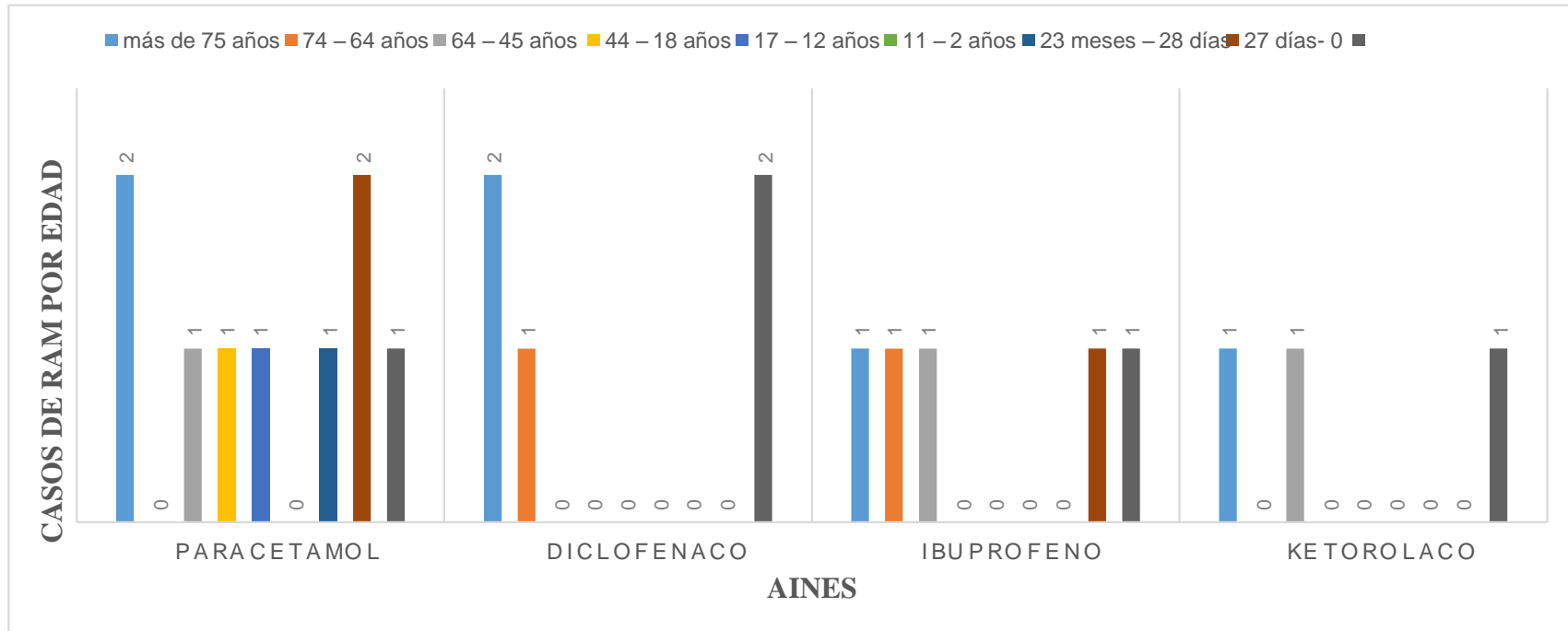
ARTICULOS CIENTIFICOS

Gráfico 10. Tipos de Reacciones Adversas de los AINES



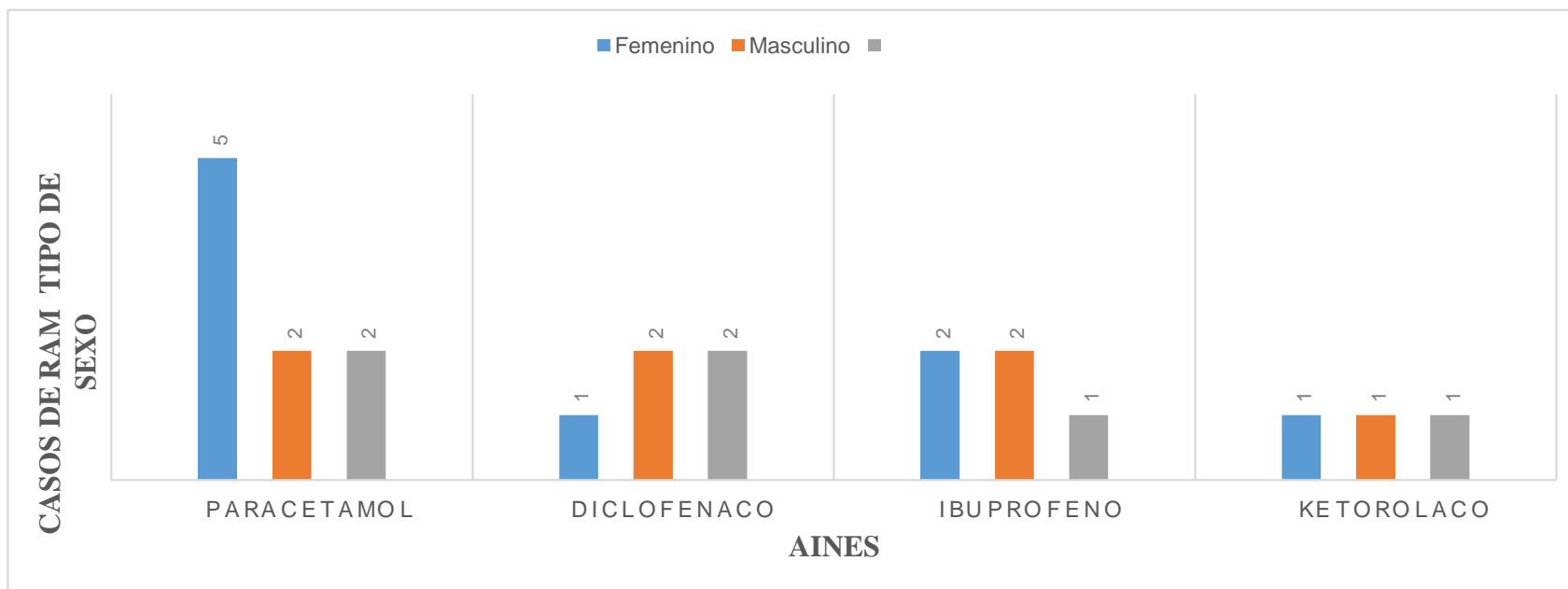
Interpretación: En el Gráfico N°10 se puede observar que los casos de reacciones adversas de mayor presencia en los AINES están vinculadas a las enfermedades cardíacas y de las enfermedades a la piel y de menor casos están las enfermedades a la renal. Además, que el paracetamol e ibuprofeno son los medicamentos que presentan mayores casos de reacciones adversas en comparación con el ketorolaco. En este sentido, múltiples estudios clínicos han determinado que la toxicidad del paracetamol influye en la manifestación de daños renales y alteraciones de la creatina-fosfoquinasa (CPK) generando el daño miocárdico. De igual forma, las fallas cardíacas se encuentran asociadas con los medicamentos AINES diclofenaco e Ibuprofeno.

Gráfico 11. Distribución de las Reacciones Adversas de los AINES Según el Grupo por Edad



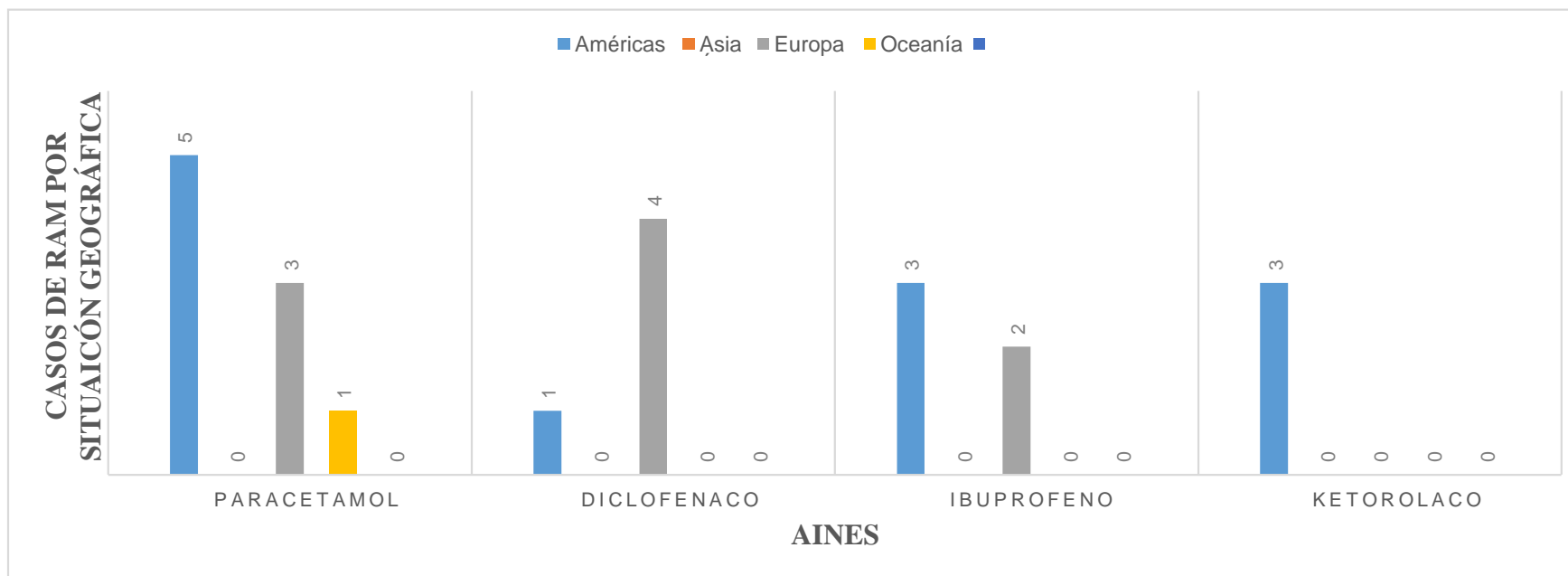
Interpretación: En el Gráfico N°11 se puede observar que los casos de reacciones adversas de mayor presencia en los AINES, están vinculadas a la edad de más de 75 años y en edades de vida desconocido y de menor casos están entre 23 meses – 28 días de vida. Además, que el paracetamol es el medicamento que presentan mayores casos de reacciones adversas por edad en comparación con el ketorolaco. A pesar de la eficacia y tolerancia del paracetamol en los jóvenes adultos; este hecho difiere ante el consumo generado por los ancianos. El incremento de casos de reacciones adversas en este grupo etario demanda en ciertas circunstancias la gestión de cambios hacia las dosis recomendadas.

Gráfico 12. Distribución de las Reacciones Adversas de los AINES Según el Tipo de Sexo



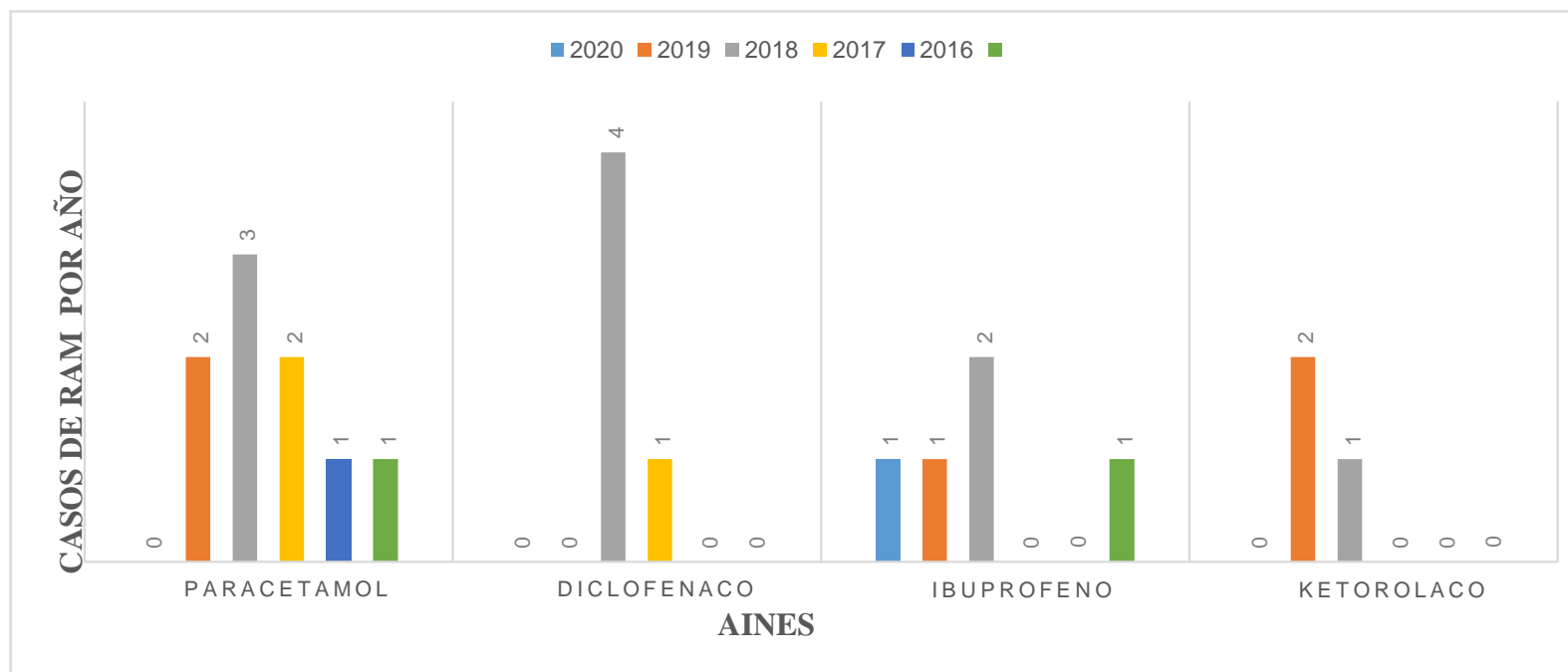
Interpretación: En el Gráfico N°12 se puede observar que los casos de reacciones adversas de mayor presencia en los AINES, están vinculadas al sexo femenino y de menor casos al sexo masculino y desconocido. Además, que el paracetamol es el medicamento que presentan mayores casos de reacciones adversas por tipo de sexo en comparación con el ketorolaco. Múltiples estudios han determinado que la prevalencia del consumo de los AINES se presenta con mayor frecuencia en mujeres que en hombres, donde los motivos principales derivan del tratamiento de dolores de cabeza, musculo esqueléticos y cólicos menstruales.

Gráfico 13. Distribución de las Reacciones Adversas de los AINES Según la Situación Geográfica



Interpretación: En el Gráfico N°13 se puede observar que los casos de reacciones adversas de mayor presencia en los AINES, están vinculadas al Continente Americano y en menor casos en el continente de África. Además, que el paracetamol es el medicamento que presentan mayores casos de reacciones adversas por situación geográfica en comparación con el ketorolaco. El mayor número de casos de reacciones adversas se presenta en las Américas, hecho que se relaciona directamente con la práctica de automedicación, donde la mayor parte de la población ejecuta esta praxis con la finalidad de tratar en el menor tiempo posible sus dolencias; sin embargo, la falta de información y conocimiento sobre el medicamento administrado genera que las personas descarten la presencia de algún tipo de consecuencia secundaria.

Gráfico 14. Distribución de las Reacciones Adversas de los AINES por Años



Interpretación: En el Gráfico N°14 se puede observar que los casos de reacciones adversas de mayor presencia en los AINES, están vinculadas en el año 2018 - 2017 y en menor casos en el año 2020. Además, que el paracetamol es el medicamento que presentan mayores casos de reacciones adversas por año en comparación con el ketorolaco. Este último fármaco se determina como el medicamento de menor consumo, debido a sus restricciones médicas fundamentadas en aspectos como el tiempo de consumo y las dosis recomendadas.

4.2. Discusión

Analizando el perfil de seguridad de los AINES a partir de bases de datos de farmacovigilancia y fuentes bibliográficas, 2015 – 2020, se obtuvo como resultado que los AINES son medicamentos que ha demostrado propiedades curativas muy eficaz por su acción farmacológicas: antiinflamatorio, antipirético, analgésico y que su reacciones adversas se produce cuando se administra de forma prolongada en el tratamiento y que da lugar a enfermedades gastrointestinal, hepático, renal , inmunológico, así como también un shock anafiláctico como principal reacción adversa.

A continuación, nos vamos a centrar en la discusión de la información recopilada del VIGIACCESS y de los artículos científicos de mayor relevancia:

Los casos de reacciones adversas de mayor presencia en los AINES están vinculadas a las enfermedades de la piel y las enfermedades gastrointestinales según reportada en el VIGIACCESS, esta información proporcionada no concuerda el 100 por ciento con los datos recopilados en los artículos científicos, puesto que en el Gráfico N° 10, hace referencia que enfermedades cardiacas y de las enfermedades a la piel son las reacciones adversas más frecuentes. Para corroborar esta información podemos hacer mención unos artículos científicos: **“ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS Y RIESGO DE INSUFICIENCIA CARDIACAS: NUEVA APORTACIONES. (DICLOFENACO) (49).”**, *Autores: Antonio Alcántara Montero, Clara Isabel Sánchez Carnerero*, basado en un estudio reciente de casos y controles anidado sobre el riesgo de hospitalización por insuficiente cardiacas por la administración de los AINES con información de salud de 4 países europeo, dio como resultado que 92.163 pacientes ingresaron a hospitalización por consecuencia de los AINES (19%) y estos 7 medicamentos como: diclofenaco, ibuprofeno, ketorolaco, naproxeno, nimesulida, indometacina y piroxicam son los causantes de la insuficiente cardiacas y el que presento mayor incidencia fue el diclofenaco en comparación con los otros AINES.

Otros artículo **“ANALGESICOS 'INOFENSIVOS' ASOCIADOS CON UN MAYOR RIESGO DE PARO CARDIACO.(DICLOFENACO)” (52)**, *Autores : Sophia Antipolis*, cuyo estudios realizado en Dinamarca entre el 2001 y 2010 demostraron la relación que tiene los AINES en especial el diclofenaco con problema cardiovascular y se basó en un diseño de casos- tiempo- control, además se recopilaron información de las recetas emitida de AINES (diclofenaco , ibuprofeno) y los pacientes de estudios fueron aquellos identificado en el Registro Nacional Danés de paros cardiacos. Otro caso de relevancia fue **“ISQUEMIA MIOCÁRDICA ALÉRGICA SECUNDARIA A IBUPROFENO, SÍNDROME DE KOUBIS. REPORTE DE UN CASO” (58)**, *Autores: Paul Martínez, Armel Hernández, Gabriela Lozada, Yelinnay García, María Villavicencio*, dieron con resultado en el este caso que el reporte de la historia clínica que los médicos concluyeron que el paciente ingreso por un Síndrome de Kounis (S.K) de tipo I, es decir una alergia medicamentosa con los AINES, en especial el ibuprofeno, sin daño coronarios y que se le prescribió como tratamiento prednisolona en pequeña dosis. Además, este caso clínico es considerado como el segundo reportado en el Ecuador. Esta diferencia se debe a que los AINES actúan de forma distintas en cada organismo, pero si se lleva a la conclusión que la reacción adversa más relevante es la enfermedad de la piel.

Los Centros de farmacovigilancia de todos los países reportadas en el VIGIACCESS, demuestran que los medicamentos como: paracetamol con 240023 casos es considerado como el AINES con mayor casos de reacciones adversas seguida del ibuprofeno con 228506 casos a nivel mundial, esta información proporcionada no concuerda el 100 por ciento con los datos recopilados en los artículos científicos, puesto que el diclofenaco sería el segundo medicamento con mayor reacción adversas de los AINES y estas información se puede sustentar en unos de los artículos científicos **“Uso de Diclofenaco y Riesgo Cardiovascular: Serie de Estudios de Cohorte e a Nivel Nacional” (51)**, y según los autores *Morten Schmidt, Henrik Toft Sorensen, Lars Pedersen*, dieron como resultado en la presente investigación según los registro sanitarios daneses, nacionales, basados en los años de 1996 al 2016 de la población de Dinamarca en los hospitales, indica que

las personas que iniciaron con el medicamento diclofenaco tienen una tasa de reacciones adversas de un 50 %, en comparación con el 20 % del medicamento paracetamol o ibuprofeno y el 30 % de naproxeno. Esta diferencia se debe a que en cada país los medicamentos son de fácil acceso en las farmacias y que son administrado con o sin prescripción médica, y que presentan consecuencia de efectos tóxicos perjudicial para la salud.

El Referencia a los casos de reacciones adversas según el VIGIACCESS mencionan que sexo femenino con el 55 % de casos tiene mayor riesgo de presentar reacciones adversas a medicamentos, en comparación en el sexo masculino con el 45 %, estos datos concuerdan con los resultados del Gráfico N° 12 que hace relevancia que el sexo femenino tiene mayor tendencia a presentar reacciones adversas que el sexo masculino. Además, analizando estos datos según la fuente bibliográfica esto se debe a que el sexo femenino presenta un mayor tejido adiposo en el organismo, lo que hace que el fármaco pueda adherirse fácilmente al sistema.

Analizando la información recopilada del VIGIACCESS y de los artículos científicos, podemos mencionar que los AINES y todos los medicamentos no están exento a riesgos para la salud, por lo que debemos administrarlos de forma segura siguiendo las indicaciones del prescriptor.

Conforme los resultados bibliográficos obtenidos, se determina que los tipos de reacciones adversas de los AINES se encuentran vinculadas en gran medida con las enfermedades cutáneas o de la piel y las enfermedades gastrointestinales. Este hecho se asocia directamente con lo expuesto por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (61) donde se identificó que el paracetamol se contempla como un medicamento que puede generar trastornos cutáneos, destacando alteraciones como urticaria, dermatitis, erupciones en la piel y eritemas. De igual forma, se incluyen aspectos como la necrólisis epidérmica, erupciones medicamentosas fija y el Síndrome de Stevens-Johnson; aunque, este tipo de reacciones cutáneas se presentan como casos extremadamente raros. Por otro lado, el paracetamol ha sido considerado como un medicamento que puede generar

sangrado interno en el estómago; su consumo habitual puede favorecer al desarrollo de problemas tanto en los riñones como en el hígado (62). En el caso del Ibuprofeno, su consumo se ha asociado con las erupciones presentadas en las pieles suaves; adicional, se ha identificado casos de hipersensibilidad severa y problemas gástricos, los cuales en conjunto ponen en riesgo la vida de la persona dado la presentación de la anafilaxis (63).

Con respecto a la distribución de las RAM de los AINES en razón de los grupos etarios, se identificó que los mayores casos de reacciones precedieron de las personas entre 18 a 44 años y de 45 a 64 años. Por otro lado, el paracetamol junto al ibuprofeno se determinó como los medicamentos que exhibieron un mayor número de efectos adversos. Cabe mencionar que los AINES determinados son empleados en gran parte por aquellos jóvenes adultos; quienes al consumir con mayor frecuencia tales fármacos se encuentran propensos a presentar daños hepáticos. Considerando el paracetamol, se integra el metabolito intermediario tóxico y el metabolismo hepático (64). Un estudio desarrollado en un Hospital de Argentina determinó que el paracetamol causa hepatotoxicidad cuando las dosis superan de forma diaria los 7.5 gs (65).

En el caso del Ibuprofeno, este fármaco se estableció con uno de los responsables del 29% de los casos de hepatotoxicidad en España y del 25% en la India. Los daños hepáticos se han relacionado con patrones como el síndrome de las vías biliares, incremento moderado de las aminotransferasas y la insuficiencia hepática aguda (66). En el caso del AINE Ketorolaco, este medicamento se emplea con mayor frecuencia para el tratamiento de dolores agudos luego de cirugías quirúrgicas o por cólicos nefríticos. Este hecho ha generado la manifestación de un menor consumo del ketorolaco, ocasionando la identificación de pocos casos de reacciones adversas por este fármaco según los resultados identificados; en este sentido, el grupo etario más afectado deriva de la población entre 18 a 45 años. Cabe mencionar que el ketorolaco también genera efectos hepáticos, dentro de los cuales se incluye el incremento significativo de las transaminasas SGPT Y SGOT y disfunciones hepáticas (67).

En cuanto a la distribución de las reacciones adversas por sexo, estas se encuentran vinculadas en gran parte con el femenino, siendo el paracetamol y el ibuprofeno los medicamentos que mayor número de casos de efectos adversos presentan. Al igual que en los grupos etarios, el ketorolaco sustenta un entorno de casos menores en comparación con los fármacos antes mencionados en la dimensión de sexo. Este hecho se justifica por su limitado nivel de consumo; puesto que, el mismo se emplea en gran parte con la finalidad de aliviar a corto plazo los dolores intensos y su uso no debe superar los cinco días (68). A pesar de las limitaciones establecidas en el tiempo de consumo, la ingesta de dosis superiores a las recomendadas; que en el caso de los jóvenes adultos es de 90 mg y en ancianos de 60 mg pueden generar la manifestación de ciertas reacciones adversas, dentro de las cuales no solo se incluyen los efectos hepáticos; sino también, consecuencias de índole renal, hematológicas, perforaciones gastrointestinales, hemorragias, efectos cutáneos graves y reacciones anafilácticas (67).

Referente a las situaciones geográficas de las reacciones adversas de los AINES, se identificó que estas se encuentran asociadas en mayor proporción con el continente Americano, seguido de Asia y Europa. Dentro de este enfoque, el paracetamol se establece como el medicamento que mayor número de reacciones adversas han presentado en razón del ámbito geográfico; mientras que en un entorno contrario se establece el ketorolaco. Cabe destacar que la mayor parte de los medicamentos AINES son fármacos de venta libre, por lo que en muchos países se obtiene con facilidad impulsando la automedicación; una práctica que es desarrollada con gran frecuencia por la sociedad, cuya ejecución impulsa e incrementa la presencia de mayores casos de riesgos adversos para la salud de las personas dado la falta de conocimiento del medicamento (69). Considerando un estudio cuyas bases de datos procedieron del Servicio Navarro de Salud de España, determinó que el 40% de las personas tienden a automedicarse con los AINES; en la mayor parte de casos esta práctica se ejecuta con el objetivo de tratar los dolores musculoesqueléticos, de cabeza y cólicos menstruales (70).

A pesar de que en la mayoría de países, los AINES se obtienen sin prescripción clínica; ante la manifestación de los riesgos adversos de los mismos, ciertas naciones han impulsado que su adquisición se genere bajo la presentación de una receta. Bajo esta perspectiva se integra España, quien desde el 2019 determinó que la compra del paracetamol se desarrollara bajo una receta, acción que se llevó a cabo dado el uso indecua que las personas otorgaban a este fármaco, destacando el consumo de dosis superiores a las recomendadas (71).

En el caso del Ibuprofeno y el diclofenaco, estos medicamentos se contemplan como los AINES más antiguos, que se encuentran asociados con los riesgos de padecer problemas cardíacos según un estudio desarrollado en naciones europeas como Italia, Países Bajos, Alemania y Reino Unido. Dentro de este enfoque, se reconoció que el 19% de los ingresos hospitalarios se derivan de fallos cardíacos dado el consumo de tales fármacos (72).

En el caso del ketorolaco, según los resultados obtenidos; este medicamento se determina como el AINE que menores casos de reacciones adversas han presentado en el entorno geográfico, de sexo y edad. Cabe mencionar que este hecho se contempla por las limitaciones de su consumo; debido que se emplean únicamente para tratar dolores severos y su uso se genera bajo el cumplimiento estricto de un conjunto de cláusulas autorizadas, destacando factores como la dosis y el tiempo (73).

Para concluir, considerando las reacciones adversas de los AINES por año se determinó que este hecho se vincula en gran medida con los años 2016 y 2019, destacando el paracetamol e ibuprofeno. En un estudio desarrollado en el 2016, se evidenció que, a nivel mundial, se presentan mayores casos de intoxicación en razón del consumo del paracetamol. Bajo este enfoque se identificó que las personas consideran que ante la ingesta de una mayor dosis del medicamento se presenta un alivio eficaz y efectivo de la enfermedad; sin embargo, como efecto contrario se genera el desarrollo de cuadros clínicos fundamentados en daños hepáticos (74). Durante este mismo período, en uno de los países de America del

Sur se reconoció la venta de 36 millones de cajas del fármaco Ibuprofeno, destacando que el 78% de dicha población adquirió este tipo de medicamento con la finalidad de tratar sus dolores (75).

En el caso de los resultados procedentes de los artículos científicos, dentro de las reacciones adversas de los AINES más representativos se contemplaron las enfermedades cardíacas y de la piel. En el grupo etario se contemplan las personas mayores a 75 años, del sexo femenino y procedentes del continente americano. Dentro de este enfoque, la mayor parte de casos de los efectos adversos se vincularon con los años 2017 y 2018.

CAPITULO V

PROPUESTA

TITULO: PROTOCOLO DE DISPENSACIÓN (AINES)

5.1. Pertinencia de la Propuesta o Aporte de la Investigación.

1. Proporcionar una información personalizada que garantice el uso adecuado de los medicamentos AINES y lograr un tratamiento eficaz en beneficio de la salud de las pacientes del Hospital Especializado Gineco Obstétrico Ángela Loayza de Ollague.
2. Detectar algunos casos que resulten negativo sobre los medicamentos AINES y buscar una pronta solución para el beneficio de las pacientes.
3. Asegurar un adecuado acceso de los medicamentos AINES y entregar en una condición óptima, acorde a las normativas legales y vigente del MSP.

5.2. Institución Ejecutora

Hospital Especializado Gineco Obstétrico Ángela Loayza de Ollague.

5.3. Beneficiarios

Pacientes Embarazadas del Hospital Especializado Gineco Obstétrico Ángela Loayza de Ollague

Beneficiarios Directos: 689760

Beneficiarios Indirectos: 802595

Beneficiarios Total: 1492355

5.4. Ubicación:

Servicios de Consulta Externa y Ginecología del Hospital Especializado Gineco Obstétrico Ángela Loayza de Ollague.



5.5. Equipo Técnico Responsable

Bioquímicos Farmacéuticos

Médicos Ginecólogo

5.6. Antecedente de la Propuesta

Los antiinflamatorios no esteroides (AINES), son un grupo muy variado de medicamentos, utilizados por la población a nivel mundial por su actividad analgésico, antiinflamatorio y antipirético (13).

Con ayuda del ácido acetilsalicílico que fue empleado para el tratamiento de la artritis reumatoidea y osteoartritis se demostró dos consecuencias sobre aparición de los AINES, el descubrimiento de nuevas moléculas y la aparición de la enzima COX como un blanco terapéutico, empleados en las enfermedades inflamatorias del cuerpo humano (16).

El artículo publicado en el 2018 de investigación bibliográfica en Dinamarca con el tema: Uso de diclofenaco y riesgo cardiovasculares: serie de estudios de cohortes a nivel nacional, mostro como resultado que las reacciones adversas aumento un 50 % con la administración de diclofenaco en comparación con los otros AINES un 20 % del paracetamol o ibuprofeno y un 30% con el naproxeno.

Se considera que los pacientes que consumen medicamento AINES tienen un doble riesgo de padecer enfermedades cardiacas e insuficiencia hepática.

El uso racional del medicamento es un proceso que va desde el almacenamiento, prescripción, dispensación, administración y la disponibilidad que incluye eficacia, seguridad y calidad del medicamento, así como la relación costo – beneficio (17).

Según datos de la OMS, el 90 % de la población tiene mayor cantidad de medicina disponible en las farmacias con un costo asequible y que su consumo asciende a 216 millones de dosis diarias; por consiguiente, con la información obtenida se demostró que las personas tienden a la automedicación, desconociendo las consecuencias que pueden producir estos medicamentos (17).

Un artículo publicado en el 2018 de una investigación bibliografía en la revista peruana de reumatología, mostro como resultado que dentro de los 120 encuestados el 75 % presenta una prevalencia de la automedicación. Además, que las reacciones adversas medicamentosas (RAM) más frecuente fue la epigastralgia con un 25 % de estos casos y el 75 % se dio por la automedicación del paracetamol y un 44 % con ibuprofeno, el motivo que mencionaron fueron por la cefalea y dolor de articulación.

Según la OMS a la automedicación se la define como la administración de medicamentos para un individuo para tratar ciertas dolencias o enfermedad diagnosticada por el mismo individuo. Por lo tanto, se considera un problema de salud grave (18).

Con los antecedentes antes mencionado se puede analizar la importancia de la aplicación de protocolo sobre la dispensación de los AINES en los hospitales, ya que ayudaría prevenir la automedicación, así mismo evitaría el enmascaramiento de las enfermedades, reacciones adversas e interacciones de medicamentos.

5.7. Justificación

La presente propuesta está basada en aplicar una dispensación adecuada de los AINES y que servirá para el bioquímico farmacéutico, actué de una manera responsable en las necesidades de los pacientes referente con los medicamentos, con el objetivo de que los mismos sean administrado de una forma correcta y segura, siguiendo los protocolos terapéuticos del hospital y normas del ministerio de salud pública.

Un dato muy importante es tomar en consideración la automedicación que existe en la práctica en pacientes embazadas y que hoy en día es una de las preocupaciones más relevantes de los médicos.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) son considerados un grupo muy variado de fármacos utilizados principalmente como antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos y que constituye uno de los grupos farmacológicos más empleados y consumido por todo el mundo, no obstante tienen una eficacia clínica que es similar entre ellos, y no así el perfil de seguridad que radica en las diferentes características farmacocinética y farmacodinamia, así como dosis, duración de tratamiento, tiempo de vida, frecuencia, reacciones adversas que pueden conllevar a riesgos gastrointestinal, cardiovascular, renal, aunque también pueden ocasionar otros problema como hepatotoxicidad graves para las personas.

Por lo tanto, resulta ineludible la importancia focalizar la atención sobre los aspectos de seguridad de estos fármacos, con el objetivo de hacer uso racional de ellos y prevenir cualquier patología inducida por este grupo farmacológico.

5.8. Análisis de Factibilidad

5.8.1. Factibilidad Técnica o Tecnológico:

La presente propuesta, es factible desde el punto de vista técnico, debido a que refleja los conocimientos de la acción y efectos farmacológicos que producen los medicamentos AINES en estudio, por lo que se estaría buscando comprobar el perfil de seguridad en la población.

5.8.2. Factibilidad Económico –Financiera:

La presente propuesta, es factible desde el punto de vista económico, debido a que los costos de los medicamento para la adquisición por parte del MSP, no se verían aumentado ya que la dosis que se emplearía para la administración de los pacientes serían los mismo y a su vez la aplicación de esta propuesta seria un ahorro para el estado, debido a que bioquímico farmacéutico intervendría en la dispensación y lograría que los pacientes tomen conciencias de los efectos negativos que produce la automedicación de los aines.

5.9. Fundamentación Científico- Técnica:

Los antiinflamatorios no esteroideos conocidos con AINES, son unos de los grupos farmacológicos, más prescritos y empleados a nivel mundial, por su actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Entre sus diversas indicaciones, que van desde los procesos de dolor, inflamación hasta fiebre (11).

Investigaciones y estudios realizado por la OMS, dio como resultado que a nivel mundial que el 86 % de las mujeres gestantes toman algún medicamento AINES y que un promedio del 2,9 % consumen estos fármacos por gestante, este factor se dio por la automedicación.

La Agencia Europea del Medicamento por su sigla EMA, en una investigación publicada en el 2008, dio unas pautas para evaluar los fármacos en la reproducción humana y sus riesgos enmarcado en un marco científicos y legal para poder clasificar los riesgos en el embarazo y lactancia.

La FDA (Administración de Medicamentos y Alimentos), clasifico a los medicamentos en 5 categoría de riesgo (A, B, C, D, X), basados en información disponibles en seres humanos y animales, este sistema de clasificación se la conoce como riesgo teratogénico.

Los AINES, están relacionado con problemas de toxicidad y tolerabilidad. La toxicidad se presenta en mayor medida en su prescripción y con el uso inadecuado. Este análisis solo se hizo evidente tras un largo periodo de estudios y revisión bibliográfica a nivel mundial, la toxicidad está relacionada con riesgo cardiovascular, renal, hepático y gastrointestinal, entre otras enfermedades (12).

En el periodo de gestación de las mujeres se presentan una serie de cambios fisiológico y hormonales, que pueden dar como resultado positivo y negativo en la modificación e intervención de la farmacocinética de los medicamentos, logrando influir en la eficacia y en su seguridad.

Es recomendable ante de iniciar un tratamiento en el embarazo, realizarse una valoración de los beneficios- riesgos de los medicamentos AINES y si es posible encontrar una alternativa terapéutica que evite la administración de estos fármacos.

5.10. Propuesta

PROTOCOLO DE GESTIÓN PARA LA DISPENSACIÓN DE MEDICAMENTOS AINES

TÉCNICA:

La técnica está basada en el manual de procesos para la Gestión de Suministro de Medicamentos, la cual consiste en entregar los medicamentos prescritos previamente validados, verificando la disponibilidad y con una dispensación informada oportuna, completa y sin errores.

MISIÓN:

Salvaguardar la salud de las pacientes frente a los posibles efectos negativos de los medicamentos AINES, mediante la detección e identificación de los efectos colaterales y solucionar con una correcta dispensación para así evitar posibles problemas relacionados con su uso.

VISIÓN:

Disminuir desde nuestro campo de acción farmacéutica, la morbimortalidad asociadas al mal uso de los AINES en las pacientes embarazadas.

OBJETIVO GENERAL:

Establecer los criterios, metodología y requisitos para el cumplimiento de las buenas prácticas de dispensación de medicamentos AINES.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Contribuir el cumplimiento de la prescripción médica.
2. Revisar el perfil de seguimiento farmacoterapéutico de las pacientes para asegurar el cumplimiento de la prescripción.
3. Realizar la dispensación informada para el uso adecuado de los medicamentos AINES.
4. Promover el cumplimiento de las buenas prácticas de prescripción, dispensación, seguimiento farmacoterapéutico.

ALCANCE:

El presente protocolo es aplicado para el equipo clínico relacionado con el proceso del uso de la medicación en el Hospital Especializado Gineco Obstétrico Ángela Loayza de Ollague.

PROCEDIMIENTO:

1. El paciente presenta la receta en el área de farmacia.
2. El Bioquímico farmacéutico recibe la prescripción médica del paciente y lo revisa para su validación considerando los siguientes aspectos:
 - a) Verifica si la receta es legible, firma y sello del médico.
 - b) Revisar la dosis, frecuencia, días de tratamiento del medicamento AINES.
 - c) Se verifica la disponibilidad de los medicamentos.

Caso contrario que se presente esos inconvenientes, comunicar al médico para su corrección.

3. Una vez verificado la receta, proceder a dispensación informada a los pacientes considerando los siguientes aspectos:

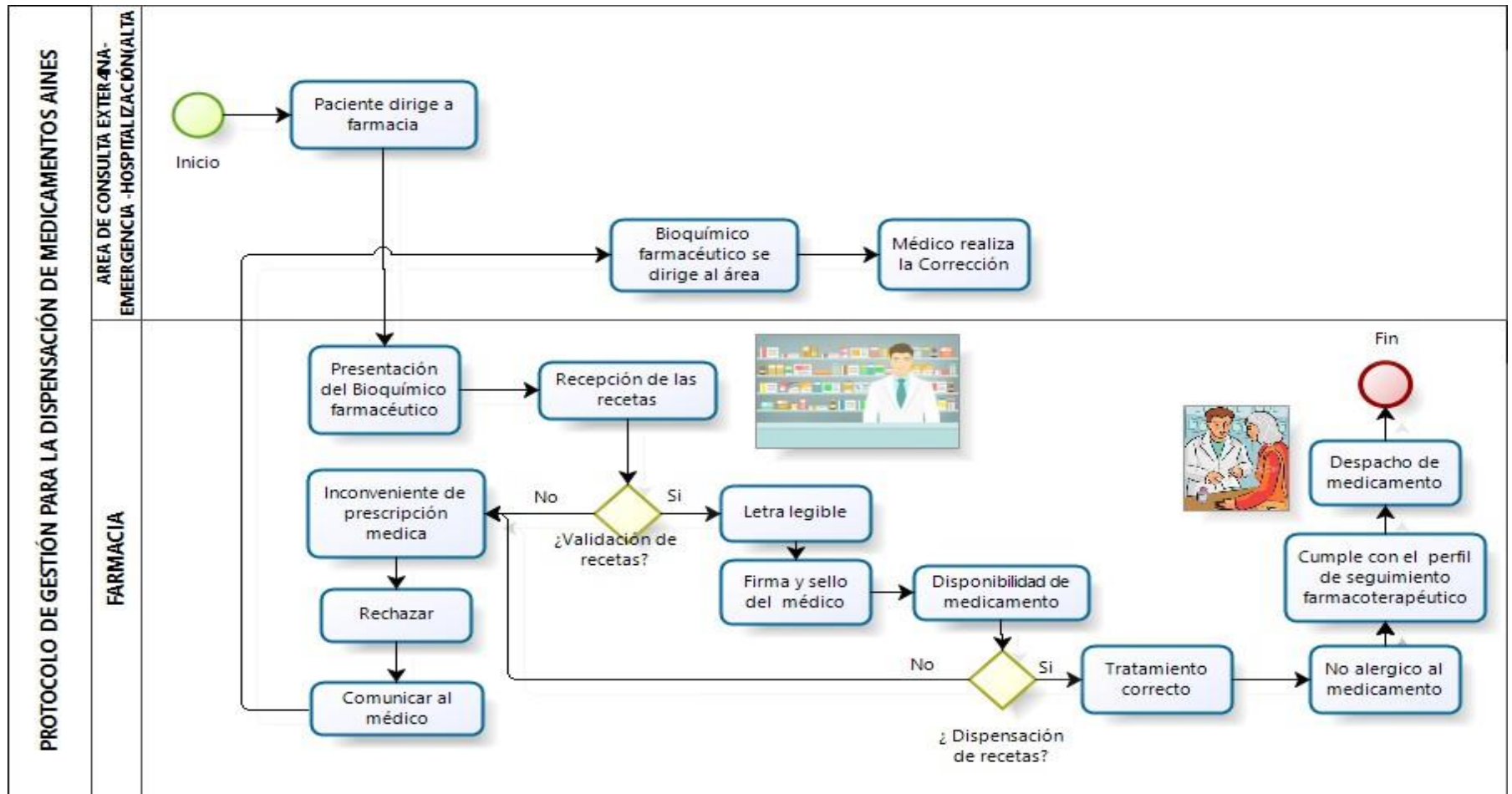
- a) Indicar los beneficio y riesgo que tiene la exagerada dosis de los AINES.
- b) Preguntar si tiene alergia a estos medicamentos, en caso de presentarlo suspenderlo inmediatamente y comunicar al médico.
- c) Informar cómo se debe tomar los medicamentos AINES e indicar los días de tratamiento a cumplirse.

Este procedimiento es aplicado para los pacientes del área de consulta externa y emergencia.

4. En caso de los pacientes dado de alta del área de ginecología se considera los siguientes aspectos:

- a) Aplicar el procedimiento anteriormente mencionado.
- b) Revisar el perfil de seguimiento farmacoterapéutico aplicado en dosis unitaria. en caso de presentarlo inconveniente suspenderlo inmediatamente el tratamiento.

DIAGRAMA DE FLUJO



CONCLUSIÓN

Analizando el perfil de seguridad de los AINES a partir de bases de datos de farmacovigilancia y fuentes bibliográficas, 2015 – 2020, se concluyó lo siguiente:

Considerando el primer objetivo específico se determina que, las reacciones adversas a los medicamentos se catalogan en seis categorías; dentro de las cuales se integran las reacciones predecibles, impredecibles, de efecto a largo plazo, efectos retardados, efectos al finalizar el tratamiento y los relacionados con el fracaso del tratamiento. Por lo general, los problemas relacionados a los medicamentos derivan de errores en la prescripción y dispensación médica, contraindicaciones, duplicidad, dosis inadecuadas, características personales, entre otros.

Con respecto al segundo objetivo; se concluye que el consumo de medicamentos AINES genera la manifestación de un conjunto de reacciones adversas; dentro de las más representativas según los resultados obtenidos se integran las enfermedades de la piel, gastrointestinales y cardíacas. Por otro lado, este tipo de fármacos son empleados en gran parte por personas adultas y mayores de 75 años, procedentes del sexo femenino. Con respecto a la situación geográfica, el mayor número de casos de reacciones adversas de los AINES preceden del continente americano, hecho que se relaciona con la práctica de la automedicación. Finalmente, los efectos adversos por años se encuentran vinculados con los períodos 2016, 2017, 2018 y 2019; según datos procedentes de artículos científicos y del VIGIACCESS.

Referente al tercer objetivo, se concluye que las reacciones adversas de los medicamentos AINES preceden en gran medida del paracetamol e ibuprofeno. Los múltiples efectos y riesgos que constituyen su consumo han generado ciertas restricciones que se orientan a la práctica de la automedicación, destacando como requerimiento principal el uso de recetas médicas. Bajo esta perspectiva, con la finalidad de minimizar los riesgos procedentes de los AINES y a fin de maximizar los beneficios que pueden proporcionar estos medicamentos, se determina la importancia de incluir la

farmacovigilancia como una herramienta que permita identificar las reacciones adversas de los medicamentos empleados por el personal de salud, con el propósito de prevenir los riesgos de toxicidad para la población.

En relación a la hipótesis planteada se determina que los beneficios y riesgos que producen los medicamentos AINES concuerdan con los reportes basados en datos de farmacovigilancia y fuentes bibliográficas. En este sentido, a pesar de que esta clase de medicamentos permite el tratamiento efectivo de las dolencias de la población; en muchos casos, la falta de conocimiento y de información generan el desarrollo frecuente de la automedicación, una práctica que, a pesar de establecerse como un modo de terapia predominante, influye en el desarrollo de múltiples riesgos que tienden a afectar la salud y el bienestar de las personas.

RECOMENDACIONES

Analizando el perfil de seguridad de los AINES a partir de bases de datos de farmacovigilancia y fuentes bibliográficas, 2015 – 2020, se recomienda lo siguiente:

Conforme los hallazgos identificados en la presente investigación, se determina la importancia de gestionar la promoción de campañas por parte del MSP orientadas a la concientización sobre la automedicación de los AINES hacia la población, incluyendo los efectos negativos que conlleva en el organismo su consumo. Esta recomendación se deriva del hecho de que, el 40% de las personas se auto medican con los AINES a fin aliviar de forma efectiva sus dolencias menores.

En función de los resultados obtenidos, se identificó que las reacciones adversas se presentan en mayor proporción dentro del continente americano y en el género femenino; con el propósito de contribuir en la reducción de tales hallazgos de manera nacional se sugiere que el MSP exija a todas las casas de salud, la implementación de la farmacovigilancia, con el objetivo de captar mayor información sobre los efectos adversos de los medicamentos AINES, para así poder prevenir las consecuencias graves que se derivan de los mismos hacia la salud de la población.

Es fundamental la implementación de la farmacovigilancia, para desarrollar las capacitaciones efectivas hacia el personal de salud sobre la importancia de esta herramienta; debido que, en muchos casos la falta de conocimiento asociado con este concepto genera la continuidad de las reacciones adversas de los AINES, limitando el desarrollo de estrategias que permitan prevenir en el futuro las consecuencias fatales para la salud de los pacientes.

Asimismo, se recomienda el desarrollo de capacitaciones hacia el personal de salud mediante la integración de programas y la intervención del Bioquímico farmacéutico, enfocadas en el uso racional de medicamentos de los AINES. Esto se debe a que, en muchos casos las reacciones adversas preceden de los errores de prescripción médica y dosificación inadecuada de los medicamentos, acciones que conllevan al desarrollo de enfermedades gastrointestinales, hepáticas, renales e inmunológicas, entre otras.

Como recomendación adicional, se sugiere el desarrollo de nuevas investigaciones orientadas a una muestra poblacional; esto con la finalidad de determinar la prevalencia de automedicación y cómo esta práctica ha fomentado el incremento de las reacciones adversas hacia los medicamentos AINES.

ANEXO 1. PROPUESTA APROBADA POR LA UNIDAD ACADÉMICA



ANEXO II.- FORMATO DE EVALUACIÓN DE LA APROBACIÓN DEL TEMA/PROBLEMA PROPUESTO DEL TRABAJO DE TITULACION

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
PROGRAMA: MAESTRÍA EN FARMACIA CON MENCIÓN EN FARMACIA CLÍNICA

TRABAJO DE TITULACIÓN

Nombre de la propuesta de trabajo de la titulación:	ANÁLISIS DEL PERFIL DE SEGURIDAD DE LOS AINES A PARTIR DE BASE DE DATOS DE FARMACOVIGILANCIA Y FUENTES BIBLIOGRÁFICAS, 2015-2020.		
Nombre del estudiante (s):	MIGUEL HUMBERTO GOYA SALINAS		
Programa:	MAESTRÍA EN FARMACIA MENCIÓN FARMACIA CLÍNICA		
Línea de Investigación:	FARMACOVIGILANCIA		
Fecha de presentación de la propuesta de trabajo de Titulación:	02 DE JUNIO DEL 2020	Fecha de evaluación de la propuesta de trabajo de Titulación:	19 DE JUNIO DEL 2021

ASPECTO A CONSIDERAR	CUMPLIMIENTO		OBSERVACIONES
	SI	NO	
Título de la propuesta de trabajo de Titulación:	X		
Línea de Investigación:	X		
Objetivo de la Investigación:	X		
Modalidad de Titulación:	X		

<input checked="" type="checkbox"/>	APROBADO
<input type="checkbox"/>	APROBADO CON OBSERVACIONES
<input type="checkbox"/>	NO APROBADO

Director de Trabajo de Titulación:	MSc. Gustavo Escobar Valdivieso.
---	----------------------------------



Firmado electrónicamente por:
MARIA ELENA
JIMENEZ
HEINERT

Presidente del Comité Académico



Firmado electrónicamente por:
FRELLA SORAYA
GARCIA LARRETA

Miembro del Comité Académico



Firmado electrónicamente por:
MARIA DEL CARMEN
VILLACRES
CEVALLOS

Miembro del Comité Académico

ANEXOS

ANEXO I.- FORMATO DE PETICIÓN PARA LA APROBACIÓN DEL TEMA/PROBLEMA PROPUESTO DEL TRABAJO DE TITULACION

FACULTAD CIENCIAS QUÍMICAS

Guayaquil, 02 de junio del 2020

WALTER MARISCAL SANTI, Mgs.

Decano de la Facultad de Ciencias Químicas

Universidad de Guayaquil

De mi consideración:

Yo **Miguel Humberto Goya Salinas**, estudiante de la Maestría en Farmacia con mención en Farmacia Clínica, de acuerdo a lo establecido en el Reglamento de Régimen Académico y a las opciones aprobadas por el CES en cada programa, solicito/amos acogerme/nos a la siguiente Modalidad de Titulación:

Informes de Investigación

Como tema/problema de investigación para desarrollar el trabajo de titulación se propone:

ANÁLISIS DEL PERFIL DE SEGURIDAD DE LOS AINES A PARTIR DE BASE DE DATOS DE FARMACOVIGILANCIA Y FUENTES BIBLIOGRÁFICAS, 2015-2020.

El tema/problema propuesto corresponde a la siguiente línea de investigación aprobada por el CES:

Modelo de Gestión en el sistema de Farmacovigilancia

El objetivo general de la propuesta del trabajo de titulación es:

Analizar el perfil de seguridad de los AINES con base en las revisiones bibliográficas de los últimos años.

En espera de acogida favorable a mi/nuestra solicitud, y como sugerencia para director para el trabajo de titulación, al **BLGO. GUSTAVO SAÚL ESCOBAR VALDIVIESO, MSc.** suscribo

Muy atentamente,



Firmado electrónicamente por:
**MIGUEL
HUMBERTO GOYA
SALINAS**

Miguel Humberto Goya Salinas

Estudiante de la Maestría en Farmacia mención Farmacia Clínica

Cédula de ciudadanía: 0705829893

E-mail institucional: goya_1990@hotmail.com

ANEXOIII.-FORMATO DE OFICIO DE ASIGNACIÓN DE DIRECTOR DE TRABAJO DE TITULACIÓN

Guayaquil, 19 de junio del 2021

MEMORANDO MEMORANDO FCQ-RA-MFMFC-003

Sr. (a)
MGS. GUSTAVO SAÚL ESCOBAR
VALDIVIESO. FACULTAD DE CIENCIAS
QUÍMICAS UNIVERSIDAD DE
GUAYAQUIL

Estimado Docente:

Por medio de la presente y cumpliendo con la normativa existente para estudiantes de Posgrado de la Universidad de Guayaquil, me dirijo a usted para notificarle su designación como DIRECTOR DE TRABAJO DE TITULACIÓN en el proceso de unidad de titulación, del Programa de Maestría en Farmacia con mención en Farmacia Clínica, del/la estudiante que se indica en el cuadro siguiente:

DATOS DEL/OS ESTUDIANTES			
APELLIDOS	NOMBRES	CORREO	TELÉFONO
GOYA SALINAS	MIGUEL HUMBERTO	goya_1990@hotmail.com	0982904106
TEMA:	ANÁLISIS DEL PERFIL DE SEGURIDAD DE LOS AINES A PARTIR DE BASE DE DATOS DE FARMACOVIGILANCIA Y FUENTES BIBLIOGRÁFICAS, 2015-2020.		

El/los estudiante/s se contactará/n con usted con el fin de cumplir la guía respectiva, la misma que deberá ser registrada en el Formato de Tutorías Asistidas.

Si existen observaciones sobre el tema presentado, por favor notificarlo con el fin de dejar constancia del trabajo de titulación aprobado por usted.

De seguro contar con su apoyo en este proceso, quedo de usted, Muy atentamente,



Firmado electrónicamente por:
**MARIA ELENA
JIMENEZ
HEINERT**

Q.F. Ma. Elena Jiménez Heinert, MSc.
GESTORA DE PROGRAMA DE FACULTAD
RESPONSABLE ACADÉMICA DE POSGRADO

ANEXO IV.- FORMATO DE CONOCIMIENTO DEL DIRECTOR DE TITULACIÓN AL ESTUDIANTE

Guayaquil, 19 de junio del 2021

Oficio MEMORANDO FCQ-RA-MFMFC-068

Sr. (s)

BQ. F. MIGUEL HUMBERTO GOYA SALINAS
PROGRAMA DE MAESTRÍA EN FARMACIA CON MENCIÓN EN FARMACIA CLÍNICA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

Estimado/a (s) estudiante/s:

Por medio de la presente y cumpliendo con la normativa existente para estudiantes de Posgrado de la Universidad de Guayaquil, me dirijo a usted/es para notificarle/s que, para el desarrollo de su Trabajo de Titulación del Programa de Maestría en Farmacia con mención en Farmacia Clínica, lo desarrollará con la guía del director de trabajo de titulación, mismo que es el siguiente:

DATOS DEL DIRECTOR DE TITULACIÓN			
APELLIDOS	NOMBRES	CORREO	TELÉFONO
ESCOBAR VALDIVIESO	GUSTAVO SAÚL	gustavo.escobarv@ug.edu.ec	0958954184

Por favor contactarlo/a con el fin de realizar las tutorías respectivas y registrarlas en el Formato de Registro de Tutorías Asistidas.

Si existe alguna observación con respecto al tutor, por favor notificarlo con el fin de resolver cualquier situación que no permita cumplir con el objetivo trazado.

Muy atentamente,



Firmado electrónicamente por:
**MARIA ELENA
JIMENEZ
HEINERT**

Q.F. Ma. Elena Jiménez Heinert, Msc.
GESTORA DE PROGRAMA DE FACULTAD
RESPONSABLE ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE POSGRADO


ANEXO VI. - FORMATO PARA REGISTRO DE TUTORÍAS

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
REGISTRO DE TUTORÍAS POSGRADO
MAESTRÍA EN FARMACIA CON MENCIÓN EN FARMACIA CLÍNICA
UNIDAD DE TITULACIÓN (UT) POSGRADO


DATOS
GENERALES



Nombre del Estudiante:	MIGUEL HUMBERTO GOYA SALINAS		Cédula :	0705829893
Facultad:	FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS	Programa:	MAESTRIA EN FARMACIA MENCIÓN FARMACIA CLÍNICA	
Título del Trabajo de Titulación:	ANÁLISIS DEL PERFIL DE SEGURIDAD DE LOS AINES A PARTIR DE BASE DE DATOS DE FARMACOVIGILANCIA Y FUENTES BIBLIOGRÁFICAS, 2015-2020.			


REGISTRO DE
TUTORÍAS


N° Sesión	Fecha de Tutoría	Actividades de Tutoría	DURACIÓN		Actividades propuestas	Firma del Maestrante	Firma del Docente
			Inicio	Fin			
1	19 de junio del 2021.	Revisión y corrección del documento de tesis	18:00	20:00	<ol style="list-style-type: none"> 1. Revisar el interlineado en todo el documento (entrelíneas y párrafos). 2. Revisar los márgenes de todo el documento (márgenes superior, inferior, derecho izquierdo). 3. Den el documento desde la hoja de agradecimiento (vi) se comienza a enumera con el número romano en adelante. 4. En el índice general, se comienza a enumerar desde la hoja de agradecimiento con número romano hasta el abstract. <p>En el índice general, incluir las hojas que tiene que ver con la parte protocolaria. Después de la caratula va:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Repositorio. ○ Dedicatoria. ○ Agradecimiento (a partir de esta pág.se numera) ○ Índice General. ○ Índice tablas. ○ Índice de gráficos. ○ Índice de anexos. ○ Lista de abreviatura y símbolos(glosario) ○ Resumen. 	 <p>Firmado electrónicamente por: MIGUEL HUMBERTO GOYA SALINAS</p>	<p>Firmado digitalmente por GUSTAVO SAUL ESCOBAR VALDIVIESO Fecha: 2021.06.21 18:59:02 -0500</p>

				<p>o Abstract.</p> <p>6. Falta la hoja del reporte URKUND.</p> <p>7. Enviar la tesis al siguiente correo para su respectivo análisis ^{similitud:} gustavo.escobarv.ug@analysis.orkund.com</p> <p>8. Revisar la tilde en algunas palabras en indicadas en el documento.</p> <p>9. Cada índice se recomienda poner en hojasdiferentes.</p> <p>10. En el resumen y en el resto de documento revisar los dobles espacios entre cada palabra.</p> <p>11. Una vez corregido el resumen, corregir el abstract. (versión 0.2)</p> <p>12. Recuerde la ubicación del punto en la cita de acuerdo a la Norma VANCOUVER, en los respectivas tipo de citas (corregir); (en las citas indirecta va después del paréntesis). (revisar todas las citas en eldocumento).</p> <p>13. En la hoja de la caratula corregir lo que esta resaltado con sus respectivas observaciones.</p> <p>14. Recuerde poner nivel en cada uno de los capítulos (I, II, III, IV) los niveles deben ir con cada una de sus especificaciones:</p> <p>CAPITULO I, 1.1, 1.2., 1.2.1., 1.2.2. ,1.2.3., 1.3. 1., 1.3.</p> <p>15. Revisar en la propuesta los nieles yaantesmencionados.</p> <p>16. Revisar las observaciones indicadas de los índices.</p> <p>17. Revisar las observaciones indicadas deredacción, citas en la pág. 1.</p> <p>18. Revisarlas observaciones indicadas deredacción, citas en la pág. 2.</p> <p>19. Revisar las observaciones indicadas deredacción, formato, citas en la pág. 3-5.</p> <p>20. En la pág. 6 quitar la viñeta en la hipótesis, poner niveles en los títulos, y enumeras los objetivos específicos.</p> <p>21. La información de las págs. 7-8 debe estar en el índice general (capitulo II).</p> <p>22. Pág. 5 revisar formato (espacio entrepárrafos).</p> <p>23. En la pág. 9 revisar el número de la tabla debería ser 1 y no 2. (VANCOUVER)</p> <p>24. En la pág. 15 está duplicada, ver el diseño y poner del diagrama en la misma hoja.</p> <p>25. De las págs. 16 a la 20 revisar el formato, interlineado, cita y el nivel 2.2.4 pasar a la siguiente hoja.</p>	
--	--	--	--	--	--

					<p>26. La Organización Mundial de la Salud(OMS).</p> <p>27. Revisar cómo se detallan las tablas y gráficos de acuerdo a las normas VANCOUVER.</p> <p>28. Las tablas y/o gráficos van con sus respectiva información, autoría y análisis en la misma hoja y no en hojas diferentes.</p> <p>29. En las págs. 21-28 revisar el orden de la numeración de las tablas, formato, la forma de las citas, y los espacios entre párrafos.</p> <p>30. Poner los niveles en el capítulo III.</p> <p>31. Revisar la redacción en la metodología. (los tipos de investigación), la metodología se detalla en tiempo pasado.</p> <p>32. Numerar los criterios de investigación.</p> <p>33. Numerar los recursos físicos o electrónicos.</p> <p>34. La tabla de definición de la operacionalización de las variables, revisar el formato y el número correspondiente.</p> <p>35. En las tablas de la presentación de los resultados se recomienda una mejor presentación de la misma, revisar el orden del número.</p> <p>36. Se recomienda dejar un solo formato (tamaño, tipo de letra, color) de fondo en los gráficos y tablas (varía mucho los fondos).</p> <p>37. Revisar el orden de cada una de las tablas expuestas como resultados.</p> <p>38. En la propuesta revisar, las citas, espacio entre párrafos, sangría y recordar los niveles.</p> <p>39. Referencia bibliográficas revisar las normas VANCOUVER.</p>		
2	21 de junio del 2021.	Revisión y corrección del documento de tesis	18:00	20:00	<p>1. Revisar el interlineado en todo el documento (entrelíneas y párrafos).</p> <p>2. En los índices quitar negrita.</p> <p>3. En el índice general, incluir las hojas que tiene que ver con la parte protocolaria. Después de la caratula va: Repositorio, Dedicatoria, Agradecimiento (a partir de esta pág. se numera), Índice General, Índice tablas, Índice de gráficos, Índice de anexos, Lista de abreviatura y símbolos (glosario), Resumen, Abstract.</p> <p>4. Lo que esta sombreado con amarillo pasar a la siguiente hoja. Y revisar que el documento no quedescuadrado con el resto de lainformación.</p> <p>5. OMS?? Completar y entre paréntesis (OMS) solopor primera vez y luego se puede poner yaabreviado.</p>	 <p>Firmado electrónicamente por: MIGUEL HUBERTO GOYA SALINAS</p>	<p>Firmado digitalmente por GUSTAVO SAUL ESCOBAR VALDIVIESO Fecha: 2021.06.21 19:00:07 -05'00'</p>

					<p>6. Quitar la sangría en el objetivo general. 7. Tabla 1 pase a la pág 8 en adelante. 8. En la pág 12 revisar (Diclofenaco Sódico) completarla información. 9. Una vez corregido el resumen, corregir el abstract.(versión 0.2) 10. Recuerde como citar de acuerdo a la Norma VANCOUVER, (revisar todas las citas en el documento). Esto es un error (27) (29). 11. Pág 6 hay doble espacio en el documento. 12. El 2.3.2. pasar a la siguiente pág. (tratar de que los cuadros no queden a la mitad de dos hojas) 13. En la hoja de la caratula corregir lo que está resaltado con sus respectivas observaciones. 14.-3.4 pasar a la siguiente hoja. 15.-3.6 pasar a la siguiente hoja. 16. Quitar el cronograma.</p>		
3	23 de junio del 2021.	Revisión y corrección del documento de tesis	18:00	20:00	<p>1. Verificar la respectiva numeración de acuerdo al formato establecido de tesis de maestría. 2. Revisar el orden de la parte protocolaria. 3. Hacer énfasis en la numeración de los capítulos. 4. Se mantiene en el documento de tesis la norma VANCOUVER para las respectivas citas. 5. Número de citas bibliográficas serán de 70 en adelante, manteniendo la actualización del mismo en años de revisión 5 años 6. Revisar los requisitos para entrega del trabajo de titulación</p>	 <p>Firmado electrónicamente por: MIGUEL HUBERTO GOYA SALINAS</p>	<p>GUSTAVO Firmado digitalmente por GUSTAVO SAUL ESCOBAR VALDIVIE SO Fecha: 2021.06.21 19:00:26 - 05'00"</p>
4	25 de junio del 2021.	Revisión y corrección del documento de tesis	18:00	20:00	<p>1. Pegar el resultado de la prueba sistema antiplagio. 2. En la hoja del repositorio ver observaciones y unificarla abreviatura MSc. 3. Unificar su nombre todo con mayúscula o tipografía. 4. Corregir la falta ortográfica en algunas palabras del documento señaladas. 5. Revisar la observación pág. 2 6. Revisar el interlineado en todo el documento (págs., 625, 108 y 109) 7. Revisar la respectiva numeración de acuerdo ya al formato establecido que se encuentra disponible en la siguiente dirección de la UG: http://www.vigcyp.ug.edu.ec/unidad-de-titulacion/ enviado en el correo 30 de abril. 8. Lo que está sombreado con verde pasar a la siguiente hoja. Y revisar que el documento no quede descuadrado con el resto de la información. 9. Llene los anexos V y VI de acuerdo a lo indicado en el mismo y las sesiones de tutoría que se han venido realizando quedando como constancia los informes</p>	 <p>Firmado electrónicamente por: MIGUEL HUBERTO GOYA SALINAS</p>	<p>GUSTAVO Firmado digitalmente por GUSTAVO SAUL ESCOBAR VALDIVIE SO Fecha: 2021.06.21 19:00:42 - 05'00"</p>

5	27 de junio del 2021.	Revisión y corrección del documento de tesis	18:00	20:00	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pegar el resultado de la prueba sistema antiplagio. 2. En la hoja del repositorio ver observaciones y unificar la abreviatura MSc. 3. Unificar su nombre todo con mayúscula o tipo oración. 4. Corregir la falta ortográfica en algunas palabras del documento señaladas. 5. Revisar la observación pág. 2 6. Revisar el interlineado en todo el documento (págs., 6, 25, 108 y 109) 7. Revisar la respectiva numeración de acuerdo ya al formato establecido que se encuentra disponible en la siguiente dirección de la UG: http://www.vigcyp.ug.edu.ec/unidad-de-titulacion/ enviado en el correo 30 de abril. 8. Lo que está sombreado con verde pasar a la siguiente hoja. Y revisar que el documento no quede descuadrado con el resto de la información. 9. Llene los anexos V y VI de acuerdo a lo indicado en el mismo y las sesiones de tutoría que se han venido realizando quedando como constancia los informes. 	 <p>Firmado electrónicamente por: MIGUEL HUBERTO GOYA SALINAS</p>	<p>GUSTAVO SAUL ESCOBAR VALDIVIESO Firmado digitalmente por GUSTAVO SAUL ESCOBAR VALDIVIESO Fecha: 2021.06.21 19:01:07 -05'00'</p>
6	29 de junio del 2021.	Revisión y corrección del documento de tesis	18:00	20:00	<ol style="list-style-type: none"> 1. Agregar al documento el resumen versión 0.3 (corregido), en a pág. iii del repositorio 2. En la declaración de autoría corregir lo indicado en documento (dos observaciones) 3. En pág. xvii agregar el resumen versión 0.3 corregido 4. En pág. xviii agregar el resumen versión 0.3 corregido (ingles) 5. En la pág. 10, la tabla 3 revisar formato (margen derecho-alinear) 	 <p>Firmado electrónicamente por: MIGUEL HUBERTO GOYA SALINAS</p>	<p>GUSTAVO SAUL ESCOBAR VALDIVIESO Firmado digitalmente por GUSTAVO SAUL ESCOBAR VALDIVIESO Fecha: 2021.06.21 19:01:26 -05'00'</p>
7	30 de junio del 2021.	Revisión y corrección del documento de tesis	18:00	20:00	<ol style="list-style-type: none"> 1. El resumen va en un solo bloque (un párrafo) 2. El resumen no va dentro del cuadro como se presenta 3. Eliminar la palabra ABSTRACT el resumen que está en español 4. En los resultados, porcentaje cambiar la coma por el punto 5. Eliminar la información que está resaltado con rojo (cuadro) 6. En el resumen eliminar la información que está resaltada con rojo 7. Lo que está resaltado con verde fue agregado. 8. Revisar la redacción del inglés. 	 <p>Firmado electrónicamente por: MIGUEL HUBERTO GOYA SALINAS</p>	<p>GUSTAVO SAUL ESCOBAR VALDIVIESO Firmado digitalmente por GUSTAVO SAUL ESCOBAR VALDIVIESO Fecha: 2021.06.21 19:01:45 -05'00'</p>
8	02 de julio del	Revisión y corrección del	18:00	20:00	<ol style="list-style-type: none"> 1. En el resumen tanto en español e inglés revisar el espacio del número y el signo de % (quita espacio) 2. Corregir las fechas del anexo aprobación de director 	 <p>Firmado electrónicamente por: MIGUEL HUBERTO GOYA SALINAS</p>	<p>GUSTAVO SAUL ESCOBAR VALDIVIESO Firmado digitalmente por GUSTAVO SAUL ESCOBAR VALDIVIESO Fecha: 2021.06.21 19:02:11 -05'00'</p>

	2021.	documento de tesis			3.En agradecimiento revisar e unificar redacción de los nombres de los tutores		
9	02 de julio del 2021.	Revisión y corrección del documento de tesis	18:00	20:00	1. Unificar en las siguientes páginas (2, 6, 7,8) del documento final su título profesional.	 <p>Firmado electrónicamente por: MIGUEL HUBERTO GOYA SALINAS</p>	<p>GUSTAVO SAUL Firmado digitalmente por GUSTAVO SAUL ESCOBAR VALDIVIESO Fecha: 2021.06.21 19:02:48 -05'00'</p>



Firmado electrónicamente por:
GUSTAVO SAUL ESCOBAR VALDIVIESO

Firma del Director de Trabajo de Titulación
MSc. Gustavo Saúl Escobar Valdivieso.



Firmado electrónicamente por:
MIGUEL HUBERTO GOYA SALINAS

Firma del Estudiante
BQ. F. Miguel Huberto Goya Salinas

ANEXO VII. - RÚBRICA DE EVALUACIÓN DEL TRABAJO DE TITULACIÓN



**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FORMATO RÚBRICA DE
EVALUACIÓN DEL TRABAJO DE
TITULACIÓN
ACTUALIZACIÓN DE CONOCIMIENTOS**

DATOS GENERALES

Nombre del Estudiante:	BQ. MIGUEL HUMBERTO GOYA SALINAS		
Nombre del tutor de Trabajo de Titulación:	BLGO. GUSTAVO SAÚL ESCOBAR VALDIVIESO,		
Título del Trabajo de Titulación:	ANÁLISIS DEL PERFIL DE SEGURIDAD DE LOS AINES A PARTIR DE BASE DE DATOS DE FARMACOVIGILANCIA Y FUENTES BIBLIOGRÁFICAS, 2015-2020.		
Programa de Posgrado:	MAESTRÍA EN FARMACIA MENCIÓN FARMACIA CLÍNICA		
Facultad:	FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS		
Aspectos Evaluados	Puntaje Máximo	Calificación	
ESTRUCTURA ACADÉMICA Y PEDAGÓGICA	4.5		
Propuesta integrada a Dominios, Misión y Visión de la Universidad de Guayaquil.	0.3	0.3	
Relación de pertinencia con la línea/s de investigación Universidad/ Facultad/ programa.	0.4	0.4	
Base conceptual que cumple con las fases de comprensión, interpretación, explicación y sistematización en la resolución de un problema.	1	1	
Coherencia en relación a los modelos de actuación profesional, problemática, tensiones y tendencias de la profesión, problemas a encarar, prevenir o solucionar de acuerdo al PND-BV.	1	1	
Evidencia de logros de capacidades cognitivas relacionadas al modelo educativo como resultados de aprendizaje que fortalecen el perfil de la profesión.	1	1	
Responde como propuesta innovadora de investigación al desarrollo social o tecnológico.	0.4	0.4	
Responde a un proceso de investigación – acción, como parte de la propia experiencia educativa y de los aprendizajes adquiridos durante la carrera.	0.4	0.4	
RIGOR CIENTÍFICO	4.5		
El título identifica de forma correcta los objetivos de la investigación.	1	1	
El trabajo expresa los antecedentes del tema, su importancia dentro del Contexto general, del conocimiento y de la sociedad, así como del campo al que pertenece, aportando significativamente a la investigación.	1	1	

El objetivo general, los objetivos específicos y el marco metodológico están en correspondencia.	1	1
El análisis de la información se relaciona con datos obtenidos y permite expresar las conclusiones en correspondencia a los objetivos específicos.	0.8	0.8
Actualización y correspondencia con el tema, de las citas y referencia bibliográfica.	0.7	0.7
PERTINENCIA E IMPACTO SOCIAL	1	
Pertinencia de la investigación.	0.5	0.5
Innovación de la propuesta proponiendo una solución a un problema relacionado con el perfil de egreso profesional.	0.5	0.5
CALIFICACIÓN TOTAL		10



Firmado electrónicamente por:
GUSTAVO SAUL
ESCOBAR
VALDIVIESO

FIRMA DEL TUTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

No. CC.: 1204085813

Fecha: Guayaquil, 02 de julio del 2021

BIBLIOGRAFÍA

1. Medlineplus. Analgésico. [Internet]. 27/05/2020. [citado 14/06/2020]; Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/painrelievers.html>
2. Wikipedia. Antiinflamatorio. [Internet]. 04/06/2020. [citado 14/06/2020]; Disponible en: <https://es.wikipedia.org/wiki/Antiinflamatorio>
3. Ecured. Antipirético. [Internet]. 2019. [citado 14/06/2020]; Disponible en: <https://www.ecured.cu/Antipir%C3%A9tico>
4. Glosario. Terminos Utilizados en investigación clínica. [Internet]. [citado 14/06/2020]; Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/cardiologia/glosario.pdf>
5. Pascuzzo C. Introducción a la Farmacología Autacoidea. Farmacología Histaminérgica. [Internet]. [citado 14/06/2020]; Disponible en: <http://www.medinformatica.com/TERAPEUTICA-STAR/FarmacologiaAutacoidea.pdf>
6. Wikipedia. Ciclooxygenasa [Internet]. 02/03/2020. [citado 14/06/2020]; Disponible en: <https://es.wikipedia.org/wiki/Ciclooxygenasa>
7. Wikipedia. Isquemia. [Internet]. 07/05/2020. [citado 14/06/2020]; Disponible en: <https://es.wikipedia.org/wiki/Isquemia>
8. Medlineplus. Nefritis intersticial. [Internet]. 02/06/2020. [citado 14/06/2020]; Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000464.htm>
9. Wikipedia. Trombocitopenia. [Internet]. 08/05/2020. [citado 14/06/2020]; Disponible en: <https://es.wikipedia.org/wiki/Trombocitopenia>
10. MSP; Ministerio de Salud Pública. Sistema Nacional de Farmacovigilancia. [citado 23/05/2020]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/sistema-nacional-de-farmacovigilancia/>
11. Fabbiani S, Garafoni F, Catenaccio V, Speranza N. Eficacia y seguridad de los AINE tópicos. Rev. urug. med. interna [Internet]. 2019 [citado 23/05/2020]: 8(3); 1-7. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rumi/v4n3/2393-6797-rumi-4->

03-8.pdf

12. Eirea C. AINE: algo estamos haciendo BIEN". El blog de la Guía Terapéutica [Internet]. 2018 [citado 23/05/2020]. Disponible en: <https://guiaterapeutica.wordpress.com/2018/06/15/aine-algo-estamos-haciendo-bien/>
13. Ríos R, Olivia L. Descripción y cuantificación de riesgos atribuidos a analgésicos antiinflamatorios no esteroides no selectivos consumidos por la población. *Med Int Méx.* 2018 mar;34(2):173-187. [Internet].2018. [citado 23/05/2020]. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/mim/v34n2/0186-4866-mim-34-02-173.pdf>
14. Aranguren I, Elizondo R, Azparren A. Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra. bitn [Internet].2016 [citado 23/05/2020]; 24(2): 1-13. Disponible en: https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/CFA8CDF9-77DA-47BD-8B0B-7C961EFF550B/358992/Bit_v24n2.pdf
15. Papale R, Schiaffino, S. Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia edición Latinoamérica. Ediciones Farmacológicas, Buenos Aires [Internet]. 2018 [citado 23/05/2020]; 2 (1): 1-790. Disponible en: https://isoponline.org/wp-content/uploads/2018/10/FVG_II_digital_con-Hipervinculos.pdf
16. Oscanoa T, Lizaraso, F. Antiinflamatorios no esteroides: seguridad gastrointestinal, cardiovascular y renal. *Revista de Gastroenterología del Perú* [Internet].2015 [citado 05/06/2020]; 35(1): 1-9. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292015000100007
17. Jiménez L. La Política Nacional de Medicamento en el contexto de América Latina. *Revista Cubana de Salud Pública* [Internet].2018 [citado 05/06/2020]; 44(2): 398 – 421. Disponible en: <https://scielosp.org/pdf/rcsp/2018.v44n2/398-421/es>
18. González R, Freitas M, Rivera L, Ulloa K, Bonilla J, Rodríguez, M. Automedicación en estudiantes de medicina en una Universidad privada de Panamá. *FELSOCEM* [Internet].2019 [citado 06/06/2020]; 24(1): 1-6. Disponible en:

<http://www.cimel.felsocem.net/index.php/CIMEL/article/download/1162/474/>

19. Homedes N, Ugalde A, Boletín electrónico para fomentar el acceso y el uso adecuado de medicamentos. Boletín de fármacos: farmacovigilancia [Internet].2019 [citado 06/06/2020]; 22(1): 1-37. Disponible en: <http://www.saludyfarmacos.org/wp-content/files/feb201901.pdf>
20. Tarrago S, Hernandez R. Gil V, La Farmacovigilancia en Cuba y la Infra notificación de reacciones adversas a los medicamentos. Horizonte Sanitario [Internet].2019 [citado 06/06/2020]; 18(1): 1-9. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/hs/v18n1/2007-7459-hs-18-01-7.pdf>
21. Sarraquigne MP, Mariño AI, Saranz R, Colella M, et al. Alergia e intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos en pediatría. Arch Argent Pediatr [Internet].2020 [citado 09/06/2020]; 118(1): 1-11. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Claudio_Parisi/publication/338403952_Alergia_e_intolerancia_a_antiinflamatorios_no_esteroideos_en_pediatria/links/5e131ca44585159aa4b49586/Alergia-e-intolerancia-a-antiinflamatorios-no-esteroideos-en-pediatria.pdf
22. Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos. 2019. Decima Revisión. [Internet]. [citado 09/06/2020]. Disponible en: http://www.conasa.gob.ec/biblioteca/Xcnmb/Cuadro_Nacional_de_Medicamentos_Basicos.pdf
23. CIMA. Paracetamol. [Internet]. Junio del 2019 [citado 11/06/2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68318/FT_68318.html
24. CIMA. Ibuprofeno. [Internet]. Diciembre del 2019 [citado 11/06/2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/67278/FichaTecnica_67278.html
25. CIMA. Ketorolaco. [Internet]. Septiembre del 2019 [citado 11/06/2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/70105/FichaTecnica_70105.html.pdf
26. CIMA. Diclofenaco Sódico. [Internet]. Octubre del 2019 [citado 11/06/2020].

Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/57589/57589_ft.pdf

27. Alfaro B, Paucar A. Perfil del consumidor de antiinflamatorios no esteroideos(AINES) en los pobladores mayores de 18 años de la urbanización Musa- la Molina, marzo- mayo, 2019 [tesis de grado]. Lima: Universidad María Auxiliadora; 2019. [citado 09/06/2020]. Disponible en: <http://191.98.185.106/bitstream/handle/UMA/216/57-2019%20%28FINAL%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
28. Guerrero P. Prevalencia de la Automedicación de aines relacionada con el nivel de instrucción en sujetos de 18 a a70 años que acuden a las cadenas más que farmacias al sur de Quito abril-mayo 2016. [tesis de maestría]. Ambato: Universidad Regional Autónoma de los Andes; 2017. [citado 09/06/2020]. Disponible en: <http://dspace.uniandes.edu.ec/bitstream/123456789/7444/1/PIUAMFCH031-2017.pdf>
29. Castro VR. Prevalencia y valoración del uso de los AINES en el Asentamiento Humano Las Dalias-Piura, Enero –junio 2018. [tesis de Químico Farmacéutico]. Piura: Universidad San Pedro; 2018. [citado 10/06/2020]. Disponible en: http://repositorio.usanpedro.edu.pe/bitstream/handle/USANPEDRO/6004/Tesis_57691.pdf?sequence=1&isAllowed=y
30. Malgor, V. (s.f). Analgésicos, Antipiréticos y Antiinflamatorio No Esteroideos(AINES). [Internet]. [citado 10/06/2020]. Disponible en: https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/0000cap7_aines.pdf
31. Khan Sh, Andrews K, Chin-Dustig J. Inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) y riesgo cardiovascular: ¿son los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos realmente antiinflamatorios? Int. J. Mol. Sci [Internet].2019 [citado 11/06/2020]; 20(17): 1-18. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms20174262>
32. Gómez J, Soler G, Doménech, Verdú C, Álvarez A. Antiinflamatorios no esteroideos. En: Castellano J, Román J, Rosas J. Enfermedades Reumáticas; 2008.

- Capítulo 26: 469-476. [Internet]. 2015 [citado 11/06/2020]. Disponible en: <https://svreumatologia.com/wp-content/uploads/2015/06/Actualizacion-Enfermedades-Reumaticas-Actualizacion-SVR-I-Edicion.pdf>
- 33.** Papele R, Schiaffino, García M. Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. En: Dadurga M. Edición Latinoamericana. Buenos Aires. 1a ed: Ediciones Farmacológicas; 2018. p. 181-184. [Internet]. [citado 11/06/2020]. Disponible en: https://isoponline.org/wp-content/uploads/2018/10/FVG_II_digital_con-Hipervinculos.pdf
- 34.** Maza J, Aguilar L, Mendoza JL. Farmacovigilancia: un paso importancia en la seguridad del paciente. Medigraphic. [Internet].2018 [citado 13/06/2020]; vol.72(1): 1-7. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sanmil/sm-2018/sm181h.pdf>
- 35.** Morales M. Actualización en aspectos relacionados a Farmacovigilancia dirigido a Médicos Residentes de Primer Ingreso y Personal de Enfermería graduado, Jefes de Unidad de Servicios Clínicos del Hospital Roosevelt. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala; 2019. [Internet]. Disponible en: http://www.biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_4160.pdf
- 36.** Chingaté J, Riaño A. Reacciones Adversas a Medicamentos(RAM) y Problemas Relacionado con Medicamentos(PRM) por carbamapenems reportados el programa distrital de farmacovigilancia en la ciudad de Bogotá D.C durante el periodo 2012-2017. [tesis de grado de Químico Farmacéutico]. Bogotá: Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales (U.D.C.A); 2018. [Internet]. Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/bitstream/11158/1105/1/TRABAJO%20DE%20GRADO%20CORRECCIONES%20FINALES%202018%20PDF.pdf>
- 37.** Tutaya L. Reacciones Adversas a Medicamentos. Revista Salud y Medicina. [Internet].2019 [citado 13/06/2020]; Editorial 69 (06): 12 - 13. Disponible en: <http://www.smprovida.com/descargas/revistas/revista70.pdf>
- 38.** Salas K, Carranza C. Reacciones Adversas a los Antimicrobianos, en neonatos

- hospitalizados en el Hospital Regional Docente de Trujillo Enero – junio 2018. [tesis de grado de Obstetriz]. Perú: 2019. [Internet]. Disponible en: http://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/upaorep/4612/1/RE_OBST_KARINA.SALAS_CECILIA.CARRANZA_REACCIONES.ADVERSAS.ANTIMICROBIANOS_DATOS.pdf
39. VIGIACCESS. Paracetamol, Diclofenaco Sódico, Ibuprofeno, Ketorolaco [Internet]. 2020. [citado 01/07/2020]; Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>
 40. Aldunate, M. Uso del Paracetamol en Chile: Reacciones Adversas y su Regulación. Boletín de Farmacovigilancia [Internet]. 2018 [citado 01/07/2020]; 12:1-5. Disponible en: <http://www.ispch.cl/newsfarmacovigilancia/12/images/parte06.pdf>
 41. Rivas- Salazar RJ, Baltazar- Torres JA, Centurión-Mora SG. Insuficiencia hepática fulminante por paracetamol. Med Int Mex. 2019 septiembre-octubre;35(5):789-794. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2019/mim195o.pdf>
 42. Periz. D, Blanco. M, Arroyo. Ma. El Caso Clínico. Scielo. [Internet].2018 [citado 01/07/2020]; 21(2): 1-7. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2254-28842018000200009
 43. Calvo. C, López. A, Ruiz. C. Pancreatitis por Medicamento. Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de Madrid. [Internet].2019 [citado 01/07/2020]; 26(1): 1-8. Disponible en: <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM020273.pdf>
 44. La Madrid, K. Niño, R. Ruesta, R. Hurtado, M. Salazar, MG. León, I. Céspedes, Y. Cisneros, N. “Prevalencia, RAMS y factores asociados al uso de AINES sin prescripción médica en una zona urbano –marginal de la ciudad de Piura, Perú 2018”. Revista Peruana de Reumatología. [Internet].2018 [citado 08/07/2020]; 25(1): 35. Disponible en: <http://ojs.socreuma.org.pe/index.php/rpr/article/view/74/68>

45. Rajanayagam, J. Bishop, JR ,Lewindon, PJ. Helen M. Evans. Insuficiencia hepática aguda asociada con paracetamol en niños de Australia y nueva Zelanda: alta tasa de errores de medicación. *Revista Arch Dis Child*. [Internet].2015 [citado 18/09/2020]; 100(1): 77-80. Disponible en: [10.1136 / archdischild-2013-304902](https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304902)
46. Tittarelli, R. Pellegrini, M. Scarpellini, MG, Marinelli, E. Bruti, V. Di Luca, NM. Busardo, FP. Zaami, S. Hepatotoxicidad del paracetamol y muertes relacionados. *Revista Científica del Departamento de Ciencias Anatómica. Histología, Forense y ortopédica, Universidad Sapienza de Roma, Roma, Italia*. [Internet].2017 [citado 18/09/2020]; 21(suplemento 1): 95-101. Disponible en: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/95-101-Hepatotoxicity-of-paracetamol-and-related-fatalities.pdf>
47. Rueda, J. Cruces, C. Pérez, R. Villa, L. Guerrero, L. Exantema fijo medicamentoso por paracetamol. Caso clínico conrevisión bibliográfica. *Revista científica Gerokomos*. [Internet].2017 [citado 18/09/2020]; 28(3): 1-4. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2017000300158
48. Martin B, Jimenez-Hernández M, Prado V, Nogué S. Lesión renal aguda en la intoxicación por paracetamol. *Revista Med Clin (Barc)* [Internet].2016 [citado 18/09/2020]; 146: 233 - 4. Disponible en: <http://www.sietes.org/buscar/cita/100137>
49. Alcántara, A. Sánchez, C. Antiinflamatorios no esteroideos y riesgo de insuficiencia cardíacas: nuevas aportaciones. *Revista de la Sociedad Española del Dolor* [Internet].2018 [citado 08/07/2020]; 25(5): 1-5. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462018000500010
50. Lagos, D. Morales, M. Sánchez, S. Nieto, C. Lanza, E. Donaire, JC. García, L. Andrade, L. Reacciones sistémicas causadas por la toxicidad del diclofenaco. *Revista científica de la Escuela Universidad de la Ciencias de la Salud*. [Internet].2018 [citado 08/07/2020]; 5(1): 41-49. Disponible en: <https://doi.org/10.5377/rceucs.v5i1.7209>

- 51.** Schmidt, M. Toft Sorensen, H. Pedersen, L. Uso de diclofenaco y riesgo cardiovascular: serie de estudios de cohorte e a nivel nacional. Revista científica del Departamento del Hospital Regional West Jutland, Herning. Dinamarca.[Internet].2018 [citado 18/09/2020]; 362: k3426. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k3426>
- 52.** Antipolis, S. Analgésicos 'inofensivos' asociados con un mayor riesgo de paro cardiaco. Revista científica Sociedad Europea de Cardiología. [Internet].2017 [citado 18/09/2020]; Disponible en: <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/harmless-painkillers-associated-with-increased-risk-of-cardiac-arrest>
- 53.** Bazilchuk, N. El analgésico común puede aumentar sustancialmente el riesgo de enfermedad cardiaca. Revista científica Sociedad Europea de Cardiología. [Internet].2018 [citado 18/09/2020]; Disponible en: <https://sciencenorway.no/forskningno-medicine-norway/common-painkiller-may-substantially-increase-the-risk-of-heart-disease/1459178>
- 54.** Cardoso, P. Plager, R. Ibuprofeno: Riesgo de complicaciones graves. Rev. Hosp. Niños (B. Aires) [Internet].2019 [citado 08/07/2020]; 61(273): 122-123. Disponible en: http://revistapediatria.com.ar/wp-content/uploads/2019/07/273-12_Not-Farmacolo%CC%81gico.pdf
- 55.** Paredes, P. Robalino, M. Acosta, E. Bravo, A. Naranjo, G. Síndrome de Stevens-Johnson en edad pediátrica. Revista científica INSPILIP [Internet].2018 [citado 08/07/2020]; 2(1): 1-16. Disponible en: https://www.inspilip.gob.ec/wp-content/uploads/2019/04/S%C3%ADndrome_de_Stevens_2.pdf
- 56.** Rojas-Caraballo, N. Machado-Mora, Y. Julissa Lagos-Ordoñez, K. Bordelouis-Abdo, J. Mozo- Bigñotte, A. Reacciones cutánea adversas medicamentosas en el hospital general docente “Dr. Agostinho Neto “Guantánamo 2018-2019. Rev. Inf Cient [Internet].2020 [citado 08/07/2020]; 99(2): 1-8. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/2811/4259>

57. Brix, L. Los analgésicos comunes pueden causar coágulo de sangre. Revista Científica ScienceNordic. [Internet].2015 [citado 18/09/2020]. Disponible en: <https://sciencenordic.com/denmark-diseases-medicine/common-painkillers-can-cause-blood-clots/1374710>
58. Martínez, P. Hernández, A. Lozada, G. García, Y. Villavicencio, M. Isquemia miocárdica alérgica secundaria a ibuprofeno, síndrome de koubis. Reporte de un caso. Rev. Mex. Cardiol. [Internet].2018 [citado 18/09/2020]; 29(1): 1-4. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0188-21982018000100037&lang=es
59. La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria(ARCSA). Estadísticas del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) Enero a junio 2019. [Internet].2019 [citado 09/07/2020]. Disponible en: <https://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2019/08/ESTAD%C3%8DSTICAS-DEL-CENTRO-NACIONAL-DE-F%C3%81RMACOVIGILANCIA-CNFV-1-SEMESTRE-2019-BOLETIN2.pdf>
60. Mata, J. Diagnóstico de conocimiento, actitudes y habilidades y evaluación de un programa piloto de capacitaciones en farmacovigilancia a profesionales de salud en el H.G.O. no. 221 Dr. Emilio Chuayffet Chuayffet del Instituto Mexicano del Seguro Social. [Tesis de Grado]. Toluca, México. Universidad Autónoma del Estado de México. 2018. [citado 09/07/2020].Disponible en: <http://ri.uaemex.mx/bitstream/handle/20.500.11799/68720/Tesis%20Farmacovigilancia%20Q.F.B.%20JESUS%20MATA%20MALDONADO%20ENERO%202018%20MCyTF.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
61. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Prospecto: información para el usuario. [Online].; 2021 [cited 2021 Enero 8. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/57846/57846_p.pdf.
62. Ayuso M. "El paracetamol puede ser en realidad un medicamento muy peligroso".

- [Online].; 2015 [cited 2021 Enero 8. Available from: https://www.elconfidencial.com/alma-corazon-vida/2015-05-27/el-paracetamol-puede-ser-en-realidad-un-medicamento-muy-peligroso_854527/#:~:text=Como%20explica%20el%20doctor%20John,como%20los%20antiinflamatorios%20no%20esteroideos%20E2%80%9D.
- 63.** Ratan N. Alergia del ibuprofen: Síntomas, diagnosis y tratamiento. [Online].; 2019 [cited 2021 Enero 8. Available from: [https://www.news-medical.net/health/Ibuprofen-Allergy-Symptoms-Diagnosis-Treatment-\(Spanish\).aspx#:~:text=Aunque%20el%20ibuprofen%20es%20una,la%20vida%20tales%20como%20anafilasis](https://www.news-medical.net/health/Ibuprofen-Allergy-Symptoms-Diagnosis-Treatment-(Spanish).aspx#:~:text=Aunque%20el%20ibuprofen%20es%20una,la%20vida%20tales%20como%20anafilasis).
 - 64.** Revista Cubana de Farmacia. Paracetamol solución oral (acetaminofén). Revista Cubana de Farmacia. 2015 Julio; 49(3).
 - 65.** Salú P, Guerrero C, Antuña A. Pesquisa de pacientes automedicados con AINEs en el servicio de Clínica Médica del Hospital Municipal de Cosquín, Provincia de Córdoba (Argentina). El Farmaceutico. 2016 Noviembre.
 - 66.** Asociación catalana de enfermos de hepatitis. Posible toxicidad hepática inducida por ibuprofeno. [Online].; 2020 [cited 2021 Enero 8. Available from: <https://asscat-hepatitis.org/posible-toxicidad-hepatica-inducida-por-ibuprofeno/#:~:text=La%20toxicidad%20hep%C3%A1tica%20asociada%20al,%C3%ADgado%20o%20fallecimiento%20est%C3%A1n%20disponibles>.
 - 67.** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica ketorolaco trometamol normon 30 mg/ml solución inyectable efg. [Online].; 2021 [cited 2021 Enero 8. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/70102/FichaTecnica_70102.html.
 - 68.** MedlinePlus. Ketorolaco. [Online].; 2020 [cited 2021 Enero 8. Available from: [https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a693001-es.html#:~:text=El%20ketorolaco%20se%20usa%20para,cr%C3%B3nico%20\(a%20largo%20plazo\)](https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a693001-es.html#:~:text=El%20ketorolaco%20se%20usa%20para,cr%C3%B3nico%20(a%20largo%20plazo)).

69. Arthritis Foundation. Medicamentos de venta libre o sin receta. [Online].; 2021 [cited 2021 Enero 8. Available from: <http://espanol.arthritis.org/espanol/tratamientos/medicamentos/medicamentos-por-enfermedad/medicamentos-aine/>.
70. Aranguren I, Elizondo G, Azparren A. Consideraciones de seguridad de los AINE. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra. 2018; 24(2).
71. Infobae. ¿Por qué ya no se puede comprar paracetamol sin receta en España? [Online].; 2019 [cited 2021 Enero 8. Available from: <https://www.infobae.com/america/mundo/2019/08/22/por-que-ya-no-puedo-comprar-paracetamol-sin-receta-en-espana/>.
72. iSanidad. Un amplio estudio en países de Europa, asocia el consumo de antiinflamatorios como el ibuprofeno con fallos cardíacos. [Online].; 2016 [cited 2021 Enero 8. Available from: <http://isanidad.com/74640/un-amplio-estudio-en-paises-de-europa-asocia-el-consumo-de-antiinflamatorios-como-el-ibuprofeno-con-fallos-cardiacos/>.
73. Fisterra. Ketorolaco. [Online].; 2016 [cited 2021 Enero 8. Available from: [https://www.fisterra.com/herramientas/medicamentos/ketorolaco/#:~:text=Aunque%20es%20un%20AINE%20muy,7%2F02%2F07\)](https://www.fisterra.com/herramientas/medicamentos/ketorolaco/#:~:text=Aunque%20es%20un%20AINE%20muy,7%2F02%2F07).).
74. De La Torre P. Paracetamol: Los peligros de la automedicación y sobredosis. [Online].; 2016 [cited 2021 Enero 8. Available from: <https://www.infogate.cl/2016/06/20/paracetamol-los-peligros-de-la-automedicacion-y-sobredosis/>.
75. Infobae. Ibuprofeno versus Paracetamol: tras la alerta sobre los riesgos del primero, cuáles son los parecidos y las diferencias entre ambos analgésicos. [Online].; 2019 [cited 2021 Enero 8. Available from: <https://www.infobae.com/salud/2019/04/20/ibuprofeno-versus-paracetamol-tras-la-alerta-sobre-los-riesgos-del-primero-cuales-son-los-parecidos-y-las-diferencias-entre-ambos-analgescos/>.