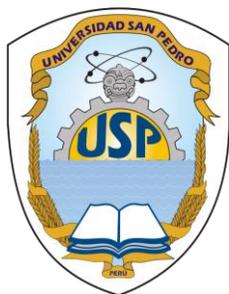


UNIVERSIDAD SAN PEDRO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



**Determinación de las RAMs más frecuentes del Paracetamol en pacientes
atendidos en el Centro de Salud El Obrero– Sullana durante el periodo del
Niño Costero, febrero a julio del año 2017**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICO FARMACÉUTICO

AUTORA:

Castillo Siancas, Sandra Janeth

ASESOR:

Q.F. Ortiz Coloma, Felipe

Sullana – Perú

2018

“Determinación de las RAMs más frecuentes del paracetamol en pacientes atendidos en el Centro de Salud El Obrero - Sullana durante el periodo del Niño Costero, febrero a julio del año 2017”

Autora:

CASTILLO SIANCAS, SANDRA JANETH

TESIS

Presidente

Secretario

Vocal

Sullana-Perú

2018

AGRADECIMIENTO

A la Universidad Particular “San Pedro” en especial a la Escuela de Farmacia y Bioquímica por los conocimientos impartidos durante mi época estudiantil.

Al Q.F. Felipe Ortiz Coloma, por brindarme su apoyo para lograr los objetivos trazados en este proyecto.

A mi asesor, Q.F. Walter Gonzales Ruiz, por la dedicación y apoyo que ha brindado a este trabajo, por el respeto a mis sugerencias e ideas y por la dirección y el rigor que ha facilitado a las mismas. Gracias por la confianza ofrecida desde que llegué a la escuela de Farmacia y Bioquímica.

A los docentes de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, por sus enseñanzas, paciencia y sabios consejos.

DEDICATORIA

A Dios, por brindarme fortaleza y perseverancia para lograr mis objetivos día a día, siendo su voluntad el camino que me permitió seguir.

A mis Padres, por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor, su comprensión y apoyo incondicional que me brindan cada día para seguir luchando y cumplir mis metas.

A mis hermanos, siendo ellos mi impulso para continuar día a día y por acompañarme en todos los momentos de mi vida.

A mis familiares y a todos aquellos que participaron directa o indirectamente en la elaboración de esta tesis.

PALABRAS CLAVES.

RAMs

Paracetamol

Niño Costero

TEMA	RAMS MÁS FRECUENTES DEL PARACETAMOL
ESPECIALIDAD	FARMACIA Y BIOQUÍMICA

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: FARMACOLOGÍA Y FARMACIA

RESUMEN

El presente estudio busca determinar las RAMs más frecuentes del Paracetamol durante su administración en pacientes atendidos durante el fenómeno del niño costero ocurrido durante los meses de febrero a julio del año 2017, mediante un estudio descriptivo, transversal y prospectivo.

Los resultados muestran que el 24% de la población estudiada manifestaron una RAMs de la cual el 16.3% de pacientes manifestaron dolor abdominal, el 7.0% de pacientes manifestaron gastritis según diagnóstico médico y 0.8% manifestaron algún tipo de alergia.

Esto en razón de que dicho fenómeno lluvioso conlleva al desarrollo acelerado del mosquito transmisor de la enfermedad del Dengue, para lo cual el medicamento Paracetamol es el de elección para tratar los síntomas de dicha enfermedad. Es además conocido que por pertenecer al grupo de los AINES presenta situaciones especiales, siendo la hepatotoxicidad una de las razones que lleva a determinar en este estudio la certificación de las RAMs más frecuentes ocurridas con su administración.

ABSTRACT

The present study seeks to determine the most frequent ADRs of Paracetamol during its administration in patients attended during the phenomenon of the coastal child that occurred during the months of February to July of the year 2017, through a descriptive, transversal and prospective study.

The results show that 24% of the studied population showed ADR of which 16.3% of patients manifested abdominal pain, 7.0% of patients manifested gastritis according to medical diagnosis and 0.8% manifested some type of allergy.

This is due to the fact that said rainy phenomenon leads to the accelerated development of the mosquito transmitter of Dengue disease, for which the drug Paracetamol is the one of choice to treat the symptoms of said disease. It is also known that belonging to the group of NSAIDs presents special situations, being hepatotoxicity one of the reasons that leads to determine in this study the certification of the most frequent ADRs occurring with its administration.

Contenido

I. INTRODUCCIÓN	1
1.1 ANTECEDENTES	2
1.1.1 ANTECEDENTES INTERNACIONALES	2
1.1.2 ANTECEDENTES NACIONALES	3
1.2 JUSTIFICACION DE LA INVESTIGACIÓN	3
1.3 PROBLEMA DE LA INVESTIGACION.....	4
1.3.1 Problema General.....	4
1.3.2 Problemas Específicos.....	4
1.4 MARCO REFERENCIAL	5
1.4.1 Bases Teóricas.....	5
1.4.2 Clasificación de las RAMs.....	5
1.4.3 Las Previsibles o Tipo A	5
1.4.4 Las Imprevisibles o Tipo B	7
1.4.5 Aspectos Epidemiológicos	8
1.4.6 Farmacocinética de los AINEs.....	15
1.4.7 PARACETAMOL.....	20
1.5 HIPÓTESIS	23
1.5.1 Hipótesis General	23
1.6 OBJETIVOS.....	23

1.6.1	Objetivo general	23
1.6.2	Objetivos específicos.....	23
II.	METODOLOGÍA	25
2.1	Tipo y Diseño de Investigación	25
2.2	Población y muestra.....	25
2.2.1	Población.....	25
2.2.2	Muestra.....	25
III.	RESULTADOS	27
IV.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	38
V.	CONCLUSIONES	41
VI.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	42

I. INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) representan una parte importante de las patologías iatrogénicas, responsables de una morbimortalidad y un coste muy elevados. Según la Organización mundial de la salud (OMS), RAM es “cualquier efecto nocivo, no deseado, no intencional de una droga, que aparece a dosis utilizadas en humanos con fines profilácticos, diagnósticos o terapéuticos”. (Calva, 2016).

Las manifestaciones clínicas de las RAM son variadas, pudiendo ir desde ligeras lesiones de urticaria hasta el shock anafiláctico, a veces mortal. Dentro de éstas, las reacciones adversas (RA) a analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) representan un problema de salud considerable. Los AINEs son un grupo de medicamentos que producen reacciones adversas de forma importante, la mayoría de las estadísticas los ubican en el segundo lugar en frecuencia después de los antibióticos betalactámicos.

Los mecanismos por los que se producen estas reacciones adversas son variados, incluyen mecanismos inmunológicos, según la clasificación de Gell y Combs, y mecanismos no inmunológicos, debido sobre todo a la acción farmacológica del medicamento. Para diagnosticar este tipo de reacciones, las herramientas clínicas y de laboratorio son todavía insuficientes y muchas de ellas no han sido validadas. (Arias, Hormaza, Carrion, & Huamantica, 2015).

El principal mecanismo de acción antiinflamatoria de estos medicamentos radica en el bloqueo de la síntesis de prostaglandina por inhibición de la enzima ciclo-oxigenasa (COX), la cual presenta dos isoformas. La COX-1, expresada constitutivamente, interviene en mecanismos fundamentales de homeóstasis, mientras que la COX-2 es la forma inducible, y tiene un rol como mediador en la inflamación. Los efectos terapéuticos de los AINEs están principalmente relacionados con su habilidad de inhibir la COX-2, mientras que los efectos adversos más frecuentes podrían estar causados por la inhibición de COX-1.

Los AINEs son medicamentos muy utilizados debido a su múltiple acción, antipirética, analgésica y antiinflamatoria. Se estima que más de 30 millones de individuos utilizan los AINEs cada día en todo el mundo. Uno de los grupos farmacológicos más vendidos y utilizados por la

población en el mundo occidental es el de los analgésicos y los antiinflamatorios no esteroideos. El aumento de su consumo se pudiera probablemente explicar por el crecimiento de la esperanza de vida, la alta incidencia de las patologías crónicas asociadas con dolor y el uso profiláctico que actualmente se le está dando a los AINEs, en patologías degenerativas como en el alzhéimer y en algunos tipos de cáncer. (Duarte, 2010).

El Paracetamol es uno de los que pertenece a este grupo farmacológico, y su uso es de primera elección en el Dengue, enfermedad que en nuestra zona norte tuvo una alta incidencia, principalmente en el último verano 2017 en donde se agudizo con el efecto del Niño Costero, y donde los centros de salud de todos los niveles se vieron impotentes en muchos casos para la atención de los pacientes afectados por este mal. Por consecuencia el uso del Paracetamol en todas sus formas farmacéuticas tuvo un consumo elevado producto de su alta demanda del mismo.

Dada la magnitud y prospectiva de este problema de salud, para estudiarlo hemos tomado como referencia el Centro de Salud de El Obrero - Sullana durante los meses del fenómeno del Niño Costero febrero – julio 2017. El propósito del estudio es de manera más específica, determinar el tipo de reacciones adversas (inmunológicas y no inmunológicas) al Paracetamol, presentadas por pacientes de todas las edades, que consultaron en ese período.

1.1 ANTECEDENTES

Luego de escudriñar investigaciones realizadas en años anteriores, en las bibliotecas especializadas y la Web, en relación a la presente investigación, se encontró investigaciones que tienen relevancia con el presente estudio, y estas son:

1.1.1 ANTECEDENTES INTERNACIONALES

En una publicación del 21 de febrero del 2014 con el tema "El peligro del paracetamol e ibuprofeno en los niños. Ocho remedios caseros para la fiebre" llevada a cabo conjuntamente por los departamentos de farmacología de las universidades de Arkansas y Kentucky, ha arrojado conclusiones aún peores. No solamente carecen de eficacia, sino que “agravan la fiebre y empeoran la gripe”, incluso en solución para niños. En el estudio publicado en la revista de la American

Academy of Pediatrics también se documenta una encuesta con resultados poco esperanzadores: La mitad de los padres objeto de estudio suministraban dosis demasiado elevadas de estos analgésicos, que se pueden adquirir sin receta médica y a los que se acude, aunque el niño sólo tenga unas pocas décimas de fiebre. En este caso se multiplica el riesgo de sufrir patologías cardíacas o asma, mientras que puede provocar daños al hígado y a los riñones. (Morales, 2014).

1.1.2 ANTECEDENTES NACIONALES

En Perú en el diario la República el 26 de enero de 2014 con el tema “El peligro del Paracetamol: Su consumo excesivo puede causar daños hepáticos” se menciona que la costumbre de automedicarse y la posibilidad de adquirir medicamentos como paracetamol sin receta puede generar graves daños en la salud del paciente. Ingerir dosis excesivas de este fármaco, también conocido como acetaminofén, puede ocasionar desde lesiones o trasplantes hepáticos hasta la muerte en dosis elevadas puede causar daños severos, alérgicos, dolor abdominal. (La Republica, 2014).

1.2 JUSTIFICACION DE LA INVESTIGACIÓN

Los AINEs se encuentran entre las causas más frecuentes de reacciones adversas medicamentosas. Según un estudio realizado por la FDA (Federal Drugs Administration), en el año 1984, estos fármacos causaron el 21% del total de reacciones adversas medicamentosas registradas en Estados Unidos. En otro trabajo más reciente realizado en España, el 35% de las reacciones adversas medicamentosas que acuden a consulta son secundarias al uso de los AINEs. En general, las RAMs producidas por este grupo de fármacos van en aumento. (Briceño, 2018).

Factores relacionados a la farmacología de los AINEs, ciertas características del huésped y factores relacionados con los hábitos de consumo se asocian y podrían explicar este problema de salud, que algunos expertos en la materia coinciden actualmente en denominar como problema de salud pública.

La importancia de esta investigación radica en conocer las RAMs más frecuentes del uso del Paracetamol en los pacientes atendidos en el CS El Obrero – Sullana durante los meses del fenómeno del Niño Costero, febrero – julio 2017.

1.3 PROBLEMA DE LA INVESTIGACION

1.3.1 Problema General

¿Cuáles son las RAMs más frecuentes del Paracetamol en pacientes atendidos en el CS El Obrero - Sullana durante los meses del fenómeno del Niño Costero, febrero – julio 2017?

1.3.2 Problemas Específicos

¿Cuáles son las RAMs más frecuentes del Paracetamol en pacientes atendidos en el CS El Obrero –Sullana, según el sexo durante los meses del fenómeno del Niño Costero, febrero – julio 2017?

¿Cuáles son las RAMs más frecuentes del Paracetamol en pacientes atendidos en el CS El Obrero – Sullana, según edad durante el periodo del niño costero, febrero -julio 2017?

¿Cuáles son las RAMs más frecuentes del Paracetamol en pacientes atendidos en el CS El Obrero – Sullana, según tiempo de administración durante el periodo del niño costero, febrero - julio 2017?

1.4 MARCO REFERENCIAL

1.4.1 Bases Teóricas

1.4.1.1 *Reacciones Adversas a Medicamentos (RAMs)*

1.4.1.2 *Definición*

Reacción adversa a medicamento es cualquier efecto perjudicial o indeseado, que ocurre tras la administración de la dosis de un fármaco normalmente utilizado en un hombre para profilaxis, diagnóstico y/o tratamiento de enfermedades, incluyendo los efectos no terapéuticos con excepción de abuso de los mismos, sobredosis accidental o intencional y fracaso terapéutico. (Duarte, 2010)

1.4.2 Clasificación de las RAMs

Por su utilidad clínica y epidemiológica, una de las clasificaciones más aceptadas actualmente es la propuesta por Rawlins y Thompson. Según estos autores, las reacciones adversas producidas por medicamentos podrían subdividirse en dos grandes grupos: Las que son por efectos farmacológicos normales, pero aumentados (tipo A, previsibles) y las que son por efecto farmacológico totalmente anormal e inesperado (tipo B, imprevisibles). (Peña, 2014).

1.4.3 Las Previsibles o Tipo A

Son las más frecuentes, 70-80%, dosis dependientes, pueden ser consecuencia de efectos farmacológicos directos e indirectos y afectan a individuos “normales”. Dentro de este grupo de reacciones se incluyen:

- ✓ **Sobredosis o Toxicidad:** Se asocia con la acción terapéutica primaria en el blanco primario de acción. Por ejemplo, la hipotensión por antihipertensivos o hemorragia por el uso de anticoagulantes.

- ✓ **Sobredosis Relativa:** Cuando un fármaco es administrado a dosis habituales, pero a pesar de ello sus concentraciones son superiores a las habituales (obviamente por causas farmacocinéticas), se habla de sobredosis relativa. Un ejemplo sería la mayor incidencia de sordera producida en pacientes con insuficiencia renal tratados con antibióticos aminoglucósidos en comparación con pacientes con una función renal normal.

- ✓ **Efecto Colateral:** Se relaciona con la acción terapéutica primaria en un sitio diferente del blanco primario de acción; por ejemplo: Somnolencia por antihistamínicos o sangrado digestivo por el uso de aspirina.

- ✓ **Efectos Secundarios:** Se relacionan con una acción farmacológica diferente de la acción terapéutica primaria de la droga; por ejemplo: Candidiasis por esteroides inhalados o sequedad de la boca producida por antidepresivos tricíclicos.

- ✓ **Interacción entre Drogas:** Se hace referencia a la modificación del efecto de una droga por otra administrada antes, durante o después de la primera. Estas modificaciones pueden ser farmacocinéticas, farmacodinámicas o farmacéuticas (interacción física y/o química de las drogas al estar presente el mismo preparado). Aparte de las interacciones droga-droga, también ocurren interacciones droga-enfermedad o droga-alimento. Un ejemplo de estas RAMs es el de la inducción enzimática causada por drogas como el fenobarbital: toda droga con metabolismo hepático importante y que se administre de manera concomitante tendría potencialmente una menor vida media y, por ende, efecto farmacológico. No todas las interacciones son indeseables; de hecho, muchas resultan terapéuticamente útiles. Un ejemplo de interacción entre drogas sería la teofilina/macrólidos. (Duarte, 2010).

1.4.4 Las Imprevisibles o Tipo B

Las de tipo B son infrecuentes, no relacionadas con el efecto farmacológico, dosis independiente, a veces mortal y afecta a individuos predispuestos. Dentro de las reacciones tipo B se incluyen:

- ✓ **Intolerancia:** Presencia de un umbral particularmente bajo de reacción ante una droga, que puede tener base genética o representar el extremo de la distribución poblacional de efectos en una curva dosis-respuesta. Hay ausencia de manifestaciones de tipo inmunológico. Excluye también las reacciones asociadas a liberación no inmunológica de mediadores inmunes (Pseudoalergia). Reacciones similares a la sobredosis, pero con dosis menores.
- ✓ **Idiosincrasia:** Es una sensibilidad peculiar a un producto determinado, motivado por la singular estructura de algún sistema enzimático. Otros la describen como reacciones no características, inexplicables por la farmacología conocida de la droga. Estas RAMs suelen tener base genética, como déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa eritrocitaria, que favorece la anemia en pacientes que usan antioxidantes (el metabolismo alterado de la glucosa modifica los niveles de glutatión reducido en los eritrocitos, la apnea por succinilcolina en portadores de una colinesterasa plasmática atípica y la metahemoglobinemia por nitratos. Otro ejemplo es el desencadenamiento de una crisis en pacientes con porfiria que usan barbitúricos.
- ✓ **Anafilactoide o Pseudoalergia:** Imita una reacción alérgica pero no se produce un mecanismo inmunológico en la liberación de histamina desde los basófilos y mastocitos, con manifestaciones clínicas muy similares a las alérgicas. Por ejemplo, ciertos relajantes musculares usados en anestesia general inducen liberación no-inmunológica.
- ✓ **Hipersensibilidad (HS) Alérgica:** Para su producción es necesaria la sensibilización previa del individuo y la mediación de algún mecanismo inmunitario. Por lo tanto, es necesaria la noción de contacto previo. Se trata de reacciones de intensidad claramente

no relacionada con la dosis administrada, y en general se clasifican en cuatro grupos según los criterios de Gell y Combs:

- Tipo I: Reacciones alérgicas inmediatas o hipersensibilidad inmediata (HSI), mediadas por inmunoglobulina E (IgE)
- Tipo II: Reacciones alérgicas dependientes de complemento y células efectoras (citotóxicas)
- Tipo III: Reacciones tipo “enfermedad del suero”, mediadas por IgG
- Tipo IV: Alergia tardía mediadas por células o hipersensibilidad retardada (HSR).

Las reacciones de tipo B incluyen la hipersensibilidad de tipo medicamentosa, de acuerdo a la nueva nomenclatura señalada por la Academia Europea de Alergia e Inmunología clínica, donde se propone hablar de hipersensibilidad en todas las reacciones medicamentosas que semejan clínicamente una alergia. Una reacción adversa a medicamentos se considera alérgica cuando un mecanismo inmunológico se demuestra, mediado por anticuerpos y/o linfocitos T. Si se quiere destacar el papel de los anticuerpos IgE se denominará la reacción como IgE mediada (Inmediata). La reacción Retardada es cuando ésta es mediada por linfocitos T. Todas las demás reacciones deben considerarse como de hipersensibilidad no alérgica. (Duarte, 2010).

1.4.5 Aspectos Epidemiológicos

1.4.5.1 Factores de riesgo

La aparición de reacciones adversas a medicamentos suele estar relacionada con ciertas características o factores presentes, en el paciente, en el fármaco y en el tratamiento.

1.4.5.2 Factores asociados al paciente

Los factores asociados al paciente corresponden tal vez a la predisposición genética de éste.

- ✓ **El sexo:** Este es un factor asociado a la aparición de este tipo de reacciones, como lo señalan varios estudios, donde se muestra la predisposición femenina.

Por ejemplo, el equipo de Muñoz (2018), reportó respectivamente un 65-70% versus 30-35% para los hombres. Estas diferencias dependen de la edad del grupo considerado, del tipo de reacción (las cutáneas fueron más frecuentes en la mujer) y del medicamento implicado. El Trabajo realizado por Muñoz (2018), en un subgrupo de pacientes determinó que las mujeres hospitalizadas desarrollaban estadísticamente más alergias medicamentosas.

Estas diferencias pueden estar relacionadas posiblemente con el hecho de que en la mayoría de los estudios hay predominio de mujeres, la mayor frecuentación de la mujer a consultas médicas y, por lo tanto, mayor prescripción y exposición a fármacos. Así también, las hormonas femeninas podrían tener un rol en el proceso de inflamación de estas reacciones.

- ✓ **La edad:** La mayoría de los estudios realizados, tanto en población infantil como en los adultos, coincide en que las RAMs son menos frecuentes en la población infantil. Con respecto a las RAMs a los AINEs, varios estudios señalan que las reacciones de una posible HS a los analgésicos y AINEs son más frecuentes en adultos que en niños. En este sentido, se señala un estudio realizado en una población infantil, en 27.000 niños menores de dos años, tratados durante varios días con ibuprofeno o con paracetamol, donde ninguna reacción de tipo alérgico fue comunicada. En otro estudio, realizado también en población infantil, se muestra que los analgésicos, antipiréticos y los AINEs sólo representan un 10% de las reacciones sospechosas de alergia a esos medicamentos.

En general, la intolerancia a los AINEs es rara en edades tempranas de la vida, a pesar de su uso en este grupo etario para el alivio de la fiebre y el dolor. En el trabajo de Muñoz (2018), se publica que su frecuencia sigue un curso paralelo al incremento de la prevalencia de enfermedades atópicas que se observa durante el crecimiento, desde la niñez hasta la adolescencia, la conocida marcha alérgica. Mientras que, otros autores indican que la incidencia de las RAMs aumenta con la edad y sugieren que estas diferencias pueden estar relacionadas con la mayor exposición a fármacos.

- ✓ **La atopia:** Su rol no ha sido todavía muy bien definido, pero al parecer no es tomado como un factor de riesgo mayor. Sin embargo, otros autores opinan que la influencia de

la atopia puede tal vez depender del fármaco implicado. En este sentido, varios trabajos han mostrado que ella ha sido considerada como un factor de riesgo en la HS a los AINEs, particularmente en las reacciones cutáneas, aunque todavía esta teoría es controvertida. En lo que sí están de acuerdo en afirmar es que los que tienen este antecedente, al parecer pueden presentar reacciones más severas.

- ✓ **Otras patologías:** Las reacciones adversas a los analgésicos, antipiréticos y AINEs, con frecuencia se presentan en pacientes que sufren patologías con un componente inflamatorio de base y, en un gran número de ellos, no se logra evidenciar IgE específica. Así se evidencia en los trabajos de Muñoz (2018), donde señalan que hasta dos terceras partes de los pacientes con una urticaria crónica idiopática, experimentan exacerbaciones de sus síntomas cutáneos al ser expuestos a los AINEs. Los AINEs producen también una broncoconstricción aguda en pacientes que tienen poliposis nasal y asma persistente, así como rinosinusitis no alérgica crónica. La intolerancia a los AINE es más frecuente en pacientes que cursan con urticaria crónica o asma (1,5-30%).

1.4.5.3 Factores asociados a los medicamentos

Existe actualmente una lista extensa de medicamentos que se utilizan de forma frecuente. De éstos, los medicamentos que producen una reacción adversa de tipo inmunológico son poco numerosos. El fármaco debe tener ciertas características para poder tener capacidad de estimular el sistema inmune.

- ✓ **Peso molecular:** Una sustancia debe tener un peso mínimo de más de 1000 daltons. Así, la mayoría de moléculas, de menor peso molecular, se comportan como haptenos y deben unirse a una proteína portadora para poder inducir una respuesta inmunitaria. Sólo ciertos haptenos que tienen los grupos $-NH_2$ o $-CH_3$ son reactivos, ya que se pueden fijar fácilmente por uniones covalentes a las proteínas circulantes o células y convertirse en antígenos capaces de sensibilizar al paciente. La respuesta inmune es en general específica de la interacción entre la proteína y el hapteno.

- ✓ **Grupo terapéutico:** Un grupo terapéutico también puede ser considerado como un factor de riesgo, como lo muestra el trabajo de Muñoz (2018), en el que las frecuencias de reacciones adversas fueron de 12,3% para el cefaclor, 8,5% para las sulfamidas, 7,4% para las penicilinas y 2,6% para las cefalosporinas. Estos resultados se asemejan a los señalados por Muñoz (2018).

- ✓ **Mayor potencia antigénica:** Existen sustancias que tienen mayor probabilidad de producir reacciones adversas de tipo inmune, debido a su capacidad de unirse a proteínas plasmáticas e inducir una respuesta inmune, como, por ejemplo, las penicilinas, las sulfas y los anticonvulsivantes. El potencial alergénico de un fármaco es independiente de las propiedades farmacológicas, pero depende de la capacidad del fármaco o de sus metabolitos para unirse de manera covalente a la proteína transportadora, llamado proceso de haptización, mediante enlaces acilamida o disulfuro siempre con proteínas de bajo peso molecular. Las proteínas de elevado peso molecular como sueros, vacunas y extractos biológicos poseen un elevado riesgo de sensibilización per se.

1.4.5.4 Factores asociados al tratamiento

- ✓ **La dosis:** Es bien señalado que la dosis y la vía de administración de los fármacos influyen en la frecuencia de las reacciones adversas. En este sentido, (Muñoz, 2018) manifiestan en su trabajo que los tratamientos intermitentes y repetidos son más productores de sensibilizaciones que los tratamientos continuos. Esto ha sido corroborado por una investigación reciente de Muñoz (2018), estudiaron a 147 niños quienes recibieron betalactámicos, al menos tres veces en los últimos doce meses, quienes concluyen que el uso frecuente de los betalactámicos contribuye a la sensibilización de los niños. En general, dosis altas de medicamentos es considerado un factor de riesgo para que se produzca una RAM.

- ✓ **Vía de administración:** En lo concerniente a la vía de administración, existe el acuerdo de que la vía parenteral es la más inmunógena, pero es importante tener presente la vía tópica, la cual puede ser una fuente importante de sensibilización para muchos tipos de reacciones.

- ✓ **La polimedición:** Diversos estudios muestran que la mezcla de varios fármacos aumenta significativamente el riesgo de aparición de una RAM, además aumenta la probabilidad de que aparezcan interacciones que puedan originar alguna RAM. Este riesgo es mayor sobre todo en la tercera edad, ya que este grupo etario suele presentar patologías crónicas, que requieren a menudo del uso continuo de varios fármacos. En un estudio, donde se realiza un seguimiento a 9.900 pacientes, expuestos a 83.200 fármacos y que presentaron 3.600 RAM, un total de 234 (6,9%) fueron atribuidas a interacciones medicamentosas.

En fin, la asociación de diferentes factores de riesgo podría actuar para que se produzca una RAM, favoreciendo una hipersensibilidad y/o agravando la severidad de las reacciones.

1.4.5.5 Otros factores

Existen otros factores que condicionan la aparición de las RAMs y por tanto el aumento de su incidencia:

Venta de medicamentos sin receta médica: Implica sobre todo al profesional de farmacia que a menudo vende fármacos que requieren receta médica.

La automedicación es otro factor que influye de forma importante en el aumento de las RAMs.

Otro factor que debe tomarse en cuenta, en el aumento del consumo de AINEs, es la prevalencia de enfermedades crónicas que se asocian a procesos inflamatorios y al dolor, que requieren el uso (a menudo frecuente y a dosis alta) de este grupo de fármacos. Estudios realizados por Gómez (2003), muestran que más del 50% de la población española padece una enfermedad reumática y, de éstas, la artritis reumatoide (0,5%) es la más incapacitante, encontrándose con mayor frecuencia en mujeres, en una relación 3 a 1.

Los programas de fármaco vigilancia y algoritmos diagnósticos (realizados por consenso de expertos) han contribuido a registrar y a afinar mejor el diagnóstico de estas reacciones. A pesar de esto, sólo se comunican la mitad de los casos, según afirma Alfonso Moreno, catedrático de Farmacología Clínica de la Universidad Complutense de Madrid. Las reacciones adversas a fármacos se comunican de forma espontánea, mediante la llamada tarjeta amarilla, al centro de fármaco vigilancia de cada una de las 17 comunidades autónomas de España. Estos centros transmiten su información al Servicio Español de Fármaco vigilancia (SEFV), perteneciente a la Agencia Española del Medicamento (AEM).

Morbilidad

Las RAMs son responsables de un aumento significativo de la morbilidad y la mortalidad, con un coste socioeconómico mal evaluado. Los resultados de los estudios epidemiológicos deben ser estudiados con atención, en vista de que son realizados en poblaciones diferentes (niños, adultos, pacientes hospitalizados o no). Así mismo, la definición de las RAMs varía de un estudio a otro. Sin embargo, en la mayoría de los estudios la severidad y previsibilidad de los episodios, así como la imputabilidad del medicamento es el resultado de una evaluación solamente clínica. A continuación, señalaremos algunas cifras sobre la reacción adversa a medicamentos en la población general y en pacientes hospitalizados.

En la población general

Los datos epidemiológicos sobre las reacciones adversas medicamentosas, en pacientes no hospitalizados o en la población general, son muy escasos. Casi siempre, están limitados sobre todo a los antibióticos.

La prevalencia de alergia o intolerancia a los AINEs varía de acuerdo a los diferentes estudios (tomando en cuenta los resultados del test de provocación principalmente, test cutáneos a veces y a test in vitro). Sólo del 13 al 50% de los pacientes reportan verdaderas reacciones de alergia o intolerancia a los AINEs. Es interesante advertir que, la probabilidad de diagnosticar una HS a los AINEs es más elevada cuando el paciente señala reacciones de tipo inmediatas y graves.

Los antibióticos son las sustancias más frecuentemente implicadas en las RAMs, 40-70%, luego están los analgésicos, antipiréticos y AINEs (20%); se estima entre 0,3 y el 1% en la población general. Su frecuencia se encuentra aumentada en pacientes que cursan con urticaria crónica o asma, (1,5-30%), así como en los pacientes atópicos, independientemente de la enfermedad alérgica que presenten.

En el estudio de (Clínica 2009), referido anteriormente, se muestra que el 14,7% de los pacientes que acuden por primera vez a una consulta de alergología lo hacen por una reacción adversa a medicamento, cifras que han aumentado desde 1992, donde se reportó un 12%. Los medicamentos más frecuentemente implicados fueron los antibióticos betalactámicos (50%) y luego los AINEs (39%).

En pacientes hospitalizados

En Australia, 2 a 4% de hospitalizaciones han sido asociadas a los tratamientos y se encuentra un aumento de la incidencia con la edad. Los AINEs fueron la segunda clase de medicamentos implicados, después de los anticoagulantes. En un estudio reciente en Suiza, 7,2% de pacientes hospitalizados presentaron una RAM.

(Arias, Hormaza, Carrion, & Huamantica 2015), en su investigación con datos médicos informatizados evidenció un 2,6% de reacciones secundarias a medicamentos. De estas reacciones, el 70% fue por betalactámicos y el 18,5% por los AINEs. Estos datos coinciden con el estudio de Pirmohamed, donde se señala también a los AINEs como causa frecuente de RAM, seguida de los diuréticos.

Así también, de 754 reacciones adversas a medicamentos que se presentaron en una población infantil hospitalizada, solo 15 (2%) representaban una reacción de HS a los AINEs. Según el estudio, realizado en adultos y en niños que presentaron reacciones adversas a los AINEs, 75% de los adultos presentaron un diagnóstico de alergia o intolerancia a los AINEs, mientras que los niños solamente el 25%. (Duarte, 2010).

En conclusión, la hipersensibilidad a los medicamentos representa alrededor de un tercio de los efectos secundarios a medicamentos, afectan aproximadamente entre el 7 y el 15% de la población general y hasta al 20% de pacientes hospitalizados, y en general éstas fueron causa de al menos un 8% de las hospitalizaciones.

1.4.6 Farmacocinética de los AINEs

Absorción

En general, los AINEs poseen una rápida y buena absorción, cuando se administran por vía oral y por vía rectal. Incluso, para un AINE como la indometacina, el pico de concentraciones plasmáticas aparece antes por vía rectal que por vía oral.

En general, se registra una buena correlación entre la dosis del AINE administrado y su concentración plasmática. La absorción está determinada por muchos factores, particularmente la desintegración y disolución si se toman tabletas, el PH en la superficie de la mucosa y el tiempo del vaciamiento gástrico.

Distribución

En el caso de los salicilatos, después de su absorción se distribuye en casi todos los tejidos del organismo y en casi todos los líquidos transcelulares, principalmente por procesos pasivos dependientes del PH.

Los AINEs son ácidos débiles, con un pKa menor a 5, y permanecen disociados a un pH 2 unidades por encima de su pKa. Por su naturaleza ácida, circulan unidos a las proteínas plasmáticas en una proporción elevada (95-99%) y, en consecuencia, tienen un volumen de distribución pequeño (0,1-0,21/Kg). Se unen sobre todo a la albúmina y se acumulan preferentemente en compartimientos ácidos, como los tejidos inflamados, el estómago y el riñón. (Acosta, 2018).

Vida media

La vida media plasmática ($t_{1/2}$) es muy variable. Algunos autores los han clasificado en dos grupos según su $t_{1/2}$, los de $t_{1/2}$ inferior a 10 horas (ibuprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno y diclofenaco) y los de más de 10 horas (algunos salicilatos, naproxeno, sulindac y piroxicam).

Biotransformación

Algunos de los AINEs son biotransformados para su eliminación, mientras que otros son profármacos que al metabolizarse adquieren sus propiedades analgésicas y antiinflamatorias, por ejemplo, el sulindac y la nabumetona. En general son metabolizados en el hígado antes de ser excretados por el riñón y sólo una pequeña proporción se excreta en forma inalterada. En el hígado son metabolizados a través de la enzima citocromo P-450 por oxidación y/o glucuronoconjugación.

Eliminación

La eliminación de los AINEs es fundamentalmente urinaria. La variabilidad interindividual farmacocinética de cada AINE en particular depende de varios factores como la edad del paciente, la función renal y la hepática.

En general, en los pacientes ancianos la velocidad de absorción es lenta y se alarga la vida media de los AINEs, pues decrece la rapidez de su metabolismo hepático y su eliminación renal.

En las enfermedades hepáticas el metabolismo de los AINEs se retrasa o está alterado, mientras que en las enfermedades renales los metabolitos de los AINEs se acumulan y pueden ser activos o tóxicos.

Otros condicionantes son los factores genéticos, el estado nutricional del paciente y el consumo de cafeína o de tabaco. (Duarte, 2010).

Mecanismo de acción

Los analgésicos, antipiréticos y los antiinflamatorios no esteroideos representan una clase terapéutica ampliamente utilizada, en razón de sus propiedades analgésica, antipirética y antiinflamatoria que interfieren con una variedad de enzimas y sistema celulares.

Fue en la década de los 70 cuando se inició una etapa fundamental en la comprensión de algunos mecanismos de acción de los AINEs. Inicialmente se descubrió el rol de “las prostaglandinas” (PGs) sobre la fiebre, dolor, contracción uterina, circulación sanguínea, secreción y protección gástrica.

Luego Vane y col, y Beaver publicaron sus observaciones donde se descubrió que los AINEs (incluidos los salicilatos) inhiben la enzima ciclooxigenasa que interviene directamente en la vía metabólica del ácido araquidónico. En otro estudio, Brunne señala también que el AAS inhibe a la ciclooxigenasa de manera irreversible por su capacidad de acetilar proteínas.

La actividad básica de los AINEs es la inhibición de la ciclooxigenasa, enzima que convierte el ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos, los cuales se transforman en PGs y en tromboxanos (TX), la inhibición de su síntesis por los AINEs sería responsable de su actividad terapéutica y de varios efectos tóxicos de este grupo de fármacos. (Centurión, 2012).

Indicaciones terapéuticas

Todos los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2, son antipiréticos, analgésicos y antiinflamatorios. Los AINEs modifican o reducen la inflamación; producen una mejoría clínica del dolor y disminuyen la fiebre. Unas de las principales indicaciones de los AINEs es el alivio de los síntomas de las enfermedades inflamatorias osteoarticulares. Así, se utilizan en el tratamiento sintomático de alteraciones musculoesqueléticas como artritis reumatoide, la osteoartritis y la espondilitis anquilosante (Bensen, Fiechtner, Mc Millen, Zhao, Yu, Woods (1999).

Efectos indeseables

Los analgésicos, los antipiréticos y los AINEs son capaces de producir efectos indeseables a nivel gastrointestinal, cardiovascular, renal, hepático y en general en cualquier órgano dependiendo de la susceptibilidad de cada individuo.

Gastrointestinales

Los efectos indeseables más frecuentes de los AINEs son los gastrointestinales. Representan una parte importante de morbilidad y de mortalidad. Dentro de ellos se señalan la úlcera gástrica (siendo sus complicaciones más frecuentes hemorragia y perforación), dispepsia, microsangrado gástrico, hemorragia gastrointestinal alta y lesiones sobre el intestino delgado distal. Estos efectos se deben fundamentalmente a la capacidad de los AINEs de inhibir la COX-1.

Aunque se ha señalado que los Inhibidores selectivos de la COX-2 presentan un perfil de seguridad mejor, ensayos clínicos realizados comparándolos con AINEs convencionales, no mostraron diferencias significativas en la incidencia de úlceras complicadas, así como tampoco en la hemorragia gastrointestinal.

Cardiovasculares

A nivel cardiovascular también se presentan efectos indeseables de los AINEs, sobre todo de los inhibidores de la COX-2. Así lo muestran (Centurión, 2012), en sus trabajos donde se comprueba la existencia de un aumento del riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM), asociado al uso de determinados inhibidores selectivos de la COX-2.

El mecanismo fisiopatológico que originaría el IAM sería el efecto inhibitor que ejercen estos fármacos sobre la síntesis de prostaciclina (PGI_2), que aumentaría la agregación plaquetaria. Otros trabajos confirman también estas observaciones, donde se encuentra un aumento de IAM con el uso de varios inhibidores selectivos de la COX-2 como el celecoxib, rofecoxib y valdecoxib. Por este motivo, está en discusión si el riesgo de IAM es un efecto indeseado de ese grupo de AINEs.

A raíz de estos resultados, el rofecoxib ha sido retirado del mercado (por el Comité de Seguridad de Medicamentos de uso humano) a nivel mundial, en septiembre 2004.

También está en discusión si este efecto secundario es común a los AINEs convencionales, tras observarse un riesgo aumentado de eventos tromboticos en algunos estudios, en la insuficiencia cardiaca e hipertensión arterial. De manera que, al parecer, el riesgo cardiovascular puede presentarse con los AINEs inhibidores de la COX-2, así como con los inhibidores de la COX-1.

Renales

La inhibición de las PGs causa una disminución de la función glomerular, liberación de renina y efectos sobre la hormona ADH, que pueden producir diferentes alteraciones a nivel renal. Los efectos indeseables de los AINEs sobre el riñón pueden ser la glomerulonefritis (GMN), que la puede producir, por ejemplo, el ácido acetilsalicílico y la nefritis intersticial aguda, que la pueden producir la indometacina, la fenilbutazona, el naproxeno, el tolmetín, el fenoprofeno o el ibuprofeno. La nefropatía analgésica se ha descrito típicamente como un cuadro túbulointersticial con afectación predominantemente de la médula renal, asociada a la ingesta crónica de fármacos analgésicos y/o antiinflamatorios no esteroideos, utilizados generalmente en combinación. Los inhibidores específicos de la COX-2 parecen comportarse de manera similar al resto de los AINEs y pueden producir un descenso del filtrado glomerular, retención de sodio, edema, insuficiencia cardiaca, hipertensión e insuficiencia renal aguda (IRA). La mayoría de estas lesiones son reversibles si se diagnostican a tiempo y se suspende el tratamiento.

Hepáticos

Se ha visto un aumento de toxicidad hepática, debido tal vez al uso sin prescripción médica del paracetamol. En Reino Unido y en Estados Unidos se estima que éste representa el 50% del total de intoxicaciones por medicamentos. La mayoría de AINEs tiene capacidad de alterar la función hepática, pero ésta va a depender del potencial hepatotóxico de cada AINE.

Respiratorios y cutáneos

Los AINEs pueden producir síntomas respiratorios y cutáneos como consecuencia de reacciones de hipersensibilidad. Así, se ha descrito broncoconstricción especialmente en pacientes con antecedentes de rinitis, poliposis nasal y asma bronquial, más frecuente con AAS. También se han descrito diversos tipos de cuadros cutáneos, de gravedad muy variables, desde urticaria ligera hasta necrólisis epidérmica tóxica. (Duarte, 2010).

1.4.7 PARACETAMOL

El paracetamol es un analgésico para aliviar dolores musculares, articulares, menstruales, de espalda, garganta, cefaleas y combate la fiebre, aunque a diferencia de la aspirina, no posee propiedades antiinflamatorias. En dosis adecuadas no suele presentar efectos secundarios, por lo que suele recomendarse para niños. Este componente está presente en diversos medicamentos.

El principio activo del paracetamol es el acetaminofén, el cual no altera la coagulación, ni la mucosa gástrica y por lo general, no produce reacciones alérgicas. No obstante, existen contraindicaciones para ciertos casos.

Una sobredosis de paracetamol puede provocar daños importantes en el hígado, incluso puede llegar a ser mortal. (WordPress, 2012).

Mecanismo de Acción del Paracetamol

El paracetamol no es tóxico. Su toxicidad es debida a la acción del metabolito intermedio (NAPQI) generado al biotransformarse a través de la vía oxidativa hepática. A dosis terapéuticas, el NAPQI generado se une al glutatión intracelular y a otros compuestos tiólicos formándose un conjugado atóxico.

En sobredosis, cuando la cantidad de paracetamol supera una dosis crítica (generalmente 150 mg/kg), las vías de glucuro y sulfoconjugación se saturan incrementándose la proporción de

paracetamol que seguirá la vía oxidativa. Ello aumenta la velocidad y la producción de NAPQI precisándose más glutatión para neutralizarlo.

Cuando las reservas de glutatión hepático descienden por debajo de un 30%, el NAPQI libre ejerce su acción tóxica sobre el hepatocito uniéndose mediante un enlace covalente al locus neutrofílico de determinadas proteínas intracelulares, pudiendo producir la muerte celular. La necrosis inicialmente se concentra en la zona III centrolobulillar ya que es aquí donde hay un mayor metabolismo oxidativo extendiéndose al restante parénquima hepático en los casos más severos.

Un mecanismo de acción similar (formación de NAPQI a través del P450 renal) se ha sugerido como causa de la necrosis tubular que ocasionalmente también acaece en esta intoxicación.

Aparte de este mecanismo oxidativo, se han propuesto experimentalmente otras vías fisiopatológicas complementarias o, incluso, determinantes del daño hepático y extra hepático: formación de radicales libres, cambios isquémicos en la microcirculación, trastornos de la homeostasis cálcica, inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial. (Munné, 2003).

Manifestaciones clínicas

Si bien las manifestaciones tempranas de toxicidad por paracetamol son leves e inespecíficas (y no predicen la gravedad de la hepatotoxicidad), son importantes de reconocer tempranamente.

Etapa I (primeras 24 h): Puede haber náuseas, vómitos, letargia, aunque puede ser completamente asintomático.

Etapa II (24 a 72 h): Comienzan las evidencias de hepatotoxicidad en los exámenes de laboratorio, al mismo tiempo que los síntomas iniciales pueden cambiar por dolor en hipocondrio derecho, con hepatomegalia. Puede aparecer concomitantemente oliguria y pancreatitis.

Etapa III (72 a 96 h): Se llega al máximo de elevación de transaminasas, llegando en ocasiones a exceder de 10.000 IU/mL. Clínicamente puede haber ictericia, encefalopatía y coagulopatía. El

25 a 50% de los afectados presenta concomitantemente insuficiencia renal por necrosis tubular aguda.

Etapa IV (4 días a 2 semanas): Los pacientes que sobreviven la etapa anterior entran a una etapa de recuperación cuya duración depende de la gravedad del compromiso inicial. Los cambios histológicos afectan preferentemente a la zona III (centrolobulillar), que es la de mayor concentración de CYP2E1. No hay casos reportados de daño hepático crónico por paracetamol. (Soza, 2015).

Contraindicaciones del paracetamol

El uso continuo de este fármaco o una sobredosis, pueden ocasionar hepatotoxicidad y nefropatía, debidas a la producción de un metabolito oxidativo en el hígado y el riñón, que ocasiona necrosis celular al unirse con proteínas que contengan azufre. La toxicidad hepática puede reducirse mediante la administración de Metionina o N – acetil cisteína, pero no ocurre lo mismo con el riñón. El paracetamol es absorbido rápidamente por el tracto digestivo, alcanzando máxima concentración plasmática luego de 30 o 60 minutos. Es metabolizado en el hígado en mayor medida y eliminado por la orina.

La eliminación normal del paracetamol se produce al cabo de 2 o 4 horas, pero en pacientes con disfunción hepática, este período aumenta considerablemente, por lo que se produce una necrosis hepática. (Machaca, 2016).

Trastornos histopatológicos por paracetamol

El Paracetamol es un analgésico y antipirético con poca actividad antiinflamatoria, indicado para reducirla fiebre y en la analgesia temporal de dolores menores. La sobredosis aguda ocasiona lesión hepática mortal y en años recientes ha crecido en forma alarmante el número de autointoxicaciones y suicidios con dicho producto. No tiene toxicidad propia, pero al metabolizarse en el hígado genera un compuesto con alto poder tóxico NAPQI.

La dosis tóxica es de aproximadamente 150 mg/kg. Existe grave riesgo de hepatotoxicidad pasando de 300 mg/kg. Dosis repetidas con fines terapéuticos también pueden provocar toxicidad que ponga en peligro la vida del paciente. La mayor parte de la absorción de paracetamol ocurre en las dos primeras horas post-ingesta. Las máximas concentraciones plasmáticas se obtienen en 4 horas.

El 90% se elimina mediante metabolismo hepático por tres vías: conjugación con glucurónico, conjugación con sulfato y oxidación por sistema citocromo P50 seguido de conjugación que forma NAPQI. El antídoto es la N-acetil cisteína (NAC) que disminuye la formación de NAPQI y aumenta la sulfatación no tóxica. (Veloz,2013).

1.5 HIPÓTESIS

1.5.1 Hipótesis General

Las RAMs más frecuentes del Paracetamol en pacientes atendidos en el CS El Obrero durante el fenómeno del Niño Costero febrero – julio 2017 son dolor abdominal, gastritis y alergia.

1.6 OBJETIVOS

1.6.1 Objetivo general

Determinar las RAMs más frecuentes del Paracetamol en pacientes atendidos en el CS El Obrero - Sullana durante el periodo del niño costero, febrero a julio del año 2017.

1.6.2 Objetivos específicos

Determinar las RAMs más frecuentes del Paracetamol en pacientes atendidos en el CS El Obrero –Sullana, según el sexo durante el periodo del niño costero, febrero a julio del año 2017

Determinar las RAMs más frecuentes del Paracetamol en pacientes atendidos en el CS El Obrero – Sullana, según edad durante el periodo del niño costero, febrero a julio del año 2017

Determinar las RAMs más frecuentes del Paracetamol en pacientes atendidos en el CS El Obrero – Sullana, según tiempo de administración durante el periodo del niño costero, febrero a julio del año 2017

II. METODOLOGÍA

2.1 Tipo y Diseño de Investigación

El presente estudio es de tipo transversal, prospectivo, que comprende a todos los pacientes que ingresaron a los diferentes servicios del Centro de Salud El Obrero - Sullana durante los meses de febrero – julio durante el año 2017.

2.2 Población y muestra

2.2.1 Población

Comprende a todos los pacientes que ingresaron a los diferentes servicios de Centro de Salud de El Obrero - Sullana los meses de febrero – julio durante el año 2017.

2.2.2 Muestra

Se analizó a pacientes que cumplieran los criterios de inclusión, es decir todos aquellos que se les prescribió el AINE Paracetamol.

Técnicas e instrumento de investigación:

Recolección de las muestras

La información de cada paciente incluido fue recolectada dentro de las 24 horas a la fecha de su atención, registrándose los datos sobre la prescripción y uso de Paracetamol correspondientes ha dicho periodo. En caso de que el paciente no hubiese recibido tratamiento con Paracetamol, sólo se consignó los datos de filiación, los cuales sirvieron para determinar posteriormente la proporción de prescripción (PPA) y uso de otros AINES.

La fuente básica para la recolección de los datos sobre la prescripción del Paracetamol fue el formato único de atención (FUA), mientras que para la recolección de los datos sobre el uso del Paracetamol se obtiene de enfermería.

Procesamiento y Análisis de la información

La información obtenida fue introducida en una base de datos elaborada en el programa Microsoft Excel, luego fue analizada utilizando el mismo programa, determinando las frecuencias absolutas y relativas de las variables del estudio.

III. RESULTADOS

Se revisaron un total de 400 historias clínicas de los pacientes atendidos con el medicamento Paracetamol en el Centro de Salud El Obrero – Sullana.

RAMs más frecuentes del Paracetamol

Entre las reacciones adversas que puede conllevar el consumo de paracetamol se encuentran hepatotoxicidad, toxicidad renal, alteraciones en la fórmula sanguínea, hipoglucemia y dermatitis alérgica, gastritis, dolor abdominal, aumento de las transaminasas.

En este caso se puede observar que el 16.3% de pacientes manifestaron dolor abdominal, el 7.0% de pacientes manifestaron gastritis según diagnóstico médico y 0.8% manifestaron algún tipo de alergia.

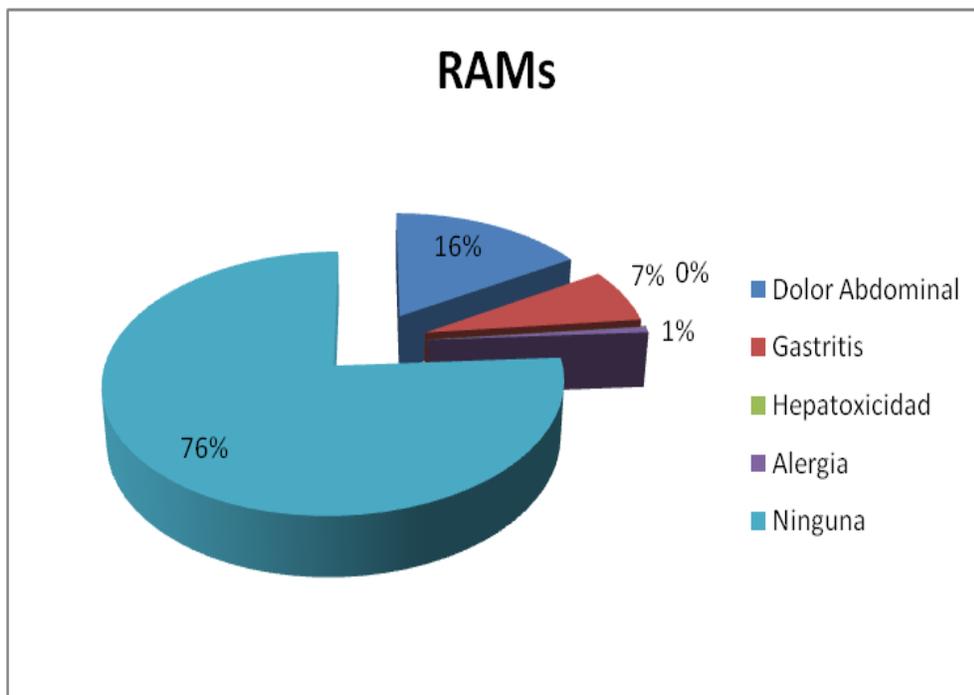
En lo que se refiere a la hepatotoxicidad no se manifestó en ningún paciente, lo cual concuerda al no haber ningún aumento de transaminasas.

Es decir que de las 400 personas que se les prescribió Paracetamol, manifestaron RAMS 96 personas, lo cual representa el 24% de la muestra. (Tabla 1). Esto concuerda con la literatura científica con respecto al Paracetamol.

Tabla 1. RAMs más frecuentes del paracetamol

RAMs	N (400)	%
Dolor Abdominal	65	16.3
Gastritis	28	7.0
Hepatotoxicidad	0	0.0
Alergia	3	0.8
Ninguna	304	76.0
Total	400	100.0

Fuente: Historias clínicas de los pacientes atendidos en el Centro de Salud El Obrero – Sullana. Febrero – Julio 2017 (Elaboración propia).



Fuente: Historias clínicas de los pacientes atendidos en el Centro de Salud El Obrero – Sullana. Febrero – Julio 2017 (Elaboración propia).

Gráfico1. RAMs más frecuentes del Paracetamol

RAMs más frecuentes del Paracetamol según Sexo

El estado hormonal del paciente influye en el metabolismo de los fármacos. Tanto la testosterona como los estrógenos pueden inhibir algunas enzimas relacionadas con la biotransformación de sustancias farmacológicas. En este caso se observa que la mayor parte de las RAMS se dan en pacientes del sexo femenino, lo cual puede tener cierta relación por las modificaciones hormonales que se manifiestan en forma mensual en las mujeres en edad fértil y en las que ya no existe este estadio.

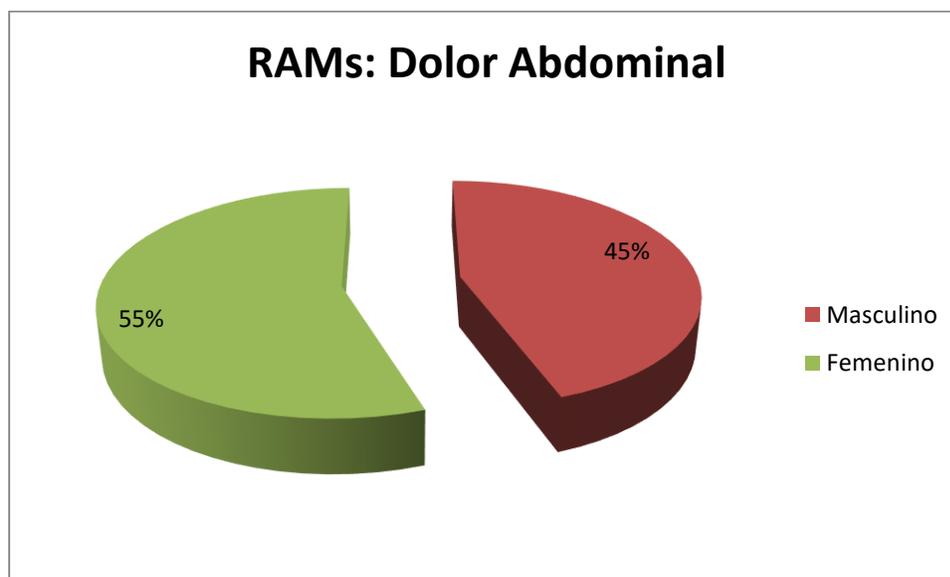
RAMs: Dolor Abdominal según Sexo

De los pacientes que manifestaron como RAMs el dolor abdominal, el 55.4% fueron mujeres y el 44.6% fueron hombres. (Tabla 2)

Tabla 2. RAMs: Dolor Abdominal según Sexo

SEXO	N (65)	%
Masculino	29	44.6
Femenino	36	55.4
Total	65	100.0

Fuente: Historias clínicas de los pacientes atendidos en el Centro de Salud El Obrero – Sullana. Febrero – Julio 2017 (Elaboración propia).



Fuente: Historias clínicas de los pacientes atendidos en el Centro de Salud El Obrero – Sullana. Febrero – Julio 2017 (Elaboración propia).

Gráfico 2. RAMs: Dolor Abdominal según Sexo

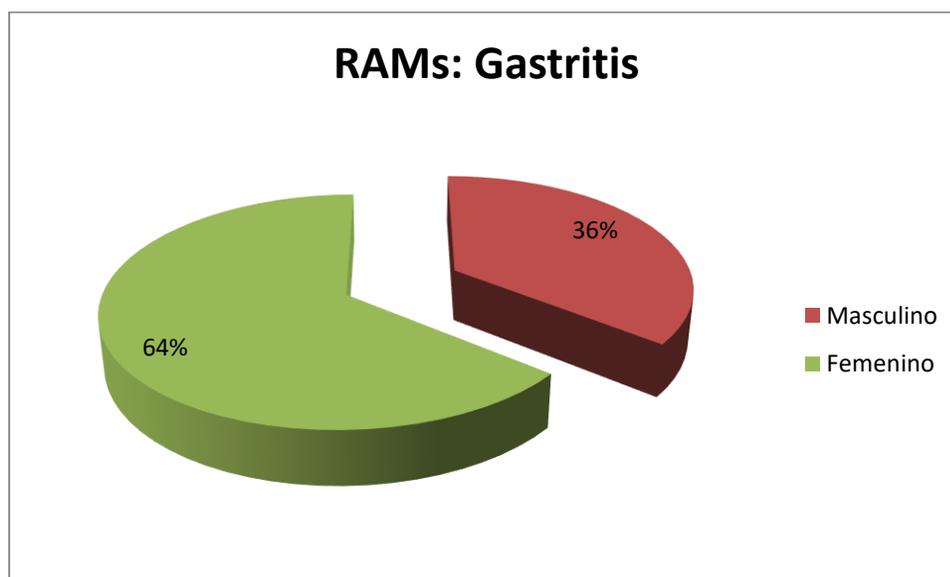
RAMs: Gastritis según Sexo

De los pacientes que manifestaron como RAMs Gastritis, el 64.3% fueron mujeres y el 35.7% fueron hombres. (Tabla 3)

Tabla 3. RAMs: Gastritis según Sexo

SEXO	N (28)	%
Masculino	10	35.7
Femenino	18	64.3
Total	28	100.0

Fuente: Historias clínicas de los pacientes atendidos en el Centro de Salud El Obrero – Sullana. Febrero – Julio 2017 (Elaboración propia).



Fuente: Historias clínicas de los pacientes atendidos en el Centro de Salud El Obrero – Sullana. Febrero – Julio 2017 (Elaboración propia).

Gráfico 3. RAMs: Gastritis según Sexo

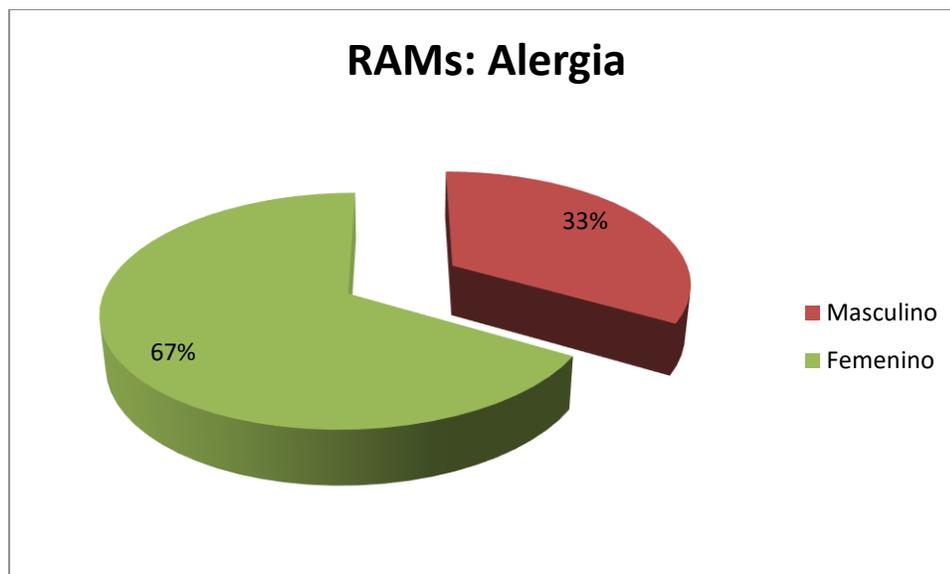
RAMs: Alergia según Sexo

De los pacientes que manifestaron como RAMs Alergia, el 66.7% fueron mujeres y el 33.3% fueron hombres. (Tabla 4)

Tabla 4. RAMs: Alergia según Sexo

SEXO	N (3)	%
Masculino	1	33.3
Femenino	2	66.7
Total	3	100.0

Fuente: Historias clínicas de los pacientes atendidos en el Centro de Salud El Obrero – Sullana. Febrero – Julio 2017 (Elaboración propia).



Fuente: Historias clínicas de los pacientes atendidos en el Centro de Salud El Obrero – Sullana. Febrero – Julio 2017 (Elaboración propia).

Gráfico 4. RAMs: Alergia según Sexo

RAMs más frecuentes del Paracetamol según Edad

Como se puede apreciar la Edad es un factor fisiológico que modifica el metabolismo de los fármacos, lo cual queda plenamente establecida la diferencia entre un niño, un adulto y un anciano. Esto tiene que ver con el desarrollo de los sistemas enzimáticos, se puede apreciar que en los ancianos ocurre la mayor parte de las RAMS y esto es consecuencia de que el hígado presenta un menor grado de funcionalidad debido a la pérdida de irrigación y de capacidad metabólica (disminución de la dotación enzimática). También suele haber una función renal reducida, lo que implica un aumento de la vida media biológica de los fármacos y de la posibilidad de acumulación tóxica.

Los ancianos (definidos como mayores de 65 años), son un grupo de población en el que el paracetamol se puede prescribir por diferentes motivos como el dengue, dolor e inflamación de origen musculoesquelético o la cefalea, de forma aguda o más continua en el tiempo. Pero, por otro lado, los ancianos parecen ser más susceptibles a desarrollar acontecimientos adversos relacionados con el uso de AINEs, sobre todo cuando su uso es más continuado, y especialmente acontecimientos adversos de origen digestivo.

De hecho, algunos estudios han puesto de manifiesto que estos pacientes tienen un riesgo 5 veces mayor de toxicidad gastrointestinal.

Desde el punto de vista epidemiológico la edad es una variable importante en las RAMs en general los ancianos y los niños son los grupos más susceptibles de presentar algún tipo de RAMs. Los primeros, lo son por alteraciones en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los medicamentos y /o incremento en la sensibilidad de los receptores a los mismos. Además, los pacientes ancianos padecen usualmente enfermedades concurrentes que motivan una terapéutica múltiple, favoreciéndose la aparición de RAM por interacción entre fármacos.

Hay que tener en cuenta también que en los ancianos los procesos patológicos son más graves, por lo que hay que recurrir a terapéuticas más agresivas y, por lo tanto, se modifica la farmacocinética del proceso ADME, aumentando la frecuencia de las RAMs.

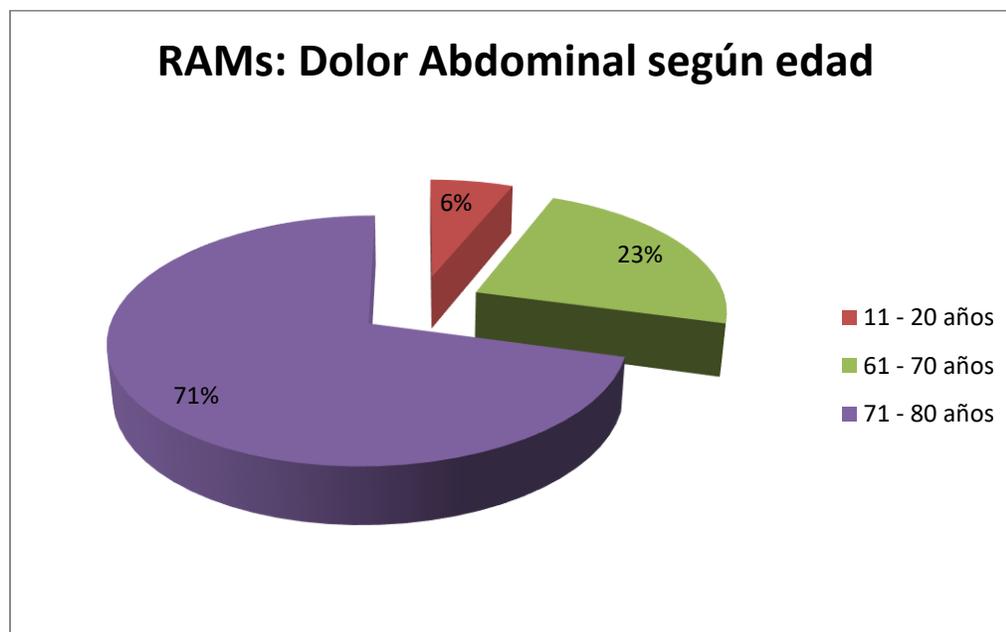
RAMs: Dolor Abdominal según Edad

La Gastritis se presentó en mayor proporción en los pacientes de 71 a 80 años con un 70.7% y los pacientes de 11 a 20 años fueron los que menos presentaron este tipo de RAMs con un 6.2%. (Tabla 5)

Tabla 5. RAMs: Dolor Abdominal según Edad

EDAD	N (65)	%
11 - 20 años	4	6.2
61 - 70 años	15	23.1
71 - 80 años	46	70.7
Total	65	100.0

Fuente: Historias clínicas de los pacientes atendidos en el Centro de Salud El Obrero – Sullana. Febrero – Julio 2017 (Elaboración propia).



Fuente: Historias clínicas de los pacientes atendidos en el Centro de Salud El Obrero – Sullana. Febrero – Julio 2017 (Elaboración propia).

Gráfico 5. RAMs: Dolor Abdominal según Edad

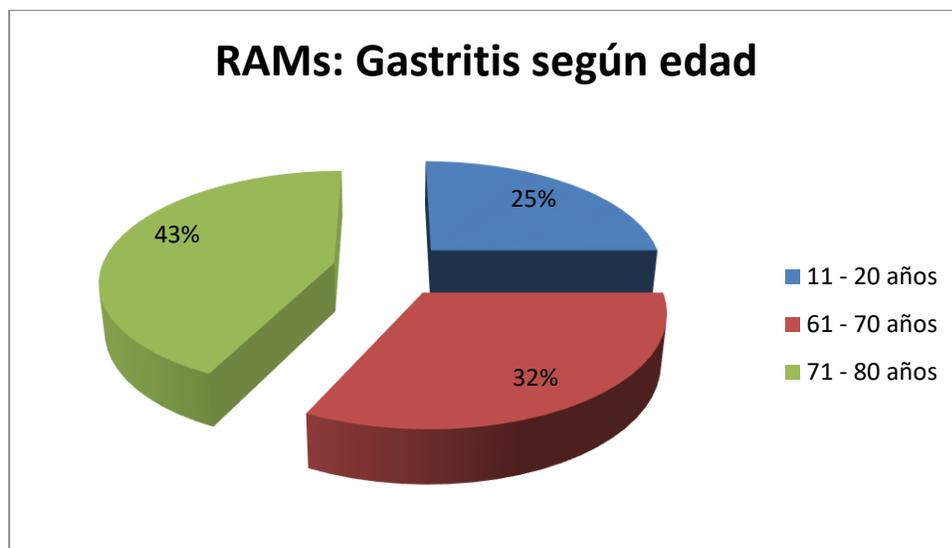
RAMs: Gastritis según Edad

La Gastritis se presentó en mayor proporción en los pacientes de 71 a 80 años con un 42.9% y los pacientes de 11 a 20 años fueron los que menos presentaron este tipo de RAMs con un 25%. (Tabla 6)

Tabla 6. RAMs: Gastritis según Edad

EDAD	N (28)	%
11 - 20 años	7	25.0
61 - 70 años	9	32.1
71 - 80 años	12	42.9
Total	28	100.0

Fuente: Historias clínicas de los pacientes atendidos en el Centro de Salud El Obrero – Sullana. Febrero – Julio 2017 (Elaboración propia).



Fuente: Historias clínicas de los pacientes atendidos en el Centro de Salud El Obrero – Sullana. Febrero – Julio 2017 (Elaboración propia).

Gráfico 6. RAMs: Gastritis según Edad

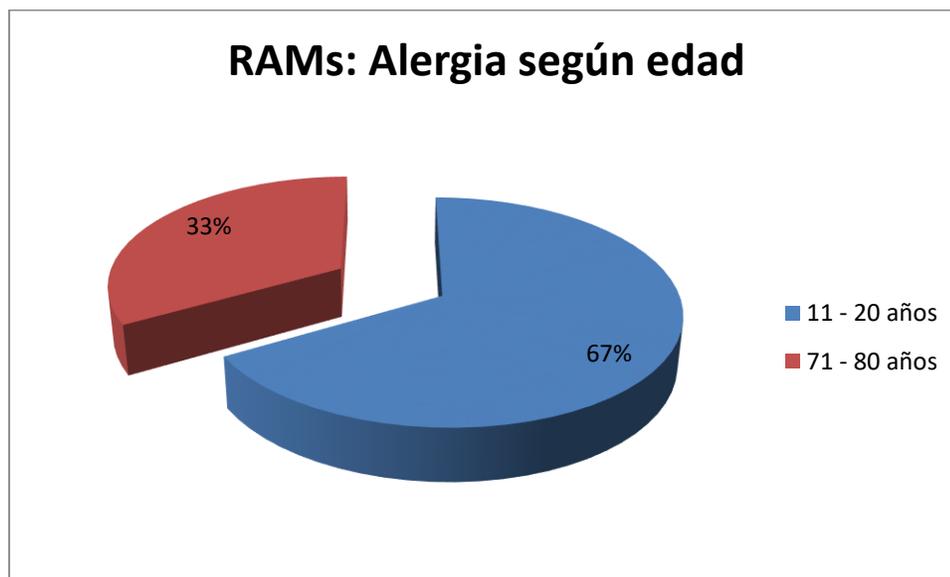
RAMs: Alergia según Edad

Los pacientes que presentaron Alergia en mayor proporción fluctúan entre 11 y 20 años con un 66.7%. (Tabla 7)

Tabla 7. RAMs: Alergia según Edad

EDAD	N (3)	%
11 - 20 años	2	66.7
71 - 80 años	1	33.3
Total	3	100.0

Fuente: Historias clínicas de los pacientes atendidos en el Centro de Salud El Obrero – Sullana. Febrero – Julio 2017 (Elaboración propia).



Fuente: Historias clínicas de los pacientes atendidos en el Centro de Salud El Obrero – Sullana. Febrero – Julio 2017 (Elaboración propia).

Gráfico 7. RAMs: Alergia según Edad

RAMs más frecuentes del Paracetamol por Tiempo de Administración

Aquí observamos que las RAMs que fueron en total 96 se dieron en los pacientes que tuvieron entre 5 a 7 días de administración, siendo en el caso de 7 días donde se da la mayor parte de las RAMs con un 82.3% y en el caso de 5 días con 17.7%.

En este caso esto se desprende del tiempo de exposición del fármaco con el organismo, lo cual resulta que las RAMs con aines se va a reflejar con mayor intensidad en la medida que el tiempo de administración es más largo.

En procesos agudos es aconsejable utilizar el paracetamol durante el menor tiempo posible y a la dosis tolerada suficiente para ser eficaz. En lo que respecta al riesgo gastrointestinal, es importante tener en cuenta que muchos de los pacientes a los que en la práctica diaria vamos a prescribir un AINE probablemente tengan más de un factor de riesgo gastrointestinal.

En este sentido, además de la edad y el uso concomitante de otros fármacos gastroerosivos, se asume que, a mayor duración del tratamiento, el periodo de exposición aumenta y con lo que el riesgo de desarrollar un acontecimiento adverso gastrointestinal es mayor.

Por otro lado, en pacientes con enfermedad hepática, el paracetamol debe ser utilizado a la dosis mínima necesaria durante el menor tiempo posible y monitorizando los niveles de las transaminasas.

Tabla 8. RAMs según Tiempo de Administración

TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN	N (96)	%
3 Días	0	0%
5 Días	17	17.7
7 Días	79	82.3
Total	96	100.0

Fuente: Historias clínicas de los pacientes atendidos en el Centro de Salud El Obrero – Sullana. Febrero – Julio 2017 (Elaboración propia).



Fuente: Historias clínicas de los pacientes atendidos en el Centro de Salud El Obrero – Sullana. Febrero – Julio 2017 (Elaboración propia).

Gráfico 8. RAMs según Tiempo de Administración

IV. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los AINEs son medicamentos prescritos con mucha frecuencia debido a su gran variedad de indicaciones terapéuticas. En los últimos años, el consumo de estos fármacos ha variado, en parte por los diferentes ensayos clínicos, que avalan la utilización de nuevas moléculas con menos efectos adversos y mejores efectos terapéuticos y, en parte, por estudios que señalan a algunos AINE como productores de efectos colaterales importantes, lo que ha traído como consecuencia la retirada de varios de ellos del mercado a nivel mundial.

El Paracetamol es un AINE que se caracteriza por ser de gran uso en los procesos febriles y por lo tanto es una alternativa de primera línea, en nuestro caso se ha trabajado en función a su prescripción a la enfermedad del Dengue, la cual prevalece en los últimos años en la zona norte, especialmente en la Región Grau.

Para orientar esta discusión, revisamos los diferentes resultados encontrados, siguiendo como pauta los objetivos señalados en este trabajo. Describimos en primer lugar los tipos de reacciones adversas producidos por el consumo del paracetamol en la población estudiada y la magnitud de este problema de salud.

La prevalencia de las reacciones de RAMs del paracetamol varía también de acuerdo a la población estudiada, ya sea de sujetos hospitalizados o de población general; en esta última se estima que su prevalencia aumenta en ciertos grupos de riesgo, como sucede con los pacientes afectados de urticaria crónica y en asmáticos. Los estudios indican que los mayores de 65 años son responsables de la mayor parte del consumo del paracetamol por lo que se ha tomado en cuenta su consumo según la edad. Según la demanda del paracetamol, demuestran que su consumo va en aumento y, paralelamente a este hecho, se observa el aumento de las RAM. Entre los 400 pacientes afectados, hubo 96 RAMs con este medicamento.

En las reacciones adversas a los medicamentos se pueden encontrar variaciones, dependiendo del sexo, la edad y el tiempo de administración. En nuestro estudio, los sujetos del sexo femenino son mayoría, presentando una razón de 3 a 1 con respecto al sexo masculino.

En general, el consumo de los AINEs es más frecuente en mujeres; además, es conocido que el porcentaje de mujeres que frecuenta los servicios de salud es superior al de hombres. Estos factores pueden explicar también el predominio de RAMs al paracetamol en el sexo femenino.

Desde el punto de vista epidemiológico la edad es una variable importante en las RAMs en general. Los ancianos y los niños son los grupos más susceptibles de presentar algún tipo de RAMs. Los primeros, lo son por alteraciones en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los medicamentos y/o incremento en la sensibilidad de los receptores a los mismos. Además, los pacientes ancianos padecen usualmente enfermedades concurrentes que motivan una terapéutica múltiple, favoreciéndose la aparición de RAMs por interacción entre los fármacos. Los segundos, lo son por inmadurez de los sistemas enzimáticos y de eliminación, que intervienen en el metabolismo y excreción de los medicamentos.

En nuestro estudio encontramos que las RAMs se dan con mayor frecuencia en jóvenes y en ancianos, lo cual guarda correlación con la farmacología detallada en la farmacocinética de los fármacos. En general, estas reacciones se manifiestan más en los adultos jóvenes y ancianos porque son las personas generalmente más expuestas durante el fenómeno del niño a las picaduras del mosquito *Aedes aegypti* que ocasiona el dengue. En nuestro estudio se trabajó con edades que fluctuaban entre los 11 años y los 80 años.

Con respecto al tiempo de administración prescrita se sabe que en el caso de los AINEs estos deben ser consumidos bajo ciertas características, en donde los pacientes deben tener en cuenta que su administración guarda ciertas características a efecto de evitar en lo posible las RAMs ya conocidas, por lo que se puede ver que estas se manifiestan con mayor frecuencia en aquellos pacientes que consumieron paracetamol por el lapso de 7 días y en menor frecuencia en los pacientes que lo consumieron por menor tiempo.

A pesar que el paracetamol ha sido un fármaco relativamente seguro debido a su amplio uso, cada vez se están reportando más reacciones adversas a éste, tanto en niños como en adultos, por lo que se debería incluir en los protocolos de reacciones adversas con AINEs.

Igualmente, se conoce que, altas dosis de paracetamol pueden, con mayor probabilidad, producir reacciones adversas cruzadas en pacientes intolerantes a la aspirina.

La exposición anterior a un determinado fármaco es condición necesaria para la aparición de una reacción alérgica al medicamento, y aumenta el riesgo de presentar reacciones cruzadas. Este factor de riesgo puede variar de un individuo a otro. En nuestro estudio se determinó alergia o hipersensibilidad en pacientes cuyas edades fluctuaban entre 11 y 20 años de edad.

V. CONCLUSIONES

Las RAMS más frecuentes encontradas en la población estudiada son: Gastritis, Dolor abdominal y Alergia.

Los pacientes de sexo femenino son mayoría en una proporción de 3 a 1 con respecto al sexo masculino.

El Dolor Abdominal es la RAMs más frecuente, encontrándose en un porcentaje de 16.3%, siguiendo la Gastritis con un 7.0% y algún tipo de Alergia con el 0.8%.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Acosta, L. (2018). Nivel de Conocimiento sobre prescripción de Medicamentos Antiinflamatorios en Odontopediatría”. Tesis de Grado. Obtenido de:
http://repositorio.uigv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.11818/2671/TESIS_Lidani%20C%20ACOSTA%20RODR%3%8DGUEZ.pdf?sequence=2&isAllowed=y
- Arias, J., Hormaza, K., Carrion, F., & Huamantica, J. (2015). Las reacciones adversas a medicamentos (RAM). Obtenido de:
<https://es.scribd.com/document/310202008/Monografia-Rams>
- Briceño, M. Y. (2018). Prevalencia del Uso de Antiinflamatorios no Esteroides en pobladores del Distrito de Huanchaco”. Tesis de Grado. Obtenido de:
<http://repositorio.uladech.edu.pe/handle/123456789/12/browse?type=author&value>
- Calva, K. J. (2016). La Polifarmacia y sus Principales Efectos Adversos en los Adultos Mayores. Tesis de Grado. Obtenido de:
<http://dspace.unl.edu.ec/jspui/bitstream/123456789/6601/1/Mar%C3%ADa%20Eni>.
- Centurión, F. L. (2012). Síntesis de Fármacos de doble acción a partir de derivados de Aminoalcoholes y Antiinflamatorios no Esteroides por esterificación con actividad Anticolinérgica. Obtenido de:
<http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/5335/Centurion%20Rodriguez%20Franco%20Luigi%202012.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Clínica., S. E. (17 de 10 de 2009). Factores epidemiológicos, clínicos, y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España. Madrid:. Alergológica 2005 | Portal SEAIC.
Obtenido de:
<https://www.seaic.org/profesionales/noticias-breves/alergologica-2005.html>
- Duarte, A. A. (2010). Reacciones de hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroideos. [Tesis Doctoral]. Murcia, España: Universidad de Murcia: Facultad de Medicina.
Obtenido de:
<https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/10742/DuartedePrato.pdf>

- Gómez, N. (03 de 03 de 2003). Repercusión socioeconómica de la artritis reumatoide. *An Med Interna* (Madrid) 2003; 20: 111-113. Scielo. Obtenido de:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992003000300001.
- La Republica, D. (26 de 01 de 2014). El peligro del paracetamol: su consumo excesivo puede causar daños hepáticos. Recuperado el 26 de 01 de 2014, de:
<https://larepublica.pe/sociedad/767873-el-peligro-del-paracetamol-su-consumo-excesivo-puede-causar-danos-hepaticos>
- Machaca, R. N. (2016). Evaluación del efecto Hepatoprotector del zumo de *Smallanthus sonchifolius* (Yacón), en ratas albinas wistar con Intoxicación Hepática Inducida por Paracetamol, Puno". Tesis de Grado. Obtenido de:
http://repositorio.unap.edu.pe/bitstream/.../Machaca_Calcina_Ruth_Noemi__Quispe_Cjuno
- Morales, E. R. (Septiembre de 2014). Automedicación con Paracetamol en Infecciones Respiratorias Agudas y su Relación en la Recuperación de la Salud en los niños de 2 meses a 5 años". Tesis de Grado. Obtenido de:
<http://docplayer.es/93261155-Universidad-tecnica-de-ambato-facultad-ciencias-de-la-salud-carrera-de-enfermeria.html>
- Munné, P. (2003). Intoxicaciones medicamentosas (II). Analgésicos y anticonvulsivantes. Scielo, 26 supl.1 Pamplona, 1137 - 6627. Obtenido de:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272003000200005
- Muñoz, N. K. (02 de 2018). En su Tesis "Reacciones Adversas a Medicamentos, reportadas en Pacientes Hospitalizados en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray - EsSalud, Trujillo, Año 2016",. Obtenido de:
<http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/10109/Mu%C3%B1oz%20Quispe%20Nancy%20Karolina.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Peña, M. L. (2014). Reacciones Adversas Medicamentosas a los Antinflamatorios no Esteroides en el Hospital Augusto Hernandez Mendoza, ESSALUD - Ica. Tesis de Grado. Obtenido de:

<http://repositorio.unica.edu.pe/bitstream/handle/UNICA/2308/500.110.0000078.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Soza, D. A. (26 de 02 de 2015). Hepatotoxicidad por Paracetamol. Obtenido de:

<http://hepatitis.cl/882/hepatotoxicidad-por-paracetamol>

Veloz, D. K. (2013). Determinación de la Actividad Hepatoprotectora de boldo en ratas con intoxicación hepática inducida por Paracetamol. Obtenido de:

<http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/2474/1/56T00342.pdf>

WordPress (08 de 10 de 2012). El Paracetamol y sus Efectos. Obtenido de:

<https://usoracionaldemedicamentos2.wordpress.com/2012/10/18/el-paracetamol-y-sus-efectos/>