



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA Y CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE ESTOMATOLOGÍA**

**NIVEL DE CONOCIMIENTO SOBRE FÁRMACOS ANALGÉSICOS
UTILIZADOS EN ODONTALGIAS EN ALUMNOS DE LA CLÍNICA
ESTOMATOLÓGICA DE LA UNIVERSIDAD ALAS PERUANAS.
AREQUIPA-2016**

RODRIGO GONZALO VALDIVIA UGARTE
Tesis para optar el Título Profesional de
Cirujano Dentista

**AREQUIPA – PERÚ
2016**

DEDICATORIA

A Dios, por mostrarme siempre el camino y a las personas correctas, por no abandonarme nunca y por darme siempre una oportunidad para volver a empezar.

A mi madre por estar conmigo cada día de mi vida y ser mi maestra ante cualquier circunstancia, por el apoyo incondicional y ser mi principal razón de vivir.

A mis amigos porque me apoyaron cuando lo necesite y me dieron ese llamado de atención cuando estaba desmoronado para poder seguir adelante en especial a Víctor Prieto Paulet mostrándome lo que es una verdadera amistad y superar cada obstáculo en esta bonita ciencia como es la odontología.

AGRADECIMIENTO

También, mi profundo agradecimiento al Dr. Huber Salinas Pinto y al Dr. Xavier Sacca Uday por su apoyo incondicional y el amor de compartir con los demás y seguir los pasos de apoyar a las personas que se esfuerzan.

Finalmente una disertación, nunca es un trabajo de una sola persona sino de muchos autores anónimos, todos igual de importante siempre guardare un lugar especial en mi vida para todos ustedes quienes apostaron por mi ayudándome y depositando su confianza.

INDICE

	PAG
RESUMEN	1
ABSTRACT	2
CAPITULO I: INTRODUCCIÓN	3
1. TITULO O ENUNCIADO	4
2. JUSTIFICACION	4
3. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	4
4. AREA DE CONOCIMIENTO	5
5. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	5
CAPITULO II: MARCO TEORICO	6
A. MARCO TEORICO	7
1. CONOCIMIENTO	7
2. TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA	9
3. FARMACOS ANALGÉSICOS	10
3.1 CONSIDERACIONES GENERALES	10
3.2 ANTINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEO	12
3.2.1. FARMACODINAMIA	13
3.2.2. MECANISMO DE ACCIÓN	14
3.2.3. CLASIFICACIÓN DE LOS AINES	19
3.2.4 RAMS	20
3.2.5. FARMACOS ANALGÉSICOS MÁS USADOS	33
3.2.6. CONTRAINDICACIONES	63
3.3. OPIOIDES	63
3.3.1. FARMACOCINETICA	64
3.3.2. MECANISMO DE ACCIÓN	65
3.3.3. CLASIFICACION DE LOS OPIOIDES	68

3.3.4. RAMS	70
3.3.5. FÁRMACOS OPIOIDES MÁS USADOS	74
3.3.6. CONTRAINDICACIONES	80
3.3.7. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	80
3.3.8. VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS	82
B. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	84
ANTECEDENTES INTERNACIONALES	84
ANTECEDENTES NACIONALES	85
ANTECEDENTES LOCALES	86
C. HIPÓTESIS	86
<u>CAPITULO III: METODOLOGÍA</u>	87
1. AMBITO DE ESTUDIO	88
2. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	88
3. UNIDAD DE ESTUDIO	88
4. POBLACION Y MUESTRA	88
5. TECNICAS Y PROCEDIMIENTO	89
6. PRODUCCIÓN Y REGISTRO	90
7. TECNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	90
8. RECURSOS	91
<u>CAPITULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN</u>	92
1 PRESENTACIÓN DE RESULTADOS	93
2 DISCUSIÓN	108
CONCLUSIONES	109
RECOMENDACIONES	110
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	111
ANEXOS	113

RESUMEN

La presente investigación tuvo por objetivo determinar el nivel de conocimientos sobre fármacos analgésicos utilizados en odontalgias que tenían los alumnos de clínica estomatológica de la Universidad Alas Peruanas de Arequipa.

La población de estudio estuvo constituida por la totalidad de alumnos del VIII y IX semestre y que reunieron los criterios de inclusión y exclusión, por tanto, no utilizamos el criterio de muestra.

La técnica que se utilizó fue la encuesta y como instrumento se aplicó un cuestionario estructurado y validado por la autora Claudia Paola Martínez Escobedo, el cual contenía 30 preguntas y se califica en tres niveles, bajo, regular y alto.

El tipo de investigación fue no experimental y el diseño empleado en este estudio fue descriptivo, de campo, prospectivo y transversal.

Los resultados demostraron que los alumnos de clínica estomatológica tenían un nivel de conocimiento medio, en la mayoría de los alumnos, con el 51.3%. Así mismo se comprobó que la edad de los alumnos tiene relación con su nivel de conocimientos, puesto que mientras mayor era la edad los conocimientos mejoraban significativamente. También se ha establecido que el sexo y el semestre de los alumnos no tenía ninguna relación con los conocimientos.

Palabras Clave:

Nivel de conocimientos. Fármacos analgésicos. Alumnos.

ABSTRACT

The present research aimed to determine the level of knowledge about analgesic drugs that had the students of stomatologic clinic of the University Alas Peruanas of Arequipa.

The study population consisted of all the students from the 8th and 9th semesters and who met the inclusion and exclusion criteria, therefore, we did not use the sample criterion.

The technique used was the survey and as a tool a questionnaire was applied, which contained 30 questions and was validated by the author. It qualifies in three levels, low, regular and good.

The type of research was non-experimental and the design used in this study was descriptive, field, prospective and cross-sectional.

The results showed that the students of clinical stomatology had an average level of knowledge, in the majority of the students, with 51.3%. Thus it was verified that the age of the students is related to their level of knowledge, since the greater the age the knowledge improved significantly. It has also been established that the sex and the semester of students had no relation to knowledge.

Keywords:

Level of knowledge. Analgesic drugs. Students.

CAPITULO I: INTRODUCCION

1. TÍTULO

Nivel de conocimientos sobre fármacos analgésicos utilizados en odontalgias en alumnos de la Clínica Estomatológica de la Universidad Alas Peruanas. Arequipa-2016.

2. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA

El dolor es una sensación desagradable mal definida, en general suscitada por un estímulo nocivo, externo o interno. Es una señal de alarma de naturaleza protectora, pero causa malestar y sufrimiento, y puede llegar a ser insoportable. El dolor dental suele ser agudo y es el síntoma más importante de consulta con el odontólogo, por lo que su correcto entendimiento y sobre todo tratamiento farmacológico resulta muy importante para el profesional estomatólogo.

Además, es muy importante tener el conocimiento apropiado para una buena elección de un fármaco analgésico, conociendo los analgésicos se debe considerar sus características farmacocinéticas, farmacodinámicas y también sus características específicas debido a que algunos cuentan con efectos mucho más eficaces para el manejo solo de dolor, manejo del dolor e inflamación, manejo de dolor y antipirético, manejo del dolor y antiagregante plaquetario. Por tanto debe existir la capacitación necesaria y dominio para realizar una correcta analgesia.

Con el presente estudio se pretende enfatizar en la importancia de realizar una buena historia clínica que lleve a identificar la verdadera causa del dolor para su tratamiento adecuado.

3. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el nivel de conocimientos sobre fármacos analgésicos utilizados en odontalgias en alumnos de la Clínica Estomatológica de la Universidad Alas Peruanas, Arequipa?

4. ÁREA DE CONOCIMIENTO

- Área: Ciencias de la Salud
- Campo: Odontología
- Especialidad: Cirugía Oral
- Línea: Farmacología en Odontología
- Tópico: Analgésicos

5. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

- Determinar el nivel de conocimientos sobre fármacos analgésicos utilizados en odontalgias en alumnos de la Clínica Estomatológica.
- Determinar el nivel de conocimiento sobre fármacos analgésicos utilizados en odontalgias en alumnos de la clínica estomatológica según edad.
- Determinar el nivel de conocimiento sobre fármacos analgésicos utilizados en odontalgias en alumnos de la clínica estomatológica según sexo.
- Determinar el nivel de conocimiento sobre fármacos analgésicos utilizados en odontalgias en alumnos de la clínica estomatológica según semestre.

CAPITULO II: MARCO TEORICO

A. Marco Teórico

1. CONOCIMIENTO

El conocimiento es un conjunto de información almacenada mediante la experiencia o el aprendizaje (a posteriori), o a través de la introspección (a priori). En el sentido amplio del término se trata de la posesión de múltiples datos interrelacionados que al ser tomados por si solos poseen un menor valor cualitativo⁽⁸⁾.

Diversas teorías pedagógicas han intentado explicar cómo aprendemos. Unos dicen que aprendemos de forma repetitiva o memorística, otros a través de condicionamientos (Paulov), otros a través de la interacción con el objeto de conocimiento (Piaget), otros dicen que aprendemos en interacción con los otros (Vigostky), otros proponen que se aprende cuando resulta interesante lo que se nos enseña (Ausubel). Lo cierto es que la forma en que entendamos cómo aprendemos va a condicionar nuestra forma de entender la educación y, por tanto, nuestra forma de enseñar. Todas estas teorías educativas son válidas y no excluyentes entre ellas, sin embargo, la simple acción de acumular conocimientos no significa, necesariamente, haber adquirido un buen nivel de aprendizaje. Si estos conocimientos no han sido bien integrados no podrán ser utilizados con eficacia⁽⁸⁾.

La epistemología es la ciencia que se encarga de estudiar el conocimiento. Según el criterio y autor que se tome, existen distintos tipos de conocimiento. Según el pensador inglés John Locke hay tres niveles de conocimiento⁽⁸⁾.

Intuitivo:⁽⁸⁾

Según Locke, este tipo de conocimiento es el más seguro y claro que la mente alcanza. El conocimiento intuitivo surge cuando se percibe inmediatamente el acuerdo o desacuerdo de las ideas sin que se dé algún proceso de mediación. Un ejemplo de esto es el conocimiento de la

existencia propia, la cual no precisa ningún tipo de demostración o prueba⁽⁸⁾.

Demostrativo:⁽⁸⁾

Este conocimiento se da, según Locke, cuando se establece el acuerdo o desacuerdo entre dos ideas acudiendo a otras que actúan de mediadoras a lo largo de un proceso discursivo. De este modo, este conocimiento es una seguidilla de intuiciones que permitirían demostrar el acuerdo o desacuerdo entre las ideas. Un ejemplo de este conocimiento, sería para el autor inglés el de la existencia de Dios, el cual se logra demostrar, como todo conocimiento por medio de ciertas certezas intuitivas. Se llega a la demostración de la existencia de Dios por medio de la demostración intuitiva de la existencia humana, la cual demuestra la necesidad de dicha existencia⁽⁸⁾.

Sensible:⁽⁸⁾

Este tipo de conocimiento es el que se tiene sobre las existencias individuales, que están más allá de nuestras ideas, permite conocer las cosas sensibles⁽⁸⁾.

Según el modo de conocer

Conocimiento vulgar:⁽⁸⁾

Es el modo corriente, común y espontáneo de conocer, se adquiere a partir del contacto directo con las personas y las cosas, en la vida cotidiana. Este tipo de conocimiento se posee sin haberlo estudiado o buscado, sin haber reflexionado ni aplicado ningún método. Se caracteriza por ser sensitivo, subjetivo, y no sistemático⁽⁸⁾.

Conocimiento científico:⁽⁸⁾

Este tipo de conocimiento se adquiere a partir de procedimientos metódicos, usando la reflexión, los razonamientos lógicos y responden a una búsqueda intencionada, que delimita los objetos y los medios de indagación⁽⁸⁾.

ORIGEN DEL CONOCIMIENTO

El Racionalismo⁽⁸⁾

Plantea que el origen del conocimiento está en la razón, la cual es considerada como la fuente principal de éste, tal circunstancia determinada que esta posición sea considerada como exclusiva.

El Empirismo⁽⁸⁾

Considera que el origen está en la experiencia. Parte de los hechos concretos y es una posición cuyo origen se encuentra fundamentalmente en las ciencias naturales.

Intelectualidad⁽⁸⁾

Es una posición entre el racionalismo y el empirismo la cual considera el conocimiento como producto de la razón y la experiencia.

El Apriorismo⁽⁸⁾

Al igual que intelectualidad, es también una posición intermedia entre el racionalismo y el empirismo ya que considera la razón y a la experiencia frente del conocimiento.

• CARACTERÍSTICA DEL CONOCIMIENTO⁽⁸⁾

- Su fin es alcanzar una verdad objetiva.
- Es un proceso dialéctico basado en la contemplación viva sensación, percepción y representación.
- Asimila el mundo circulante.

DIFERENCIA ENTRE CONOCIMIENTO VULGAR Y CIENTÍFICO⁽⁸⁾

Conocimiento Vulgar⁽⁸⁾

Este se adquiere por medio del azar.

No es verificable ni subjetivo.

Está sujeto a nuestra experiencia y modo de sentir.

Es dogmático porque se apoya en creencias y respuestas no verificables.

Es inexacto, sin definiciones son pocos precisos.

Es subjetivo

Es vago sin definiciones.

Conocimiento Científico⁽⁸⁾

Este se adquiere mediante la razón.

Es verificable, puede estar basado en la experiencia, pero se puede demostrar.

Es objetivo.

Es sistemático, se adquiere mediante el conocimiento acumulativo, porque sirve de base para otros entendimientos.

Es sistemático, porque se adquiere con procedimientos.

IMPORTANCIA DEL CONOCIMIENTO VULGAR EN LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA⁽⁸⁾

El Conocimiento Vulgar sirve como puente para alcanzar una comprensión de mayor alcance, siendo el Conocimiento Científico superior al Conocimiento Vulgar este no es posible suponerlo sin el Conocimiento Vulgar.

INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA⁽⁸⁾

La investigación científica es esencialmente como cualquier tipo de investigación, sólo que más rigurosa y cuidadosamente realizada. Podemos definirla como un tipo de investigación "sistemática, controlada,

empírica, y crítica, de proposiciones hipotética sobre las presumidas relaciones entre fenómenos naturales". Que es "sistemática y controlada" implica que hay una disciplina constante para hacer investigación científica y que no se dejan los hechos a la casualidad."Empírica" significa que se basa en fenómenos observables de la realidad. Y "crítica" quiere decir que se juzga constantemente de manera objetiva y se eliminan las preferencias personales y los juicios de valor. Es decir, llevar a cabo investigación científica es hacer investigación en forma cuidadosa y precavida.

La investigación científica constituye un proceso mediante el cual el investigador trata de conocer los elementos, determinan concurrentes, influyentes, que intervienen en un fenómeno, problema, hecho o situación determinada.

La investigación puede cumplir dos propósitos fundamentales:

- a) producir conocimiento y teorías (investigación básica)
- b) resolver problemas prácticos (investigación aplicada).

Gracias a estos dos tipos de investigación la humanidad ha revolucionado. La investigación es la herramienta para conocer lo que nos rodea y su carácter es universal.

En su acepción más general, la investigación científica constituye un proceso mediante el cual el investigador trata de conocer los elementos determinantes concurrentes y/o influyentes, que intervienen en un fenómeno, problema, hecho o situación determinados. Desde este punto de vista, la investigación, científica puede ser concebida como el proceso de búsqueda sistemática, controlada y crítica, que partiendo de un problema significativo claramente formulado, intenta solucionarlo valiéndose para ello de un procedimiento garantizado por su validez y confiabilidad, como es el método que utiliza la ciencia para la obtención del conocimiento, que no es otro que el método científico.

En este estudio, la investigación constituye un producto de la experiencia que se ha acumulado, sistematizado, racionalizado y probado a lo largo

del desarrollo histórico de la humanidad, dando lugar a lo que hoy conocemos como ciencia.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN⁽⁸⁾

Como toda actividad dirigida a un fin premeditado, la investigación científica persigue también el logro de determinados objetivos, como son:

- Conocer hechos, fenómenos y fórmula de hipótesis.
- Encontrar respuestas y determinadas interrogantes
- Iniciar, fórmula y/o reenfocar una teoría.
- Resolver un problema y mejorar una situación.
- Proporcionar información sobre lo que se basan las teorías.

CONSTATACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA⁽⁸⁾

La teoría científica es el resultado de una interpretación a partir del análisis de datos recargados sin ninguna prioridad intelectual mediante las siguientes constataciones.

- El proceso hipotético deductivo se inicia con el estudio de un problema en un macro contexto para llegar a establecer una hipótesis.
- La recopilación de los datos se establece a partir de una categorización que introduce aspectos teóricos e ideológico subjetivos del investigador.
- Los procedimientos de demostración son un conjunto de hipótesis que se establecen a modo de ensayo con la intención de explicar algún fenómeno.

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACIÓN⁽⁸⁾

La investigación puede ser clasificada con base a los siguientes criterios: por el propósito o las finalidades perseguidas la investigación es básica o aplicada; según la clase de medios utilizados para obtener los datos, es documental, de campo o experimental; atendiendo al nivel de conocimientos que se adquieren podrá ser exploratoria, descriptiva o explicativa; dependiendo del campo de conocimientos en que se realiza,

es científica o filosófica; conforme al tipo de razonamiento empleado, es espontánea, racional o empírico-racional; acorde con el método utilizado, es analítica, sintética, deductiva, inductiva, histórica, comparativa, etc.; y conforme al número de investigadores que la realizan, es individual o colectiva.

Investigación básica. También recibe el nombre de investigación pura, teórica o dogmática. Se caracteriza porque parte de un marco teórico y permanece en él; la finalidad radica en formular nuevas teorías o modificar las existentes, en incrementar los conocimientos científicos o filosóficos, pero sin contrastarlos con ningún aspecto práctico⁽⁸⁾.

Investigación aplicada. Este tipo de investigación también recibe el nombre de práctica o empírica. Se caracteriza porque busca la aplicación o utilización de los conocimientos que se adquieren. La investigación aplicada se encuentra estrechamente vinculada con la investigación básica, pues depende de los resultados y avances de esta última; esto queda aclarado si nos percatamos de que toda investigación aplicada requiere de un marco teórico. Sin embargo, en una investigación empírica, lo que le interesa al investigador, primordialmente, son las consecuencias prácticas⁽⁸⁾.

Si una investigación involucra problemas tanto teóricos como prácticos, recibe el nombre de mixta. En realidad, un gran número de investigaciones participan de la naturaleza de las investigaciones básicas y de las aplicadas⁽⁸⁾.

Investigación documental. Este tipo de investigación es la que se realiza, como su nombre lo indica, apoyándose en fuentes de carácter documental, esto es, en documentos de cualquier especie. Como subtipos de esta investigación encontramos la investigación bibliográfica, la hemerográfica y la archivística; la primera se basa en la consulta de libros, la segunda en artículos o ensayos de revistas y periódicos, y la tercera en documentos que se encuentran en los archivos, como cartas, oficios, circulares, expedientes, etcétera⁽⁸⁾.

Investigación de campo. Este tipo de investigación se apoya en informaciones que provienen entre otras, de entrevistas, cuestionarios, encuestas y observaciones. Como es compatible desarrollar este tipo de investigación junto a la investigación de carácter documental, se recomienda que primero se consulten las fuentes de la de carácter documental, a fin de evitar una duplicidad de trabajos⁽⁸⁾.

Investigación experimental. Recibe este nombre la investigación que obtiene su información de la actividad intencional realizada por el investigador y que se encuentra dirigida a modificar la realidad con el propósito de crear el fenómeno mismo que se indaga, y así poder observarlo⁽⁸⁾.

Investigación exploratoria. Recibe este nombre la investigación que se realiza con el propósito de destacar los aspectos fundamentales de una problemática determinada y encontrar los procedimientos adecuados para elaborar una investigación posterior. Es útil desarrollar este tipo de investigación porque, al contar con sus resultados, se simplifica abrir líneas de investigación y proceder a su consecuente comprobación⁽⁸⁾.

Investigación descriptiva. Mediante este tipo de investigación, que utiliza el método de análisis, se logra caracterizar un objeto de estudio o una situación concreta, señalar sus características y propiedades. Combinada con ciertos criterios de clasificación sirve para ordenar, agrupar o sistematizar los objetos involucrados en el trabajo indagatorio. Al igual que la investigación que hemos descrito anteriormente, puede servir de base para investigaciones que requieran un mayor nivel de profundidad⁽⁸⁾.

Investigación explicativa. Mediante este tipo de investigación, que requiere la combinación de los métodos analítico y sintético, en conjugación con el deductivo y el inductivo, se trata de responder o dar cuenta del porqué del objeto que se investiga⁽⁸⁾.

Productos de la investigación⁽⁸⁾

Todo trabajo de investigación, en principio, por los conocimientos alcanzados o logrados, requiere ser comunicado a terceras personas.

La forma en que debe hacerlo es variada y abarca desde la comunicación oral, la gráfica hasta la escrita. En realidad, lo que prevalece es la comunicación escrita, y dentro de ésta encontramos también una gran diversidad de diseños o formatos; monografías, ensayos, manual, tratado, reseña, resumen, tesis, informe, comprendiendo, artículos, ponencia, etc. A su vez, cada uno de ellos puede revestir ciertas modalidades. Los principales trabajos de la investigación son: Monografía, ensayo, manual, Tratado, Reseña, Resumen, Tesis

LAS FUENTES DE INFORMACIÓN O CONOCIMIENTO⁽⁸⁾

- La palabra fuente significa "el lugar de donde proviene algo", su origen o procedencia; se refiere al principio, fundamento o causa de una cosa. En el campo de la investigación relacional alude al documento, obra o elemento que sirve de información o dato para el desarrollo de la misma.
- Las fuentes de conocimiento son esenciales para que el investigador efectúe la transformación consciente de los conocimientos previos de los cuales parte. Dichas fuentes le permiten establecer contacto con las experiencias científicas o filosóficas de integrantes de sociedades contemporáneas y con el legado intelectual de generaciones pasadas; ello aunado a la observación de las cosas, todo con el fin de adquirir conocimientos.
- Las fuentes de conocimiento también se clasifican en atención a la correspondencia del dato con lo que se investiga, y así tendríamos fuentes principales y secundarias. Las primeras son aquellas cuyo contenido concuerda con lo que investigamos, las que nos proporcionan la información central de lo que indagamos; las segundas, en cambio, nos brindan únicamente información parcial, nos dan datos conexos, pero que no se encuentran en lo que investigamos.
- Por sus características externas las fuentes se dividen en documentales, y de campo. Las primeras que derivan de un documento de cualquier tipo, se subdividen en bibliográficas y hemerotecas; y las segundas en materiales y humanas. Las de carácter bibliográfico se

caracterizan por tener el formato de un libro, y las herramientas de una revista o periódico. Reciben el nombre de fuentes materiales las obras de la naturaleza y las obras producidas por el hombre y que encuentran una significación o sentido; las fuentes humanas, en cambio, hacen referencia a la información de carácter testimonial.

- Otro criterio de clasificación de las bibliografías es el que toma en cuenta el sector del conocimiento al cual se refiere, y así tenemos bibliografías generales y especializadas. Las primeras se refieren, sin distinción, a todo tipo de obra; las segundas, en cambio, señalan las obras referentes a una ciencia o campo del conocimiento. Tanto las bibliografías generales como las especializadas pueden ser de carácter nacional o internacional.

INVESTIGACIÓN DE CAMPO⁽⁸⁾

La investigación de campo es aquel tipo de investigación a través del cual se estudian los fenómenos sociales en su ambiente natural, se llama también investigación sobre el terreno. Es importante en las Ciencias Sociales realizar este tipo de investigación ya que, siendo su objeto natural de estudio el hombre y sus acciones, es perfectamente pertinente "abocarse a estudiar estos fenómenos en la realidad misma donde se producen".

Los estudios de campo permiten indagar los efectos de la interrelación entre diferentes tipos de variables sociológicas, psicológicas, educacionales, antropológicas, etc.

Clasificaremos los Estudios o Investigaciones de Campo de la siguiente manera:

1. Estudios extensivos: estudios de variables en poblaciones completas (censos) o a través de muestras (en el aparato correspondiente a población y muestras nos extenderemos en el tema).
2. Estudios intensivos: estudios de casos particulares, sin posibilidades de generalización a poblaciones enteras.

3. Estudios de Comunidades: estudios realizados en ámbitos geográficos limitados y demográficamente establecidos, sobre costumbres, necesidades, modos de vida, etc. Son los estudios comúnmente conocidos como etnográficos.

4. Análisis de Tareas: muy utilizadas en el área de administración de personal en los organismos públicos o privado, también se le conoce como Análisis de Actividades, consiste en establecer para cada cargo las funciones y tareas específicas, partiendo del estudio de las tareas cumplidas para cargos similares en otros organismos o sobre la base de las tareas que efectivamente realiza el individuo bien para actualizar los Manuales de Cargos o para ajustes al individuo a las tareas que le corresponden según el cargo. También se realizan para la evaluación de desempeño y como insumo para los ajuste salariales.

¿Cuál será la posibilidad del ser humano de conocer? ¿Se puede conocer todo? ¿Tiene límites? ⁽⁸⁾

Las respuestas a estas interrogantes, y otras similares, dieron lugar a la aparición de varios enfoques, dependiendo del posicionamiento de los autores. Son esos enfoques los siguientes: el dogmatismo, el escepticismo, el relativismo, el pragmatismo y el criticismo. Brevemente, se explicará en qué consiste cada uno de estos cinco posicionamientos filosóficos sobre las reales posibilidades que tiene el ser humano, como sujeto psicosocial, de conocer los objetos.

Primero, el dogmatismo supone, absolutamente, la posibilidad y la realidad del contacto entre el sujeto y el objeto. Es difícil que algún seguidor del dogmatismo se transforme en su opuesto, en escépticos. Esta situación se manifiesta dado que el dogmatismo considera que la posibilidad de un contacto entre el sujeto y el objeto es comprensible en sí misma, el escepticismo niega tal posibilidad. El sujeto no puede aprehender al objeto, afirma el escepticismo. Por tanto, el conocimiento, considerado como la aprehensión real de un objeto, es imposible.

Mientras que el dogmatismo en cierta forma ignora al sujeto, el escepticismo desconoce al objeto. El relativismo no es tan radical, ya que afirma que sí, que existe una verdad; sin embargo, tal verdad tiene un valor restringido, pues su validez es limitada. Los relativistas afirman que no existe alguna verdad absoluta. Para ellos, la verdad es relativa, parcial, sincrónica.

El pragmatismo cambia el concepto de la verdad en cuanto que es originado por una peculiar concepción de lo que es el ser humano. Dentro de tal concepción, el ser humano no es primordialmente un ser especulativo y pensante, sino un ser práctico, un ser volitivo, que cree en la voluntad de hacer las cosas, solo cuando necesarias objetivamente. Lo pragmático, para el ser humano seguidor de este enfoque, consiste en las cosas que sean prácticas y funcionales.

Existe un posicionamiento intermediario entre el dogmatismo y el escepticismo. El posicionamiento epistemológico que reside entre estos dos enfoques recibe el nombre de criticismo. Al igual que el dogmatismo, el criticismo admite una confianza fundamental, o sea una seguridad en la razón humana. Los que siguen esta concepción filosófica están convencidos de que es posible el conocimiento de lo real y su realidad. Para ellos, existe la verdad, ya sea esta relativa o universal.

2. TERAPEUTICA FARMACOLOGICA.

Se denomina fármaco en sentido amplio a toda sustancia química capaz de interactuar con un organismo vivo modificando la función celular⁽¹⁾.

Se denomina medicamento al preparado farmacéutico que contiene uno o más fármacos y que se emplean directamente para el diagnóstico, prevención, curación o alivio de las enfermedades⁽¹⁾.

La Farmacología Clínica y la Terapéutica como ciencias, no solo se ocupan de la evaluación de nuevos fármacos en estudios de animales y en seres humanos (Ensayos Clínicos), sino que otorga igual importancia al tratamiento de cada enfermo, considerado como un ente individual⁽³⁾.

La terapia farmacológica (el medicamento) constituye la principal, y a veces única, herramienta de actuación de los médicos ante la multitud de procesos patológicos existentes y atendidos diariamente. Estos medicamentos pueden ser utilizados a veces para tratar síntomas, y generalmente para prevención, diagnóstico, alivio y curación de las enfermedades⁽³⁾.

Los médicos debemos garantizar que los pacientes reciban un tratamiento adecuado, en las dosis correctas, durante el tiempo necesario y con el mínimo coste posible, y para ello, han de tener un profundo conocimiento de la terapéutica farmacológica⁽⁴⁾.

Desde hace tiempo se reconoce y se acepta que en un solo individuo puede haber enorme variación en la respuesta a un mismo fármaco o tratamiento. Por ello, se han realizado progresos para identificar las causas de variabilidad clínica. Así, el tratamiento farmacológico, al igual que otras partes de la ciencia médica, no deja de ser un proceso complejo en el que se implican, de forma sucinta, al menos cuatro fases:⁽¹⁾

Fase Farmacéutica: se ocupa de que el fármaco llegue al paciente.

Fase Farmacocinética: mediante la cual el fármaco llega a su lugar de acción.

Fase Farmacodinámica: a través de la cual se produce el efecto farmacológico del medicamento.

Fase Terapéutica: en la que el efecto farmacológico se traduce en un efecto terapéutico adecuado.

3. FARMACOS ANALGESICOS

3.1. CONSIDERACIONES GENERALES

La palabra analgésico procede etimológicamente del prefijo griego a-/an-(carencia, negación) y de algos (dolor). Según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), éste se define como la

experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión hística real o potencial, o descrita en términos de dicho daño. Por tanto, el dolor no es solamente una sensación, es una experiencia. Además, no se trata únicamente de algo sensorial, sino que también es algo emocional. En ocasiones, el dolor no precisa de una lesión para manifestarse, puede existir en ausencia de ella. El dolor es una experiencia subjetiva de gran complejidad. Presenta un componente nociceptivo, responsable de la transmisión de estímulos al sistema nervioso central que permiten defenderse ante situaciones nocivas o peligrosas para el organismo, y un componente emotivo y afectivo, que se caracteriza por irritabilidad, ansiedad y rabia en el caso de un dolor agudo y que puede derivar incluso en depresión cuando se transforma en un dolor crónico. Los dos componentes del dolor son: sensorial y emocional. El primero, que equivale a nocicepción (estimulación de las vías nerviosas que conducen los estímulos dolorosos), se debe al estímulo de las terminaciones sensoriales. Normalmente hay una relación entre el estímulo sensorial y la intensidad del dolor (excepto en el dolor por inflamación o por lesión nerviosa). El componente emocional equivale a la vivencia individual que hace el paciente del estímulo nociceptivo. A menudo es el componente más importante, especialmente en casos de dolor crónico⁽¹¹⁾.

FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR⁽⁷⁾

- Se genera en las estructuras periféricas denominadas nociceptores.
- Viaja al sistema nervioso central a través de las fibras aferentes primarias A $\bar{\delta}$ y C.
- Se procesa en el asta posterior de la médula espinal, donde se encuentra sometido a influencias excitatorias e inhibitoras.

- Se procesa en el encéfalo por vías específicas, principalmente la espinotalámica.
- Los estímulos llegan al tálamo y posteriormente hasta la corteza somato sensitiva.
- Existe una modulación encefálica por diferentes áreas cerebrales.
- A partir del mesencéfalo y de los núcleos del rafe existen vías inhibitorias que se proyectan hacia la médula.
- El estímulo persistente causa cambios plásticos en las neuronas nociceptivas que podrían estar implicadas en el mantenimiento del dolor crónico.

CLASIFICACIÓN: En función de su duración, se diferencia entre el dolor agudo y el crónico⁽¹⁶⁾.

Dolor agudo: ⁽¹⁶⁾

- Derivado de una lesión tisular.
- Forma parte de los mecanismos que protegen al organismo de su destrucción.
- Suele desaparecer con la curación del proceso que lo causó.
- Ejemplos: postoperatorio, dolor traumático, cefaleas tensionales, odontalgias y lumbalgia aguda.

Dolor crónico ⁽¹⁶⁾

- Persiste más allá de la curación de la lesión.
- A menudo es difícil establecer una alteración hística que lo justifique.
- Se deben considerar dolores crónicos aquellos que cursan con brotes durante un largo período de tiempo.

3.2. ANTINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Las drogas analgésicas antipiréticas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs) son un grupo de agentes de estructura química diferente que tienen como efecto primario inhibir la síntesis de prostaglandinas, a través de la inhibición de la enzima cicloxigenasa. Estas drogas comparten acciones farmacológicas y efectos indeseables semejantes. La aspirina es el prototipo del grupo y es la droga con la cual los distintos agentes son comparados. Debido a esto también son llamadas drogas "tipo aspirina"; otra denominación común para este grupo de agentes es el de "AINEs" (antiinflamatorios no esteroideos) o drogas "anticicloxigenasa" debido a que inhiben esta enzima, responsable de la síntesis de prostaglandinas, las cuales son mediadoras de la producción de fiebre, dolor e inflamación⁽¹²⁾.

3.2.1. FARMACODINAMIA

Absorción:

Todos los AINEs son absorbidos rápidamente y casi por completo con la administración bucal. La absorción ocurre por difusión pasiva en el estómago y en la zona superior del intestino delgado⁽¹⁵⁾.

Como estas drogas son ácidos débiles no son ionizados en el medio muy ácido de la mucosa gástrica, en este estado los AINES son lípidos solubles y difunden rápidamente dentro de las células gástricas, donde el pH es muy alto y la droga se disocia, de esta forma el AINEs, se convierte en un ión atrapado dentro⁽¹⁵⁾.

Esta alta concentración local contribuye al efecto adverso gastrointestinal y coadministrando antiácidos se retarda la absorción, pero la misma cantidad de droga es absorbida. Una

gran fracción de la dosis del medicamento es absorbida en el intestino delgado a pesar de esta circunstancia⁽¹⁵⁾.

La vía rectal no confiere ventajas ya que la absorción es errática e incompleta y de la misma forma, por los mecanismos sistémicos se producen los efectos secundarios⁽¹⁵⁾.

En el plasma los AINES se combinan con albúmina en gran proporción. Pero es una combinación fácilmente dissociable por lo que son frecuentes las interacciones medicamentosas⁽¹⁵⁾.

Las uniones proteicas sirven como una reserva y sólo la droga libre es activa, esto es, capaz de producir los efectos terapéuticos o tóxicos y disponibles para el metabolismo y la excreción⁽¹⁵⁾.

Distribución:

Los AINES se distribuyen de manera uniforme por todo el organismo y en particular aquellos que desarrollan un proceso inflamatorio: probablemente a causa de sus características ácidas. Esta débil acidificación de las drogas afecta la concentración diferencial en el plasma y los tejidos; sólo las moléculas no ionizadas son liposolubles y capaces de difundir a través de las membranas biológicas. Por lo tanto si hay una disminución del pH sérico, aumenta la fracción del AINEs no ionizada y el movimiento de la droga desde el plasma hasta los tejidos⁽¹⁵⁾.

Metabolización:

Se metabolizan a nivel del hígado y se produce una recirculación entero hepática, esto contribuye a la persistencia de los niveles sanguíneos⁽¹⁵⁾.

Además de las concentraciones plasmáticas, también alcanzan importantes niveles en el líquido sinovial. Pasan a todos los tejidos y atraviesan fácilmente la placenta a excepción del sulindac⁽¹⁵⁾.

Excreción:

Casi todas estas drogas se eliminan a nivel renal, como metabolitos. Sin embargo, su biotransformación es específica para cada fármaco debido a su naturaleza química⁽¹⁵⁾.

3.2.2. MECANISMOS DE ACCION

El mecanismo de acción íntimo común a todo el grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), correlato de la actividad antiinflamatoria y base de su efectividad clínica es la inhibición de la enzima ciclooxigenasa. Como consecuencia se inhibe la formación de prostaglandinas (particularmente PGE, y PGL) a partir del ácido araquidónico membranario de distintos tipos celulares⁽¹¹⁾.

La caracterización de la estructura tridimensional de estas enzimas mediante estudios cristalográficos y de fluorescencia han permitido conocer más profundamente el mecanismo de acción de los AINEs⁽¹¹⁾.

Un paso adelante en el conocimiento de las acciones de los AINEs fue la comprobación de la existencia de dos tipos diferentes de ciclooxigenasa (COX). Así, hoy sabemos que existen dos isoformas de esta enzima con distinto patrón de distribución y síntesis, ligadas a genes presentes en distintos cromosomas. Se han identificado con un número: COX- 1 y COX-2⁽¹¹⁾.

Ambas tienen el mismo peso molecular y sus diferencias estructurales son casi imperceptibles (un solo aminoácido) de forma que los lugares activos para la unión al ácido araquidónico

(su sustrato) o a los AINEs (su inhibidor) son similares; sin embargo, es muy distinto su papel fisiológico⁽¹¹⁾.

Se sabe que este grupo de fármacos compiten con el ácido araquidónico, liberado en la respuesta inflamatoria, para acoplarse al sitio activo en los canales enzimáticos. Se ha postulado que los AINEs bloquean la COX al ligar enlaces de hidrógeno a la arginina polar en posición 120. Para explicar la selectividad de los AINEs, parece crítica la presencia de un aminoácido clave en la posición 523 de estas enzimas, concretamente la isoleucina para COX-1 y la valina para COX-2, que deja una abertura en la pared del canal, que permite el acceso a un lugar de acoplamiento para muchas estructuras selectivas de COX-2 como las sulfonas o la sulfonamida⁽¹¹⁾.

Por otra parte, a diferencia del caso anterior, el gran tamaño de la isoleucina en posición 523 de la COX-1 produce el bloqueo del acceso al locus activo en el canal la diferencia más importante entre ambas enzimas desde el punto de vista farmacológico estriba en que la COX-1 se expresa constitucionalmente, es decir, es una enzima constitutiva en casi todos los tejidos, pero muy especialmente en el riñón y en el tracto gastrointestinal. Su actividad tiene que ver con la participación de las prostaglandinas y los tromboxanos en el control de funciones fisiológicas; así, es responsable de proteger el epitelio gástrico, de proteger el funcionalismo renal y de agregar las plaquetas. La COX-2, por el contrario, parece manifestarse en algunas células bajo el efecto inductor de determinados estímulos como algunos mediadores químicos de la inflamación; por tanto, mantiene los mecanismos inflamatorios y amplifica las señales dolorosas que surgen en las áreas de inflamación⁽¹¹⁾.

La consecuencia inmediata de este descubrimiento resulta obvia, pues la pretensión de lograr fármacos específicos con acciones limitadas pasa, en el caso de la inflamación, por la

síntesis de sustancias que inhiban de manera selectiva la COX-2, al ser ésta la que resulta inducida en circunstancias patológicas. De esta forma, podría plantearse la hipótesis, de evitarse efectos asociados a la inhibición de la COX-1 que no participan en el espectro terapéutico (cuando de inflamación se trata) y sí en las reacciones indeseables, muy particularmente, en los efectos gastrointestinales. Así, la inhibición de la COX-2 se ha constituido en el objetivo de una nueva generación de fármacos AINEs que conservando las propiedades terapéuticas, particularmente antiinflamatorias, presenten un perfil de toxicidad, particularmente digestivo, reducido⁽¹¹⁾.

La COX-2 también es constitutiva en ciertos tejidos, pero ante la existencia de diversos procesos inflamatorios, la expresión de la COX-2 aumenta hasta 20 veces mientras que la de la COX-1 no lo hace o en menor grado⁽¹¹⁾.

La expresión constitucional de la COX-1 en la mayoría de las células sugiere su responsabilidad en el mantenimiento de las funciones celulares reguladas por las prostaglandinas. Entre sus principales intervenciones figura la mediación de la agregación plaquetaria, la fisiología reproductora, la protección de la mucosa gástrica y, posiblemente funciones centrales⁽¹¹⁾.

También la COX-2 tiene numerosas funciones fisiológicas en la que pueden contribuir tanto la enzima constitucional como la inducida, así participa en la respuesta del epitelio digestivo a bacterias patógenas o diversas lesiones, el mantenimiento de la función renal (particularmente en la perfusión), en el embarazo y el parto y posiblemente con procesos integradores centrales y la nocicepción⁽¹¹⁾.

La capacidad de un medicamento para inhibir la actividad de COX se determina cuantificando la reducción de los productos

catalizados por dicha enzima. Para COX-2, se expone el lipopolisacárido bacteriano frente a leucocitos y se expresa como concentración inhibitoria (COX-2 Ie50) aquella que inhibe el 50 de la síntesis de PGE2. En el caso de COX-I, se mide la concentración del fármaco que reduce al 50 la síntesis de tromboxano plaquetario durante la coagulación (COX-IIC50). La selectividad a COX-2 viene dada por un cociente entre COX-2 IC50 y COX-I IC50 inferior a 111. El cociente disminuye cuanto más selectivo es el compuesto. Los nuevos inhibidores de COX-2 (meloxicam, y celecoxib), altamente selectivos, presentan cocientes menores o iguales a 0,1 aproximadamente⁽¹¹⁾.

La definición de la especificidad de la Cox-Z sirve para distinguir compuestos farmacológicos y no fundamentos clínicos⁽¹¹⁾.

La inmensa mayoría de los AINEs actualmente disponibles afectan, es decir, inhiben, de manera no selectiva la actividad enzimática de ambas isoformas o, en todo caso, en mayor medida la de la COX-I, aunque los mecanismos de inhibición no sean idénticos para todos los miembros de este numeroso grupo farmacológico. Así, el AAS es un inhibidor irreversible de ambas ciclooxigenasas (no es selectivo), pero en la práctica algunos de los AINEs inhiben la enzima de forma estereoespecífica, competitiva y reversible aunque no selectiva. Excepciones singulares a la acción más común de inhibición indistinta de ambas isoformas la constituyen el meloxicam y los nuevos COX-2 que muestran cierta selectividad preferente, aunque no absoluta, para inhibir la COX-2 frente a la COX-1. Sin embargo, su selectividad no es total⁽¹¹⁾.

Los intentos de reclasificar todos los AINEs previos según su selectividad por la ciclooxigenasa o prostaglandin-H2-sintetasa, como una manera de correlación con las reacciones indeseables no han originado, hasta hoy, una clasificación homogénea, sino distintas propuestas, al depender de trabajos realizados en

condiciones diferentes. Sin embargo, ciertamente, existen diferencias entre los distintos AINEs en relación a la inhibición relativa de ambas enzimas, por ejemplo aspirina, indometacina o piroxicam parecen tener una relación COX-2 COX-1 menos favorable⁽¹¹⁾.

Entre los primeros AINEs comercializados con un perfil predominantemente inhibidor de la COX-2 figuran nahumetona, y meloxicam. Nahumetona es un profármaco no ácido, cuyo metabolito (el 6-me-toxi-2-naftilacético) resulta un potente COX-2-inhibidor⁽¹¹⁾.

De esta forma, hemos llegado hasta la introducción de los primeros fármacos considerados antagonistas selectivos de la COX-2: Celecoxib, valdecoxib y Parecoxib⁽¹¹⁾.

Entre los problemas más importantes que pueden llevar aparejados el uso de inhibidores selectivos de la COX-2 destacan los posibles efectos debidos a la inhibición de la COX-2 en células donde es constitutiva, algo que hasta ahora está en vigilancia⁽¹¹⁾.

3.2.3. CLASIFICACIÓN DE LOS AINES

1.Salicilatos:

Ácido acetil-salicílico (AAS)⁽¹⁰⁾

2.Derivados Pirazolónicos

Dipirona o Metamizol

Fenilbutazona

Azapropazona⁽¹⁰⁾

3.Derivados del Paraminofenol

Acetaminofén o Paracetamol⁽¹⁰⁾

4.Indoles

Indometacina

Sulindac⁽¹⁰⁾

5.Derivados del Ácido Propiónico

Ibuprofeno

Ketoprofeno

Flubiprofeno

Naproxeno

Ácido Tiaprofénico⁽¹⁰⁾

6.Derivados del Ácido N-Acetil Antranílico o Fenamatos

Ac. Mefenámico

Ac. Niflúmico

Meclofenámico⁽¹⁰⁾

7.Derivados del Ácido Fenilacético

Diclofenaco sódico y potásico

Aceclofenaco

fenclofenaco⁽¹⁰⁾

8.Derivados del Ácido Indolacético

Indometacina

Sulindaco

Glucametacina⁽¹⁰⁾

9.Derivados del Ácido Pirrolacético

Ketorolaco⁽¹⁰⁾

10.Derivados del ácido nicotínico

Clonixinato de lisina⁽¹⁰⁾

11.Derivados del ácido Fenil Propiónico

Loxoprofén sódico⁽¹⁰⁾

12.Oxicanes inhibidores preferenciales de la cox- 2

Piroxicam

Meloxicam

Peroxicam

Tenoxicam⁽¹⁰⁾

13.Inhibidores específicos de la Ciclooxygenasa 2 (COX2)

Nimesulide

Celecoxib

Rofecoxid⁽¹⁰⁾

3.2.4. RAMS

La popularidad del paracetamol como antipirético analgésico seguro y eficaz ha aumentado en el último tiempo. Su uso ha subido rápidamente y el incremento en la disponibilidad lo ha transformado en uno de los agentes más comunes en las sobredosis⁽¹²⁾.

Coincidiendo con el uso sin prescripción médica, la incidencia de hepatotoxicidad por paracetamol está en aumento. En los Estados Unidos y en el Reino Unido, la toxicidad por paracetamol se estima que representó el 50 del total intoxicaciones por medicamentos. En el Reino Unido la intoxicación por paracetamol parece ser la causa más común de insuficiencia hepática aguda⁽¹²⁾.

La hepatotoxicidad por ácido acetilsalicílico es dosis dependiente. Las mujeres jóvenes con trastornos tales como fiebre reumática y artritis reumatoide juvenil parecen tener un riesgo más alto. la magnitud del riesgo de hepatotoxicidad clínicamente relevante en los usuarios de ácido acetilsalicílico no se conoce. Se han descrito elevaciones transitorias de los

enzimas hepáticas en la mitad de los pacientes que reciben dosis antiinflamatorias completas de ácido acetilsalicílico, la dipirona no parece provocar hepatotoxicidad⁽¹²⁾.

El primer caso informado de hepatotoxicidad por paracetamol fue en el año 1966, Inglaterra. La toxicidad por paracetamol afecta mayoritariamente a personas de mediana edad (42 años), más frecuentemente en mujeres (3:2)⁽¹²⁾.

La sobredosis con paracetamol es la causa más frecuente de insuficiencia hepática aguda (40), seguida de las reacciones idiosincráticas, y de origen viral (HVA y HVB). En un 20% se desconoce la etiología⁽¹²⁾.

A dosis habituales es prácticamente nulo su efecto hepatotóxico.

El acetaminofén presenta efectos tóxicos dependientes de la dosis, causando necrosis de los hepatocitos predominantemente en la región centro lobulillar, correspondiente a la zona 3 del acino hepático de Rappaport⁽¹²⁾.

Las bases de la toxicidad por paracetamol están bien estudiadas. Al ingerir dosis grandes de la droga el cito cromo P450 (CYP2E1, CYP1A2 y CYP3A) genera cantidades de NAPQI capaces de agotar las reservas hepáticas de glutatión. Este metabolito ejerce su toxicidad al unirse de forma covalente a macromoléculas y produciendo radicales libres, desarrollando necrosis hepática en tan sólo 12 horas. En mucha menor medida, el mismo proceso puede ocurrir en el riñón y contribuir a la nefrototoxicidad⁽¹²⁾.

La toxicidad es mayor cuando se asocian inductores del cito cromo P450 (etanol CyP2E y CYP3A -;fenobarbital -CYP2B y CYP3A-, carbamazepina, fenitoína, rifampicina, zidovudina) o aquellos que compiten en la conjugación (dicumarol, morfina, prednisona, salicilatos, estrógenos) incrementando la formación del metabolito tóxico. El consumo crónico de etanol, que también provoca lesión centro lobulillar, altera el

metabolismo del paracetamol por dos mecanismos. Por un lado, agota las reservas de glutatión per se, disminuyendo la capacidad de toxificación del NAPQI. Además, como inductor del cito cromó P450 (CYP2E1 y CYP1A2) incrementa la transcripción de este grupo enzimático, aumentando la proporción de la droga que es convertida en NAPQI. Otro factor que predispone a la toxicidad por acetaminofén es el ayuno prolongado, situación frecuente en los alcohólicos crónicos, cuya fisiopatología se postula como multifactorial⁽¹²⁾.

Además el paracetamol también es peroxidado por la mielo peroxidasa y la COX-1, produciendo también metabolitos hepatotóxicos y provocando daño hepático en pacientes con insuficiencia renal crónica y asma en particular por la supuesta seguridad del paracetamol en estas enfermedades⁽¹²⁾.

La expresión fenotípica del factor de necrosis tumoral está implicada como un factor de severidad en la toxicidad por paracetamol⁽¹²⁾.

Este enfoque es parte del desarrollo de la fármaco genética , se manifiesta en el paciente de 4 etapas⁽¹²⁾:

- I. Durante las primeras 24 horas el paciente se encuentra asintomático o con síntomas inespecíficos como malestar general, náuseas, dolor abdominal, vómitos, sudoración; es el período de toxicidad potencial.
- II. Entre las 24 y 72 hs el dolor puede localizarse en hipocondrio derecho y típicamente comienzan a elevarse las transaminasas hepáticas.
- III. Alrededor del tercero o cuarto día es cuando se produce el máximo daño hepático, pudiendo presentarse diátesis hemorrágica, encefalopatía, convulsiones, hipoglucemia, mostrando valores de transaminasas extremadamente elevados (fueron informados valores mayores de 30.000 UI/l) y marcadores de insuficiencia hepática.

La insuficiencia hepática aguda se desarrolla en este período, y se caracteriza por encefalopatía y deterioro severo de la función hepática en pacientes sin hepatopatía crónica. Esta entidad es potencialmente reversible.

- IV. Los que sobreviven hasta este período comienzan la recuperación clínica y el descenso de los niveles enzimáticos. El proceso se puede prolongar por tres semanas o más. Por otra parte si el daño ha sido extenso se pueden presentar complicaciones como sepsis, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal (también mediada por NAPQI), infarto agudo de miocardio, y hemólisis⁽¹²⁾.

Se debe valorar y monitorizar la función hepática y renal, el estado ácido-base y el medio interno, y el trazado electrocardiográfico⁽¹²⁾.

El tratamiento oportuno con NAC disminuye notablemente la morbi-mortalidad de esta entidad⁽¹²⁾.

Los objetivos para el futuro se centran en disminuir la cantidad de casos, difundir la educación, identificar a los pacientes en riesgo, optimizar el tratamiento rápido, el desarrollo de los dispositivos de soporte hepático y el advenimiento de las terapias fármaco- genéticas⁽¹²⁾.

Síndrome de reye:

El primer estudio de casos y controles que demostró una asociación entre el síndrome de Reye y los salicilatos en niños con enfermedad vírica previa, especialmente resfriado y varicela, apareció en 1980. Esta se siguió de tres estudios adicionales de casos y controles publicado en 1982. En todos estos estudios, se encontró una fuerte asociación y más del 95% de los casos habían estado expuestos a los salicilatos. Aun así, se suscitaron críticas sobre los métodos empleados y se plantearon artefactos de selección y clasificación errónea.

Eventualmente, se inició un *nuevo* estudio por parte del grupo de trabajo del Servicio de Salud Pública de los EEUU sobre el síndrome de Reye. En la fase piloto, así como en el estudio global publicado, se encontró una asociación clara con la exposición a salicilatos durante la enfermedad precedente (varicela, enfermedad respiratoria o gastrointestinal) antes del inicio del síndrome de Reye. La tasa de riesgo era de 40 (límite inferior de confianza del 95) para los salicilatos como grupo y de 26 para el ácido acetilsalicílico⁽¹³⁾.

En 1985, cuando el empleo de ácido acetilsalicílico en niños ya se hallaba en declive, sólo se describieron 91 casos de síndrome de Reye en los US Centers for Disease Control, en comparación con 1.003 caso durante los años 1981-1985⁽¹³⁾.

Es evidente que los salicilatos juegan un papel etiológico en la mayoría de los casos de síndrome de Reye (fracción etiológica superior al 90%). Sin embargo, sigue sin contestar la intrigante pregunta de por qué se presenta particularmente en niños y adolescentes con varicela y resfriados. En todos los estudios no se halló ninguna asociación entre el empleo de paracetamol y síndrome de Reye⁽¹³⁾.

Nefropatías:

La Cox-2 se forma en el riñón y es inhibida tanto por los clásicos AINEs como por los inhibidores específicos. Esta inhibición es probablemente responsable al menos en parte de lo ocasionales casos de edemas periféricos vistos en algunos estudios. Un meta análisis sobre los efectos de los AINEs en la función renal nos ofrece datos sobre una importante reducción transitoria de la función renal en el grupo de inhibidores específicas⁽¹³⁾.

La nefropatía por analgésicos se caracteriza por necrosis papilar y enfermedad tubular intersticial crónica. Parece haber una importante variación geográfica en la incidencia de la

enfermedad. Entre el 1% y el 30% de los pacientes urémicos resultaron ser consumidores de analgésicos en exceso. Constituye la enfermedad renal crónica más frecuente relacionada con fármacos presentando niveles superiores de creatinina sérica que puede llegar a mortalidad de causa renal y urogenital. Sandler y cols. describieron recientemente que los consumidores habituales de analgésicos tenían significativamente más enfermedades renales que los usuarios esporádicos. Para los consumidores habituales de paracetamol la frecuencia era de 3,2 (1,05). Las tasas con el empleo diario y semanal de mezclas a base de ácido acetilsalicílico-fenacetina-cafeína también son significativamente elevadas⁽¹³⁾.

Todavía hoy, 37 años después de que se describiera por primera vez la nefropatía por analgésicos por Spuhler y Zollinger, permanecen varias preguntas sin respuesta. ¿Cuál es el papel los no opiáceos en la neuropatía? y cuál es el riesgo para las diversas combinaciones farmacológicas?⁽¹³⁾.

Reacciones hematológicas:

Se han publicado varios casos de anemia hemolítica en personas con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa expuestos a ácido acetilsalicílico y paracetamol. También la dipirona (metamizol), sin ninguna prueba, aparece en las listas de los libros de textos sobre medicamentos que provocan este trastorno. En el momento actual el papel causal de todos los analgésicos antipiréticos en este tipo de anemia hemolítica no se ha demostrado⁽¹⁵⁾.

No resulta sorprendente que se haya descrito que todos los analgésicos antipiréticos provocan agranulocitosis. Todos estos fármacos aparecerían en las historias farmacológicas en pacientes con agranulocitosis puesto que la fiebre y el dolor son los síntomas iniciales de esta enfermedad. La relación de casualidad entre los derivados de la pirazolona y la

agranulocitosis ha sido bien establecida. Además, en la mayor parte de trabajos se habían administrado múltiples fármacos que podían ser la causa potencial de la enfermedad y los juicios sobre cuál era el fármaco causante, tendieron a realizarse según la sospecha previa más que en base a criterios científicos⁽¹⁵⁾.

Los intentos realizados en los años 60 y 70 para cuantificar el riesgo, resultaron insatisfactorios y las decisiones legislativas sobre el empleo de derivados de la pirazolona no se basaron en datos científicos. Esta situación provocó el primer estudio epidemiológico analítico clásico sobre la etiología farmacológica de la agranulocitosis y de la anemia aplásica, el International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study (IAAAS)⁽¹⁵⁾.

Para los salicilatos la tasa multi variante (riesgo relativo) se estimó en 1,6 pero tenía una significación estadística limítrofe (intervalo de confianza del 95:1,0). Para el paracetamol no se halló ninguna asociación (tasa: 1,0). Se presentó una variabilidad regional en las estimaciones de la tasa de riesgo para el empleo de la dipirona. En Ulm, Berlín y Barcelona (agrupadas conjuntamente) fue de 23,7 [i.c, inferior 95: 8,7), para Israel (1980-1986) 2,0 (0,9). En Budapest y Sofía las estimaciones eran cercanas a la unidad, en Milán los datos eran demasiado dispersos, mientras que en Estocolmo la dipirona no se empleaba. La fracción etiológica para el empleo de la dipirona para Ulm, Berlín y Barcelona significó el 27 y la estimación del exceso de riesgo de tales regiones en conexión con los ingresos hospitalarios por agranulocitosis a partir de cualquier tipo de empleo de la dipirona en un periodo de 7 días significó 1,1 casos por millón de usuarios La razón de la variación geográfica en el riesgo de agranulocitosis inducida por la dipirona es muy misteriosa. Los esfuerzos realizados por los investigadores para detectar hasta que punto la variación refleja problemas metodológicos o sesgos ocultos no ha proporcionado

una respuesta. Caso de que sean reales, las diferencias regionales podrían aportar una importante referencia científica para comprender la etiología de la enfermedad. Se han publicado casos clínicos de trombocitopenia autoinmune en individuos expuestos a ácido acetilsalicílico y paracetamol. Estos fenómenos son raros y no hay estimaciones cuantitativas del riesgo. De forma parecida, no se dispone de estimaciones cuantitativas con respecto al riesgo de hemorragia por ácido acetilsalicílico en pacientes con trastornos tales como hemofilia, enfermedad de Von Willebrand y telangiectasia hereditaria⁽¹⁵⁾.

Complicaciones gastrointestinales:

Se han identificado varios factores de riesgo para el desarrollo de efectos secundarios gastrointestinales por AINES que están en relación con el propio paciente, con la utilización de otros fármacos y con los AINES en sí mismos (tipo, dosis y tiempo de tratamiento)⁽¹⁵⁾.

Los mecanismos por los cuales se generan las complicaciones al emplear AINES es debido al que al ser ácidos débiles al contacto con el medio ácido gástrico adquieren protones, convirtiéndose en una forma protónica, no ionizada, altamente liposoluble, que atraviesa fácilmente la capa de moco y las membranas plasmáticas. En el interior celular (alcalino) los AINES se ionizan (liberan H⁺) convirtiéndose en formas ionizadas hidrosolubles que no difunden fácilmente a través de la membrana y quedan atrapadas en el interior celular. El atrapamiento iónico daña la célula secundariamente por alteración de su metabolismo y de la permeabilidad celular con retrodifusión de hidrogeniones e inhibición de la fosforilación oxidativa, manifestándose morfológicamente como cariólisis, disrupción de las uniones intercelulares, necrosis, erosiones y finalmente hemorragia⁽¹⁵⁾.

Por tanto el proceso fisiopatológico generador de lesiones a nivel gastroduodenal sería doble. De forma directa mediante el acumulo intracelular del fármaco y mediante la

estimulación de la secreción de ácido. Indirectamente también causan lesión debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. De forma más detallada, al inhibir la isoenzima COX-1, encargada de la síntesis de las prostaglandinas, el daño se produciría en tres niveles⁽¹⁵⁾:

- Preepitelial: disminuye la secreción viscosidad del moco, los fosfolípidos de membrana y la hidrofobicidad, así como la síntesis de bicarbonato.
- Epitelial; disminuye la proliferación celular e inhibe la formación de factores de crecimiento plaquetario
- Postepitelial: disminuyendo el flujo vascular, produciendo adhesión leucocitaria y aumentando los radicales libre y la de leucotrienos⁽¹⁵⁾.

En cuanto a la clínica de las complicaciones gastroduodenales por ingesta de AINES, puede ser de un amplio espectro. Aunque son muy variadas la prevalencia de síntomas y lesiones endoscópicas proporcionadas en la literatura, los que toman un AINE presentarán clínica dispéptica aproximadamente un 20 y algo más del 50 presentarán lesiones endoscópicas. Aunque es más probable la presencia de lesiones entre pacientes sintomáticos, se encontrarían lesiones en casi el 50 de los pacientes asintomáticos si se les realizará una endoscopia⁽¹⁵⁾.

Para clasificar las lesiones endoscópicas asociadas a AINE, según Graham, distingue 4 grados de menor a mayor severidad. Así, en el grado 0 no existen lesiones endoscópicas, grado 1 con presencia de múltiples petequias sin lesiones erosivas de la mucosa, grado 2 con erosiones de la mucosa y grado 3 en donde se objetiva la presencia de una úlcera⁽¹⁵⁾.

La medida primordial en el manejo de los efectos secundarios digestivos por AINES es individualizar el tratamiento en cada caso y prescribir estos fármacos cuando estén realmente indicados para evitar en la medida de lo posible la aparición de efectos secundarios severos. Se deberá siempre que sea

posible, utilizar otros fármacos (AINES selectivos inhibidores de la COX-2) y si esto no es posible utilizar los AINES menos gastroerosivos, a la dosis mínima eficaz y durante el menor tiempo posible⁽¹⁵⁾.

Cuando se produce una gastropatía por AINE, la primera decisión a tomar es qué hacer con respecto al AINE. Siempre se que sea posible es preferible suspender y cuando esto ocurre debemos recurrir a utilizar el AINE con menor capacidad lesiva, a la mínima dosis que sea eficaz evitando la asociación con corticoides u otros AINES⁽¹⁵⁾.

En la actualidad, existe numerosa evidencia científica que aconseja la utilización de inhibidores de la bomba de protones (IBP) en el tratamiento y prevención de la gastropatía por AINES . Además se ha comprobado que su administración reduce la sintomatología aunque ésta no esté asociada a lesiones endoscópicas. El misoprostol, análogo sintético de la prostaglandina E 1, ha demostrado también en numerosos estudios su efectividad en la profilaxis de la gastropatía por AINES. Se desaconseja su administración en ancianos debido a los efectos secundarios habituales que presenta (sobre todo diarrea) que provocan la suspensión del tratamiento⁽¹⁵⁾.

El papel del *Helicobacter pylori* (otro factor fisiopatológico clave en la génesis de lesiones gastroduodenales) no está totalmente clarificado en la actualidad, si bien se recomienda erradicar en el caso de iniciar un tratamiento con AINES de nuevo y en el caso de que el consumo sea crónico no es preciso siempre y cuando se administren IBP⁽¹⁵⁾.

Con respecto al tipo de IBP a utilizar y las dosis, existen estudios que muestran la efectividad de todos los utilizados actualmente, si bien será preciso identificar posibles interacciones medicamentosas, habituales en pacientes polimedicados como pueden ser los ancianos, realizando el seguimiento oportuno⁽¹⁵⁾.

Por tanto, es preciso individualizar el tratamiento antiinflamatorio-analgésico en cada paciente, tratando de evitar en la medida de lo posible la utilización de los AINES. La utilización de los IBP (a dosis estándar) en la prevención de efectos adversos digestivos por la ingesta de AINES (profilaxis primaria) está plenamente indicada. De igual manera, su administración es la mejor opción terapéutica en el caso de presentar estas complicaciones o evitar su nueva aparición una vez resueltas aquellas⁽¹⁵⁾.

INTOLERANCIAS:

Esta entidad nosológica se define como una enfermedad inflamatoria de la mucosa precipitada por la ingesta de aspirina y otros AINEs y que se caracteriza en su forma más clásica por la aparición de crisis de asma y rinitis. Aunque la primera descripción de la llamada "tríada ASA" se atribuye a Widal, Abrami y Lermoyez en 1922, fueron Samter y Beers quienes popularizaron en 1968 la asociación característica entre asma bronquial, poliposis nasal y la intolerancia a AINEs. Aunque su patogenia es desconocida, la hipótesis más aceptada es la teoría de la cicloxigenasa desarrollada por Szczeklik a partir de 1975, la cual propone que estos episodios no se deben a una reacción antígenoanticuerpo, sino a un efecto farmacológico del medicamento, concretamente a una inhibición específica de la enzima cicloxigenasa⁽¹³⁾.

De forma característica, estos pacientes presentan reactividad cruzada entre las diferentes familias de AINEs, por lo que el paciente deberá evitar la ingesta de cualquier fármaco perteneciente a ella⁽¹³⁾.

Si bien la forma clásica es la que cursa con clínica respiratoria, también se han descrito dentro de la intolerancia a analgésicos manifestaciones cutáneas en forma de episodios agudos de urticaria y angioedema así como exacerbación de los síntomas en pacientes con urticaria crónica⁽¹³⁾.

En algunos casos, pueden aparecer de forma simultánea síntomas respiratorios y cutáneos, en las denominadas formas mixtas. Por otra parte, se ha visto que algunos pacientes reaccionan de forma específica a un determinado AINE, por ejemplo pirazonas y pueden presentar cuadros sistémicos graves de anafilaxia. Los inhibidores de la COX-2 forman una nueva familia de AINEs y, por tal motivo, inicialmente deben considerarse como no permitidos en este tipo de pacientes. Su actividad selectiva para la isoforma COX-2, sin embargo, ofrece la posibilidad de que en determinados casos puedan ser tolerados, lo cual es impredecible a priori, Esta variabilidad en la tolerancia puede ser explicada por una selectividad incompleta por la COX-2⁽¹³⁾. La primera comunicación que descarta la implicación de la inhibición selectiva de COX- 2 en los síntomas bronquiales del asma inducida por aspirina, fue realizada por Yoshida , en el año 2000⁽¹³⁾.

En 2001, miembros del The Celecoxib in Aspirin-Intolerant Asthma Group, confirmaron la tolerancia a 200mg de celecoxib en pacientes con asma por aspirina previamente confirmada por provocación bronquial con acetilsalicílico de lisina⁽¹³⁾.

El 0,02 de pacientes en tratamiento con celecoxib presentaron cuadros de hipersensibilidad manifestados como urticaria, angioedema, o edema de laringe⁽¹³⁾.

Levy y Fink documentan mediante historia clínica el primer caso de anafilaxia atribuible a celecoxib, obteniendo, sin embargo pruebas cutáneas negativas a dicho fármaco. Grob confirma el primer caso de anafilaxia a celecoxib en una paciente de 56 años, que al igual que en el caso anterior presentó pruebas cutáneas en prick negativas .El hecho de que las pruebas cutáneas a celecoxib fueran negativas, la alta dosis necesaria para desencadenar los síntomas y el período de latencia (40 minutos), hace pensar que en estas reacciones podría estar

implicado un mecanismo desconocido de hipersensibilidad no-inmediata a este fármaco⁽¹³⁾.

Las reacciones anafilácticas y anafilactoides, incluyendo el edema laríngeo y angioneurótico, urticaria generalizada, broncoespasmo, colapso vasomotor y muerte se han descrito, especialmente tras la inyección parenteral de derivados de la pirazolona y AINES. Kewitz y cols. describieron que el riesgo asociado con los derivados de la pirazolona no es más alto que el de los opiáceos. La hipersensibilidad del AAS es más frecuente en personas con asma, pólipos nasales, rinitis y urticaria crónica. Puede presentar reacciones cruzadas con los derivados de la pirazolona y los AINES. Los rash cutáneos inducidos por dipirona, son relativamente frecuentes⁽¹³⁾.

En resumen, se han realizado algunos progresos durante esta década en la investigación fármaco epidemiológica de los efectos adversos de los fármacos analgésicos antipiréticos. Para algunos de los efectos importantes tales como hemorragia gastrointestinal , y agranulocitosis, se ha podido disponer de estimaciones cuantitativas.

Desgraciadamente, las consideraciones farmacopolíticas no siempre han garantizado acciones legislativas con base científica. Se han producido retrasos innecesarios al debelar la etiología farmacológica del síndrome de Reye. Sin embargo, la historia del síndrome de Reye ejemplificó la importancia y el potencial de la investigación epidemiológica, igualmente en los problemas alteraciones cardiovasculares⁽¹³⁾.

Las reacciones adversas importantes a los analgésicos no opiáceos todavía deben considerarse raras, pero la hemorragia gastrointestinal inducida por el no opiáceos parece ser más frecuente de lo que se pensaba previamente y también puede presentarse tras el empleo ocasional⁽¹³⁾.

Todavía quedan cuestiones para contestar con respecto a la

etiología y patógena de estos efectos adversos. Para una reacción que se presenta una vez cada millón de exposiciones (algunas veces en individuos con un historial de empleo frecuente en el pasado sin que se presentaran efectos adversos) debe pensarse en una etiología multifactorial⁽¹³⁾.

Otros factores tales como los genéticos o los relacionados con una predisposición ambiental se sugieren importantes en la incidencia de algunas de estas reacciones⁽¹³⁾.

3.2.5. AINES DE USO MAS FRECUENTE:

Citaremos los más empleados, de lo que expondremos las características farmacológicas más determinantes y los consejos sobre el uso clínico, con el fin de respetar la opción de empleo en función de la historia del paciente⁽¹³⁾.

ACIDO ACETILSALICILICO.

FARMACOLOGÍA:

Con absorción muy rápida, estando en relación con el pH del medio, aumentada por la existencia de aclorhidria y disminuida por la presencia de alimentos. Aparecen niveles plasmáticos máximos entre 1-2 horas con un volumen de distribución para el ácido acetilsalicílico 0,15-0,2 l/Kg y de 0,13 l/Kg para el ácido salicílico. La vida media plasmática es para el ácido acetilsalicílico de 15-20 minutos, normalmente la cinética es de primer orden, siendo hidrolizados a ácidos salicílicos en estómago, sangre e hígado, la eliminación: es por vía renal en un 50-70% como ácido salicílico, 10-20% como glucurónicos fenólicos, 5-10% como derivados acídicos 1-5% como ácido

gentísico y 10% como ácido⁽¹³⁾.

USO CLÍNICO:

El ácido acetilsalicílico es, sin duda el más representativo de todos los salicilatos y el más comúnmente utilizado. Es considerado como prototipo de todos los analgésicos no opiáceos. Cuyas acciones mas importantes son⁽¹³⁾:

- Antiinflamatoria: el efecto antiinflamatorio del ácido acetilsalicílico se admitió de forma oficial y unánime en el simposio sobre analgésicos celebrado en Milán en 1965, a dosis superiores a 4 g/día.
- Antipirética cuando la temperatura se encuentra patológicamente elevada.
- Analgésica frente a dolores muy diversos, cefaleas, dolores articulares, musculares, a dosis entre 1-3 g/día.
- Sobre metabolismo del ácido úrico: a dosis altas (6 a 10 g/día O) aumentan la eliminación de ácido úrico; por inhibir la secreción tubular de ácido úrico lo retiene y por inhibir la reabsorción tubular proximal de ácido úrico lo elimina. - Sobre SNC estimula el centro respiratorio dando lugar a hiperpnea e hipocapnia, lo que genera un cuadro de alcalosis respiratoria, con metabolismo tisular alterado. Estimulando la producción de CO₂ y metabolitos ácidos por desacoplamiento de la fosforilización oxidativa, dando un cuadro final de: acidosis mixta.
- Desplazan a las hormonas tiroideas de su unión a proteínas plasmáticas.
- Acción tópica: irritantes-revulsivos, esclerosantes, bacteriostáticos, antifúngico, queratolítico.

- Hematológica: dosis superiores a 5 g/día, disminuyen la síntesis de protrombina. Siendo antiagregante plaquetario a dosis de 0,3-0,5 g/día⁽¹³⁾.

INDICACIONES:

- *Como analgésicos en:* algias postoperatorias, algias postparto, síndrome paraneoplásico, cefaleas, mialgias, artralgias, algias de estructuras tegumentales (no viscerales), migraña⁽¹³⁾.
- *En apartado locomotor:* osteítis deformante (Paget), enfermedades reumáticas⁽¹³⁾.
- *En alteraciones del aparato cardiovascular:* infarto de miocardio (dolor anginoso), procesos tromboembólicos, púrpuras trombocitopénicas trombóticas, ductus arterioso persistente, varices⁽¹³⁾.

CONTRAINDICACIONES:

- Relativas: pacientes con dispepsias o lesiones de la mucosa gástrica, gota, insuficiencia renal, insuficiencia hepática. Extremar las precauciones en: niños, deshidratados, alérgicos⁽¹³⁾.
- Absolutas: ante proceso intestinal sangrante, hemofílicos. Enfermos con déficit de vitamina K y coagulopatías, si existe hipersensibilidad a salicilatos, niños menores de 1 año⁽¹³⁾.

INTERACCIONES:

- Potencian sus efectos tóxicos: los dicumarínicos, el alcohol, las sulfonilureas, los barbitúricos, el metrotexato, los sedantes⁽¹³⁾.
- Acortan la eficacia terapéutica: el probenecid, la sulfipirazona⁽¹³⁾.
- Los salicilatos, más hidróxido de Al o Mg disminuyen los niveles plasmáticos de salicilatos⁽¹³⁾.

- Disminuyen la unión a proteínas plasmáticas: la cloxacilina, la dicloxacilina, la nafcilina, la oxacilina, la benzilpenicilina, la fenoximetilpenicilina⁽¹³⁾.
- Interaccionan con: los betabloqueantes, los inhibidores de la anhidrasa carbónica, los corticoides, el diclofenaco, la furosemida, el metotrexato, el paracetamol, la espirolactona⁽¹³⁾.
- Interfieren: la determinación de: albúmina sérica, bilirrubina, compuestos cetónicos, glucosa, ac. 5-hidroxiindolacético, ac. vanilmandélico en orina⁽¹³⁾.
- Altera los niveles plasmáticos de: teofilina, iodo, T3 T4, ácido úrico, amilasa. Altera la eliminación de bromotaleina⁽¹³⁾.

Dosificación:

Adultos: Acción analgésica-antipirética 500 mg/4-6h vía oral hasta un máximo de 4 g/día. Acción antiinflamatoria 3-8 g/día en 4~6 tomas. Niños: 10-25 mg/kg/día v.o. en dosis fraccionadas cada 4-6 horas. Si existe proceso reumático podemos incrementar hasta 60-80 mg/kg/día⁽¹³⁾.

IBUPROFENO.

FARMACOLOGÍA:

Administrado por vía oral se absorbe bien en el tracto gastrointestinal, llegando a los niveles plasmáticos máximos a la 1-2 horas de haber sido ingerido. Por vía rectal se tarda más en alcanzar esos niveles máximos. Se suele unir a proteínas en un 99. Volumen de distribución de 0,1 a 0,15 l/Kg. Su vida media 2 horas. Pasa la barrera placentaria, llega al líquido sinovial, y se elimina por orina, inhibe la ciclooxigenasa⁽¹³⁾.

USO CLÍNICO:

Igual que el resto de los antiinflamatorios antitérmicos analgésicos, Sus efectos gastrointestinales parecen tolerarse mejor que los de los salicilatos. El efecto secundario más frecuente son las molestias gastrointestinales, incluso llegando a la ulceración y a la hemorragia⁽¹³⁾.

También podemos encontrar con un Síndrome de Stevens-Johnson, caracterizado por: prurito, rash cutáneo, broncoespasmo, eritema multiforme, edema laríngeo y urticaria. Se han descrito casos de: hepatitis tóxica, alopecia, insuficiencia renal, trastornos hematológicos: agranulocitosis, leucopenia y anemia hemolítica. Síndrome meníngeo aséptico. Alteraciones de la visión: escotoma, visión borrosa, ambliopía tóxica, modificaciones en la percepción de colores. Trastornos gastrointestinales: diarrea, constipación. A veces hace resurgir un proceso tuberculoso antiguo⁽¹³⁾.

INDICACIONES:

Entre las indicaciones nos encontramos: artritis reumatoide, poliartritis juvenil, gota, osteoartrosis, coxartrosis, gonartrosis, osteoartrosis, Síndrome de Bartter, dismenorrea, dolores postparto, contusión de tejidos blandos, cirugía oral y oftálmica, lumbago, bursitis, periartritis. Todas estas indicaciones se basan en el efecto antiinflamatorio analgésico antitérmico que posee el Ibuprofeno⁽¹³⁾.

Se administrara con precaución en enfermos con vasculopatías, problemas de coagulación y ulcus péptico.No se debe administrar a los alérgicos a salicilatos ni junto con aspirina⁽¹³⁾.

DOSIS:

- Dosis de ataque: 200-400 mg.

- Dosis de mantenimiento: 600-1.200 mg/día en varias tomas con comida.
- Dosis máxima/día 2.400 mg.
- Dosis en niños: 10-20 mg/Kg. Dosis máxima de 500 mg/día en los niños, que pesen menos de 30 Kg.
- Si se asocian a glucocorticoides disminuirémos las dosis⁽¹³⁾.

NAPROXENO.

FARMACOLOGÍA:

De absorción rápida en el tracto gastrointestinal. Niveles plasmáticos máximos, 2-4 horas postadministración. Vida media de 12-15 horas. Unión a proteínas plasmáticas en un 99%. Se elimina en orina el 95%, y parcialmente en la leche. Pasa la barrera placentaria y la hematoencefálica⁽¹³⁾.

USO CLÍNICO:

Suele ser de los AINES mejor tolerados⁽¹³⁾.

- Trastornos digestivos más frecuentes son: náuseas, vómitos, diarreas, constipación, si por vía rectal molestias anales, melenas, úlcera gastroduodenal y lesiones hepáticas.
- Alteraciones nerviosas: cefaleas, vértigos, somnolencia, pérdida de conocimiento transitorio, irritabilidad, depresión, insomnio.
- Sordera pasajera.
- Muy poco frecuente: agranulocitosis, prurito y alteraciones cutáneas, reacción alérgica, descompensación de la insuficiencia cardíaca. descenso del poder de contracción uterina en parto.

INDICACIONES:

Se puede emplear, como antitérmico y analgésico su efecto es semejante a la aspirina pero con mejor tolerancia, como antiinflamatorio está indicado en: Espondiloartritis, Síndrome de Bartter, poliartritis, fiebre reumática, dismenorreas, menorragia, como úrico eliminador en la gota⁽¹³⁾.

CONTRAINDICACIONES:

Está contraindicado en pacientes con úlcera gastroduodenal, en embarazadas y mujeres lactantes, en los pacientes con insuficiencia renal y en los que poseen alergia a los antiinflamatorios acídicos. Disminuye el poder de la furosemida como diurético, con los anticoagulantes dicumarínicos desplazándolos en su unión a proteínas plasmáticas. Los antiácidos disminuyen su absorción por vía digestiva, la asociación naproxeno y aspirina disminuye los niveles plasmáticos de aspirina⁽¹³⁾.

DOSIS:

250 mg/día en dos tomas cada 12 horas. Se puede llegar a 1.000 mg. En niño > 5 años 10 mg/Kg peso/día en dos tomas cada 12 horas⁽¹³⁾.

DICLOFENACO.

FARMACOLOGÍA:

Con niveles máximos plasmáticos a las 2 horas de administrado. 90% unido a proteínas. Eliminación por vía renal y también por

bilis. Volumen de distribución: 0,15-0,25 l/Kg. Semivida plasmática de 1,5 horas⁽¹³⁾.

USO CLÍNICO:

A veces aparecen náuseas, vómitos, diarreas y gastralgia, que ceden sin necesidad de retirar el tratamiento. Raramente existe elevación de transaminasas, exantema, edemas, alergias en enfermos sensibles a la aspirina⁽¹³⁾. El cuadro de intoxicación se manifiesta con: irritabilidad, mioclonias, cefaleas, vértigos, ataxias, convulsiones, agitación motora; alteraciones digestivas con náuseas, vómitos, diarrea, ulcus gastroduodenal; oliguria, ictericia⁽¹³⁾. Diclofenaco puede dar lugar a alteraciones de la coagulación, por ser antiagregante plaquetario, lo que plantea un cuidado especial con la asociación de anticoagulantes orales⁽¹³⁾.

INDICACIONES:

Son como antiinflamatorio y analgésico en procesos osteoarticulares como: artritis reumatoide, lumbalgias, poliartritis. Se utiliza como analgésico y antitérmico en traumatismos que han producido tumefacción inflamatoria⁽¹³⁾.

CONTRAINDICADO:

En enfermos con ulcera gastroduodenal. No se han descartado posibles efectos teratógenos, por lo que, no se recomienda en embarazadas⁽¹³⁾.

En pacientes alérgicos a otros inflamatorios no esteroideos, ya que existe sensibilidad cruzada con ellos⁽¹³⁾.

DOSIS:

Vía oral 50 mg cada 12 a 8 horas, vía intramuscular 75mg cada

12 a 24 horas⁽¹³⁾.

PEROXICAM.

FARMACOLOGÍA:

Presenta una absorción oral y rectal buena. Vida media de unas 38 horas por vía oral y 40 horas por vía rectal, pero en función de variaciones en cada individuo. Se une en un 99,3% a proteínas plasmáticas. Eliminación por aclaramiento renal⁽¹³⁾.

USO CLÍNICO:

Sus acciones son como analgésico, antipirético, antiinflamatorio, antiagregante plaquetario⁽¹³⁾.

INDICACIONES:

Esta indicado en artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante, alteraciones músculo esqueléticas agudas, artritis reumatoide juvenil, ataque agudo de gota, traumatismos músculo esqueléticos, dolores postparto⁽¹³⁾.

CONTRAINDICACIONES :

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a esta sustancia o con ulcus péptico⁽¹³⁾.

DOSIS:

La dosis oral es de 10-20 mg/día. Puede aumentarse a 40 mg/día en casos agudos. En gota aguda dosis de 40 mg/día en una sola toma el primer día y 40 mg/día en varias tomas los días siguientes⁽¹³⁾.

KETOROLACO.

FARMACOLOGÍA:

La absorción de ketorolaco es rápida y completa. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre los 30 o 40 minutos después de su administración oral, y a los 40 ó 50 minutos de la administración intramuscular⁽¹³⁾.

Ketorolaco no sufre un grado significativo de metabolismo pre sistémico, y estudios realizados en voluntarios sanos indican que la biodisponibilidad oscila entre el 81 y casi el 100. La vida media de ketorolaco en el plasma oscila entre las 5 y 7 horas, según la edad del paciente; en sujetos jóvenes sanos la vida media en plasma es de 5,3/1 hora y sujetos ancianos sanos es de 7/1,4 horas⁽¹³⁾.

El volumen de distribución de ketorolaco es bajo, ya que más del 97 se liga a proteínas plasmáticas, La vía de eliminación metabólica más importante de ketorolaco es la conjugación con ácido glucurónico⁽¹³⁾.

Actúa inhibiendo la ciclooxigenasa, en el metabolismo del ácido araquidónico, y de ese modo inhibiendo la síntesis de prostaglandinas. Como consecuencia, desensibiliza los receptores nerviosos sensitivos periféricos y amortigua la génesis de la sensación dolorosa a nivel de receptores nociceptivos periféricos; este bloqueo impide la captación y propagación de la sensación dolorosa hacia los centros nerviosos medulares y cerebrales. La intensidad del dolor es aliviada o totalmente eliminada⁽¹³⁾.

USO CLÍNICO:

La casuística de reacciones adversas ha sido establecida a través de la amplia experiencia clínica mundial con ketorolaco. Las reacciones adversas detectadas con ketorolaco tanto en la fase experimental como en la fase de

postcomercialización, son las atribuibles a cualquier AINE; y se centran principalmente en el tracto gastrointestinal (estreñimiento, diarrea, dispepsia dolor gastrointestinal, náuseas) y en el sistema nervioso central (vértigos, cefaleas, insomnio, excitabilidad, somnolencia). Las reacciones adversas suelen ser reversibles, de baja intensidad y dosis dependientes⁽¹³⁾.

En diferentes estudios se ha comprobado que la RAM (reacciones adversas por millón de prescripciones) para ketorolaco sería⁽¹³⁾:

- RAM totales 31% casos por millón de prescripciones.
- RAM digestivas 11% casos por millón de prescripciones.
- Muertes 1,9% casos por millón de prescripciones⁽¹³⁾.

En cuanto a otros AINE de uso frecuente, los RAM totales oscilan desde 13,2% para el ibuprofeno hasta 68,1% para el piroxicam; las RAM digestivas de 6,6% para ibuprofeno hasta 58% para piroxicam; en cuanto a las muertes van de 0,7% para ibuprofeno hasta 6,2% para piroxicam; comprobando según estos datos que ketorolaco se encuentra siempre en el rango inferior de riesgo⁽¹³⁾.

A instancias de la FDA se ha realizado en Estados Unidos un estudio sobre la seguridad de ketorolaco comparada con la de analgésicos opiáceos (estudio del profesor Strom), este estudio se llevó a cabo durante casi dos años en 35 hospitales, en pacientes hospitalizados que requerían analgesia. Al tratarse de fármacos con mecanismos de acción y perfil distintos los efectos adversos encontrado en ambos grupos fue diferente, tal como ya se había previsto. En el grupo de ketorolaco apareció un ligero aumento del sangrado gastrointestinal y postoperatorio especialmente en pacientes ancianos, ya que estas reacciones

adversas son atribuibles a cualquier AINE. Por otro lado, también en el grupo ketorolaco, se constató una disminución en el riesgo de reacciones alérgicas, en el riesgo de complicaciones clínicas, un marcado descenso en el riesgo de infarto de miocardio y una disminución en el riesgo de muerte⁽¹³⁾. El Ketorolaco trometamol, es un AINE con un marcado efecto analgésico y una potencia antiinflamatoria mucho menor, por lo tanto está especialmente indicado para el tratamiento del dolor agudo. Ketorolaco pertenece al grupo de los derivados del ácido pirrolacético⁽¹³⁾. Ketorolaco ha demostrado ser una alternativa terapéutica en el tratamiento del dolor desde leve o moderado hasta severo⁽¹³⁾.

CONTRAINDICACIONES:

Se debe contraindicar en pacientes con hipersensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos. Existe la posibilidad de hipersensibilidad cruzada con el AAS. No se recomienda durante el embarazo o la lactancia⁽¹³⁾.

DOSIS:

La dosis orales de 10 mg, también ha mostrado ser tan efectivo como 1.000 mg de paracetamol asociado a 60 mg de codeína, 400 mg de ibuprofeno, 100 mg de fenilbutazona, 50 mg de diclofenaco, 100 mg de propoxifeno asociado a 100 mg de AAS, y 100 mg de defenazona⁽¹³⁾.

Administración oral: 10 mg hasta cuatro veces al día hasta siete días⁽¹³⁾.

Administración parenteral: IM o IV, 50 mg hasta 90 mg al día, durante dos días⁽¹³⁾.

PARACETAMOL.

FARMACOLOGIA:

Con buena absorción gastrointestinal. Se une un 20-50 a proteínas plasmáticas⁽¹⁵⁾. Siendo la vida media de 1-4 horas. Con metabolización hepática y eliminación renal⁽¹⁵⁾.

USO CLINICO:

Las acciones son: analgésico, antitérmico, no antiinflamatorio, no antiplaquetario. Se usa como antiálgico y antipirético en pacientes donde no se pueden administrar los derivados acídicos. Util en: cefaleas, algias estomatológicas, cuadros gripales febriles. Posee unas ventajas sobre el AAS por poder utilizarse: en alérgicos a salicilatos, enfermos con coagulopatía e intolerancia gástrica, en tratamientos con anticoagulantes orales ven pacientes con asma, ulcus, hiperuricemia, artritis gotosa⁽¹⁵⁾.

INTERACCIONES:

Paracetamol más alcohol o fenobarbital pueden dar un cuadro de hepatotoxicidad. Con anticoagulantes orales, cloranfenicol y antiepilépticos⁽¹⁵⁾.

CONTRAINDICACIONES:

Contraindicado en individuos alérgicos al paracetamol, en pacientes con insuficiencia renal, hepática⁽¹⁵⁾.

DOSIS:

Posología es de 500-1000 mg/4-5 horas, siendo la dosis máxima: 600-800 mg 3 horas⁽¹⁵⁾.

METAMIZOL.

FARMACOLOGIA:

El metamizol se absorbe bien por vía oral con un T_{max} de 1-1,5 horas que se acorta cuando se ingiere en solución. El metamizol no es detectable como tal en el plasma porque se metaboliza de forma inmediata. Ya en el tubo digestivo es hidrolizado no enzimáticamente para convertirse en 4-metilaminoantipirina, la cual pasa después a t- aminoantipirina, ambas activas. Además es metabolizado en 4 acetil y 4-formilaminoantipirina y en otros productos, todos ellos inactivos. Se distribuye por todo el organismo a favor del agua corporal; los metabolitos activos se unen escasamente a proteínas plasmáticas (40-60%) Y tienen una semivida de 3-6 horas, la cual llega a duplicarse con la edad. el aclaramiento renal del metamizol es de 50% y su volumen de distribución es de 1,2 l/kg⁽¹⁵⁾.

USO CLINICO:

Algunos autores consideran que el metamizol es un pro fármaco que en el organismo se convierte en dos productos activos. El metamizol se utiliza fundamentalmente por su actividad analgésica y antitérmica. La acción analgésica es dosis-dependiente, alcanzándose el máximo con metamizol a la dosis de 2 g.; esta dosis consigue efectos antiálgicos comparables a los de dosis bajas de opiáceos (50-75 mg de meperidina, 6-8 mg de morfina). En su acción analgésica parece existir un componente sobre el SNC. Aunque es difícil hacer comparaciones en los tipos de dolor moderado/medio, la eficacia del metamizol (en base al peso) y el techo antiálgico son superiores a los del paracetamol, si bien en dolores moderados el paracetamol tiene otras ventajas. En comparación con el AAS, la eficacia parece ser similar a igualdad de base y de vía de administración, pero las pirazolonas son menos agresivas sobre la mucosa gástrica y no producen complicaciones hemorrágicas.

En las plaquetas produce inhibición de la ciclooxigenasa, por lo que reduce la síntesis de TXA₂, pero, a diferencia del AAS, la inhibición es competitiva. El metamizol ejerce una ligera acción relajante de la fibra muscular lisa, por lo que es útil en dolores de tipo cólico, sola o asociada a otros espasmolíticos o anti colinérgicos⁽¹⁵⁾. Destacan como efectos secundarios **1** la agranulocitosis provocada por anticuerpos anti leucocitarios específicos y la anemia aplásica, razón por la que su empleo fue muy restringido en otros países, pero en España se utilizan muy ampliamente, sobre todo el metamizol la incidencia real de agranulocitosis, sea cual fuere la causa, es baja: alrededor de 5-8 casos por millón de habitantes y año; la de anemia aplásica es de 2-3 casos por millón de habitantes y año. El riesgo relativo de agranulocitosis por metamizol es alto, superior al de otros analgésicos, mientras que el de anemia aplásica con cualquier pirazolona es muy bajo. El riesgo de agranulocitosis es mayor en la mujer que en el hombre y aumenta con la edad. Pueden producir otras leucopenias, trombocitopenias y reacciones cutáneas (International Study, 1986)⁽¹⁵⁾. Su acción sobre la mucosa gástrica es escasa si se compara con la de otros AINE, pero si se fuerza la dosis de metamizol (p. ej., tomando con frecuencia por vía oral la solución de una ampolla que contiene 2 g) llega a producir claras lesiones gástricas⁽¹⁵⁾.

INTERACCIONES:

Puede potenciar la acción de otros depresores del SNC⁽¹⁵⁾.

DOSIS:

Su empleo habitual debe ser por vía oral (500 mg cada 6-8 h), pero en dolores de mediana intensidad (postoperatorios no intensos, cólicos, ciertos dolores neoplásicos, crisis de jaquecas, etc.), se administra por vía I.M. o I.V. lenta, a dosis de 1 a 2 g cada 8 horas ⁽¹⁵⁾.

CLONIXINATO DE LISINA.

FARMACOLOGIA:

Es un AINE derivado del ácido nicotínico, cuya principal acción terapéutica es la analgésica con acciones complementarias antiinflamatoria y antipirética. Aunque se sugiere que comparte el mecanismo de acción con todos los aines, es decir inhibe la actividad de la ciclooxigenasa (COX), también se ha demostrado acción inhibitoria de la síntesis de leucotrienos y otros mediadores inflamatorios, así como su interacción con otros mecanismos de la nocicepción tanto periféricos como centrales que lo diferenciaría de la diversidad de fármacos que conforman este grupo⁽¹⁵⁾.

USO CLINICO:

El clonixinato de lisina está indicado para el alivio de cefaleas, dolores musculares, articulaciones, algias neuróticas, odontalgias, otalgia, dismenorrea, dolores postraumáticos o post-quirúrgicos. La evidencia científica ha demostrado diferencias estadísticas significativas, en comparación de otros AINEs, en manejo del dolor en patologías odontológicas, migrañas moderadas a severas, dismenorrea, dolor post traumático y en dolor agudo postquirúrgico⁽¹⁵⁾.

DOSIS:

Vía oral comprimidos de 125 mg y 250 mg tomar cada 8 a 12 horas⁽¹⁵⁾.

Vía intramuscular ampollas de 100 a 200 mg/2ml cada 12 a 24 horas⁽¹⁵⁾.

2.2.6.ANALGESICOS NO OPIACIOS DE NUEVA GENERACION

Existen un grupo de fármacos de reciente aparición que actúan de forma más o menos específica sobre la COX-2⁽¹⁰⁾.

En teoría, los inhibidores específicos de la COX-2 ofrecerían la perspectiva de una mejor tolerancia y seguridad digestiva al precio de una eficacia conservada en el tratamiento de enfermedades con dolor crónico como la artritis reumatoide o la osteoartritis invalidante. Por tanto, la aparente ausencia de alteraciones digestivas de los inhibidores selectivos de la COX-2 sugiere un uso incrementado en la clínica en los próximos años. Sin embargo, dada la implicación de la COX-2 en diversas enfermedades, además de la inflamación y de las enfermedades reumáticas, queda aún mucho por aprender sobre las acciones pleiotrópicas de este enzima⁽¹⁰⁾.

Aunque la idea existente en la actualidad del efecto beneficioso de la inhibición específica de la COX-2 está bien consolidada, datos recientes sugieren que en algunos modelos experimentales las prostaglandinas pudieran ser beneficiosas en la resolución de la inflamación o en el daño tisular. En un modelo de inflamación pleural inducido por la inyección local de carragenina se observó que durante la fase temprana, en la cual existe acumulo de células polimorfo nucleares, la COX-2 puede ser pro inflamatoria. Sin embargo, en la fase tardía,

en la cual predominan las células mono nucleares, la COX-2 podría regular la inflamación aguda generando una serie de prostaglandinas tales como las de la familia de la ciclopentenona⁽¹⁰⁾.

Aunque los datos de este estudio no son extra polables a las enfermedades con dolor crónico de origen inflamatorio, sugieren, por el contrario, la necesidad de estudios adecuados a largo plazo en este tipo de pacientes de AINEs clásicos durante varios meses, e incluso años⁽¹⁰⁾.

Está aún por determinar si dosis mayores de los inhibidores de la COX-2 utilizadas de manera crónica evitarían la aparición de accidentes digestivos. Los efectos de la inhibición

crónica de la COX-2 a nivel renal tampoco son conocidos y deben ser estudiados, en particular en pacientes de riesgo (enfermedades renales o cardiovasculares previas, u otras). Como es lógico, tampoco son conocidas las repercusiones a largo plazo de una inhibición crónica de la COX-2 en los tejidos en que no exista inflamación⁽¹⁰⁾.

Aunque se espera que los inhibidores específicos de la COX-2 tengan un gran impacto en el tratamiento de la inflamación y la analgesia, no está aún plenamente demostrada su superioridad real en relación a los inhibidores preferenciales de la COX-2 en situaciones clínicas concretas. En la actualidad y como consecuencia de las complicaciones cardiovasculares hay que mantenerse expectante pendiente de los nuevos datos que aporte la FDA y la EMEA (la agencia europea del medicamento) decida a lo largo de estos años si finalmente tomará algún tipo de acción acerca de esta familia de modernos analgésicos, no obstante pensamos como Sandra Kweder que hasta el momento "no creemos que haya suficientes datos disponibles que sugieran un 'efecto de clase superior'"⁽¹⁰⁾.

Las diferencias en el diseño en los estudios clínicos publicados (dosis, duración del tratamiento, enfermedades estudiadas, etc.) hace difícil obtener conclusiones directas sobre la superioridad manifiesta en materia de seguridad de los inhibidores específicos versus los preferenciales. Nosotros por el interés que tienen estos fármacos y las expectativas que presentan los citaremos de forma somera, divididos en dos grupos. Los inhibidores selectivos COX-2 (COXBIX) surgieron hacia el final de la década pasada con el objetivo de constituirse rápidamente en los medicamentos de elección en el tratamiento del dolor agudo y crónico⁽¹⁰⁾.

Tales expectativas no solo estaban basadas en los diferentes estudios donde se comprueba su eficacia, sino en su excelente tolerabilidad a nivel gastrointestinal. Una segunda ventaja

respecto de los antiinflamatorios no esteroides (AINEs) tradicionales esta cifrada en el hecho de que no disminuyen la agregación plaquetaria lo cual los posiciona como atractivos medicamentos para uso per operatorio. Si a todo esto se agrega el que generalmente están exentos de los efectos secundarios asociados a los opiáceos (nausea, mareo, vomito, constipación, somnolencia, depresión cardiorrespiratoria, etc) resulta fácil entender el auge que han tomado estos fármacos a lo largo de los últimos cuatro años⁽¹⁰⁾.

A pesar de sus bondades, este grupo de medicamentos ha sido impugnado en diversas áreas entre las que destacan la cicatrización de las úlceras y heridas, el remodelamiento óseo, por ejemplo después de una fusión espinal, y finalmente su seguridad cardiovascular. Ninguno de estos señalamientos ha aportado pruebas suficientes; de cualquier manera, los estudios controlados, sobre todo en lo referente a la seguridad gastrointestinal y cardiovascular siguen su curso; los nuevos resultados estarán listos para su análisis en fecha próxima⁽¹⁰⁾.

MELOXICAM.

FARMACOLOGIA:

Es una enoicarboxamida relacionada con el piroxicam. En diversos ensayos se ha estimado que el meloxicam es entre 3 y 7 veces más selectivo para la COX-2. Por esta selectividad restringida algunos autores han denominado a este AINE como inhibidor preferencial de la COX-2. El meloxicam tiene una vida media de alrededor de 20 horas, lo que permite una dosificación diaria⁽¹⁵⁾.

USO CLINICO:

Su efecto antiinflamatorio es similar o mejor que los de otros AINEs en modelos animales y su índice terapéutico es mayor. En voluntarios sanos, dosis de 7,5 o 15 mg de meloxicam

indujeron menos lesiones en la mucosa gastroduodenal, observada por gastroscopia, que 20 mg de piroxicam, apreciándose una diferencia significativa entre la dosis de 7,5 mg de meloxicam y piroxicam. En ensayos clínicos comparativos, el meloxicam fue por lo menos tan eficaz como piroxicam y naproxeno en pacientes con artritis reumatoide, y que diclofenaco y piroxicam en pacientes con osteoartritis. En ensayos de tolerabilidad en gran escala, 7,5 mg diarios de meloxicam causaron significativamente menos efectos adversos que 100 mg diarios de diclofenaco⁽¹⁵⁾. En un modelo experimental de artritis en el conejo se ha observado que 1 mg/kg día de meloxicam es tan eficaz como 15 mg/kg de diclofenaco en la reducción del número de polimorfonucleares en el líquido sinovial. Por el contrario, sólo meloxicam fue capaz de disminuir los niveles de la COMP (cartilage oligomeric matrix protein), proteína que está siendo considerada como un marcador de daño articular. Por tanto, estos datos preliminares sugerirían que el meloxicam, por mecanismos aún desconocidos, ejercería un cierto efecto condroprotector⁽¹⁵⁾. Esta indicado en artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante, alteraciones músculo esqueléticas agudas, artritis reumatoide juvenil, ataque agudo de gota, traumatismos músculo esqueléticos, dolores postparto⁽¹⁵⁾.

CONTRAINDICACIONES:

Las contraindicaciones son: pacientes con hipersensibilidad a esta sustancia o con ulcus péptico⁽¹⁵⁾.

DOSIS:

Por vía oral se emplea a dosis 20 mg día. Puede aumentarse a 40 mg día en casos agudos. En gota aguda dosis de 40 mg/día en una sola toma el primer día y 40 mg/día en varias tomas los días siguientes⁽¹⁵⁾.

CELECOXIB.

FARMACOLOGIA:

Fue aprobado por la FDA en diciembre de 1998 como fármaco para a artritis reumatoide y osteoartritis. Basados en ensayos con enzima recombinante humano, el celecoxib es alrededor de 375 veces más selectivo para la COX-2. Es rápidamente absorbido con un pico plasmático 2 horas, y presenta una vida media alrededor de 11 horas. Es metabolizado por la vía de la citocromo P450, es excretado en heces (57%) y orina (27%)⁽¹⁵⁾.

USO CLINICO:

El celecoxib o pirazol diaril-sustituido, con un potente efecto analgésico, antipirético y antiinflamatorio. Dosis superiores al 50% de las recomendadas en la práctica clínica no tienen efecto sobre el tromboxano sérico y plaquetario, careciendo de efecto antiagregante, como puede suponerse de su perfil farmacodinámico. Es de destacar su posible interacción farmacocinética con diversos fármacos como consecuencia del establecimiento de una competencia entre ellos por su metabolización a través del sistema de citocromos P-450 hepáticos (isoforma 2C9). Es el caso de fluconazol, fluvastatina y zafirlukast que pueden inhibir su metabolismo y aumentar sus concentraciones séricas. En tales casos se recomienda usar dosis menores de celecoxib. Sus reacciones adversas son pocas, destacando por su frecuencia las molestias digestivas que incluyen diarrea, dispepsia y dolor abdominal. Según se desprende de la revisión de los ensayos clínicos publicados, las complicaciones por úlcera gastrointestinal es significativamente menor que la arrojada por otros AINE (ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco). La incidencia de úlceras gastroduodenales, evaluada por endoscopia, después de un período de tratamiento prolongado de 3-6 meses (200,400 Y 800 mg por día en dos tomas) fue similar a la del placebo e inferior a la del naproxeno

(1000 mg en dos tomas al día) o diclofenaco retard (160 mg día en dos tomas)⁽¹⁵⁾.

Parece que los pacientes más beneficiados del diferente perfil bioquímico de estas moléculas serían aquellos con factores de riesgo previos. Se han publicado algunos casos de insuficiencia renal aguda desencadenada por el celecoxib en pacientes con insuficiencia renal crónica o trasplante renal; de los estudios de vigilancia postcomercial parece desprenderse que los efectos de la inhibición de la COX-2 renal son similares a los observados con AINE clásicos. Una preocupación adicional de este grupo la constituye la posibilidad de aumento de accidentes tromboembólicos cardiovasculares por inhibición de la prostaciclina endotelial, sin demostrar clínicamente⁽¹⁵⁾.

De los ensayos clínicos publicados se desprende que la eficacia analgésica de celecoxib es similar a la de otros AINE (ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco). Han mostrado su eficacia en patología articular y reumática, aliviando el dolor y la inflamación con poca afectación significativa del aparato digestivo⁽¹⁵⁾.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad inducida por celecoxib⁽¹⁵⁾.

DOSIS:

El celecoxib por vía oral se administra a dosis de 200-400 mg /día⁽¹⁵⁾.

ETORICOXCIB.

Es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo los estudios clínicos han demostrado que el etoricoxib produce una inhibición dosis-dependiente de la COX-2 sin inhibir la COX-1 hasta en dosis de 150 mg/día. El etoricoxib no inhibe la síntesis

de las prostaglandinas gástricas ni afecta la función plaquetaria⁽¹⁵⁾.

FARMACOLOGIA:

Después de su administración oral, el etoricoxib se absorbe muy bien, siendo su biodisponibilidad próxima al 100. Después de dosis repetidas de 120 mg/día en adultos en ayunas y una vez alcanzado el estado de equilibrio (steady-state) las concentraciones plasmáticas máximas, C_{max} de 3.6 ug/ml, se alcanzan al cabo de una hora. El área bajo la curva concentraciones plasmáticas-tiempo (AUC 0-24 h) es de 37.8 Ilg/hr/ml. En el rango de dosis utilizadas en la clínica, la farmacocinética del etoricoxib es lineal, Los alimentos no afectan la extensión de la absorción del fármaco aunque sí su velocidad. En presencia de una comida grasa, absorción es más lenta, con una C_{max} un 36 más baja y una T_{max} con un retraso de 2 horas. Sin embargo, estas variaciones carecen de importancia clínica y, a todos los efectos se considera que el etoricoxib no resulta afectado por el alimento⁽¹⁵⁾.

El etoricoxib se une a las proteínas del plasma en un 92 y su volumen de distribución en la situación de equilibrio alcanza los 120 litros. El fármaco atraviesa la barrera placentaria en las ratas y las conejas y la barrera hematoencefálica en las ratas. El etoricoxib se metaboliza extensamente recuperándose menos del 1 sin alterar en la orina. In vivo, el metabolismo se debe al sistema CYP3A4 aunque algunos estudios in vitro han puesto de manifiesto que también pueden participar los sistemas CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 Y CYP2C19. En el ser humano, se han identificado 5 metabolitos, de los cuales el más importante es el derivado 6- carboxilado. Ninguno de estos metabolitos tiene actividad inhibidora significativa de la COX2⁽¹⁵⁾.

Después de una dosis de producto marcado con carbono-14 de 25 mg por vía IV a voluntarios sanos, el 70 de la radioactividad

fue recuperada en la orina y el 20 en las heces, sobre todo en forma de metabolitos. Menos del 2 de la radioactividad recuperada correspondió la etoricoxib como tal. la mayor parte de la eliminación de etoricoxib tiene lugar, por lo tanto, por vía renal. Después de dosis repetidas de etoricoxib de 120 mg día, la situación de equilibrio [steadv-state) se consigue a los 7 días, lo que corresponde a una semi-vida plasmática de unas 22 horas⁽¹⁵⁾.

No se han observado variaciones significativas de la farmacocinética del etoricoxib según la edad (jóvenes/viejos) o sexo (hombres/mujeres). En los pacientes con insuficiencia hepática ligera (índice de Child-Pugh entre 5 y 6) la AUC después de dosis de 60 mg/día fué un 16 más elevada que la de los pacientes normales. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada (índice de Child-Pugh entre 7-9) la administración de 60 mg etoricoxib en días alternos ocasionó unas AUC similares a los pacientes normales. Se desconoce la farmacocinética del etoricoxib en pacientes con insuficiencia hepática más severa. En los pacientes con insuficiencia renal entre moderada y severa y en los pacientes con enfermedad renal terminal y hemodiálisis no se han observado diferencias significativas con los pacientes normales. la hemodiálisis prácticamente no contribuye a la eliminación de etoricoxib. No se conoce la eficacia y seguridad del etoricoxib en pediatría (niños de < de 12 años). En adolescentes de 12 a 17 años que fueron tratados con dosis de 40 a 60 mg/día de etoricoxib, la farmacocinética fué similar a la de los adultos⁽¹⁵⁾.

USO CLINICO:

En los estudios realizados en más 3000 pacientes no se observaron diferencias significativas entre el etoricoxib, el placebo y otros AINES en lo que se refiere a la incidencia de episodios cardiovasculares trombóticos. Sin embargo, en comparación con el naproxeno (500 mg dos veces al día), con el

etoricoxib se observó una mayor incidencia de estos episodios. Esto es debido probablemente a que, a diferencia de los inhibidores de la COX-1, el etoricoxib inhibe la formación de la prostaciclina sin afectar el tromboxano plaquetario. En los pacientes con osteoartritis, el etoricoxib en dosis de 60 mg una vez al día mostró una reducción del dolor y una mejoría del estado general del paciente a partir de la segunda dosis, y estos efectos beneficiosos se mantuvieron durante al menos 52 semanas. Igualmente, en la artritis reumatoide, las dosis de 90 mg/día de etoricoxib fueron eficaces suprimiendo el dolor y la inflamación y mejorando la movilidad. Los efectos beneficiosos se mantuvieron durante las 12 semanas que duraron los estudios⁽¹⁵⁾.

En varios estudios endoscópicos realizados en doble ciego, el etoricoxib mostró a lo largo de 12 semanas de tratamiento con dosis de 120 mg una incidencia de ulceración gastroduodenal significativamente menor que la producida por el naproxen (500 mg dos veces al día) o el ibuprofeno (800 mg tres veces al día). Sin embargo, en comparación con el placebo, se observó una mayor incidencia de ulceraciones en los pacientes tratados con etoricoxib⁽¹⁵⁾.

La experiencia clínica existente hasta el momento demuestra que la necesidad de discontinuar el tratamiento debido a efectos gastrointestinales o de utilizar fármacos gastroprotectores es de aproximadamente la mitad que con los AINES tradicionales (naproxen, diclofenac, etc), no existiendo diferencias significativas entre el etoricoxib y el placebo⁽¹⁵⁾.

Los estudios preclínicos han puesto de manifiesto la ausencia de genotoxicidad del etoricoxib que tampoco fue carcinogénico en los estudios realizados en el ratón. En las ratas tratadas durante dos años con dosis dos veces mayores que las clínicas se observaron adenomas hepatocelulares y de células foliculares

del tiroides. Estos adenomas se consideraron como la consecuencia de un mecanismo específico de la rata relacionado con la inducción del sistema enzimático CYP. Por el contrario en el hombre, el etoricoxib no ha mostrado ocasionar ningún tipo de inducción del sistema CYP3A⁽¹⁵⁾.

El etoricoxib está indicado para el tratamiento sintomático de las osteoartritis, artritis reumatoide y dolor e inflamación asociados e la artritis gotosa aguda⁽¹⁵⁾.

Las dosis recomendadas son de 60-90 mg día pudiendo llegarse de 120 mg que se debe administrar solo durante el período agudo⁽¹⁵⁾.

- Pacientes con insuficiencia renal: no son necesarios reajustes en las dosis si el aclaramiento de creatinina es > 30 ml/min. En pacientes con una mayor disfunción renal, el uso del etoricoxib está contraindicado. Las prostaglandinas renales pueden jugar un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. El etoricoxib puede ocasionar en determinadas circunstancias una reducción de la síntesis de prostaglandinas y, en consecuencia, una reducción del flujo y de la función renal. Los pacientes con un mayor riesgo son aquellos en los que existe una alteración previa de la función renal, una insuficiencia cardíaca no compensada o un cirrosis. Se deberá monitorizar la función en renal en estos pacientes durante un tratamiento con etoricoxib.
- Pacientes con insuficiencia hepática: en los pacientes con un índice de Child-Pugh entre 5-6 no se deben administrar dosis de mas de 60 mg una vez al día. En pacientes con una insuficiencia hepática moderada (índice de Child-Pugh entre 7-9, las dosis máximas no deben ser superiores a 60 mg cada dos días. En estos enfermos la experiencia clinica es limitada, por lo que el etoricoxib se debe utilizar con

precaución. Se desconocen los efectos del etoricoxib en la insuficiencia hepática severa (índice de Child-Pugh > 9) por lo que se recomienda no utilizar este fármaco en estos enfermos⁽¹⁵⁾.

No se conocen la eficacia y la seguridad del etoricoxib en niños y adolescentes de menos de 16 años, por lo que su uso está contraindicado⁽¹⁵⁾.

Etoricoxib está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida al etoricoxib, en aquellos pacientes que se presenten con ulceración péptica o gastroduodenal activa, en pacientes con grave disfunción hepática y en pacientes con un aclaramiento de creatinina <30 ml/min. Se deberá administrar con precaución en pacientes que hayan desarrollado síntomas de asma, edema o urticaria después de la administración de aspirina o de otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos⁽¹⁵⁾.

La administración de etoricoxib está contraindicada durante el embarazo y la lactancia⁽¹⁵⁾.

La ausencia de efectos antiagregantes plaquetarios del etoricoxib deberá ser también tenida en cuenta en los pacientes con historia de accidentes vasculares cerebrales⁽¹⁵⁾.

Al igual que ocurre con otros fármacos que inhiben la síntesis de las prostaglandinas el etoricoxib ocasiona una cierta retención de líquidos y edema. Por ello, se deberán tomar precauciones si se administra este fármaco a sujetos con historia de insuficiencia cardíaca, disfunción del ventrículo izquierdo o hipertensión⁽¹⁵⁾.

Algunos de los pacientes tratados con etoricoxib desarrollaron durante los estudios hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones. Los pacientes con historia de úlceras o perforaciones gastrointestinales y los pacientes de más de 65 años tienen un riesgo mayor de que aparezcan estos efectos⁽¹⁵⁾.

Durante el tratamiento con etoricoxib 11 de los pacientes

mostraron una elevación de las transaminasas de unas 3 veces el valor normal con la dosis de 60 y 90 mg día durante un año. Se recomienda vigilar la función hepática discontinuando el tratamiento con etoricoxib si se detectan signos o síntomas de insuficiencia hepática⁽¹⁵⁾.

La administración de antiinflamatorios no esteroideos con ciclosporina o tacrolimus aumenta la nefrotoxicidad de estos inmunosupresores. Aunque esta interacción no ha sido estudiada específicamente en el caso del etoricoxib se recomienda vigilar la función renal si el fármaco se administra conjuntamente con el tacrolimus o la ciclosporina⁽¹⁵⁾.

Los AINES disminuyen la excreción renal de litio y por lo tanto aumentan los niveles plasmáticos de este fármaco. Se recomienda monitorizar con frecuencia los niveles plasmáticos de litio y ajustar las dosis convenientemente durante y después de un tratamiento con etoricoxib⁽¹⁵⁾.

La administración de 120 mg de etoricoxib con un anticonceptivo oral conteniendo 35 ug de etinil estradiol y 0.5 a 1 mg noretindrona durante 21 días, bien simultáneamente, bien con una separación de 12 horas, aumentó la AUC del etinil estradiol en un 50-60 mientras que los niveles plasmáticos de la noretindrona no fueron afectados. Este aumento de las concentraciones de etinil estradiol puede resultar en un aumento de las reacciones adversas a este fármaco (por ejemplo episodios tromboembólicos en mujeres con alto riesgo). Estos efectos deberán ser tenidos en cuenta al elegir un método anticonceptivo para las pacientes tratadas con etoricoxib⁽¹⁵⁾.

El ketoconazol es un potente inhibidor del sistema enzimático CYP3A4 que también metaboliza el etoricoxib. Sin embargo en un estudio en voluntarios sanos que recibieron 400 mg/día de ketoconazol no se observaron cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de una dosis de 60 mg de

etoricoxib, aunque la AUC aumentó en un 43⁽¹⁵⁾.

El etoricoxib es un inhibidor de las sulfotransferasas humanas y ha demostrado aumentar los niveles plasmáticos del etinil estradiol que se metaboliza a través de estas enzimas. Por ello, se recomienda precaución al administrar el etoricoxib con fármacos que son metabolizados por estas enzimas (por ejemplo el salbutamol o el minoxidil)⁽¹⁵⁾.

Durante los estudios clínicos se han observado un cierto número de reacciones adversas que han sido categorizadas de acuerdo con los siguientes criterios: comunes: > entre el 1 y 10%; poco frecuentes; entre el 0.1 y el 1%. Raras: entre el 0.01 y el 0.1% Muy raras: menos de 1: 1.0%⁽¹⁵⁾.

- Infecciones: Gastroenteritis, infecciones del tracto respiratorio superior y del tracto urinario poco frecuentes.
- Alteraciones del sistema inmunológico: Hipersensibilidad al fármaco muy raras.
- Alteraciones del metabolismo: Aumento del apetito, ganancia de peso, edema o retención de líquidos poco frecuentes.
- Alteraciones del comportamiento: Ansiedad, depresión, disminución de la agudeza mental poco frecuentes.
- Reacciones sobre el sistema nervioso central: Mareos y cefaleas frecuentes disgeusia, insomnio, parestesias y somnolencia poco frecuentes; visión borrosa poco frecuente, tinnitus, poco frecuente.
- Reacciones sobre el sistema cardiovascular: Insuficiencia cardíaca congestiva, cambios del ECG inespecíficos, flush, hipertensión poco frecuentes. Infarto de miocardio, accidente cerebrovascular muy raros.
- Reacciones sobre el aparato respiratorio: Tos, disnea, epistaxis poco frecuentes.
- Reacciones sobre el aparato digestivo: Dolor abdominal, flatulencia, diarrea, dispepsia, molestias epigástricas

comunes, distensión abdominal, reflujo, constipación, sequedad de boca, úlcera gastroduodenal, síndrome del colon irritable, esofagitis, vómitos poco frecuentes perforación y hemorragias gastrointestinales muy raras.

- Reacciones dermatológicas: Equimosis, edema facial, prurito y rash poco frecuentes.
- Reacciones sobre el sistema musculo esquelético: Espasmos o calambre musculares, rigidez, dolor musculo esquelético poco frecuentes.
- Otras reacciones adversas frecuentes: Astenia, fatiga, aumento de las transaminasas⁽¹⁵⁾.

En algún caso aislado se ha comunicado la aparición de proteinuria y nefritis intersticial con síndrome nefrótico e insuficiencia renal cuando el etoricoxib se administró concomitantemente con un antiinflamatorio no esteroideo. También se han descrito hepatotoxicidad con fallo hepático e ictericia y reacciones mucocutáneas asociadas a la administración de etoricoxib con otros anti-inflamatorios⁽¹⁵⁾.

3.2.6. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a aines

Puede exacerbar patologías gástricas en etapas agudas y crónicas

Durante el embarazo o durante el período de lactancia.

Combinación con el acido valproico.

Pacientes asmáticos no usar ibuprofeno ni con ningún aine relacionado con el acido propionico⁽¹⁰⁾.

3.3.OPIOIDES

El dolor es un componente de prácticamente cualquier proceso patológico clínico y el tratamiento del dolor es un objetivo clínico primario. Los opioides son la piedra angular del tratamiento del dolor,

pero dependiendo de éste las bases del tratamiento pueden incluir una o más clases de fármacos⁽¹⁰⁾.

El término opioide se refiere a los compuestos con relación estructural a productos encontrados en el opio, una palabra derivada de *opos*, palabra griega para “jugo”, pues los opioides naturales se derivan de la resina de la amapola, *Papaver somniferum*. Los opioides incluyen los alcaloides naturales de la planta como morfina, codeína, tebaína y muchos derivados semisintéticos. Un opioide es una sustancia, que sin importar su estructura, tiene propiedades funcionales y farmacológicas de un opioide. Los opioides endógenos, muchos de los cuales son péptidos, son ligandos naturales para los receptores opioides que se encuentran en animales. El término *endorfina* se utiliza como sinónimo con el término *péptidos opioides endógenos* pero también se refiere a un opioide endógeno específico, la endorfina β . El término *narcótico* se deriva de la palabra griega *narkotikos* que hace referencia al estupor. Aunque originalmente se denominaba como narcótico a cualquier fármaco que inducía narcosis con sueño, la palabra se ha asociado con opioides y a menudo se utiliza en el contexto legal para referirse a diversas sustancias con potencial adictivo o de abuso que hace referencia al estupor⁽¹⁰⁾.

El sistema opioide está compuesto por péptidos opioides endógenos y receptores opioides. Este sistema tiene varias funciones; la más conocida es la modulación inhibitoria de la sensación nociceptiva. El sistema opioide también se ha identificado en otros tejidos como en el sistema inmune, en las células cromafines y en el tejido reproductivo, pero allí sus funciones aún no son bien conocidas⁽¹⁰⁾.

Tabla nº 1 Receptores opioides (en paréntesis la nueva clasificación).		
μ	K	δ
mu (MOR)	Kappa (KOR)	Delta (DOR)

El grupo de los analgésicos opioides incluye fármacos naturales como la morfina y la codeína, derivados semisintéticos como la buprenorfina

y la oxycodona, y sustancias sintéticas como tramadol, tapentadol y fentanilo. La estructura química de la morfina fue la base para el desarrollo de otras moléculas opioides. Al cambiar las cadenas laterales de la molécula se puede modificar la interacción del opioide con los receptores opioides y su potencia⁽¹⁰⁾.

3.3.1 FARMACOCINETICA

Absorción⁽¹⁰⁾

- Intravenosa e intramuscular 100% biodisponibilidad
- Via Oral paso hepático – s.a. y epidural
- Nasal
- Transdérmica
- Lipofílicos
- Unión a proteínas

Distribución⁽¹⁰⁾

- BHE: liposolubilidad y transporte pasivo
- Volumen del espacio central
- Placenta
- Vida media de eliminación corta⁽¹⁰⁾

Metabolización⁽¹⁰⁾

- Metabolización hepática
- Remifentanilo: esterasas
- Disminuye con la edad
- OH dosis mayores

Excreción

- Filtración glomerular
- Secreción tubular activa
- Morfina: 7 -10% heces
- Leche materna⁽¹⁰⁾

3.3.2. FARMACODINAMIA

Los analgésicos opioides producen analgésica fisiológica pues simulan la acción de las endorfinas del cuerpo, se unen a sitios específicos denominados receptores opioides, localizados

dentro y fuera del sistema nervioso central (SNC). En el SNC se encuentran en el nivel pre y postsináptico, en la región medular (espinal) y supramedular (supraespinal). El principal efecto de los opioides es la disminución del componente sensorial y de la respuesta afectiva al dolor⁽¹⁰⁾. El efecto analgésico se consigue a través de dos mecanismos de acción:

- a. Bloqueo de la transmisión sináptica: los opioides afectan la transmisión de señales inhibiendo la liberación presináptica de neurotransmisores excitatorios como la sustancia P .
- b. Estabilización de las membranas: los opioides producen estabilización de las membranas neuronales ocasionando hiperpolarización neuronal, modulando la entrada de potasio y de calcio a la célula, lo que conlleva desensibilización de la membrana postsináptica a la acción de la sustancia P. Estas dos acciones se traducen en disminución de la transmisión neuronal, con la producción consiguiente de analgesia⁽¹⁰⁾.

Receptores. ¿Qué hacen?

Para entender la farmacología de los opioides debemos conocer las interacciones de estos analgésicos con los receptores. Los opioides ejercen su efecto farmacológico mediante interacción con diferentes receptores, que se encuentran en el SNC, pero también en algunos tejidos periféricos. Los receptores opioides son proteínas que se encuentran en las superficies celulares y que atraviesan la membrana celular, conectando con otras moléculas en el interior de la célula. Al unirse a un opioide, el receptor transfiere una señal desde la parte externa hacia la parte interna de la célula, iniciando una cascada de eventos electroquímicos que generan una respuesta celular. Utilizando una analogía podemos considerar las moléculas opioides como “llaves” y a sus receptores como “cerraduras”. La llave y la cerradura tienen que acoplarse para que se produzca una respuesta. Si el opioide puede unirse (“acoplarse”) y activar el receptor opioide (“abrir la cerradura”), “la puerta se abre” y se produce

una respuesta celular. En el caso de los opioides, esta respuesta origina: (a) reducción de la liberación de neurotransmisores, y (b) estabilización de la membrana postsináptica; estos dos eventos producen reducción del dolor. Aparte de la analgesia (efecto deseado), los opioides pueden producir efectos adversos (efectos indeseados). Esto es así porque la misma llave puede abrir diferentes puertas, lo que da lugar a un espectro amplio de actividades. Se han descubierto cuatro tipos de receptores opioides: μ , kappa, delta y ORL1⁽¹²⁾.

Afinidad del opioide por el receptor: “¿Se acopla la llave a la cerradura?” Debido a las diferentes estructuras de las moléculas opioides, algunas se acoplarán a un determinado tipo de receptor mejor que otras. El tipo y la intensidad de la respuesta celular producida por un opioide depende no sólo del receptor al cual puede unirse el opioide (“qué llave se acopla a cuál cerradura”), sino también en qué medida es funcional esta unión. La capacidad de unión de los opioides a los receptores se denomina afinidad del opioide por su receptor. La mayoría de los analgésicos opioides tienen una preferencia de unión (mayor afinidad) por el receptor de tipo μ ⁽¹²⁾.

Actividad intrínseca

El efecto desencadenado por la unión de un agonista con su receptor se denomina actividad intrínseca. En comparación con la afinidad, que se refiere “al ajuste de la llave a la cerradura”, la actividad intrínseca determina “la facilidad para girar la llave”. En forma general, la relación entre la cantidad del fármaco administrado y la respuesta que éste produce no es una línea recta, sino una curva sigmoidea o en forma de S (curva dosis-respuesta). Antes de que se inicie alguna respuesta se necesitará una determinada dosis (umbral); los aumentos posteriores en la dosis producirán un incremento en el efecto del fármaco (intervalo eficaz). El fenómeno que describe que, después de una determinada dosis, cualquier aumento posterior no produce mayor efecto se denomina efecto techo⁽¹²⁾.

¿Qué son agonistas y antagonistas?

Un agonista se define como una molécula que tiene afinidad por el receptor (unión) y que tiene actividad intrínseca (esta unión produce una respuesta). Un antagonista tiene afinidad por el receptor, pero no muestra actividad intrínseca (la llave se acopla a la cerradura, pero no puede girar). Un antagonista bloquea el efecto de un agonista ocupando el receptor e impidiéndole su unión con el agonista. Los agonistas se clasifican en puros y parciales. Los agonistas puros alcanzarán el máximo efecto posible. Los agonistas parciales tienen afinidad por el receptor y se unen a él, pero muestran una actividad intrínseca menor en comparación con un agonista puro. Aunque los agonistas parciales en el receptor μ muestran una actividad intrínseca menor, pueden producir un efecto analgésico completo. Los compuestos que son agonistas (puros o parciales) en un tipo de receptor y antagonistas en otro se denominan agonistas/antagonistas. Así, por ejemplo, la buprenorfina es agonista parcial en el receptor μ y antagonista en el receptor kappa⁽¹²⁾.

3.3.3. CLASIFICACION DE LOS OPIODES

Clasificación de los opioides con base en su relación con los receptores.

De acuerdo con su interacción con los receptores endorfinicos, los analgésicos opioides se clasifican como agonistas puros, agonistas parciales, agonistas-antagonistas y antagonistas⁽¹⁰⁾.

¿Qué determina la potencia de un opioide?

La potencia de un analgésico opioide depende de varios aspectos como afinidad, actividad intrínseca, fuerza de unión y tiempo de permanencia de la unión con el receptor. La potencia analgésica de la buprenorfina o del fentanilo es mayor que la de morfina, porque se necesita una dosis menor para alcanzar el mismo efecto analgésico⁽¹⁰⁾.

Eficacia Clínica

Debe diferenciarse la “potencia analgésica” de la “eficacia analgésica”, pues el efecto analgésico de una sustancia depende de factores como la farmacocinética (proceso de absorción, distribución, metabolismo y excreción de un medicamento en el organismo) y de su farmacodinamia (el efecto fisiológico y la acción terapéutica). Adicionalmente la respuesta clínica puede estar influenciada por factores raciales y el sexo⁽¹⁰⁾.

TABLA Nº 2 CLASIFICACIÓN DE LOS OPIOIDES CON BASE EN SU RELACIÓN CON LOS RECEPTORES.

Agonistas puros	Desencadenan una respuesta biológica máxima, p. e. morfina, meperidina, fentanilo, hidromorfona, oxicodona codeína.
Agonistas parciales	No desencadenan una respuesta biológica máxima, Independientemente de la concentración alcanzada, p.e. buprenorfina.
Agonistas Antagonista	Simultáneamente, activan un receptor y bloquean otro. Generalmente activan el receptor kappa y bloquean el receptor mu, p. e. butorfanol y nalbufina.
Opioides atípicos	Actúan sobre receptores opioides y sobre el sistema monoaminérgico. Es el caso del tramadol, mezcla racémica de dos isómeros, uno de los cuales es agonista mu; el otro tiene un mecanismo monoaminérgico similar al de amitriptilina. La combinación de estos mecanismos lo hace especialmente útil en el manejo del dolor neuropático.
Antagonista	Se unen al receptor opioide, pero no producen ninguna respuesta, o bloquean la respuesta de un opioide, p. e. naloxona, naltrexona.

**TABLA Nº 3 CLASIFICACIÓN DE LOS OPIOIDES CON
BASE EN SU RELACIÓN CON LOS RECEPTORES.**

Agonistas puros • Morfina • Metadona • Fentanilo • Codeína • Tramadol • Dihidrocodeína • Oxycodona • Tapentadol	Agonistas/Antagonistas • Nalorfina • Pentazocina • Nalbufina
	Agonistas parciales • Buprenorfina
	Antagonistas • Naloxona y naltrexona

Clasificación de los opioides con base en su potencia.

En el ámbito clínico se ha impuesto la clasificación de opioides según su potencia, opioides débiles (también llamados opioides menores) y opioides potentes o fuertes (también llamados opioides mayores). Esta clasificación es un tanto arbitraria, pero resulta útil como herramienta pedagógica y se hizo popular gracias a la recomendación de la OMS de emplear un enfoque escalonado en el manejo del dolor que propone, en forma esquemática, el uso de analgésicos no opioides en el primer escalón, de opioides débiles en el segundo paso y de opioides potentes en el tercer nivel. Este concepto ha sufrido varias adaptaciones y modificaciones, pero sin duda mantiene su utilidad⁽¹⁰⁾.

3.3.4. RAMs

El mecanismo fisiológico que produce analgesia, es decir la fijación a receptores específicos, es también responsable de los efectos colaterales de los opioides. Los efectos adversos de los analgésicos opioides son predecibles y es fácil anticiparlos haciendo profilaxis. Cuando los efectos adversos se presentan deben tratarse oportunamente. Los efectos adversos pueden ser menores (o poco serios) como náusea, vómito,

estreñimiento, mareo y confusión; estos efectos son previsible, por lo tanto se pueden evitar haciendo profilaxis y cuando se presentan se pueden controlar. Con el uso de opioides también se pueden producir efectos adversos mayores o serios, como depresión respiratoria y dependencia psicológica (adicción); estos efectos también son previsible y pueden evitarse con el uso correcto del fármaco, por ejemplo seleccionando la forma de administración y el tipo de paciente candidato a recibir opioides⁽¹²⁾.

Lentificación del tránsito gastrointestinal: El estreñimiento se presenta porque hay receptores opioides localizados en el tubo digestivo que cuando se estimulan hacen que disminuya el peristaltismo (por tal razón opioides como el difenoxilato y la loperamida son empleados para el control de la diarrea). Se debe hacer profilaxis del estreñimiento desde el comienzo de la terapia analgésica con opioides, estimulando una adecuada ingesta de líquidos y de fibra, lo mismo que el ejercicio, la deambulación y la actividad física. Se debe evaluar la función intestinal en cada visita de seguimiento y si es necesario, se debe prescribir un agente osmótico o estimulante de la motilidad, para proveer una evacuación intestinal regular. Si hay signos o síntomas de obstrucción se deben utilizar agentes que estimulen la motilidad. Si hay impactación fecal, debe aliviarse con enema o remoción manual⁽¹²⁾.

Supresión de la tos: Los analgésicos opioides ocasionan supresión de la tos, de hecho los antitusivos más eficaces son los opioides. El efecto antitusivo puede ser deseable o indeseable según las circunstancias; por ejemplo si un paciente hospitalizado pierde la capacidad de toser espontáneamente, será necesaria la intervención de terapia respiratoria para hacer manejo de las secreciones de las vías respiratorias y estimular al paciente a toser activamente a intervalos regulares⁽¹²⁾.

Depresión respiratoria: la depresión respiratoria, definida como frecuencia respiratoria menor de 8 por minuto o

saturación de oxígeno menor del 90%, puede ocurrir cuando se hace titulación rápida con dosis altas de opioides o en pacientes sensibles; por tal razón en los botiquines de urgencias siempre debe haber un antagonista de los opioides como la naloxona. Aunque se considera que la reacción adversa más peligrosa es la depresión respiratoria severa, rara vez se observa en pacientes que no tienen problemas pulmonares pre-existentes. Además es un fenómeno de instauración lenta y gradual, que es posible prevenir con adecuado entrenamiento del equipo de enfermería y del grupo familiar para detectar precozmente signos de alerta. Este riesgo potencial es diferente para cada opioide y para cada vía de administración (Dahan y cols., 2005). Se debe utilizar naloxona cuidadosamente para evitar una reversión abrupta con la consecuente reaparición del dolor y la aparición de una crisis autonómica⁽¹²⁾.

Efectos sobre el estado de ánimo y sobre la conciencia:

Los analgésicos opioides pueden producir sedación o euforia⁽¹²⁾.

Efectos cardiovasculares: Debido a que los opioides pueden dilatar venas y arterias periféricas, pueden producir hipotensión ortostática, por lo que se debe instruir a los pacientes que sufren de mareo, a sentarse o recostarse cuando éste se presenta. Levantarse lentamente ayudará al paciente a prevenir el problema. Por las razones anteriores cuando se aplica un opioide por vía sistémica, debe hacerse lentamente⁽¹²⁾.

Sedación: Cuando se inicia la terapia con analgésicos opioides debe anticiparse una leve sedación y una alteración del desempeño cognoscitivo. Se debe instruir a los pacientes para que no conduzcan vehículos, ni usen maquinaria riesgosa. Los pacientes y cuidadores deben ser advertidos acerca del potencial de caídas y accidentes⁽¹²⁾.

Náusea y vómito: Puede requerir manejo con antieméticos, según necesidad. La náusea leve usualmente se resuelve de forma espontánea en pocos días. Si la náusea persiste, puede ser apropiado ensayar un opioide alternativo. Los antieméticos deben ser elegidos entre aquellos con más bajo perfil de efectos colaterales⁽¹²⁾.

Otros síntomas: Los opioides pueden ocasionar prurito que puede ser tratado con antihistamínicos; también pueden inducir mioclonias que se alivian con el uso de opioides alternos o en casos severos con clonazepan⁽¹²⁾.

Titulación: Es el ajuste gradual de la dosis del analgésico, y es la mejor herramienta para prevenir la aparición de la mayoría de los efectos adversos. La titulación debe basarse en la necesidad individual⁽¹²⁾.

TOLERANCIA, ADICCIÓN Y DEPENDENCIA FÍSICA

Existen temores que limitan la utilización de los analgésicos opioides para el tratamiento del dolor. Estos temores son debidos, en parte, a la confusión que existe en los conceptos de: tolerancia, adicción y dependencia física. Estos son fenómenos fisiológicos, que no son sinónimos, como veremos a continuación⁽¹⁰⁾.

Tolerancia: Es una propiedad farmacodinámica y farmacocinética. Significa que con el paso del tiempo, se requiere aumentar las dosis del opioide para alcanzar el mismo efecto clínico observado inicialmente. Esta propiedad no es exclusiva de los opioides, también la tienen los anestésicos locales, los beta-bloqueadores o los vasopresores. En los pacientes con dolor por cáncer, los requerimientos de opioides permanecen estables por tiempos prolongados; es necesario aumentarlos solamente cuando la enfermedad progresa, por ejemplo cuando aparecen nuevas metástasis. La tolerancia usualmente no limita la efectividad del tratamiento con opioides⁽¹⁰⁾.

Dependencia física: Es sinónimo de síndrome de abstinencia, propiedad farmacodinámica común a muchos medicamentos, como los antihipertensivos o los corticoides. Siempre debe realizarse una disminución progresiva de la dosis para evitar su aparición, y por lo tanto no debe ser ésta una razón para no administrar opioides. La dependencia física no quiere decir “dependencia psíquica” o “adicción”⁽¹⁰⁾.

Adicción: Es un fenómeno de comportamiento, en el cual existe la imperiosa necesidad de usar el analgésico, no para el control del dolor, sino para la obtención de un estado anímico especial. Contrario a lo que podría pensarse, los pacientes que reciben opioides para el manejo del dolor presentan con más frecuencia disforia que euforia. Varios estudios prospectivos han determinado que el riesgo de adicción con analgésicos opioides es bajo y se presenta especialmente en pacientes con historia previa de abuso de fármacos o antecedentes de problemas psicológicos⁽¹⁰⁾.

3.3.5. FARMACOS OPIOIDES MAS USADOS

TRAMADOL

Es un análogo sintético 4-fenilpiperidina de la codeína. Es una mezcla racémica. El isómero (+) tiene una baja afinidad por el receptor con actividad agonista débil o parcial. Inhibe la recaptación de serotonina. El isómero (-) inhibe la recaptación de norepinefrina y aumenta la liberación de norepinefrina por activación de auto-receptores. Es un medicamento que se metaboliza a O-desmetiltramadol (M1) por la enzima CYP2D6. El metabolito M1 tiene 200 veces mayor afinidad por el receptor μ que el tramadol. No hay datos acerca de la disposición del tramadol en lactantes menores. Su aclaramiento se mejora hacia las 44 semanas de edad postconcepcional. La enzima metabolizadora CYP2D6 está activa a las 25 semanas de vida intra-uterina, y ciertos polimorfismos podrían incidir en un menor efecto terapéutico en algunos sujetos. Su potencia es de 1/5 a 1/10 de la morfina . Su biodisponibilidad es de un 75%. El

inicio y la duración de acción son los mismos que para la morfina. El 90% se elimina por vía renal.

Su actividad epileptogénica y arritmogénica cardiovascular cobran toda la importancia en pacientes con arritmias supra ventriculares y en casos de hipertensión endocraneal. La náusea y el vómito son importantes efectos secundarios de este opioide, y suelen ser causa de incumplimiento de la prescripción, sobre todo en pacientes de edad avanzada. Adicionalmente, los neurolépticos como el Haloperidol se convierten en la principal estrategia farmacológica para el control de episodios sicóticos inducidos por el uso del opioide. Debemos tener claro que el uso de opioides en dolor crónico no oncológico ha demostrado su utilidad en grandes series, descendiendo la intensidad del dolor desde su inicio en más del 27% en comparación con placebo, que ronda el 6%. Años atrás el uso de opioides en dolor crónico no maligno estaba reservado a aquellos pacientes en los que otros tratamientos fracasaban; sin embargo, hoy día están indicados en todo dolor persistente que causa aflicción, incapacidad o impacto negativo en la calidad de vida, no existiendo evidencia de que los pacientes adultos mayores se beneficien menos de programas interdisciplinarios de manejo del dolor⁽¹²⁾.

CODEÍNA.

Del 36% al 47% de niños menores de doce años carecen de forma madura de CYP2D6, enzima metabolizadora de codeína a morfina; por este motivo el medicamento puede carecer de actividad analgésica en un buen número de pacientes, pero sí pueden aparecer eventos adversos aumentados. La dosis recomendada es de 0,5 a 1 mg/kg vía oral cada cuatro horas. Medicamento que en su proceso de metabolismo genera metabolitos morfínicos, que obligan a un estricto seguimiento de efectos secundarios. En general, si se requieren dosis superiores a 120 mg, debe rotarse por otra molécula opioide, dado que en el adulto mayor la presencia de sedación y disforia

a dosis superiores es mayor que en grupos control de menor edad⁽¹²⁾.

MORFINA.

La morfina intravenosa tiene un inicio aproximado de acción a los cinco minutos de inyectada, con un efecto pico dentro de los 20 minutos, y una duración de acción de tres a cuatro horas. Debe usarse con precaución en neonatos menores de 26 semanas y aquellos con hipotensión preexistente. Se metaboliza por la UGT2B7 (uridina-5´difosfatoglucuronosiltransferasa) a morfina-3-glucurónido, y morfina-6-glucurónido. La morfina-3-glucurónido es el metabolito más abundante, con poca o nula afinidad por el receptor μ , y sin actividad analgésica; contribuye a los efectos neuroexcitatorios que se pueden ver con la morfina en algunos pacientes. La morfina-6-glucurónido tiene un potente efecto analgésico y se acumula en pacientes con insuficiencia renal. Los mecanismos de maduración en su aclaramiento son similares a los del acetaminofén. Más que del peso, el aclaramiento depende de la edad. La edad es una variable importante para determinar la dosis, debiendo reducirse en neonatos pre término y en aquellos pacientes con hipotensión. La morfina se une pobremente a proteínas, y tiene un alto coeficiente de extracción hepática. En los primeros 30 días de vida hay menor aclaramiento, que se dobla después del día 31. El aclaramiento de morfina está retrasado en los primeros tres meses de vida. La vida media de eliminación cambia de 10 a 20 horas en lactantes pre término, a una o dos horas en niños pequeños. Las dosis en neonatos deben reducirse en un 25% a 30% por kilo de peso. Hay factores, como la cirugía cardíaca y el uso de vasopresores, que disminuyen el aclaramiento por disminución del flujo sanguíneo hepático y renal. Se absorbe bien por el tracto gastrointestinal del niño. La potencia oral a parenteral es de un 50%; esto es, para obtener el mismo efecto, una dosis oral de morfina debe ser el doble de la dada IV o subcutánea.

Otros autores recomiendan una conversión oral a parenteral de 3:1. En escolares el aclaramiento renal es mayor que en adultos, con vida media más corta. Hay evidencia que soporta el uso de menor intervalo de morfina de liberación sostenida en niños (cada ocho horas) Dosis de carga titulada 50 ug/kg hasta 4 veces Infusión IV o subcutánea 10-40 ug/kg/hora En recién nacidos de 10-20 ug/kg/h⁽¹²⁾.

Presenta efecto de primera dosis de mayor intensidad, por lo cual su titulación debe ser muy cuidadosa y atenta a efectos neurológicos y en víscera hueca. En presencia de crisis aguda de dolor la titulación rápida con este medicamento es la mejor tolerada, bajo la recomendación de realizarla con los siguientes pasos (titulación)⁽¹²⁾:

1. Bolos endovenosos de 2 mg cada 8 a 10 minutos evaluando de cerca escala visual análoga y escala de Ramsay modificada, hasta obtener control del dolor.
2. Luego se toma el 50% de la dosis total requerida para lograrlo, y se administra en forma de bolos cada cuatro horas, continuando con la vigilancia mencionada, hasta decidir paso a vía oral o rotación a opioides de manejo crónico ambulatorio para el regreso del paciente⁽¹²⁾.

FENTANILO.

El fentanilo es una droga altamente lipofílica, con un inicio de acción de aproximadamente 30 segundos luego de su administración intravenosa, y una corta duración de acción debido a una rápida redistribución de los depósitos grasos. Es de 80 a 100 veces más potente que la morfina. Produce menor liberación de histamina y se metaboliza de forma primordial en el hígado. A dosis de 1 a 5 ug/kg la duración del efecto está determinada por distribución y aclaramiento. Tiene un compartimiento periférico grande, por lo que la administración de infusiones prolongadas, bolos grandes o múltiples bolos se acumula en grasa y músculo. En los recién nacidos tiene una

vida media de eliminación variable, determinada por fluctuaciones en el flujo sanguíneo hepático (factores como el aumento de la presión intra-abdominal, el uso del PEEP, y la utilización de vasopresores) que prolongan la vida media de eliminación. En recién nacidos pretérmino, la vida media de eliminación puede ser hasta de 17 horas, contra un promedio de 121 minutos en adultos y 68 minutos en niños más grandes. El perfil farmacocinético del fentanilo transdérmico es igual al de adultos. Cuando se quiera utilizar un opioide de inicio rápido y acción corta, el fentanilo es mejor opción que la morfina, por ejemplo en procedimientos cortos que generan dolor (curaciones). En varios países existe una forma oral de fentanilo en chupetas. Para uso crónico, tiene ventajas sobre la morfina en la medida en que produce menos estreñimiento. Alta potencia, agonista puro. Su vía de administración es endovenosa en bolos o en goteo, intratecal y transdérmica. Se debe tener especial cuidado con la depresión respiratoria y aplicarlo siempre lentamente por su actividad espástica en musculatura torácica. La vía transdérmica debe ser titulada lentamente y preferiblemente después de haber observado reactividad del receptor con otro opioide de menor potencia; de manera similar a la buprenorfina, la vía transdérmica constituye una ejemplar vía de administración para pacientes de este grupo etario. Presentación: amp 0.5% y parches transdérmicos de 25-50-100 mcg/h⁽¹²⁾.

OXICODONA.

La oxycodona es un opioide semisintético para ser utilizado en dolores moderados-severos. En pacientes de 2 a 20 años su aclaramiento es mayor y su vida media de eliminación es menor. Su biodisponibilidad es de un 75% y se metaboliza a oximorfona en el hígado. La dosis en su presentación de liberación inmediata es de 0,1 a 0,2 mg/kg cada cuatro horas. Ambas son moléculas en las que media un mecanismo de

depósito, que pueden, al ser mal utilizadas, acumularse en presencia de un metabolismo enlentecido, y potenciar sus efectos adversos⁽¹²⁾.

HIDROMORFINA.

Es de cinco a ocho veces más potente que la morfina . Su principal ventaja es el uso en pacientes renales crónicos dado que carece de metabolitos activos que se excreten por vía renal⁽¹²⁾.

MEPERIDINA.

Opioide que se utiliza cada vez menos por sus efectos tóxicos en corazón y sistema nervioso central debido a su metabolito activo más importante, normeperidina. Esta sustancia causa ansiedad, temblor y convulsiones. La meperidina tiene un inicio de acción similar pero con sólo 1/10 de potencia de la morfina, con acciones anti colinérgicas agregadas (genera taquicardia). Debe evitarse su uso en pacientes con insuficiencia renal. Es efectiva en el tratamiento del escalofrío postoperatorio en pequeñas dosis. Su verdadera ventaja es que produce una menor contracción del esfínter de Oddi lo que la hace apta para ser usada en pacientes con cólico biliar. La toxicidad cardiaca es muy evidente cuando se utiliza por más de dos semanas, al igual que su toxicidad neurológica, la cual se aprecia en presencia de descargas epileptogénicas en pacientes con predisposición eléctrica previa o con desórdenes electrolíticos⁽¹²⁾.

METADONA.

Tiene una vida media de eliminación que va de 6 a 30 horas, con una biodisponibilidad del 60% al 90%. Tiene efecto doble. Su isómero L es agonista opioide m y el isómero D tiene actividad antagonista NMDA, lo que lo hace útil en dolor neuropático y para prevenir mecanismos de tolerancia opioide.

Su relación oral parenteral es de 2:1, aunque esto depende de la dosis utilizada⁽¹²⁾.

BUPREMORFINA.

Moderada a alta potencia opioide en presentación transdérmica (parches de liberación controlada); su actividad es de tipo mixto, razón por la cual puede prescribirse dosis de rescate y ajuste con tramadol. Los parches pueden ser divididos en partes iguales manteniendo correlación con la dosis y permitiendo una titulación más ajustada en pacientes con susceptibilidad al opioide. Ha demostrado ser una molécula de magnífico comportamiento respecto a su ajuste a las adaptaciones mencionadas previamente que posee el adulto mayor, y su utilidad en dolor oncológico y en dolor crónico benigno (osteomuscular y neuropático) es sobresaliente. Presentación: Buprenorfina parches 35mcg/h⁽¹²⁾.

3.3.6. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a opioides.
- Depresión respiratoria.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Los efectos depresores respiratorios de los opiáceos, pueden exacerbar estas situaciones⁽¹²⁾.

3.3.7. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS ANALGÉSICOS OPIOIDES

Interferencia con la absorción: A pesar de que los opioides se caracterizan por retrasar el vaciamiento gástrico, disminuir la velocidad del tránsito intestinal y reducir las secreciones intestinales, es poca la relevancia clínica de estos efectos sobre la absorción de otros medicamentos⁽¹²⁾.

TABLA 4. PROFILAXIS Y MANEJO DE LOS EFECTOS COLATERALES EN LA TERAPIA CON OPIOIDES.

EFFECTO COLATERAL	FRECUENCIA	TOLERANCIA	1ER PASO	2DO PASO
Estreñimiento	Aprox. 95%	-	Laxante	Cambio de la vía de administración
Nausea/vomito	aprox. 30%	✓	Antiemético	Rotación de opioides
Sedación	aprox. 20%	✓	Rotación de opioide	Aplicación espinal
Prurito	aprox. 20%	-	Rotación de opioide	Antihistamínicos. antagonistas opioides
alucinaciones	aprox. 1%	-	Rotación de opioide	Haloperidol

Fenitoína: Puede disminuir el metabolismo de los opioides y, por lo tanto, prolongar su vida media, intensificando los efectos sobre el SNC y aumentando el riesgo de depresión respiratoria⁽¹²⁾.

TABLA Nº 5. INDUCTORES E INHIBIDORES DE METABOLISMO HEPÁTICO DE OPIOIDES.

Inductores	Inhibidores
Antirretrovirales	Eritromicina
Carbamazepina	Ketoconazol / Fluconazol
Fenitoína	Fluoxetina
Rifampicina	Ranitidina
Hypericum (Hierba de San Juan)	Quinidina
	Ajo / melatonina / jugo de toronja

IMAO: No se recomienda asociar opioides con inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO) porque la interacción puede

provocar estimulación del SNC y convulsiones. La reacción puede presentarse en pacientes que han tomado inhibidores de la MAO en los 14 días previos a la toma de opioides⁽¹²⁾.

Ranitidina: Puede disminuir el metabolismo de los opioides y, por lo tanto, prolongar su vida media⁽¹²⁾.

Combinación de analgésicos opioides: No se recomienda combinar “agonistas puros”, como la morfina, con “agonistas antagonistas”, como la nalbufina. Existe evidencia experimental y práctica sobre algunas combinaciones de opioides que actúan como agonistas mu, por ejemplo buprenorfina más morfina, buprenorfina más tramadol⁽¹²⁾.

Combinación de analgésicos opioides con no opioides: En general es recomendable asociar un opioide con acetaminofén, con AINES o con coanalgésicos según sea el caso⁽¹²⁾.

Combinación de analgésicos opioides con co-analgésicos: existe evidencia sobre la racionalidad de algunas combinaciones, por ejemplo morfina más gabapentina y tramadol más gabapentina⁽¹²⁾.

3.3.8. VIAS DE ADMINISTRACION Y DOSIS RECOMENDADAS DE ALGUNOS OPIOIDES EN MANEJO DE DOLOR.

Intramuscular: Las inyecciones son dolorosas; la absorción es errática. Evitar esta vía cuando sea posible⁽¹⁰⁾.

Epidural e Intratecal: Cuando es posible usar esta vía, proporciona buena analgesia. Riesgo significativo de depresión respiratoria, algunas veces de comienzo tardío. Requiere monitoreo cuidadoso. El uso de bombas de infusión requiere equipo adicional y entrenamiento. Costoso si se emplean bombas de infusión⁽¹⁰⁾.

Intravenosa: Es la vía de elección después de cirugía mayor, permite titular los bolos o hacer administración continua (incluyendo PCA). Requiere monitoreo especial, riesgo importante de depresión por dosificación inapropiada⁽¹⁰⁾.

Oral: Tan efectivos como por vía parenteral, en dosis apropiadas. Es la vía de elección. Usar tan pronto se tolere medicación oral. Las formas “retard” son adecuadas para el manejo del dolor crónico⁽¹⁰⁾.

Subcutánea: Preferible a la vía intramuscular. Se debe usar cuando es necesario aplicar un volumen bajo en infusión continua y la vía intravenosa es difícil de mantener⁽¹⁰⁾.

Transdérmica: Útil para el manejo del dolor crónico estable, cuando no es posible la vía oral y en pacientes polimedicados. Provee niveles plasmáticos estables y períodos largos de efectividad. Suprime el paso por el tracto gastrointestinal y evita el efecto metabólico de primer paso (paso por el hígado). Facilita la adherencia al tratamiento. Desventajas: sistema no adecuado para manejar el dolor agudo, posibilidad de irritación local en el sitio de aplicación⁽¹⁰⁾.

**TABLA Nº6. DOSIS RECOMENDADAS DE ALGUNOS
OPIOIDES EN MANEJO DE DOLOR.**

Analgésico o opioide	Dosis oral equiana lgésica aproximada	Dosis parenteral equianal gésica aproximada	Dosis inicial recomendada para niños y adultos con más de 50 kg de peso corporal		Dosis inicial recomendada para niños y adultos con menos de 50 kg de peso corporal	
			Oral	parenteral	Oral	parenteral
Opioides agonistas						
Codeína	130 mg c/3-4 h	7.5 mg c/3-4 h	60 mg c/3-4 h	60 mg c/2 h (intramuscular o subcutánea)	1 mg/kg c/3-4 h	No recomendada
Hidrocodona	30 mg c/3-4 h	No disponible	10 mg c/3-4 h	No disponible	0.2 mg/kg c/3-4 h	No disponible
Morfina e Hidromorfina	7.5 mg c/3-4 h	1.5 mg c/3-4 h	6 mg c/3-4 h	1.5 mg c/3-4 h	0.06 mg/kg c/3-4 h	0.015 mg/kg c/3-4 h
Meperidina	300 mg c/2-3 h	100 mg c/3 h	No recomendada	100 mg c/3 h	No recomendada	0.75 mg/kg c/2-3 h
Metadona	20 mg c/6-8 h	10 mg c/6-8 h	20 mg c/6-8 h	10 mg c/6-8 h	0.2 mg/kg c/6-8 h	0.1 mg/kg c/6-8 h
Oxicodona	30 mg c/3-4 h	No disponible	10 mg c/3-4 h	No disponible	0.2 mg/kg c/3-4h	No disponible
Oximorfina	No disponible	1 mg c/3-4 h	No disponible	1 mg c/3-4 h	No recomendada	No disponible
Tramadol	100 mg c/ 6 h	100 mg c/ 6 h ó 15 mg/hora	2 mg/kg c/6 h	1.5 mg/kg c/6 h	2 mg/kg c/6 h	1.5 mg/kg c/6-8 h
Opioides agonista - antagonistas y agonista parciales						
Buprenorfina	No disponible	0.3-0.4 mg c/6- 8 h	No disponible	0.4 mg c/6-8 h	No disponible	0.004 mg/kg c/6-8 h
Nalbufina	No disponible	10 mg c/3-4 h	No disponible	10 mg c/3-4 h	No disponible	0.1 mg/kg c/3-4 h

B. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

ANTECEDENTES INTERNACIONALES

Fernández D. L. *et al.* CONOCIMIENTOS Y ACTITUDES DE PACIENTES Y PERSONAL SANITARIOS FRENTE AL DOLOR POSTOPERATORIO DE JANEIRO, 2006. ⁽⁶⁾ Sus principales hallazgos fueron que el 79 % de los pacientes entrevistados había sido operado anteriormente. El 39% de los mismos recordaba haber sentido dolor en el postoperatorio y de ellos el 46 % catalogaba al dolor como moderado - intenso. En relación a la futura intervención quirúrgica, el 65% prefería que se le administrase morfina antes de padecer dolor. En el ámbito de la enfermería, el 18% y el 10% del personal desconocía el manejo de opiáceos por vía intramuscular y vía intravenosa respectivamente. El tratamiento del dolor con anestésicos locales por vía peridural era desconocido para el 23%. Para el 46% de las enfermeras encuestadas, el temor a los efectos indeseables de los mórnicos, condicionaba su administración. Sólo el 53% de los cirujanos sabía que el dolor postoperatorio podía ser causa del retraso de la motilidad gastrointestinal. Ante la conducta que adoptaban los médicos cuando eran requeridos porque un paciente refería dolor postoperatorio, sólo el 33% prescribía los analgésicos. El 100% de los facultativos prefería seguir protocolos diseñados para el tratamiento del dolor postoperatorio.

Salvado-Hernández C. CONOCIMIENTOS Y ACTITUDES SOBRE EL MANEJO DEL DOLOR POR PARTE DE LAS ENFERMERAS DE UNIDADES DE CIRUGÍA Y ONCOLOGÍA DE HOSPITALES DE NIVEL III LOS ANGELES CALIFORNIA, UNITED STATE, 2009. ⁽¹⁴⁾ Sus principales hallazgos fueron de los 236 cuestionarios entregados, se recogieron correctamente cumplimentados 170 (72%). Indicaron haber realizado formación específica sobre el dolor 96 enfermeras (58%). El 85% (145) opinó que los pacientes no debían tener dolor, y el 14,7% (25) respondió que era normal que estos tuvieran dolor moderado o intenso. El 93,8 % (152) estaba de acuerdo en que el juez más exacto para valorar la intensidad del dolor es el paciente; el 46% (74) consideraba que el 10% de los pacientes exageraba la intensidad del dolor. El 61,9% (52) desconocía la equivalencia entre morfina oral e

intravenosa. La mediana global de respuestas correctas, de las 37 que recoge el cuestionario, es de 18

Martínez Escobar Claudia Paola. APLICACIÓN DE LOS CONOCIMIENTOS SOBRE ANALGÉSICOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DE LOS ESTUDIANTES DE CUARTO Y QUINTO AÑO, DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, DURANTE EL AÑO 2,003. ⁽¹⁷⁾Diversos estudios han demostrado que los problemas relacionados a la falta de conocimiento sobre la prescripción de fármacos se originan por errores de prescripción, elección de medicación no apropiada, interacciones de diversos tipos y reacciones adversas con efectos negativos que repercuten sobre la salud.

ANTECEDENTES NACIONALES

Beltrán Neira Roberto. CORRELACIÓN ENTRE NIVEL DE CONOCIMIENTOS SOBRE POSTURAS ODONTOLÓGICAS ERGONÓMICAS, POSTURAS DE TRABAJO Y DOLOR POSTURAL SEGÚN ZONAS DE RESPUESTA, DURANTE LAS PRÁCTICAS CLÍNICAS DEL ESTUDIANTE DEL 5TO. AÑO DE LA FACULTAD DE ESTOMATOLOGÍA “ROBERTO BELTRÁN NEIRA” DE LA UPCH EN EL 2004. ⁽²⁾ En este estudio se observó en cuanto a las observaciones posturales de trabajo odontológico, sólo el 22,3% fueron correctas. Del universo de preguntas sobre posturas odontológicas, sólo 90 (37,5%) fueron respondidas correctamente. La percepción de dolor postural fue mayor en la zona cervical (75%) y menor en antebrazos (15%). Se encontró correlación entre nivel de conocimientos sobre posturas odontológicas ergonómicas y la aplicación de posturas de trabajo odontológico. Se concluye que existe relación directa entre las variables estudiadas.

Visurraga Castillo Margarita Elizabeth. CONOCIMIENTO DE LOS CIRUJANOS DENTISTAS SOBRE USO RACIONAL DE ANALGÉSICOS EN ESTOMATOLOGÍA. CENTRO HISTÓRICO DE TRUJILLO, 2015. ⁽¹⁸⁾Se encontró que el 3.75% de cirujanos dentistas presenta un buen nivel de conocimiento, mientras el 66.25% un nivel regular y el 30% demuestran tener un mal nivel de conocimiento sobre uso racional de analgésicos en estomatología.

Millones Gómez Pablo Alejandro. "EVALUACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS EN ODONTOLOGÍA". ⁽¹⁹⁾El conocimiento de las consecuencias sociales del uso de los medicamentos, es sin duda tan antiguo como éstos. El enfoque epidemiológico para estudiar algunas de esas consecuencias, refiere el recurso a un método del que se dispone desde hace poco tiempo en el país, que es la farmacoepidemiología. La farmacoepidemiología, originalmente llamada epidemiología del medicamento, y definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como: "la aplicación de los conocimientos, métodos, y razonamiento epidemiológico al estudio de los efectos (benéficos y adversos) de los medicamentos en poblaciones humanas"; describe, explica y predice el efecto y uso de las diversas modalidades de los tratamientos farmacológicos en un tiempo, espacio y población definidos.

ANTECEDENTES LOCALES

No se encontraron

C. HIPÓTESIS

Dado que la asignatura de Farmacología se lleva a inicios de la formación profesional, es decir, en el cuarto semestre y es recién a partir del octavo semestre que se tiene el primer contacto real sobre el manejo de dolor y sus múltiples formas de presentación en cada etapa patológica con pacientes .

Es probable que el nivel de conocimientos sobre fármacos analgésicos utilizados en odontalgias en alumnos de la Clínica Estomatología de la Universidad Alas Peruanas de Arequipa sea bajo.

CAPITULO III: METODOLOGIA

1. AMBITO DE ESTUDIO

El ámbito de estudio corresponde a la Clínica Estomatológica de la Universidad Alas Peruanas de Arequipa.

2. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACION

2.1. Tipo de investigación

La presente investigación es de tipo no experimental ya que no se manipulo de manera intencional alguna variable y no posee un grupo control.

2.2. Diseño de investigación

El presente trabajo de investigación corresponde con los Diseños Transversales porque se realizo una medición con los cuales se obtendrá lo requerido, según el lugar de recolección de datos es de campo porque los datos se obtuvieron en el ámbito de la clínica estomatológica; según el momento de recolección de datos es de tipo prospectivo porque la información fue recolectada, analizada y valorada en un futuro, y en cuanto a su finalidad es de tipo descriptivo porque se busco conocer la variable en sus condiciones naturales.

3. UNIDAD DE ESTUDIO

La unidad de estudio estuvo constituido por los alumnos de VIII y IX semestre de la Clínica Estomatológica de la Universidad Alas Peruanas de Arequipa.

4. POBLACIÓN Y MUESTRA

La población estará constituida por los alumnos de la Clínica Estomatológica de la Universidad Alas Peruanas de Arequipa correspondientes al año 2016 – II.

Para la presente investigación se trabajo con todos los alumnos que cumplieron con todos los criterios de inclusión y exclusión propuestos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Alumnos de ambos sexos y cualquier edad.
- Alumnos que deseen participar en la encuesta y firmen el consentimiento informado.
- Alumnos presentes el día de la encuesta.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Alumno que hayan abandonado la Clínica Estomatológica.
- Alumnos de VIII y IX que no estén matriculados en la clínica estomatológica.
- Alumnos que dejen en blanco preguntas o que llenen más de una respuesta.

5. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTO:

A. DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLE	INDICADOR	NATURALEZA	ESCALA
Nivel de conocimiento de fármacos analgésicos	Alto Regular Bajo	Cualitativa	Ordinal
Edad	Años	Cualitativa	Nominal
Sexo	Masculino Femenino	Cualitativa	Nominal
semestre	VIII – IX	Cualitativa	Ordinal

B. TECNICA E INSTRUMENTOS DE RECOLECCION

B.1. Técnicas

La técnica aplicada para la ejecución del presente trabajo de investigación fue la encuesta.

B.2. Instrumento

Como instrumento de investigación se utilizó un cuestionario estructurado, validado. ANEXO 1⁽¹⁷⁾

Este cuestionario fue elaborado por Claudia Paola Martínez Escobar, la cual se utilizó para sustentar el título profesional de Cirujano Dentista en la Universidad de San Carlos de Guatemala, dicho cuestionario consta de treinta preguntas las cuales tienen 5 probables respuestas cada pregunta consta de solo una respuesta la cual equivale a una puntuación por pregunta de un punto, estipulándola calificación de 0 a 10 como baja, de 11 a 20 como regular y de 21 a 30 como alta.

Cada respuesta fue llenada marcando un círculo o un aspa en la probable respuesta del cuestionario. Cabe resaltar que este instrumento

fue debidamente validado por su autora Claudia Paola Martínez Escobar en la Universidad de San Carlos de Guatemala⁽¹⁷⁾.

Procedimiento para la recolección de datos

- Se solicitó un permiso correspondiente a la Escuela de Estomatología de la Universidad Alas Peruanas, para realizar un estudio, mediante un cuestionario validado.
- El instrumento estuvo constituido por un cuestionario validado por su autora Claudia Paola Martínez Escobedo en la Universidad de San Carlos de Guatemala el cual consta de dos partes: la primera, que fue el consentimiento informado y datos personales de la persona encuestada. La segunda consta de 30 preguntas sobre teoría de farmacología odontológica analgésica y farmacología clínica odontológica analgésica.
- La calificación del cuestionario es de 0 – 30 puntos, la calificación general consta del puntaje obtenido del total de la 30 preguntas del cuestionario.
- La información se recolectó en cada sala de la Clínica Estomatológica y se realizó en un tiempo máximo de 30 minutos.

6. PRODUCCIÓN Y REGISTRO DE DATOS

La tabulación de datos se realizó a través de la confección de matrices de sistematización.

Respecto al procesamiento de información. Este se llevó a cabo de manera computacional.

La presentación de datos fue hecha a partir de la confección de tablas y elaboración de gráficos.

7. TÉCNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de los datos fue llevado a cabo aplicando, en primer lugar, estadística descriptiva y en segundo lugar, estadística inferencial (chi cuadrado y t student).

8. RECURSOS

8.1. RECURSOS HUMANOS

Investigador : Bach. Rodrigo Gonzalo Valdivia Ugarte.

Asesor Técnico : Mg Huber Salinas Pinto

Asesor Metodológico : Dr. Xavier Sacca Urday

Asesor en Redacción : Dra María luz Nieto Muriel

8.2. FINANCIEROS

El presente trabajo de investigación, fue financiado en su totalidad por el investigador.

8.3. MATERIALES

Hojas A4.

Cuestionario estructurado.

Bibliografía especializada y actualizada.

8.4. INSTITUCIONALES

Universidad Alas Peruanas - Filial Arequipa.

CAPITULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. PRESENTACION DE RESULTADOS

TABLA Nº 1
DISTRIBUCIÓN DE LOS ALUMNOS DE CLÍNICA SEGÚN EDAD

Edad	Nº	%
21 a 23 años	52	45.2
24 a 26 años	33	28.7
27 a más	30	26.1
Media Aritmética (Promedio)	24.91	
Desviación Estándar	3.67	
Edad Mínima	21	
Edad Máxima	38	
Total	115	100.0

Fuente: Matriz de datos

INTERPRETACION:

En la presente tabla podemos apreciar que el mayor porcentaje de alumnos motivo de investigación (45.2%) tenían entre 21 a 23 años; mientras que el menor porcentaje de ellos (26.1%) su edad era de 27 a más años.

Desde el punto de vista cuantitativo, el promedio de la edad de los alumnos fue de 24.91 años, siendo el de menor edad de 21 y el de mayor edad de 38 años.

GRAFICO Nº 1

DISTRIBUCIÓN DE LOS ALUMNOS DE CLÍNICA SEGÚN EDAD

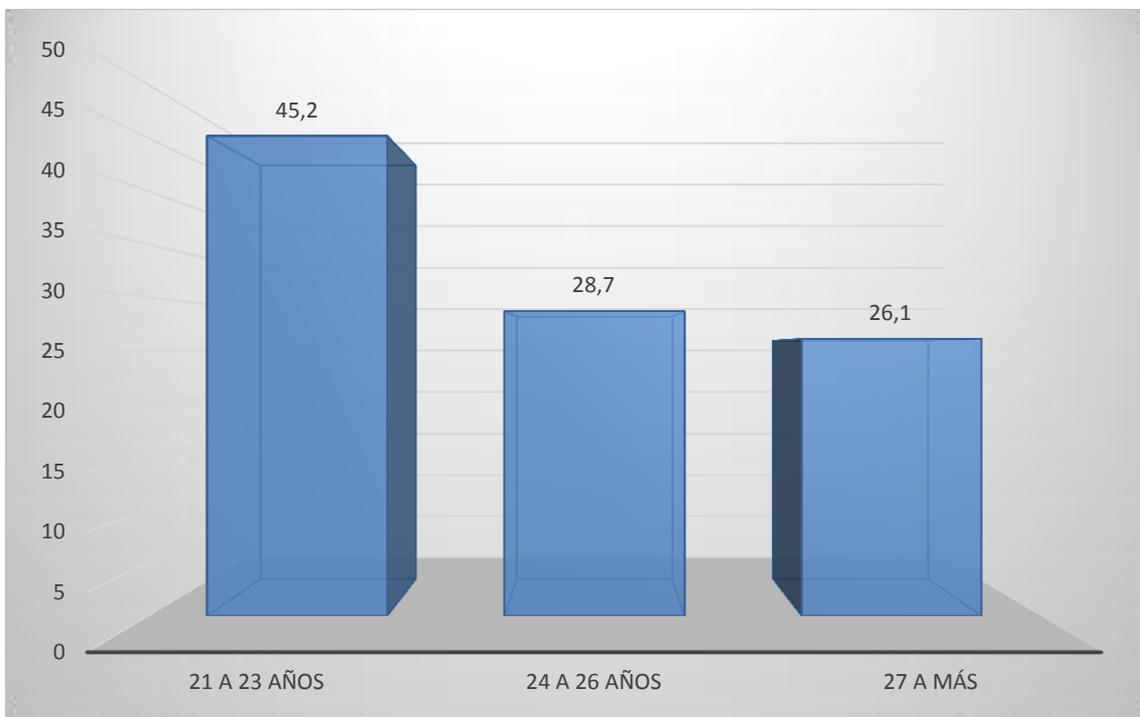


TABLA Nº 2
DISTRIBUCIÓN DE LOS ALUMNOS DE CLÍNICA SEGÚN SEXO

Sexo	Nº	%
Masculino	41	35.7
Femenino	74	64.3
Total	115	100.0

Fuente: Matriz de datos

INTERPRETACION:

La presente tabla nos muestra que, de los alumnos motivo de investigación, la mayoría de ellos correspondieron al sexo femenino (64.3%), mientras que el menor porcentaje fueron los del masculino (35.7%).

GRAFICO Nº 2

DISTRIBUCIÓN DE LOS ALUMNOS DE CLÍNICA SEGÚN SEXO

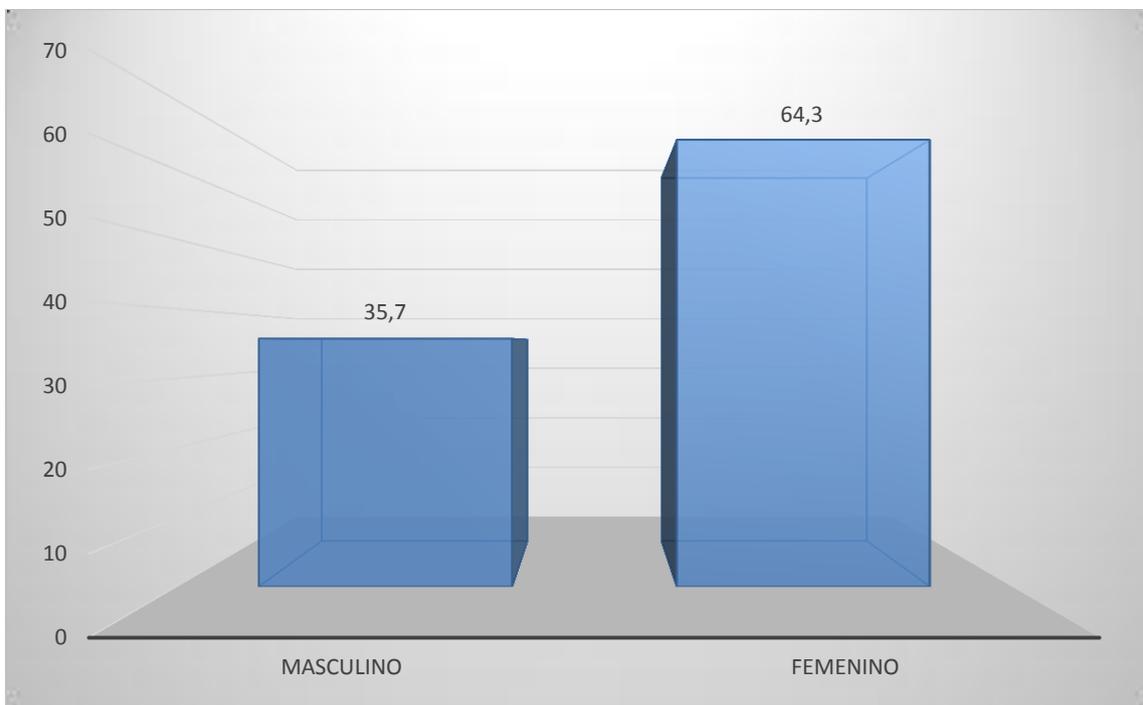


TABLA Nº 3
DISTRIBUCIÓN DE LOS ALUMNOS DE CLÍNICA SEGÚN SEMESTRE
ACADÈMICO

Semestre	Nº	%
Octavo	56	48.7
Noveno	59	51.3
Total	115	100.0

Fuente: Matriz de datos

INTERPRETACIÓN:

La tabla Nº 3 nos presenta información acerca del semestre académico que cursaban los alumnos encuestados, siendo la mayoría de ellos (51.3%) del noveno semestre; en tanto, el resto (48.7%) fueron del octavo.

GRAFICO Nº 3

DISTRIBUCIÓN DE LOS ALUMNOS DE CLÍNICA SEGÚN SEMESTRE ACADÈMICO

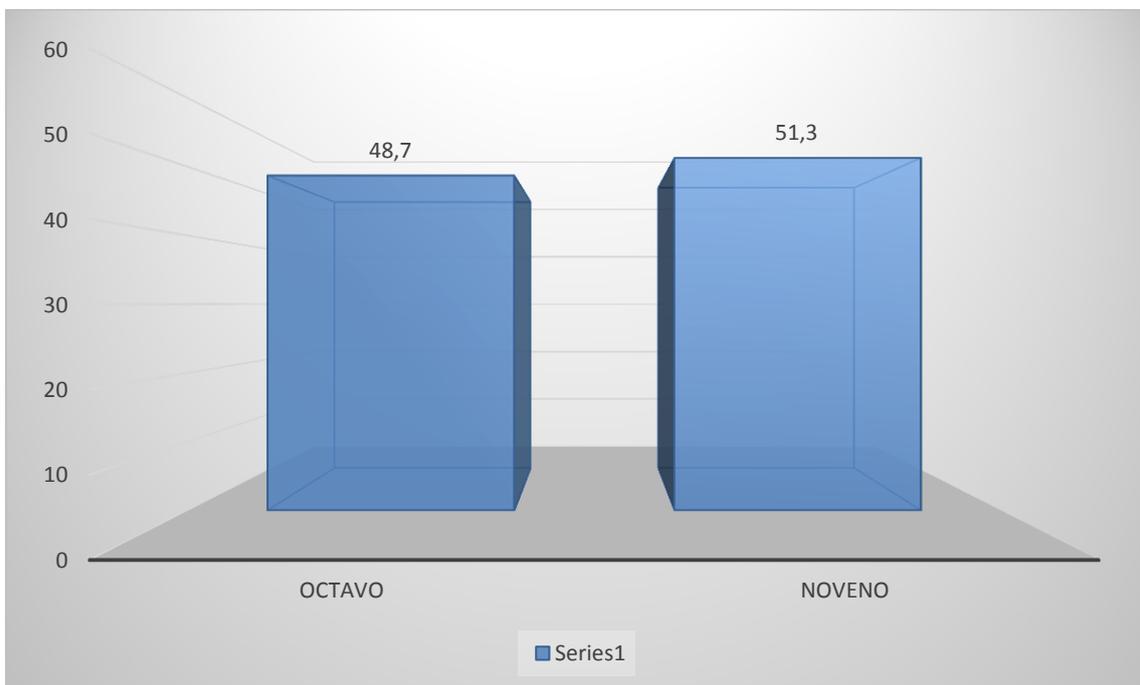


TABLA Nº 4**NIVEL DE CONOCIMIENTOS SOBRE FÁRMACOS ANALGÉSICOS DE LOS ALUMNOS DE CLÍNICA**

Nivel de Conocimientos	Nº	%
Bajo	56	48.7
Medio	59	51.3
Alto	0	0.0
Media Aritmética (Promedio)	10.60	
Desviación Estándar	3.93	
Valor Mínimo	2	
Valor Máximo	20	
Total	115	100.0

Fuente: Matriz de datos

INTERPRETACIÓN:

El nivel de conocimientos sobre fármacos analgésicos que se evidenciaron en los alumnos motivo de estudio fue, en la mayoría de ellos, medio (51.3%), en tanto, ninguno alcanzó el nivel considerado como alto.

Desde la perspectiva cuantitativa, podemos apreciar que el promedio de la nota obtenida por los alumnos fue de 10.6 (tomando como referencia que se podía alcanzar hasta un valor de 30 puntos), oscilando ésta entre un valor mínimo de 2 y un máximo de 20 puntos.

GRAFICO Nº 4

NIVEL DE CONOCIMIENTOS SOBRE FÁRMACOS ANALGÉSICOS DE LOS ALUMNOS DE CLÍNICA

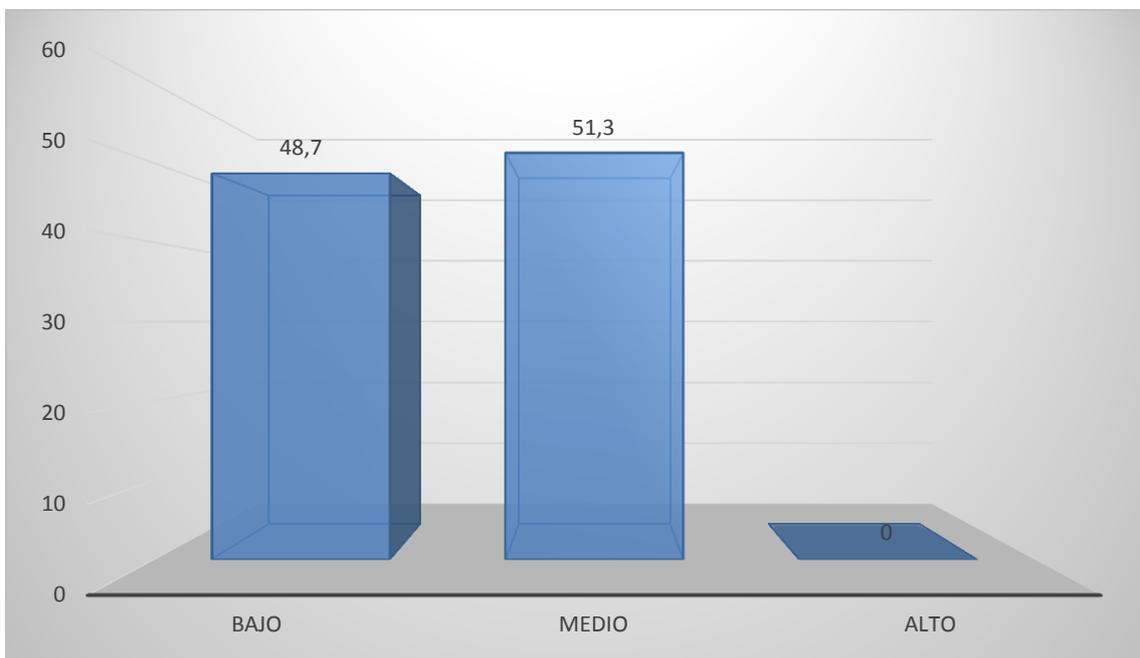


TABLA Nº 5

RELACIÓN ENTRE LA EDAD Y EL NIVEL DE CONOCIMIENTO SOBRE FARMACOS ANALGESICOS EN LOS ALUMNOS DE CLÍNICA

Nivel de Conocimientos	Edad						Total	
	De 21 a 23 años		De 24 a 27 años		De 28 a más			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Bajo	24	46.2	17	51.5	15	50.0	56	48.7
Medio	28	53.8	16	48.5	15	50.0	59	51.3
P	0.878 ($P \geq 0.05$) N.S.							
Media Aritmética	10.31		10.36		11.37			
Desviación Estándar	3.50		4.30		4.25			
Valor Mínimo	2		3		6			
Valor Máximo	19		20		20			
P	0.041 ($P < 0.05$) S.S.							
Total	52	100.0	33	100.0	30	100.0	115	100.0

Fuente: Matriz de datos

INTERPRETACION:

En la presente tabla podemos apreciar que los alumnos de 21 a 23 años, en su mayoría (53.8%) presentaron un nivel de conocimiento sobre fármacos analgésicos considerados como medios; los de 24 a 27 años, en su mayoría (51.5%) tuvieron conocimientos considerados como bajos, finalmente los de 28 a más, la mitad de ellos tuvieron conocimientos bajos y la otra mitad medios. Según la prueba estadística, no existe relación entre la edad y el nivel de conocimientos.

Desde la perspectiva cuantitativa, los alumnos de 21 a 23 años, alcanzaron una valor promedio de conocimientos de 10.31, los de 24 a 27 años 10.36 y los de 28 a más 11.37. Según la prueba estadística, las diferencias encontradas son significativas, es decir, hay relación entre las variables, puesto que mientras más edad tenga el alumno mejora su nivel de conocimiento.

GRAFICO Nº 5

RELACIÓN ENTRE LA EDAD Y EL NIVEL DE CONOCIMIENTO SOBRE FARMACOS ANALGESICOS EN LOS ALUMNOS DE CLÍNICA

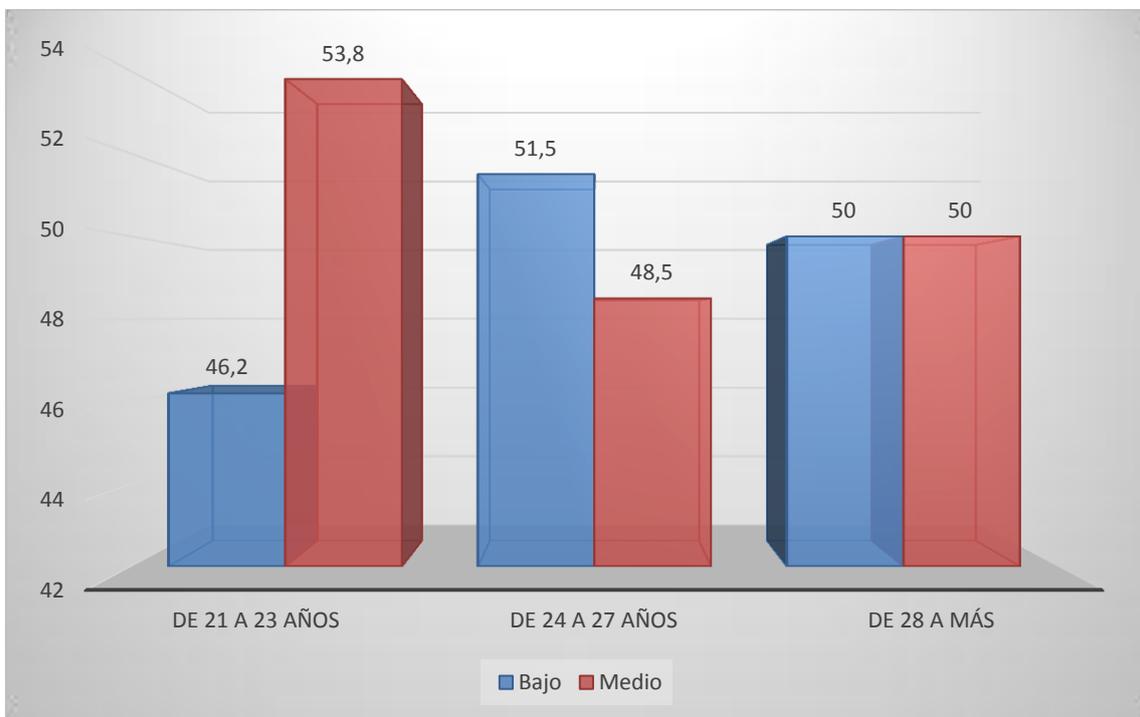


TABLA Nº 6

RELACIÓN ENTRE EL SEXO Y EL NIVEL DE CONOCIMIENTO SOBRE FARMACOS ANALGESICOS EN LOS ALUMNOS DE CLÍNICA

Nivel de Conocimientos	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Bajo	23	56.1	33	44.6	56	48.7
Medio	18	43.9	41	55.4	59	51.3
P	0.024 (P < 0.05) S.S.					
Media Aritmética	10.61		10.59			
Desviación Estándar	4.54		3.58			
Valor Mínimo	3		2			
Valor Máximo	20		20			
P	0.984 (P ≥ 0.05) N.S.					
Total	41	100.0	74	100.0	115	100.0

Fuente: Matriz de datos

INTERPRETACIÓN:

En la presenta tabla podemos evidenciar que la mayoría de alumnos del sexo masculino (56.1%) presentaron un nivel de conocimiento bajo respecto a fármacos analgésicos, mientras que las mujeres, al contrario de los hombres, presentaron en su mayoría (55.4%) un nivel de conocimiento medio. Según la prueba estadística, existe relación entre ambas variables, siendo las mujeres las que ostentan mejor conocimiento.

Desde el punto de vista cuantitativo, los alumnos del sexo masculino alcanzaron un promedio de sus conocimientos de 10.61 y las mujeres 10.59, según la prueba estadística, estas diferencias no son significativas, es decir, no hay relación entre estas dos variables.

GRAFICO Nº 6

RELACIÓN ENTRE EL SEXO Y EL NIVEL DE CONOCIMIENTO SOBRE FARMACOS ANALGESICOS EN LOS ALUMNOS DE CLÍNICA

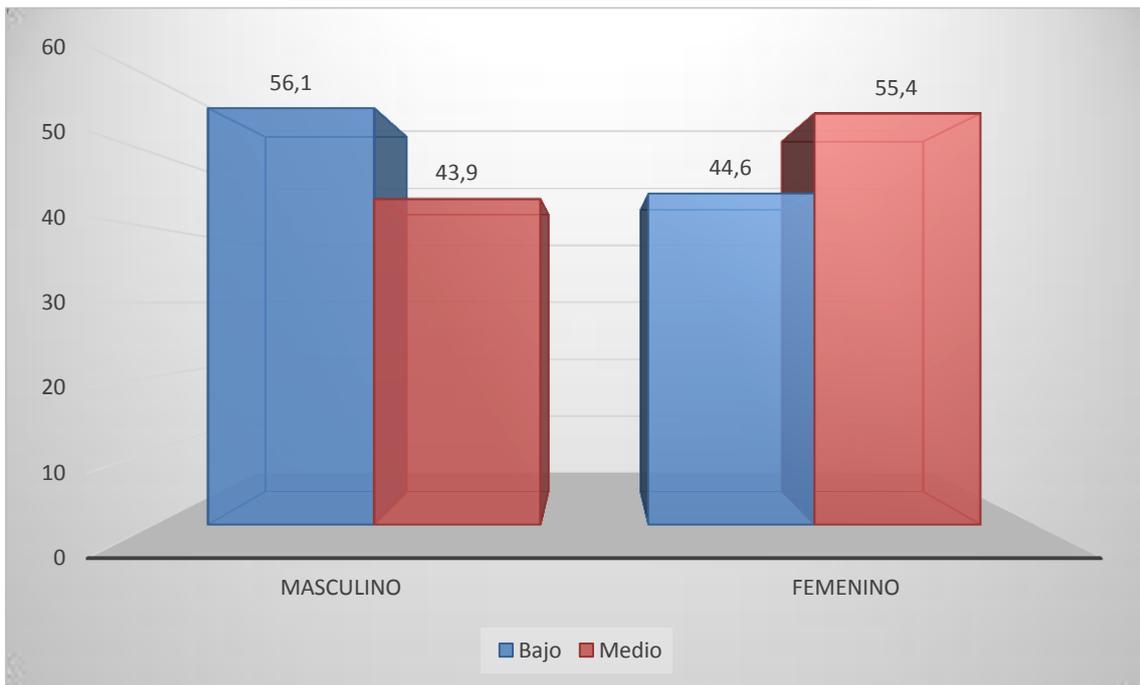


TABLA Nº 7

RELACIÒN ENTRE SEMESTRE ACADEMICO Y EL NIVEL DE CONOCIMIENTO SOBRE FARMACOS ANALGESICOS EN LOS ALUMNOS DE CLÌNICA

Nivel de Conocimientos	Semestre				Total	
	Octavo		Noveno			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Bajo	28	50.0	28	47.5	56	48.7
Medio	28	50.0	31	52.5	59	51.3
P	0.785 (P ≥ 0.05) N.S.					
Media Aritmética	10.61		10.59			
Desviación Estándar	3.97		3.93			
Valor Mínimo	2		4			
Valor Máximo	19		20			
P	0.985 (P ≥ 0.05) N.S.					
Total	56	100.0	59	100.0	115	100.0

Fuente: Matriz de datos

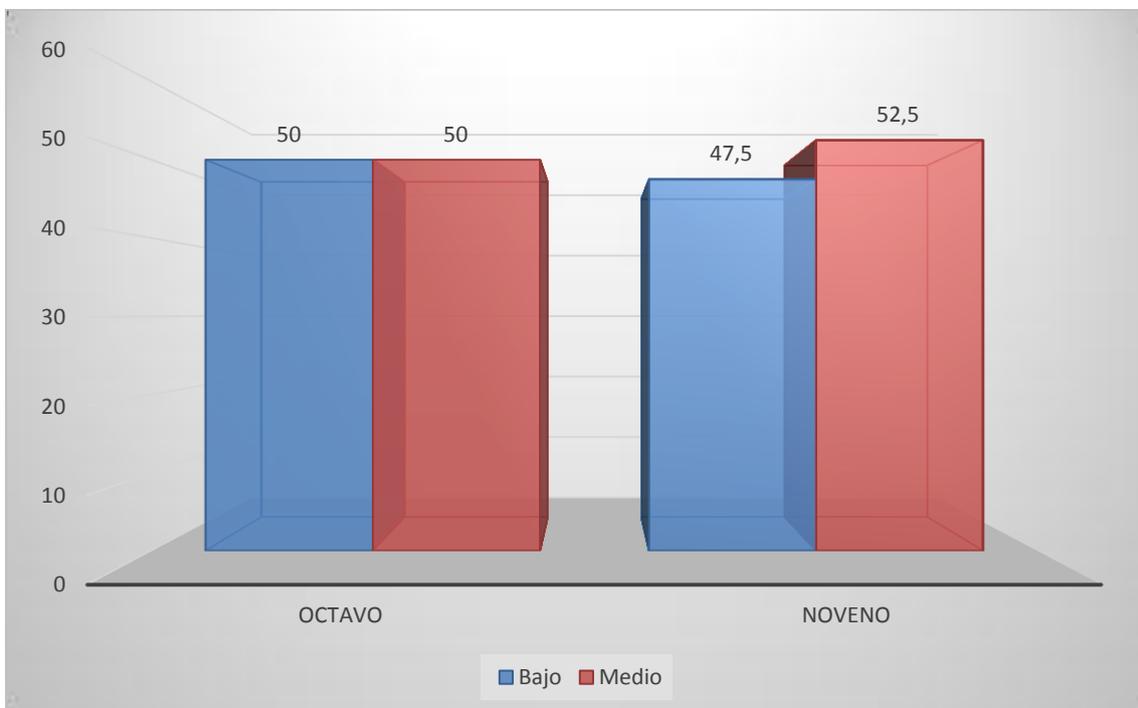
INTERPRETACIÒN:

En la presente tabla podemos apreciar que los alumnos que cursaban el octavo semestre, la mitad de ellos tenían un conocimiento sobre fármacos analgésicos dentro del nivel bajo y la otra mitad en nivel medio; en tanto los del noveno semestre, en su mayoría (52.5%) estaban en el nivel medio. Según la prueba estadística, no existe relación entre ambas variables.

Desde la perspectiva cuantitativa, se aprecia que los alumnos del octavo semestre alcanzaron un valor promedio de conocimientos de 10.61 y los del noveno semestre de 10.59; estas diferencias estadísticamente no son significativas, es decir, no hay relación entre estas dos variables.

GRAFICO Nº 7

RELACION ENTRE SEMESTRE ACADEMICO Y EL NIVEL DE CONOCIMIENTO SOBRE FARMACOS ANALGESICOS EN LOS ALUMNOS DE CLINICA



2 Discusión

En la presente investigación acerca de la aplicación de los conocimientos sobre analgésicos en la práctica clínica de los estudiantes de la Clínica Estomatológica de la Universidad Alas Peruanas Filial Arequipa en el año 2016 – II, se determinó que los estudiantes poseen un nivel medio en cuanto a los temas que se evaluaron.

Se hizo un estudio con 115 estudiantes de la Clínica Estomatológica de la Universidad Alas Peruanas Filial Arequipa, que fueron el número de estudiantes que asistieron a la práctica clínica, durante el tiempo establecido para realizar el trabajo de campo de la investigación.

Se evaluaron cinco aspectos en el cuestionario, relacionados con los conocimientos y la aplicación de dichos conocimientos sobre analgésicos en la práctica clínica. Estaba formulado con preguntas referentes a la aplicación, los conocimientos de farmacodinamia y farmacocinética de los analgésicos, conocimientos sobre los nombres genéricos de los analgésicos, correlación entre tratamientos clínicos y administración de analgésicos y conocimiento de la dosis administrada.

Los estudiantes encuestados, obtuvieron un resultado medio, sobre los conocimientos sobre analgésicos y de la misma forma, su aplicación en la práctica clínica, lo que indica que su nivel de conocimientos debería mejorar.

A pesar de que los conocimientos son adquiridos en el curso de farmacología llevado en el cuarto semestre de formación académica profesional estos no son potenciados debidamente por el tiempo que pasa desde su cátedra hasta el momento de plasmarlo en la práctica profesional con pacientes.

En la presente investigación hemos hallado que la mayoría de los alumnos tuvieron un nivel de conocimiento de analgésicos utilizados en odontalgias medio, estos resultados coinciden con la investigación de Claudia Paola Martínez Escobar, en dicho trabajo se obtuvo un nivel de conocimiento medio el cual se caracterizó en hacer encuesta a 30 alumnos de cuarto y quinto año de la Universidad de San Carlos de Guatemala. No coinciden con la investigación de Pablo Alejandro Millones Gómez que se realizó en la Universidad Católica los Ángeles de Chimbote en la cual se llegó a obtener como datos que más de la mitad tenían una forma errónea de manejo de tratamientos farmacológicos en odontología.”

CONCLUSIONES

PRIMERA:

El nivel de conocimientos sobre fármacos analgésicos utilizados en odontalgias de los alumnos de clínica estomatológica de la Universidad Alas Peruanas de Arequipa, fue en la mayoría de ellos, medio (51.3%).

SEGUNDA:

La edad de los alumnos se relacionó con el nivel de conocimientos sobre analgésicos usados en odontalgias, dado que mientras mayor edad tenían los alumnos, mejor era su nivel de conocimiento.

TERCERA:

El sexo no demostró tener ninguna relación estadísticamente significativa con el nivel de conocimientos que tenían los alumnos sobre analgésicos usados en odontalgias.

CUARTA:

El semestre académico que cursaban los alumnos no tuvo relación estadísticamente significativa con el nivel de conocimientos sobre analgésicos usados en odontalgias.

RECOMENDACIONES

- Se recomienda mediante el presente trabajo de investigación que se realicen cursos de farmacología previos al ingreso de los alumnos a la Clínica Estomatológica de la Universidad Alas Peruanas de Arequipa con el fin de poder potenciar y ayudar a potenciar los conocimientos previamente adquiridos en el curso de farmacología con el fin de tener un manejo bueno de los fármacos analgésicos utilizados en odontalgias debido a que este tipo de sintomatologías es muy frecuente en los pacientes que acuden a consulta.
- Se recomienda a los alumnos de la Clínica Estomatológica de la Universidad Alas Peruanas de Arequipa realicen una constante investigación sobre los nuevos fármacos analgésicos que aparecen en el mercado debido a que muchos de estos mejoran y adquieren características farmacológicas mejoradas y efectos adversos menos lesivos para el paciente, de dicha forma puedan tener un amplio criterio de decisión terapéutico.
- Se recomienda realizar estudios similares al presente con una población de distintas características, como estudiantes que recién hayan llevado el curso de farmacología o estudiantes de residentado odontológico.
- Se recomienda que se realicen trabajos de investigación basados en la sinergia de fármacos analgésicos con el fin de lograr una mejora en el manejo del dolor por parte del paciente y del tratante, llegando a obtener una mayor satisfacción con la terapéutica farmacológica.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Alvarado Alva J.: Apuntes de farmacología. 6ª Edición, 2013. Editorial Apuntes Médicos del Perú, Lima-Perú.
2. Beltrán Neira Roberto: Correlación entre nivel de conocimientos sobre posturas odontológicas ergonómicas, posturas de trabajo y dolor postural según zonas de respuesta, durante las prácticas Clínicas del estudiante del 5to. año de la Facultad de Estomatología “Roberto Beltrán Neira” de la UPCH en el 2004. Revista Estomatol Herediana. Perú. 2006.
3. Bisso A. y Candiotti J.: Terapéutica Médica, 10ª Edición. 2005. Editorial MAD Corp. S.A.
4. Brunton L, Chabner B. Knollman B.: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 12ª Edición. 2012. McGraw-Hill Interamericana. México
5. Carrasco Díaz S.; Metodología de la investigación científica, 1ª Edición. 2005. Editorial San Marcos. Lima, Perú.
6. Fernández D. L. *et al.* Conocimientos y actitudes de pacientes y personal sanitarios frente al dolor postoperatorio, 2006. Revista Especializada del Dolor. Rio de Janeiro, Brasil. 2006
7. Flórez Jesús (Dir.): Farmacología Humana, 6ª Edición. 2014. Editorial Elsevier España. Barcelona España.
8. Hernández Sampieri R., Fernández Collado C.: Metodología de la investigación, 5ª Edición, 2010. McGraw Hill Interamericana Editores.
9. Kalant Harold & Roschlau Walter: Principios básicos de farmacología médica. 6ª Edición, 2002. Editorial Oxford University Press. México.
10. Katzung Bertram G.: Farmacología Básica y Clínica. 12ª Edición, 2013. Editorial McGraw Hill Interamericana. México.
11. López A., Moreno L., Villagrasa V.: Manual de farmacología, guía para el uso racional del medicamento. 1ª Edición 2006. Editorial El Sevier S.A.
12. Lorenzo P., Moreno A., Leza J.C. y Moro M.A.: Velázquez farmacología básica y clínica, 18ª Edición. 2008. Editorial Médica Panamericana.

13. Pérez Torres Hernán: Farmacología y Terapéutica Odontológica, 2ª Edición. 2005. Editorial Médica Celsus. Bogotá, Colombia.
14. Salvado-Hernández C.: conocimientos y actitudes sobre el manejo del dolor por parte de las enfermeras de unidades de cirugía y oncología de hospitales de nivel iii, 2009. Revista Enfermería Los Angeles California United States. 2009
15. Tripathi K.P.: Farmacología en odontología, Fundamentos. 1ª Edición, 2010. Editorial Médica Panamericana. México.
16. Velasco Martín A. Álvarez Gonzales F.: Compendio de Psiconeurofarmacología. 1ª Edición. 1988. Ediciones Díaz de Santos S.A. Madrid, España.
17. Martínez Escobar Claudia Paola. Aplicación de los conocimientos sobre analgésicos en la práctica clínica de los estudiantes de cuarto y quinto año, de la Facultad de Odontología de la Universidad de San Carlos de Guatemala, durante el año 2,003. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Odontología Guatemala, julio de 2004
18. Visurraga Castillo Margarita Elizabeth. conocimiento de los cirujanos dentistas sobre uso racional de analgésicos en estomatología. centro histórico de Trujillo, 2015. Universidad Privada Antenor Orrego Facultad de Medicina Humana Escuela Profesional de Estomatología Trujillo -Perú 2015
19. Millones Gómez Pablo Alejandro. “Evaluación de los tratamientos farmacológicos en odontología”. Universidad Católica de los Ángeles de Chimbote Facultad de Ciencias de la Salud Escuela Profesional de Odontología. Trujillo-Perú 2014
20. De la Cruz Vilcas Paola. Conocimiento sobre la prescripción farmacológica de los estudiantes de la Clínica Estomatológica de la Universidad Alas Peruanas en el 2013. Universidad Alas Peruanas Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud Escuela Académica Profesional de Estomatología. Lima – Perú 2 013

ANEXOS

ANEXO N°1:

CUESTIONARIO

INSTRUCCIONES PARA EL ENCUESTADO: La siguiente es parte de un trabajo de investigación serio, los resultados repercutirán en la mejora de nuestra facultad, por ello le suplicamos responda sinceramente cada una de las preguntas. Muchas Gracias por su participación.

INFORMACIÓN SOCIODEMOGRÁFICA DEL ENCUESTADO

1. EDAD: AÑOS

2. SEXO

Masculino

Femenino

3. Semestre

Octavo

Noveno

CUESTIONARIO A UTILIZAR

1. Un analgésico se define como:

i. Una droga capaz de aliviar o eliminar el dolor de manera central o periférica sin alterar la conciencia

ii. Una droga capaz de aliviar o eliminar el dolor y la inflamación manera central o periférica sin alterar la conciencia

iii. Un fármaco que produce inconciencia y como resultado de esto evita el dolor

iv. Un fármaco que evita la actividad de las neuronas

v. Un remedio capaz de producir sedación

2. Los analgésicos se clasifican de la siguiente manera:

i. Suaves, moderados y fuertes

ii. Opioides y no opioides

iii. Esteres y amidas

iv. Antiinflamatorios, antitrombóticos

v. A y B son correctas

3. La base de acción de los analgésicos es la siguiente:
 - i. Actúan aumentando el umbral del dolor del paciente
 - ii. Actúan inhibiendo las enzimas que sintetizan las prostaglandinas
 - iii. Actúan disminuyendo el umbral del dolor del paciente
 - iv. Actúan inhibiendo la acción de las endorfinas
 - v. Actúan disminuyendo la percepción del dolor

4. Los analgésicos ideales son los que inhiben exclusivamente:
 - i. Endoperóxidos
 - ii. Ciclooxygenasa 2
 - iii. Ciclooxygenasa 1
 - iv. Endorfinas
 - v. Leucotrienos

5. El prototipo de los AINES es:
 - i. Ácido acetil salicílico
 - ii. Acetaminofén
 - iii. Ibuprofeno
 - iv. Derivados del ácido propiónico
 - v. Rofecoxib

6. La base de acción de los opioides es la siguiente:
 - i. La analgesia está mediada por activación de endorfinas
 - ii. Inhiben las enzimas que sintetizan las prostaglandinas
 - iii. Inhiben los receptores sensoriales
 - iv. Disminuyen el umbral del dolor
 - v. Controlan los impulsos sensoriales e inhiben la reacción al dolor

7. Cuál de los siguientes NO es un nombre genérico de analgésico:

- i. Ibuprofeno
- ii. Clonixinato de lisina
- iii. Ácido propiónico
- iv. Ácido acetil salicílico
- v. Enantium

8. La dosis del ASA para un paciente que pesa 140 lbs. es la siguiente:

- i. 250 mgs c/4 horas
- ii. 325 mgs c/4 horas
- iii. 800 mgs c/6 horas
- iv. 2 gr c/12 horas
- v. Todas son correctas

9. La biotransformación de los AINES se lleva a cabo en:

- i. Hígado
- ii. Riñón
- iii. Intestino
- iv. Pulmones
- v. Páncreas

10. La dosis indicada para recetar acetaminofén en adultos es:

- i. 250 mgs c/3 horas
- ii. 400 mgs c/4 horas
- iii. 500 mgs c/6 horas
- iv. 600 mgs c/8 horas
- v. 800 mgs c/12 horas

11. De los siguientes analgésicos, el que actúa a nivel de COX-2 es:

- i. Ibuprofeno
- ii. Clonixinato de lisina
- iii. Acido acetil salicílico
- iv. Acetaminofén
- v. Rofecoxib

12.Cuál de las siguientes NO es una característica de los analgésicos narcóticos

- i. Son poco efectivos en el dolor severo
- ii. Poseen alta incidencia de dependencia y abuso
- iii. Su forma de acción es a nivel central
- iv. No tienen efecto antipirético ni antiinflamatorio
- v. Se venden únicamente bajo prescripción médica

13. Cuál de los siguientes son combinaciones que se usan cuando se requiere más analgesia de la que proveen los AINES por si solos:

- i. Acido acetil salicílico + Codeína
- ii. Acetaminofén + codeína
- iii. Ibuprofeno + Codeína
- iv. Ketorolaco + Codeína
- v. A y B son correctas

14. Cuál de los siguientes efectos NO corresponde a la farmacodinamia del acetaminofén:

- i. Analgésico
- ii. Antiinflamatorio
- iii. Antipirético
- iv. A y C son correctas
- v. todas son correctas

15. Si su paciente sufriera una intoxicación por analgésicos narcóticos, qué medicamento tiene efecto antagonista contra los narcóticos:

i. Naloxona

ii. Diflunisal

iii. Dipiridona

iv. Peroxicam

v. Rofecoxib

16. Si su paciente está embarazada que analgésico sería de elección:

i. Ibuprofeno

ii. Ketoprofeno

iii. Acetaminofén

iv. Aspirina

v. Diclofenaco

17. Los pacientes propensos a presentar problemas por el Ácido acetyl salicílico son los que padecen:

i. Asma

ii. Diabetes

iii. Gastritis

iv. Hipotensión

v. Leucemia

18. En pacientes que abusan de las bebidas alcohólicas, con qué analgésico se debe tener precaución por su capacidad de causar una reacción de sedación excesiva:

i. Propoxifeno

ii. Diclofenaco

iii. Clonixinato de lisina

iv. Diflunisal

v. Aspirina

19. Si hoy administra a su paciente Ácido acetilsalicílico, cuántos días esperaría que actuara el efecto antitrombótico:
- 1 día
 - 3 días
 - 7 días
 - 9 días
 - 15 días
20. Si su paciente presenta dolor moderado y el analgésico que recetará es celecoxib de 200 mg, cada cuánto le administraría la tableta
- 1 cada 4 horas
 - 3 cada 8 horas
 - 1 cada 12 horas
 - 1 cada 24 horas
 - Ninguna de las anteriores
21. Se presenta en la clínica un paciente de 35 años de edad, sexo masculino, refiere problemas con úlcera gástrica, y presenta una pulpitis irreversible en la pieza 3.4, con historia de dolor de tres días y se le realiza una pulpotomía de emergencia. De los siguientes analgésicos cuál debe recetar luego del procedimiento.
- Acetaminofén
 - Ácido acetyl salicílico
 - Diclofenaco
 - Ibuprofeno
 - Propoxifeno
22. Se presenta a la clínica un paciente que tiene una fístula en encía adherida bucal a nivel de pieza 3,5 la cual no responde a las pruebas de vitalidad y al instrumentarle se encuentra una pulpa necrótica, no presenta sintomatología, qué analgésico piensa usted que sería conveniente recetar.
- Acetaminofén
 - Rofecoxib
 - Ketorolaco

- iv. Ketoprofeno
 - v. Ibuprofeno
23. Una paciente de 23 años de edad llega a la clínica para cirugía de una tercera molar inferior mesioangulada, para la cual se realizará una osteotomía extensa y una odontosección, la paciente refiere que tomó una tableta de ibuprofeno 400 mg dos horas antes de la cirugía, cuál es el analgésico que le recetará al finalizar la intervención quirúrgica
- i. Diclofenaco
 - ii. Ibuprofeno
 - iii. Ácido acetil salicílico
 - iv. Ketorolaco
 - v. Todas son correctas
24. Un paciente de 18 años con historia de úlcera gastrointestinal y problemas de alcoholismos se presentó a la clínica hace tres días referido con un diagnóstico de fibroma por irritación en el dorso de la lengua en el tercio anterior, con un tamaño de 2 x 2 x 2 mm, al cual se le realizó una biopsia escisional. Está tomando acetaminofén 500 mg cada 4 horas pero el paciente se queja de que el dolor no cede, de las siguientes opciones, qué medida es la correcta a seguir.
- i. Aumentar la dosis de acetaminofén
 - ii. Aumentar el intervalo entre una dosis y otra
 - iii. Recetar una combinación de acetaminofén con codeína
 - iv. Cambiar el acetaminofén por diclofenaco
 - v. Todas son correctas
25. Se atiende en la clínica de exodoncia a un niño que presenta una primer molar superior primaria con movilidad grado III, adherida a mucosa, con reabsorción radicular, cuál sería la medida correcta a tomar después de la extracción con respecto al control del dolor.
- i. No recetar analgésico
 - ii. Recetar un analgésico suave
 - iii. Recetar una combinación de analgésico suave con opioide

- iv. Recetar un analgésico fuerte
 - v. Las opciones A y B son correctas
26. Un paciente se presenta a consulta a la clínica de exodoncia y en el examen clínico se encuentra en pieza 18 caries profunda y dolorosa a la percusión. Si el analgésico a recetarle fuera diclofenaco que dosis se debe recetar.
- i. 500 mg cada 8 horas
 - ii. 200 mg cada 8 horas
 - iii. 50 mg cada 8 horas
 - iv. 1 g cada 12 horas
 - v. 1 g cada 24 horas
27. Si su paciente presenta dolor que comenzó después de un tratamiento de conductos radiculares en pieza 4 que le hicieron en una clínica particular hace siete días y al examen radiográfico se encuentra un conducto accesorio que no ha sido tratado, además el paciente dice que a tomado ketorolaco de 10 mg cada 4 horas, qué medida es la correcta a tomar.
- i. Dar tratamiento al conducto accesorio
 - ii. Aumentar la dosis de el analgésico
 - iii. Disminuir el intervalo entre una dosis y otra
 - iv. Cambiar de analgésico
 - v. Agregar dosis de opioides al fármaco
28. Para una evaluación preoperatoria de su paciente, qué medidas preventivas debe tomar antes de recetar un analgésico.
- i. Experiencia odontológica y medica previa
 - ii. Historia de reacciones adversas por analgésicos
 - iii. Preferencia del paciente por algún analgésico determinado
 - iv. Antecedentes de consumo de estupefacientes
 - v. Todas son correctas
29. Qué beneficios tiene administrar un analgésico a su paciente una o dos horas previo a una cirugía de un tercer molar inferior impactado
- i. Establece en el paciente expectativas de que habrá demasiado dolor

- ii. Permite la absorción, la distribución del fármaco hasta alcanzar niveles eficaces en sangre en el sitio de acción.
 - iii. No permite que el paciente sienta dolor luego del procedimiento aunque no se administre un analgésico después de iniciada la molestia
 - iv. Se debe prescribir cuando no se establece buena comunicación entre el paciente y el odontólogo
 - v. Permite que la causa del dolor se elimine más rápidamente
30. Se presenta a la clínica de exodoncia un paciente de 3 años de edad con caries profunda en piezas 5.1 y 6.1 a las que se les realizara una exodoncia después del tratamiento cuál de las siguientes medidas es correcta respecto al control del dolor.
- i. No recetar ningún analgésico
 - ii. Recetar acetaminofén 500 mg cada 6 horas
 - iii. Recetar acetaminofén 250 mg cada 6 horas
 - iv. Recetar acetaminofén gotas equivalente a 40 mg cada 6 horas
 - v. E. Recetar una combinación suave de acetaminofén con codeína

ANEXO Nº 2

MATRIZ DE DATOS

Nº	EDAD	SEXO	SEMESTRE	CONOCIMIENTO
1	21	1	1	15
2	21	2	1	14
3	22	1	1	19
4	22	1	1	6
5	22	1	1	10
6	22	2	1	2
7	22	1	1	13
8	22	2	1	15
9	23	2	1	10
10	23	2	1	7
11	23	2	1	9
12	23	2	1	10
13	24	1	1	3
14	24	2	1	11
15	25	2	1	13
16	25	1	1	14
17	25	2	1	4
18	27	2	1	8
19	28	2	1	11
20	29	1	1	7
21	33	1	1	6
22	34	1	1	18
23	38	2	1	14
24	21	2	1	11
25	21	2	1	16
26	21	2	1	11
27	21	2	1	10
28	21	2	1	6
29	21	2	1	12
30	22	1	1	12
31	22	2	1	11
32	22	2	1	11
33	22	2	1	7
34	22	2	1	8
35	23	1	1	8
36	23	2	1	16
37	23	1	1	7
38	23	2	1	12

39	23	2	1	6
40	24	2	1	9
41	24	2	1	8
42	24	1	1	7
43	24	2	1	16
44	25	1	1	9
45	25	2	1	13
46	26	2	1	18
47	26	2	1	8
48	27	1	1	7
49	27	2	1	12
50	28	1	1	12
51	29	1	1	10
52	29	2	1	13
53	29	1	1	15
54	36	1	1	19
55	30	1	1	6
56	30	2	1	9
57	20	2	2	5
58	21	2	2	13
59	21	2	2	13
60	21	2	2	11
61	21	2	2	11
62	22	2	2	7
63	22	2	2	12
64	23	1	2	18
65	23	2	2	11
66	23	1	2	13
67	23	1	2	5
68	24	2	2	18
69	24	2	2	5
70	24	2	2	12
71	24	2	2	13
72	25	1	2	20
73	25	2	2	9
74	25	2	2	14
75	25	2	2	5
76	25	1	2	7
77	26	2	2	7
78	26	2	2	9
79	26	1	2	12
80	27	2	2	21
81	27	1	2	7

82	28	1	2	9
83	29	1	2	8
84	29	1	2	11
85	30	2	2	19
86	30	1	2	13
87	32	1	2	13
88	33	1	2	19
89	34	1	2	8
90	35	1	2	8
91	21	2	2	11
92	21	1	2	7
93	21	2	2	13
94	21	2	2	11
95	22	2	2	10
96	22	2	2	5
97	22	2	2	11
98	22	2	2	8
99	22	2	2	13
100	23	2	2	6
101	23	2	2	9
102	23	2	2	11
103	23	2	2	8
104	24	2	2	11
105	24	1	2	4
106	24	2	2	12
107	25	2	2	16
108	25	2	2	11
109	26	2	2	9
110	26	2	2	7
111	26	2	2	8
112	27	1	2	10
113	27	2	2	9
114	29	1	2	13
115	30	1	2	7

M (1)

VIII (1)

F (2)

IX (2)

ANEXO N° 3

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha.....

Yo, identificado con DNI. N° he sido informado por el Bachiller..... acerca del estudio que está realizando, donde se me solicita llenar un cuestionario sobre.....

El investigador me ha informado de las ventajas y desventajas del procedimiento, así como sobre la posibilidad de retirarme cuando me vea amenazado.

Además, se me ha explicado que los resultados obtenidos no influirán en mi promedio académico, y que los cuestionarios serán totalmente confidenciales, no registrando mi nombre en ninguno de ellos, siendo imposible relacionarlos con el presente documento.

Formularé las preguntas que considere oportunas, todas las cuales deben de ser absueltas con respuestas que considero suficientes y aceptables. Por lo tanto, en forma consiente y voluntaria doy mi consentimiento para ser parte del presente estudio.

.....

Firma del encuestado

.....

Firma del investigador

ANEXO N°4

DOCUMENTACIÓN SUSTENTATORIA



FILIAL AREQUIPA

003 - 0392536

SOLICITO: Permiso para realizar encuesta en la Clínica Estomatológica

SEÑOR: Dra. Meris Luz Nuxto Muxiel

Valdivia APELLIDO PATERNO, Uante APELLIDO MATERNO, Rodrigo Gonzalo NOMBRES

Documento de Identidad: 72435865 Carrera Profesional: Estomatología (DNI, L.M Boleta)

Código: 200161661 Ciclo: X Turno:

Teléfono: 941411972 E-mail: rodrigo.gonzalo@uap.edu.pe

Ante Ud. con el debido respeto me presento y expongo: Mediante esta solicitud pido permiso para realizar una encuesta en los alumnos de la clínica estomatológica con el motivo de realizar mi tesis.

Agradeciendo anticipadamente su atención, quedo de Usted.

Atentamente, [Signature]

Facultad Investigativa [Signature] 27-10-2016



Arequipa, 27 de Octubre del 2016.

- Adjunto: 1.- B.H.R - 000 37807 2.- 3.- 4.-