



Farmacovigilancia y Farmacia comunitaria

Q.F. Adíela Saldaña Vidal
Q.F. Nahum Vergara Salazar

Esta sección proporciona herramientas para los profesionales que se desempeñan en farmacia comunitaria y que requieren de información actualizada sobre temas de su interés.

RAM ASOCIADAS A MEDICAMENTOS DE VENTA DIRECTA. AINES: INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES GENERALES.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) constituyen uno de los grupos de fármacos más ampliamente utilizados a nivel mundial. En Inglaterra, se estima que anualmente se dispensan 17 millones de recetas de AINES al año, cifra que se eleva a 111 millones en Estados Unidos^{1,2}. Su uso extendido se debe a que en general poseen un amplio margen terapéutico, por lo que varios de los medicamentos que contienen AINES no requieren de receta médica para su adquisición, es decir, son medicamentos de venta directa, también denominados medicamentos OTC (Over The Counter).

En Chile, el Instituto de Salud Pública determina la condición de venta bajo la cual autoriza cada fármaco en base a los antecedentes de seguridad disponibles, por lo que es importante fomentar el seguimiento de la condición de venta de los medicamentos. El uso sin supervisión médica de fármacos que requieran receta expone al paciente a graves riesgos a su salud. Otro factor importante para controlar los riesgos de los me-

dicamentos es la lectura cuidadosa de los folletos de información de los mismos, especialmente con el uso de fármacos de venta directa sin supervisión médica.

Según datos de IMS Health Chile, durante el año 2014 se comercializaron en farmacias comunitarias del país alrededor de 27,5 millones cajas de medicamentos que contienen AINES en su composición. El detalle por fármaco se muestra en la tabla N°1. La condición de venta de estos medicamentos puede ser de venta directa o con presentación de receta, dependiendo de las características de cada producto (por ejemplo forma farmacéutica, dosis y vía de administración).

Tabla 1.
AINEs más vendidos en Chile en el año 2014, según el número de cajas vendidas. Se señala además el porcentaje respecto del total (27.579.220 de cajas vendidas de medicamentos que contienen AINES en su composición).

PRINCIPIO ACTIVO	PORCENTAJE
Ibuprofeno	26,8%
Diclofenaco	21,8%
Ketoprofeno	10,3%
Naproxeno	7,3%
Aspirina	6,4%
Ketorolaco	6,3%
Ácido mefenámico	5,4%
Clonixinato de lisina	5,0%
Meloxicam	3,4%
Piroxicam	2,2%

Volviendo al ámbito internacional, otro antecedente que pone de manifiesto la importancia de los AINEs en materia de salud pública a nivel global, es su presencia en una amplia proporción de los listados nacionales de medicamentos esenciales que publica la Organización Mundial de la Salud. Estos listados reflejan las prioridades terapéuticas de los distintos países, siendo los AINEs ampliamente incorporados a raíz de su efectividad y amplio margen terapéutico. Los más comunes alrededor del mundo son ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, diclofenaco, indometacina y naproxeno³.

Sin embargo, el tratamiento con AINEs no se encuentra exento de riesgos. Luego de su administración pueden ocurrir reacciones adversas a medicamentos (RAM) de distinta gravedad, siendo los AINEs la cuarta causa más frecuente de hospitalizaciones relacionadas con el uso de medicamentos⁴. Tan sólo en Estados Unidos se estima que anualmente son hospitalizados más de 100.000 pacientes debido a complicaciones gastrointestinales relacionadas con AINEs, y 16.500 fallecen a causa de éstas², con los altos costos económicos y sociales que esto conlleva.

Farmacológicamente, los AINEs son sustancias químicas que poseen propiedades antiinflamatorias, y cuya estructura química es diferente a la de los antiinflamatorios esteroidales (corticoides), lo cual determina que presenten distinto mecanismo de acción y perfil de seguridad. Paracetamol y metamizol (dipirina) comúnmente no se incluyen dentro de los AINEs debido a las diferencias en los efectos que producen en los pacientes, dentro de los cuales destacan una actividad antiinflamatoria mucho más leve y un perfil distinto de reacciones adversas⁵.

El componente central del mecanismo de acción de los AINEs es la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), enzima que media la síntesis de prostaglandinas en el interior de las células, y de la cual existen 2 variantes o isoformas relevantes en el ser humano, denominadas COX-1 y COX-2⁶.

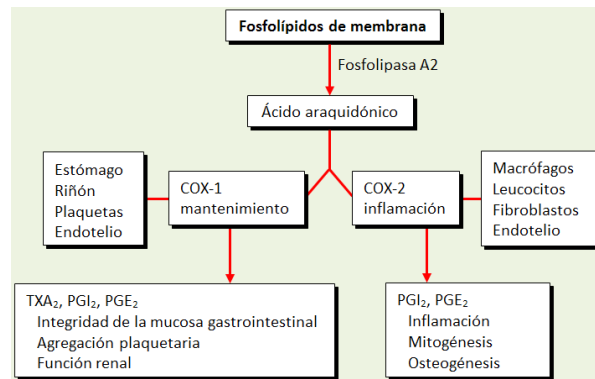
La COX-1 se expresa principalmente en estómago, riñones, plaquetas y endotelio vascular. Su expresi-

ón ocurre de manera constitutiva (es decir, en forma constante, no como respuesta a algún estímulo particular) y tiene un rol importante en la integridad de la función renal, el mantenimiento de la integridad de la mucosa gastrointestinal y la agregación plaquetaria⁶.

La COX-2, por otra parte, se expresa en respuesta a estímulos inflamatorios, principalmente en macrófagos, leucocitos, fibroblastos y endotelio vascular, y participa de manera sustancial en la respuesta inflamatoria⁶.

Figura 1.

Representación esquemática⁶ de los pasos involucrados en la síntesis de prostaglandina E2 (PGE2) y prostaciclina (PGI2). También se muestran características y distribución de la ciclooxigenasa (COX) 1 y 2. TXA2, tromboxano A2.



Debido a estas características, las RAM que se describen con relativa frecuencia para los AINEs incluyen hemorragias, deterioro de la función renal y formación de úlceras gastrointestinales. Algunos pacientes pueden presentar respuestas inmunológicas a estos fármacos, generando reacciones de hipersensibilidad potencialmente fatales luego de su administración⁶.

A partir del año 1999 se comenzaron a comercializar, tanto en Chile como en el extranjero, inhibidores selectivos de la COX-2, desarrollados con el objetivo de reducir los efectos nocivos de los AINEs tradicionales. Sin embargo, algunos de estos fármacos han sido retirados del mercado debido a que se han asociado a reacciones adversas cardiovasculares, en

algunos casos fatales, detectadas durante la vigilancia post comercialización de estos medicamentos^{7,8}.

Durante el año 2014, en el Centro Nacional de Farmacovigilancia se recibieron 190 notificaciones de sospechas de RAM asociadas a AINEs, las cuales involucraron a pacientes de entre 9 meses y 89 años de edad, en su mayoría mujeres (65%)⁹.

Figura 2.

Distribución demográfica de los casos de sospecha de RAM asociados a AINEs, por género⁷.

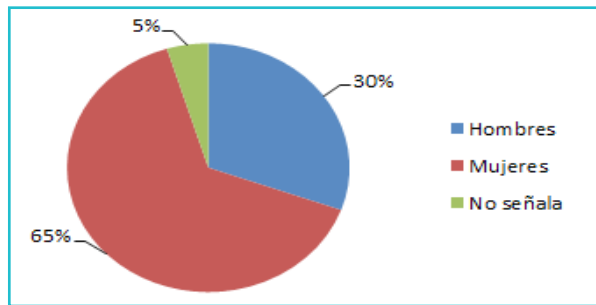
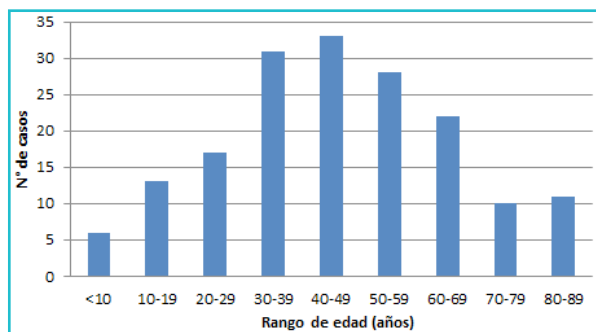


Figura 3.

Distribución demográfica de los casos de sospecha de RAM asociados a AINEs, por rango de edad. Se excluyen 19 notificaciones donde no se reportó la edad del paciente⁷.



Las RAM reportadas más frecuentemente han correspondido a trastornos gastrointestinales, renales y dermatológicos. Considerando los casos evaluados como al menos posiblemente causados por AINEs, se tiene registro de 29 casos serios, es decir, que amenazarán la vida, fueron fatales, provocaron o pro-

longaron la hospitalización, o dejaron secuelas en el paciente. Los AINEs reportados más frecuentemente en estos casos han sido ketorolaco, ketoprofeno y diclofenaco⁷.

Todos estos antecedentes reflejan la importancia de difundir a nivel nacional información sobre los distintos tipos de RAM que se asocian a la administración de AINEs, y sobre las medidas que se pueden emplear para utilizarlos de manera más segura. Por este motivo, en los próximos números del Boletín de Farmacovigilancia se expondrán una serie de artículos sobre diferentes aspectos de la seguridad de los AINEs. Los temas que se presentarán en esta serie de artículos serán los siguientes:

I. RAM alérgicas y cutáneas

Pueden ir desde erupciones cutáneas leves hasta reacciones anafilácticas con desenlace fatal. También se han descrito reacciones cutáneas severas, tales como Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica¹⁰.

II. RAM gastrointestinales

La formación de úlceras gastrointestinales es un riesgo serio de los AINEs tradicionales, pudiendo incluso llegar hasta la perforación gastrointestinal y poner en peligro la vida del paciente⁶.

III. RAM hematológicas y cardiovasculares

Los AINEs tradicionales se han asociado a disminución de la capacidad de coagular heridas, junto con otros signos de trastornos hemorrágicos. Estos pueden manifestarse como sangramiento de nariz, tos con sangre, hematomas, petequias, púrpuras, heces sanguinolentas y anemia⁶.

IV. RAM hepáticas

En general, los AINEs tienen un bajo riesgo de generar daño hepático, pero debido a su amplio uso constituyen una de las principales causas de daño hepático inducido por medicamentos, lo que realza la importancia de su monitorización¹¹.

V. Nefrotoxicidad

Las prostaglandinas son mediadores que participan de manera importante en la regulación de la presión glomerular en el riñón. Debido al efecto inhibitorio de los AINEs sobre la síntesis de prostaglandinas, estos fármacos se han asociado a daño renal agudo y crónico de distinta intensidad, incluso con resultados fatales. El daño renal puede presentarse con la primera dosis; el riesgo de nefrotoxicidad aumenta con la cantidad de medicamento administrada y la duración de la exposición¹².

VI. Otras RAM

En este artículo se recogerá información sobre otras RAM de consideración que pueden presentarse durante el tratamiento con AINEs, y que no se engloban en ninguna de las secciones anteriores, como por ejemplo alteraciones endocrinas, oftálmicas, óticas y neurológicas.

VII. Interacciones y poblaciones especiales

Como cierre de esta serie de artículos, se expondrá información sobre distintos medicamentos y sustancias que pueden presentar interacciones con AINEs, así como cambios en el perfil de seguridad de esta familia de medicamentos en poblaciones especiales, tales como pacientes de edad avanzada, embarazadas y recién nacidos.

Esperamos que esta serie de artículos permita difundir información útil sobre el perfil de seguridad de los AINEs y sobre las medidas que se pueden adoptar para hacer más seguro su uso.

Referencias

1. Carmelo Scarpignato, Angel Lanas, Corrado Blandizzi, Willem F Lems, Matthias Hermann y Richard H Hunt. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis – an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Medicine*. 2015; 13(55).
2. Michael Fine. Quantifying the Impact of NSAID-Associated Adverse Events. *American Journal of Managed Care*. 2013; 19(14 suppl):S267-72.
3. Patricia McGettigan y David Henry. Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs that Elevate Cardiovascular Risk: An Examination of Sales and Essential Medicines Lists in Low-, Middle-, and High-Income Countries. *PLOS Medicine*. 2013; 10(2).
4. R L Howard, A J Avery, S Slavenburg, S Royal, G Pipe, P Lucassen y M Pirmohamed. Which Drugs Cause Preventable Admissions to Hospital? A Systematic Review. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2006; 63(2): 136-47.
5. Chris J van Boxtel, Budiono Santoso e I Ralph Edwards. *Drug Benefits and Risks – International Textbook of Clinical Pharmacology*. 2da edición. 2008.
6. Dan Longo, Dennis Kasper, J Larry Jameson, Anthony Fauci, Stephen Hauser y Joseph Loscalzo. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18va edición. 2012.
7. Centro Nacional de Farmacovigilancia. Base de datos RAM-ESAVI. (Consultada 10-09-2015).
8. Base de datos institucional GICONA. Instituto de Salud Pública.(Consultada 10/09/2015)
9. William White. Cardiovascular Effects of the Cyclooxygenase Inhibitors. *Hypertension*. 2007; 49: 408-18.
10. Micromedex® 2.0, (Versión electrónica). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponible en: <http://www.micromedex-solutions.com/>. (Consultado 05-10-2015).
11. Fernando Bessone. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World Journal of Gastroenterology*. 2010; 16(45): 5651 – 61.
- 12.- Amy Barton Pai. Keeping Kidneys Safe: The Pharmacist's Role in NSAID avoidance in high-risk patients. *Journal of American Pharmacists Association*. 2015; 55(1):e15-5.