

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMERICAS**

ESCUELA DE FARMACIA

**“EVALUACIÓN DE INTOXICACIONES POR
FÁRMACOS ANALGÉSICOS Y AINE: PRINCIPALES
CAUSAS Y COMPORTAMIENTOS; SEGÚN DATOS
DEL CENTRO NACIONAL DE CONTROL DE
INTOXICACIONES DE COSTA RICA DURANTE EL
PERIODO 2006-2016”**

VIVIAN MARÍA ROJAS ROJAS

SAN JOSE, AGOSTO, 2017

Contenido

Resumen	7
 CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	 8
Planteamiento del problema	8
Hipótesis.....	9
Objetivos	9
Objetivo general	9
Objetivos específicos	9
Justificación.....	10
Antecedentes	12
Internacionales.....	12
Nacionales	15
Proyecciones.....	18
 CAPÍTULO II: MARCO DE REFERENCIA.....	 19
Intoxicaciones.....	19
Centros de Información Toxicológica	20
Funciones de un Centro de Información Toxicológica.....	20
Intoxicaciones medicamentosas	21
Accidentales	23
Causas asociadas al medicamento	23
Causas asociadas al mal uso y abuso del medicamento.....	29
Analgésicos no opioides.....	31
Acetaminofén.....	31
Analgésicos opioides.....	33

Historia	33
Receptores opioides.....	34
Generalidades farmacocinéticas de los opioides	34
Absorción.....	34
Distribución.....	35
Metabolismo	35
Excreción	35
Clasificación	35
Morfina y análogos	35
Derivados fenilpiperidinicos.....	37
Metadona y análogos	38
Antagonistas de los fármacos opioides.....	40
Naloxona	40
Naltrexona.....	40
Efectos más comunes de los opioides.....	41
Analgesia.....	41
Efectos psicomiméticos	41
Efectos respiratorios.....	41
Efectos cardiovasculares	41
Efectos gastrointestinales.....	42
Efectos genitourinarios	42
Adicción, tolerancia y dependencia	42
Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos	42
Historia	43
Mecanismo de acción general.....	44
Clasificación.	44
Inhibidores no selectivos de la COX-1	45
Inhibidores selectivos de la COX-2	54
Efectos farmacológicos más comunes de los antiinflamatorios no esteroideos	56
Efecto antipirético	56
Efecto analgésico	56

Efecto antiinflamatorio	56
Efecto anti plaquetario	56
Reacciones adversas más comunes.....	57
Gastrointestinales.....	57
Cardiovasculares	57
Efectos sobre la función renal.....	57
Hipersensibilidad	57
Datos sociodemográficos	58
Grupo etario.....	58
 CAPITULO III: MARCO METODOLOGICO	 59
Enfoque	59
Diseño	59
Objetos de estudio	59
Criterios de inclusión y exclusión	60
Variables.....	60
Instrumentos	62
Proceso para la recolección y el análisis de datos	62
Fase I. Recolección de datos.....	62
Solicitud de información.....	62
Fase II. Clasificación y selección de la información	62
Clasificación	62
Selección	62
Fase III. Tabulación, graficación y análisis estadístico de los datos	62
Planteamientos de la hipótesis	63
Pruebas de significancia.....	64

CAPITULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS	66
Población tomada en cuenta para el desarrollo del trabajo	66
Situación de las intoxicaciones con fármacos analgésicos y AINE en Costa Rica durante el periodo 2006-2016.....	66
Tendencia de las intoxicaciones con fármacos analgésicos y AINE, durante el periodo 2006-2016	67
Fármacos analgésicos y AINE involucrados en las intoxicaciones durante el periodo 2006-2016	68
Tendencia de las intoxicaciones con fármacos analgésicos y AINE; según género	73
Intoxicaciones presentadas con fármacos analgésicos y AINE; según provincia	75
Distribución de las intoxicaciones provocadas por analgésicos y AINE; según causa.	75
Análisis chi cuadrado.....	78
 CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	81
Conclusiones	81
Recomendaciones.....	84
 REFERENCIAS	85

Tablas

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión	60
Tabla 2. Definición de las variables de la investigación.	60
Tabla 3. Cronograma del proceso de investigación 2017	65
Tabla 4. Relación entre el número de casos de intoxicación por analgésicos y AINE con el número de casos de intoxicación por medicamentos; según año.	67
Tabla 5. Fármacos analgésicos y AINE involucrados en intoxicaciones desde el 2006 hasta el 2016.....	71
Tabla 6. Distribución de las intoxicaciones con analgésicos y AINE; según sexo y año.	74
Tabla 7. Distribución de las intoxicaciones con analgésicos y AINE; según causa.	77
Tabla 8. Tabla de relación del grupo etario y causas de intoxicación.....	78
Tabla 9. Tabla de relación del grupo terapéutico y las causas de intoxicación.....	79
Tabla 10. Tabla de relación del grupo etario y los medicamentos utilizados	79
Tabla 11. Tabla de relación del género de los pacientes y grupo terapéutico utilizado.....	80
Tabla 12. Comprobación de las hipótesis nulas.	83

Figuras

Figura 1. Distribución de los casos de intoxicación por analgésicos; según año.....	68
Figura 2. Distribución de las intoxicaciones por fármacos analgésicos y AINE durante el periodo de estudio.....	72
Figura 3. Distribución de los casos de intoxicación por analgésicos y AINE; según mes.....	73
Figura 4. Distribución de las intoxicaciones con analgésicos y AINE según género.	74
Figura 5. Distribución de las intoxicaciones con fármacos analgésicos y AINE en Costa Rica durante el periodo 2006-2016.	75

Resumen

Se realizó un análisis de las intoxicaciones producidas en Costa Rica por medicamentos analgésicos y AINE durante el periodo 2006-2016, en el que se identificaron los fármacos que más las generan y las principales causas.

Se contó con el apoyo del Centro Nacional de Control de Intoxicaciones de Costa Rica, el cual proporcionó los registros de intoxicaciones medicamentosas presentadas en todo el territorio nacional durante el periodo de estudio. Se aplicó un enfoque cuantitativo, con un diseño transversal descriptivo. El análisis de resultados se realizó mediante hojas de cálculo de Microsoft Excel y la prueba estadística de chi-cuadrado.

Como principal conclusión se destaca que las intoxicaciones causadas por fármacos analgésicos y AINE tienen un gran impacto en la población costarricense. Son provocadas en su mayor parte por siete medicamentos: acetaminofén, diclofenaco, ibuprofeno, tramadol, ácido acetil salicílico, sulindaco e indometacina. Las causas que más se relacionaron con estas intoxicaciones fueron: las accidentales, las reacciones adversas a medicamentos y la tentativa de suicidio. La prueba de chi-cuadrado de Pearson demostró la existencia de una relación entre las variables de la investigación propuestas.

Se recomienda analizar en futuras investigaciones cada uno de los fármacos analgésicos y AINE que más causan intoxicaciones en el país, de manera individual con el fin de obtener información más detallada sobre el tema.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), “un centro toxicológico es una unidad especializada que brinda asesoría y asistencia sobre la prevención, el diagnóstico y la gestión de las intoxicaciones” (2017, párr.1). En Costa Rica, el ente encargado registrar las intoxicaciones que se presentan (independientemente del agente causante) y de brindar asesoría es el Centro Nacional de Control de Intoxicaciones (CNCI), el cual ofrece sus servicios tanto a la población general como a los profesionales de salud.

Anualmente los medicamentos son una fuente importante de intoxicaciones en el país: representan un serio problema de salud. Solo en el 2015, de 9603 casos reportados al CNCI, 4287 fueron provocados por fármacos. Además, las poblaciones más afectadas estuvieron en edades comprendidas entre los 1 y 2 años, y entre los 15 y 29 años. “Resulta relevante para los sistemas de salud conocer en detalle las características de la población más vulnerable a intoxicaciones en el país o región al cual presta sus servicios para así tomar las medidas preventivas más adecuadas” (Arias, Arroyo y Sala, 2014, p. 59).

Los analgésicos y AINE son medicamentos muy comercializados a nivel mundial, que en países como Estados Unidos y según estadísticas de American Association of Poison Control Centers (AAPCC), encabezan las listas de causantes de intoxicaciones (2016, p. 2). En Costa Rica también son bastante utilizados; asimismo, algunos de dichos medicamentos cuentan con presentaciones de venta libre, por lo que se hace aún más fácil su adquisición y genera problemas de salud pública con mayor frecuencia (Aguilar, Gaytán y Rodríguez 2015, p. 365).

Sin embargo, existen otras presentaciones que se pueden adquirir solo en farmacias debidamente autorizadas, como los analgésicos que requieren receta médica, o los que se catalogan como de uso restringido. Así pues, existen diversos factores que influyen en que se presenten intoxicaciones por causa de tales medicamentos ya que pueden involucrar desde las propiedades físico-químicas del mismo fármaco, al igual que factores ambientales y sociales (CNCI, 2015, p. 1).

Por ese motivo, para realización del presente trabajo de investigación se desglosan las siguientes preguntas:

¿Cuáles han sido los fármacos analgésicos y AINE que generaron la mayor cantidad de intoxicaciones en la población costarricense durante el periodo 2006-2016, y cuáles fueron las principales causas de estas intoxicaciones?

¿Cómo se distribuyen las intoxicaciones con fármacos analgésicos y AINE en Costa Rica según datos sociodemográficos durante el periodo 2006-2016?

¿Existe una relación entre el grupo etario y las intoxicaciones presentadas con analgésicos y AINE durante el periodo 2006-2016?

¿Existe una relación entre el grupo etario y el grupo terapéutico en las intoxicaciones presentadas con analgésicos y AINE durante el periodo 2006-2016?

¿Existe una relación entre el grupo terapéutico y las causas de intoxicación presentadas con analgésicos y AINE durante el periodo 2006-2016?

¿Existe una relación entre el género y el grupo terapéutico en el que se presentaron intoxicaciones con analgésicos y AINE durante el periodo 2006-2016?

Hipótesis

Las intoxicaciones con fármacos analgésicos y AINE presentan un gran impacto en la población costarricense.

Objetivos

Objetivo general

Definir cuáles son los fármacos analgésicos y AINE causantes de la mayoría de intoxicaciones en Costa Rica durante el periodo 2006- 2016 e identificar las principales causas por las que estas intoxicaciones se presentaron.

Objetivos específicos

Establecer la distribución de los casos de intoxicaciones con analgésicos y AINE según datos sociodemográficos.

Correlacionar el grupo etario y la causa de la intoxicación con analgésicos y AINE durante el periodo 2006 al 2016.

Relacionar el grupo etario con los grupos terapéuticos analgésicos y AINE durante el periodo 2006-2016.

Mostrar la relación entre los grupos terapéuticos con las causas de intoxicación por analgésicos y AINE durante el periodo 2006 al 2016.

Asociar el género con los grupos terapéuticos causantes de intoxicaciones por analgésicos y AINE durante el periodo 2006-2016.

Justificación

“El nivel de intoxicación medicamentosa es bastante elevado a nivel mundial, ya que el gran número de fármacos que existe en la actualidad y su facilidad de adquisición, permite a cualquier individuo a tener el riesgo de consumirlos” (Alvarado 2013, p. 1847).

En Costa Rica, el ente encargado de recopilar y organizar las consultas que se realizan sobre intoxicaciones, es el CNCI, creado en 1969 y declarado de carácter nacional en 1989, por medio del Decreto Ejecutivo n.º 19019-S (Bravo, 2010, p. 8). Este registra todo lo relacionado con cada intoxicación; por ejemplo, datos como sexo, edad, provincia, causa de la intoxicación, entre otros, con el fin de contar con estadísticas e informar a la población o a profesionales en salud que lo soliciten.

Según estadísticas del CNCI, los medicamentos se han situado como la primera causa de intoxicaciones en el país (CNCI, 2015, p. 7). Empero, no existen estudios en los que se identifiquen específicamente los fármacos analgésicos y AINE que causan más cantidad de intoxicaciones en Costa Rica, por lo que es necesario llevar a cabo un análisis profundo sobre los casos que se han presentado para determinar cómo se desarrolla esta situación en el país.

La presente investigación se va a centrar específicamente en los fármacos analgésicos y AINE con los que se han presentado intoxicaciones durante el periodo 2006-2016, al igual que en las principales causas que las generan. Además; se desea observar la distribución de estos casos

según datos sociodemográficos y correlacionar las diversas variables, con el fin de determinar si hay interrelación.

La relevancia social de este proyecto radica en la información que va a generar cuando se establezcan las relaciones entre variables que intervienen en las intoxicaciones con analgésicos y AINE. El presente estudio puede servir de referencia para futuras investigaciones: se pretende recopilar datos entre 2006-2016, que pueden generar resultados interesantes para realizar comparaciones con otros periodos u otros grupos farmacológicos que también generen intoxicaciones.

El impacto social consistirá en informar sobre la situación actual en Costa Rica sobre las intoxicaciones con fármacos analgésicos y AINE. La investigación pretende ser una herramienta para llevar a cabo estrategias de prevención, en aras de disminuir la incidencia de intoxicaciones que afectan la calidad de vida de la población costarricense y que causan grandes gastos por concepto de atención médica.

El valor teórico de este trabajo consistirá en documentar cómo se han distribuido las intoxicaciones por analgésicos y AINE durante los últimos once años en Costa Rica. Se busca establecer una relación entre causas de intoxicación más frecuentes y factores sociodemográficos con el fin de propiciar información relevante con fines preventivos. Asimismo, los datos obtenidos se compararán con los resultados de estudios internacionales e investigaciones que se hayan realizado sobre el tema de intoxicaciones medicamentosas en las que se incluyan analgésicos.

La presente investigación puede ayudar a tomar conciencia sobre la importancia de informar a la población sobre la incidencia de intoxicaciones con fármacos ampliamente comercializados en Costa Rica, como los analgésicos y AINE, no con el fin de evitar su consumo, sino promover su correcta utilización para que logren su objetivo: ayudar a mejorar la calidad de vida de las personas.

Antecedentes

Para el desarrollo de este estudio se utilizó información de bases electrónicas como Rima, Scielo y Redalyc. Se visitó la biblioteca de la Universidad de Costa Rica (UCR); se solicitó información al CNCI y se revisaron publicaciones realizadas en periódicos nacionales.

Internacionales

Los siguientes antecedentes corresponden a estudios que se han realizado en países de la Unión Europea, Estados Unidos, Arabia Saudita, Cuba, México, Colombia y Perú, sobre diversos factores que han propiciado intoxicaciones con fármacos analgésicos y AINE. Entre las causas más comunes para que se presenten intoxicaciones por estos fármacos se mencionan: las reacciones adversas principalmente en personas de edad avanzada, los intentos de suicidio tanto en jóvenes como en adultos de mediana edad, los problemas de automedicación principalmente en jóvenes y los errores de medicación que son más relacionados con las intoxicaciones en niños.

En el presente trabajo se busca analizar las causas más frecuentes de intoxicaciones con fármacos analgésicos y AINE. Los resultados obtenidos se van a cotejar con los datos que muestran los antecedentes internacionales con fines comparativos.

García, Pérez, Ponce de León y Rodríguez (2008), mediante un estudio observacional descriptivo, transversal y retrospectivo, caracterizaron el comportamiento clínico epidemiológico de las intoxicaciones agudas en pacientes entre los cero y dieciocho años, en el Hospital Pediátrico docente Eduardo Agramonte Piña, en Cuba. Han señalado que las intoxicaciones accidentales fueron la causa más común en niños menores de 10 años y que se presentan más casos entre varones, Entre la población adolescente la principal causa de intoxicaciones fue por intento de suicidio y fue más frecuente en mujeres. Además, los medicamentos fueron los agentes causales más importantes en ambos tipos de intoxicaciones.

En el estudio se concluyó que se deben aplicar medidas estratégicas en la atención primaria y en la comunidad, con el fin de lograr la prevención de dichos casos.

Acevedo, Aranzales y Olarte (2011) realizan un estudio sobre las asesorías telefónicas en el servicio de toxicología de la Institución Prestadora de Servicios Colsubsidio, en Bogotá,

Colombia, para determinar el perfil epidemiológico de las intoxicaciones presentadas durante el periodo 2006-2009.

Como resultado, obtuvieron dos picos en cuanto a los grupos etarios: el de los 0 a los 6 años, en el que se presentaron más intoxicaciones en hombres, debido en su mayoría a causas accidentales; y el de los 13 a 18 años, en que hubo más intoxicaciones en mujeres, principalmente por tentativa de suicidio. Se determinó que los medicamentos fueron la principal causa por la que ocurrieron intoxicaciones, que las intoxicaciones accidentales ocupan el primer lugar; seguido de la tentativa de suicidio. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas dentro de estas proporciones. Según los autores, el comportamiento de las intoxicaciones registradas en este estudio se asemeja a lo reportado en la literatura en el resto de América.

Wehling (2014) realizó un estudio en el que determinó que poblaciones vulnerables como ancianos y personas con comorbilidades presentan un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas por el uso de antiinflamatorios no esteroideos. Según el autor, el mecanismo de acción de los AINE, combinado con su amplio, generalizado e inapropiado uso, influye en que tales grupos tengan problemas porque generalmente consumen varios medicamentos o presentan patologías respecto de las cuales el uso de AINE se encuentra contraindicado.

El investigador concluyó que es necesario tomar en cuenta el riesgo de toxicidad que implica el consumo AINE para estos grupos. Recalca que es fundamental encontrar tratamientos alternativos para el dolor y la inflamación para evitar exacerbar los problemas de salud.

Abuznadah et al. (2014) realizaron un estudio en Arabia Saudita en el que analizaron el patrón de sobredosis de drogas y envenenamiento químico entre pacientes que asistieron a un servicio clínico de urgencias durante el periodo de enero del 2008 a diciembre del 2012. Los grupos más afectados por las intoxicaciones fueron las mujeres y los niños menores a 12 años, principalmente en las edades comprendidas entre los 1 a 5 años. Además, la sobredosis de drogas fue la causa más común de intoxicación, encabezada por los analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos.

En este estudio concluyen que la facilidad de la población para tener acceso a los analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos es la principal causa de intoxicación por estos

fármacos. Además, mencionan la importancia de fomentar en la comunidad la educación sobre cómo evitar las intoxicaciones.

Aguilar et al. (2015) elaboraron un análisis estadístico en Pachuca, México, en el que se comparó las ventas de 70 farmacias con los registros de ventas en dos hospitales públicos y trece centros de salud. Como resultado, se obtuvo que la cantidad antiinflamatorios no esteroideos despachados en las farmacias fue considerablemente superior a los que se despacharon en los otros centros de salud.

En el estudio hubo una aproximación al problema de la automedicación y se han referido principalmente a la venta de cinco AINE (ácido acetilsalicílico, diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno y paracetamol). Los autores indicaron que tanto el paracetamol como el naproxeno son los fármacos más vendidos en esa zona y que son hepatotóxicos; que el ibuprofeno es el tercero más vendido y es genotóxico. Así, quedan en evidencia los riesgos clínicos que representa la venta libre de estos medicamentos al producir intoxicaciones.

Arellano, Hermoza, Hermoza, Loza y Rodríguez (2016), gracias a un estudio observacional descriptivo y transversal, determinaron el porcentaje de personas que practicaban la automedicación en establecimientos farmacéuticos de Lima Metropolitana, Perú. Como resultado se obtuvo que el porcentaje de automedicación fue alto. Adicionalmente, que los antiinflamatorios no esteroideos fueron el tipo de fármacos más adquirido por la población para realizar este acto; seguido de antigripales, medicamentos gastrointestinales, analgésicos, antialérgicos y antibióticos. Además, recalcaron que la automedicación es una causa de reacciones adversas e interacciones y que la frecuencia de automedicación fue mayor en jóvenes entre los 18 y 24 años y en el sexo masculino.

Hoffman, Manini y Shively (2016), en su estudio para determinar factores de riesgo relacionados al envenenamiento agudo por salicilatos, obtuvieron que estos medicamentos provocan más de 20 mil casos de intoxicaciones al año en Estados Unidos; su índice de morbilidad/ mortalidad es aproximadamente de 30%. Recalcan que entre el 2009 y el 2013 tales fármacos fueron la causa número catorce de envenenamientos fatales reportados a los centros de toxicidad de ese país y que el fácil acceso de la población a estos productos favorece que la situación se siga presentando.

En el estudio se corroboró que la edad estaba relacionada con un resultado severo de intoxicación por salicilatos, ya que durante el envejecimiento se alteran muchos factores farmacocinéticos y, además, la presencia de comorbilidades puede hacer más factible la intoxicación.

Brüggmann, Groneberg, Gyo, Mund y Quarcoo (2016) se han referido a los efectos tóxicos del ácido acetil salicílico, especialmente en niños, y también mencionan los requisitos legales para la comercialización de este fármaco varios países de la Unión Europea. Estos investigadores concluyeron que aunque tal medicamento no es comúnmente utilizado en pediatría. Su fácil adquisición posibilita que se sucedan intoxicaciones graves en niños, ya sea por errores de medicación por parte de los padres o porque los ingieren accidentalmente.

Braden, Edlund y Sullivan (2017) realizaron un estudio en el que han descrito las tendencias en los suicidios con la intoxicación por opioides como causa de muerte. Determinaron que las tasas de suicidio en Estados Unidos crecieron en 43% durante el periodo de 1999 al 2014 y que fueron más comunes en hombres de 45 a 65 años. Además, mencionaron que este aumento se produjo en paralelo con un gran incremento de las muertes relacionadas con sobredosis de drogas, especialmente las de tipo opiode.

Nacionales

Según la bibliografía analizada, las intoxicaciones medicamentosas tienen un gran impacto negativo sobre la población costarricense. En los estudios se destaca que el acetaminofén es el fármaco que más causa intoxicaciones en Costa Rica. En la mayor parte de estos trabajos; se ha determinado que las causas de las intoxicaciones presentan una relación directa con el grupo etario y que son más frecuentes entre el sexo femenino. Los siguientes antecedentes brindan información que se puede comparar con los resultados que se obtengan en el presente trabajo.

Leveridge y Salas (1996) realizaron un estudio en el CNCI del Hospital Nacional de Niños, con el fin de sistematizar la información de reacciones adversas a medicamentos que fueron usados con fines terapéuticos durante el periodo de 1992 a 1994. Se determinó que los analgésicos fueron el segundo grupo en causar la mayor cantidad de reacciones adversas, y que se

presentaron con más frecuencia entre los habitantes de la provincia de San José, mayoritariamente en niños entre 1 y 10 años.

Quirós (2008) realizó un estudio en el que identificó y analizó todos los registros de pacientes que consultaron al CNCI durante el 2007 por errores en la medicación. Determinó que de 10096 consultas realizadas, 618 casos fueron producto de esta causa. Igualmente, concluyó que la población pediátrica y el sexo femenino presentan más incidencia de intoxicaciones; también reportó que la acetaminofén, el diclofenaco y la indometacina fueron los fármacos con los que se presentó con mayor frecuencia este problema.

Aparicio, Barber, Morera y Xirinachs (2007) estudiaron el consumo de antiinflamatorios no esteroideos en la atención primaria en Costa Rica desde el 2000 hasta el 2005, con el fin de determinar su evolución y variabilidad geográfica. En sus resultados, concluyeron que el consumo de AINE aumentó de 48% a 184% en ese lapso; además, que su mayor consumo se presentó en la zona central del país, en el Pacífico Central y Norte, mientras que el menor consumo ocurría en la Zona Sur y la Atlántica. También hallaron que los medicamentos de más prescripción en ese año fueron el sulindaco y la indometacina.

Chávez (2009) realizó una investigación en pacientes atendidos en la Clínica del Dolor del Hospital San Juan de Dios durante enero y febrero del 2009 para analizar la incidencia de efectos secundarios por consumo de medicamentos opiáceos en pacientes que presentaban dolor crónico de causa oncológica y no oncológica. Destacó que el opiáceo más utilizado durante su periodo de estudio fue el tramadol, el cual presentó la principal incidencia de efectos adversos. También indicó que la población femenina fue la más afectada.

Bravo (2010) efectuó una investigación en la que determinó la incidencia de intoxicaciones causadas por acetaminofén en Costa Rica durante el periodo de 1992 al 2008. En su estudio concluyó que las intoxicaciones derivadas de este medicamento son las que más afectan a la población costarricense y que se presentaron sobre todo en mujeres y en niños entre uno y dos años. Determinó que ha existido una relación directa entre la causa de la intoxicación y la edad del paciente y que es de interés tomar en cuenta dicha relación para establecer medidas preventivas.

Arias et al. (2014) realizaron un estudio en el que tomaron en cuenta 497 defunciones que se dieron por intoxicaciones en Costa Rica, durante el periodo del 2007 al 2011 y que se registraron en la sección de patología forense del Departamento de Medicina Legal del Organismo de Investigación Judicial. En el estudio; se dio énfasis a variables como sexo, grupo de edad y tipo de intoxicación, estos resultados se compararon con los resultados del CNCI. Se concluyó que los medicamentos fueron la principal causa de intoxicaciones, mientras que los plaguicidas generaron la mayoría de muertes por intoxicaciones. Se determinó que las intoxicaciones medicamentosas que con más frecuencia se presentaron en el país durante ese quinquenio fueron producidas por acetaminofén. Principalmente, en mujeres y en el grupo etario comprendido entre 1 y 14 años.

En Costa Rica se han realizado esfuerzos por informar a la población sobre las intoxicaciones medicamentosas y disminuir su impacto en la población. Como ejemplo; se encuentran algunas publicaciones realizadas por algunos periódicos del país; entre ellas; se mencionan las siguientes:

Cabezas (2013), en un artículo publicado en el periódico *crhoy*, informaba en ese año que las intoxicaciones presentadas en el país se debieron sobre todo a causas no intencionales, entre las que se destacan los accidentes, errores en la medicación y automedicación. También sobresale que la mayor parte de los casos acaeció debido a medicamentos, la mayoría entre niños menores de cuatro años. Además; se indicaba que el número de casos de intoxicaciones en nuestro país tiende a presentar una alza de mayo a octubre, periodo de la época lluviosa.

Rodríguez (2015) publicó un artículo en el que indicaba que durante el 2014 más de 4 mil personas se intoxicaron con medicamentos, con un promedio de 12 casos al día. De estos la mayoría se dio por causas totalmente prevenibles. Los grupos más afectados fueron los niños y los adultos mayores. Las principales causas de intoxicación, tomando en cuenta todos los grupos etarios, fueron: reacciones adversas a medicamentos, accidentes, intento de suicidio, errores de medicación y automedicación respectivamente. Asimismo; se indicó que el acetaminofén fue el medicamento que provocó el mayor número de intoxicaciones (Rodríguez, 2015, pp. 1-3).

Proyecciones

Los resultados que se obtengan en este proyecto de investigación pueden ser de utilidad para la elaboración de artículos científicos, charlas y documentos informativos en los que se muestre a la población las principales causas por las que había intoxicaciones con fármacos analgésicos y AINE en Costa Rica, con el fin de disminuir estas situaciones por medio de la prevención.

CAPÍTULO II: MARCO DE REFERENCIA

En este apartado se recopiló información que abarca generalidades sobre las intoxicaciones medicamentosas, información sobre los centros de atención toxicológica. Además; se mencionan algunas causas comunes que generan intoxicaciones y se describen los grupos analgésicos y AINE tomados en cuenta para el desarrollo del presente trabajo. Se llevó a cabo mediante la consulta de distintas fuentes bibliográficas relacionadas con el tema de investigación.

Intoxicaciones

Una intoxicación es la respuesta del organismo a la ingesta de sustancias tóxicas, que producen alteraciones de las funciones vitales, en las que se puede comprometer la vida. Por lo tanto, es una reacción fisiológica del cuerpo a una determinada sustancia dañina, que ingresó por una vía de entrada, que podría ser la oral, una inyección, la absorción por vía tópica, entre otras (Melgar, 2013, p. 1848).

A nivel mundial, las intoxicaciones han sido un importante problema de salud pública. Con el fin de disminuir su incidencia, en 1988 se creó el Programa Internacional de Seguridad de las Sustancias Químicas (IPCS en inglés), en el que se promueve la creación y el fortalecimiento de los Centros de Información Toxicológica (CIT). Sin embargo; según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), solo en el 2012 se produjeron aproximadamente 193460 muertes por intoxicaciones no intencionales alrededor del mundo, de las cuales un 84% correspondieron a países de bajos y medianos ingresos (World Health Organization, 2017, p. 1).

Adicionalmente; según el AAPCC, en el 2015 en Estados Unidos la mayor parte de intoxicaciones presentadas ocurrieron entre niños menores de 6 años. Empero, los casos más graves de intoxicación se presentaron entre adolescentes y adultos (AAPCC, 2016, p. 1).

Los CIT son una necesidad a nivel de la salud pública, ya que brindan ayuda y recomendaciones terapéuticas, recopilan datos sobre las intoxicaciones que se producen en la región donde se encuentran ubicados y registran las estadísticas correspondientes, por lo cual son un centro de control e información sobre las intoxicaciones.

Centros de Información Toxicológica

Después de la Segunda Guerra Mundial (1939-1945), hubo un aumento en la cantidad de nuevas drogas y productos químicos utilizados por la población. Entonces, la cantidad de intoxicaciones también empezó a aumentar. En respuesta a ello, en 1949 fue creado el primer CIT en Holanda; seguidamente, en las décadas de 1950 y 1960 hubo una expansión en el número de CIT en países industrializados en Europa y América del Norte (Wilkins, 2007, p. 377).

Hoy, los CIT se rigen de acuerdo a las directrices establecidas en el IPCS de la OMS. “Estos centros operan bajo diferentes organizaciones. La mayoría depende de un hospital o de un centro universitario y están en alguna manera conectados al sistema de salud pública ya sea a nivel regional o nacional” (Cordero, 2013, p. 2).

Según la OMS, los CIT son organizaciones que brindan asesoría para el diagnóstico y el tratamiento de las intoxicaciones, tanto a la población en general como a los profesionales de salud. Asimismo, estos centros se encargan de recopilar información sobre las intoxicaciones y caracterizan las epidemiologías de las intoxicaciones, lo cual permite priorizar esfuerzos en la prevención y el asesoramiento sobre la gestión de los impactos en la salud de los incidentes químicos.

El hecho de que existan CIT brinda a la población general y a los profesionales en salud herramientas para disminuir la incidencia de las intoxicaciones, y para tratarlas correctamente si se presentan. No obstante; según datos de la OMS, para junio del 2016 solo 45% de sus estados miembros contaban con CIT, por lo que existe una limitante para llevar un adecuado control sobre las intoxicaciones que suceden en esos lugares (World Health Organization, 2017, p. 1).

Además de brindar asesoría a quien lo solicite, los CIT cumplen con una serie de funciones que se mencionan a continuación:

Funciones de un Centro de Información Toxicológica

Entre las funciones de un CIT se encuentran: responder a consultas sobre la exposición a diferentes agentes químicos como, por ejemplo, medicamentos, plaguicidas, toxinas naturales y otros productos químicos. Para ello; se evalúa cada caso para determinar su gravedad y brindar

asesoría oportuna. Este servicio de asesoría existe en muchos países para los profesionales en salud y también para el público general (World Health Organization, 2017, p. 1).

Los CIT deben brindar asesoría las 24 horas del día durante los 365 días del año, debido a que las intoxicaciones se pueden presentar en cualquier momento, En Costa Rica, normalmente el servicio se brinda por vía telefónica, aunque también puede ser por otros medios como por correo electrónico. La persona interesada también puede acercarse directamente a la sede que se ubica en el segundo piso del Hospital Nacional de Niños. Las consultas generalmente son atendidas por farmacéuticos u otros especialistas, que además son apoyados por médicos con entrenamiento en toxicología médica.

Por otra parte, estos centros deben educar a la población sobre el uso adecuado y las precauciones relativas al manejo de medicamentos sustancias químicas, plantas y otros productos que puedan ser causa de intoxicaciones. “Los centros tienen responsabilidades educativas que se extienden a la formación de personal médico y otros trabajadores de la salud relacionados a la atención de estos casos así como comunicación con la población local y la prensa”(Cordero, 2013, p. 3).

Otra función de un CIT es mantener bases de datos de todas las intoxicaciones que se registran en una región. Es importante, ya que permite determinar que productos son los que causan mayor cantidad de intoxicaciones; de esta forma, pueden ayudar a reducir las incidencias de las intoxicaciones mediante estrategias preventivas. “En prevención el centro puede contribuir alertando a las autoridades responsables cuando se detectan situaciones de riesgo” (Cordero, 2013, p. 3).

Una de las causas por las que se consulta en los CIT es por las intoxicaciones producidas por medicamentos. A continuación; se explica en forma detallada de qué se tratan:

Intoxicaciones medicamentosas

La intoxicación, es la reacción del organismo ante la ingesta de una sustancia tóxica o veneno que puede producir alteración de las funciones vitales del organismo que pueden comprometer la vida. La intoxicación medicamentosa, es el consumo voluntario o accidental de medicamentos de diferente tipo que actúan en

diferentes órganos y sistemas, produciendo el efecto para el cual fueron diseñados, sin embargo, las sobredosis del consumo llevarán al deterioro progresivo de las funciones vitales, pudiendo llevar a la muerte (Melgar, 2013, p. 1848).

Sin embargo, las intoxicaciones causadas por medicamentos no solo suceden por consumo excesivo, sino que se pueden presentar por condiciones especiales de la persona que no le permitan llevar a cabo el metabolismo y la excreción de estas moléculas adecuadamente. También se puede dar el caso de interacciones entre diferentes fármacos que este consumiendo el individuo, así como intoxicaciones por la interacción del fármaco con alimentos, errores de medicación y hasta intoxicaciones de causa accidental.

Aunque la incidencia con la que se presentan las intoxicaciones puede variar de un lugar a otro, en todo el mundo se consideran como un gran problema de salud. Solo en el 2010 se reportaron en Estados Unidos 40 mil muertes, producto de intoxicaciones involuntarias. Desde 1980 al 2008 la tasa de mortalidad por intoxicaciones casi se ha triplicado, y las intoxicaciones causadas por medicamentos aumentó de 60% a 90% (Abuznadah et al., 2014, p. 1).

“El nivel de intoxicación medicamentosa es bastante elevado a nivel mundial, ya que el gran número de fármacos que existe en la actualidad y su facilidad de adquisición, permite a cualquier individuo a tener el riesgo de consumirlos” (Melgar, 2013, p. 1847), por ejemplo, los analgésicos y AINE; se encuentran entre los grupos de fármacos más consumidos en todo el globo, solo en el Reino Unido, cada año se realizan más de 17 millones de prescripciones de analgésicos y AINE, y la venta sin receta médica de estos últimos es considerable” (Hunt, Lanas y Scarpignato, 2015. p. 1).

Por otra parte, en el 2015 el AAPCC reportó que 57% de las intoxicaciones que se presentaron en Estados Unidos ocurrieron por exposición a medicamentos, entre las cuales los analgésicos representaron la primera causa de intoxicación al tomar en cuenta todas las edades (AAPCC, 2016, pp. 1-2). Las intoxicaciones medicamentosas pueden ser causadas por diferentes agentes. Para efectos de la investigación se clasificó de la siguiente manera:

Accidentales.

Intoxicaciones accidentales.

Las intoxicaciones accidentales son aquellas que se producen de forma fortuita; se presentan con mucha frecuencia son prevenibles. Ocurren principalmente en niños entre los 0 y 5 años, debido a la ausencia de sensación de peligro y a su afán de investigar y probar lo que se encuentran. En España, los medicamentos son el grupo implicado con más frecuencia en las intoxicaciones pediátricas y el paracetamol ocupa el primer lugar (Torre, 2014, p. 281).

A nivel mundial, las intoxicaciones se encuentran entre las primeras causas de muerte principalmente en edades comprendidas entre los 0 y 4 años. Los niños con mayor riesgo de intoxicación mortal son los menores a un año y las intoxicaciones producidas por accidentes son las que se presentan con más frecuencia y ocurren principalmente en el hogar. Existen factores que incrementan el riesgo de envenenamiento accidental, entre los que se encuentran: el tamaño de la familia, ya que en las muy numerosas es más difícil mantener un control estricto sobre cada individuo; la situación socioeconómica; la ocupación de la madre y el lugar donde se almacenan las sustancias potencialmente tóxicas (Galvis, Manrique y Ospina, 2014, pp. 10-11).

Causas asociadas al medicamento.

Automedicación.

La automedicación es una práctica en la que un individuo utiliza un medicamento por iniciativa propia, sin ninguna intervención por parte de un médico o farmacéutico ni el diagnóstico de una enfermedad ni supervisión del tratamiento. Principalmente; hay con los medicamentos que no requieren receta médica, más comúnmente llamados de venta libre. La mayoría de la población desconoce los riesgos para la salud que tal práctica puede implicar.

La automedicación puede desencadenar problemas como dependencia, enmascaramiento de enfermedades, interacciones con otros medicamentos, sinergismo, antagonismo, reacciones adversas y hasta intoxicaciones. Muchas veces se presenta la ineffectividad del tratamiento porque la persona no está tomando el medicamento correcto para el problema de salud que presenta (Arellano et al., 2016, p. 16).

En un estudio realizado en el 2015 se cita lo siguiente:

En la actualidad, la automedicación continúa sigue siendo de relevancia en la salud pública mundial, con una prevalencia del 8% al 13% en la población tanto europea como norteamericana. Hace más de cuatro décadas que se busca lograr la regulación de medicamentos de venta libre, los cuales contribuyen en parte a la automedicación. Sin embargo, las regulaciones han sido principalmente en pos de la aparición de fármacos de venta libre y no en la limitación de su uso (Chagas et al., 2015, p. 46).

Por otra parte, en un estudio realizado en Perú, por Arellano et al. (2016); se determina que en su población de estudio, la práctica de automedicarse; se presenta con mayormente en la población de 18-24 años, y es menor en las personas mayores de 49 años, y mencionan que los AINE son los medicamentos más utilizados para esto (p. 18).

Reacción adversas a medicamentos.

Las reacciones adversas a medicamentos son aquellas que generen una respuesta nociva y no intencionada con dosis normales del medicamento para el diagnóstico, profilaxis o tratamiento de una enfermedad o para llevar a cabo la modificación de las funciones fisiológicas. Cualquier fármaco podría llegar a causar efectos adversos, muchos de estos son detectados cuando se realizan los estudios clínicos del medicamento; sin embargo, otros aparecen cuando ya el medicamento es lanzado al mercado y consumido por grandes poblaciones o cuando se administra de manera crónica.

Cuando el paciente recibe una medicación concomitante o padece de ciertas enfermedades es difícil detectar estas reacciones, ya que pueden pasar inadvertidas, ya sea porque no se manifiestan o porque el médico no las detecta. Existen pocos métodos específicos de laboratorio o clínicos para detectar las reacciones adversas; por lo tanto, estas son muy difíciles de detectar, clasificar y valorar (Leza, 2008, p. 1190).

Estudios indican que las reacciones adversas medicamentosas se encuentran entre las diez principales causas de defunción en todo el mundo. “Se estima que en USA 4,7% del total de hospitalizaciones anuales (aproximadamente 1 millón de pacientes) son debidas a efectos adversos a medicamentos. Por otra parte, aproximadamente 100000 muertes al año serían atribuibles a efectos adversos a medicamentos” (Arellano et al., 2016, p. 16).

Las reacciones adversas se pueden clasificar en cuatro tipos:

Tipo A o augmented.

En las que se presenta una respuesta exagerada del efecto del fármaco, la intensidad con la que se presenta suele estar relacionada con la dosis administrada. De esta manera; se pueden tratar manejando los síntomas del paciente y ajustando la dosis del medicamento.

Tipo B o bizarre.

Que no se pueden prever a partir del conocimiento de las acciones farmacológicas del medicamento; tampoco tienen relación con la dosis administrada y se deben a características propias del paciente. A pesar de que aparecen en un bajo porcentaje; se asocian a una alta mortalidad.

Tipo C o chronic.

En las que la reacción adversa se debe a una larga exposición al medicamento.

Tipo D o delayed.

Se presentan tiempo después de administrado el medicamento. Se pueden manifestar, por ejemplo, como carcinogénesis y teratogénesis (Leza et al., 2008, pp. 1192-1193).

Muchos estudios, por una parte, indican que los problemas relacionados a la aparición de reacciones adversas sucedían con más frecuencia en personas mayores de 60 años debido a que en dichas poblaciones hay una disminución de la función renal y, por ende; se puede presentar más sensibilidad de los receptores; además, son pacientes que padecen de más enfermedades y consumen más fármacos que las personas jóvenes. Por otra parte; se ha detectado que el género más afectado por reacciones adversas es el femenino (Leza et al., 2008, pp. 1199-1200).

Por otra parte en un estudio realizado en 63 hospitales de Estados Unidos por Beragua, Capdevila y Korzewycz (2007); se determinó que la población mayor a 65 años fue la más susceptible a presentar efectos adversos por medicamentos. Entre los medicamentos analgésicos y AINE implicados con más frecuencia en esos casos fueron el acetaminofén, la aspirina y el naproxeno (p. 144).

Un resultado similar se obtuvo en otro estudio realizado en ese mismo país, pero esta vez durante el periodo 2013-2014. Se encontró que las personas con edades superiores a los 65 años fueron las más afectadas por los efectos adversos de los medicamentos; no obstante, esta vez

fueron los analgésicos opioides parte de los fármacos vinculados con más frecuencia (Budnitz et al., 2016, p. 2118).

Según Castro, Meléndez, Pérez y Salas (2012); se han realizado estudios principalmente en Estados Unidos y Europa, en los que se ha determinado que aproximadamente de 2.4% a 12% de los ingresos hospitalarios se deben a reacciones adversas a medicamentos. Uno de los grupos farmacológicos comúnmente involucrados en tales situaciones son los analgésicos y AINE, especialmente el paracetamol, el ácido acetil salicílico, el diclofenaco, el ibuprofeno y el rofecoxib (pp. 20-32).

Interacciones entre medicamentos.

“Se denominan interacciones medicamentosas aquellas respuestas farmacológicas que no pueden ser explicadas por la acción de un solo fármaco sino que son debidas a los efectos de dos o más sustancias actuando de manera simultánea sobre el organismo” (Chahin, 2015, p. 22).

Estas se pueden generar cuando el efecto de un fármaco se modifica por la acción de otro o ambos fármacos se ven alterados. Las interacciones medicamentosas se pueden dar por modificaciones en la farmacocinética, a nivel de absorción, distribución, metabolismo y excreción. O pueden ser de carácter farmacéutico, por incompatibilidades fisicoquímicas y que producen problemas como, por ejemplo, la precipitación de un fármaco; asimismo, pueden ser de carácter farmacodinámico, en el mecanismo de acción del medicamento (Leza et al., 2008, p. 1091).

Las interacciones medicamentosas pueden ser clasificadas según el sentido de esta como sinérgicas o de antagonismo. Cuando se presenta una interacción sinérgica se pueden dar dos casos: uno, en el que se suman los efectos parciales de los fármacos; y otro, en que hay potenciación de los efectos, de manera que el efecto en conjunto es peor que la suma de los efectos parciales. En cuanto a las interacciones sinérgicas se puede presentar manifestaciones toxicas con uno o más de los fármacos presentes en la interacción. En una interacción de antagonismo; se presenta la disminución del efecto de los fármacos; y el problema que puede acaecer es que haya una falla terapéutica porque el medicamento no ejerce su acción (Chahin, 2015, pp. 22-23).

Cuando se presentan interacciones medicamentosas, en algunos casos se puede obtener un efecto que potencie el beneficio terapéutico. No obstante, también se pueden presentar las que causan reacciones adversas o las que disminuyen el efecto terapéutico. La relevancia clínica de la interacción se determina por las consecuencias negativas que se presentan en los pacientes, ya sea por toxicidad o por el fracaso de la medicación; además de la gravedad del efecto de esta sobre el paciente. La politerapia es un factor que, con frecuencia, genera interacciones medicamentosas puesto que las aumenta de manera exponencial con el número de fármacos que el paciente consume (Chahin, 2015, pp. 22-23).

Interacción de fármacos con alimentos.

Las interacciones entre fármacos y alimentos no se conocen exactamente y no se detectan con tanta frecuencia como ocurre con las interacciones entre medicamentos. Generalmente, son pasadas por alto y no son detectadas hasta que se presentan efectos adversos graves. Sin embargo, los alimentos son las sustancias que más se asocian a la administración de medicamentos, por lo que su frecuencia es mucho mayor (Méndez y Samano, 2011, p. 3).

Las interacciones entre nutrientes y fármacos pueden ser de dos formas:

Interacciones alimento fármaco.

Se presentan cuando los nutrientes modifican los efectos de un fármaco; lo pueden hacer mediante cambios en la farmacocinética del medicamento, ya sea a nivel de absorción, distribución, metabolismo o excreción. Igualmente, pueden ser de carácter farmacodinámico, al disminuir o aumentar el efecto terapéutico del medicamento. Este tipo de interacción se presenta con menos frecuencia. La importancia clínica de tales interacciones radica en que la respuesta farmacológica como medio para restaurar la normalidad del organismo ante una situación patológica perturbada, en razón de que la actividad del medicamento es aumentada, disminuida, retardada y hasta alterada cuantitativamente (Leza et al., 2008, p. 1092).

Interacciones fármaco-alimento.

Se presentan cuando el medicamento modifica los efectos del alimento sobre el organismo afectando el estado nutricional del individuo. Provocan efectos sobre las funciones fisiológicas y orgánicas de la persona pues el fármaco puede intervenir en la absorción, el metabolismo o la excreción de los nutrientes. La interacción que se presenta con más frecuencia es la que se

produce a nivel de la absorción y se puede detectar más fácilmente cuando el paciente utiliza un medicamento en forma crónica, hace mal uso o abusa de él (Leza et al., 2008, p. 1093).

Errores de medicación.

Desde que un médico prescribe un medicamento hasta que el paciente lo consume existen diversos factores que pueden propiciar los errores de medicación los cuales pueden afectar la salud y hasta la vida de un paciente.

Según National Coording Council for Medication Error Reporting and Prevention, un error de medicación se define como:

Cualquier incidente prevenible que pueda causar daño al paciente o dé lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos, cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios, del paciente o de un familiar. Estos incidentes pueden estar relacionados con la práctica profesional, con los procedimientos o con los sistemas, incluyendo fallas en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación, preparación, dispensación, distribución, administración, educación; seguimiento y utilización (2017, párr. 1).

Los tipos de errores de medicación que más se presentan en Costa Rica se deben a la administración de un medicamento equivocado o al uso de una dosis incorrecta. En un estudio realizado en el 2007; se determinó que los analgésicos formaron parte de los grupos de medicamentos que se encuentran más asociados a errores de medicación, entre los que destacaron el acetaminofén, el diclofenaco y la indometacina, y que se presentaron principalmente entre la población pediátrica.

La población mayor de 65 años también es muy susceptible a presentar intoxicaciones por errores de medicación; tales personas, por lo general, padecen de enfermedades crónicas. Por lo tanto, son obligados a consumir varios medicamentos; además, con frecuencia pueden olvidar si ya tomaron la dosis que les correspondía o confundir los medicamentos, Barón et al. (2006), en un estudio realizado a pacientes ancianos polimedicados, indican que un alto porcentaje de estos tiene algún problema relacionado a la medicación (p. 282).

Entre los factores que pueden desencadenar errores de medicación se encuentran: distracción, no seguir las instrucciones indicadas en la etiqueta del medicamento, falta de

conocimiento sobre el fármaco, problemas de comunicación, sobrecarga de trabajo, estrés, confusión y uso de dispositivos difíciles para medir medicamentos administrados por vía oral (Quirós, 2008, pp. 23-28).

Causas asociadas al mal uso y abuso del medicamento.

Mal uso.

El mal uso de los medicamentos puede ocurrir en cualquier parte del proceso de utilización, desde que hay la prescripción médica, una incorrecta dispensación o un error del paciente al ingerir el medicamento. Por ejemplo, cuando se presentan sobredosificaciones por errores a la hora de medir un medicamento. Los errores de medicación generan muchos problemas en el paciente, ya que el utilizar un medicamento incorrectamente puede generar la aparición de reacciones adversas, que la patología no mejore y hasta que se presente una condición de salud peor a la que generó el uso del medicamento (Leza et al., 2008, p. 1200).

Medicación folklórica.

La medicina tradicional se utiliza ampliamente y es un sistema sanitario que está creciendo rápidamente y de gran importancia económica. En África hasta un 80% de la población utiliza la MT para ayudar a satisfacer sus necesidades sanitarias. En Asia y en Latinoamérica, las poblaciones siguen utilizando la MT como resultado de circunstancias históricas y creencias culturales. En China, la MT contabiliza alrededor de un 40% de la atención sanitaria.

Mientras tanto, en muchos países desarrollados, la MCA se está haciendo cada vez más popular. El porcentaje de población que utiliza la MCA al menos una vez es de un 48% en Australia, un 70% en Canadá, un 42% en EE UU, un 38% en Bélgica y un 75% en Francia (OMS, 2006, p. 2).

Desde 1999 hubo un incremento en la literatura sobre las posibles interacciones entre productos herbarios y medicamentos. Sin embargo, actualmente no se encuentra suficiente información sobre este tema. En Latinoamérica y el Caribe es muy común el uso de plantas medicinales, tanto así que se considera como parte de la cultura, por lo que la mezcla de estos productos con medicamentos se presenta con mucha frecuencia. Las plantas pueden poseer propiedades curativas ya que presentan una gran cantidad de metabolitos activos. Pero esto hace que existan infinitas las posibilidades de interacciones con fármacos y pueden involucrar varios

mecanismos al mismo tiempo. Tales interacciones pueden ser de carácter farmacéutico, farmacocinética y farmacodinámico (García, Martínez, Morón y Rodeiro, 2015, p. 38).

Hay estudios que indican que los salicilatos presentes en algunas plantas como en la corteza del sauce (*Salix spp.*) y en la ulmaria (*Filipendula ulmaria*), utilizados como remedios herbarios, puede generar interacciones, aunque en menor proporción que la aspirina. También se ha documentado que el tamarindo (*Tamarindus indica*) puede incrementar la absorción de la aspirina y que en pacientes que consumen rofecoxib y ginkgo (*Ginkgo biloba*) se han presentado hemorragias (Tres, 2006, p. 237).

En una revisión bibliográfica realizada por Arellano, Ramírez y Schotborgh (2013); se observó que las intoxicaciones causadas por sustancias herbáceas en niños son una causa frecuente de morbi-mortalidad. Sin embargo, estas no se registran en todos los casos debido al desconocimiento por parte del personal de salud (p. 64).

Intento de suicidio.

Los suicidios son un fenómeno global que representa un grave problema de salud pública. Según datos de la OMS cerca de 800 mil personas se suicidan cada año y muchas más fallan en el intento. Este se puede producir a cualquier edad; empero, en el 2015 fue la segunda causa de defunción en el grupo etario de 15 a 29 años en todo el mundo (OMS, 2017, p. 1).

Se presentan con más frecuencia en adolescentes, adultos jóvenes y ancianos, y más en hombres que en mujeres; pero cuando hay en la población infantil, es mayor en niñas que en niños. En Estados Unidos los suicidios son la tercera causa de muerte entre los adolescentes (Bataszew, 2011, p. 43).

En general, las intoxicaciones por causa de intento suicida se presentan frecuentemente en adolescentes con problemas que afectan su equilibrio emocional como estados depresivos y euforia excesiva. En Colombia, durante el periodo 1994-2005; se reportaron los mayores porcentajes de suicidio en jóvenes entre los 15 y 19 años; y entre los jóvenes entre los 12 y 15 años fue la cuarta causa de muerte reportada (Galvis et al., 2014, pp. 10-11).

Dependencia.

La dependencia es definida como un fenómeno en el cual un individuo pierde la libertad de decisión frente a un tóxico. Se experimenta un grado de esclavitud progresiva que se establece con el consumo constante del tóxico. Causa que el individuo no pueda detenerse cuando inicia el consumo y resulta casi imposible dejar de consumirlo, ya que termina necesítándolo como apoyo para poder enfrentar las responsabilidades cotidianas (Fernández y Vilches, 2009, p. 6).

Adicción.

“Es una situación en la que la interrupción del consumo del fármaco o droga además de sufrimiento psíquico, desencadena una serie de síntomas y signos orgánicos que reciben el nombre de abstinencia” (Fernández et al., 2009, p. 6).

Síndrome de abstinencia.

Corresponde a un conjunto de síntomas que se presentan en las personas que consumen con mucha frecuencia una droga y que suspenden bruscamente su uso. “Se presenta en etapas tardías de la farmacodependencia; sin embargo, hay que estar alerta a los signos iniciales de dependencia como preocupación por adquirir la droga, descuido de actividades constructivas y trastornos en el funcionamiento social (Fernández et al., 2009, p. 6).

En la presente investigación se van a evaluar las principales intoxicaciones por fármacos analgésicos y AINE, los analgésicos se dividieron en no opioides y opioides. A continuación; se describen las principales características de estos grupos farmacológicos:

Analgesicos no opioides**Acetaminofén**

Von Mering introdujo el acetaminofén a la medicina en 1893. Fue aprobado en 1960 por la Food and Drug Administration (FDA), como tableta de liberación inmediata de 325 mg. Más tarde, en 1973 y 1975; se aprobaron también las tabletas y las cápsulas de 500 mg. Desde entonces, el medicamento es muy utilizado para el tratamiento del dolor y la fiebre. Su libre comercialización, alta efectividad y bajo costo han causado que sea uno de los analgésicos y antipiréticos de más uso clínico y domiciliario (Fernández, Fernández y Mancipe, 2010, p. 222).

Este fármaco es sumamente utilizado tanto por niños y adultos. Su mecanismo de acción no se halla bien establecido; sin embargo; se cree que es un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas a nivel de sistema nervioso central. Posee acción analgésica y antipirética, pero al no haber acción antiinflamatoria no se clasifica en sentido estricto como un AINE. El acetaminofén es un fármaco muy seguro si se utiliza en dosis terapéuticas. Pero cuando se exceden las dosis máximas; se presenta el riesgo de sufrir alteraciones hepáticas graves (Leza et al., 2008, p. 523).

La mayor parte de la absorción del acetaminofén ocurre en el intestino delgado. Posee una distribución es de 1 L/kg en dosis terapéuticas y una unión a proteínas plasmáticas de 10% a 25% en dosis terapéuticas, y en dosis tóxicas de 8% a 43%. Su metabolismo es a nivel hepático por sulfatación y al conjugarse con glucorónido, una pequeña parte es metabolizada por el citocromo CYP2E1 a un intermediario muy reactivo: la N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI), la cual es conjugada rápidamente por el glutatión e inactivada.

A dosis tóxicas (superiores a 4 g/día), el glutatión disponible para conjugarse con la NAPQI es insuficiente, por lo que presenta necrosis de las células hepáticas. La excreción del acetaminofén es por vía urinaria.

El acetaminofén, generalmente, es muy bien tolerado. Es un fármaco muy seguro si se aplica en dosis terapéuticas. Sin embargo; se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad y trastornos hematológicos como anemia, leucopenia, neutropenia y pancitopenia. El efecto adverso más importante que puede presentar este medicamento es la necrosis hepática, que sucede al consumir dosis elevadas (American Pharmacists Association, 2016, pp. 25-27).

En Costa Rica, el acetaminofén se comercializa como medicamento de venta libre desde 1989, en gran cantidad de formulaciones. Se puede adquirir en la mayor parte de los supermercados sin restricción a menores de edad. Asimismo; se comercializa en farmacias de comunidad, por lo que queda a criterio del farmacéutico la cantidad de producto que despacha a los pacientes, ya que no existe restricción estipulada por la ley en el número total de dosis que se pueden adquirir. El acetaminofén también se puede encontrar en la lista oficial de medicamentos de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), en donde se despacha en diferentes presentaciones (Bravo, 2010, pp. 4-6).

El acetaminofén se encuentra registrado en el Ministerio de Salud (MINSA) en diversas presentaciones, como tabletas de 500, 650 y 750 mg, tabletas masticables de 80 mg. Supositorios de 300 mg y 1000 mg, solución oral de 100 mg/ml, jarabe de 120 mg/5ml, 150 mg/5ml y 160 mg/5ml. También se puede encontrar combinado con tramadol en tabletas de 325 mg/37.5 mg y combinado con codeína en tabletas de 500 mg/30 mg, entre otras (Ministerio de Salud, 2017, p. 1).

La Ley General de Salud, del 3 de octubre del 2016, en el Decreto N.º 39983-S, establece que se trata de un medicamento de venta libre para el alivio del dolor en general, hasta 750 mg, por tableta o cápsula, y se puede vender solo o en combinación con cafeína, antiácidos; pero no establece un límite de venta en unidades para este producto (*Diario Oficial La Gaceta*, 2016).

La CCSS cuenta con presentaciones de acetaminofén en tabletas de 500 mg, acetaminofén con codeína 500mg/30mg, en solución oral de acetaminofén de 80 mg/0.8ml, y de 120 mg/5ml y en supositorios de 1 gramo (CCSS, 2014, pp. 120, 165 y 241).

Analgésicos opioides

“Los analgésicos son un grupo de fármacos que actúan en las vías de conducción del dolor del Sistema Nervioso Central (SNC), produciendo analgesia, aliviando o haciendo desaparecer el dolor” (Torrez y Villarreal, 2011, p. 319). Por lo tanto, estos medicamentos son ampliamente utilizados para el alivio del dolor de diferentes etiologías.

Historia

El opio es extraído de la planta adormidera *Papaver somniferum*. Esta ha sido ampliamente utilizada desde hace más de 6 mil años por la humanidad para aliviar el dolor. Los primeros datos sobre los usos del jugo del opio se encuentran en los registros de Teofrasto del siglo II A.C. (Chávez, 2009, p. 32).

Más tarde, los romanos utilizaron el opio para aliviar dolencias y el cansancio. También Paracelso empleó esta planta para crear el láudano, el cual también fue utilizado para lo mismo. En 1803, en Alemania; Serturmer logró aislar el principal alcaloide del opio a la que denominó morfina, en referencia a Morfeo, el dios griego de los sueños. Con el paso de los años; se llegaron

a descubrir mucho más sustancias activas derivadas de esta planta como la codeína, la tebaína, la noscapina y la papaverina (Leza et al., 2008, p. 213).

Receptores opioides

“Los analgésicos opioides administrados exógenamente modifican el funcionamiento de los sistemas nervioso central, cardiovascular, gastrointestinal, genitourinario, inmune y de la piel” (Mendoza, 2008, p. 283). En el organismo, existen tres tipos de receptores opioides, clasificados en función de sus actividades farmacológicas de la siguiente manera:

Receptores μ (MOR): comprenden los subtipos μ_1 , μ_2 , y μ_3 . Es la principal diana de los analgésicos opioides más utilizados. Su función es abrir canales de potasio y son responsables de muchos de los efectos adversos asociados al uso de opioides.

Receptores δ (DOR): se dividen en receptores δ_1 y δ_2 , abren canales de potasio, están localizados fundamentalmente en la periferia y son los más abundantes en la corteza cerebral.

Receptores κ (KOR): comprenden los subtipos κ_1 , κ_2 , κ_3 , cierran canales de calcio y contribuyen a la analgesia espinal (Leza et al., 2008, p. 217).

Los analgésicos opioides son utilizados para el tratamiento del dolor de moderado a severo, independientemente de su etiología. Se clasifican de la siguiente forma:

Generalidades farmacocinéticas de los opioides

Absorción.

De manera general, este grupo de fármacos presenta buena absorción por vía oral, intramuscular y subcutánea. Empero, cuando se administran por vía oral suelen requerir dosis más altas para obtener el efecto terapéutico, ya que pueden sufrir metabolismo de primer paso, como en el caso de la morfina. Debido a que con los opioides se presentan variaciones en el metabolismo de primer paso entre pacientes, es difícil establecer una dosis oral eficaz. La codeína es una excepción, ya que presenta muy poco metabolismo de primer paso. La vía de administración transtermina también se ha utilizado con efectividad mediante la utilización de parches que pueden generar un potente efecto analgésico durante varios días.

Distribución.

La afinidad de los opioides por las proteínas plasmáticas es diversa y depende de las propiedades fisicoquímicas de cada fármaco. La estadía de los opioides en el compartimento sanguíneo es muy corta: se concentra principalmente en tejidos con alta perfusión como: los pulmones, el cerebro, el hígado y el bazo. Sin embargo, el principal tejido reservorio se encuentra en el músculo esquelético (Katzung, Masters, y Trevor, 2010, pp. 533-534).

Metabolismo.

La mayoría de los opioides se metabolizan por vía hepática; por ejemplo, la morfina se une al ácido glucorónico, dando origen a compuestos que atraviesan la barrera hematoencefálica. El leve metabolismo de primer paso por el que pasa la codeína genera 10% de morfina, lo cual se ha relacionado a su débil efecto analgésico.

Excreción.

Generalmente, los metabolitos polares de los opioides entre los que se encuentran los conjugados de glucorónico; se excretan por vía renal. Por ejemplo, la morfina se excreta casi completamente 24 horas después de ser administrada. Se pueden detectar pequeñas cantidades de glucorónidos conjugados en la bilis por la circulación enterohepática que ocurre en menor proporción. Los otros opioides no muestran grandes diferencias con respecto a la excreción (Leza et al., 2008, p. 218).

Clasificación**Morfina y análogos.****Morfina.**

Este medicamento es el analgésico opioide más utilizado tanto a) para el tratamiento del dolor agudo muy intenso como b) para el del dolor crónico de diversas etiologías que no responda a otros analgésicos o a antiinflamatorios. En razón de su efectividad; se considera como referencia para comparar la potencia de nuevos fármacos. La acción analgésica sucede por el efecto antagónico sobre los receptores μ , provocando la depresión del sistema nervioso central; también se une a receptores δ y κ . La morfina se puede combinar con coadyuvantes como anticonvulsivantes, antidepresivos o analgésicos antiinflamatorios para potenciar su efecto analgésico.

Otro uso que se le ha dado a la morfina es para el tratamiento de la disnea, ya que esta reduce la ansiedad asociada al distrés respiratorio, lo que también genera una disminución del trabajo cardíaco (Leza et al., 2008, p. 224).

La morfina presenta una absorción variable que depende de la dosis y de la vía de administración. El volumen e distribución es de 1 a 6 L/kg, que se une principalmente a receptores opioides del sistema nervioso central; presenta una unión a proteínas plasmáticas entre 20% y 35%; su metabolismo hay por conjugación con ácido glucorónico a morfina-6-glucorónico, el cual activa la analgesia. La excreción de este fármaco es de 2% a 12% por vía urinaria, y de 7% a 10% por las heces (American Pharmacists Association, 2016, pp. 1230-1233).

La morfina está registrada en el MINSA en las presentaciones de solución inyectable de 15 mg/ml, 10 mg/ml, tabletas de 20 mg y de 30 mg de acción prolongada. En Costa Rica la morfina es un medicamento catalogado como estupefaciente, de uso restringido, esta solo se puede obtener con la receta médica, y solo se puede adquirir en farmacias debidamente regentadas (Ministerio de Salud, 2017, p. 1).

La morfina es un medicamento que se encuentra en la lista oficial de la CCSS, en las presentaciones de tabletas de acción inmediata de 20 mg, tabletas y cápsulas de acción prolongada de 30 mg, solución inyectable de 10 mg/15 ml (CCSS, 2014, pp. 116-166).

Codeína.

Este medicamento se une a receptores opioides a nivel del sistema nervioso central; se utiliza para el tratamiento del dolor generalmente combinado con analgésicos antiinflamatorios. También es un potente antitusígeno de acción central y sedante, la estructura original de la codeína es poco activa, siendo 10 veces menos potente como analgésico que la morfina, sin embargo al ser metabolizado en aproximadamente un 10% a nivel hepático a morfina hay un incremento en su acción. Cuando este medicamento se utiliza como analgésico suele combinarse con otros analgésicos antiinflamatorios, entre los efectos adversos de la codeína se encuentran la depresión respiratoria y estreñimiento.

Presenta una buena absorción por vía oral. Su volumen de distribución es de 3 a 6 L/kg y tiene una unión a proteínas plasmáticas de aproximadamente 7% a 25%. Presenta metabolismo hepático, en el que se transforma un pequeño porcentaje en morfina; sin embargo, debido a la

baja velocidad de biotransformación. Su acción analgésica no es tan efectiva. La eliminación de este fármaco hay 90% por vía renal y 10 % por las heces (American Pharmacists Association, 2016, pp. 437-439).

En Costa Rica la codeína está contraindicada en niños menores de 12 años. Para tratar el dolor o la tos. Su uso está contraindicado en menores de 18 años para el tratamiento del dolor después de cirugías de amígdalas o adenoides. Tampoco se permite su uso en pacientes entre los 12 y 18 años con sobrepeso o que presenten condiciones de apnea obstructiva del sueño o con la función respiratoria comprometida; ni se debe utilizar la codeína durante la lactancia materna debido a que se pueden presentar reacciones adversas en el bebé como exceso de somnolencia, depresión respiratoria y hasta la muerte (Ministerio de Salud, 2017, p. 2).

Se encuentra registrada combinada con acetaminofén en la presentación de tabletas de 500 mg/30 mg; también combinada con diclofenaco en tabletas de 50 mg/50 mg (Ministerio de Salud, 2017, p. 1). La CCSS cuenta con codeína en jarabe de 10 mg/5ml y en tabletas combinada con acetaminofén de 30 mg/500 mg (CCSS, 2014, p. 90).

Derivados fenilpiperidínicos.

Fentanilo.

El fentanilo es un potente agonista de los receptores μ . Se considera unas 100 veces más potente que la morfina. Se utiliza para aliviar dolores fuertes y crónicos tanto de carácter oncológico como no oncológico; además; se usa como anestésico general. Entre sus formas más comunes de administración se encuentran la transdérmica en forma de parches, y la transmucosa (Leza et al., 2008, p. 225).

La absorción del fentanilo depende de la vía de administración. Se une a proteínas plasmáticas entre 79% y 87%. Su metabolismo hay por vía hepática, por dealquilación e hidroxilación. Se transforma en metabolitos inactivos que se excretan por vía urinaria en 75% y por las heces en 9% aproximadamente.

Este medicamento se cataloga como de uso restringido en Costa Rica y solo puede ser adquirido en farmacias en las que se autorice la venta de estupefacientes. Únicamente se despacha con receta médica. El fentanilo se encuentra registrado en el MINSA, en las presentaciones de solución inyectable de 0.05 mg/ml, y en parches transdérmicos de 25, 50,75 y

100 µg/h (Ministerio de Salud, 2017, p. 1). La CCSS dispone de fentanilo en la presentación de solución inyectable de 0.05 mg/ml (CCSS, 2014, p. 166).

Meperidina.

También conocido como petidina, posee más afinidad por los receptores μ , con lo que ejerce su efecto analgésico provocando menos reacciones adversas que la morfina sobre el tracto gastrointestinal y la depresión respiratoria. Este fármaco puede administrarse por vía oral. El principal metabolito de la meperidina es la normeperidina, la cual conserva la actividad analgésica en 50%, pero que también genera efectos proconvulsivantes que no pueden ser revertidos por la naloxona, que es un antídoto cuando se produce intoxicación por opioides. El uso de la meperidina está limitado debido a que interacciona con anticonvulsivantes y activadores enzimáticos (Leza et al., 2008, p. 225).

La meperidina se comercializa en Costa Rica como ampollas de 100 mg/ 2 mL. Es un psicotrópico, por lo que su venta es restringida y solo puede ser adquirido con receta médica en farmacias debidamente regentadas (Ministerio de Salud, 2017, p. 1).

Metadona y análogos.

Metadona.

Este fármaco es un agonista de los receptores μ . Posee una potencia analgésica ligeramente menor a la morfina; puede utilizarse como tratamiento del dolor crónico. Sin embargo. Su uso es limitado porque presenta un alto riesgo de adicción; se utiliza en pacientes que no toleran o responden a otros opioides. (Leza et al., 2008, p. 225). La metadona se metaboliza a nivel del hígado por N-desmetilación y se excreta por vía urinaria, aumentando en pH inferior a 6 (American Pharmacists Association, 2016, p. 1097).

La metadona se comercializa en Costa Rica en presentaciones de 5 mg tabletas, y en solución inyectable de 10 mg/mL. Se encuentra catalogado como estupefaciente por lo que solo se puede adquirir en farmacias al presentar la receta médica correspondiente (Ministerio de Salud, 2017, p. 1). Además, este medicamento es utilizado en la CCSS en casos de dependencia a opioides, p. 308. Cuenta con presentaciones de tabletas de 5 mg y solución inyectable de 10 mg en ampollas de 1 o 2 ml, el uso de metadona es restringido exclusivamente a la clínica del dolor.

Propoxifeno.

El propoxifeno se utiliza para el tratamiento de dolores leves a moderados ya que posee una potencia baja: aproximadamente 20 veces menor a la morfina, por lo que su efecto analgésico es bajo. Se une principalmente a receptores μ , aunque no de manera muy selectiva. Generalmente; se combina con analgésicos antiinflamatorios para potenciar el efecto analgésico (Leza et al., 2008, p. 226).

Tramadol.

El tramadol posee acción agonista sobre los tres tipos de receptores opioides. Es un análogo de la codeína, pero al unirse a los receptores lo hace con una afinidad aproximadamente 10 veces menor que la codeína. El tramadol es un medicamento que se utiliza para el alivio del dolor moderado a severo. Este junto a sus metabolitos activos se unen a receptores opiáceos en el sistema nervioso central provocando la inhibición de las vías ascendentes del dolor; de esta forma, alteran la percepción del mismo, otro mecanismo de acción que presenta este fármaco es la inhibición de la recaptación de norepinefrina y serotonina, neurotransmisores involucrados en la transmisión descendente del dolor.

Debido a la baja afinidad del tramadol por los receptores opioides; se presentan menos efectos adversos que con otros opioides como depresión respiratoria, tolerancia y dependencia; sin embargo, sí se pueden presentar náuseas, vómito, cefalea, mareo y hasta convulsiones. Es importante no administrar este medicamento junto con cualquier fármaco que modifique la actividad del sistema serotoninérgico o adrenérgico, ya que interactúan a nivel del mecanismo de acción (Leza et al., 2008, pp. 226-227).

Presenta una absorción muy rápida; su volumen de distribución es de 2.5 a 3 L/kg al unirse en 20% a proteínas plasmáticas. Presenta un extenso metabolismo hepático por desmetilación, glucoronidación y sulfatación. Se excreta en 90% por vía urinaria (American Pharmacists Association, 2016, pp. 1821-1822).

En Costa Rica el tramadol es un producto controlado y para su venta en farmacias se exige la receta médica. El 12 de agosto del 2010 el MINSA lanzó una circular dirigida a los regentes farmacéuticos, en la que advertía sobre las medidas sanitarias que se contemplan en la Ley General de Salud si se despacha este medicamento sin la receta médica (Ministerio de Salud, 2010, p. 1). El uso de tramadol está restringido a niños menores de 12 años para el tratamiento

del dolor; tampoco se debe utilizar en adolescentes entre los 12 y 18 años que presenten obesidad, apnea del sueño u otra condición que comprometa la función respiratoria. Otras condiciones en las que el uso de tramadol está restringido son lactancia y en personas menores de 18 años después de cirugías de amígdalas o adenoides (Ministerio de Salud, 2017, p. 2).

El tramadol se encuentra registrado en Costa Rica en presentación de tabletas recubiertas de liberación prolongada de 50 y 100 mg, cápsulas de 50 mg, solución inyectable de 50 mg/ml y 100 mg/2 ml, como gotas en solución oral de 100 mg/ml, también hay presentaciones en las que se combina con acetaminofén (Ministerio de Salud, 2017, p. 1).

La CCSS cuenta con tramadol en las presentaciones de solución inyectable de 50 mg/ml y solución oral de 100 mg/ml (CCSS, 2014, p. 130).

Cuando se presentan intoxicaciones por opioides; se pueden utilizar antidotos entre los que destacan:

Antagonistas de los fármacos opioides

Naloxona.

Es un derivado de la oximorfona. Se une con mucha afinidad a los receptores μ , que en altas concentraciones también bloquea los otros receptores opioides. Es un antagonista potente, pero su tiempo de vida media es corto: su acción dura entre 30-45 minutos, por lo que puede ser necesario repetir su administración para que no aparezcan nuevamente los síntomas de toxicidad. Generalmente; se utiliza para revertir la depresión respiratoria u otros síntomas generados por la intoxicación por opioides como prurito, náuseas y vómitos. El uso de la naloxona se limita a la vía parenteral debido a su baja biodisponibilidad si se administra por vía oral.

Naltrexona.

La naltrexona es un antagonista no selectivo de los receptores opioides que se administra por vía oral. Presenta un tiempo de vida media mayor a la naloxona, por lo que su efecto es mucho mayor, aproximadamente de 24 horas; se caracteriza por el doble de potencia. Su utilización principal es para tratamiento de mantenimiento de la intoxicación con opioides; sin embargo. Su uso se ha extendido al tratamiento de otras drogodependencias, ya que disminuye el deseo compulsivo de consumo (Leza et al., 2008, pp. 226-227).

Los fármacos opioides comparten algunos efectos, entre los que se pueden mencionar:

Efectos más comunes de los opioides

Analgesia.

La analgesia producida por los fármacos opioides se deriva de la activación de los receptores μ , δ y κ , en el SNC. Ocurre sin que la persona presente pérdida de conciencia. Genera una reducción de la sensación dolorosa y del sufrimiento. Los opioides también originan efectos a nivel cardiaco, respiratorio, psicomiméticos y genitourinaria, que también se relacionan con el desarrollo de efectos adversos entre los que se destacan:

Efectos psicomiméticos.

Los pacientes que consumen opioides pueden presentar disforia. No obstante, tal efecto es más común en consumidores que utilizan el producto en condiciones de abuso, que no están relacionadas con la presencia de dolor. Cuando el fármaco es más afín a receptores κ , puede haber somnolencia y estados de sedación; pero solamente se consideran reacción adversa cuando interfieren en la relación del paciente con el medio (Leza et al., 2008, pp. 218-219 y 222).

Efectos respiratorios.

La depresión respiratoria por el consumo de opioides puede ser causada tanto a nivel central como periférico y se desarrolla generalmente en pacientes que han abusado de estas sustancias o que tienen otras patologías de base que afecten dicha función; o si se utilizan concomitantemente con otros fármacos depresores del SNC. El efecto antitusivo de los opioides hay por la estimulación de receptores bulbares localizados en el centro de la tos (Leza et al., 2008, pp. 219-222).

Efectos cardiovasculares.

Los efectos cardiovasculares no suelen ser graves y tampoco suceden en pacientes normotensos ni cuando se consumen las dosis analgésicas habituales. La hipotensión ortostática hay por una serie de acciones farmacológicas entre las que se incluyen: liberación de histamina, vasodilatación arterial y venosa, reducción de la resistencia periférica, disminución del tono simpático vagal, bradicardia y liberación de óxido nítrico. También la vasodilatación puede aumentar la presión intracraneal. Se contraindica en pacientes con traumatismos craneales con riesgo de hemorragias o hematomas (Leza et al., 2008, pp. 220-222).

Efectos gastrointestinales.

Los opioides presentan una serie de efectos a nivel del tracto gastrointestinal mediante la activación directa e indirecta de receptores μ . El más importante es la constipación, la cual aparece con las primeras dosis y no desarrolla tolerancia con el uso crónico, por lo que cuando se administran opioides se debe considerar administrar también laxantes. Otro de los efectos gastrointestinales son la aparición de náuseas y vómitos, al inicio del tratamiento; pero desaparecen conforme el paciente va desarrollando tolerancia (Leza et al., 2008, pp. 220-222).

Efectos genitourinarios.

La administración de opioides que actúan sobre receptores μ y δ provocan un aumento del tono y las contracciones uretrales reduciendo la diuresis. De ese modo; se genera retención urinaria (Leza et al., 2008, p. 220).

Adicción, tolerancia y dependencia.

La adicción es un deseo impulsivo por consumir una sustancia y se presenta en personas que utilizan este tipo de medicamentos sin necesitarlos; es decir, por uso recreativo, cuando el paciente presenta dolor intenso y tiene que consumir opioides. A pesar de su consumo por largos periodos, es difícil que esta situación ocurra.

La tolerancia a los opioides se presenta cuando las dosis normales ya no hacen el efecto deseado y se tienen que ir aumentando paulatinamente para lograr mitigar el dolor. Se puede presentar, además, dependencia física a estas drogas, en las que el paciente requiere la provisión continua para evitar la aparición del síndrome de abstinencia.

Entre otros efectos que pueden haber con el consumo de opioides se encuentran: rigidez muscular, hipotermia debida a un desequilibrio en el control de la temperatura por el hipotálamo, alteraciones neuroendocrinas, miosis (muy característico cuando se presenta intoxicación por opioides) y convulsiones (Leza et al., 2008, p. 221).

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos son un grupo de fármacos que comparten sus acciones terapéuticas. Logran suprimir los signos y síntomas de la inflamación; asimismo, tienen acción analgésica y antipirética (Bertram, Masters y Trevor, 2013, p. 636). En la actualidad, son muy utilizados tanto para el tratamiento sintomático de procesos agudos y

crónicos. En cuanto a la eficacia analgésica, no hay grandes diferencias entre los distintos AINE, pero sí en cuanto a la rapidez con que ejercen su efecto y a su perfil de seguridad.

El uso de los antiinflamatorios no esteroideos se da tanto en niños como en adultos y pueden adquirirse con facilidad en cualquier farmacia sin prescripción médica (Blanco, 2010, p. 1).

Historia

Los efectos medicinales de los preparados de la corteza del sauce son conocidos desde hace ya muchos siglos. En 1829, Leuroux aisló por primera vez en forma pura la salicina del que se derivan el alcohol salicílico y el ácido salicílico. En la década de 1870 el ácido salicílico era empleado como antiséptico, ya que se sabía que liberaba fenol en el organismo; además, era utilizado para reducir la fiebre, pero se sabía que no tenía actuación directa sobre la infección (Leza et al., 2008, p. 513).

En 1897 surge la era de los AINE cuando Félix Hoffmann, un químico de la compañía Bayer, sintetiza el ácido acetil salicílico. Dos años después, Bayer registra el nombre de aspirina para el ácido acetil salicílico (AAS). En 1971, el científico británico Sir John Vane descubre que el AAS, y la indometacina ejercen sus efectos terapéuticos al actuar sobre la síntesis de prostaglandinas al inhibir la ciclooxigenasa (COX) o sintetasa de prostaglandinas, por lo que recibe el premio Nobel de Medicina. “En la actualidad, el AAS constituye el fármaco de referencia para comparar otros AINE que comparten sus efectos” (Mendoza, 2008, p. 292).

En 1992 el grupo del doctor Daniel Simmons identifica dos formas de ciclooxigenasa, las cuales fueron nombradas ciclooxigenasa-1 (COX-1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2). Ambas generan prostaglandinas (PGs) a partir del ácido araquidónico (AA). El Simmons establece que las PGs producto de la acción de la COX-2 produce la fiebre, el dolor y la inflamación; así como las PGs producto de la acción de la COX-1 son protectoras gástricas por su acción en este medio ácido y participan en el inicio de la agregación plaquetaria (Pradilla, 2004, p. 181).

Mecanismo de acción general

Los antiinflamatorios no esteroideos bloquean la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos a partir del ácido araquidónico, al inhibir las isoformas de la ciclooxigenasa (COX). Dependiendo del fármaco, la inhibición se puede dar en mayor o menor potencia y especificidad.

La COX presenta dos isoformas. Estas son: la COX-1, que se expresa en forma constitutiva en casi todas las células y que genera prostanoides, los cuales están involucrados en el mantenimiento de la integridad de la mucosa gastrointestinal y en la agregación plaquetaria; y la COX-2, que expresa de forma transitoria casi exclusivamente en células inflamatorias que han sido estimuladas. Estas promueven la formación de mediadores de la inflamación y del dolor (Grau, López y Pérez, 2008, pp. 6-7).

De esta forma, los AINE se pueden clasificar en inhibidores no selectivos, ya que lo hacen la COX-1 como la COX-2; y en inhibidores selectivos de la COX-2, lo que los dota de propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. Así pues, los efectos de los antiinflamatorios no esteroideos no selectivos parecen estar mediados por la inhibición de la COX-2, mientras que los efectos nocivos gastrointestinales y antiplaquetarios eran principalmente por la inhibición de la COX-1 (Leza et al., 2008, p. 513).

El uso de AINE en la terapéutica brinda muchos efectos beneficiosos debido a que son muy eficientes. Pero también presentan efectos adversos que pueden poner en riesgo la integridad física del paciente. Actualmente; se sabe que todos los AINE en mayor o menor grado están relacionados con la aparición de enfermedades gastrointestinales y aumentan el riesgo cardiovascular (Alonso et al., 2014, p. 108).

Clasificación.

Leza et al. (2008, p. 514) clasifica los antiinflamatorios no esteroideos en tres grupos: los inhibidores no selectivos de la COX, los inhibidores selectivos de la COX-2 y los inhibidores de óxido nítrico. Para este trabajo; se van a tomar en cuenta únicamente los dos primeros grupos.

Inhibidores no selectivos de la COX-1

Derivados del ácido salicílico

Aspirina

A pesar de la introducción de muchos nuevos fármacos, la aspirina (ácido acetil salicílico), el primero de los antiinflamatorios no esteroideos, sigue siendo el agente analgésico, antipirético y antiinflamatorio más ampliamente prescrito (Kaur, Kaur, Mittal y Nath, 2010, p. 291).

El ácido acetil salicílico se administra principalmente por vía oral, a pesar de que puede también ser administrado por vía intravenosa o incluso rectal. Luego de su ingesta es inmediatamente absorbido en el estómago y en la porción superior del intestino delgado. Su volumen de distribución es de 10 L y lo hace fácilmente en la mayoría de tejidos y fluidos corporales. La unión a proteínas plasmáticas es dependiente de la concentración, de manera que mientras aumenta la concentración de salicilato, la unión a proteínas disminuye. La aspirina tiene un metabolismo hepático saturable que hay por conjugación y se excreta por vía urinaria en un 85% (American Pharmacists Association, 2016, pp. 157-160).

Entre las propiedades de la aspirina se destacan su acción analgésica, antiinflamatoria, antipirética y antiagregante plaquetaria. Al ser un inhibidor no selectivo de la COX suprime la formación de prostaglandinas y tromboxanos.

La acción específica de la aspirina sobre la COX hay por medio de una acetilación selectiva en el grupo hidroxilo de un residuo de serina en la posición 529 de la cadena polipeptídica de la COX-1 de las plaquetas. Así, provoca la pérdida de su actividad de manera irreversible. La aspirina también acetila el residuo de serina 516 y se produce también una inhibición de la isoenzima COX-2. Sin embargo; hay con una potencia del orden de 170 veces menor (Rodríguez, P. 2015, p. 32).

El uso de aspirina no se recomienda en niños menores de 12 años o adolescentes que presenten varicela o síntomas de resfriado, ya que esta asociación puede producir síndrome de Reye (American Pharmacists Association, 2016, pp. 157-160).

En el Decreto Ejecutivo n.º 39983-S; se declara que el ácido acetil salicílico se puede comercializar en Costa Rica como medicamento de venta libre hasta los 500 mg por tableta o cápsula, ya sea para ser utilizado como analgésico o combinado con cafeína y antiácidos para el alivio del dolor en general. Sin embargo, no se establece un límite de unidades máximo que el consumidor pueda adquirir (*Diario Oficial La Gaceta*, 2016).

En la CCSS se cuenta con este medicamento en la presentación de tabletas de 100 mg. Su única prescripción autorizada es para su uso como antiplaquetario (CCSS, 2014, p. 157). El ácido acetil salicílico igualmente se comercializa en farmacias de todo el país, donde se puede adquirir en diversas presentaciones. La venta queda a criterio del farmacéutico.

Derivados de pirazolonas

Metamizol

Este medicamento también se conoce con el nombre de dipirona. Permite un adecuado manejo del dolor y la fiebre a un costo económico bajo. Su mecanismo de acción hay por la unión reversible de las COX, inhibiendo la síntesis de prostaglandinas. El medicamento se utiliza como analgésico y antipirético; además, tiene un efecto relajante sobre el músculo liso que lo hace útil en dolores de tipo cólico.

Se ha demostrado que el metamizol posee mecanismos de acción adicionales, ya que activa la vía óxido nítrico-GMP cíclico canales de potasio a nivel periférico; de esta forma, mediante la apertura de dichos canales hay una hiperpolarización de la neurona primaria o nociceptor, generando su desensibilización. El resultado es un efecto analgésico; adicionalmente, existe evidencia de que por esta vía el metamizol interviene en la relajación del músculo liso, provocando un efecto antiespasmódico. El efecto antipirético de este medicamento se debe principalmente a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas a nivel del SNC.

Por una parte, el metamizol es menos agresivo para el organismo que otros AINE, debido a que este inhibe la síntesis de prostaglandinas a nivel del SNC para el control de la fiebre, por lo cual su efecto antipirético es menos gastrolesivo. Por otra parte, al presentar un mecanismo de acción adicional controla el dolor de forma adecuada, con un menor grado de inhibición de la síntesis de prostaglandinas (Arcila et al., 2004, pp. 99-101).

Se han reportado casos de agranulocitosis y otros problemas sanguíneos asociados al uso de metamizol, por lo que este medicamento fue prohibido por la FDA, de Estados Unidos, a finales de 1970. Empero, sigue siendo un fármaco muy utilizado en América Latina (Moorman, 2017, p. 916).

La CCSS cuenta con metamizol en solución inyectable de 2.5 g/5ml y 2g/5 ml. Se utiliza exclusivamente en el servicio de cirugía general con la prescripción del anestesiólogo. También lo pueden utilizar los especialistas en cirugía general, gineco-obstetricia, medicina paliativa y la Clínica del Dolor; según el protocolo institucional vigente (CCSS, 2014, p. 157). El metamizol no es un medicamento de venta libre en Costa Rica. En las bases de datos del MINSA de Costa Rica se encuentra registrado en diversas presentaciones que pueden ser adquiridas en farmacias de todo el país, como tabletas de 500 mg. Supositorios de 300 mg, jarabe de 250 mg/5 mL y solución inyectable de 500 mg/mL (Ministerio de Salud, 2017, p. 1).

Fenilbutazona

Este medicamento tiene buena acción antiinflamatoria, analgésica y antipirética; además, es uricosúrico. Sin embargo, presenta una elevada toxicidad por lo que su uso se ha desplazado al de otros AINE más seguros. Para la utilización de este fármaco se debe valorar la relación beneficio – riesgo. Su principal efecto adverso es la anemia aplásica y es más grave conforme se eleva la dosis del medicamento y aumenta la edad del paciente. Los fármacos derivados de las pirazolonas pueden producir agranulocitosis y anemia aplásica; estas reacciones adversas son de baja incidencia y las poblaciones que presentan más riesgo de padecerlas son las personas de edad avanzada (Leza et al., 2008, p. 524).

Derivados del ácido propiónico

Ibuprofeno

El ibuprofeno fue sintetizado en 1961 por John Stuart Nicholson y Steward Sanders Adams, y fue patentado en 1964 con el nombre comercial de Bufren R, como fármaco de prescripción médica. Desde la década de los ochenta, empezó a ser comercializado como fármaco de venta libre.

El ibuprofeno cuenta con muchos estudios que han demostrado que cuenta con un perfil de seguridad superior a otros AINE y una gran eficacia analgésica. Este fármaco tiene efecto

analgésico, antiinflamatorio, antipirético, y es muy utilizado en dismenorrea y osteoartritis. Es muy aplicado en dolores postoperatorios, cefaleas, dolor traumático, lumbalgias, cervicalgias, dolores dentales y orofaciales (Blanco, 2010, pp. 1, 6 y 20).

Su absorción por vía oral es rápida y su volumen de distribución es de 6.35 L. Se une en un porcentaje mayor a 99% a proteínas plasmáticas, presenta metabolismo hepático por oxidación y excreción por vía urinaria. El ibuprofeno no presenta circulación enterohepática como otros AINE, por lo que sus efectos gastrointestinales se limitan a la mucosa gástrica, sin afectar la mucosa intestinal. Se emplea en adultos y en niños mayores de seis meses. La dosis habitual utilizada en adultos es de 400-800 mg cada 6 a 8 horas, hasta un máximo de 2400 a 3200 mg al día (American Pharmacists Association, 2016, pp. 905-907).

El uso de ibuprofeno en niños mayores de 6 meses, ha demostrado gran seguridad y eficacia; puede ser utilizado en dosis desde los 20 a 40 mg/kg/día, cada 6-8 horas. Tal medicamento tiene su principal utilidad clínica en el tratamiento del dolor agudo, ya que es un excelente analgésico. Gracias a su rápida absorción, la dosis analgésica del ibuprofeno es muy bien tolerada a nivel gástrico; sin embargo, cuando es utilizado en dosis más altas como antiinflamatorio, presenta más efectos adversos que otros AINE (Blanco, 2010, p. 1).

El MINSA tiene registrado el ibuprofeno en diversas presentaciones, entre las cuales se encuentran, Tabletas de 400 mg y 600 mg. Suspensión oral de 100 mg/5 ml, y cápsulas líquidas de 400 mg y 600 mg (Ministerio de Salud, 2017, p. 1).

En Costa Rica el ibuprofeno se puede adquirir como medicamento de venta libre para el alivio del dolor en general, como tabletas y cápsulas de 200 mg, y como crema a 10%. (Diario Oficial La Gaceta, 2016). La CCSS cuenta con varias presentaciones de ibuprofeno; entre ellas, en suspensión oral de 100 mg/5ml, tabletas recubiertas de 400 mg y en solución estéril inyectable de 10 mg/ml (CCSS, 2014, pp. 108-109).

Naproxeno

El naproxeno es un AINE de uso general ampliamente utilizado, que se emplea en el tratamiento del dolor leve a moderado. Es un fármaco bien tolerado con efecto analgésico, antipirético y antiinflamatorio. Generalmente; se utiliza para el tratamiento de artritis reumatoidea, osteoartritis, ataques agudos de gota, dismenorrea, migraña y artritis idiopática

juvenil. Este fármaco está contraindicado en pacientes que presentan úlcera gastroduodenal, embarazadas, mujeres lactantes, pacientes con insuficiencia renal y en los que han presentado alergia a los antiinflamatorios ácidos (Villoria, 2007, p. 171).

Este medicamento se absorbe rápidamente por vía oral, llegando a 100%. Su volumen de distribución es de 0.16 L/kg, y se une en 99% a proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina; además, presenta un metabolismo hepático y una excreción de 95% por vía urinaria y menos de 3% por las heces (American Pharmacists Association, 2016, pp. 1257-1258).

El naproxeno se encuentra registrado por el MINSA en las presentaciones de tabletas de 220, 250, 500 y 550 mg, y como gel a 10%. (Ministerio de Salud, 2017, p. 1). En Costa Rica, el naproxeno se adquiere como medicamento de venta libre en la presentación de 220 mg (tabletas o cápsulas orales). En el etiquetado del fármaco se debe indicar como advertencia que no debe ser utilizado en niños menores de 12 años ni en mujeres embarazadas (*Diario Oficial La Gaceta*, 2016).

Ketoprofeno

El medicamento se utiliza para el tratamiento de osteoartritis, dismenorrea y artritis reumatoide. Cumple una mejor acción inhibitoria sobre la COX-1 que sobre la COX-2. El ketoprofeno presenta una alta absorción por vía oral, aunque también puede ser administrado por vía tópica. Tiene un volumen de distribución de 0.15 L/kg; se une en 99% a proteínas plasmáticas y posee un amplio metabolismo hepático. La dosis analgésica del ketoprofeno es de 25-50 mg cada 6-8 horas, mientras que la dosis antiinflamatoria es de 50-75 mg de tres a cuatro veces al día (Leza et al., 2008, pp. 520-524).

El MINSA tiene registrado en Costa Rica el naproxeno en presentaciones de tableta bicapa de 150 mg, cápsulas de 50 mg, gel de 25 mg/g y solución inyectable de 100 mg/2 ml. (Ministerio de Salud, 2017, p. 1). Este medicamento solo se comercializa en Costa Rica como de venta libre en su presentación de gel para el alivio tópico del dolor muscular (*Diario Oficial La Gaceta*, 2016).

Flurbiprofeno

El flurbiprofeno es utilizado para el tratamiento de artritis reumatoidea, osteoartritis y para dolores dentales. No se recomienda en pacientes con daño renal avanzado y se debe ajustar

la dosis en pacientes con enfermedades hepáticas, ya que este medicamento presenta un amplio metabolismo hepático (American Pharmacists Association, 2016, p. 791).

El mecanismo de acción de este derivado del ácido propiónico posiblemente es más complejo que el de los otros AINE, puesto que posee dos enantiómeros: el (S) (-) y el R (+). El primero inhibe de forma no selectiva a la COX; en estudios realizados en tejidos de ratas; se ha demostrado que también afecta la síntesis del factor de necrosis tumoral y el óxido nítrico. Ambos enantiómeros presentan circulación enterohepática, pero se degradan de manera diferente cuando son metabolizados por el hígado. Los efectos adversos del flurbiprofeno son similares a los otros AINE; se ha vinculado en raras ocasiones con rigidez de la rueda dentada, ataxia, temblor y mioclonias (Katzung et al., 2010, p. 627).

El flurbiprofeno se encuentra registrado en Costa Rica como grageas de 100 mg y se puede adquirir en cualquier farmacia del país (Ministerio de Salud, 2017, p. 1).

Derivados del ácido acético

Indometacina

La indometacina fue introducida en el mercado en 1963. Es un fármaco muy eficaz; un potente inhibidor de la COX; presenta efectos similares a los salicilatos. Sin embargo, la gran frecuencia de efectos adversos hace que su uso sea limitado. Su principal uso es como antiinflamatorio, no como analgésico ni como antipirético, con excepción de fiebres fuertes como las que se presentan en la enfermedad de Hodgkin. Se ha documentado que hasta la mitad de los pacientes tratados con indometacina presentan reacciones adversas y que hasta 20% de ellos deben abandonar el tratamiento.

Entre los efectos adversos más comunes que se presentan están los efectos neurológicos que se manifiestan como cefalea frontal, vértigo, mareos y confusión. También se pueden presentar efectos gastrointestinales como hemorragias, y reacciones hematopoyéticas como la agranulocitosis y anemia aplásica (Leza et al., 2008, p. 525).

Este fármaco tiene algunas diferencias con los otros AINE en cuanto a sus indicaciones y toxicidad. Entre las indicaciones clínicas de este fármaco se destacan: el alivio sintomático de la osteoartritis y la artritis reumatoide, el tratamiento de la espondilitis anquilosante y el síndrome de Reiter. Se puede utilizar para controlar la fiebre y, además, una aplicación muy importante es

que puede retrasar las contracciones uterinas cuando hay riesgo de parto pretérmino, ya que acelera el cierre del conducto arterioso permeable (Chéry, 2013, p. 199).

La indometacina presenta buena absorción por vía oral. Su volumen de distribución es de 0.36 L/kg uniéndose a proteínas plasmáticas en 99%. Presenta metabolismo hepático por O-desmetilación, conjugación con ácido glucorónico y N-desalquilación, produciendo metabolitos inactivos. Sufre recirculación enterohepática, La excreción de este fármaco es de 60% por vía urinaria como conjugado de glucorónido y 33% por vía fecal. (American Pharmacists Association, 2016, pp. 939-940).

La indometacina está registrada en Costa Rica en las presentaciones de cápsulas de 25 mg. Supositorios de 100 mg, y como solución inyectable de 1 mg/mL, (Ministerio de Salud, 2017, p. 1). La CCSS lo prescribe en solución inyectable de 1 mg/mL, como cápsulas de 25 mg para y como supositorios de 100 mg (CCSS, 2014, pp. 109-251).

Sulindaco

El sulindaco es un derivado pirrolacético que se relaciona estructuralmente con la indometacina. Pero su potencia es menor a la mitad de esta última, por lo que se administra como profármaco. Es metabolizado a sulfona y luego reducido a sulfuro para obtener la forma activa, que posee una potencia 500 veces superior a la del sulindaco. Las tres formas se detectan en el plasma y presentan una vida media de 7 horas para el sulindaco y 18 horas para el sulfuro.

El sulindaco posee una biodisponibilidad de 90 %. Se une a proteínas plasmáticas en 94% y posee un volumen de distribución de 2 L/Kg; además. Sufre circulación enterohepática. La dosis habitual es de 150-200 mg cada 12 horas. Estudios refieren que los efectos adversos gastrointestinales son menos frecuentes que con la indometacina, ya que la mucosa gástrica no se expone directamente al fármaco activo. Se han presentado casos de toxicidad a nivel neurológico y reacciones de hipersensibilidad (Leza et al., 2008, p. 526).

Este medicamento se utiliza para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, incluso osteoartritis, artritis reumatoidea, artritis gotosa aguda, espondilitis anquilosante y tendinitis. No existe una dosis pediátrica establecida, por lo que su uso no se recomienda en niños; tampoco es se utiliza en pacientes con enfermedades renales avanzadas y se debe realizar ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (American Pharmacists Association, 2016, p. 1717).

El sulindaco puede suprimir la poliposis intestinal familiar e inhibir la aparición de cánceres como los de mama, colon y próstata en seres humanos. Estudios realizados en ratas han mostrado que puede inhibir la aparición de cáncer gastrointestinal; en estos animales, este efecto podría ser secundario a la sulfona que se forma durante la metabolización (Katzung et al., 2010, p. 629).

El MINSA ha registrado este medicamento únicamente en la presentación de tabletas de 200 mg, (Ministerio de Salud, 2017, p. 1); asimismo, la CCSS dispone de este medicamento en la misma presentación (CCSS, 2014, p. 127).

Diclofenaco

El diclofenaco es un inhibidor relativamente no selectivo de la COX porque posee cierta especificidad por la COX-2. Actualmente, es un AINE sumamente utilizado con una potencia muy similar a los derivados de los ácidos propiónicos. El medicamento cuenta con propiedades uricosúricas y tiene una actividad antiagregante plaquetaria menor que los demás AINE (Leza et al., 2008, pp. 526-527).

El fármaco es bastante utilizado en espondilitis anquilosante, dismenorrea, migraña, osteoartritis y artritis reumatoidea. Se presenta como dos sales: la potásica y la sódica. La primera presenta una absorción más rápida por causa de que se disuelve en el estómago. La sódica se absorbe en el duodeno. Su volumen de distribución es de aproximadamente 1.4 L/kg y se une en 99% a proteínas plasmáticas, en mayor parte a la albúmina; además, tiende a acumularse en el líquido sinovial y sufre metabolismo hepático por medio de CYP2C y sufre glucoronación y sulfatación. Su excreción hay en 65% por vía renal y en 35% por las heces (American Pharmacists Association, 2016, pp. 540-543).

La dosis antiinflamatoria utilizada para artritis y artrosis es de 100-200 mg al día en dos a cuatro tomas orales. Como analgésico en procesos postoperatorios, dismenorrea, tendinitis, cólicos renales, entre otros se utiliza la dosis de 50 mg cada 8 horas por vía oral o 75 mg por vía intramuscular. Los efectos adversos se presentan hasta en 20% de los pacientes y hasta 2% de ese rubro tiende a abandonar el tratamiento. Los efectos adversos gastrointestinales son los que se presentan con más frecuencia; igualmente, puede haber una elevación generalmente reversible de

las transaminasas hepáticas en 15% de los pacientes. También se pueden presentar otros efectos adversos comunes de los AINE (Leza et al., 2008, p. 527).

El diclofenaco está registrado por el MINSA en las presentaciones de solución oftálmica al 0.1%, tabletas de liberación prolongada de 75, 100 y 150 mg, tabletas dispersables de 46.5 mg, gel a 1% y a 1.6%. Suspensión en gotas a 1.5%, solución inyectable de 25 mg/ml y 75 mg/3 ml, cápsulas de acción prolongada de 18, 35 y 100 mg, tabletas de 25 y 50 mg, jarabe de 9 mg/5 ml, gotas en suspensión oral a 1.5%, entre otras (Ministerio de Salud, 2017, p. 1).

En Costa Rica, el diclofenaco solo se comercializa como de venta libre en presentaciones de gel y aerosol a 1% para el alivio tópico del dolor muscular (*Diario Oficial La Gaceta*, 2016); asimismo, la CCSS cuenta con la presentación de solución inyectable de diclofenaco sódico de 75 mg/3 ml (CCSS, 2014, p. 94).

Derivados del ácido enólico

Piroxicam

El piroxicam administrado en altas concentraciones inhibe la migración de los leucocitos polimorfonucleares, disminuye la producción de radicales libres de oxígeno y deprime la función linfocítica. Al poseer un tiempo de vida media prolongado de aproximadamente 57 horas se puede administrar una vez al día en dosis de 20 mg. Cuando se utilizan dosis superiores se pueden presentar más efectos adversos como más incidencia de úlcera peptídica y de sangrados gastrointestinales. Existen estudios en los que se ha presentado una incidencia de efectos adversos hasta 9.5 veces más con el uso de piroxicam que con otros AINE (Katzung et al., 2010, pp. 625-628).

Este fármaco se utiliza para el tratamiento de la osteoartritis y de la artritis reumatoidea; es un potente antiinflamatorio, analgésico, antipirético y antiagregante plaquetario. El piroxicam es bien absorbido por vía oral, presenta un volumen de distribución de 0.15 L/kg y una unión a proteínas plasmáticas de 99%. Sufre metabolismo hepático por hidroxilación mediada por el citocromo CYP2C; además; se acumula en líquido sinovial donde pueden alcanzar concentraciones similares a las plasmáticas (Leza et al., 2008, pp. 527-528).

El piroxicam se encuentra registrado en el MINSA en presentaciones de cápsulas de 20 mg, tabletas de disolución oral instantánea de 20 mg, solución inyectable de 20 mg/ml, y gel a 0.5% (Ministerio de Salud, 2017, p. 1).

Inhibidores selectivos de la COX-2

Oxicams

Meloxicam

El meloxicam es un AINE estrechamente relacionado con el piroxicam, que tiene acción selectiva sobre la COX-2. Su selectividad es menor a la del celecoxib; tiene menos efectos adversos gastrointestinales y complicaciones clínicas que el piroxicam, el diclofenaco y el naproxeno. El meloxicam también inhibe la síntesis de tromboxano A₂. Sin embargo, incluso en dosis elevadas este bloqueo no alcanza cifras que tengan acción antiplaquetaria *in vivo*. El tiempo de vida media de este fármaco es de 20 horas y se utiliza como antiinflamatorio en dosis de 7.5-15 mg al día (Katzung et al., 2010, pp. 624-626).

Este medicamento pertenece al subgrupo de los derivados de ácidos enólico, pero posee una mayor selectividad por la COX-2. Es un eficaz antiinflamatorio y se utiliza para el tratamiento de la osteoartritis y artritis reumatoidea. El meloxicam tiene una biodisponibilidad del 89%; se une en más de 99% a proteínas plasmáticas y posee un escaso metabolismo hepático (Leza et al., 2008, pp. 526-528).

El meloxicam se encuentra registrado en el MINSA de Costa Rica en presentaciones de cápsulas de 15 mg, tabletas dispersables de 15 mg, tabletas 7.5 y 30 mg, y en solución inyectable de 15 mg/1.5 ml. También se puede encontrar combinado con glucosamina en cápsulas de 7.5 mg/750 mg (Ministerio de Salud, 2017, p. 1).

Nimesulida

La nimesulida pertenece al subgrupo de las sulfoanilidas. Posee mucha selectividad por la COX-2. Es un potente antiinflamatorio útil en enfermedades reumáticas, que no presenta los efectos adversos clásicos de los AINE ya que no inhibe la COX-1. Tiene una buena absorción por vía oral y un volumen de distribución de 0.3L/kg con una unión a proteínas plasmáticas de 99%. Además, este fármaco presenta un escaso metabolismo hepático. La nimesulida se utiliza en dosis de 100 mg cada 12 horas por vía oral o por vía rectal duplicando la dosis. Debido a sus efectos

adversos hepáticos, este medicamento ha sido retirado en algunos países (Leza et al., 2008, pp. 526-528).

Indolacéticos

Etodolaco

Este medicamento pertenece al subgrupo de los derivados del ácido acético. Posee mayor selectividad para inhibir la isoenzima COX-2. Su actividad analgésica y antiinflamatoria es similar a la del meloxicam y la nimesulida. El etodolaco se utiliza eficazmente en el tratamiento del dolor agudo, la osteoartritis y la artritis reumatoidea; además, se le atribuyen propiedades uricosúricas; se puede administrar a niños mayores de seis años y en adultos. Se utiliza en dosis de 200 a 400 mg al día, en varias tomas o en dosis única si se utiliza la presentación de liberación sostenida. Generalmente, los efectos adversos producidos por el etodolaco son menores que con otros AINE.

La biodisponibilidad de este fármaco es de 73%, al unirse a proteínas plasmáticas en un 99%. Su tiempo de vida media es de aproximadamente 6 horas y tiene un volumen de distribución de 0.4 L/Kg (Leza et al., 2008, pp. 526-528).

Coxibs

Celecoxib

El celecoxib fue introducido en el mercado en 1998; se utiliza para tratar enfermedades como la espondilitis anquilosante, la artritis idiopática juvenil, osteoartritis, dismenorrea y artritis reumatoidea. Su absorción es prolongada debido a su baja solubilidad; el volumen de distribución en niños y adolescentes de 7 a 16 años es de 8.3 ± 5.8 L/kg, y en adultos de 400 L/kg. Su unión a proteínas plasmáticas es de un 97%, principalmente a la albúmina. El metabolismo hay por vía hepática por el citocromo CYP2C9, formando metabolitos inactivos; su excreción hay en 57% por las heces y 27% por vía urinaria. La dosis que se utiliza como analgésica y antiinflamatoria es de 100 a 200 mg cada 12 a 24 horas.

El celecoxib se encuentra registrado en el MINSA en presentaciones de cápsulas de 100, 200 y 400 mg (Ministerio de Salud, 2017, p. 1).

Como se mencionó, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos poseen estructuras químicas heterogéneas, pero comparten determinadas acciones terapéuticas y efectos adversos, Bruton (2011) y Leza et al. (2008) destacan los siguientes:

Efectos farmacológicos más comunes de los antiinflamatorios no esteroideos

Efecto antipirético

La fiebre, o pirexia, describe un aumento de la temperatura corporal causado por la acción de citocinas en el punto de ajuste del centro termorregulador hipotalámico (Porth 2011, p. 67). El proceso febril se divide en dos fases. Inicialmente, hay una respuesta termorreguladora a los pirógenos, la cual es mediada por la liberación de caramida en las neuronas de la región preóptica en el hipotálamo anterior. Luego hay una respuesta tardía, mediada por la activación de la COX-2 y la PGE sintetasa-1 microsómica, en el endotelio de los vasos sanguíneos, para formar la PGE₂. Esta última atraviesa la barrera hematoencefálica uniéndose a receptores neuronales termosensibles, (EP1 y EP2), que desencadenan un aumento en la temperatura corporal por parte del hipotálamo. Los AINE suprimen la respuesta febril al inhibir la síntesis de PGE₂ (Bruton, 2011, pp. 988-962).

Efecto analgésico

El efecto analgésico de los AINE está relacionado con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el lugar donde presenta el dolor. Se utilizan para el tratamiento del dolor agudo y crónico. Sin embargo son conocidos como analgésicos menores en comparación a los opiáceos; se utilizan en dolor con intensidad de leve a moderada. Por ejemplo en dolor dental, menstrual y el relacionado con la inflamación (Leza et al., 2008, p. 516).

Efecto antiinflamatorio

La acción antiinflamatoria de los AINE también es atribuida a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas- Empero, Leza (2008) menciona que la inhibición de la COX no explica por completo tal efecto. Los AINE tienen especial uso en el tratamiento sintomático de enfermedades musculo esqueléticas, como artritis reumatoide, espondilitis y artrosis (Leza et al., 2008, p. 517).

Efecto anti plaquetario

Algunos AINE inhibidores de la COX-1 tienen acción antiagregante plaquetaria, al bloquear la formación de tromboxano A₂ (TXA₂) en las plaquetas. Lo hacen gracias a su acción

sobre la COX-1 plaquetarias, las cuales convierten el AA en TXA₂. El fármaco que principalmente provoca este efecto es el ácido acetil salicílico (Leza et al., 2008, p.517).

Reacciones adversas más comunes

Gastrointestinales

El consumo de AINE puede producir la aparición de efectos adversos desde leves hasta graves, entre los que se mencionan: inflamación, dispepsia, epigastralgia, erosiones mínimas, gastritis, úlcera sangrante, perforación gástrica e intestinal. El riesgo de sufrir reacciones gastrointestinales se presenta más en personas de edad avanzada (Leza et al., 2008, p.517).

Cardiovasculares

Los AINE pueden incrementar el riesgo de sufrir accidentes trombóticos vasculares, infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca e hipertensión arterial. El riesgo puede aumentar en tratamientos prolongados y en pacientes que presenten factores de riesgo y enfermedades cardiovasculares (Leza et al., 2008, p. 518).

Efectos sobre la función renal

Los AINE reducen las prostaglandinas vasodilatadoras a nivel renal, lo cual causa una disminución sobre el flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtración glomerular; asimismo, aumentan la retención de agua y sodio. Las isoenzimas COX-1 y COX-2 producen tales efectos. Se trata de problemas que afectan más a las personas con factores de riesgo, que presentan enfermedades en las que la función renal este disminuida o que toman tratamientos antihipertensivos. Entre los efectos que se pueden presentar se encuentran: nefropatía por AINE, nefritis intersticial aguda, necrosis papilar y nefritis intersticial crónica, entre otros (Leza et al., 2008, pp. 518-519).

Hipersensibilidad

“Los antiinflamatorios no esteroideos son la segunda causa de reacciones a medicamentos después de los beta-lactámicos.” (Cardona, Escobar, Morales, Ramírez y Reina, 2009, p. 1). Entre las reacciones alérgicas más comunes se encuentran: rinitis vasomotora con rinorrea, rubor, edema angioneurótico, urticaria local o generalizada, asma, edema laríngeo y *shock*. Cuando una persona es alérgica a un AINE, puede presentar alergias a los otros grupos, aunque sean de estructuras químicos distintos (Leza et al., 2008, p. 519).

Datos sociodemográficos

Maldonado (2005), citando a Maccio (1985), define la sociodemografía como la ciencia que lleva a cabo el estudio de las poblaciones humanas, desde un punto de vista cuantitativo, analizando su dimensión, estructura, evolución y sus características generales. Para el desarrollo del presente trabajo se tomarán en cuenta las variables sociodemográficas de grupo etario, género y provincia.

Grupo etario

Un grupo etario corresponde a un conjunto de personas que tienen la misma edad. (Real Academia Española, 2017, p. 1). Uno de los elementos más importantes cuando se analizan datos sociodemográficos es la información de la población clasificada por edades, ya que brinda datos que reflejan aspectos relevantes de la historia de las poblaciones y su situación actual. Según Maldonado (2005), en el estudio de variables cruzadas es primordial analizar la edad de esas personas pues casi todos los aspectos relacionados con la población se comportan de distinta forma de acuerdo con la edad (p. 24).

Para el presente trabajo, se realizará la división de los grupos etarios; según lo establecido por la ley n. ° 7739 de Costa Rica, publicada en *Diario Oficial La Gaceta* el 6 de febrero de 1998, en el que se considera:

- Niños: 0-12 años
- Adolescentes: 13-18 años
- Adultos: mayores de 18 años

CAPITULO III: MARCO METODOLÓGICO

En el tercer capítulo; sección definida como marco metodológico, se describen los distintos procesos por medio de los cuales se desarrollará la investigación.

Enfoque

El presente estudio será de tipo cuantitativo, ya que “utiliza la recolección de datos para probar hipótesis con base en la medición numérica y el análisis estadístico, con el fin de establecer pautas de comportamiento y probar teorías” (Baptista, Fernández y Hernández, 2014, p. 4). Se pretende analizar cuáles fármacos analgésicos y AINE presentaron más casos de intoxicación durante el periodo 2006-2016 y cuáles fueron las principales causas. Para ello, se llevará a cabo una serie de procesos en forma secuencial, a fin de llegar a la obtención de resultados que permitan dar solución a la hipótesis planteada.

Diseño

La investigación presenta un diseño transversal descriptivo puesto que:

Los diseños transeccionales descriptivos tienen como objetivo indagar la incidencia de las modalidades o niveles de una o más variables en una población. El procedimiento consiste en ubicar en una o diversas variables a un grupo de personas u otros seres vivos, objetos, situaciones, contextos, fenómenos, comunidades, etc., y proporcionar su descripción (Hernández et al. 2014, p. 155).

Para el desarrollo de esta investigación, se manipularan variables sociodemográficas con el fin de responder el planteamiento del problema mediante la comprobación de las hipótesis planteadas.

Objetos de estudio

El presente estudio utilizará todos los registros del CNCI de Costa Rica, desde el 2006 hasta el 2016, correspondientes a casos de consultas toxicológicas por medicamentos. Estos datos incluyen:

- Provincia

- Grupo etario
- Sexo
- Causa de la intoxicación
- Fármaco asociado a la intoxicación

Adicionalmente, para el procesamiento de los datos y el análisis estadístico se usará:

- Microsoft Excel 2010
- Prueba chi cuadrado de Pearson

Criterios de inclusión y exclusión

Tabla 1. Definición de las variables de la investigación.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Medicamentos analgésicos y AINE. Intoxicaciones abarcadas durante el periodo 2006-2016.	Medicamentos que no sean analgésicos o AINE. Intoxicaciones fuera del periodo 2006-2016.

Variables

Tabla 2. Definición de las variables de la investigación.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional e instrumental
Intoxicaciones	Una intoxicación es la respuesta del organismo a la ingesta de sustancias tóxicas, que producen alteraciones de las funciones vitales en las que puede estar comprometida la vida.	Se van a recolectar los datos de intoxicaciones producidas en Costa Rica durante el periodo 2006-2016; esta información será proporcionada por el CNCI.

Analgésicos no opioides	Fármacos con propiedades analgésicas, pero que no tienen afinidad por receptores opioides.	Se analizará el comportamiento de intoxicaciones provocadas por fármacos analgésicos no opioides desde el 2006 hasta el 2016, mediante el empleo del programa Microsoft Excel 2010 para la elaboración de tablas y gráficos y la prueba chi cuadrado.
AINE	Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos son un grupo de fármacos que comparten sus acciones terapéuticas; pueden suprimir los signos y síntomas de la inflamación; también tienen acción analgésica y antipirética.	Se analizará el comportamiento de intoxicaciones provocadas por AINE desde el 2006 hasta el 2016, mediante el empleo del programa Microsoft Excel 2010 para la elaboración de tablas y gráficos.
Analgésicos opioides	Los analgésicos son un grupo de fármacos que actúan en las vías de conducción del dolor del SNC, produciendo analgesia, aliviando o haciendo desaparecer el dolor.	Se analizará el comportamiento de intoxicaciones provocadas por fármacos analgésicos opioides desde el 2006 hasta el 2016, mediante el empleo del programa Microsoft Excel 2010 para la elaboración de tablas y gráficos y la prueba chi cuadrado.
Grupo etario	Conjunto de personas que tienen la misma edad.	Se correlacionará el grupo etario y la causa de la intoxicación con analgésicos durante el periodo 2006 al 2016, mediante el uso de la prueba estadística de chi cuadrado; para ello, los grupos etarios se van a clasificar de la siguiente manera: Niños: 0-12 años Adolescentes: 13-18 años Adultos: >18 años.
Datos sociodemográficos	La demografía es la ciencia que	Se establecerá la distribución de

	se encarga de llevar a cabo el estudio de las poblaciones humanas, esto lo hace principalmente desde un punto de vista cuantitativo, y analiza su dimensión, estructura, evolución y sus características generales.	los casos de intoxicaciones con analgésicos según los datos sociodemográficos de género y provincia, utilizando tablas de Excel, y gráficos.
--	---	--

Instrumentos

Los instrumentos utilizados para el desarrollo de este trabajo; serán bases de datos proporcionadas por el CNCI, las cuales serán tabuladas y graficadas mediante el programa Microsoft Excel 2010 para la obtención de los resultados.

Proceso para la recolección y el análisis de datos

Con el fin de conocer la situación actual a nivel nacional, se dividió el proceso en tres fases que facilitarán el desarrollo ordenado de la presente investigación:

Fase I. Recolección de datos

Solicitud de información

Se solicitara información al CNCI, en la que se incluyan todos los registros de consultas por intoxicaciones medicamentosas durante el periodo del 2006 al 2016. Será por vía telefónica y mediante el uso de correo electrónico.

Fase II. Clasificación y selección de la información

Clasificación

La información se clasificará por año, provincia; sexo, grupo etario, causa de la intoxicación y fármaco asociado a la intoxicación.

Selección

Para la investigación, se seleccionarán aquellos fármacos que pertenezcan a los grupos de los analgésicos y AINE.

Fase III. Tabulación, graficación y análisis estadístico de los datos

Esta última fase del proceso se desarrollará utilizando las hojas de Microsoft Excel 2010, en las que se tabularán los datos de las intoxicaciones producidas por fármacos analgésicos y AINE, con las diversas variables mencionadas en los objetos de estudio. En este mismo programa, se realizará la graficación de los datos. Para correlacionar las variables mencionadas en los objetivos de este trabajo; se aplicará la prueba estadística de chi-cuadrado, la cual se explica a continuación:

Planteamientos de la hipótesis

Para realizar la prueba de la hipótesis planteada y determinar si hay correlación entre las variables planteadas, se realizará la prueba chi-cuadrado de Pearson. Spiegel y Sterhen (2009), mencionan que esta es una medida estadística de la discrepancia entre las frecuencias observadas y las frecuencias esperadas en la investigación (p. 296).

Para el presente trabajo se plantearan dos hipótesis para las variables en cuestión. La hipótesis nula (H_0), que asegura que los parámetros analizados son independientes uno del otro; y la hipótesis alternativa (H_1) que asegura que si son dependientes, como se presenta a continuación:

Hipótesis 1

- H_0 = La causa de la intoxicación es independiente del grupo etario.
- H_1 = La causa de la intoxicación es dependiente del grupo etario.

Hipótesis 2

- H_0 = La causa de intoxicación es independiente del grupo terapéutico.
- H_1 = La causa de intoxicación es dependiente del grupo terapéutico.

Hipótesis 3

- H_0 = El grupo terapéutico utilizado es independiente del grupo etario.
- H_1 = El grupo terapéutico utilizado es dependiente del grupo etario.

Hipótesis 4

- H_0 = El grupo terapéutico utilizado es independiente del género del paciente.

- H_1 = El grupo terapéutico utilizado es dependiente del género del paciente.

La fórmula para realizar el cálculo corresponde a:

$$X^2 = \sum_j \frac{(o_j - e_j)^2}{e_j}$$

Dónde:

- o_j : representan la frecuencia observada.
- e_j : representa la frecuencia esperada.

Si $X^2 = 0$, las frecuencias observadas y las frecuencias teóricas coinciden exactamente; en tanto que $X^2 > 0$, la coincidencia no es exacta. Cuanto mayor sea el valor de X^2 , mayor será la discrepancia entre frecuencias observadas y frecuencias esperadas (Spiegel et al. 2009, pp. 294-296).

Pruebas de significancia

Se calcularan las frecuencias esperadas sobre la base de la hipótesis nula, usando la siguiente fórmula:

$$X^2 = \sum \frac{o_j^2}{e_j} - N$$

donde:

- o_j : representan la frecuencia observada.
- e_j : representa la frecuencia esperada.

N: frecuencia total.

Para este estudio, se trabajará con nivel de significancia de 0.05%, que representa 95% de seguridad (Spiegel et al. 2009, pp. 294-295).

CAPITULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

Población tomada en cuenta para el desarrollo del trabajo

Para el desarrollo de este trabajo de investigación se contó con el apoyo del CNCI de Costa Rica, ubicado en el Hospital Nacional de Niños, de la CCSS, el cual suministró las bases de datos con el registro completo de consultas realizadas a causa de intoxicaciones medicamentosas desde el 2006 hasta el 2016. Se llevó a cabo la selección de la información correspondiente a intoxicaciones con fármacos analgésicos y AINE.

Situación de las intoxicaciones con fármacos analgésicos y AINE en Costa Rica durante el periodo 2006-2016

Como lo mencionan Abuznadah et al. (2014), las intoxicaciones medicamentosas representan un importante problema de salud en todo el mundo (p.1). Costa Rica no es la excepción a ello, ya que en el país se presentan en promedio alrededor de 4851 intoxicaciones medicamentosas al año. Se registró durante el periodo del 2006 al 2016 un total de 53366 casos (ver tabla 4). Diversos factores propician que se presenten intoxicaciones con medicamentos. Por ejemplo, Melgar (2013) menciona que la amplia gama de fármacos que existen, combinado con la facilidad con la que se pueden adquirir, forman parte de estos.

Como se puede notar, las intoxicaciones causadas por fármacos analgésicos y AINE representaron aproximadamente 20.9% del total de intoxicaciones medicamentosas cada año, con 11160 casos reportados durante el periodo de estudio.

Tabla 4. Relación entre el número de casos de intoxicación por analgésicos y AINE con el número de casos de intoxicación por medicamentos; según año

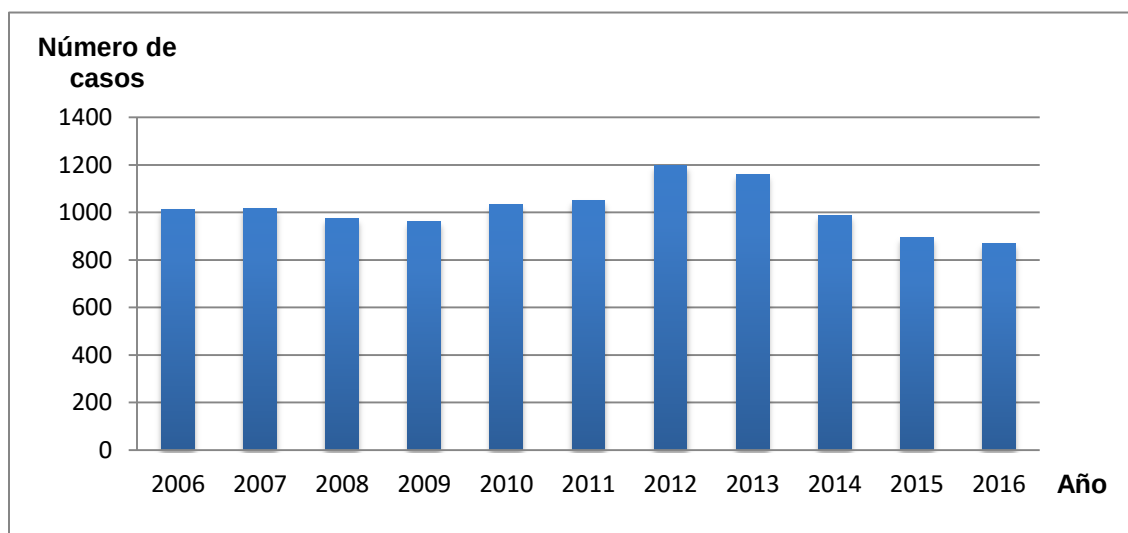
Año	Casos por analgésicos y AINE	Porcentaje	Total de casos por medicamentos
2006	1015	19,6	5179
2007	1018	21,5	4728
2008	974	20,7	4706
2009	962	19,1	5024
2010	1032	20,5	5044
2011	1051	21,5	4891
2012	1199	22,2	5401
2013	1159	22,0	5260
2014	988	21,1	4675
2015	894	20,9	4287
2016	868	20,8	4171
Total	11160	20,9	53366

Nota: Base de datos de consultas realizadas al Centro Nacional de Control de Intoxicaciones (2006-2016).

Tendencia de las intoxicaciones con fármacos analgésicos y AINE, durante el periodo 2006-2016

Según se observa en la figura 1, a partir del 2009 los casos de intoxicaciones por fármacos analgésicos y AINE comienzan a aumentar hasta el 2012, cuando se presentó la mayor cantidad de intoxicaciones: un total de 1199. Después, hay una tendencia decreciente hasta el 2016, cuando se presentaron 868 casos.

Figura 1. Distribución de los casos de intoxicación por analgésicos y AINE; según año



Nota: Base de datos de consultas realizadas al Centro Nacional de Control de Intoxicaciones (2006-2016).

Fármacos analgésicos y AINE involucrados en las intoxicaciones durante el periodo 2006-2016

En la Figura 2, se muestran los fármacos analgésicos y AINE que causaron intoxicaciones durante el periodo de estudio. Se contabilizaron 36 medicamentos, de los cuales tan solo siete ocasionaron 10175 intoxicaciones, lo que representa 91.2% del total de casos registrados en el país para tales grupos farmacológicos. En la tabla 5 se observa que el acetaminofén encabezó la lista, con 4647 casos, dato que concuerda con los estudios realizados en el país por Arias et al. (2014), y Bravo (2010), en los que se evidencia el gran problema de salud que representa este fármaco en cuanto a intoxicaciones.

Estos resultados se podrían explicar por la facilidad con que este medicamento se puede adquirir en el país, ya que además de estar disponible en farmacias, el acetaminofén se puede comprar en cualquier supermercado. Por lo tanto, las personas muchas veces no reciben orientación sobre la forma correcta de utilizarlo y desconocen las dosis máximas o en qué condiciones se debe limitar su uso.

Además, el acetaminofén es un fármaco muy conveniente debido a su bajo costo, alta eficacia y amplio perfil de seguridad, según Fernández et al., 2010, si se combina con el hecho de que se comercializa como medicamento de venta libre, su utilización es muy común, tanto en la

población adulta como en la pediátrica, lo que aumenta el riesgo de que se presenten intoxicaciones. (p.221)

El segundo fármaco en producir más intoxicaciones durante el periodo de estudio fue el diclofenaco, para el que se contabilizaron 1242 casos. Se puede explicar en razón de los amplios usos de este medicamento para el tratamiento de dolor de diversas etiologías; asimismo, el hecho de que presenta una rápida absorción, hace que si se consumen dosis superiores a las seguras se puedan presentar intoxicaciones fácilmente (American Pharmacists Association, 2016, pp.540-543).

La cantidad de intoxicaciones producidas por el diclofenaco deja en evidencia la importancia de la atención farmacéutica porque en Costa Rica el diclofenaco solo puede ser adquirido en venta libre, en las presentaciones de gel y aerosol. Así pues, sus otras presentaciones son despachadas en farmacia (*Diario Oficial La Gaceta*, 2016).

El ibuprofeno fue el tercer medicamento que causó más intoxicaciones durante el periodo de estudio, con un total de 1168 casos. Se podría explicar ya que tiene muchas aplicaciones en el tratamiento del dolor; al igual que el acetaminofén, es un medicamento de venta libre (*Diario Oficial La Gaceta*, 2016), por lo que algunas de sus presentaciones pueden ser adquiridas en supermercados de todo el país, sin la previa consulta a un profesional de salud que le indique al paciente la manera correcta de consumir el medicamento.

El cuarto medicamento en producir más intoxicaciones en país fue el tramadol, con el que se presentaron 1017 casos, a pesar de ser de uso restringido. El motivo es que este medicamento es muy utilizado en pacientes que presentan dolor crónico. Según el estudio de Chévez (2009), el tramadol fue el medicamento que más se prescribió en la Clínica del Dolor del Hospital San Juan de Dios, durante su periodo de estudio, el cual además presentó la mayor cantidad de efectos adversos. Las personas que utilizan opioides para el tratamiento del dolor generalmente presentan efectos indeseables importantes; además, por lo general, reciben otras terapias farmacológicas concomitantes, con lo cual se potencia el riesgo de sufrir más reacciones adversas.

El ácido acetil salicílico ocupó el quinto lugar, con un total de 774 intoxicaciones. El hecho de que se encuentre entre los fármacos con más incidencia de intoxicaciones en el país se podría explicar porque es un AINE ampliamente prescrito (Kaur et al., 2010, p. 291); asimismo,

es de venta libre en Costa Rica por lo que es muy fácil de adquirir, a pesar de sus contraindicaciones, especialmente entre la población pediátrica (American Pharmacists Association, 2016, pp. 157-160).

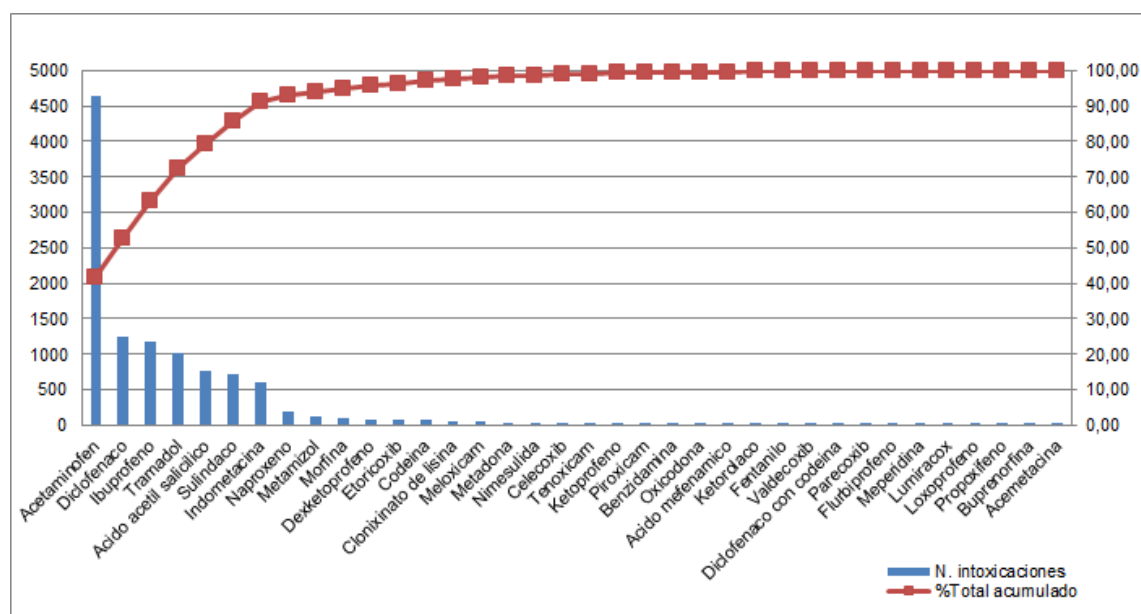
El sexto y sétimo lugar fueron ocupados por el sulindaco y la indometacina, con 731 y 596 casos de intoxicaciones, respectivamente. Según el estudio realizado por Aparicio et al. (2007), ambos fármacos fueron los más prescritos en atención primaria durante el periodo 2000-2005. Sin embargo, sería necesario realizar otros estudios para verificar si dicho comportamiento se mantuvo hasta el 2016, a fin de relacionarlo con la cantidad de intoxicaciones que se presentaron por causa de estos dos fármacos.

Tabla 5. Fármacos analgésicos y AINE asociados a intoxicaciones (2006-2016)

Medicamento	Total de intoxicaciones provocadas del 2006 al 2016	%
Acetaminofén	4647	41,64
Diclofenaco	1242	11,13
Ibuprofeno	1168	10,47
Tramadol	1017	9,11
Ácido acetil salicílico	774	6,94
Sulindaco	731	6,55
Indometacina	596	5,34
Naproxeno	198	1,77
Metamizol	112	1,00
Morfina	106	0,95
Dexketoprofeno	83	0,74
Etoricoxib	81	0,73
Codeína	69	0,62
Clonixinato de lisina	59	0,53
Meloxicam	58	0,52
Metadona	40	0,36
Nimesulida	36	0,32
Celecoxib	28	0,25
Tenoxicam	20	0,18
Ketoprofeno	19	0,17
Piroxicam	18	0,16
Bencidamina	11	0,10
Oxicodona	7	0,06
Ácido mefenámico	6	0,05
Ketorolaco	5	0,04
Fentanilo	5	0,04
Valdecoxib	4	0,04
Diclofenaco con codeína	4	0,04
Parecoxib	3	0,03
Flurbiprofeno	3	0,03
Meperidina	2	0,02
Lumiracox	2	0,02
Loxoprofeno	2	0,02
Propoxifeno	2	0,02
Buprenorfina	1	0,01
Acemetacina	1	0,01
Total	11160	100,00

Nota: Base de datos de consultas realizadas al Centro Nacional de Control de Intoxicaciones (2006-2016).

Figura 2. Distribución de las intoxicaciones por fármacos analgésicos y AINE durante el periodo de estudio

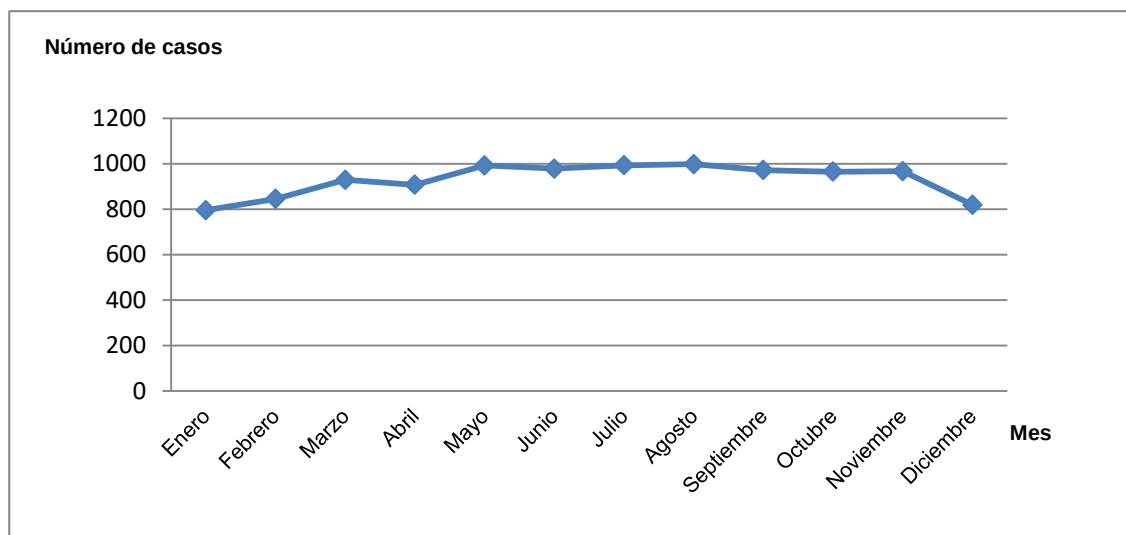


Nota: Base de datos de consultas realizadas al Centro Nacional de Control de Intoxicaciones (2006-2016).

Distribución de las intoxicaciones por analgésicos y AINE; según mes

En la Figura 3, se muestra el comportamiento de las intoxicaciones con fármacos analgésicos y AINE, durante los diferentes meses del año. Se obtiene, en promedio, un aumento de los casos a partir de mayo y que se mantiene hasta noviembre, lo que concuerda con lo publicado por Cabezas (2013): se relaciona con la época de invierno, en que las personas suelen enfermarse con más frecuencia. De forma análoga, a partir de diciembre se observa una baja en el número de casos de intoxicaciones.

Figura 3. Distribución de los casos de intoxicación por analgésicos y AINE; según mes



Nota: Base de datos de consultas realizadas al Centro Nacional de Control de Intoxicaciones (2006-2016).

Tendencia de las intoxicaciones con fármacos analgésicos y AINE; según género

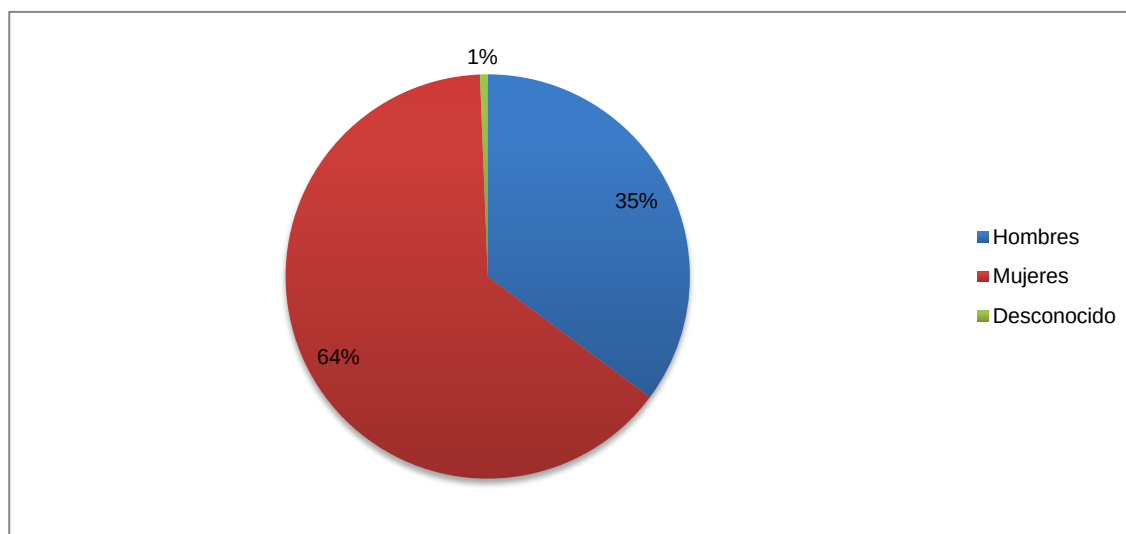
La distribución de casos según sexo y año se presenta en la Tabla 6; se puede observar que las intoxicaciones en la población femenina fueron las más frecuentes; además, la tendencia se mantiene muy constante durante todos los años que abarca el estudio. En la Figura 4, se muestra que las intoxicaciones en mujeres representan 64,4% del total. Las intoxicaciones en hombres fueron de 35,0% y en 0,5% de casos no se reportó el sexo.

Estos resultados concuerdan con el de otros estudios realizados en Costa Rica. Arias et al. (2014), Bravo (2010), Chévez (2009) y Quirós (2008) concuerdan que la mayor cantidad de intoxicaciones medicamentosas se presentan en mujeres. Según Dolly (2013), parte de esta tendencia se puede explicar porque las mujeres suelen cuidarse más que los hombres en cuanto a salud y muchas veces al consumir un medicamento y no obtener el efecto farmacológico en el tiempo esperado, aumentan la dosificación, generando algunos casos de intoxicaciones (p. 41).

Tabla 6. Distribución de las intoxicaciones con analgésicos y AINE; según sexo y año

Sexo	Hombres	%	Mujeres	%	Desconocido	%	Total
Año							
2006	309	32,4	639	67,1	5	0,5	953
2007	334	35,2	613	64,5	3	0,3	950
2008	310	35,0	567	64,0	9	1,0	886
2009	292	33,3	578	65,8	8	0,9	878
2010	328	34,3	626	65,4	3	0,3	957
2011	323	33,6	634	66,0	3	0,3	960
2012	378	34,6	708	64,8	7	0,6	1093
2013	408	38,6	645	61,0	4	0,4	1057
2014	309	35,1	565	64,2	6	0,7	880
2015	278	34,4	526	65,2	3	0,4	807
2016	291	38,6	459	60,9	4	0,5	754
Total	3560	35,0	6560	64,4	55	0,5	10175

Nota: Base de datos de consultas realizadas al Centro Nacional de Control de Intoxicaciones (2006-2016).

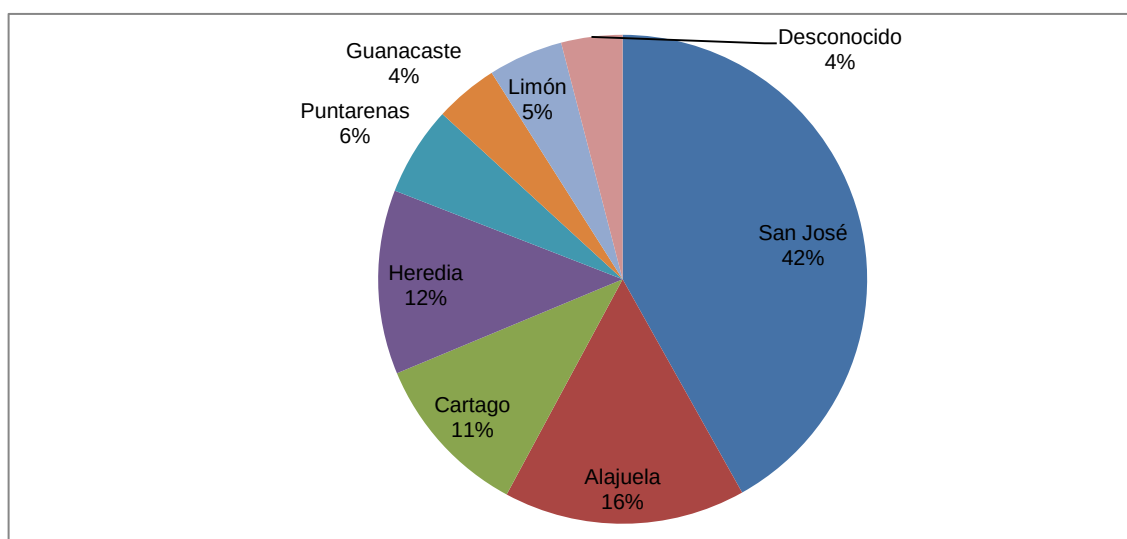
Figura 4. Distribución de las intoxicaciones con analgésicos y AINE según género

Nota: Base de datos de consultas realizadas al Centro Nacional de Control de Intoxicaciones (2006-2016).

Intoxicaciones presentadas con fármacos analgésicos y AINE; según provincia

En la Figura 5, se muestra la distribución de casos de intoxicaciones con fármacos analgésicos y AINE en las siete provincias de nuestro país. Como se puede observar, la mayoría de estas situaciones se presentó en la Gran Área Metropolitana (GAM), correspondiente a las provincias de San José, Alajuela, Heredia y Cartago, respectivamente. Según el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC, 2017), se trata de las provincias con más población del país, mientras que Puntarenas, Limón y Guanacaste tienen el menor número de habitantes.

Figura 5. Distribución de las intoxicaciones con fármacos analgésicos y AINE en Costa Rica durante el periodo 2006-2016.



Nota: Base de datos de consultas realizadas al Centro Nacional de Control de Intoxicaciones (2006-2016).

Distribución de las intoxicaciones provocadas por analgésicos y AINE; según causa.

Los resultados según la causa de la intoxicación se muestran en la Tabla 7. Es de resaltar que las intoxicaciones accidentales se encuentran como primera causa de intoxicación por analgésicos, así como AINE con 2610 casos; están seguidas de las reacciones adversas medicamentosas por las que hubo 2263 consultas y la tentativa de suicidio con 2030 casos. Estos resultados coinciden con la literatura consultada, por lo que el perfil de las intoxicaciones identificado en esta investigación se asemeja mucho a lo reportado en otros países de América.

Las causas accidentales se presentaron con más frecuencia con el acetaminofén, el diclofenaco, el ibuprofeno y el ácido acetil salicílico; además, existen más relacionadas con el grupo etario de la niñez (Tabla 8), lo que coincide con los estudios de Torre (2014) y Galvis et al. (2014). A criterio de ambos autores, los niños (principalmente en edades inferiores a los cinco años) son más propensos a sufrir este tipo de intoxicaciones por su afán de investigar y descubrir lo que hallan principalmente en el hogar.

Como se nota, las reacciones adversas a medicamentos fueron una causa de intoxicación muy representativa con todos los medicamentos analizados, lo que coincide con los estudios de Arellano et al. (2016); Beragua et al. (2007), Budnitz et al. (2016) y Castro et al. (2012), en los que se evidencia que los analgésicos y AINE tienen un alto potencial para desarrollar este tipo de intoxicaciones en los pacientes. Según Alonso et al. (2014), Leza et al., 2008 y American Pharmacists Association (2016), se podría explicar debido a que dichos medicamentos tienen en común que por sus mecanismos de acción, generan la aparición de efectos adversos con relativa facilidad. Se muestra en la Tabla 8, en las causas asociadas al medicamento, entre las que se incluyen las reacciones adversas, un ligamen más estrecho con el grupo etario de los adultos. Empero, en la literatura analizada se relaciona más con edades superiores a los 60 años, por lo que hace falta realizar un estudio más detallado del tema.

Los fármacos que más se utilizaron para llevar a cabo la tentativa de suicidio fueron el acetaminofén; seguido del ibuprofeno y el ácido acetil salicílico (ver Tabla 7). Por otra parte, la tentativa de suicidio se asoció más con el grupo etario de los adultos, lo cual coincide con el estudio de Bataszew (2011).

Tabla 7. Distribución de las intoxicaciones con analgésicos y AINE; según causa.

Medicamento	Acetaminofén		Ácido acetil salicílico		Diclofenaco		Ibuprofeno		Indometacina		Sulindaco		Tramadol		Total
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	
Causa															
Accidente	1520,0	32,7	160,0	20,6	488,0	39,3	269,0	23,0	57,0	9,6	74,0	10,1	42,0	4,1	2610,0
Automedicación	375,0	8,1	105,0	13,5	40,0	3,2	76,0	6,5	30,0	5,0	59,0	8,1	87,0	8,6	772,0
Errores de medicación	231,0	5,0	31,0	4,0	135,0	10,9	18,0	1,5	38,0	6,4	15,0	2,1	75,0	7,4	543,0
Reacción adversa a medicamentos	498,0	10,7	109,0	14,1	369,0	29,7	247,0	21,1	149,0	25,0	320,0	43,8	571,0	56,1	2263,0
Reacción adversa a alimentos	131,0	2,8	52,0	6,7	127,0	10,2	41,0	3,5	86,0	14,5	68,0	9,3	143,0	14,1	648,0
Medicación folklórica	132,0	2,8	60,0	7,7	21,0	1,7	22,0	1,9	30,0	5,0	14,0	1,9	24,0	2,4	303,0
Maliciosa/delictiva	4,0	0,1	1,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	6,0
Tentativa de suicidio	1219,0	26,2	159,0	20,5	20,0	1,6	368,0	31,5	86,0	14,5	138,0	18,9	40,0	3,9	2030,0
Tentativa de aborto	15,0	0,3	3,0	0,4	5,0	0,4	3,0	0,3	2,0	0,3	2,0	0,3	1,0	0,1	31,0
Mal uso	519,0	11,2	94,0	12,1	36,0	2,9	124,0	10,6	116,0	19,5	40,0	5,5	23,0	2,3	952,0
Adicción	3,0	0,1	1,0	0,1	0,0	0,0	2,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	11,0	1,1	17,0
Total	4647,0	45,7	775,0	7,6	1241,0	12,2	1170,0	11,5	595,0	5,8	730,0	7,2	1017,0	10,0	10175,0

Nota: Base de datos de consultas realizadas al Centro Nacional de Control de Intoxicaciones (2006-2016).

Análisis chi cuadrado

Como se estableció en la parte metodológica de la investigación, para la correlación de variables cualitativas se utiliza la prueba de chi-cuadrado de Pearson. Los siguientes son los resultados obtenidos al aplicar dicha prueba:

La relación existente entre el grupo etario y la causa de la intoxicación se evaluó en la Tabla 8. Una vez aplicada la distribución de frecuencias y analizados los valores obtenidos versus los valores esperados y aplicada la chi-cuadrada, el resultado hallado del valor del p es estadísticamente significativo, con un alto grado de certeza para afirmar que sí existe dependencia de las variables. La hipótesis nula en este caso se rechaza con más de 99,99% de certeza y se acepta la dependencia de las variables. Entre las causas asociadas al medicamento se contemplan: errores de medicación, automedicación y reacciones adversas. Como causas asociadas al mal uso y abuso de sustancias se tomaron en cuenta las tentativas de suicidio y de aborto, así como adicciones, medicación folklórica, mal uso y causa delictiva.

Tabla 8. Tabla de relación del grupo etario y causas de intoxicación

Causa/Grupo etario	Niños (0-12años)		Adolescentes (13-18 años)		Adulto (Mayor a 18 años)	
	(Fo)	(Fe)	(Fo)	(Fe)	(Fo)	(Fe)
Accidente	2618	913,2	12	363,0	54	1407,8
Causas asociadas al medicamento	654	1438,9	304	571,9	3271	2218,2
Causas asociadas al mal uso y abuso de sustancias	190	1109,9	1060	441,1	2012	1711,0

Valor de p= 0,000000001

Nota: Base de datos de consultas realizadas al Centro Nacional de Control de Intoxicaciones (2006-2016).

Tomando en cuenta las causas asociadas a intoxicación y estableciendo la relación con los grupos terapéuticos reportados, el valor de p obtenido en la aplicación de la prueba estadística es

de 0,00001. Tal valor rechaza la hipótesis nula y acepta la dependencia de ambas variables. La distribución de frecuencias de estas variables se observa en la Tabla 9:

Tabla 9. Tabla de relación del grupo terapéutico y las causas de intoxicación

Causa/Grupo terapéutico	Acetaminofén		AINE		Tramadol	
	(Fo)	(Fe)	(Fo)	(Fe)	(Fo)	(Fe)
Accidente	1520	1192	1048	1157,1	42	260,9
Causas asociadas al medicamento	1235	1930,0	2115	1873,6	876	422,4
Causas asociadas al mal uso y abuso de sustancias	1892	1524,9	1348	1480,8	99	333,7

Valor de $p= 0,00001$

Nota: Base de datos de consultas realizadas al Centro Nacional de Control de Intoxicaciones (2006-2016).

En la distribución de frecuencias de la Tabla 10 se establece la relación fehaciente entre el grupo terapéutico utilizado en el reporte de intoxicaciones y los distintos grupos etarios contemplados en la investigación. Se encuentra una relación existente apoyada por los resultados obtenidos de chi-cuadrado, donde el valor de p es igual a 0,0001 menor al valor preestablecido de 0,05. Por ello, se rechaza la hipótesis nula y se acepta la dependencia de las variables.

Tabla 10. Tabla de relación del grupo etario y los medicamentos utilizados

Grupo terapéutico/Grupo etario	Niños (0-12años)		Adolescentes (13-18 años)		Adulto (Mayor a 18 años)	
	(Fo)	(Fe)	(Fo)	(Fe)	(Fo)	(Fe)
Acetaminofén	1902	1581,1	797	628,4	1948	2437,4
AINE	1474	1534,8	535	610,0	2502	2366,1
Tramadol	86	346,0	44	137,5	887	533,4

Valor de $p= 0,0001$

Nota: Base de datos de consultas realizadas al Centro Nacional de Control de Intoxicaciones (2006-2016).

En la Tabla 11, se analiza la relación existente entre el género de la población estudiada y el grupo terapéutico. Con un valor de p de 0,01 se acepta dicha relación, por lo que ambas variables son dependientes. La hipótesis nula planteada se rechaza.

Tabla 11. Tabla de relación del género de los pacientes y grupo terapéutico utilizado

Grupo terapéutico/Género	Masculino (Fo)	Masculino (Fe)	Femenino (Fo)	Femenino (Fe)
Acetaminofén	1732	1633,2	2915	3013,8
AINE	1587	1585,4	2924	2925,6
Tramadol	257	357,4	760	659,6

Valor de p= 0,01

Nota: Base de datos de consultas realizadas al Centro Nacional de Control de Intoxicaciones (2006-2016).

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

Como principal conclusión se destaca que las intoxicaciones causadas por fármacos analgésicos y AINE tienen una gran incidencia en la población costarricense, ya que durante el periodo 2006-2016 representaron alrededor de 20.9% de las intoxicaciones medicamentosas anuales; además, en su mayor parte fueron producidas por tan solo siete medicamentos, (acetaminofén, diclofenaco, ibuprofeno, tramadol, ácido acetil salicílico, sulindaco e indometacina). El hecho de que los analgésicos y AINE, representen un porcentaje tan importante de intoxicaciones medicamentosas en el país se relaciona con la gran variedad de usos de estos fármacos en el alivio del dolor y de la inflamación producida por diversas patologías.

Adicionalmente, se concluye que el hecho de que tanto el acetaminofén como el ibuprofeno y el ácido acetil salicílico sean medicamentos de venta libre, pudo potenciar que encabezaran la lista de los analgésicos y AINE que más causan intoxicaciones en el país. En el caso de los medicamentos que solo se pueden adquirir en farmacias, (diclofenaco, sulindaco, indometacina y tramadol), se destaca la importancia de brindar una atención farmacéutica de calidad, en la que se indique a los pacientes la forma correcta de consumir estos medicamentos y, además, que se les dé consejos sobre su correcto almacenamiento para prevenir casos de intoxicación. No obstante, en ambos casos, hace falta realizar otros estudios en los que se investigue más profundamente tal relación.

En este estudio, las intoxicaciones por analgésicos y AINE fueron ocasionadas en gran parte por causas accidentales, reacciones adversas a medicamentos y tentativa de suicidio. Tanto las intoxicaciones accidentales como la tentativa de suicidio son eventos prevenibles, por lo que se concluye que con el objetivo de disminuir su incidencia, es necesario aumentar el número de campañas informativas sobre dichas situaciones para educar a la población de manera que esta pueda identificar factores de riesgo.

Por una parte, los medicamentos más utilizados con fines suicidas en Costa Rica fueron el acetaminofén, el ibuprofeno y el ácido acetil salicílico. Estos medicamentos tienen en común: cuentan con diversas presentaciones de venta libre en el país, lo que hace más fácil su adquisición; además, no existe restricción en el número de unidades que se pueden adquirir, por

lo que cualquier persona puede comprar la cantidad que quiera, sin importar la intención con la que va a utilizar el medicamento.

Por otra parte, las reacciones adversas a medicamentos están relacionadas propiamente con el fármaco y con una eventual sensibilidad que pueda presentar un individuo respecto del fármaco. Entonces, una forma de prevenirlas es promoviendo el uso racional de los medicamentos y que la población tome conciencia sobre la importancia de consultar a un profesional en salud antes de consumir los medicamentos citados.

La disminución en los casos de intoxicaciones con fármacos analgésicos y AINE que se presentó desde el 2012 hasta el 2016 puede estar relacionada con el aumento de las publicaciones referidas al riesgo que los medicamentos mencionados representan para la población costarricense, al igual que maneras de prevenirlas. Es posible que lo anterior junto a la facilidad que existe hoy para transmitir la información, influya en el comportamiento que ha presentado. Sin embargo, no se explicaría la disminución en el número absoluto de casos de intoxicación por analgésicos y AINE, por lo que es necesario realizar estudios posteriores que puedan explicar en detalle las motivaciones que originan esta tendencia.

Las intoxicaciones con fármacos analgésicos y AINE ocurren con más frecuencia en mujeres, lo que puede estar relacionado a que ellas se preocupan más por cuidar de su salud y muchas veces abusan de los medicamentos. Adicionalmente, presentan menos masa muscular que los hombres y otros factores de riesgo que las hacen en general más sensibles a los efectos de los fármacos.

Asimismo, se concluye que en el número de intoxicaciones medicamentosas muestra relación con la cantidad habitantes de cada provincia. Es más frecuente en San José, y menos en Guanacaste. Además, aumentan en la época lluviosa y es menor en los meses de época seca. La distribución obtenida podría variar respecto de otros países donde se presentan cuatro estaciones de tiempo bien definidas.

También se procede, con base en los resultados obtenidos, a la comprobación de las hipótesis planteadas al inicio de la investigación. El detalle se muestra en la Tabla 12:

Tabla 12. Comprobación de las hipótesis nulas.

Hipótesis	Aceptada	Rechazada
La causa de la intoxicación con analgésicos y AINE es independiente del grupo etario.		X
La causa de intoxicación con analgésicos y AINE es independiente del grupo terapéutico empleado.		X
El grupo terapéutico con el que se presenta la intoxicación con analgésicos y AINE es independiente del grupo etario.		X
El grupo terapéutico con el que se presenta la intoxicación es independiente del género del paciente.		X

Una vez comprobadas las hipótesis, se puede concluir lo siguiente:

- Las causas de intoxicación con fármacos analgésicos y AINE son de acuerdo con el grupo etario.
- Existe una relación entre las causas que generan una intoxicación y el grupo terapéutico implicado.
- El grupo terapéutico con el que hay una intoxicación se relaciona con el grupo etario que lo consume.
- Existe una relación entre el grupo terapéutico con el que se presenta una intoxicación y el género del paciente.

La prueba chi cuadrado únicamente indica si existe relación entre dos variables, por lo que una limitante es que no indica el grado o el tipo de relación; es decir, no muestra el porcentaje de influencia de una variable sobre la otra. Sin embargo, en todos los casos el valor de p es tan bajo, al tiempo que la diferencia entre el valor observado y el valor esperado es muy amplia. Entonces, se concluye que la relación entre las variables es muy evidente.

Por lo tanto, en razón de los datos obtenidos en la presente investigación, se concluye que las causas accidentales guardan más relación con el grupo etario de la niñez. El acetaminofén es el fármaco más asociado, mientras que las causas debidas al medicamento se asocian con más

frecuencia en la etapa de la adultez y a los AINE. Las causas asociadas al mal uso y abuso de medicamentos están más relacionadas con la etapa de la adultez; y el fármaco más asociado es el acetaminofén. También se concluye que en los tres grupos farmacológicos en los que se dividieron los analgésicos y AINE, los adultos son los que se intoxican con mayor frecuencia, con una inclinación, en todos los casos, por el sexo femenino.

Recomendaciones

Es necesario ampliar la información sobre las intoxicaciones medicamentosas, en especial las que ocurran por fármacos de uso común, como los analgésicos y AINE, con el fin de disminuir su incidencia sobre la población costarricense. Se recomienda tanto a los profesionales de salud como a los centros educativos en donde se imparten carreras relacionadas con la salud y profesionales en esta área, informar a la población general sobre el riesgo de consumir este tipo de medicamentos sin prescripción médica o sin el consejo farmacéutico, aunque se trate de formulaciones de venta libre.

Se puede hacer mediante campañas informativas, charlas, simposios o publicaciones, en que se promueva la educación sobre el uso racional de este tipo de medicamentos y la importancia de consumirlos en las dosis correctas; además, sobre la forma correcta de almacenarlos en hogares para mantenerlos alejados de los niños. También hay que enfatizar en la importancia de consultar a un profesional en salud sobre las posibles interacciones que se pueden presentar cuando estos medicamentos se van a mezclar con nuevos tratamientos.

Se sugiere a los estudiantes que desarrollen futuras investigaciones relacionadas con el tema de intoxicaciones por analgésicos y AINE, analizar los fármacos de manera individual con el fin de obtener información más detallada sobre el tema, y realizar estudios sobre la relación entre la venta libre de los medicamentos y su influencia en las intoxicaciones en el país. Adicionalmente, analizar la relación entre una atención farmacéutica de calidad y su incidencia en la prevención de las intoxicaciones.

REFERENCIAS

- Abuznadah, W.; Alsaywid, B.; Attar, A.; Bakhaidar, M.; Farahat, F. y Jan, S. (2014). *Pattern of drugs overdose and chemical poisoning among patients attending an emergency department*, Western Saudi Arabia, Arabia Saudita, *J Community Health*, 40(57), 57-61, doi: 10.1007/s10900-014-9895-x.
- Acevedo, D.; Arazales, A. y Olarte, M. (2011). Asesorías telefónicas en un servicio de toxicología 2006-2009. *Revista de Salud Pública*. 13(4): 644-653. Recuperado de <http://www.scielo.org/pdf/rsap/v13n4/v13n4a09>
- Aguilar, P.; Gaytán, J. y Rodríguez, A. (2015). Consumo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos en Pachuca, Hidalgo. *Salud Pública de México*, 57(5), 365-366. Recuperado de http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342015000500005&lng=en&tlng=es
- Alonso, J.; Barón, G.; Benito, P.; Cavet, X.; García, J.; Gobbo, M.; González, J.; Hernández, B.; Lanas, A y Pérez, A. (2014). Recomendaciones para una prescripción segura de antiinflamatorios no esteroideos: documento de consenso elaborado por expertos nominados por 3 sociedades científicas (SER-SEC-AEG). *Reumatología Clínica*. 37(3), 107-127. Recuperado de <http://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-recomendaciones-una-prescripcion-segura-antiinflamatorios-S0210570514000272>
- Alvarado, C. (2013). Envenenamiento por Medicamentos. *Rev. Act. Clín. Med*, 36, 1847-1851. Recuperado de http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-37682013000900002&lng=es&nrm=iso
- American Association of Control Centers. (2016). *Poison Center Data Snapshot-2015*. Recuperado de <http://www.aapcc.org/alerts/current-annual-report-highlights/>
- American Pharmacist Association. (2016). *Drug Information Handbook*. Estados Unidos: Lexicomp.
- Aparicio, A.; Barber, P.; Morera, M. y Xirinachs, Y. (2007). Consumo de antiinflamatorios no esteroideos en atención primaria en Costa Rica: evolución y variabilidad geográfica. *Gac Saint*. 21(6), 458-464. Recuperado de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213911107720642>.
- Arcila, H.; Barragán, S.; Borbolla, J.; Campos, M.; Canto, A.; Castañeda, G.; Genis, M.; Granados, V.; Gutiérrez, J.; Hernández, S.; Kassian, A.; Lara, V.; León, M.; Palma, J y Vargas, J. (2004). Consenso de un grupo de expertos mexicanos: Eficacia y seguridad del Metamizol (Dipirona). *Gaceta Médica de México*. 140(1), 99-101. Recuperado de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132004000100019&lng=es&tlng=pt

- Arellano, C.; Hermoza, R.; Hermoza, V.; Loza, C. y Rodríguez, D. (2016). Automedicación en un distrito de Lima Metropolitana, Perú. *Rev. Med. Hered.*, 27:15-21. Recuperado de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2016000100003&lng=es&nrm=iso
- Arellano, M.; Ramírez, M y Schotborgh, Z. (2013). Intoxicación Herbácea en niños. Aspectos Básicos. *Revista Venezolana de Salud Pública*. 1(2): 61-68. Recuperado de http://bibvirtual.ucla.edu.ve/db/psm_ucla/edocs/rvsp/RVSP0102/RVSP010209.pdf
- Arias, F.; Arroyo, Y. y Sala, A. (2014). Tendencia de la mortalidad por casos de intoxicaciones en Costa Rica. *Revista Costarricense de Salud Pública*, 23(1), 58-62. Recuperado de http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-14292014000100010&lng=en&tlng=es
- Baptista, P. Fernández, C y Hernández, R. (2014). *Metodología de la Investigación*. (6ª Ed.). México: Mc Graw Hill Education.
- Barón, B.; Fernández, L.; Martínez, J.; Pujol, E.; Urendes, E. y Vázquez, T. (2006). Errores de medicación e incumplimiento terapéutico en ancianos polimedicados. *Farmacia Hospitalaria*. 30(5), 280-283. Recuperado de <http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-articulo-errores-medicacion-e-incumplimiento-terapeutico-13118384>
- Bataszew, T.; Cáceres, J.; Correa, A.; Dessauer, V.; Hinostroza, P.; Mulet, A.; Ortiz, B y Velásquez, A. (2011). *Revista Chilena de Pediatría*. 82(1), 42-48.
- Beragua, R.; Capdevila, G. y Korzewycz, N. (2007). Eventos adversos medicamentosos en pacientes ambulatorios. *Evidencia*. 10(5), 144. Recuperado de http://www.foroaps.org/hitalba-pagina-articulo.php?cod_producto=2164&origen=2
- Bertram, G. Masters, S y Trevor, A. (2013). *Farmacología Básica y Clínica*. México: McGraw-Hill Interamericana.
- Blanco, E. (2010). *Ibuprofeno y su aportación al tratamiento del dolor*. España: ProQuest ebrary.
- Braden, J.; Edlund, M. y Sullivan, M. (2017). *Suicide Deaths Whit Opioid Poisoning in the United States: 1999-2014*. 107(3), 421-426, doi:10.2105/AJPH.2016.303591.
- Bravo, A. (2010). *Evaluación de la incidencia y severidad de las intoxicaciones con acetaminofén reportadas al Centro Nacional de Control de Intoxicaciones desde 1992 hasta el 2008*. (Tesis de licenciatura). Costa Rica: Universidad de Costa Rica.
- Brüggmann, D.; Groneberg, D.; Gyo, C.; Mund, M. y Quarcoo, D. (2016). *Acetylsalicylic acid as a potential pediatric health hazard: legislative aspects concerning accidental intoxications in the European Union*. 11:32, doi: 10.1186/s12995-016-0118-5.

- Brunton, L. (2011). *Goodman Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Mexico: McGraw-Hill Interamericana.
- Budnitz, D.; Geller, A.; Lovegrove, M.; Rose, K.; Shehab, N. y Weidle, N. (2016). *US Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events, 2013-2014*. 316(20), 2115-2125, doi: 10.1001/jama.2016.16201.
- Cabezas, Y. (27 de agosto, 2013). 2013 registró en promedio 32 intoxicaciones por día. *Crhoy.com*. Recuperado de <http://www.crhoy.com/archivo/2013-registro-en-promedio-32-intoxicaciones-por-dia/nacionales/>
- Caja Costarricense de Seguro Social (2014). *Lista Oficial de Medicamentos y Normativa*. Recuperado de <http://www.binasss.sa.cr/lom2014.pdf>
- Cardona, R.; Escobar, M.; Morales, E.; Ramírez, R. y Reina, Z. (2009). Alergia e intolerancia a antiinflamatorios no esteroides: desensibilización exitosa en tres casos y revisión de literatura. *Biomédica*, 29:181-90, Colombia. Recuperado de www.scielo.org.co/pdf/bio/v29n/v29n2a03.pdf
- Castro, L.; Meléndez, S.; Pérez, M. y Salas, S. (2012). Reacciones adversas a medicamentos relacionados con ingresos y estancias hospitalarias: revisión sistemática de 2000-2011. *Rev. Mex.cienc. farm.*, 43(3): 19-35. Recuperado de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952012000300003
- Centro Nacional de Control de Intoxicaciones (2015). *Estadística de los casos de intoxicaciones reportados al Centro Nacional de Control de intoxicaciones en el año 2015*. San José: Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera.
- Chagas, L.; Dahir, C.; Hernandorena, C.; Iara, A.; Mackern, K y Varela, V. (2015). La automedicación: un determinante en el uso racional de medicamentos. *Evidencia*. 18(2), 46-49. Recuperado de http://www.evidencia.org.ar/hitalba-pagina-articulo.php?cod_producto=4584&origen=2
- Chahin, C. (2014, junio-2015, diciembre). Interacciones medicamentosas en pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario “Dr. Ángel Larralde”. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 34(2), 21-26. Recuperado de <http://www.redalyc.org/html/559/55946336001/>
- Chéry, M. (2013). *Manual de farmacología básica y clínica*. (versión 3.0 Adobe Digital Editions) Recuperado de <http://www.ebooks7-24.com>
- Chávez, H. (2009). *Determinar la incidencia de los efectos colaterales de los Opiáceos en pacientes con dolor crónico de causa oncológica o no oncológica de la Clínica del Dolor del Hospital San Juan de Dios durante el periodo de enero y febrero del 2009*. (Tesis de licenciatura). Costa Rica: Universidad de Costa Rica.

- Cordero, G. (2013). *Toxicología Clínica en Costa Rica: Análisis de la situación actual y propuestas para el fortalecimiento del sistema de salud en esta área*. (Tesis de licenciatura) Costa Rica: Universidad de Costa Rica.
- Dolly, A. (2013). *Estudio Descriptivo Sobre la Intoxicación por Medicamentos Durante los años 2010 y 2011 en Colombia*. (Tesis de Licenciatura). Colombia: Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales.
- Fernández, A y Vilches, T. (2009). *Elementos esenciales para enfrentar el problema de la farmacodependencia*. Córdoba: ProQuest ebrary.
- Fernández, D.; Fernández, D. y Mancipe, L. (2010). Intoxicación por acetaminofén. *Revista Med.* 18(2), 221-227. Recuperado de <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91020446008>
- Galvis, A.; Manrique, F y Ospina, J. (2014). Caracterización de la intoxicación exógena en niños y adolescentes en Sogamoso, Boyacá, durante el periodo de 2010 a 2013. *Revista Medicas Uis.* 27(1), 9-15. Recuperado de http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121-03192014000100002&script=sci_abstract&tlng=es
- García, A.; Martínez, I.; Morón, F. y Rodeiro, I. (2015). Plantas medicinales reportadas con reacciones adversas en Cuba: Potenciales interacciones con fármacos de uso convencional. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research.* 3(2); 37-44. Recuperado de <http://jppres.com/jppres/plantas-medicinales-con-reacciones-adversas-en-cuba-interacciones-potenciales/>
- García, N.; Pérez, S.; Ponce de León, J. y Rodríguez, R. (2008). Intoxicaciones agudas en la adolescencia. *Archivo Médico de Camagüey.* 12(2), 1025-0255. Recuperado de <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=211116119002>
- Grau, I.; López, A. y Pérez, A. (2008). *Antiinflamatorios no esteroideos (AINE): consideraciones para su uso estomatológico*. Cuba: ProQuest ebrary.
- Health Organization. (2017). *History of the IPCS INTOX Programme*. Recuperado de http://www.who.int/ipcs/poisons/intox_history/en/
- Hoffman, R.; Manini, A. y Shively, R. (2016). *Acute salicylate poisoning: risk factors for severe outcome*, 55(3), 175-180, doi:10.1080/15563650.201601271127.
- Hunt, R. Lanas, A y Scarpignato, C. (2015). Antiinflamatorios no Esteroides en Pacientes con Artrosis. *BMC Medicine.* 19(13). Recuperado de http://mail.siicsalud.com/pdf/tc_naproxeno_72815.pdf
- Instituto Nacional de Estadística y Censos (2017). *Proyecciones de población según provincia, cantón y distrito al 30 de junio de cada año (2011-2016)*. Recuperado de <http://www.inec.go.cr/poblacion/estimaciones-y-proyecciones-de-poblacion>.

- Katzung, B.; Masters, S.; y Trevor, A. (2010). *Farmacología básica y clínica* Mexico: McGraw-Hill Interamericana.
- Kaur, G. Kaur, J. Mittal, N y Nath, S. (2010). *The effect of prostaglandin synthase inhibitor, aspirin on the rat intestinal membrane structure and function*. 25(2), 290-298, doi: 10.3305/nh.2010.25.2.4598.
- Leveridge, Y. y Salas, A. (1996). Reacciones adversas a medicamentos reportados al Centro Nacional de Control de Intoxicaciones durante 1992-1994. *Fármacos*. 9(1), 68-76. <http://www.binasss.sa.cr/revistas/farmacos/v9n1/art7.pdf>
- Ley n.º 7739. *Diario Oficial La Gaceta*, Costa Rica (6 de febrero de 1998).
- Maldonado, P. (2005). *Demografía Conceptos y Técnicas Fundamentales*. México: Plaza y Valdés, S.A. de C.V.
- Melgar, C. (2013). Envenenamiento por medicamentos. *Rev. Act. Clín. Med.*, 36, 1847-1851. Recuperado de http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-37682013000900002&lng=es&nrm=iso
- Méndez, J. y Samano, M. (2011). Interacciones alimento/Medicamento. *Inf. Ter. Sist. Nac. Salud*. 35(1), 3-12. Recuperado de https://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol35_1_Interacciones.pdf
- Mendoza, N. (2008). *Farmacología Médica*. México: Editorial Panamericana.
- Ministerio de Salud (2010). *Circular DRS-410-2010*. Recuperado de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/circulares/606-exigencia-de-receta-medica-para-la-venta-tramadol-08-2010/file>
- Ministerio de Salud (2017). *Control de Drogas Estupefacientes y Psicotrópicos*. Recuperado de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/requisitos/1462-dosis-maximas-de-productos/file>
- Ministerio de Salud (2017). *DRPIS Medicamentos registrados*. Recuperado de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/informacion/productos-registrados>
- Ministerio de Salud (2017). *Nueva información de seguridad con el uso de codeína y tramadol*. Recuperado de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/consulta-de-alertas-de-seguridad/3256-26-de-abril-de-2017-informacion-de-seguridad-con-el-uso-de-codeina-y-tramadol/file>

- Moorman, J. (2006). Dipyrone (metamizole) use in the United States: a lethal tango? *Southern Medical Journal*. 99(9), 916-917. Recuperado de <http://go.galegroup.com/ps/anonymous?id=GALE%7CA157839737&sid=googleScholar&v=2.1&it=r&linkaccess=fulltext&issn=00384348&p=AONE&sw=w&authCount=1&isAnonymousEntry=true>
- Leza, P.; Lizasoain, I.; Lorenzo, P.; Moreno, A.; Moro, M y Portolés, A. (2008). *Velázquez Farmacología Básica y Clínica*. Argentina, Colombia, España, México, Venezuela: Editorial Panamericana.
- National Coording Council for Medication Error Reporting and Prevention (2017). *Medication errors*. Recuperado de <http://www.nccmerp.org/about-medication-errors>
- Organización Mundial de la Salud (2006). Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2002-2005. Recuperado de <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2299s/s2299s.pdf>
- Porth, C. (2011). *Fundamentos de Fisiopatología*. España: Lippincott Williams & Wilkins.
- Pradilla, O. (2004) Ciclooxygenasa 3: La nueva isofo-enzima en la familia. *Med UNAB*, 7:181-4, 181-184.
- Quirós, D. (2008). *Error de medicación: Consultas al Centro Nacional de Control de Intoxicaciones el año 2007*. Centro Nacional de Control de Intoxicaciones. Fármacos. 2006. 19(1-2), 23-30. Recuperado de <http://www.binasss.sa.cr/revistas/farmacos/v19n1-2/art3.pdf>
- Rodríguez, C. (9 de noviembre del 2016). Declaratoria de Medicamentos de Venta Libre al Consumidor. *Diario Oficial La Gaceta*. Recuperado de https://www.imprentanacional.go.cr/pub/2016/11/09/ALCA252_09_11_2016.pdf
- Rodríguez, I. (20 de octubre del 2015). Más de 4000 personas se intoxicaron con medicamentos en el 2014. *La Nación*. Recuperado de http://www.nacion.com/vivir/medicina/personas-intoxicaron-medicamentos_0_1519248148.html
- Rodríguez, P. (2015). *Implicación del sistema de la óxido nítrico sintasa tipo 3 en la respuesta funcional de las plaquetas al ácido acetilsalicílico*. (Tesis doctoral). España: Universidad Complutense de Madrid.
- Spiegel, M y Sterhen, L. (2009). *Estadística*. México: McGraw-Gill Interamericana.
- Torre, M. (2014) Intoxicaciones más frecuentes. *Pediatr. Integral*. 18(5), 280-290. Recuperado de <http://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2014/xviii05/01/280-290.pdf>
- Torrez, C. y Villarreal, M. (2011). Analgésicos en Pediatría. *Rev. Act. Clin. Med*, 8, 319-327. Recuperado de

http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-37682011000500002&lng=es&nrm=iso

Tres, J. (2006). Interacción entre fármacos y plantas medicinales. *Anales Sis. San. Navarra*. 29(2), 233-252. Recuperado de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272006000300007

Villoria, C. (2007). *Dolor crónico, diagnóstico, clínica y tratamiento*. España: Aran Ediciones.

Wehling, M. (2014). *Non-steroidal anti-inflammatory drug use in chronic pain conditions with special emphasis on the elderly and patients with relevant comorbidities: management and mitigation of risk and adverse effects*, 70(10), 1159-72, doi: 10.1007/s00228-014-1734-6.

Wilkins, G. (2007). *Toxicología práctica para el internista*. México: Editorial Alfil, S. A. de C. V.

World Health Organization (2017). *International Programme on Chemical Safety*. Recuperado de: <http://www.who.int/ipcs/poisons/centre/en/>

World Health Organization (2017). *Poison Centers*. Recuperado de <http://www.who.int/ipcs/poisons/centre/en/>

World Health Organization (2017). *Poisoning Prevention and Management*. Recuperado de <http://www.who.int/ipcs/poisons/en/>

World Health Organization (2017). *Suicide*. Recuperado de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs398/en/>

World Health Organization (2017). *World directory of poisons centers*. Recuperado de http://www.who.int/gho/phe/chemical_safety/poisons_centres_text/en/