

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS  
AMÉRICAS**

**CARRERA DE LICENCIATURA EN FARMACIA**

**“Determinación de los factores de riesgo de la intoxicación  
por analgésico en la población adulta joven”**

**AUTOR**

**José Alejandro Gutiérrez Gutiérrez**

**Tutor**

**Dr. Honorio Ricardo Pérez Martínez**

**SEDE CENTRAL, ARANJUEZ**

**Abril**

**2017**

## Tabla de contenido

<b>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN</b> .....	10
<b>Planteamiento del problema</b> .....	10
<b>Objetivo general</b> .....	13
<b>Objetivos específicos</b> .....	13
<b>Justificación del problema</b> .....	14
<b>Antecedentes</b> .....	17
<b>CAPÍTULO II: MARCO DE REFERENCIA</b> .....	24
<b>Toxicología</b> .....	24
<b>Toxicocinética</b> .....	25
<b>Toxicodinamia</b> .....	25
<b>Tipos de intoxicación</b> .....	26
<b>Conceptos relacionados con la evaluación de riesgo</b> .....	27
<b>Percepción del riesgo</b> .....	28
<b>Evaluación del riesgo</b> .....	28
<b>Factores que incrementan el riesgo</b> .....	29
<b>Factores de riesgo</b> .....	29
<b>Factores patológicos</b> .....	30
<b>Trastornos hepáticos</b> .....	30
<b>Trastornos renales</b> .....	32
<b>Trastornos gástricos</b> .....	34
<b>Transtornos cardíacos</b> .....	35
<b>Trastornos psiquiátricos</b> .....	36
<b>Factores genéticos</b> .....	39
<b>Factores conductuales</b> .....	39

<b>Automedicación</b> .....	40
<b>Farmacodependencia</b> .....	40
<b>Analgésicos</b> .....	41
<b>Fármacos antiinflamatorios no esteroideos</b> .....	41
<b>Mecanismo toxicológico de los AINE's</b> .....	41
Mecanismo gastrotóxico .....	41
Mecanismo dependiente de prostaglandinas .....	42
Mecanismo independiente de prostaglandinas .....	42
Mecanismo hepatotóxico .....	43
Mecanismo nefrotóxico .....	43
Mecanismo cardiotoxico .....	44
<b>Derivados del ácido salicílico</b> .....	45
Farmacocinética .....	45
Aplicaciones terapéuticas .....	45
Intoxicación por salicilatos .....	46
<b>Derivados del <i>P</i>-aminofenol</b> .....	46
Mecanismo de acción .....	46
Aplicaciones terapéuticas .....	47
Intoxicaciones por paracetamol .....	47
Farmacocinética .....	48
Aplicaciones terapéuticas .....	49
Intoxicaciones por metamizol .....	49
<b>Derivados del ácido propionico</b> .....	49
<b>Naproxeno</b> .....	50
Farmacocinética .....	50

Aplicación terapéutica .....	50
Intoxicación por naproxeno .....	50
<b>Ibuprofeno</b> .....	51
Farmacocinética .....	51
Aplicación terapéutica .....	51
Intoxicación por ibuprofeno.....	51
<b>Derivados del ácido acético</b> .....	52
<b>Indometacina</b> .....	52
Farmacocinética .....	52
Aplicación terapéutica .....	53
Intoxicación por indometacina.....	53
<b>Sulindaco</b> .....	53
Farmacocinética .....	53
Aplicación terapéutica .....	54
Intoxicación por sulindaco.....	54
<b>Diclofenaco</b> .....	54
<b>Derivados del ácido enólico</b> .....	56
<b>Piroxicam</b> .....	56
Mecanismo de acción.....	56
Farmacocinética .....	57
Aplicaciones terapéuticas.....	57
Intoxicación por piroxicam .....	57
<b>Meloxicam</b> .....	58
Farmacocinética .....	58
Aplicación terapéutica .....	58

Intoxicaciones por meloxicam .....	58
Inhibidores selectivos de la COX-2 .....	59
<b>Celecoxib</b> .....	59
Farmacocinética .....	59
Aplicación terapéutica .....	60
Intoxicación por celecoxib .....	60
<b>Etoricoxib</b> .....	60
Farmacocinética .....	61
Aplicación terapéutica .....	61
Intoxicación por eterocoxib .....	61
<b>Nimesulida</b> .....	62
Farmacocinética .....	62
Aplicaciones terapéuticas.....	62
Intoxicación por nimesulida.....	62
<b>Opiodes débiles</b> .....	63
<b>Codeina</b> .....	63
Farmacocinética .....	63
Aplicación terapéutica .....	63
Intoxicación por codeina.....	64
Intoxicación aguda .....	64
<b>Tramadol</b> .....	64
Farmacocinética .....	64
Aplicación terapéutica .....	65
Intoxicación por tramadol .....	65
Manifestaciones toxicológicas del SNC .....	66

Síndrome Serotoninérgico .....	66
<b>CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO.....</b>	<b>67</b>
<b>Metodología.....</b>	<b>67</b>
<b>Criterios de inclusión.....</b>	<b>67</b>
<b>Criterios de exclusión .....</b>	<b>67</b>
<b>Fuente de información.....</b>	<b>68</b>
<b>Variables.....</b>	<b>68</b>
<b>CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....</b>	<b>72</b>
<b>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....</b>	<b>95</b>
<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>98</b>

## Tablas

<b>Tabla 1.</b> Intoxicaciones causadas por agentes no medicamentosos en Costa Rica .....	<b>11</b>
<b>Tabla 2.</b> Intoxicaciones causadas por agentes medicamentosos .....	<b>11</b>
<b>Tabla 3.</b> Principales grupos farmacológicos que causaron intoxicaciones .....	<b>16</b>
<b>Tabla 4.</b> Acciones de los salicilatos en concentraciones tóxicas .....	<b>48</b>
<b>Tabla 5.</b> Riesgo de daño hepático grave por el consumo en mg/kg peso corporal .....	<b>50</b>
<b>Tabla 6.</b> Etapas del cuadro clínico de la intoxicación por paracetamol .....	<b>51</b>
<b>Tabla 7.</b> Relación dosis-riesgo de ibuprofeno .....	<b>55</b>
<b>Tabla 8.</b> Cuadro de variables .....	<b>71</b>
<b>Tabla 9.</b> Distribución de las intoxicaciones causadas por analgésicos en Estados Unidos .....	<b>75</b>
<b>Tabla 10.</b> Intoxicaciones ocasionadas por la ingesta individual de acetaminofén en personas mayores a los 20 años en los Estados Unidos.....	<b>76</b>
<b>Tabla 11.</b> Intoxicaciones causas por paracetamol a la población entre 15 y 35 años en el Reino Unido del 2013 al 2016.....	<b>77</b>
<b>Tabla 12.</b> Principales antiinflamatorio no esteroideo causantes de intoxicación en personas mayores a los 20 años de los Estados Unidos .....	<b>81</b>
<b>Tabla 13.</b> Intoxicaciones causas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos a la población entre 15 y 35 años en el Reino Unido del 2013 al 2016 .....	<b>81</b>
<b>Tabla 14.</b> Principales opioides débiles causantes de intoxicación en personas mayores a los 20 años de los Estados Unidos .....	<b>83</b>
<b>Tabla 15.</b> Intoxicaciones causas por opioides débiles a la población entre 15 y 35 años en el Reino Unido del 2013 al 2016.....	<b>85</b>

## Índice de gráficos

<b>Gráfico 1.</b> Intoxicaciones causadas por agentes medicamentosos en Costa Rica .....	<b>12</b>
<b>Gráfico 2.</b> Edades en que se han presentado las intoxicaciones, periodo 2012 al 2015, Costa Rica .....	<b>16</b>
<b>Gráfico 3.</b> Distribución de las intoxicaciones causadas por analgésicos en Estados Unidos ....	<b>75</b>
<b>Gráfico 4.</b> Intoxicaciones ocasionadas por la ingesta individual de acetaminofén en personas mayores a los 20 años en los Estados Unidos .....	<b>77</b>
<b>Gráfico 5.</b> Intoxicaciones causadas por paracetamol a la población entre 15 y 35 años en el Reino Unido del 2013 al 2016.....	<b>78</b>
<b>Gráfico 6.</b> Distribución de los casos de intoxicación por paracetamol en el Reino Unido entre los años 2013 al 2016 .....	<b>79</b>
<b>Gráfico 7.</b> Principales antiinflamatorio no esteroideo causantes de intoxicación en personas mayores a los 20 años de los Estados Unidos .....	<b>80</b>
<b>Gráfico 8.</b> Intoxicaciones causadas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos a la población entre 15 y 35 años en el Reino Unido del 2013 al 2016 .....	<b>82</b>
<b>Gráfico 9.</b> Distribución de los casos de intoxicación por AINEs en el Reino Unido entre los años 2013 al 2016 .....	<b>83</b>
<b>Gráfico 10.</b> Principales opioides débiles causantes de intoxicación en personas mayores a los 20 años de los Estados Unidos .....	<b>84</b>
<b>Gráfico 11.</b> Intoxicaciones causadas por opioides débiles a la población entre 15 y 35 años en el Reino Unido del 2013 al 2016 .....	<b>85</b>
<b>Gráfico 12.</b> Distribución de los casos de intoxicación por opioides débiles en el Reino Unido entre los años 2013 al 2016 .....	<b>86</b>

## Índice de figuras

<b>Figura 1.</b> Potencial gastrotóxico de los AINEs .....	<b>44</b>
<b>Figura 2.</b> Riesgo vs afinidad de los fármacos por las isoformas de la COX .....	<b>47</b>
<b>Figura 3.</b> Causas de falla hepática aguda en el mundo.....	<b>94</b>
<b>Figura 4.</b> Lesiones iniciales de paciente por intoxicación con ibuprofeno .....	<b>95</b>
<b>Figura 5.</b> Erosión gástrica por sobredosis de ibuprofeno .....	<b>96</b>
<b>Figura 6.</b> Perforación gástrica por sobredosis de ibuprofeno.....	<b>96</b>

## RESUMEN

La presente investigación tiene como título “Determinación de los factores de riesgo de la intoxicación por analgésico en la población adulta joven”

Con esta se pretende esclarecer las causas de las intoxicaciones con analgésicos en los jóvenes, además de determinar las posibles consecuencias que generan estos procesos toxicológicos para así poder atacar de una manera más eficiente esta problemática.

Por lo anterior, para la presente investigación se planteó como objetivo general: “Determinar los factores de riesgo de la intoxicación por analgésico en la población adulta joven”son más propensos de sufrir intoxicación por analgésicos”. Para desarrollar dicho objetivo, la metodología empleada fue la revisión bibliográfica de diferentes artículos científicos que presentaran una relevancia significativa para este estudio.

En esta revisión se identifican los principales analgésicos que están relacionados con los procesos toxicológicos en la población adulta joven, además de analizar los factores de riesgos que podrían estar involucrados en las intoxicaciones por analgésicos y describir las principales consecuencias de las intoxicaciones con analgésicos.

Por lo anterior, el estudio concluye que el analgésico que mayoritariamente está relacionado a los procesos toxicológicos es acetaminofén, mientras que los principales factores de riesgos que están involucrados en las intoxicaciones son los trastornos psiquiátricos como la depresión. También se valoran las alteraciones genéticas y los problemas hepáticos como factores de riesgos de intoxicación con analgésicos.

Igualmente, se determina que los efectos secundarios de una intoxicación dependen del analgésico empleado, así el acetaminofén se relaciona con el fallo hepático y los antiinflamatorios no esteroideos con las úlceras pépticas, por ejemplo.

Se recomienda de manera general implementar el uso racional de analgésicos principalmente en aquellas poblaciones de riesgo, así como crear un sistema eficiente de farmacoepidemiología en el país y realizar publicaciones anuales de las intoxicaciones en Costa Rica.

## CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

En este capítulo se expone la importancia que posee la investigación, para lo cual se mencionan los riesgos y las consecuencias que en algunos casos de no realizarse este trabajo de investigación. Además, se plantean los objetivos, tanto el general como los específicos, que se pretende cumplir al finalizar esta investigación.

Se mencionan los beneficios esperados al llevar a cabo esta investigación y se tratan los antecedentes de las intoxicaciones causadas por los analgésicos con la finalidad de poder dar a conocer los avances logrados en el tema de estudio.

### **Planteamiento del problema**

Los medicamentos son una herramienta fundamental en la terapéutica moderna, los que al utilizarse después de la aplicación de un método diagnóstico adecuado permiten la prevención, curación, atenuación y tratamiento de las enfermedades y sus síntomas. Sin embargo, cuando estos se utilizan de manera inapropiada se convierten en una amenaza para la salud individual y colectiva, debido a su falta de efecto, toxicidad o efectos no previstos y que van más allá de una relación riesgo-beneficio (Villafaina et al., 2015, p. 74).

Según Mowry et al. (2015) en el reporte anual para la Asociación Americana del Centro de Control de intoxicaciones (AAPCC, por sus siglas en inglés), solo en el 2014 se reportaron 2.9 millones de casos de intoxicaciones de los cuales cerca de 2.2 millones eran agentes tóxicos o potencialmente tóxicos. La principal causa de intoxicación fueron los analgésicos con un 16%. Además, indica que los casos más graves ocurren principalmente en los adolescentes y adultos (pp. 963- 1144).

Las intoxicaciones causadas por medicamentos afectan a un porcentaje muy importante de la población de países de primer mundo; sin embargo, esta problemática no es inherente a los países en vías de desarrollo como Costa Rica.

**Tabla 1.** Intoxicaciones causadas por agentes no medicamentosos en Costa Rica

<b>Año</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>
<b>Número de casos</b>	4175	4122	3613	3577
<b>Total</b>	11927	11728	10227	9603

**Fuente:** Datos adaptados del Centro Nacional de Control de Intoxicación (2016)

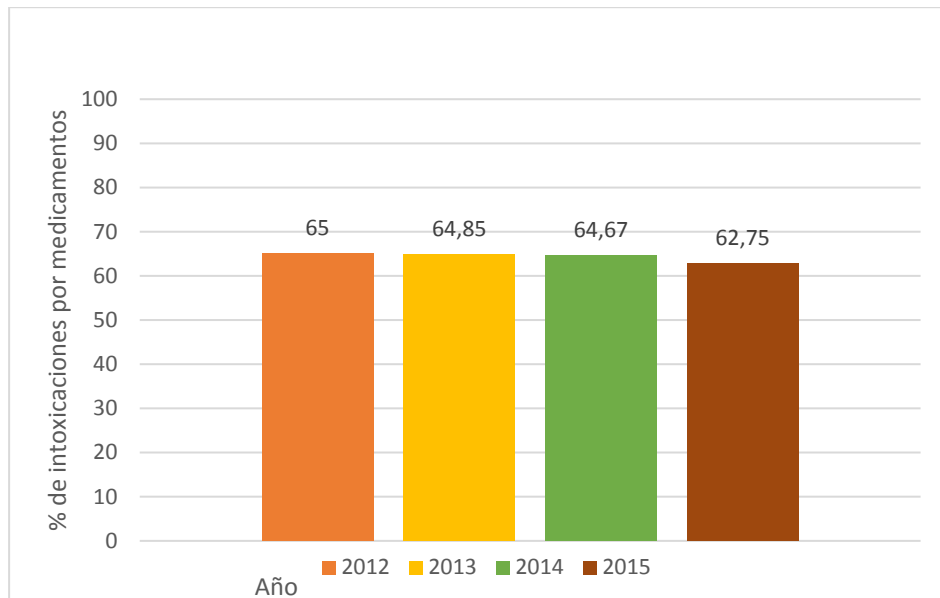
**Tabla 2.** Intoxicaciones causadas por agentes medicamentosos en Costa Rica

<b>Año</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>
<b>Número de casos</b>	7752	7606	6614	6026
<b>Porcentaje</b>	65%	64.85%	64.67%	62.75%
<b>Total</b>	11927	11728	10227	9603

**Fuente:** Datos adaptados del Centro Nacional de Control de Intoxicación (2016)

Según datos obtenidos a través del Centro Nacional de Control de Intoxicaciones (2016) del 2012 al 2015 las intoxicaciones han disminuido de manera paulatina. Incluso, el 2015 es uno de los años en que se ve un menor grado de intoxicación.

### Gráfico 1. Intoxicaciones causadas por agentes medicamentosos en Costa Rica



**Fuente:** Datos adaptados del Centro Nacional de Control de Intoxicación (2016)

Si bien esto se torna como un panorama muy positivo, los agentes farmacológicos siguen siendo la principal causa de intoxicaciones. Estos han llegado a causar en promedio un 64.32% de las intoxicaciones en los últimos cuatro años, según los reportes al Centro Nacional de Control de intoxicaciones.

Según Arroyo et al. (2014) en un estudio que realizó para observar la tendencia de la mortalidad por casos de intoxicaciones en Costa Rica encontró que entre los principales grupos de agentes tóxicos se encontraron los plaguicidas, los medicamentos, las drogas de abuso y los gases. Además, se analizaron 319 muertes por intoxicación con plaguicidas, 66 muertes con drogas de abuso y 65 muertes con medicamentos (p. 58).

Arroyo et al. (2014) indica que las defunciones por intoxicación reportaron un máximo de casos en las poblaciones de entre 15-29 años y 30-44 años de edad. La motivación en intoxicaciones es principalmente accidental con 79 %, mientras que en defunciones suicidas un 66 % (pp. 59-60).

En la población joven y adulto no se han realizado estudios concretos acerca de cuáles factores podrían estar involucrados en las intoxicaciones causadas por analgésicos. A su vez, las campañas de la Caja Costarricense de Seguro Social no han estado enfocadas al riesgo que conlleva las intoxicaciones por analgésicos, a pesar de que estos son uno de los grupos farmacológicos más utilizados en el país.

Debido a lo anteriormente planteado es que se quieren analizar los factores a los cuales está expuesta la población de estudio y que podrían influir en problemas como las intoxicaciones por analgésicos. Es de suma importancia hacer conciencia sobre el uso adecuado de analgésicos y el riesgo terapéutico que conlleva la absoluta ignorancia sobre la utilización de estos fármacos.

Es relevante llevar a cabo esta investigación porque permite realizar una intervención o tomar las medidas necesarias una vez que son conocidos los factores de riesgos a los cuales está más expuesta la población de estudio, de lo contrario se seguiría con esta gran incógnita y no se podría abordar de una manera adecuada dicha problemática.

Lo anterior genera un gran impacto a nivel social y económico, pues se afrontarían las causas de las intoxicaciones por analgésicos de una manera más afectiva, que en retrospectiva y debido a que esta es una de las principales causas de intoxicación, generaría una disminución de los gastos por parte de las instituciones tanto públicas como privadas.

Por este motivo el autor de esta investigación se plantea la siguiente interrogante: ¿Cuáles factores de riesgo son más propensos a ocasionar intoxicaciones por analgésicos a los adultos-jóvenes?

### **Objetivo general**

Determinar los factores de riesgo de la intoxicación por analgésico en la población adulta joven.

### **Objetivos específicos**

- Identificar los analgésicos que presentan una mayor relación con los casos de intoxicación y analizar su distribución en la población adulta-joven.
- Analizar los principales factores de riesgos que ocasionan intoxicaciones por analgésicos en la población adulta joven.
- Describir los efectos secundarios que presentan las intoxicaciones por analgésicos.

## **Justificación del problema**

En los últimos años se ha visto un aumento progresivo en el uso de analgésicos. Esto a su vez ha provocado el aumento de problemas relacionados con estos medicamentos como por ejemplo la ingesta de una dosis superior a la recomendada por los especialistas en ciencias de la salud.

El tema en cuestión genera una gran inquietud al investigador, pues si bien el Ministerio de Salud y la Casa Costarricense de Seguro Social han incentivado en los últimos años campañas muy fuertes para el uso adecuado de medicamentos, estos se han enfocado principalmente en un grupo farmacológico, los antibióticos y han dejado de lado otros grupos terapéuticos que pueden poner en riesgo a la población, es decir, específicamente de los analgésicos.

En Costa Rica, la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) representa un sistema solidario que brinda atención y cuidado, el cual -aún con sus oportunidades de mejora-, sobresale en América Latina por su calidad.

Según el Ministerio de Salud (2012), la CCSS ofrece acceso a consultas médicas, exámenes y medicamentos que permiten tratar más del 95% de las condiciones de salud de la población. Solo en el año 2012 las farmacias de la CCSS despacharon más de 74 millones de recetas. Sin embargo, a pesar del éxito del sistema en atención, no ha logrado desarrollar con igual amplitud la prevención de las enfermedades ni la promoción de la salud. Esto en cierta medida ha provocado un uso irracional de medicamentos que puede ocasionar un problema con serias consecuencias en la población, entre ellas las intoxicaciones.

El autor de esta investigación, como futuro profesional farmacéutico, pretende identificar los factores que podrían estar ocasionando intoxicaciones en los pacientes que utilizan analgésicos. Además, se pretende concienciar a la población acerca del uso adecuado de los medicamentos, debido a que en muchas ocasiones las personas no consideran los riesgos farmacológicos a los cuales están expuestos.

Es importante recalcar que en los últimos años se ha presentado una tendencia en que las personas de 15 a 35 años son el grupo que más tiende a sufrir de intoxicación por medicamentos.

Muchos de estos problemas se deben a una sobredosis por un determinado fármaco. Citando a la Dra. Vanessa Víquez, farmacéutica del Hospital México, en una entrevista realizada por Rodríguez (2015) para el periódico La Nación ella asegura:

El acetaminofén es un medicamento aparentemente inocuo para muchos, pero se procesa en el hígado y una sobre dosis puede afectar mucho. Por ejemplo, hay gente se desespera si el dolor de cabeza no se quita, y entonces se toman dos acetaminofén. A la media hora después sigue con el dolor, se toma dos más. Si la persona sigue así, fácil, fácil podría intoxicarle. (Rodríguez, 2015)

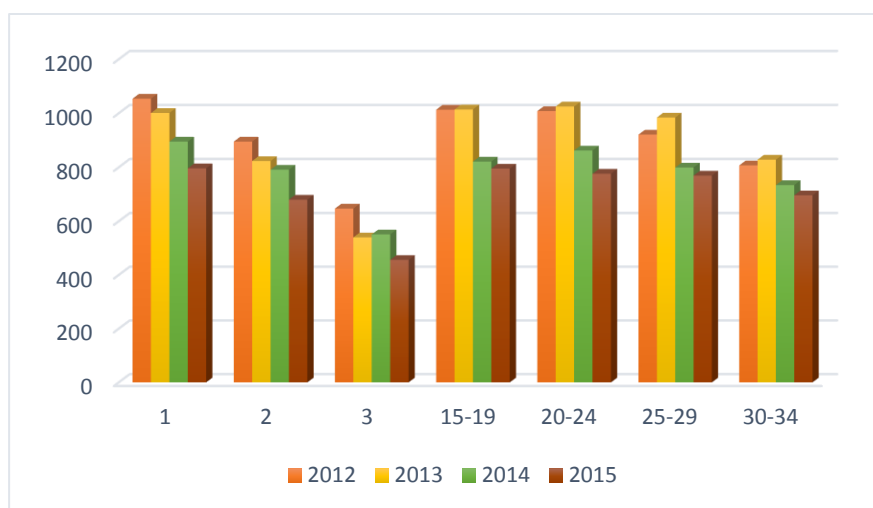
Lo mencionado por la Dra. Vanessa especifica uno de los ejes principales de esta investigación y es que muchas personas consideran a los analgésicos inofensivos; sin embargo, la realidad es distinta.

Según la Dra. Ana Salas Herreras, directora del Centro Nacional de Intoxicaciones, lo que ha engrosado la incidencia de las intoxicaciones en la población que ronda la edad de 15 a 35 años es la causa por tentativa de suicidio y es por ello que los factores emocionales y los cambios sociodemográficos presentes en el país representan un gran impacto en el manejo y la prevención de intoxicaciones

Esto ha generado gastos elevados para la Caja Costarricense de Seguro Social, los cuales se pueden minimizar atendiendo de una manera efectiva las causas y los factores de riesgos que ocasionan las intoxicaciones por analgésicos.

Además, se explora cómo estos factores han tomado mayor relevancia en la población joven. Para tener un poco de contexto, según el Centro Nacional de Control de intoxicaciones en los últimos 5 años la tendencia por intoxicación se ha presentado en una población principalmente adulta-joven.

**Gráfico 2.** Edades en que se han presentado las intoxicaciones. Años del 2012 al 2015, Costa Rica.



**Fuente:** Datos adaptados del Centro Nacional de Control de Intoxicación (2016)

Por supuesto, el mismo Centro Nacional de Control de Intoxicación ha reportado que las intoxicaciones por analgésicos son la principal causa de intoxicaciones en el país, incluso por arriba de otros grupos terapéuticos como los antihistamínicos, antidepresivos y las benzodiacepinas.

**Tabla 3.** Principales grupos farmacológicos que causaron intoxicaciones

Año/Grupo Farmacológico	2012	Año/ grupo Farmacológico	2013	Año/Grupo Farmacológico	2014	Año/Grupo Farmacológico	2015
<b>Analgésicos</b>	1356	Analgésicos	1305	Analgésicos	1075	Analgésicos	960
<b>Benzodiacepinas</b>	813	Benzodiacepinas	820	Benzodiacepinas	728	Benzodiacepinas	524
<b>Antihistamínico</b>	626	Antihistamínico	597	Antihistamínicos	518	Antihistamínico	480
<b>Antibiótico</b>	529	Antibiótico	527	Antibióticos	458	Antidepresivos	415
<b>Antidepresivo</b>	502	Respiratorio	502	Respiratorio	429	Antibiótico	386

**Fuente:** Datos adaptados del Centro Nacional de Control de Intoxicación (2016)

Sin embargo, es preocupante cómo las instituciones, tanto públicas como privadas, han tomado una posición totalmente pasiva a la investigación de las causas que implica esta problemática. De esta forma, se justifica la necesidad de conocer cuáles son los factores que podrían estar fomentando las intoxicaciones y atacar el problema desde su origen, es decir, “cortar la enfermedad desde la raíz”.

También, se toma en consideración las recomendaciones planteadas por muchos de los investigadores que abordaron un tema similar: “estudiar las diferentes variables que ocasionan intoxicaciones por analgésicos”.

## **Antecedentes**

### Historia

La historia de la toxicología es tan antigua como la humanidad y en la búsqueda de datos antiguos se encuentra el Papiro de Ebers (1.500 a.c.), en el que hay citas que se pueden relacionar con tóxicos de origen natural. Además, existen aún referencias más antiguas en papiros egipcios que datan de 1.700 a.c, en los cuales se advierte el uso de *Cannabis indicus* y de *Papaver Somniferum* y se hace referencia a intoxicaciones por el elemento plomo. En la medicina hindú sobresale Veda (900 a.c.) y en la griega, Hipócrates (400 a.c.), quienes mencionaron varios venenos en sus escritos. Adicionalmente, Theophrastus (370- 286 a.C.) estudió los venenos vegetales (Radenkova, 2008, p.47).

La historia de la humanidad contempla además casos como el de Sócrates, que utiliza sus conocimientos sobre *Cicuta* y el de Cleopatra, que se vale de la serpiente cobra para poner fin a sus vidas en forma menos tormentosa (Radenkova, 2008, p.48)

En la Edad Media se abre el primer centro conocido para atender exclusivamente a pacientes intoxicados, esto debido a la célebre epidemia de ergotismo que se presenta al sur de Francia. Dicho centro estará a cargo de la orden religiosa de los hermanos Antonisti. Además en esta época la historia de la toxicología constituye en cierta forma la savia de la vida política y cortesana durante largas etapas. La "pócima" fue un factor determinante en la elección y deceso de algunos gobernantes. Aparecen nombres de mujeres tan famosas como Madame Toffana, Lucrecia Borgia, Catalina de Médicis, quienes han pasado a la historia de la toxicología por su profesión de envenenadoras (Radenkova, 2008, p. 48)

En 1493 nace Felipe Aureolo Teofrasto Bombast de Hohenheim, posteriormente llamado Paracelso, como médico alemán profesor de la Universidad de Basile e importante estudioso de la toxicología. Expresó la famosa sentencia "Todo es veneno y nada es veneno, la dosis es lo ucisola

hace un veneno" una frase que en su intrínseco significado es incontrovertible (Radenkova, 2008, p. 49).

La toxicología como ciencia aparece en Holanda (1945) con el primer centro de información bajo el comando de la Real Sociedad Holandesa para el Progreso de la Farmacia y, como tal, se dedicaba a la información de los farmacéuticos mediante un fichero. En ese mismo año, en Dinamarca, aparece un centro especializado en reanimación, con especial énfasis en intentos de suicidio y sobredosis de medicamentos (Radenkova, 2008, p. 49).

En Inglaterra (1950), el hospital de Leeds abre el primer centro "completo" de información y tratamiento. Luego, aparecen Bolín y Cheinisse (1969), quienes refuerzan la historia de la toxicología diciendo: "y el toxicólogo de guardia de un centro de información, sentado en su despacho entre sus fichas, su biblioteca y sus teléfonos, jamás olvidaba que era médico y con mucha frecuencia procedía espontáneamente a misiones de urgencia sobre el terreno que se salían de los límites teóricos de su comedia" (Radenkova, 2008, p.50).

Seguidamente, la Dra. Rachel Carson (1962) se cuestiona por primera vez los beneficios del uso indiscriminado de los plaguicidas, a lo cual llama como "la primavera silenciosa".

En 1975 se abre en París el primer centro francés y en 1953, en EE.UU., la Academia Americana de Pediatría abre en Chicago uno de los primeros centros estadounidenses. Para 1965 ya existían en Estados Unidos cerca de 600 centros en el siglo XXI (Radenkova, 2008, p.51).

En América Latina hay que destacar a Emilio Astolfi (1930-1995), médico argentino, quien es considerado padre de la toxicología en este continente. Se formó en la escuela francesa y fue el pionero, fundador y formador de la primera cátedra de toxicología en la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (Argentina).

Según Liebelt (2010), en 1991 el Accreditation Council of Graduate Medical Education en los Estados Unidos reconoció formalmente la educación de postgrado en toxicología médica y para el 2010, veintiseis nuevos programas habían sido aprobados. El curriculum de estos incluye formación de manejo agudo de intoxicaciones, toxicología ambiental y ocupacional, farmacocinética y farmacoterapia, toxicología analítica, experiencia en el centro de control de intoxicaciones y metodología de investigación (pp. 298-301).

### **Antecedentes internacionales**

A nivel internacional se realizó una búsqueda en internet de trabajos de graduación relacionadas con el tema de investigación en un lapso de tiempo no menor a los cinco años.

Inicialmente, en el año 2011, en Guaranda, Ecuador, Ahmed Taleb Lema Gallardo realizó una tesis para optar por el grado de médico general con el título “Incidencia de intoxicaciones químicas en los servicios de medicina interna del Hospital de Guaranda en el año 2010”. El objetivo de esta investigación fue determinar la incidencia de intoxicación química en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Guaranda en el año 2010. Se pudo observar que los grupos más jóvenes tienen predominio sobre los de mayor edad, sobretodo el grupo de 15 a 20 años con un 36% de los casos, seguido por el grupo etario de 21 a 29 años con un 28%. Además, del total de las intoxicaciones un 16% corresponden a medicamentos y la principal causa de intoxicación era el intento autolítico que ocupó un contundente 92%, mientras el modo accidental representa apenas el 8%.

En febrero del año 2011, en México D.F., Alma Belén Jacinto Tinajero presento una tesis para obtener el diplomado de especialidad en urgencias médico quirúrgicas con el nombre de: “Perfil epidemiológico y clínico del paciente intoxicado en el servicio de Urgencia Adultos del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza CMN la raza de los años 2005 al 2009”. Su objetivo era determinar las características clínicas y epidemiológicas de las intoxicaciones presentadas en la población adulta del servicio de urgencia del HG GGG CMN La Raza del 1 enero del 2005 al 31 de diciembre del 2009. Se concluye que la edad en la cual se produce con mayor frecuencia las intoxicaciones en los adultos, es durante la edad productiva, siendo del 87% acumulado desde los 16 a los 59 años de edad y las intoxicaciones por medicamentos ocupan los primeros lugares.

En el año 2015, en Quito, Ecuador, la Dra. Maribel Patricia Andrade Venavidez y el Dr. Edwin Eduardo Romero Ramírez realizan una tesis como requisito parcial para obtener el título de especialista en emergencias y desastres con el nombre de “Prevalencia de las intoxicaciones agudas en el servicio de emergencia del Hospital Eugenio Espejo de la ciudad de Quito, relacionada con la edad y el tóxico involucrado, durante el periodo 2009-2013”. Pretendían describir las características demográficas y etiológicas de los pacientes que ingresaron con diagnóstico de intoxicación aguda al Servicio de Emergencias del Hospital Eugenio Espejo durante el período 2009-2013. Se concluyó que el grupo etario más afectado por intoxicaciones agudas ronda la edad

de 18-29 años con un 74,6%. Además, que la mayor parte de casos que sufren intoxicación aguda se producen en el domicilio y por vía oral; es decir, de causa autoinfringido.

### **Antecedentes nacionales**

A nivel nacional se realiza una extensa revisión bibliográfica en cinco universidades tanto públicas, caso de la Universidad de Costa Rica (UCR), como privadas: Universidad Iberoamericana (UNIBE), Universidad Latina de Costa Rica (ULatina) y la Universidad Internacional de las Américas (UIA), las cuales imparten la carrera de farmacia. Se exploran diferentes trabajos de graduación entre ellos tesis, tesinas o informe de las prácticas dirigidas, con el fin de conocer lo investigado a nivel nacional acerca del tema en estudio.

Se ejecuta una revisión bibliográfica de las tesis desarrolladas en la carrera de farmacia en la Universidad de Costa Rica y se encuentra un trabajo de graduación relacionado con la investigación y una investigación correspondiente a la carrera de medicina y cirugía.

Castillo Guerrero (2015) realiza una tesis para optar por el grado académico de licenciatura en farmacia y el grado profesional de doctor en farmacia con el tema “Análisis de las intoxicaciones y las difusiones causadas por intoxicaciones con medicamentos anticonvulsivos, antidepresivo y benzodíacepina, ocurrida en Costa Rica durante el periodo 2007 a 2014”. Su objetivo general pretendía analizar las intoxicaciones y las difusiones causadas por intoxicaciones con medicamentos anticonvulsivos, antidepresivo y benzodíacepina en el país durante el periodo ya citado. La autora llega a la conclusión de que los intentos de suicidios y los suicidios fueron la principal causa de intoxicación en defunciones en los casos reportadas con presencia de antidepresivos. Además, fortalece el hecho de que se deben analizar los casos de intoxicaciones y defunciones con otros medicamentos como los analgésicos, que también son una causa importante de intoxicaciones en Costa Rica.

Luego, la Dra. Gabriela Cordero Schmidt (2013) realiza una tesis de postgrado para optar por una de especialidad en medicina de emergencias titulado “Toxicología clínica: análisis de la situación actual y propuesta para el fortalecimiento del sistema de salud de esta área”. En esta se analiza la situación actual y se crea una propuesta para el fortalecimiento de la salud de esta área. La autora concluye que el número de consultas probablemente no refleje el número real de consultas e ingresos a los servicios. La forma en que cada médico ingresa la información al expediente clínico o la hoja de atención de emergencia varía y es con base en esta información que

se codifican e interpretan los datos estadísticos y dado que lo escrito por el médico difiere, los datos se vuelven confusos. Aunque se analizó la información de uno de los hospitales centrales, es evidente que la principal debilidad es la estadística, por lo que es necesario optimizar la recolección de información con respecto a las intoxicaciones dadas por medicamentos y los pacientes que llegan a los servicios de emergencia de los diferentes hospitales.

Se concreta una revisión bibliográfica de las tesis desarrolladas en la carrera de farmacia de la Universidad de Iberoamérica y se encuentran dos trabajos de investigación relacionados con el tema de estudio. Además, hay un trabajo de investigación en la carrera de medicina y cirugía.

Jeimmy García Alfaro y Tatiana Quirós Cortes (2008) realizan una tesis para optar por el grado de licenciatura en farmacia con el tema “Manual práctico para consultas sobre intoxicación medicamentos a nivel de farmacia comunal”. En esta se elabora un manual práctico para consulta sobre intoxicaciones medicamentosas a nivel de farmacia comunal. Debido al tipo de investigación los autores no plantearon conclusiones a su investigación. Sin embargo, se realizaron ciertas recomendaciones, entre ellas, motivar la investigación de toxicología clínica para ampliar los conocimientos en lo que se refiere a medicamentos y desarrollar planes de educación continua para actualizar al profesional en farmacia en el campo de la toxicología.

Seguidamente, en mayo del 2014, Mario Alberto Álvarez Jiménez y Susetty Méndez González realizan una tesis para optar por el grado de licenciatura en farmacia titulada “Vademécum de toxicología orientado a Farmacéuticos y sustancias comunes que impliquen un riesgo para la población por su frecuencia de consumo”. El objetivo de esta investigación es desarrollar un vademécum que permita al farmacéutico garantizar una oportuna actuación ante una eventual intoxicación y además brindarle las estrategias de promoción y prevención sobre los espectros potenciales de riesgo al tener contacto con sustancias específicas. Se llega a la conclusión de que se debe entender y hacer de conocimiento público y a todos los niveles de la población que los medicamentos son herramientas y aliados muy útiles cuando se aprovecha todo su potencial de manera racional y acorde con las necesidades que su administración conlleva, pero que se pueden convertir en armas letales, así como muy perjudiciales cuando son utilizados de manera inadecuada.

En octubre del 2011, Catalina Sánchez Montero y Jennifer Zeledón Vargas, realizan una tesis para optar por el grado de licenciatura en medicina y cirugía bajo el nombre de “Enfermedades metales y su coexistencia con la farmacodependencia en el adulto joven”. Las investigadoras

pretenden realizar una revisión bibliográfica de la coexistencia entre las enfermedades mentales y la farmacodependencia. Al final, concluyen que actualmente la sociedad experimenta niveles de estrés elevados debido a un entorno más agitado, lo que conlleva a un aumento de la presión tanto a nivel laboral como familiar. Esto propicia el consumo de diferentes sustancias y, por lo tanto, pone en riesgo la vida.

Posteriormente, se realizó una revisión bibliográfica de las tesis desarrolladas en la carrera de farmacia de la Universidad Latina de Costa Rica y se encontró un trabajo de investigación relacionado con el tema de estudio.

En mayo del 2015, Kevin José Navarro Carvajal, presentó un trabajo de graduación para optar por el grado de licenciatura de farmacia con el tema: “Evaluación del conocimiento sobre el contenido de acetaminofén en productos antigripales, que puede causar intoxicaciones debido a su abuso en los habitantes de dos zonas geográficas específicas diferentes Escazú- Barrio Luján durante el período comprendido entre enero y abril del 2015”. Su objetivo fue determinar el grado de conocimiento que presentan los habitantes de dos zonas geográficas específicas diferentes sobre el contenido de acetaminofén dentro de los medicamentos antigripales. Se determinó que la población tiene un conocimiento medio-bajo sobre el contenido del acetaminofén en los antigripales para ambos casos debido a que se tiene un 53% y 59% en Escazú y Barrio Luján, respectivamente. Además, los involucrados no utilizan los establecimientos adecuados para realizar la compra, pues la farmacia que obtiene una media del 35%. La facilidad de acceso a estos fármacos es muy alta y aunque no representa la mayor causa de compra, también se toman en cuenta al momento de asistir a los supermercados y mantener ciertas cantidades en casa como un medio de prevención, según la opinión de la población.

También, se reveló que se percibe que el farmacéutico administra poca información, quedando reflejado con el 64% y 72% de elección en Escazú y Barrio Luján, respectivamente, ante la opción negativa que evalúa este aspecto. De igual forma, los mismos habitantes creen que existe la necesidad de ser aconsejados en el momento en que consumen estos fármacos.

Una revisión bibliográfica de las tesis desarrolladas en la carrera de farmacia en la Universidad Internacional de las Américas, permitió encontrar tres trabajos de investigación relacionados con el tema de estudio.

En diciembre del 2002, Katherine Orúe Rivera realizó una tesis para optar por el grado de licenciatura en farmacia, el cual presento el título de: “El manejo de medicamentos vencidos,

residuos de medicamentos y material complementario farmacéutico en hogares del distrito de Pavas”. Esta determina si la población maneja y desecha los medicamentos vencidos, residuos de medicamentos y material complementario farmacéutico adecuadamente en los hogares del distrito de Pavas durante los meses de setiembre, octubre y noviembre del 2002. Concluye que en la población de estudio existe un mal manejo de medicamentos vencidos, residuos de medicamentos y material complementario farmacéutico, lo que se refleja en la cantidad de materiales almacenados que se encontró en los hogares durante la investigación. Se identificaron 2451 medicamentos vencidos y 5641 que son residuos. Por su parte, solo un 16,6% no almacena medicamentos vencidos en sus hogares.

En abril del 2010, Mariela Vásquez Vargas presentó una tesis para optar por el grado de licenciatura en farmacia con el título de “Evaluar el grado de seguridad que presentan los envases primarios para evitar las intoxicaciones por sobredosis en niño de las formas farmacéuticas sólidas y líquidas y medir el nivel de conocimiento que presentan los adultos sobre intoxicaciones infantiles en la provincia de Alajuela y propuesta de un diseño seguro”. El objetivo de esta investigación es la evaluación del grado de seguridad que presentan los envases primarios para evitar las intoxicaciones por sobredosis de las formas farmacéuticas sólidas y líquidas en niño y conocer qué tanto saben los adultos sobre intoxicaciones infantiles en la provincia de Alajuela para proponer un diseño seguro. Se encontró que el 59,9% de los adultos encuestados no revisa fechas de vencimiento antes de utilizar los medicamentos y que el 65,6% de los padres de familia no saben el uso de los medicamentos que guardan en sus hogares. También, un 54,7% de los padres de familia cambian los medicamentos a otro envase que no es el original.

En el año 2014, Max Eliécer Mayorga Obando realizó una tesis para optar por el grado académico de licenciatura en farmacia con el nombre de: “Evaluación del conocimiento de los farmacéuticos sobre intoxicaciones sobre antigripales en las farmacias de comunidad de los cantones de San José y Tibás”. En esta se evaluar el conocimiento de los regentes farmacéuticos sobre las intoxicaciones por antigripales en las farmacias de comunidad de los cantones de San José y Tibás. Se concluye que los regentes farmacéuticos tienen un 100% de conocimiento sobre las ventajas y desventajas del acetaminofén en comparación con los AINEs y pueden dar una correcta información sobre el uso de este en las formulaciones de los medicamentos antigripales. Sin embargo, el 75% de los regentes desconocen el tiempo en que aparecen los síntomas de la intoxicación por acetaminofén.

## CAPÍTULO II: MARCO DE REFERENCIA

En este capítulo se exponen los conceptos más importantes para explicar el fenómeno de la investigación.

### **Toxicología**

Según Gilman & Goodman (2012) la farmacología se ocupa de los fármacos y sus propiedades o características químicas, su mecanismo de acción y sus aplicaciones clínicas. Esto da una interrelación entre la toxicología cuando la respuesta fisiológica a un fármaco es un efecto adverso (p. 73).

La toxicología se puede definir, según los mismos autores, como la ciencia de las sustancias tóxicas o la intoxicación, pero es problemático establecer una definición estricta de una sustancia tóxica (p.73).

Una sustancia tóxica es cualquier sustancia, incluso un fármaco, que puede dañar a un microorganismo vivo. Al médico renacentista Paracelso (1493-1541) se le atribuye la famosa definición filosófica de las sustancias tóxicas: “¿Qué cosa existe que no sea tóxica? Todas las cosas son tóxicas y nada está exento de ser tóxico, únicamente la dosis determina que algo no sea tóxico” (p. 73).

Desde un punto de vista técnico el término “intoxicación” implica inherentemente efectos fisiológicos nocivos que se dan a la exposición de fármacos, drogas ilegales o sustancias químicas. Esto indicaría que todos los medicamentos que están en la farmacopea constituyen una potencial sustancia tóxica y la dosis individual, las circunstancias del ambiente y los factores relacionados con los genes contribuyen a la capacidad de un fármaco para alcanzar su potencial toxicidad (p. 73).

Sin embargo, existen discrepancias en cuanto a los términos planteados. Según Mendoza (2008), un tóxico es toda sustancia de origen natural (mineral, vegetal o animal), sintética o semisintética que por sus características químicas es capaz de dañar la salud, producir reacciones nocivas y destruir la vida (p. 756).

También, define la toxicidad como la capacidad o propiedad relativa de una sustancia para producir una lesión anatómica o fisiológica, directa o indirectamente, deseable o no para el hombre. Además, describe a las intoxicaciones como un conjunto de signos y síntomas que surgen como

consecuencia de la presencia de una sustancia exógena en el organismo, capaz de provocar alteraciones bioquímicas, fisiológicas, anatómicas y, en casos graves, la muerte (p. 756).

Según Lorenzo et al. (2013), las reacciones adversas a fármacos constituyen un notable inconveniente de la farmacoterapia moderna, causa de significativa morbimortalidad, con importantes connotaciones éticas y legales asociadas. Entre ellas, las reacciones adversas hepáticas ocupan una posición preferente por su potencial gravedad e impacto en el desarrollo de los fármacos, en conjunto con los efectos nefrotóxicos que son responsables de acontecimientos clínicos graves (p. 1203).

Como los diferentes factores asociados con las intoxicaciones conllevan a un riesgo toxicológico, este se expresa como la probabilidad mayor o menor de sufrir lesión anatómica, bioquímica, fisiológica o conductuales, que depende de la naturaleza del agente tóxico, de la oportunidad de contacto y de la cantidad absorbida o expuesta localmente (Mendoza, 2008, p. 756).

### **Toxicocinética**

Según Mencías (2007), la toxicocinética es la conceptualización matemática de la farmacología clínica que se produce en un paciente con un exceso de dosis. Los procesos cinéticos (el “movimiento” del tóxico en relación con el organismo será prácticamente constante) se suceden desde la puesta en contacto del tóxico con el organismo hasta su ulterior eliminación. (p.25)

Se debe considerar que los datos farmacocinéticos relacionados con una sustancia, en dosis única o repetida, no tienen por qué ser extrapolables exactamente en casos de intoxicación. Los datos cinéticos cambian con frecuencia con dosis altas o tóxicas. Así, por ejemplo fármacos con vía de eliminación principal por hígado pueden ver saturadas las enzimas de metabolización hepática, dando lugar a un aumento en las concentraciones plasmáticas del fármaco (p.25).

### **Toxicodinamia**

Actualmente, la toxicología se preocupa por conocer los mecanismos de acción de las sustancias tóxicas porque esta información permite explicar las causas de sus efectos nocivos y establecer procedimientos que permitan prevenir o contrarrestar tales efectos tóxicos. Con esa información se puede modificar la estructura de los medicamentos para eliminar o reducir sus efectos adversos (Jaramillo, 2006, p. 66).

Según Jaramillo (2006) la toxicodinamia estudia los efectos tóxicos, las acciones y los mecanismos de la toxicidad producida por los xenobióticos. De esta manera, la toxicodinamia analiza los eventos que aparecen luego de la interacción de un fármaco con su receptor celular, es decir, estudia los cambios bioquímicos en las células que, dependiendo de su magnitud, pueden generar trastornos funcionales o conducir a la muerte de estas (p. 66).

El mismo Jaramillo (2006) indica que las vías que conducen al desarrollo de los efectos tóxicos son variadas y complejas, ya que puede suceder que los xenobióticos:

- Actúen localmente en el sitio de contacto, como ocurre con las sustancias cáusticas que destruyen los tejidos al desnaturalizar sus proteínas (ácidos o bases fuertes).
- Ejerciendo su acción nociva sin combinarse con un receptor, tal es el caso de las sulfonamidas cuando precipitan en los túbulos renales y bloquean el flujo de orina, lo que puede conducir a insuficiencia renal.
- Al combinarse con receptores intraorgánicos y modifiquen las funciones de las células, conduciendo con ello a la aparición de los efectos tóxicos. En este último caso, la acción nociva puede ser producida por la estructura primaria del xenobiótico, por un metabolito activo o por un intermediario reactivo.

Jaramillo (2006) también señala que la vía más compleja para que aparezca la toxicidad se relaciona con los siguientes eventos:

- Acceso del xenobiótico hasta su sitio de acción
- Interacción del tóxico con las moléculas blanco de las células
- Generación de alteraciones en la función o en la estructura celular
- Desencadenamiento de mecanismos de reparación a nivel molecular, celular o tisular

Cuando las alteraciones producidas por los xenobióticos superan la capacidad de reparación aparece la toxicidad y en esto se fundamenta el estudio de la toxicodinamia (p. 71).

### **Tipos de intoxicación**

Desde un punto de vista de la aparición de los síntomas y la exposición se pueden describir tres tipos de intoxicaciones.

En primer lugar, según Guillermo et al. (2010) la intoxicación aguda consiste en la aparición de un cuadro clínico patológico, tras una única exposición a una sustancia o múltiples exposiciones en un periodo de 24 horas. El caso más representativo es la presentación de fenómenos tóxicos

antes de las 24 horas de una única absorción del agente. La evolución puede llevar al intoxicado ya sea a la muerte o a una recuperación total o parcial, en la cual quedarían secuelas o lesiones persistentes (p. 22).

En segundo lugar, el mismo autor advierte que la intoxicación retardada es una forma especial de intoxicación aguda en la que la sintomatología no se manifiesta hasta varios días o semanas después. Esta puede ser incluso más peligrosa, pues los síntomas se reportan en un estadio tardío en que la condición de la persona afectada puede ser muy crítica (p. 22).

Cuando se habla de una intoxicación subcrónica se refiere a un cuadro clínico por exposición repetida a un agente durante un periodo de tiempo inferior al 10% de la vida media de la especie considerada. Anteriormente, se había denominado como subaguda, expresión ahora obsoleta pues daba lugar a confusión con una intoxicación grave desde el punto de vista clínico. La evolución presenta las mismas posibilidades que la intoxicación aguda, aunque clínicamente suele ser menos grave (p. 23).

Por último, la intoxicación crónica es la consecuencia repetida de la absorción de un tóxico. A veces esta absorción se produce en cantidades por sí mismas insuficientes para hacer presente los trastornos tóxicos, pero que por acumulación del producto dentro del organismo, normalmente en órganos o tejidos concretos o por suma de efectos lesivos, con el transcurso del tiempo, lleva a estados patológicos. Muchas veces los trastornos permanecen latentes hasta que por cualquier causa se manifiestan, ya sea por una bajada de la condición fisiológica general (enfermedad) o por una movilización del tóxico de los lugares donde estuviera depositado, lo que produciría una intoxicación aguda al aumentar los niveles hemáticos del agente (p. 23).

### **Conceptos relacionados con la evaluación de riesgo**

En el ámbito de la evaluación del riesgo se maneja dos vocablos ingleses “hazard” y “risk” que en el mundo anglosajón no son usados de manera uniforme por los distintos científicos o por las distintas agencias reguladoras, por lo que su traducción al idioma castellano acarrea no pocas dificultades. Se entiende “hazard” como peligro y el término “risk” por riesgo, y sus definiciones corresponden a las acordadas por la mayoría de los expertos y se exponen a continuación a partir de Bello (2001, p. 334) .

- Peligro: Indica el potencial (la posibilidad) de una sustancia química para producir efectos adversos en condiciones apropiadas. Es una expresión cualitativa.
- Riesgo: Es la incidencia de un efecto adverso definido bajo unos determinados niveles de exposición (dosis). Es una expresión cuantitativa.

### **Percepcion del riesgo**

Según Bello et al. (2001) los problemas toxicológicos son muy diferentes según las distintas regiones del planeta y se puede sufrir también variaciones en función de las épocas. Así, lo que en un país constituye un serio problema no lo es en otro, y lo que en un momento histórico puede suponer una grave amenaza para la salud pública deja de constituir un inconveniente al cabo de un tiempo (p. 328).

La percepción del riesgo puede incluso variar dentro de la misma sociedad, según los colectivos, de tal manera que lo que para uno puede ser “inaceptable” para otros puede ser totalmente tolerable. Estos términos no tienen un significado científico, sino pragmático y político (p. 328).

Desde un punto de vista científico el riesgo cero no existe, ya que es imposible demostrar un resultado negativo. Lo que trata la ciencia toxicológica es proporcionar las bases científicas necesarias para mantener el riesgo dentro de niveles aceptables o tolerables por la población, aunque siempre haya que aceptar un cierto rango de riesgo. Desde otra perspectiva, un evento se puede admitir como “seguro” si sus riesgos se consideran aceptables (p. 328).

### **Evaluación del riesgo**

Según lo estrictamente planteado por Bello (2001), la evaluación de riesgos tóxicos pueden plantearse de modo diferente según se apliquen los puntos de vista de los Estados Unidos o de la Unión Europea.

La evaluación de riesgos no es propiamente una ciencia, sino que constituye una herramienta muy potente para extraer una conclusión a partir de los conocimientos científicos y

que sea fácilmente comprensible para las personas que no conozcan del tema. Desde un punto de vista práctico es considerada una metodología que sirve de apoyo a los diversos estatamentos políticos para la toma de unas decisiones que tendrían su repercusión en la salud pública y que, a su vez, deberán ser entendidas por la sociedad en general. Este sistema de trabajo se ha aplicado sobre todo a la evaluación de la sociedad en general (Bello, 2001, p. 329)

### **Factores que incrementan el riesgo**

Mendoza (2008) identificado una serie de factores que incrementan el riesgo de sufrir intoxicaciones a todos los niveles de organización biológica, como el incremento en la industrialización que, con frecuencia, se establece cerca de las áreas urbanas, además, el aumento en la población mundial, la mayor producción y uso de energía, incremento en la producción, almacenamiento y consumo de medicamentos (p. 752).

Otros factor es la disposición de fármacos más potentes y específicos que frecuentemente se adquieren sin receta (cada día se ha incrementado más la libre disponibilidad de medicamentos OTC), así como la compra de productos domésticos sin control apropiado (Mendoza, 2008, p. 752). Contribuye también el analfabetismo, el incremento de la urbanización, las condiciones sociales de la comunidad, las características regionales. Asimismo, existen una serie de factores ligados al agente causal de la intoxicación y la naturaleza química (p. 752).

### **Factores de riesgo**

Según la Organización Mundial de la Salud (2016) un factor de riesgo es: “cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión”. Entre los factores de riesgo se pueden nombrar los siguientes y serán abordados seguidamente:

- Factores patológicos
- Factores genéticos
- Factores conductuales

## Factores patológicos

Existen diferentes factores que pueden afectar la predisposición de una persona a presentar intoxicación, entre los más relevantes están los factores patológicos. Órganos como el hígado y el riñón son esenciales para la eliminación adecuada de los medicamentos y si estos llegan a fallar, se modificaría la estadía del fármaco en el cuerpo, lo que conllevaría a consecuencias notorias.

## Trastornos hepáticos

Según Lorenzo (2013) el hígado es un órgano que realiza gran cantidad de funciones y que puede resultar afectado con intensidad muy variable por numerosos procesos patológicos. Por esta razón, la alteración en la biodisponibilidad varía mucho según la enfermedad y según el paciente.

Las alteraciones hepáticas influyen principalmente en el metabolismo y la excreción biliar de los fármacos, pero puede afectar también otros procesos como la distribución. Las enfermedades hepáticas influyen de forma diferente sobre los fármacos.

- La disminución de la masa celular reduce la eliminación de los fármacos tanto con alta como baja fracción de extracción y aumenta la biodisponibilidad oral de fármacos con alta fracción de extracción por reducción de su primer paso hepático.
- En el síndrome hepatorenal disminuye la función renal, incluso con alteraciones hepáticas moderadas. Con frecuencia pasa inadvertida porque el aclaramiento de creatinina en el enfermo hepático sobrevalora la función renal. Afecta principalmente a los fármacos que se eliminan por vía renal, pero también a los que se eliminan de forma simultánea por vía renal y hepática.
- La hepatitis aguda influye poco en la eliminación de los fármacos, menos que los procesos crónicos y esta influencia depende más de la extensión de la lesión que de la causa. En la hepatitis aguda vírica no se afecta la actividad del CYP2D6.
- Hepatitis crónica sin cirrosis reduce la eliminación de los fármacos, pero discreta que no suele requerir una disminución de la dosis.
- La cirrosis afecta más a los procesos de fase I que a los de fase II con diferencias entre las isoformas del citocromo P450. El CYP1A2, el CYP2C19 y el CYP3A4 se afectan en proporción a la gravedad de la cirrosis leve y moderada y se reduce en la gravedad. El CYP2C9 no se ve afectado.

Según Porth (2014) el hígado como órgano primordial para el metabolismo de los fármacos y la destoxicación en el organismo se encuentra sujeto a un potencial de daño por una enorme variedad de medicamentos. También se pueden identificar algunos factores del hospedero que contribuyen a la predisposición como lo genético y el consumo de sustancias o las interacciones farmacológicas (p. 1219).

Los medicamentos pueden inducir un efecto poco idóneo, como las lesiones o muertes de un hepatocito. Dichos efectos pueden ser predecibles debido a la estructura química del fármaco y sus respectivos metabolitos o bien impredecibles (idiosincráticos), es decir, que dependen de las características individuales de cada persona que recibe el fármaco (p. 1219).

### **Lesión hepatotóxica directa**

Porth (2014) indica que algunos medicamentos tienen efectos tóxicos sobre el hígado, esto como consecuencia de su estructura química y la forma en que se metabolizan en ese órgano. El daño hepático directo con frecuencia depende de la edad y la dosis. Las reacciones hepatotóxicas directas suelen ser una característica reconocida de ciertos medicamentos (p.1219).

La mayoría de las lesiones hepatotóxicas directas se deben a la generación de metabolitos tóxicos. El aumento de la concentración de estos subproductos de la etapa de biotransformación desencadena lesiones en las células hepáticas.

### **Reacciones idiosincráticas**

Las reacciones medicamentosas colestásicas dan origen a una disminución en la secreción de bilis o a la obstrucción del árbol biliar. La colestasis intrahepática aguda es uno de los tipos más frecuentes de reacciones idiosincráticas medicamentosas. En forma características, las reacciones medicamentosas colestásicas se distinguen por un desarrollo temprano de ictericia y prurito. Los síntomas principales disminuyen cuando se retira el fármaco, pero la función secretora biliar se recupera a una velocidad más lenta que la que se observa para la función del hígado (Porth, 2014, p.1219).

## **Hepatitis crónica**

Algunos fármacos inducen una variante más indolente de daño hepático que tiene similitud estrecha con la hepatitis autoinmunitaria. La identificación temprana de la hepatitis crónica relacionada con medicamentos suele ser difícil. La cirrosis puede desarrollarse antes de que se diagnostique la hepatitis. Reconocer el medicamento responsable del daño hepático puede ser complejo en forma retrospectiva si la persona ha estado consumiendo alcohol o utilizando distintos fármacos (Porth, 2014, p. 1219).

## **Trastornos renales**

El riñón es uno de los principales órganos excretores de fármacos y, en consecuencia, las alteraciones de su funcionalidad darán lugar a una disminución significativa en la velocidad de eliminación de numerosos medicamentos. Este enlentecimiento ocasiona incrementos minuciosos en la duración del efecto del fármaco que, si no se acompaña de ajustes posológicos precisos, desencadenarán la aparición de efectos adversos.

La existencia de alteraciones en el funcionamiento renal origina una serie de modificaciones orgánicas que producen cambios importantes en la respuesta farmacológica y que ocasionaría un problema como, por ejemplo, las intoxicaciones.

## **Insuficiencia renal**

Porth (2014) indica que la insuficiencia renal es un padecimiento en el cual los riñones no eliminan los productos de desecho metabólico de la sangre ni regulan el balance de líquido, electrolitos y el pH de los líquidos extracelulares. Es posible que la causa subyacente sea una nefropatía, enfermedad sistémica o defecto urológico de origen no renal (p. 1112).

Debido a su proceso se puede describir como insuficiencia renal aguda, el cual es de inicio repentino y a menudo es reversible y nefropatía crónica, que es el resultado final de daño irreparable de los riñones. Este último es un proceso muy lento que tarda varios años (Porth, 2014, p. 1112).

## **Insuficiencia renal aguda**

La lesión renal aguda, también denominado IRA (por sus siglas en español), representa un deterioro rápido en la función renal, suficiente como para aumentar las concentraciones sanguíneas de desechos nitrogenados y deteriorar el balance de líquidos y electrolitos (Porth, 2014, p.1113)

### **Tipos de insuficiencia renal aguda**

Porth (2014) describe una clasificación según el lugar de afectación en prerrenal, intrarrenal y posrenal:

- **Insuficiencia prerrenal:** Es caracterizada por una disminución importante en el flujo sanguíneo renal. Es reversible si la causa de la disminución del flujo sanguíneo renal se identifica y corrige antes de que ocurra daño renal. Se ha reconocido que algunos mediadores vasoactivos, fármacos y agentes nocivos estimulan una vaso constricción intrarrenal intensa e inducen hipoperfusión glomerular e insuficiencia prerrenal (p.1113).
- **Insuficiencia posrenal:** Se da con el resultado de la obstrucción del flujo sanguíneo de salida de la orina proveniente de los riñones. Es posible que la obstrucción ocurra en los uréteres (es decir, calculo o estenosis), vejiga (tumores o vejiga neurogénica) o uretra (hiperplasia prostática). Debido al flujo retrograda a lo largo de los túbulos y nefronas, esto provoca un daño en dichas estructuras (p.1113).
- **Insuficiencia renal intrarrenal:** Es provocada por padecimientos que causan daño a la estructura dentro de los riñones, específicamente un daño al parénquima en los glomérulos, vasos, túbulos o intersticio. La principal causa de esta patología son las lesiones causadas por la insuficiencia prerrenal y posrenal. Además, la glomeronefritis y la pielonefritis puede llegar a ocasionar una insuficiencia renal aguda (p.1113).

## Trastornos gástricos

Muchos de los medicamentos principalmente los antiinflamatorios no esteroideos son susceptibles a ocasionar lesiones a nivel del tracto gástrico. Por consiguiente, las personas que presentan este tipo de trastornos tienen una mayor recurrencia a mostrar ciertos riesgos gastrointestinales (Lorenzo, 2013, p. 530).

### Gastritis

Según Kivi (2016), la gastritis es una enfermedad que ocasiona una inflamación del revestimiento del estómago y puede causar dolor severo y persistente. Por lo general, existen dos tipos, la gastritis aguda y la gastritis crónica.

- Según Wehbi et al. (2016) la gastritis aguda es un término que abarca un amplio espectro de entidades que inducen cambios inflamatorios en la mucosa gástrica. Varias etiologías diferentes comparten la misma presentación clínica general; sin embargo, difieren en sus características histológicas únicas. La inflamación puede implicar todo el estómago (por ejemplo, pangastritis) o una región del estómago (como la gastritis antral). La gastritis aguda puede dividirse en 2 categorías: erosivos (erosiones superficiales, erosiones profundas, erosiones hemorrágicas) y no erosiva.
- Para Cotton (2016) la gastritis crónica es una inflamación de larga duración que afecta el revestimiento del estómago y es causada por una serie de factores, lo que resulta en la transformación gradual de las células glandulares gástricas en tejidos fibrosos, deteriorando la función del estómago.

### Úlcera péptica

La úlcera péptica es uno de los padecimientos más frecuentes del aparato digestivo. Se define como un defecto excavado de la mucosa que al menos afecta hasta la *muscularis mucosae* y puede penetrar todo el espesor de la pared. Se presenta con mayor frecuencia en el estómago y el

duodeno, aunque puede encontrarse también en el esófago, en anastomosis gastrointestinales y en el divertículo de Meckel (Dietlen et al., 2013, p. 117).

## **Transtornos cardíacos**

Hoy en día se sabe que muchos analgésicos, en especial los AINEs, provocan ciertos cambios a niveles hemodinámicos, pero también de la conducción eléctrica a nivel cardíaco y es por ello que se tiene que velar por su seguridad (Lorenzo, 2013, p.530).

### **Arritmias cardíacas**

Según The American Heart Association (2014) una arritmia cardíaca es cualquier cambio de la secuencia normal de los impulsos eléctricos. Los impulsos eléctricos pueden producirse demasiado rápido, demasiado lento o de forma errática, provocando que el corazón lata demasiado rápido, demasiado lento o de forma irregular. Cuando el corazón no late correctamente, no puede bombear sangre con eficacia y si el corazón no bombea sangre con eficacia, los pulmones, el cerebro y otros órganos no pueden funcionar adecuadamente y pueden apagarse o ser dañados.

### **Bradycardia sinusal**

Livingston et al. (2014) describe a la bradicardia sinusal como el ritmo sinusal con una frecuencia cardíaca en reposo de 60 latidos por minuto o menos. Sin embargo, algunos pacientes realmente se vuelven sintomáticos hasta que su ritmo cardíaco se reduce a menos de 50 latidos por minuto. El potencial de acción responsable de este ritmo surge desde el nódulo sinusal y provoca una onda P en el ECG de superficie que es normal tanto en términos de amplitud como de vector. Estas ondas P son típicamente seguidas por un complejo QRS y la onda T normales.

## **Insuficiencia cardiaca congestiva**

National Heart, Lung, and Blood Institute (2016) indica que la insuficiencia cardíaca es una condición en la cual el corazón no puede bombear suficiente sangre para satisfacer las necesidades del cuerpo. La insuficiencia cardíaca no significa que su corazón se ha parado o está a punto de dejar de funcionar, sino que no puede bombear la sangre como debería. Puede afectar a uno o ambos lados del corazón.

## **Infarto de miocardio**

Según Bolooki et al. (2010) el infarto miocardio se produce cuando hay una isquemia de miocardio, lo cual provoca una disminución de suministro de sangre al corazón, supera un umbral crítico y abruma los mecanismos de reparación celular del miocardio diseñados para mantener la normalidad en el funcionamiento y la homeostasis. La isquemia en este nivel umbral crítico durante prolongados periodos resulta en el daño celular irreversible del miocardio o incluso la muerte.

## **Hipertrofia ventricular izquierda**

Según Villamil (2007) la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es una cardiomegalia que se refiere a un aumento en el tamaño de las células musculares del lado izquierdo del corazón (los miocitos), y por tanto, se aumenta el tamaño de ese lado del órgano. Es la anomalía más frecuente causada por la hipertensión arterial y un fuerte factor de un incrementado riesgo cardiovascular, como la insuficiencia coronaria y arritmias ventriculares (p. 3).

## **Trastornos psiquiátricos**

El consumo de diferentes fármacos ocasionan ciertos efectos nocivos en la conducta humana; sin embargo, existen factores que desencadenan los trastornos psiquiátricos, un ejemplo de ello son las difusiones del sistema de neurotransmisión a largo plazo, que pueden explicarse

por la elevada frecuencia de trastornos de ansiedad de la farmodependencia, especialmente de los trastornos inducidos (Casas, 2008).

### **Teoría de la automedicación**

Casas (2008) explica que existe un mayor riesgo ante el uso de medicamentos en determinados pacientes. Según esta hipótesis, los pacientes tributarios de determinados síntomas psiquiátricos que se ven aliviados por el uso de distintas drogas y tendrían más riesgo para desarrollar dependencia de estas. De hecho, determinados sujetos diagnosticados con trastorno depresivo o de fobias sociales utilizan el alcohol para disminuir dichos síntomas. También, es posible que los individuos diagnosticados con trastorno antisocial de la personalidad elijan el alcohol, la cocaína o la heroína para mitigar determinados síntomas disfóricos, al igual que algunos depresivos.

Estos mismos pacientes pueden desarrollar dependencia sobre ciertos analgésicos y por ende, ocasionarle una lesión grave debido a su uso descontrolado.

### **Depresión**

The National Institute of Mental Health (2016) establece a la depresión (trastorno depresivo mayor o depresión clínica) como un trastorno del estado de ánimo común, pero grave. Esto causa síntomas significativos que afectan al modo en que el paciente se siente, piensa y realiza actividades diarias, tales como dormir, comer o trabajar. Para ser diagnosticado con depresión, los síntomas deben estar presentes durante al menos dos semanas.

### **Trastornos de ansiedad**

The Anxiety and Depression Association of America (2016) caracteriza al trastorno de ansiedad por la preocupación persistente, excesiva y poco realista acerca de situaciones de todos los días.

Las personas con este trastorno, que también se conoce como trastorno de ansiedad, experimentan excesiva preocupación, a menudo esperando lo peor, incluso cuando no hay razón aparente. Anticipan desastres y pueden estar demasiado intranquilos por el dinero, la salud, la familia, el trabajo u otras cuestiones (ADAA, 2016).

### **Fobia social**

Una persona con trastorno de ansiedad social tiene ansiedad e incomodidad significativas por sentirse avergonzado, humillado, rechazado o menospreciado en las interacciones sociales. Los ejemplos más comunes son el miedo extremo a hablar en público, conocer gente nueva o comer en público. El miedo o ansiedad provoca problemas con el funcionamiento diario y tiene una duración de al menos seis meses (Dwight et al., 2007, p.8).

### **Intento de suicidio**

Cada año más de 800 000 personas terminan su propia vida y hay muchas más que intentan suicidarse. El suicidio es una tragedia que afecta a las familias, comunidades y países enteros y tiene efectos duraderos en quienes dejaron atrás. El suicidio fue la segunda causa principal de muerte entre los 15-29 años de edad en todo el mundo en 2012 (OMS, 2016).

El suicidio no sólo se produce en países de ingresos altos, pero es un fenómeno global en todas las regiones del mundo. De hecho, el 75% de los suicidios a nivel mundial se produjo en países de bajos y medianos ingresos en 2012 (OMS, 2016).

Según la OMS (2016) el suicidio es el acto de matar deliberadamente contra uno mismo. Los factores de riesgo para el suicidio incluyen el trastorno mental (como depresión, trastorno de la personalidad, dependencia del alcohol o la esquizofrenia) y algunas enfermedades físicas, tales como trastornos neurológicos, cáncer y la infección por VIH.

Para describir el comportamiento suicida existe discrepancia acerca de la terminología más apropiada. Se ha propuesto el término “comportamiento suicida mortal”, basado en el resultado para los actos suicidas que ocasionan la muerte y, de igual manera, “comportamiento suicida no mortal” para las acciones suicidas que no provocan la muerte. Tales actos también a menudo se

llaman “intentos de suicidio”(un término común en los Estados Unidos), “parasuicidio” y “daño autoinfligido deliberado” (términos que son comunes en Europa) (OPS, 2003).

En una investigación realizada por Farrugia et al. (2016) para The American College of Medical Toxicology se analizaron los casos atendidos del 1 de enero al 31 de diciembre del 2015 en 101 centros de atención. Se reportaron que las exposiciones intencionales farmacéuticas fueron el motivo más frecuente de consulta, lo que representa el 52,3% de los casos. De estas exposiciones farmacéuticas intencionales, 69% representaba un intento de auto-daño en el que los analgésicos no opiodes fueron reportados con mayor frecuencia (pp. 224–247)

### **Factores genéticos**

Los factores genéticos toman un papel preponderante cuando se habla de toxicología por fármacos. Esto se debe a que en ciertos individuos ciertas características provocan alteraciones macroscópicas, por ejemplo, a nivel de alguno de los procesos de eliminación de fármaco.

Hoy en día se tiene un estudio más detallado de las variables genéticas que pueden ocasionar problemas en cierto sector de la población. Ejemplo de ello es el polimorfismo que existe en CYP2D6, en el cual se metabolizan los analgésicos opiodes débiles y las variaciones que existen CYP2C9 donde se biotransforman la mayoría de los AINEs, específicamente, las isoformas CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3. Esto favorece el riesgo de gastrolesión en el caso de los AINEs y una toxicidad en los fármacos como la codeína y el tramadol (Johansson et al., 2011, p.7).

### **Factores conductuales**

Se definen como las acciones que ejercen las personas o los actos exhibidos por el ser humano y que están determinados por la cultura, las actitudes, las emociones y la sociedad (González, 1993, p. 36).

## **Automedicación**

De forma general, se entiende por automedicación aquella situación en que los pacientes consiguen y utilizan los medicamentos sin ninguna intervención por parte del médico o farmacéutico (ni en el diagnóstico de la enfermedad, ni en la prescripción o la supervisión del tratamiento) (Bennadi, 2014, p.19).

La automedicación constituye una decisión propia por el paciente que en ocasiones es aconsejado por amigos, familiares o toma otro tipo de fuentes de información en función de la gravedad de la sintomatología (Bennadi, 2014, p.20).

Sin embargo, es importante recalcar que esta es una práctica que atenta sobre dos pilares esenciales de la práctica profesional farmacéutica, que persiguen el uso racional de medicamentos y su uso adecuado. Cuando las personas se automedican ponen en riesgo su salud, debido a que no están bajo la tutela terapéutica de una persona con conocimiento científico y técnico de los medicamentos (Bennadi, 2014, p.23).

## **Farmacodependencia**

Lewis (2012) indica que la farmacodependencia tiene lugar cuando una persona necesita consumir uno o más medicamentos o drogas para actuar normalmente. Una persona puede padecer una afección médica, como presión arterial elevada o dolor crónico, para la cual deba tomar medicamentos a fin de mantener su calidad de vida. Si bien esta situación podría considerarse una forma de farmacodependencia, probablemente no represente un problema. Sin embargo, esta dependencia se convierte en un motivo de preocupación médica cuando la persona consume drogas ilegales o medicamentos recetados en forma excesiva.

El mismo autor también establece que el consumo excesivo intermitente puede convertirse en una dependencia. A la larga, la persona no puede llevar una vida normal si no consume la droga o el medicamento. Para superar la tolerancia que acompaña al consumo regular, el usuario puede ingerir dosis cada vez mayores o pasar a otro tipos de drogas o medicamentos.

## **Analgésicos**

Los analgésicos son medicamentos indicados para tratar el dolor y la inflamación. Existen muchos tipos de analgésicos, pero se pueden clasificar en antiinflamatorios no esteroideos, opiáceos menores y opiáceos mayores.

### **Fármacos antiinflamatorios no esteroideos**

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son unos fármacos que bloquean la síntesis de prostaglandina al inhibir, con mayor o menor potencia y especificidad, las isoformas de la ciclooxigenasa (COX). Como consecuencia se reduce la inflamación y provoca un efecto de analgesia (Lorenzo et al., 2013, p. 518).

El mecanismo de acción analgésico de los AINEs probablemente es consecuencia directa de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. No se descartan efectos antinociceptivos en neuronas periféricas y centrales, entre los que se encuentra la inhibición de la liberación de glutamato a nivel espinal y supraespinal (Lorenzo et al., 2013, p. 516).

### **Mecanismo toxicológico de los AINEs**

#### Mecanismo gastrotóxico

Según Matsui et al. (2011), los AINEs causan complicaciones gastrointestinales tales como úlceras y erosiones. La fisiopatología de estas complicaciones en su mayoría se ha atribuido a la acción de los AINEs sobre la ciclooxigenasa (COX), así como la inhibición y la deficiencia posterior prostaglandina (PG); sin embargo, también existen mecanismos independientes de la PG (pp.107-111).

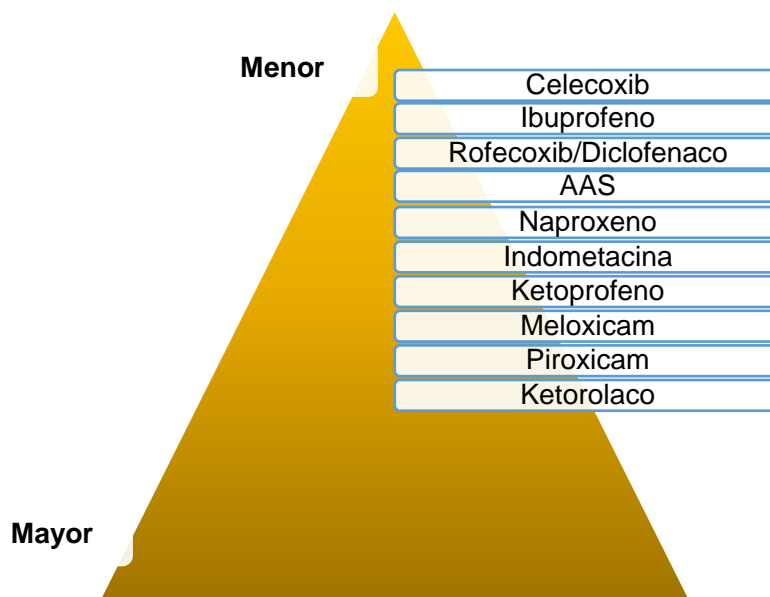
### Mecanismo dependiente de prostaglandinas

Las prostaglandinas juegan un papel fundamental en el sistema de defensa de la mucosa gástrica. La inhibición de la COX-1 provoca una disminución de la síntesis de prostaglandina. Sin embargo, investigaciones más recientes sugieren que tanto la COX-1 y COX-2 pueden jugar un papel en la síntesis y el mantenimiento de la integridad de la mucosa gástrica PG, y que la COX-2 interpreta un "back-up" al aliviar la deficiencia de PG que es inducido por la COX-1 inhibición (Matsui et al., 2011, pp.107-111).

### Mecanismo independiente de prostaglandinas

- La teoría "atrapamiento": La mayoría de los AINEs son ácidos orgánicos débiles en el jugo gástrico, que son no ionizados y solubles en lípidos. Estos AINEs se difunden a través de membranas de células epiteliales de la mucosa gástrica en el citoplasma, en el que el pH es neutro, allí quedan atrapados por lo que se acumulan y causan un daño a nivel local (Matsui et al., 2011, pp.107-111).
- Las mitocondrias, la peroxidación lipídica y la apoptosis: Los AINEs inhiben, o bien desacoplan, la fosforilación oxidativa a nivel mitocondrial para disipar el potencial transmembrana mitocondrial (MTP) que conduce a la liberación de citocromo c desde el espacio intermembranosos mitocondrial en el citosol y a la liberación de ROS tal como superóxido ( $O_2^-$ ) y peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ). De esta manera, provoca la caspasa 9 y caspasa 3 activación y la peroxidación lipídica celular, todo lo cual resulta en la apoptosis celular (pp. 107-111).

**Figura 1.** Potencial gastrotóxico de los AINEs



**Fuente:** Adaptado de Ríos (2008).

#### Mecanismo hepatotóxico

Según LiverTox Database (2014), el mecanismo por el cual casi todos los AINEs producen daño hepático es idiosintrático, a su vez que la toxicidad intrínseca. Las principales excepciones a esto son el paracetamol y la aspirina, cuyo caso una lesión se da relacionada con la dosis. A pesar de que muchos casos de lesión hepática relacionada con AINEs demuestran evidencia de una causa inmunológica, existe evidencia de que los metabolitos tóxicos contribuyen a la lesión hepática de algunos AINEs.

#### Mecanismo nefrotóxico

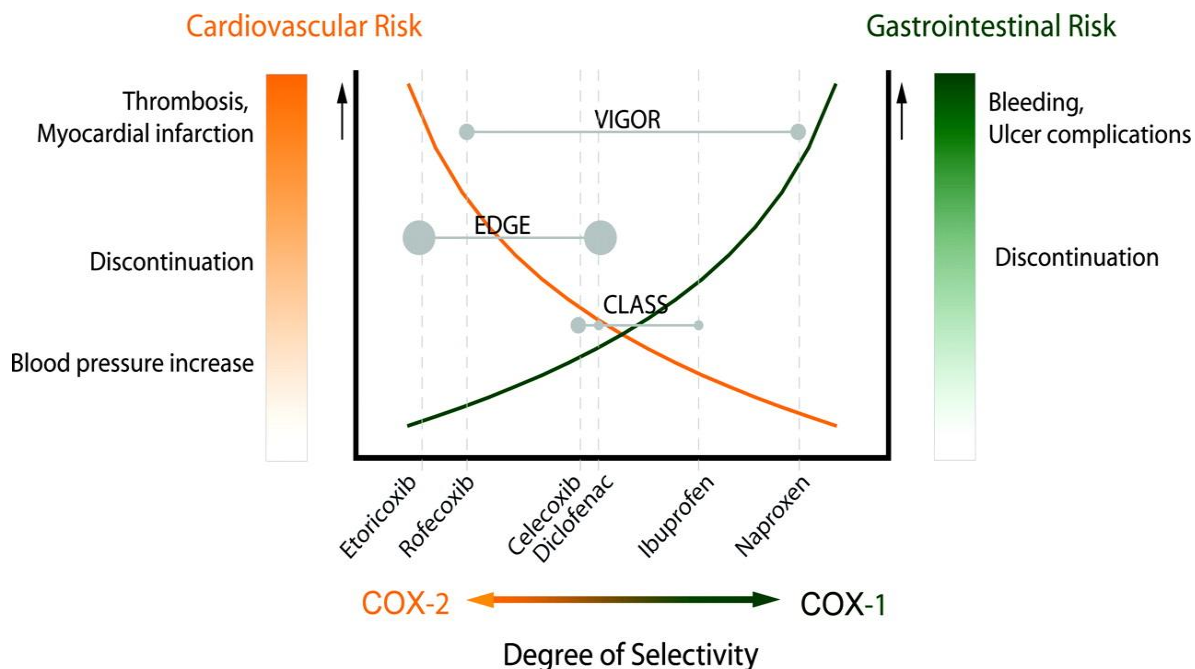
El mecanismo en una sobredosis aparentemente se da con el resultado de la inhibición excesiva de la COX-1 que provoca una reducción de las prostaglandinas y desencadena la disminución del efecto vasodilatador sobre las arteriolas renales (aferente), lo cual genera un daño renal (Hunter et al., 2011, pp. 39-48).

## Mecanismo cardiotoxico

Según Salazar (2011) el mecanismo cardiotoxico está asociado al mecanismo de acción de los AINEs pues favorece la síntesis de tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) y propicia un estado protrombótico exacerbado por la inhibición de la prostaglandina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), que en condiciones normales priva la agregación plaquetaria y produce vasodilatación. Entre los efectos cardiotoxicos de estos medicamentos se encuentran los eventos isquémicos miocárdicos; también, se han descrito casos de hipertensión arterial por daño de la función endotelial y de la función renal, como ya se explicó, por la inhibición de la acción vasodilatadora de la PGI<sub>2</sub>, que lleva al desarrollo de falla cardiaca congestiva y arritmias (pp.100-109).

Klaassen (2015) ha propuesto un mecanismo de acción en que se provoca una prolongación de la onda QT. Este radica en un bloqueo selectivo de los canales de potasio, provocando alteraciones en de la conductancia eléctrica a nivel cardiaco (p.817).

**Figura 2.** Riesgo vs afinidad de los farmacos por las isoformas de la COX.



**Fuente:** Antman et al. (2007)

## Derivados del ácido salicílico

Según Gilman et al. (2012), el ácido acetil salicílico es el analgésico doméstico más frecuente; sin embargo, debido a que el fármaco está disponible en tantas partes es probable que no se aprecie lo suficiente el riesgo de su uso inadecuado que lleve a una toxicidad grave (p. 977).

### Farmacocinética


Los salicilatos se absorben con rapidez en su mayor parte en la zona alta del intestino delgado, aunque también en menor proporción en el estómago. Estos se distribuyen por los tejidos y líquidos corporales por difusión pasiva dependiente del pH y por un sistema saturable de transporte activo al LCR (Lorenzo et al., 2013, p. 520).

Según Lorenzo et al. (2013) los salicilatos se metabolizan en muchos tejidos aunque el retículo endoplásmico y las mitocondrias hepáticas son los lugares más importantes. Se excreta por orina en un 10% en forma de ácido salicílico libre, en un 75% como ácido salicilúrico, en un 15% como glucoronidos fenólicos y acilos en menos del 1% (p. 521).

### Aplicaciones terapéuticas

La dosis de los salicilatos dependerán del trastorno por tratar. Por ejemplo, la dosis analgésica- antipirética en adultos es de 325 mg por vía oral de cada 4 a 6 horas. La dosis máxima recomendada en los adultos y los niños mayores de 12 años es de 4g. Dosis mayores a los 6g diarios provocan efectos tóxicos en el organismo (Gilman et al., 2012, p. 979).

**Tabla 4 .** Acciones de los salicilatos en concentraciones tóxicas

Concentración µg/mL	Intervalo toxico mayor a 6g/d	Acción
200		Acúfeno
250		Alteraciones Hepaticas
300		Sordera
350		Hiperventilación
400		Acidosis metabólica

**Fuente:** Lorenzo et at. (2012, p. 521)

## Intoxicación por salicilatos

La intoxicación leve y crónica por salicilatos se denomina salicilismo y se presenta diferentes efectos en todos los niveles. Los principales síntomas de las intoxicaciones por salicilatos son sobre el SNC, la hiperpnea intensa y la hiperpirexia. La dosis letal para la aspirina varía entre los 10 a 30 g en los adultos (Gilman, 2012, p. 981)

- Efectos neurológicos: En dosis altas, los salicilatos tienen efectos tóxicos sobre el SNC, que consisten en estimulación seguida de depresión. Puede provocar náuseas, vómitos, mareos y confusión. Esos efectos ototóxicos son causados por un incremento de la presión en el laberinto o un efecto sobre las células ciliares de la cóclea, como consecuencia de la vasoconstricción de la microvasculatura auditiva (Gilman, 2012, pp.980-981)
- Efecto hepático: Los salicilatos pueden causar lesión hepática en concentraciones mayores a 150 µg/mL. Las lesiones no constituyen un efecto agudo, más bien suelen iniciarse después de varios meses de tratamiento. No se presenta síntomas solo una elevación de las transaminasas hepáticas (Gilman, 2012, p. 980).
- Efectos sobre el tubo digestivo: Se pueden dar molestias epigástricas, náuseas y vómitos. También puede generar úlceras gástricas y una exacerbación de los síntomas de úlcera gastroduodenal, hemorragias del tubo digestivo y gastritis erosiva (p. 980).

## Derivados del *P*-aminofenol

Uno de los derivados es el paracetamol (*N*-acetil-*p*-aminofenol) que aumenta el umbral a los estímulos dolorosos y, por lo tanto, ejerce un efecto analgésico contra el dolor. El paracetamol presenta un efecto antiinflamatorio muy bajo, por lo tanto no es una alternativa terapéutica viable en caso de aquellas personas que presenten un cuadro inflamatorio (Gilman, 2012, p. 982).

### Mecanismo de acción

El acetaminofén presenta diferentes mecanismos de acción por el cual ejerce su acción terapéutica. Uno de ellos es bloqueando la conversión de ácido araquidónico a prostaglandina G<sub>2</sub>. Este compete por uno de los sitios catalíticos para la formación de prostaglandinas H<sub>2</sub>. Una sugerencia alternativa es la acción sobre una variante de la isoenzima COX-3, la cual actúa a nivel

del SNC. Además, provocan una activación de las vías decedentes de dolor originario de los núcleos del tronco cerebral, el hipotálamo y la corteza e interactúan con los aferentes del dolor en el asta dorsal (Sharma et al., 2013, pp. 154-158)

El paracetamol, a través de un intermediario el p-aminofenol formado en el hígado, se conjuga con el ácido araquidónico para formar el metabolito activo N-araquidonilfenolanina (AM404) este inhibe la recaptación de la endocannabinoide en las hendiduras sinápticas lo que provoca un aumento de la activación del receptor de cannabinoides en la membrana post-sináptica (Sharma et al., 2013, pp. 154-158)

#### Aplicaciones terapéuticas

Gilman (2012) indica que el acetaminofén es adecuado para aplicaciones analgésicas y antipiréticas; es el analgésico de primera elección en la artrosis y es muy útil cuando esta contraindicado el ácido acetyl salicílico. La dosis estándar es de 350mg a 650 mg de cada 4 a 6 horas, las dosis diarias totales no deben superar los 4000 mg en personas sanas y los 2000 mg diarios en alcohólicos crónicos (p. 983).

#### Intoxicaciones por paracetamol

La mayor parte de la absorción de paracetamol se produce en las dos primeras horas tras la ingesta, incluso en el caso de sobredosis. Una vez absorbido el NPQI penetra en el hepatocito, provocando una toxicidad. La mayor parte del metabolismo oxidativo se concentra en la zona hepática III, que es la principal afectada por la toxicidad por paracetamol. En caso de toxicidad grave, la necrosis puede extenderse a las zonas I y II, destruir por completo el parenquima hepático y producir insuficiencia hepática (Lorenzo, 2013, p. 534).

**Tabla 5.** Riesgo de daño hepático grave por el consumo en mg/kg peso corporal

Dosis	Daño hepático
<b>Menos de 150 mg/kg</b>	Improbable
<b>Mas de 250 mg/kg</b>	Probable
<b>Mas de 12 gramos</b>	Potencialmente fatal

**Fuente:** Adaptado de Willacy (2016)

La progresión del daño hepático inducido por paracetamol se lleva a cabo en cuatro etapas, las cuales se describirán a continuación.

**Tabla 6.** Etapas del cuadro clínico de la intoxicación por paracetamol

Etapas	Sintomas	Duración
<b>1<sup>era</sup> Etapa</b>	Pacientes asintomáticos o que presentan síntomas inespecíficos como náuseas, vómitos, anorexia, diaforesis y mal estado en general.	8-24 h
<b>2<sup>da</sup> Etapa</b>	Náuseas, vómitos y dolor o hipersensibilidad en el epigastrio o hipocondrio derecho (inicio de daño hepático)	24-48 h
<b>3<sup>era</sup> Etapa</b>	Insuficiencia hepática fulminante con encefalopatía, coma, coagulopatía clínica, hipoglicemia, distrés respiratorio, sepsis y fallo multiórganico (daño hepático máximo).	3-4 días
<b>4<sup>ta</sup> Etapa</b>	Las enzimas hepáticas vuelven a valores basales, se comienza a presentar una regeneración histológica y el hígado comienza a repararse del daño.	5-7 días Recuperación meses

**Fuente:** Adaptado de Lorenzo (2013, p.534)

### Derivados de la pirazolonas

Son fármacos que se han usado durante mucho tiempo y de forma muy extendida; sin embargo, en los últimos años muchas farmacopeas los han retirado del mercado por el riesgo de agranulocitosis graves. Un ejemplo de ello es el metamizol (Lorenzo, 2013, p.525).

#### Farmacocinética

Según Malvar et al. (2014) el metamizol es un profármaco que se absorbe bien por vía oral, alcanzando una concentración máxima entre 1 y 1,5 horas. Se hidroliza en el tracto gastro intestinal a su metabolito activo 4-metilaminoantipirina (4-MAA), el cual se absorbe y en el hígado se

convierte en un segundo metabolito activo 4-aminoantipirina (4-AA). Posteriormente, esta molécula se convierte a las moléculas inactiva 4-formilaminoantipirina (4-FAA) y 4-acetilaminoantipirina (4-AAA) . La vida media de los metabolitos activos es de 2,5 a 4 horas y aumenta con la edad ( pp. 3666–3679).

#### Aplicaciones terapéuticas

El metamizol se usa principalmente como antitérmico y analgésico, además posee un efecto relajante sobre las fibras musculares lisas por lo que resulta útil en el dolor tipo cólico. Las dosis utilizadas varían entre los 575mg y los 1150mg cada 6 a 8 horas por vía oral y puede administrarse por vía intramuscular o intracavernosa en dosis de 2g entre cada 8 y 12 horas (Lorenzo, 2013, p. 525).

#### Intoxicaciones por metamizol

Redondo et al. (2014) indican que en muy pocas ocasiones puede desarrollarse leucopenia y, en muy raros casos, agranulocitosis o trombocitopenia. Estas reacciones son consideradas como de naturaleza inmunológica. Pueden presentarse aún después de que el metamizol ya haya sido usada previamente en muchas ocasiones y sin complicaciones. La agranulocitosis puede poner en riesgo la vida (pp.121-125).

Las intoxicaciones por metamizol son raras y muchas de ellas no son dosis dependientes, sino que varían según factores de cada persona, por lo tanto son inespecíficos (pp.121-125).

#### **Derivados del ácido propiónico**

Los derivados de este ácido son dos de los AINEs más utilizados en la terapéutica y tienen diferente aplicaciones; ellos son el naproxeno y el ibuprofeno. Estos fármacos actúan a nivel de la COX-2 y COX-1(Lorenzo, 2013, p. 514).

## **Naproxeno**

### Farmacocinética

El naproxeno se absorbe bien por vía oral presentando un 95% de biodisponibilidad alcanzando concentraciones séricas máximas entre 1 y 4 horas (comprimidos), 2 y 12 horas (liberación retardada con el estómago vacío) y 4 y 24 horas (liberación prolongada con alimentos). Alcanza concentraciones plasmáticas de 62-96  $\mu\text{g/mL}$  presentado una unión con proteína plasmática del 99% con un metabolismo hepático, el cual se convierte en 6-Desmethylnaproxen. Presenta una semivida de eliminación entre 12 a 17 horas en que se elimina en un 95% por vía renal (Drugs, 2015).

### Aplicación terapéutica

El naproxeno presenta diferentes aplicaciones terapéuticas, las más habituales son para tratar el dolor de diferentes índoles y la inflamación. Debido a esto, la dosificación puede variar en correlación con la patología asociada para producir un efecto analgésico y antipirético se necesitan dosis 250 mg/ 6-8 horas y para obtener un efecto antiinflamatorio el rango de dosis es de 250 mg-500 mg/ 12 horas ( Lorenzo, 2013, p. 525)

### Intoxicación por naproxeno

Las intoxicaciones por naproxeno son muy raras debido a que se tienen que usar dosis sumamente altas, se ha indicado que son dosis mayores a 12.5g. Uno de los casos registrados es de una niña de 15 años que ingirió aproximadamente 50 tabletas de 250 mg, ocasionando falla multisistémica, acidosis metabólica y alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico. A pesar de las complicaciones, la paciente se recuperó por completo a los 6 días de la intoxicación. Las intoxicaciones crónicas se pueden presentar con el uso constante por más de 15 días en dosis altas, ocasionando problemas a nivel renal y gástrico (Martínez et al., 1989, pp.1102-1104).

## **Ibuprofeno**

### Farmacocinética

Rainsford (2012) indica que el fármaco se presenta en mezcla racémica 50:50 R y su enantiomero S (isomero). Se metaboliza a nivel hepático por el CYP 450, en el que sufre una oxidación catalítica e intercambia un terbutil a carbonil o hidroxil. Estos sufren una glucorinación S-Ibuprofen 2-hidroxiato el cual tiene una vida media de 3,7 horas y el R-Ibuprofen acil glucoronido el cual presenta 1,7 horas ( p.5)

Presenta una rápida y completa absorción a través del tracto gastrointestinal, pero la concentración en plasma puede variar de acuerdo con la formulación de la droga (p.6).

### Aplicación terapéutica

El ibuprofeno tiene diferentes aplicaciones terapéuticas, por ejemplo, para los cólicos menstruales la dosis puede ser de 400 mg cada 4 horas, al igual que en los dolores de leve a moderado se puede utilizar cada 4 a 6 horas según sea lo necesario. Para la osteoartritis se utiliza una dosis de 1200mg a 3200 mg divididas en 3 o 4 dosis. La duración del tratamiento no tiene que exceder los 10 días a menos que el médico lo indique (Mayoclinic, 2016).

### Intoxicación por ibuprofeno

La utilización de una dosis superior a los 12 gramos diarios ocasiona consecuencias que pueden ser fatales en las personas. Al igual que la mayoría de los AINEs provoca daño a nivel renal y a nivel hepático. También, se ha visto que en dosis de 1200mg por más de 15 días comienza a producir problemas a nivel renal y más de 10 días provoca daños a nivel gástrico (Auriel et al., 2014, pp. 576-584).

**Tabla 7.** Relación dosis-riesgo de ibuprofeno

Dosis	Efecto
Menos 100mg/kg	Asintomático
100-300mg/ kg	Alteraciones GI y del SNC
Mas de 300mg/ kg	Falla multiorgánica

**Fuente:** Obtenido de Murray et al. (2015, p. 308).

Con ingestas por encima de 400 mg/kg o superiores a 10 g pueden observarse efectos graves como depresión del SNC, convulsiones, hipotensión, bradicardia o taquicardia, apnea, síndrome de distrés respiratorio del adulto, hipotermia, acidosis metabólica o rabdomiólisis. Ocasionalmente se han descrito el fracaso renal agudo y el fallo hepático. La sintomatología suele presentarse dentro de las 4 primeras horas de la intoxicación. El sangrado gastrointestinal puede encontrarse en el consumo agudo o en el crónico a dosis terapéuticas. (Acosta et al., 2009, pp. 114-117)

## Derivados del ácido acético

### Indometacina

La indometacina es un derivado de indol metilado, fue introducido en 1963 y se utiliza para el tratamiento de la artritis reumatoide de moderada a grave, la artrosis y la artritis gotosa. Aunque todavía se administra la indometacina, sobre todo como compuesto para evitar los esteroides, su toxicidad y la disponibilidad de alternativas más segura han limitado su empleo (Gilman et al., 2012, pp. 114-117).

### Farmacocinética

La indometacina se absorbe fácilmente, las concentraciones plasmáticas máximas son aproximadamente 1 y 2  $\mu\text{g} / \text{ml}$  en alrededor de 2 horas. Además, se une en un 99% a proteínas plasmáticas. La indometacina existe en el plasma como el fármaco original y en sus formas desmetilada, desbenzoico y metabolitos desmetildesbenzoico, todo en la forma no conjugada. Se

forman subproductos glucurónidos de cada metabolito (American Society of Health-System Pharmacists, 2016).

Según American Society of Health-System Pharmacists (2016), la indometacina se elimina a través de la excreción renal, el metabolismo y la excreción biliar. La indometacina presenta una apreciable circulación enterohepática. La semivida media de indometacina se estima en alrededor de 4,5 horas.

#### Aplicación terapéutica

La dosis usual como antiinflamatorio en adultos es de 25 mg dos o cuatro veces al día. Si es bien tolerado, se incrementa a 50 mg dos veces al día. En artritis gotosa aguda, inicialmente se da 100mg, después 50 mg tres veces al día hasta que los signos desaparezcan, habitualmente ocurre en tres o cinco días (Mendoza Patiño, 2008, p. 294)

#### Intoxicación por indometacina

La principal intoxicación que ocasiona el uso de la indometacina es a nivel gástrico, sobrepasando la dosis establecida por la literatura especializada puede generar ulceraciones que provocarían, en casos muy extremos, una perforación del estómago. Sin embargo, estudios recientes realizados por Polat et al. (2010) han puesto a prueba la utilización de la indometacina a dosis muy bajas como un medio para provocar una respuesta adaptativa por parte de la mucosa gástrica a los antiinflamatorios no esteroideos (pp.82-89).

### **Sulindaco**

#### Farmacocinética

El sulindaco presenta una gran adsorción por vía oral (90% vía oral) y este, así como sus metabolitos, presenta una unión a proteínas plasmáticas entre 93 y 97%. Se distribuye bien hasta líquido sinovial (Gilman et al., 2012, p. 985).

Sulindaco sulfóxido se metaboliza en el cuerpo por medio de la reducción de sulfuro de sulindaco. Este proceso metabólico es reversible y da como resultado la formación de sulfóxido, el cual es eliminado como glucurónidos éster. Hay un bajo grado de participación de las isoenzimas del citocromo P450 en el metabolismo de sulindaco; sin embargo, la catálisis en presencia de una NADPH o NADH da generación de sistema y, además, la estimulación por el dinucleótido de adenina flavina (FAD) que contienen monooxigenasa. Este se elimina entre 40% a un 60% por orina (Gilman et al., 2012, p. 985)

#### Aplicación terapéutica

La dosis usual va de los 100mg a 200 mg cada 12 horas hasta un máximo terapéutico de 400 mg diario, no debe de ser utilizada por más de 14 días. Se ha demostrado que los principales efectos adversos son a nivel gastrointestinal (20%-30%). Otro de los usos que se ha investigado es para tratar enfermedades neurodegenerativas como el alzheimer (Lorenzo et al., 2013, p. 534).

#### Intoxicación por sulindaco

En uno de los casos, un joven de 22 años, el cual tomó aproximadamente 15 gramos de este medicamento presentó diferentes efectos derivados de la ingestión excesiva de sulindaco incluyendo lesión renal aguda, hiperbilirrubinemia y necrosis cutánea isquémica (Vaughn et al., 2015, pp.190-191).

La necrosis cutánea isquémica probablemente se debe a una reducción en la síntesis de prostaglandinas que conduce a vasoconstricción periférica y microvascular hipoperfusión. Del mismo modo, la lesión renal aguda fue causada debido a un deterioro de la síntesis de prostanglandina que conduce a vasoconstricción renal, hipoperfusión e isquemia aguda necrosis tubular.

#### **Diclofenaco**

El diclofenaco es un derivado del ácido fenilacético, es uno de los AINEs más utilizados a nivel mundial. Se comercializa como una sal de potasio para la administración oral, como una

formulación epolamina para la administración transdérmica y como una sal sódica para la aplicación tópica y oral (Gilman et al., 2012, p. 986).

### Farmacocinética

El diclofenaco presenta una adsorción rápida, una considerable unión a las proteínas y una semivida de 1 a 2 horas. Presenta un efecto de primer paso considerable, de manera que sólo 50% del diclofenaco está biodisponible. Este fármaco se acumula en el líquido sinovial tras la administración oral. El diclofenaco es metabolizado en el hígado por un miembro de la subfamilia del CYP2C para formar el 4-hidroxiclofenaco y otra forma hidroxilada. Después de que sufren glucoronidación y la sulfación, los metabolitos son excretados en la orina (65%) y en la bilis (35%) (Gilman et al., 2012, p. 986).

### Aplicación terapéutica

El diclofenaco es un fármaco que presenta una gran gama de aplicaciones farmacológicas, además que tiene una variedad de presentaciones terapéuticas. El rango de dosificación va de 50mg a 100mg cada 8 o 12 horas. No se debe tomar más de 225mg en un día de la forma de liberación regular. Las dosis de la forma de liberación prolongada no debe exceder de 200mg diaria (Wiley, 2015).

### Intoxicación por diclofenaco

El diclofenaco puede causar una severa toxicidad hepática como a nivel renal, siendo esta última la más importante reportada por las diferentes literaturas.

Para que se presenten sintomatologías de una intoxicación aguda, la persona debe ingerir aproximadamente 1.5 g y se ha reportado la muerte en hombres jóvenes después de la ingesta de 5g (Guptan, 2003, p.1).

Wilson (2011) indica que el mecanismo toxicológico por el cual se produce un daño hepático es debido a la descomposición (catalización metálica) del 5 hidroxiclofenaco a *p*-

Benzoquinona Imina. Este metabolito es altamente reactivo y provoca un desequilibrio de los procesos Redox que se dan a nivel hepático lo que favorece la toxicidad hepática (p. 183).

Como ya se ha presentado con anterioridad el daño a nivel renal es prácticamente inherente a la dosis y en algunas ocasiones se presentan factores de riesgo (patologías) que incrementen el las posibilidades de sufrir nefrotoxicidad.

Existen varios estudios que han demostrado que incluso a corto plazo se puede producir un daño significativo en el parenquima renal. Uno de ellos fue realizado en ratones albinos adultos utilizando una dosis de 2mg/kg diarias durante 14 días. Al final de este experimento, las ratas fueron sacrificadas para poder observar de manera adecuada la funcionalidad renal, se presenció como existía dilatación de los túbulos renales y cómo iniciaba a deteriorarse el parenquima renal. (Yasmeen et al., 2007, pp. 349-351).

### **Derivados del ácido enólico**

Los derivados del oxicam son ácidos enólicos que inhiben la COX-1 y la COX-2 y que tienen una actividad antiinflamatoria, analgésica y antipéptica. En general son inhibidores no selectivos de la COX, aunque un miembro (meloxicam) muestra una selectividad moderada contra la COX-2 que se asemeja al celecoxib en la sangre humana in vitro (Gilman et al., 2012, p. 988).

### **Piroxicam**

#### Mecanismo de acción

Gilman et al 2012 describe que el piroxicam puede inhibir los neutrófilos, al parecer, de manera independiente para inhibir la COX. Por lo tanto, se ha mencionado un mecanismo alternativo para dicho proceso, que consiste en la inhibición de la proteoglucanasa y la colegenasa en el cartílago (p. 989).

## Farmacocinética

El piroxicam se absorbe bien tras la administración oral. Las concentraciones de fármaco en plasma son proporcionales a los 10mg y 20 mg de dosis y generalmente su máximo dentro de tres a cinco horas después de la medicación. Presenta una semivida de 50 horas, lo cual es importante debido a que se suele acumular fármaco cuando se administra en dosis múltiples. Por lo tanto, hay que tener un mayor cuidado cuando se utiliza por periodos prolongados. Se une en un 99% a proteína plasmática y presenta un metabolismo a nivel del CYP2C9 (DrugLib, 2015).

Piroxicam y sus productos de biotransformación se excretan en la orina y las heces con una proporción de eliminación 2:1. Aproximadamente, el 5% de una dosis de piroxicam se excreta de manera inalterada. Cabe señalar que los pacientes que presentan insuficiencia renal de leve a moderada no requieren ajuste de dosis (RxList Inc, 2016).

## Aplicaciones terapéuticas

El piroxicam habitualmente se utiliza para tratar para la artritis reumatoide y la osteoartritis; sin embargo, se puede dar en procesos inflamatorios y dolores de diferentes índoles. En la artritis y osteoartritis se recomienda una dosis inicial de 20mg., en problemas músculo esqueléticos se recomienda 40mg en una sola toma o dividida en dos tomas y de acuerdo con la evolución del paciente se puede reducir la dosis a 20mg diarios. Para tratar procesos inflamatorios del aparato respiratorio se le indica tomar entre 10mg y 20 mg en una sola toma o fraccionada por no más de 5 días (RxList Inc, 2016).

## Intoxicación por piroxicam

Los principales efectos que tiene el piroxicam son sobre el tracto gastrointestinal, siendo este el lugar donde provoca un daño significativo. Sin embargo, y según la FDA, en 3262 personas que han presentado algún efecto adverso solo 5 personas han sido a causa de una intoxicación, eso es cerca de un 0,15%. Dos fueron reportados en el 2006, una en el 2007 y otras dos en el 2010, todas eran mujeres (eHealthMe, 2016).

Experimentalmente, se ha estudiado la cronotoxicología en animales como monos y ratas. Se realizaron estudios de toxicidad oral subcrónica en ratas a dosis de hasta 25mg / kg / día y monos a dosis de hasta 10mg / kg / día durante 3 meses. En ratas, se observaron úlceras gástricas a 10mg

y 25mg / kg / día en machos y hembras (más severas y numerosas). En monos, se observaron lesiones gastrointestinales mínimas a 10mg / kg / día (Pfizer Inc, 2007).

La toxicidad crónica se evaluó durante 18 meses en ratones a dosis de hasta 8mg / kg / día y ratas a dosis de hasta 3mg / kg / día, y durante 1 año en perros con una dosis de 1 mg / kg / día y monos a dosis de hasta 10 mg / kg / día. Se observaron lesiones gastrointestinales y necrosis renal en ratones a 4mg u 8mg / kg / día y ratas machos y hembras a 3mg / kg / día y una hembra a la dosis baja (0,3mg / kg). En perros, la toxicidad gastrointestinal y renal se asoció con el tratamiento. En los monos, se evidenció toxicidad renal principalmente en las hembras y a dosis alta. No se recolectó evidencia de toxicidad gastrointestinal en los niveles de dosificación ensayados (Pfizer Inc, 2007).

## **Meloxicam**

### Farmacocinética

El meloxicam presenta una absorción de un 89% y una dosis oral de 30mg es comparada con una dosis de 30mg por un bolo de IV. En dosis de 7,5mg a 15mg se alcanzan concentraciones máximas a las 5 horas. Con la administración de dosis múltiples, a los 5 días se alcanzan concentraciones en estado estacionario. El meloxicam se une en un 99,4% a proteína plasmática (albumina) y se distribuye muy bien incluso hasta líquido sinovial (Cerner Multum Inc, 2012).

Presenta un metabolismo extenso a nivel hepático, a nivel del citocromo P450 en dos de sus isoformas el CYP2C9 y en menor medida el CYP3A4. La eliminación se da a través de la orina y las heces en forma casi igualitaria. Asimismo, presenta una semivida de eliminación de 15 a 30 horas (Cerner Multum Inc, 2012).

### Aplicación terapéutica

Usualmente el meloxicam es utilizado para tratar la artrosis en dosis de 7,5mg a 15 mg al día y esta es la dosis estandar (Villoria, 2008, p. 187).

### Intoxicaciones por meloxicam

El meloxicam es uno de los antiinflamatorios más seguros y presenta una toxicidad mínima en correlacion con los otros AINEs. La toxicidad gastrointestinal es la más comun; sin embargo,

es muy rara en correlación con los demás analgésicos (Zorrilla, Martinez, Taggart & Richards, 2014).

### Inhibidores selectivos de la COX-2

Los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa constituyen uno de los grupos farmacológicos más prescritos. En un inicio estos fueron promocionados como más seguros y cercanos a ser la última maravilla de la farmacoterapia. Sin embargo, y debido al análisis a través de los años se sabe que los selectivos COX-2 presentan ciertos efectos secundarios que incluso pueden ocasionar la muerte de las personas.

### **Celecoxib**

Actualmente este es el unico AINEs selectivo COX-2 que ha sido aprobado para su uso por la FDA.

### Farmacocinética

El celecoxib se absorbe rápido por vía oral y alcanza concentraciones séricas a las 3 horas, con una unión a proteínas plasmáticas del 97%, presenta un extenso metabolismo hepático y solo un 3% se excreta de manera intacta. Las principales vías de excreción son por orina y heces. Presenta una metabolización por hidroxilación para formar hidroxicelecoxib de metilo. Esta reacción es catalizada principalmente por CYP2C9, aunque CYP3A4 juega un papel inferior. Hydroxicelecoxib es oxidado adicionalmente para formar carboxicelecoxib vía citosólica deshidrogenasas ADH1 y ADH2. Al final, forman un conjugado con ácido glucurónico a través de glucuronosiltransferasas (UGTs UDP) para formar el 1-O-glucurónido. Ninguno de los metabolitos son farmacológicamente activos (Gong et al., 2012, pp. 310–318)

Los mismos autores, Gong et al. (2012), establecen que el metabolismo de celecoxib a través de CYP2C9 se realiza predominantemente. Los polimorfismos en el CYP2C9 es probable que tengan un impacto directo sobre la farmacocinética de celecoxib y la variabilidad en la

respuesta a fármacos. Los individuos son metabolizadores lentos de los sustratos de CYP2C9 que han incrementado la exposición a celecoxib en comparación con aquellos con la actividad normal de CYP2C9. Además, presenta una semivida de eliminación de 11 horas ( pp. 310-318).

Actualmente se conoce que los eventos cardiovasculares ocasionados por el celecoxib en dosis bajas se presentan con una incidencia muy baja, esto según Nissen et al. (2016), al punto que se pueden comparar con los eventos que presenta el ibuprofeno.

#### Aplicación terapéutica

Mendoza (2008) indica que este fármaco se utiliza como analgésico en dolor agudo de entre baja y moderada intensidad, dismenorrea, osteoartritis y artritis reumatoide, en dosis de 100mg a 400mg, una o dos veces al día. El tratamiento crónico está limitado debido a sus pocos estudios sobre efectos a largo plazo (p. 299).

#### Intoxicación por celecoxib

El principal problema con el cual está involucrado el celecoxib es la posible incidencia de eventos cardiovasculares a partir de lo ocasionado por otros coxib ( Rofecoxib, Valdecoxib).

Otros estudios han sugerido una toxicidad hepato-renal. La utilización continua de 200 mg/diario a demostrado provocar un daño histológico a nivel renal. Se han presentados casos en que existe una afección renal a las 2 semanas de utilización y un daño hepato-renal a los 10 meses (Tabibian et al., 2008, pp. 150-155).

Sin embargo, el último estudio sugiere que la utilización a mediano plazo en dosis bajas genera los mismos efectos cardiovasculares que otros fármacos como el ibuprofeno.

#### **Etoricoxib**

Para Gilman (2012), el etoricoxib es un inhibidor selectivo de la COX-2 y que actualmente es el que presenta mayor selectividad en correlación con los otros coxib que se comercializan en el mercado ( p. 992).

## Farmacocinética

El etoricoxib se adsorbe bien por vía oral, la biodisponibilidad es aproximadamente de un 100%. El efecto terapéutico inicia aproximadamente a los 24 minutos y estos perduran por 24 horas. Además, se une a proteínas plasmáticas en un 92%. Este fármaco presenta un extenso metabolismo hepático a través del CYP 450. Adicionalmente, un 70% del fármaco se excreta por orina y un 20% por heces con una semivida de eliminación de aproximadamente 22 horas ( Merck Sharp & Dohme Corp, 2011).

## Aplicación terapéutica

Dentro de las múltiples aplicaciones está la osteoartritis, artritis reumatoide y la artritis gotosa aguda y también para el dolor músculo esquelético a corto plazo, el dolor posoperatorio y la dismenorrea primaria (Gilman, 2012, p. 992).

La dosis máxima utilizada puede variar de acuerdo con la patología que se presente; sin embargo, se suele administrar una dosis que va de los 30mg a los 120mg diarios por un máximo de 8 días, a menos que exista una consideración especial ( Merck Sharp & Dohme Corp, 2011).

## Intoxicación por etoricoxib

En unos estudios realizados por MSD (2011), se señala que la utilización en dosis únicas de 500 mg o dosis múltiples de 150 mg/diarios por 21 días, no ha representado una toxicidad significativa.

The European Medicines Agency (2008) indicó que los beneficios según los riesgos en la utilización de 90 mg diarios para tratar la espondilistis anquilosante son superiores; sin embargo, en dosis inferiores a estas no se han establecido dichos beneficios. Debido a esto, se ha recomendado realizarle un seguimiento en la toma de la presión arterial a los pacientes que ingieran etoricoxib por periodos prolongados.

## **Nimesulida**

### Farmacocinética

La nimesulida presenta una buena y rápida adsorción por vía oral, alcanzando valores de  $c_{pmax}$  a las 1.22 horas. Se une altamente a proteínas plasmáticas en un 97,5% y presenta un alto metabolismo hepático. Se elimina un 50% por orina y un 29% por heces. Registra un tiempo de vida media de eliminación de 1,8 a 4,7 horas (Bernareggi, 1998, pp. 244-275).

### Aplicaciones terapéuticas

Verlag (2005) indica que la dosis por vía oral es de 100mg cada 12 horas. Es utilizado como coadyuvante para el alivio de la inflamación, dolor y fiebre producida por infecciones agudas de las vías respiratorias superiores y para dolores musculares, dismenorrea primaria, reumatismo, esguinces, torceduras, fracturas y artritis reumatoide (p.88).

### Intoxicación por nimesulida

El uso de nimesulida se ha visto que puede provocar daño a diversos órganos como los riñones, el hígado y el estómago. Sin embargo, uno de los efectos más graves y que ha llevado a la muerte a muchas personas es la hepatotoxicidad.

La Agencia Europea de Medicamentos (2011) ha realizado estudios desde el año 2002 con el fin de verificar la seguridad de este medicamento, no obstante, ese mismo año se demostró que la nimesulida presenta un mayor porcentaje para causar hepatotoxicidad en España y Finlandia.

A partir del 2004 se restringió el uso a solo 100mg dos veces al día, pero en el año 2007 en Irlanda se tomó la decisión de sacarlo del mercado debido a la aparición de hepatitis fulminante asociado al uso de nimesulida. En el año 2010 se han encargado de la revisión y la realización de nuevos estudios para verificar la seguridad de este medicamento.

## **Opiodes débiles**

Son fármacos utilizados solos o en combinación con otros analgésicos para tratar dolores de diferentes índoles. Según la escala de la OMS, son medicamentos de segunda línea a la hora de tratar el dolor y deben valorarse cuidadosamente debido a que pueden provocar dependencia en los usuarios.

La intoxicación por opioides viene presentada por la triada: depresión del sistema nervioso central, miosis y depresión respiratoria.

## **Codeína**

Katzung (2013) considera a la codeína como un profármaco que inhibe la transmisión del impulso doloroso a nivel sináptico, al estimular los receptores opioides  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ , en el asta posterior de la médula y en el tálamo óptico. Con ello, produce una reducción de la excitabilidad neuronal, una hiperpolarización de la membrana de las neuronas, una reducción de la amplitud del potencial de acción neuronal y una importante activación de la vía inhibitoria descendente de la transmisión del dolor (p. 561).

### Farmacocinética

Presenta una rápida absorción a partir del tracto gastrointestinal, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas a la primera hora después de la ingesta. Administrada por vía oral, presenta una biodisponibilidad absoluta de alrededor del 70%. Su unión a la albúmina es inferior al 10%. La vida media de eliminación de la codeína es de 3 a 5 horas en sujetos sanos, mientras que en pacientes con deterioro de la función renal aumenta desde 9 a 18 horas (Gilman et al., 2012, p.1915).

### Aplicación terapéutica

La dosis usual para tratar el dolor es de 15 a 60mg cada 4 a 6 horas y no se debe exceder los 360mg por día (WebMD LLC, 2016).

### Intoxicación por codeína

La codeína en dosis de 7mg a 14 mg/kg puede causar la muerte; sin embargo, bajo un uso crónico estas dosis incluso pueden ser toleradas (McGuigan et al., 2004, p. 761).

Johansson et al. (2011) muestran que además de la dosis existen factores como el polimorfismo genético que pueden afectar el metabolismo de los fármacos. Aproximadamente un 6% de la población mundial presenta un trastorno para el cual se necesita una dosis más alta para poder realizar un efecto terapéutico adecuado ( pp.1-13). Un ejemplo de esto son las alteraciones en el genotipo que se dan en la población china, la cual posee un mayor riesgo de intoxicación principalmente por los cambios en el CYP2D6\*10 (Wu et al., 2014, pp. 57-63).

### Intoxicación aguda

McGuigan et al. (2004) describen que en una intoxicación aguda se producen síntomas como depresión circulatoria y del SNC, letargia, coma, depresión respiratoria, disminución de la motilidad gastrointestinal, miosis (puede ser variable) y otros efectos secundarios (apnea, hipoxia y arritmias) (p. 761).

## **Tramadol**

El tramadol es un fármaco narcótico utilizado principalmente para tratar el dolor de leve a moderado. Estructuralmente, es un analogo de la codeína. Es un agonista de los receptores  $\mu, \delta, k$ , aunque se une a ellos con poca afinidad, unas 10 veces menos que la codeína. Su potencia analgésica no solo está relacionada con la activación de receptores opioides (producida por el enantiomero +), debido a que también inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina, sino que además se une a receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos (por acción del enantiómero -) y potencia la liberación neuronal de serotonina (Lorenzo et al., 2013, pp.298).

### Farmacocinética

Gilman et al. (2012) mencionan que la biodisponibilidad del tramadol es aproximadamente de un 70% al 75% con una unión a proteínas plasmáticas de 20% y presenta una vida de eliminación

de 5,5 horas (p. 1969). A su vez, Samer et al. (2013) señalan que el tramadol se somete a metabolismo hepático a través de las isoenzimas del citocromo P450, CYP2B6 , CYP2D6 y CYP3A4, en que *O*-desmetilo y *N*-demetilo son biotransformados a cinco metabolitos diferentes. De estos, *O*-desmetiltramadol es el más importante, ya que tiene 200 veces  $\mu$ -afinidad de (+) - tramadol, y además tiene una vida media de eliminación de 9 horas, en comparación con las 6 horas del tramadol.

Al igual que con la codeína, en el 6% de la población que han reducido la actividad del CYP2D6, existe un efecto analgésico reducido (pp.165-185). Aquellos con disminución de la actividad CYP2D6 requieren un aumento de la dosis de 30% con el fin de lograr el mismo grado de alivio del dolor como los que tienen un nivel normal de actividad de CYP2D6 (Leppert, 2011, pp. 274-285).

El mismo Leppert (2011) menciona que la fase II del metabolismo hepático hace que los metabolitos solubles en agua se excreten por los riñones. Por lo tanto, las dosis reducidas pueden utilizarse en casos deterioro renal y hepático (pp. 274-285).

### Aplicación terapéutica

Esta indicado en el manejo del dolor moderado a severo, la dosis depende de qué tan intenso sea el dolor, pero por lo general en adultos la dosis habitual de tramadol es de 50mg o 100mg cada 4 o 6 horas hasta un máximo de 400mg al día. Se recomienda iniciar con dosis de 25 mg cuatro veces al día (Janssen Pharmaceuticals, Inc, 2014).

### Intoxicación por tramadol

El tramadol es considerado uno de los derivados de opiodes más seguros y esto radica en que su mecanismo de acción no es único, sino que actúa en diferentes dianas terapéuticas.

La mayoría de los casos de intoxicación que se dan por este medicamento son de manera intencional o bien son personas que presentan un abuso de sustancias (como alcohol, tabaco, heroína) (Mehrpour et al., 2015, p.105).

## Manifestaciones toxicológicas del SNC

Según Mehrpour et al. (2015) las manifestaciones del SNC es uno de los síntomas más comunes de sobredosis de tramadol que van desde la depresión del SNC hasta el letargo y el coma profundo. En la toxicidad subaguda y crónica, las manifestaciones clínicas son principalmente trastornos del comportamiento y convulsiones y pueden ocurrir con dosis de 25mg / kg. Las convulsiones son dosis dependientes (p.107).

La cantidad mínima de tramadol que ha resultado en una convulsión es de 100mg. La neurotoxicidad del tramadol generalmente ocurre dentro de las primeras 24 horas (después de las primeras 6 horas) y las convulsiones suelen ser tónica-clínica (Mehrpour et al., 2015, p.108).

## Síndrome serotoninérgico

El síndrome serotoninérgico (SS) se caracteriza por la presencia de disfunción autonómica, deterioro neuromuscular y alteraciones en el estado mental. El diagnóstico es clínico y por laboratorio. El tratamiento es mediante medidas de apoyo con base en líquidos, hipotermia, benzodiazepinas y, cuando lo amerite, intubación y ventilación mecánica. El pilar de la intervención farmacológica es ciproheptadina, un antagonista central H1 con un antagonismo periférico 5-HT2A. El medicamento disponible sólo se puede administrar por vía oral, por lo que en enfermos críticos debe administrarse a través de sonda nasoyeyunal (Hall et al., 2003, pp. 1-19).

### **CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO**

En este capítulo se trata la metodología empleada que incluye una revisión bibliográfica de los artículos de investigación más relevantes de acuerdo con el tema desarrollado. Se utilizan diferentes criterios de inclusión y exclusión para poder discernir en la escogencia de los artículos de investigación empleados.

#### **Metodología**

Se realiza una revisión bibliográfica del tema haciendo uso de un mínimo de 15 artículos, tanto en inglés como español, publicados en los últimos 7 años.

#### **Criterios de inclusión**

- Se toman en cuenta los artículos que tengan un mínimo de 7 años al momento de realizar esta investigación que estén relacionados con el tema de investigación.
- Se consideran todas aquellas investigaciones en que se describan las intoxicaciones en la población adulta-joven ocasionado por alguno de los analgésicos descrito en el trabajo de investigación.
- Se incluyen aquellas investigaciones donde se mencione alguno de los factores de riesgos que puedan ocasionar intoxicaciones, según aquellos que son mencionados en el trabajo de investigación y que concuerden con la población de estudio.

#### **Criterios de exclusión**

- Se descartan los artículos que sean mayores a 7 años, excepto aquellos que el investigador valore como imprescindibles para este trabajo.
- No se toman en cuenta aquellas investigaciones en que se presenten intoxicaciones solo en adultos mayores o en pacientes pediátricos.
- Se excluyen las investigaciones que no presenten la población de estudio o bien aquellas en que existan conflictos de interés por parte del autor de las investigaciones.

## Fuente de información

Se utilizaron diferentes fuentes de información, entre ellas consultas de internet como PubMed, SciELO, Medscape, The Lancet, The American Association of Poison Control Centers, National Poisons Information Service y World Health Organization. Además, se consultaron revistas en línea como The Pharmacogenomics Journal, The New England Journal of Medicine y The British Medical Journal.

## Variables

**Tabla 8. Cuadro de variables**

<b>1.Objetivo específico</b>		<b>Identificar los analgésicos que presentan una mayor relación con los casos de intoxicación y analizar su distribución en la población adulta-joven</b>	
<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Instrumento</b>	<b>Operacionalización</b>
<b>1.1. Acetaminofén</b>	Fármaco derivado del P-aminofenol que aumenta el umbral a los estímulos dolorosos.	Artículo científico	Análisis de artículos científicos
<b>1.2. AINEs</b>	Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, son medicamentos utilizados para tratar el dolor y los procesos inflamatorios.	Artículo científico	Análisis de artículos científicos

<b>1.3. Opioides débiles</b>	Son medicamentos que actúan uniéndose a los receptores opioides y presentan una potencia analgésica menor a otros opioides como la morfina.	Artículo científico	Análisis de artículos científicos
<b>2. Objetivo específico</b> <b>Analizar los principales factores de riesgos que ocasionan intoxicación por analgésicos en la población adulta joven</b>			
<b>2.1. Factores patológicos</b>	Son enfermedades o trastornos que modifican la respuesta de un fármaco ya sea por los cambios farmacocinéticos, farmacodinámicos o por alteraciones del comportamiento de las personas.	Artículo científico	Análisis de artículos científicos
<b>2.2. Factores genéticos</b>	Son las características de los individuos que se transmitieron a la descendencia y que influyen de manera positiva o negativa	Artículo científico	Análisis de artículos científicos

	en los procesos farmacológicos.		
<b>2.3. Factores conductuales</b>	Se definen como las acciones que ejercen las personas o los actos exhibidos por el ser humano y que están determinados por la cultura, las actitudes, las emociones y la sociedad.	Artículo científico	Análisis de artículos científicos
<b>3. Objetivo específico</b>	<b>Describir los efectos secundarios que presentan las intoxicaciones por analgésicos</b>		
<b>3.1. Falla hepática</b>	Es la incapacidad del hígado para llevar a cabo su función sintética y metabólica, como parte de la fisiología normal	Artículo científico	Análisis de artículos científicos
<b>3.2. Úlceras pépticas</b>	Es aquella que afecta la mucosa que recubre el estómago o el duodeno	Artículo científico	Análisis de artículos científicos

<b>3.3. Insuficiencia renal</b>	Se describe como la disminución en el flujo plasmático renal, ocasionando un daño a nivel renal.	Artículo científico	Análisis de artículos científicos
---------------------------------	--	---------------------	-----------------------------------

Fuente: Elaboración propia

## CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

En este capítulo se mencionan y analizan los artículos escogidos por el investigador y que pretenden encontrar una relación con el tema de investigación.

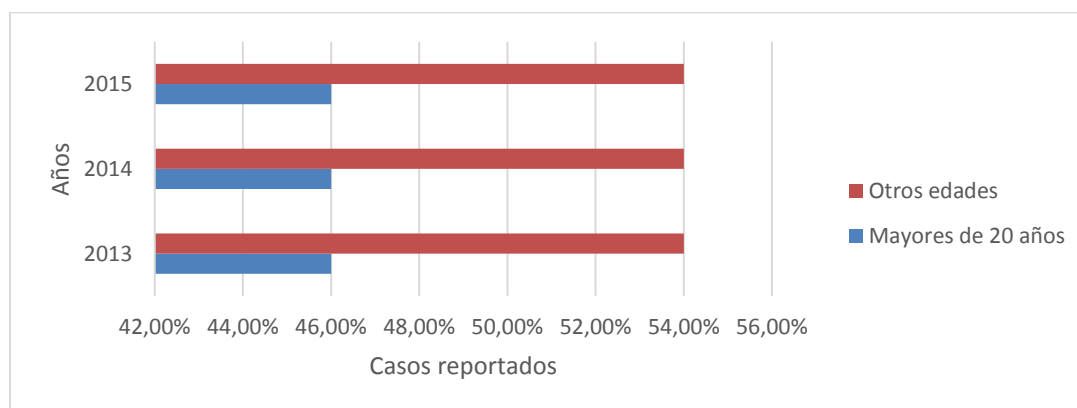
En los reportes anuales de intoxicación en Estados Unidos realizados por Mowry, Spyker, Cantilena Jr, MCmillian & Ford (2014), Mowry, Spyker, Brook, MCmillan & Chaube (2015) y Mowry, Spyker, Brooks, Zimmerman & Schauben (2016) se describe cómo los analgésicos son los que ocasionaron gran parte de las intoxicaciones. En la tabla 9 se indica que el principal grupo etario que se ve afectado por las intoxicaciones con analgésicos se encuentra entre los 20 a los 45 años.

**Tabla 9.** Distribución de las intoxicaciones causadas por analgésicos en Estados Unidos

Años	Intoxicación por analgésicos	Mayores de 20 años
2013	298633	138440
2014	291062	133864
2015	287843	132452

**Fuente:** Adaptado de Mowry et al (2013), Mowry et al (2014) y Mowry et al (2015)

**Gráfico 3.** Distribución de las intoxicaciones causadas por analgésicos en Estados Unidos



**Fuente:** Adaptado de Mowry et al (2013), Mowry et al (2014) y Mowry et al (2015)

Como se muestra en el gráfico 3, las intoxicaciones en personas con edades iguales o mayores a los 20 años implican un 46% del total. El número de casos ha disminuido en los últimos

años; sin embargo, esta disminución es prácticamente insignificante al punto de que se puede asegurar que los valores se han mantenido constantes.

En Costa Rica, Arroyo, Salas & Arias Mora (2014) han señalado que las intoxicaciones por analgésicos son un problema en el adulto joven debido a la disponibilidad y la facilidad con que pueden adquirir gran parte de los analgésicos. Ejemplo de este problema se presentan, en Zöhre et al. (2015) en un estudio realizado en Turquía, donde el 7,5% de las intoxicaciones fueron por acetaminofén en edades entre 18 a 26 años y por otro lado, en Bravo et al. (2012) por medio de un estudio realizado en Chile, el cual reporta 959 consultas por ingestión aguda de paracetamol solo en el 2009.

**Tabla 10.** Intoxicaciones ocasionadas por la ingesta individual de acetaminofén en personas mayores a los 20 años en los Estados Unidos

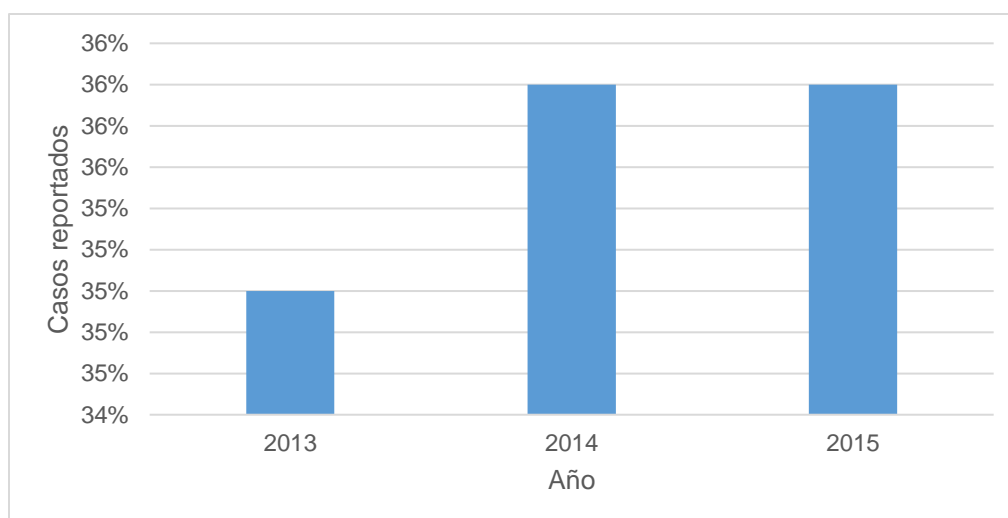
Años	Casos reportados
2013	9137
2014	9424
2015	9302

**Fuente:** Adaptado de Mowry et al. (2013), Mowry et al. (2014), Mowry et al. (2015)

En la tabla 10 se muestran cómo los casos de intoxicación en Estados Unidos han presentado un ligero incremento desde el año 2013 al 2014, mientras que en el 2015 se ve una pequeña disminución. Cabe recalcar que en los Estados Unidos desde el año 2010 se ha implementado una serie de medidas con el objetivo de reducir las intoxicaciones causadas por el paracetamol. Lastimosamente, estas medidas no han sido efectivas para tener un impacto significativo de los casos de intoxicación en poblaciones más jóvenes.

Este patrón también se ve reflejado en un estudio realizado en Turquía por Hiremath, Craing & Granundis (2016), en que se implementaron diferentes medidas para tratar de disminuir las intoxicaciones producidas con paracetamol. No obstante, estas medidas han sido un completo fracaso y en los últimos años las intoxicación por paracetamol incluso ha aumentado, especialmente en la población adulta joven.

**Gráfico 4.** Intoxicaciones ocasionadas por la ingesta individual de acetaminofén en personas mayores a los 20 años en los Estados Unidos



**Fuente:** Adaptado de Mowry et al (2013), Mowry et al (2014), Mowry et al (2015)

En el gráfico 4 se indica que en Estados Unidos el acetaminofén ha causado entre un 35% a 36% de las intoxicaciones relacionadas con analgésicos en las personas con edades superiores a los 20 años. Tanto en el estudio realizado por Arroyo et al. (2014), Mowry et al. (2016), Bravo et al. y Zöhre et al. (2015) indican que la población que se ve principalmente afectada por intoxicaciones con analgésicos son los adolescentes y las personas mayores a 20 años.

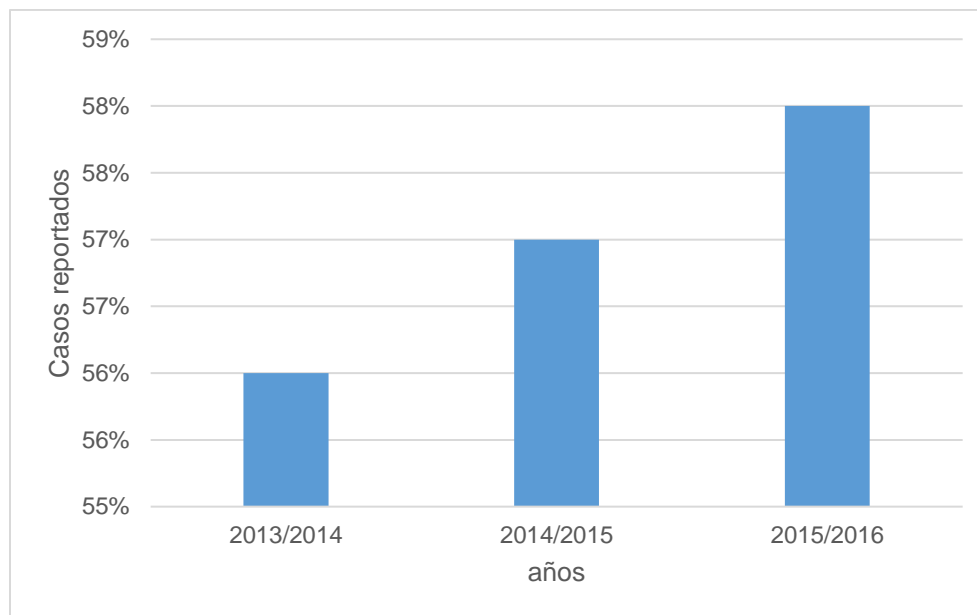
Los reportes anuales del Reino Unido publicados por Thomas, Duarte-Davidson & Meara (2014), Thomas & Duarte-Davidson (2015) y Thomas & Duarte-Davidson (2016) se describen en la tabla 11, en la que se evidencia que el principal agente farmacológico en causar intoxicaciones es el paracetamol.

**Tabla 11.** Intoxicaciones causadas por paracetamol a la población entre 15 y 35 años en el Reino Unido del 2013 al 2016

Años	Casos reportados
<b>2013/2014</b>	6168
<b>2014/2015</b>	6551
<b>2016/2016</b>	6860

**Fuente:** Adaptado de Thomas et al. (2014), Thomas et al (2015) y Thomas et al. (2016)

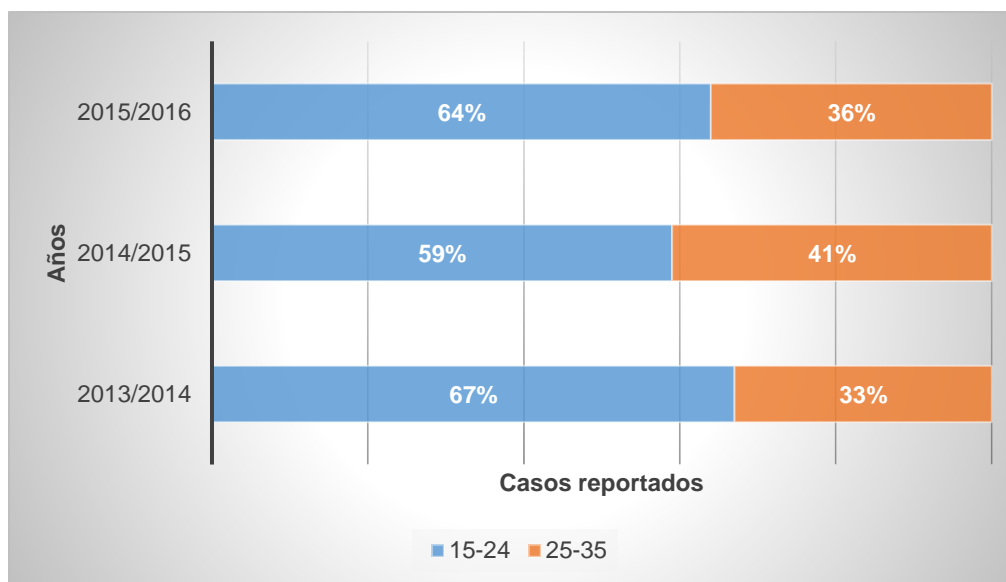
**Gráfico 5.** Intoxicaciones causadas por paracetamol a la población entre 15 y 35 años en el Reino Unido del 2013 al 2016



**Fuente:** Adaptado de Thomas et al. (2014), Thomas et al. (2015) y Thomas et al. (2016)

En el gráfico 5 se muestra cómo las intoxicaciones con paracetamol han aumentado en los últimos años. Esto marca una clara diferencia a lo mencionado por Mowry et al. (2015) quienes describen un comportamiento irregular. Dart & Green (2015) indican que este fenómeno es debido a las medidas impuestas en los Estados Unidos por la FDA con el objetivo de disminuir los casos de intoxicación causadas por este fármaco en los jóvenes, mientras tanto en el Reino Unido no se han implementado medidas tan rigurosas. En el 2016, la Agencia Europea de Medicamentos (2016) informó de la preocupación por el incremento de las intoxicaciones por acetaminofén en varios países como el Reino Unido y Suecia.

**Gráfico 6.** Distribución de los casos de intoxicación por paracetamol en el Reino Unido entre los años 2013 al 2016



**Fuente:** Adaptado de Thomas et al. (2014), Thomas et al. (2015) y Thomas et al. (2016)

Como se demuestra en el gráfico 6 entre un 64% y 67% de los casos de intoxicación con acetaminofén se presentaron en el grupo etario que va de los 15 a los 25 años. Martin et al. (2015) manifiestan que el desplazamiento de las intoxicaciones a edades inferiores de los 25 años es debido a los intentos de suicidios utilizando paracetamol.

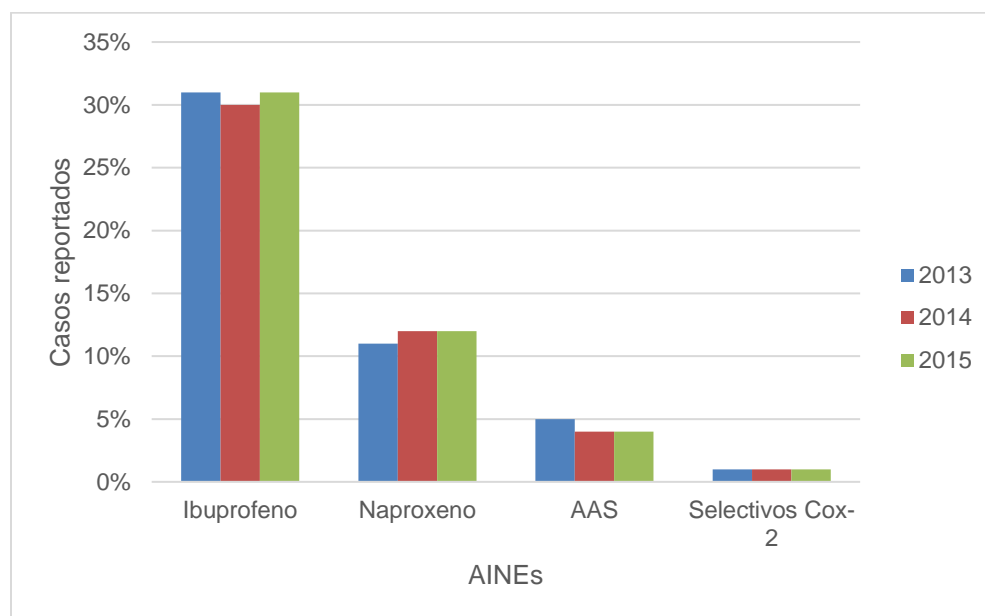
Un estudio realizado en Australia y Nueva Zelanda por Hiremath, Craing & Granundis (2016) indica un incremento en los intentos de suicidios utilizando paracetamol en las personas con edades entre los 15 a 18 años. A su vez, otra investigación realizada en Australia por Martin, Chapman, Rahman & Graudins (2014) también ha señalado la utilización de acetaminofén con fines de autolesión en los jóvenes.

Otra posibilidad del aumento de los casos de intoxicación con acetaminofén en la población joven lo menciona Scott Qweekend (2013) al señalar un aumento en el abuso y dependencia de fármacos que contienen codeína y acetaminofén en los adolescentes y adultos, lo cual ha provocado cuadros de intoxicación por este fármaco.

Los AINEs como subgrupo farmacológico son los segundos agentes causantes de intoxicaciones en la población adulta-joven. Esto se ve reflejado es los reportes de intoxicaciones

publicados por Mowry et al. (2013), Mowry et al. (2014), Mowry et al. (2015) en los Estados Unidos.

**Gráfico 7.** Principales antiinflamatorios no esteroideos causantes de intoxicación en personas mayores a los 20 años en los Estados Unidos



**Fuente:** Adaptado de Mowry et al. (2013), Mowry et al. (2014), Mowry et al. (2015)

En el gráfico 7 se muestra que el ibuprofeno es el antiinflamatorio no esteroide, que ha causado más intoxicaciones, pues oscila entre un 30% a 31%, seguido del naproxeno con un 11% a 12%, el ácido acetil salicílico de un 5% a 4% y por último, los selectivos COX-2 con un 1%. Al igual que el acetaminofén el ibuprofeno, naproxeno y el ácido acetil salicílico son fármacos de fácil acceso y presentan una alta demanda en el mercado.

**Tabla 12.** Principales antiinflamatorios no esteroideo causantes de intoxicación en personas mayores a los 20 años de los Estados Unidos

Años/Medicamento	AAS	Ibuprofeno	Naproxeno	Selectivos COX-2
<b>2013</b>	1342	8062	2974	212
<b>2014</b>	1131	7765	3189	197
<b>2015</b>	996	7873	3068	203

**Fuente:** Adaptado de Mowry et al. (2013), Mowry et al. (2014), Mowry et al. (2015)

En la tabla 12 se indica que los casos de intoxicación por fármacos inhibidores selectivos de la COX-2 son inferiores al ácido acetil salicílico, el AINE que ha causado menos casos de intoxicaciones. En el caso particular del ácido acetil salicílico, la utilización se ha desplazado para tratar patologías cardiovasculares, mientras tanto los fármacos selectivos de la COX-2 son utilizados con mayor selectividad por parte de los pacientes y médicos. Esto provoca un contraste entre las intoxicaciones reportadas de fármacos de venta libre (como el acetaminofén y el ibuprofeno), con respecto a los selectivos COX-2.

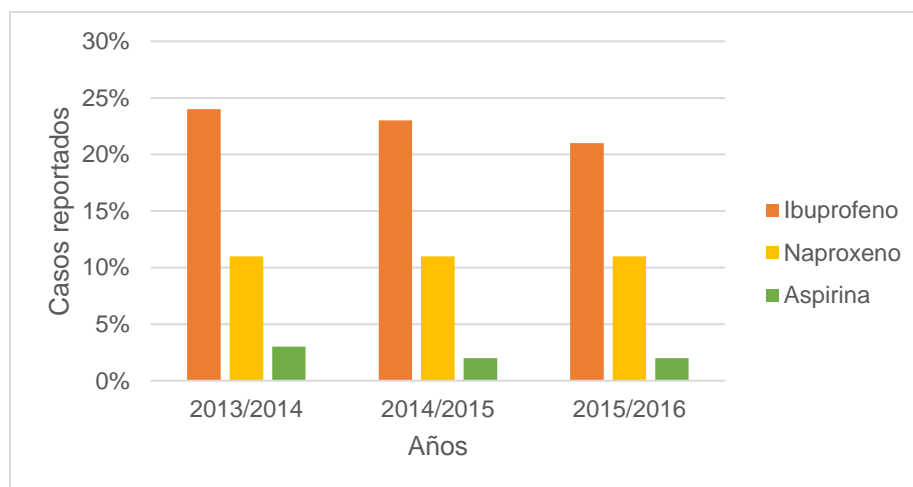
**Tabla 13.** Intoxicaciones causadas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos a la población entre 15 y 35 años en el Reino Unido del 2013 al 2016

Años	Ibuprofeno	Naproxeno	Aspirina
<b>2013/2014</b>	2569	1203	346
<b>2014/2015</b>	2573	1220	255
<b>2015/2016</b>	2586	1298	233

**Fuente** Adaptado de Thomas et al. (2014), Thomas et al. (2015) y Thomas et al. (2016)

En el Reino Unido los AINEs son los segundos agentes causantes de intoxicación en la población joven. Al igual que Mowry et al. (2015) el ibuprofeno y naproxeno son los antiinflamatorios no esteroideos que más intoxicaciones han generado.

**Gráfico 8.** Intoxicaciones causadas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos a la población entre 15 y 35 años en el Reino Unido del 2013 al 2016

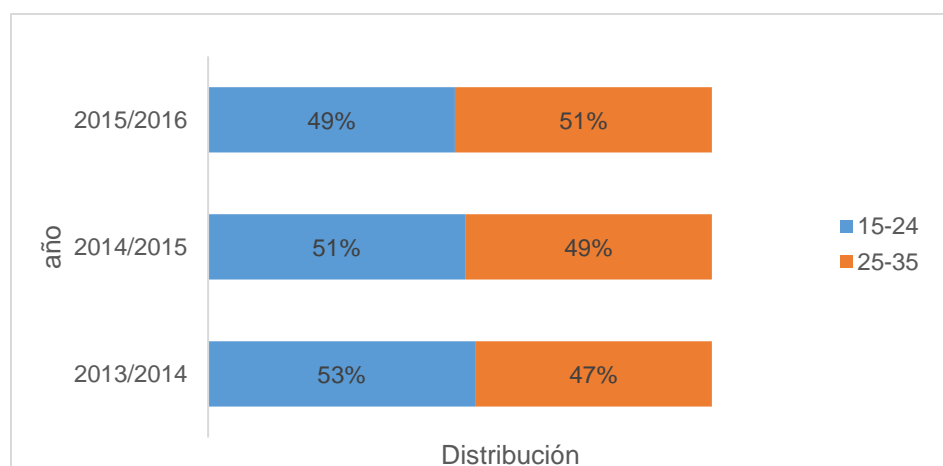


**Fuente:** Adaptado de Thomas et al. (2014), Thomas et al. (2015) y Thomas et al. (2016)

En el gráfico 8 se muestra que en los últimos años se presenta una disminución de los casos de intoxicación AINEs, para el ibuprofeno los casos reportados fueron de 24% a 21% y para el ácido acetil salicílico de un 4% a 3%. Mientras tanto, los casos por naproxeno se mantuvieron constantes en un 11%.

La distribución de las intoxicaciones por AINEs ha variado muy poco, de esta forma podría decirse que se ha mantenido relativamente constante. En los últimos años se ha presentado un incremento muy leve de 1 a 3 puntos porcentuales en edades entre los 15 a 25 años.

**Gráfico 9.** Distribución de los casos de intoxicación por AINEs en el Reino Unido entre los años 2013 al 2016



**Fuente:** Adaptado de Thomas et al. (2014), Thomas et al. (2015) y Thomas et al. (2016)

Hiremath et al. (2016) detallan que las intoxicaciones de los adolescentes han aumentado paulatinamente en los últimos años y este podría ser el motivo por el que las intoxicaciones se han desplazado ligeramente a edades entre los 15 a 25 años.

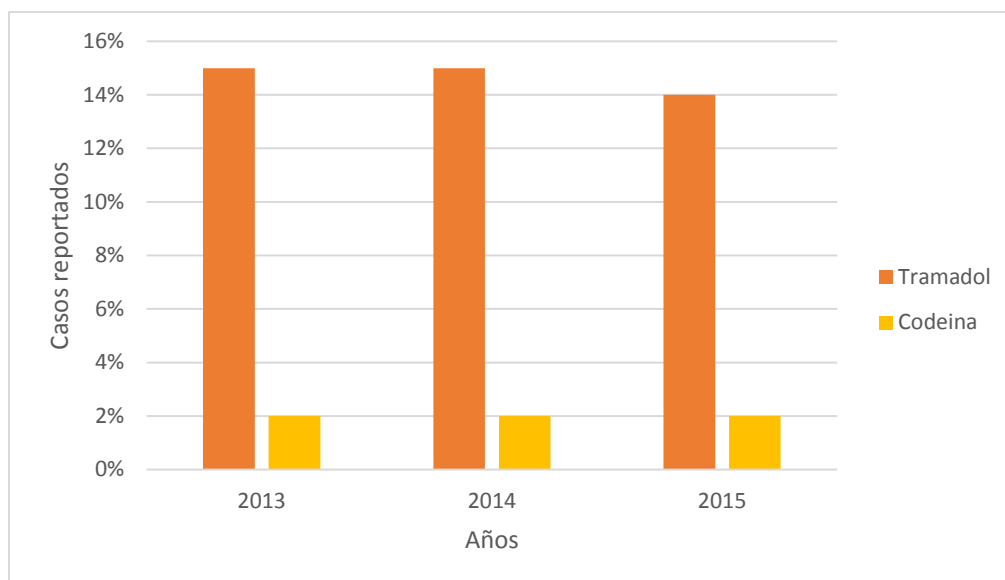
**Tabla 14.** Principales opioides débiles causantes de intoxicación en personas mayores a los 20 años de los Estados Unidos

Años	Tramadol	Codeína
<b>2013</b>	4067	453
<b>2014</b>	3974	470
<b>2015</b>	3688	497

**Fuente:** Adaptado de Mowry et al. (2013), Mowry et al. (2014), Mowry et al. (2015)

Los opioides débiles son responsables de un menor número de intoxicaciones en relación con los otros analgésicos como el acetaminofén o el ibuprofeno, debido a que son medicamentos que se utilizan de una manera limitada en algunos países.

**Grafico 10.** Principales opioides débiles causantes de intoxicación en personas mayores a los 20 años de los Estados Unidos



**Fuente:** Adaptado de Mowry et al. (2013), Mowry et al. (2014) y Mowry et al. (2015)

En el gráfico se indica que el tramadol ha causado entre 15% a 14% de las intoxicaciones por analgésicos en los últimos años en Estados Unidos, más que otros fármacos de venta libre como el naproxeno. Según El-Hadidy & Helaly (2015) el abuso y dependencia del tramadol es la causa del incremento de los casos de intoxicación en los adultos jóvenes.

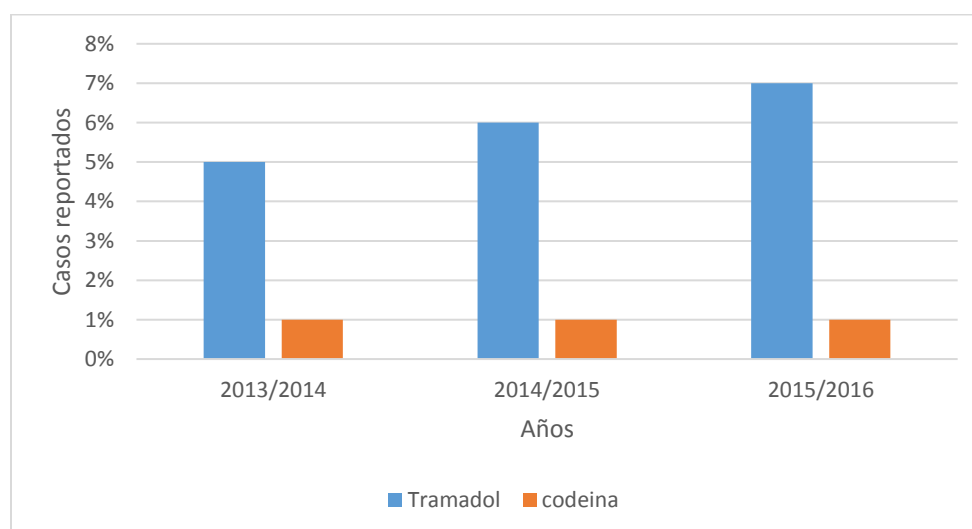
La codeína solo ha causado un 2% de las intoxicaciones, siendo uno de los analgésicos que menos intoxicaciones ha reportado. Berg-Pedersen y otros (2014) indican que la codeína es un pro fármaco y solo entre un 0% a 15% de la codeína se metaboliza en morfina y para alcanzar concentraciones mínimas tóxicas se necesitaría ingerir cantidad muy grandes, por lo tanto, las intoxicaciones serían muy complicadas.

**Tabla 15.** Intoxicaciones causadas por opioides débiles a la población entre 15 y 35 años en el Reino Unido del 2013 al 2016

Año	Tramadol	Codeína
2013/2014	594	99
2014/2015	722	103
2015/2016	834	88

**Fuente:** Adaptado de Thomas et al. (2014), Thomas et al. (2015) y Thomas et al. (2016)

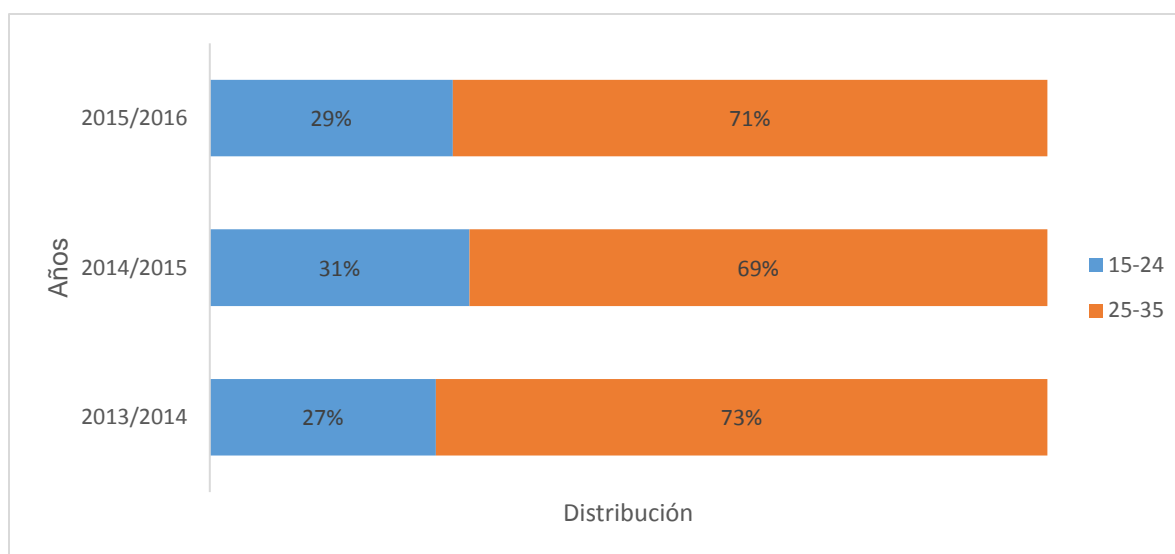
**Gráfico 11.** Intoxicaciones causadas por opioides débiles a la población entre 15 y 35 años en el Reino Unido del 2013 al 2016



**Fuente:** Adaptado de Thomas et al. (2014), Thomas et al. (2015) y Thomas et al. (2016)

En el gráfico 11 se muestran las intoxicaciones de tramadol en el Reino Unido, en que se representaron de un 5 a 7% de las intoxicaciones por analgésicos en los últimos años. Mientras tanto, la codeína solo presentó un 2% de todas las intoxicaciones por analgésicos. Al igual que Mowry et al. (2015), los casos de intoxicación con tramadol se dan principalmente por el abuso de este fármaco. En el caso de la codeína se reporta un mínimo de intoxicaciones, confirmando de esta forma lo descrito por Berg-Pedersen et al. (2014) al señalar que es difícil que se presenten intoxicaciones por codeína.

**Gráfico 12.** Distribución de los casos de intoxicación por opioides débiles en el Reino Unido entre los años 2013 al 2016



**Fuente:** Adaptado de Thomas et al. (2014), Thomas et al. (2015) y Thomas et al. (2016)

En el gráfico 12 se muestra que la distribución de los casos de intoxicación por opioides representan entre un 71% a 73% en las personas de 25 a 35 años. Este comportamiento es descrito por Reza Rahimi et al. (2014) quienes concluyen que en edades superiores a los 24 años es común que se presente un mayor abuso y dependencia de opioides, lo cual resulta en intoxicaciones por estos medicamentos.

Los factores de riesgos que pueden afectar a esta población son variados. Estos pueden modificar la farmacocinética y los comportamientos de las personas. Desde un punto de vista fisiopatológico, se puede mencionar a los trastornos hepáticos, renales, gástricos, cardiacos y psiquiátricos, los cuales podrían tener una influencia en las intoxicaciones por analgésicos.

### **Patologías hepáticas**

Según Cichoż-Lach & Michalak (2014), los procesos de oxidación y reducción se mantienen en un constante equilibrio a nivel hepático. Algunas enfermedades como la esteatosis hepática no alcohólica provoca alteraciones del equilibrio oxidativo, lo que facilitaría los procesos toxicológicos de algunos medicamentos.

Un estudio realizado por Lambis et al. (2016) indica que la enfermedad de hígado graso se presenta en uno de cada tres adultos en países desarrollados y puede afectar a los individuos a cualquier edad, el mismo autor señala que aproximadamente un 18% de las personas entre 18 a 23 años presentan hígado graso.

Esto es de suma importancia pues como lo explica Michaut et al. (2016) en pacientes con hígado graso aumenta entre un 10% a 15% las posibilidades de sufrir intoxicación con paracetamol. El mecanismo por el que se presenta este proceso toxicológico todavía está en investigación; sin embargo, Michaut et al. (2016) plantea una hipótesis que estipula que en personas con hígado graso se da una mayor activación del citocromo P450 2E1 y 3A4, el cual según Cichoż-Lach et al. (2014) favorecería la síntesis de N-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI) el cual es el metabolito tóxico del acetaminofén.

Otros analgésicos como los antiinflamatorios no esteroideos causan lesiones hepáticas idiosincráticas. Según Björnsson et al. (2013) el sulindaco es el único AINE con un riesgo elevado respecto a otros del mismo grupo de generar daño hepático. La hepatotoxicidad por sulindaco puede ser de mecanismo inmunoalérgico idiosincrático, este tipo de manifestaciones son poco comunes y no son posibles de predecir.

Con esto se podría decir que las patologías hepáticas juegan un papel crucial en los procesos toxicológicos y son un factor de riesgo por considerar para la población adulta joven.

## **Patologías renales**

Los antiinflamatorios no esteroideos son ampliamente usados para el tratamiento del dolor (agudo y crónico) y condiciones inflamatorias. Sin embargo, tal vez estos agentes estén asociados con diferentes efectos adversos, incluyendo aquellos sobre la función renal.

Según Luciano & Perazella (2015) los eventos adversos renales ocurren en aproximadamente entre 1% a 5% de todos los pacientes que utilizan AINEs. Debido a la gran cantidad de pacientes que toman AINEs esto se traduce en más de 2,5 millones de personas que experimentaron un evento nefrotóxico al año.

Para que se presenten estos trastornos se necesita el uso prolongado de antiinflamatorios no esteroideos y en dosis muy altas. Como lo indica Cheng Hsu et al. (2015) el uso de AINEs por 81

días incrementó en 1,18 veces el riesgo de presentar enfermedad renal en comparación con personas que no tomaban AINEs.

Para que se presenten complicaciones por el uso de AINEs las personas tienen que tener antecedentes de enfermedades renales y como indica Acuña Merchán et al. (2014) las enfermedades renales crónicas en el adulto joven son raras (menos del 1%), las cuales están asociada principalmente con las anomalías congénitas del riñón y el tracto urinario, así como con la glomerulonefritis post-estreptocócica.

Según Barbour et al. (2013), la utilización de AINEs por más de un mes en el adulto joven se debe principalmente a enfermedades crónicas. Según Zhou, Boudreau & Andrew (2014) entre 1% y 2% de los adultos jóvenes (entre 18 y 29 años) toman de manera crónica (3 días a la semana por 3 meses) algún antiinflamatorio no esteroideo.

La utilización a corto plazo (menos de 7 días) en el adulto joven no se ha relacionado con ningún tipo de trastorno renal según el estudio realizado por Rodríguez Alfaro et al. (2007) después de estudiar la utilización por una semana de antiinflamatorios no esteroideos en personas jóvenes.

Las diferentes investigaciones demuestran que en el adulto joven las patologías renales ocasionadas por AINEs son sumamente raras; sin embargo, la ingesta de AINEs por largos plazos se ha incrementado en los últimos años según Zhou, Boudreau et al. (2014). Por lo tanto, se podría concluir que las patologías renales no juegan un papel relevante en los procesos toxicológicos en la población adulta joven; sin embargo, es importante darle seguimiento en los próximos años.

### **Patologías gástricas**

Los AINE son de fácil acceso y se encuentran entre los fármacos más comúnmente utilizados. Los pacientes toman AINEs para tratar dolor y la inflamación, a menudo sin que las dosis y la duración sean monitoreadas por un profesional.

Goldstein & Cryer (2015) señalan que los eventos gastrointestinales relacionados con los AINEs se encuentran entre los efectos secundarios más comunes en los Estados Unidos.

Valle, Breckan, Mortensen, & Amin (2013) indican que los pacientes dispepticos adultos jóvenes (18-45 años de edad) sin infección por *H. pylori* rara vez contraen úlcera péptica a menos que tomen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o aspirina.

Badesso et al. (2016) aseguran que el daño gastrointestinal por AINEs es dependiente de la dosis y el riesgo relativo de sangrado es según el tipo de AINE administrado. Además, es proporcional al grado de acidez del fármaco. Por ejemplo, el celecoxib tiene un bajo riesgo de complicaciones gastrointestinales.

Cabe señalar que la utilización prolongada de AINEs en el adulto joven solo se da en el 1% de los casos según Zhou, Boudreau et al. (2014), por lo tanto, el riesgo de eventos gástricos debería ser mínimo. Sin embargo, Wyatt et al. (2012) indican que hay personas que presentan alteraciones genéticas que podrían estar implicadas en un daño de la mucosa gástrica por el uso de AINEs. Estas condiciones son extramadamente raras y son difíciles de predecir con los métodos que se tienen actualmente.

Lo que señalan las investigaciones es que en el adulto joven, los efectos gastrointestinales por AINEs se presentan solo si se utilizan dosis altas o se ingiere de manera prolongada. Por ello, los problemas gastrointestinales en el adulto joven se deberían a la sobredosificaciones de AINEs (intencional o accidental).

### **Patologías cardiovasculares**

Harirforoosh, Asghar & Jamali (2013) indican que el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos se asocia con una gama de posibles efectos adversos, incluyendo un mayor riesgo de efectos cardiovasculares. El riesgo de diferentes eventos varía dependiendo del contexto clínico, la medicación y la dosis. Los AINEs no selectivos y los selectivos de la COX-2 aumentan este riesgo en diferente medida.

El riesgo de eventos cardiovasculares adversos, tales como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte cardiovascular es extremadamente pequeña durante un breve curso de la terapia, como podría ser utilizado para los pacientes con una lesión músculo esquelética aguda.

Según Van Walsem et al. (2015), los pacientes con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares con el uso concurrente de AINEs son aquellos con cirugía de bypass reciente, angina inestable, infarto de miocardio (IM), eventos cerebrovasculares isquémicos o cualquier otro proceso ateroesclerótico activo. Este tipo de patologías son poco comunes en el adulto joven y además, como se menciona en Zhou, Boudreau et al. (2014), el uso a largo plazo de AINEs en el adulto joven se presenta entre 1% y 2%. Debido a esto, el riesgo de sufrir un evento cardiovascular por la ingesta de AINEs es mínima.

## **Enfermedades mentales**

La depresión es un problema de salud mental grave, cuya primera aparición se encuentra normalmente en la adolescencia. Se ha asociado con un mayor riesgo de problemas de salud mental y los niveles más altos de estrés social.

World Health Organization (2014) menciona que los trastornos mentales comunes están en aumento en todo el mundo. Entre 1990 y 2013, el número de personas con depresión o ansiedad ha aumentado cerca de un 50%, de 416 millones a 615 millones. Alrededor de un 10% de la población mundial está afectado y los trastornos mentales representan un 30% de la carga mundial de enfermedad no mortal. Bose, Sarra, Hedden, Lipari & Park Lee (2016) en el 2015 estimaron que 43,4 millones de adultos mayores de 18 años (17,9%) tuvieron alguna enfermedad mental en el último año.

Pearson, Janz & Ali (2013) aseguran que en Canadá los jóvenes de entre 15 y 24 años son más propensos a experimentar trastornos mentales como depresión y ansiedad. La incidencia de la depresión aumenta durante la adolescencia y en la edad adulta temprana. Del 2008 a 2010, más de un 8% de los adultos jóvenes entre las edades de 18 y 22 declararon un episodio depresivo a lo largo del año (National Institute on Drug Abuse, 2016).

Mojtabai, Mark Olfson & Han (2016) describe que las enfermedades en los adolescentes y los adultos jóvenes han aumentado significativamente desde el año 2004 al 2013. La depresión es la antesala de las ideas e intentos suicidas, siendo el suicidio la segunda causa de muerte en el grupo etario de 15 a 29 años y la tercera causa de muerte en el informe mundial de la salud del adolescente (World Health Organization, 2014).

Existe una correlación entre la depresión y los intentos de suicidios, esto lo menciona Valdivia, Silva, Sanhueza, Cova & Melipillán (2015) quienes estudiaron a 195 personas con depresión entre las edades de 14 a 20 años. De estas, un 19,5% cometieron intento de suicidio. Además, según Centers for Disease Control and Prevention (2012) 1 de cada 10 suicidios son cometidos por la ingesta de analgésicos.

Como demuestran los diferentes autores, la depresión es un factor de riesgo importante en las intoxicaciones con analgésicos, fundamentalmente por el riesgo que tiene esta población de cometer intentos de suicidios con estos medicamentos.

## Factores genéticos

La existencia de variaciones interindividuales en la respuesta a los medicamentos es multifactorial e incluye a la genética. Por tanto, en la práctica clínica es importante considerar los efectos de los medicamentos biotransformados por enzimas polimórficas como el citocromo P450.

Samer, Ing Lorenzini, Daali & Desmeules (2013) indican que los polimorfismos afectan las vías de metabolización de los AINEs. Entender el perfil farmacogenético de un paciente mejorará la capacidad para individualizar la terapia, optimizar la eficacia y minimizar los eventos adversos. La enzima hepática citocromo P450 (CYP) juega un papel clave en el metabolismo de una mayoría de sustratos en el cuerpo humano.

Dean (2015) menciona que CYP2D6 es responsable del metabolismo oxidativo de hasta 25% de los analgésicos, aproximadamente el 7% de la población se ha reducido la actividad de la isoenzima CYP2D6 del citocromo P 450. Según estudios de fase I en voluntarios sanos, las concentraciones de tramadol fueron aproximadamente 20% más alto en "metabolizadores lentos". Al aumentar las concentraciones se favorecen las probabilidades de que las personas presenten síndrome serotoninérgico y depresión respiratoria, causada por un cuadro toxicológico por tramadol.

Dean (2015) indica que el CYP2C9 metaboliza casi el 15% de los fármacos usados clínicamente como los AINEs, la modificación genética para CYP2C9 es altamente polimórfica. En un estudio realizado por Tkach, Onischuk & Balabanseva (2016) en el que se examinaron 124 personas se reveló que las úlceras pépticas están estrictamente asociadas únicamente con CYP 2C19 \* 17-genotipo, posiblemente debido a su implicación en el metabolismo del ácido araquidónico y protección gástrica. Por lo tanto, el polimorfismo 2C19 CYP \* 17 puede ser considerado como uno de los factores de riesgo de toxicidad gástrica por AINEs.

Las variantes genéticas son importantes para identificar un posible riesgo de intoxicación con analgésicos. Lastimosamente, todavía no se ha creado un sistema que sea práctico, eficiente y de bajo costo para impedir que se den eventos toxicológicos y de esta forma individualizar la terapia. Por lo tanto, no se podría afirmar con certeza si esta variable influye o no en los procesos toxicológicos.

## **Factores conductuales**

### **Automedicación**

Un estudio realizado por Carrasco et al. (2014) en España se indica que la población entre los 16 y 36 años se automedica en un 23,4% y son los analgésicos los principales fármacos que utilizan.

Ilyas Shehnaz, Kumar Agarwal & Khan (2014) realizaron un estudio sistemático global acerca de la automedicación en adolescentes (entre los 13 y los 18 años). De acuerdo con esta investigación el uso de analgésicos aumenta conforme a la edad. Ilyas Shehnaz et al. (2014) establecen que la automedicación en esta población suele suceder cuando entran en episodios depresivos o bien cuando sufren de algún dolor. Muchos de los adolescentes indican que es muy fácil tener acceso a estos medicamentos, pues en muchos casos los hogares manejan medicamentos sin resguardo.

Según Mowry et al. (2015) la automedicación en sí no debería ser un factor de riesgo de intoxicación en el adulto joven; sin embargo, en esta población suelen presentarse problemas de fondo, como los estados depresivos. Según Pearson et al. (2013), esto es una combinación sumamente peligrosa, principalmente por el riesgo de cuadros de sobremedicación o abuso de analgésicos, que como lo menciona Thomas et al. (2016) es una de las principales causas de intoxicación en el Reino Unido.

### **Abuso de medicamentos**

National Institute on Drug Abuse (2016) señala que en Estados Unidos el 5,6% de la población adulta joven abusa de medicamentos y se usan principalmente aquellos de venta libre (acetaminofén).

Los opiodes constituyen un riesgo significativo según lo mencionado por Ilyas Shehaz et al. (2014) quienes indican que aproximadamente 24% de las personas abusan de medicamentos como opiodes. Reza Rahimi (2014) en un estudio en que analizó a 144 intoxicaciones por tramadol se concluyó que un 31,2% de estas fue por abuso de medicamento. Estas investigaciones lo que apuntan es que en pacientes mayores a 25 años es fácil que se presenten problemas relacionados con el abuso de opiodes y que esto conlleve a un riesgo de intoxicación.

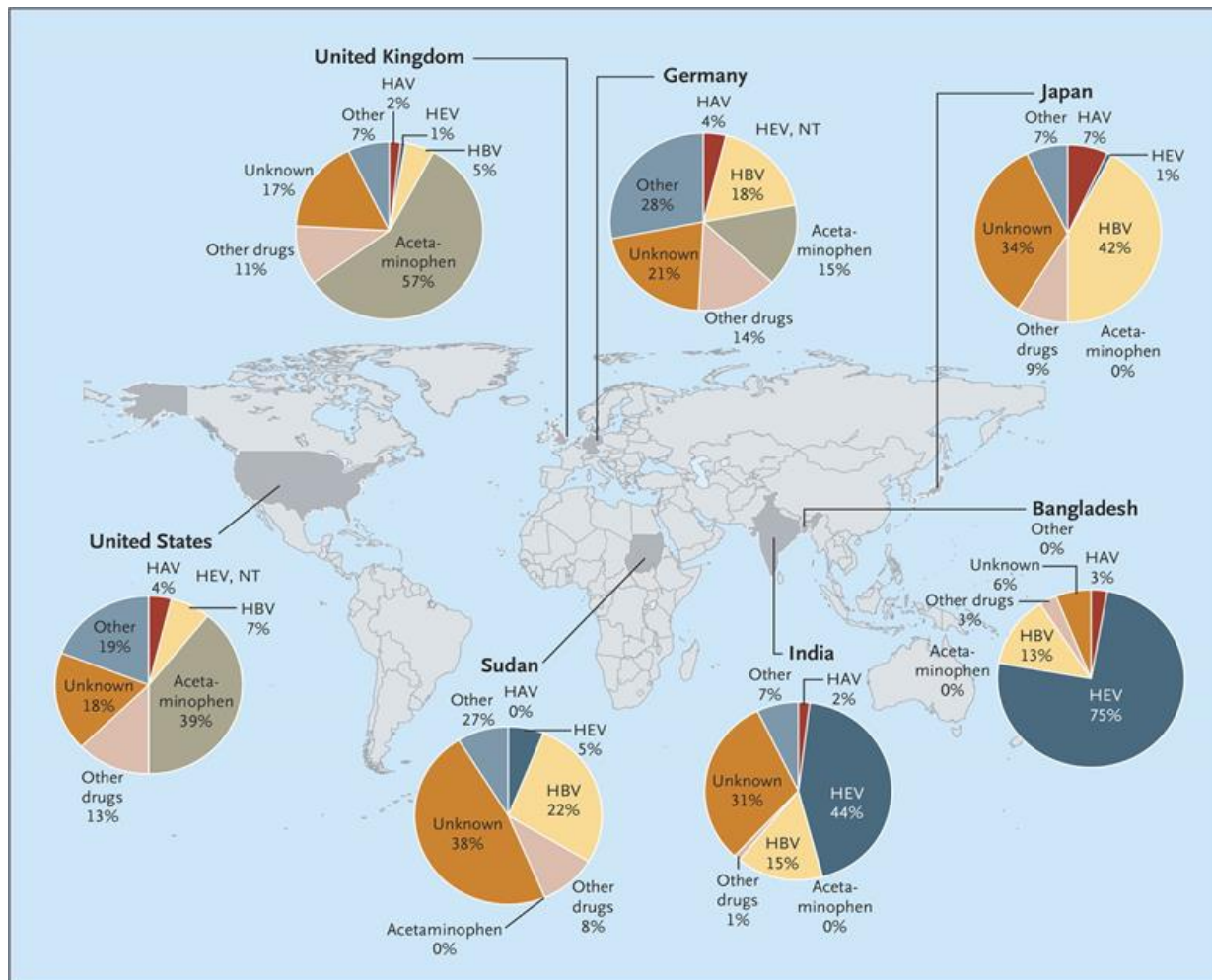
Adicionalmente, National Institute on Drug Abuse (2016) asegura que en Estados Unidos alrededor de un 22% de los adultos jóvenes se sobremedica con analgésicos. De estos, según Mowry et al. (2015), cerca de un 2% presentan cuadros toxicológicos.

El abuso de fármacos de venta libre así como de opioides es cada vez mayor en la población adulta joven y es un riesgo a tomar en ahora y para los próximos años. Cabe recalcar que la problemática del abuso de opiodes se presenta principalmente en países industrializados como Estados Unidos y Reino Unido, según lo mencionan Mowry et al. (2015) y Thomas et al. (2016).

### **Falla hepática**

Como se mencionó anteriormente el daño a nivel hepático varía según los analgésicos. El acetaminofén es el fármaco que lidera el riesgo de desencadenar esta condición.

Según Farrell & Defendi (2016), las intoxicaciones por paracetamol es la causa más común de insuficiencia hepática que requiere trasplante de hígado en Gran Bretaña. Berna & Wendon (2013) apuntan que cerca de un 57% de la falla aguda hepática es causada por paracetamol.

**Figura 3.** Causas de falla hepática aguda en el mundo

**Fuente:** Berna & Wendon (2013)

Como se observa en la figura 3, la falla hepática por acetaminofén es común en los países industrializados, principalmente por la sobredosificación, ya sea accidental o intencional.

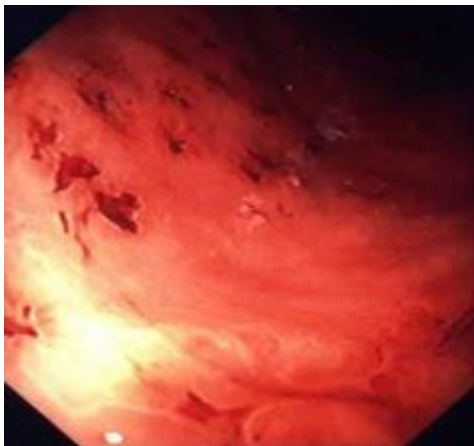
En Estados Unidos actualmente estas cifras pueden ser aún más alarmantes. Según Yoon, Barbar, Choudhary, Kutner & Pysopoulos (2016), las intoxicaciones con paracetamol representan más del 50% de la insuficiencia hepática aguda y aproximadamente el 20% de los casos de trasplante de hígado.

Los diferentes autores han establecido que uno de los principales trastornos que se presentan después de una intoxicación por acetaminofén es una falla hepática que conlleva en muchos casos a un trasplante de este órgano.

## Úlceras gastrointestinales

Como se señaló anteriormente, la gastrotoxicidad es común en la ingesta por AINEs, además de ser de dosis dependiente. Esto puede ocasionar serios problemas a nivel gastrointestinal que conllevarían a un daño complejo de la mucosa gástrica.

**Figura 4.** Lesiones iniciales de paciente por intoxicación con ibuprofeno



**Fuente:** Freytag & Deist (2003)

En la figura 4, se muestran erosiones iniciales provocadas por una sobredosis de ibuprofeno. Según Ljubicic et al. (2012) estas lesiones son típicas en una sobredosis por fármacos antiinflamatorios no esteroideos y se presentan en un 45% de los casos de intoxicación.

Ljubicic et al. (2012) muestran que una de las complicaciones más importantes por la intoxicación con AINEs es el sangrado gastrointestinal, esto se presenta principalmente por una lesión en la mucosa gastrointestinal que puede terminar en una perforación.

**Figura 5.** Erosión gástrica por sobredosis de ibuprofeno



**Fuente:** Freytag & Deist (2003)

**Figura 6.** Perforación gástrica por sobredosis de ibuprofeno



**Fuente:** Freytag & Deist (2003)

En las figuras 5 y 6 se muestra una de las complicaciones más graves de las intoxicaciones por AINEs, según Laine (2013), que asegura que una hemorragia masiva de una úlcera estomacal se observa en menos de un 2% de los pacientes que han presentado una sobredosis por AINEs. Los cambios morfológicos en el tracto digestivo se describen generalmente en la literatura como necrosis por licuefacción coagulativa.

La recuperación de estas lesiones puede tardar semanas, incluso meses y se debe manejar con absoluta cautela por parte de los diferentes especialistas, siendo las úlceras gástricas las más comunes.

### **Insuficiencia renal**

La sobredosis por analgésicos rara vez ocasiona un daño permanente a nivel renal. De acuerdo con Wiegand & Verneti (2016), los principales efectos retardados de las intoxicaciones graves incluyen insuficiencia renal. Esto se presenta principalmente por la sobredosis de AINEs, los cuales están mediados por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico, por bloqueo no específico de la enzima ciclooxigenasa que conduce a la vasoconstricción y la insuficiencia renal que es reversible en muchos de los casos.

Otro de los fármacos que podría ocasionar una insuficiencia renal es el acetaminofén como consecuencia de la falla hepática. Como aseguran Yoon et al. (2016) aproximadamente un 50% de las personas con falla hepática relacionada con el consumo indiscriminado de acetaminofén desarrollarán insuficiencia renal. Sin embargo, también se señala que la función renal es restaurada a los días o semanas.

Elia et al. (2015) indican que en menos del 1% de los casos de intoxicación por AINEs se presenta necrosis tubular aguda, la cual podría progresar a la insuficiencia renal crónica. La necrosis papilar ha sido incriminada en el desarrollo de insuficiencia renal crónica secundaria a las intoxicaciones por AINEs. Por lo tanto, se podría decir que los problemas renales en la mayoría de los casos de intoxicación por analgésicos son reversibles, una vez que se ha restaurado la condición de los pacientes.

## **CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

En el presente capítulo se llevarán a cabo las conclusiones y recomendaciones con base en los objetivos específicos planeados al inicio de la investigación y según los resultados del análisis de los artículos científicos.

### **Conclusiones**

A continuación, se muestran las conclusiones para cada objetivo específico, los cuales se plantearon a partir del objetivo general.

#### **Identificar los analgésicos que presentan una mayor relación con los casos de intoxicación y analizar su distribución en la población adulta-joven**

Se concluye que el acetaminofén es el principal analgésico responsable de gran parte de las intoxicaciones en la población adulta joven. Además, se determinó que la distribución de la intoxicación con acetaminofén se presenta en personas entre los 15 y 25 años.

Mientras tanto, el AINE que causa más intoxicación en la población adulta joven es el ibuprofeno, seguido del naproxeno. Fármacos como la aspirina y los AINEs selectivos de la COX-2 presentan un mínimo de intoxicaciones. Se puede establecer que la distribución de las intoxicaciones con AINEs es equitativa, por lo tanto, no se podría indicar que exista distribución en algún grupo etario.

Asimismo, se puede asegurar que el tramadol es el opioide débil que está mayoritariamente relacionado con los procesos toxicológicos en la población adulta joven, presentándose principalmente en personas mayores a los 25 años y menores a los 35 años.

De manera general, se concluye que los casos de intoxicación con analgésicos disminuyen conforme a la edad con la excepción de los opioides. Sin embargo, la distribución de las intoxicaciones no lleva un patrón específico y este comportamiento varía en dependencia del analgésico con respecto al grupo etario.

### **Analizar los principales factores de riesgos que ocasiona intoxicación por analgésicos en la población adulta joven**

Se puede concluir que las patologías renales, cardiovasculares y gástricas no juegan un papel relevante en los procesos toxicológicos por analgésicos en la población adulta joven. Otras patologías como los trastornos hepáticos podrían incrementar el riesgo de las intoxicaciones con acetaminofén, específicamente en aquellas personas que presentan hígado graso, el cual es un factor de riesgo por considerar en los siguientes años.

Se determinó que en la población adulta joven los trastornos psiquiátricos como la depresión sí son uno de los principales factores por tomar en cuenta en los procesos toxicológicos, especialmente por el cambio en el comportamiento o la conducta de los individuos.

De igual forma, los factores genéticos son relevantes en los procesos toxicológicos y son un factor de riesgo por considerar, principalmente en aquellas personas que presenten polimorfismo genético en la isoforma del CYP 2D6.

Se puede inferir que la automedicación como un factor conductual no representa un factor de riesgo, es solamente cuando se presentan otras patologías de fondo como la depresión (trastornos psiquiátricos) que motivan a los individuos a cambiar el comportamiento y de esta forma realizar conductas que podrían ser irracionales, por ejemplo el abuso de analgésicos o el intento de suicidio con estos medicamentos.

### **Describir los efectos secundarios que presentan las intoxicaciones por analgésicos**

En el caso de los efectos secundarios dependerá del agente que cause el proceso toxicológico. De esta manera, se asegura que las fallas hepáticas se relacionan principalmente con las intoxicaciones ocasionadas con acetaminofén.

Mientras tanto, las úlceras pépticas son uno de los efectos secundarios más frecuentes que se presentan por la intoxicación con los fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Además, se puede concluir que las intoxicaciones agudas por analgésicos como los AINEs y el acetaminofén rara vez ocasionan un daño permanente a nivel renal. Después de tratar la intoxicación, en la mayoría de los casos se restaura la función renal a las pocas semanas.

## **Recomendaciones**

Basándose en los resultados obtenidos y en las conclusiones extraídas de la investigación, pueden derivarse las siguientes recomendaciones, dirigidas a:

- Farmacéuticos y médicos
- Ministerio de Salud y Caja Costarricense de Seguro Social
- Centro Nacional de Control de Intoxicación

### **Recomendación para los farmacéuticos y médicos**

Implementar el uso racional de analgésicos, especialmente en aquellas personas que presentan factores de riesgos y educar a la población adulta joven acerca de los peligros que conlleva el uso inadecuado de los analgésicos.

### **Ministerio de Salud y Casa Costarricense de Seguro Social**

Crear un sistema eficiente de farmacoepidemiología, debido a que el órgano actual prácticamente es inoperante y se encarga de realizar actividades que se podrían delegar a otras instituciones.

Además, incentivar las investigaciones con respecto al uso adecuado de fármacos tanto a nivel institucional (CCSS) como no institucional, pues las investigaciones relacionadas con el consumo de fármaco y los efectos adversos son escasas o inexistentes.

### **Centro Nacional de Control de Intoxicación**

Esta institución debe crear una página web acorde con las necesidades actuales y publicar en ella reportes anuales de intoxicaciones. Esto se plantea porque actualmente la única forma de obtener información acerca de las intoxicaciones en el país es por medio de una comunicación directa (correo electrónico) con esta institución, lo cual es una forma ineficiente de obtener datos tan relevantes.

## REFERENCIAS

- Acosta, O., Xaraun, N., Palacin, M. & Ginesta, C. (2009). Fracaso renal agudo precoz asociado a una intoxicación por ibuprofeno. *Revista toxicologica*, 141-143. Recuperado el 29 de Septiembre de 2016
- Acuña Merchán, L., Soler Vanoy, L. A., Sanchez, P., Martínez Ruiz, D. M., Torres Cortes, L., Mercado, E., & Hernández Cuta, A. F. (2014). *Enfermedad Renal Crónica en Colombia 2013 Resolución 4700 de 2008*. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Bogota: Citygraf.
- Agencia Europea de Medicamentos. (2011). *Conclusiones científicas y motivos de la modificación de los resúmenes de las características del producto y los prospectos presentados por la EMA*.
- Agencia Europea de Medicamentos. (2016). European Medicines Agency announces safety review of prolonged-release paracetamol. *The Pharmaceutical Journal*.
- Álvarez Jiménez, M. A., & Méndez González, S. (2014). *Vademécum de toxicología orientado a Farmacéuticos de carácter informativo sobre medicamentos y sustancias comunes que impliquen un riesgo para la población por su frecuencia de consumo*. Tesis de licenciatura, UNIBE, Facultad de Farmacia, San José. Recuperado el 30 de agosto de 2016
- American Society of Health-System Pharmacists. (2016). *Drug*. Recuperado el 6 de Septiembre de 2016 de Indomethacin: <https://www.drugs.com/cdi/indomethacin.html>
- A. McGuigan, M., MacGregor Whyte, I., H. Dawson, A., A. Seifer, S., Schonwald, S., Yip, L., C. Dart, R. (2004). *Medical Toxicology* (Tercera ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. Recuperado el 12 de Diciembre de 2016
- Andrade Venavidez, M., & Romero Ramírez, E. (2015). *Prevalencia de las intoxicaciones agudas en el servicio de emergencia del Hospital Eugenio Espejo de la ciudad de Quito, relacionada con la edad y el tóxico involucrado, durante el periodo 2009-2013*. Universidad Central Del Ecuador, Facultad de ciencias médicas. Quito: UCE. Recuperado el 5 de Septiembre de 2016
- Antman, E., Bennett, J., Daugherty, A., Furberg, C., Roberts, H. & Taubert, K. (27 de Marzo de 2007). Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *American Heart Association journals*, 115 (12), 1634-1644. doi:<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.181424>
- Anxiety and Depression Association of America. (2016). *Understand the Facts*. Recuperado el 13 de Septiembre de 2016 de Generalized Anxiety Disorder: <https://www.adaa.org/understanding-anxiety/generalized-anxiety-disorder-gad>
- Arroyo, Y., Salas, A. E. & Arias Mora, F. (2014). Tendencia de la mortalidad por casos de investigación en Costa Rica. *Revista Costarricense de Salud Pública*, 23(1), 58-62.

- Auriel, E., Regev, K. & Korczyn, A. (2014). Nosteroidal-anti-inflammatory drug expose and the central nervous system. (J. Biller, & J. Fierro, Edits.) *Handbook of Clinical Neurology*, 116 (3), 577-584. Recuperado el 29 de septiembre de 2016
- Badesso, R. E., Bustos Fierro, C., Seguro, M. L., Nuñez, G., Romañuk, C. B., Naeko Uema, S. A. & Olivera, M. E. (2016). Seguridad gastrointestinal de los Antiinflamatorios No Esteroides . *Bitacora digital*, 1-7.
- Barbour, K., Helmick, C., Theis , K., Murphy , L., Hootman, J. & Brady , T. (2013). Prevalence of Doctor-Diagnosed Arthritis and Arthritis-Attributable Activity Limitation — United States, 2010–2012. *Morbidity and mortality weekly report*, 869-873.
- Bello Gutiérrez, J. & López De Cerain Salsamendi, A. (2001). *Fundamentos de ciencia toxicológica*. Navarra, España: Diaz de Santo.
- Bennadi, D. (2014). Self-medication: A current challenge. *Journal of Clinical Pharmacy Básica*, 1 (5), 19-23. doi:10.4103 / 0976-0105,128253.
- Bernareggi, A. (1998). Clinical pharmacokinetics of nimesulide. *Clinical Pharmacokinetics*, 35(4), 244-274. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9812177>
- Berg-Pedersen, R. M., Ripel, Å., Karinen, R., Vevelstad, M., Bachs, L. & Vindenes, V. (2014). Codeine to Morphine Concentration Ratios in Samples from Living Subjects and Autopsy Cases after Incubation. *Jornal Analytical Toxicology*, 38(2), 99-105.
- Berna, W. & Wendon, J. (2013). Acute Liver Failure. *The New England Journal of Medicine*, 369 (26), 2525-2534.
- Björnsson, E., Bergmann , O., Björnsson, H., Kvaran, R. & Olafsson, S. (2013). De incidencia, presentación y resultados en pacientes con lesión hepática inducida por drogas en la población general de Islandia. *Gastroenterology*, 144(7), 1419-142.
- Bolooki, M., & Askari, A. (2010). *Cleveland Clinical Center for continuing Education*. Recuperado el 26 de agosto de 2016 de Acute Myocardial Infarction: <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/cardiology/acute-myocardial-infarction/>
- Bose, J., Sarra. Hedden, Lipari, R., & Park Lee, E. (2016). *Key Substance Use and Mental Health Indicators in the United States:Results from the 2015 National Survey on Drug Use and Health*. USA: Department of health and human service .
- Bravo, V., Roman, M., Cerdas , P., Betteni, M., Mieres, J. J., Paris, E. & Rios, J. C. (2012). Caracterización de la ingestión por sobredosis de paracetamol. Reporte de un centro toxicologico chileno. *Revista Medica de Chile*, 140, 313-318.
- Casas, M. (2008). *Hipótesis de la automedicación en drogodependencias*. Recuperado el 30 de Agosto de 2016 de: <http://www.psiquiatria.com/adicciones/hipotesis-de-la-automedicacion-en-drogodependencias/#>

- Castillo Guerrero, M. (2015). *Análisis de las intoxicaciones y las difusiones causadas por intoxicaciones con medicamentos anticonvulsivos, antidepresivo y benzodiacepina, ocurrida en Costa Rica durante el periodo 2007 a 2014*. Universidad de Costa Rica , Facultad de Farmacia. San Jose: UCR. Recuperado el 30 de agosto de 2016
- Cerner Multum Inc. (2012). *RxList The internet drug index*, 11.03. Recuperado el 31 de Octubre de 2016, de Clinical Pharmacology: <http://www.rxlist.com/mobic-drug/clinical-pharmacology.htm>
- Carrasco Garrido, P., López de Andrés, A., Hernández Barrera, V., Jiménez Trujillo, I., Fernandez de las Peñas, C., Palacios Ceña, D. & Jiménez-García, R. (2014). Predictive factors of self-medicated analgesic use in Spanish adults: a cross-sectional national study. *Farmacología y Toxicología*, 15(36), 1-9.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2012). *Chronic Kidney Disease (CKD) Surveillance Project*. Obtenido de Incidence of individual CKD Stage/ eGFR categories by CKD Stage and Age 2012: <https://nccd.cdc.gov/ckd/detail.aspx?Qnum=Q89&Strat=CKD+Stage%2c+Age#refreshPosition>
- Centro Nacional de Control de Intoxicaciones. (2015). *Control de intoxicaciones en Costa Rica*. Departamento de Toxicología del Hospital de Niños, San José.
- Cheng Hsu , C., Wang, H., Han Hsu , Y., Chuang , S., Huang , Y.-W., Chang , Y.-K., Tsai, H.-J. (2015). Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Chronic Kidney Disease in Subjects With Hypertension. *American Heart Association*, 66, 524-533.
- Cichoż-Lach, H., & Michalak, A. (2014). Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World Journal Gastroenterology*, 20(25), 8082-8091.
- Cordero Schmidt, G. (2013). *Toxicología clínica: análisis de la situación actual y propuesta para el fortalecimiento del área*. Universidad de Costa Rica, Sistema de estudio de posgrados. San José: UCR. Recuperado el 30 de agosto de 2016
- Cotton, P. (Marzo de 2016). *MUSC Health Medical University of South Carolina Digestive Disease Center*. Recuperado el 12 de Septiembre de 2016, de Gastritis: <http://www.ddc.musc.edu/public/diseases/stomach-duodenum/gastritis.html>
- Dart, R., & Green, J. (2015). The prescription paradox of acetaminophen safety. *Pharmacoepidemiology and drug safety*.
- Dean , L. (2015). Tramadol Therapy and CYP2D6 Genotype. *Medical genetics*, 1-9.
- Department of Renal Medicine, Royal Prince Alfred. (1996). Combination analgesic-induced kidney disease: the Australian experience. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney*, 3(8), 39-47. Obtenido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8669429>

- Dietlen, R., & Remes Troche, F. (2013). *Gastroenterología clínica* (3° ed.). Mexico D.F, Mexico: Alfil S.A. Recuperado el 9 de Septiembre de 2016
- DrugLib. (2015). *DrugLib*. Obtenido de Piroxicam (Piroxicam) - Description and Clinical Pharmacology: [http://www.druglib.com/druginfo/piroxicam/description\\_pharmacology/](http://www.druglib.com/druginfo/piroxicam/description_pharmacology/)
- Drugs. (2015). *Naproxen*. Recuperado el 26 de septiembre de 2016, de: <https://www.drugs.com/naproxen.html>
- Dwight, E., Charney, D. & Lewis, L. (2007). *Guía para el médico: depresión y trastornos bipolares*. Madrid , España: McGraw-Hill . Recuperado el 13 de Septiembre de 2016
- eHealthMe. (2016). *eHealthMe Personalized Health Information* . Obtenido de Could Piroxicam cause poisoning ?: <http://www.ehealthme.com/ds/piroxicam/poisoning/>
- European Medicines Agency. (2008). *Etoricoxib*. European Medicines Agency, The Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use. EMA. Obtenido de [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Etoricoxib/human\\_referral\\_000104.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Etoricoxib/human_referral_000104.jsp)
- Farrell, S. & Defendi, G. (2016). *Medscape*. Obtenido de Acetaminophen Toxicity: <http://emedicine.medscape.com/article/820200-overview>
- Farrugia, L. A., Rhyee, S., Campleman, S. L., Ruha, A. M., Weigand, T., Wax, P. M. & Brent, J. (2016). The Toxicology Investigators Consortium Case Registry—the 2015 Experience. *Journal of medical Toxicology*, 12(3), 224-247. doi:10.1007/s13181-016-0580-6
- Freytag, A. & Deist, T. (2003). *Atlas of Gastroenterological Endoscopy*. Obtenido de NSAID-Gastropathy: <http://www.endoskopischer-atlas.de/m15e.htm>
- García Alfaro , J., & Quirós Cortés , T. (2008). *Manual Practico para consulta sobre intoxicaciones medicamentosas a nivel de farmacia comunal*. Tesis de licenciatura, UNIBE, Facultad de Farmacia, San José. Recuperado el 30 de agosto de 2016
- G. Katzung, B. (2013). *Farmacología básica y clínica* (12 ed.). McGraw-Hill Interamericana.
- Gilman, A., & Goodman , L. (2012). *Las bases de la farmacología de la terapéutica* (12° ed.). México DF, Mexico: McGrawHill.
- Goldstein, J., & Cryer , B. (2015). Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies. *Drug Healthcare Patient Safety*, 7, 31-41.
- Gong, L., Thorn, C., Bertagnolli, M., Grosser, T., Altman, R., & Klein, T. (2012). Celecoxib pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*, 22(4), 310–318. Recuperado el 8 de Noviembre de 2016, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3303994/>
- González , V. (1993). *Comportamiento humano: el recurso básico de las organizaciones empresariales*. España: Universidad de Deusto. Recuperado el 13 de Septiembre de 2016

- Graham, D., Opekun, A., Willingham, F. & Qureshi, W. (2005). Visible Small-Intestinal Mucosal Injury in Chronic NSAID Users. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 3(1), 55-59. Recuperado el 8 de Diciembre de 2016, de [http://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(04\)00603-2/fulltext](http://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(04)00603-2/fulltext)
- Guillermo , K., & Jimenez , M. (2010). *Toxicología fundamental* (4° ed.). Madrid, España : Diaz de Santo.
- Guptan, S. (2003). *Emergency Toxicology: Management of Common Poisons*. Chicago: Narosa. Recuperado el 24 de Octubre de 2016
- Hall, M., & Buckley, N. (2003). Serotonin syndrome. *Australian Prescriber*, 26(3), 1-19. doi:10.18773/austprescr.2003.044
- Harirforoosh, S., Asghar , W. & Jamali, F. (2013). Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 5(16), 821-847.
- Herreras, D. A. (31 de agosto de 2016). Principales factores que causan intoxicacion en los jovenes. (J. A. Gutierrez, entrevistador) San José, Costa Rica . Recuperado el 31 de agosto de 2016, de [asalaherrera@gmail.com](mailto:asalaherrera@gmail.com)
- Hiremath , M., Craing , S., & Granundis , A. (2016). Adolescent deliberate self-poisoning in South-East. *Emergency Medicine Australasia*, 1-7 .
- Hunter, L., Wood, D., & Dargan, P. (2011). The patterns of toxicity and management of acute nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) overdose. *Open Access Emergency Medicine* , 3, 39-48. Recuperado el 21 de Septiembre de 2016
- Ilyas Shehnaz, S., Kumar Agarwal, A. & Khan, N. (2014). A Systematic Review of Self-Medication Practices Among Adolescents. *Journal of Adolescent Health*, 55, 467-483.
- Jacinto Tinajero, A. B. (2011). *Perfil epidemiológico y clínico del paciente intoxicado en el servicio de Urgencia Adultos del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza CMN la raza de los años 2005 al 2009*. Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Medicina . México D.F.: IPN. Recuperado el 30 de Agosto de 2011
- Janssen Pharmaceuticals, Inc. (2014). *ULTRAM®*. New Jersey: Janssen Pharmaceuticals, Inc. Obtenido de <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=45f59e6f-1794-40a4-8f8b-3a9415924468>
- Jaramillo González, F. (2006). *Toxicología básica* (Primera ed.). Aguascaliente, México: Universidad Autónoma de Aguascalientes.
- Johansson, I., & Ingelman-Sundberg, M. (2011). Genetic Polymorphism and Toxicology—With Emphasis on Cytochrome P450. *Toxicological Sciences*, 120(1), 1-13. doi: 10.1093/toxsci/kfq374

- Kivi, R., Gotter, A., & Boskey, E. (2016). *Heathline*. Recuperado el 7 de Septiembre de 2016, de [www.heathline.com/health/gastritis-acute](http://www.heathline.com/health/gastritis-acute)
- Klaassen, C. (2015). *Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, Eighth Edition* (8th ed.). Kansas, United States : McGraw-Hill. Recuperado el 21 de Septiembre de 2016
- Laine, L. (2013). Upper Gastrointestinal Bleeding Due to a Peptic Ulcer. *New England Journal of Medicine*, 374, 2367-2376.
- Lambis, L., Solana, J. B., Gastelbondo, B., Romero, D., Garrido, D. & Puello, W. (2016). Factores de riesgo asociados a hígado graso de origen no alcohólico en una población del Caribe Colombiano. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 31(2), 89-95.
- Lema Gallardo, A. T. (2011). *Incidencia de intoxicación química en los servicios de medicina interna del Hospital de Guaranda en el año 2010*. Tesis de grado, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Facultad de medicina, Ecuador. Recuperado el 2 de Septiembre de 2016
- Leppert, W. (2011). CYP2D6 in the Metabolism of Opioids for. *Pharmacology*, 87(5-6), 274-285. doi:10.1159/000326085
- Lewis, M. (2012). *Addiction as Self-Medication*. Recuperado el 13 de Septiembre de 2016, de: <https://www.psychologytoday.com/blog/addicted-brains/201208/addiction-self-medication>
- Liebelt, E. (2010). *The Specialty of Medical Toxicology: Beyond poisonous Arros and Activated Charcoal* (Vol. 3). United States: Clinical Pharmacology and Therapeutics.
- LiverToxDatabase. (2014). *Nonsteroidal anti-inflammatory drug*. Recuperado el 20 de Septiembre de 2016, de: <https://livertox.nlm.nih.gov/NonsteroidalAntiinflammatoryDrugs.htm>
- Livingston, M. & Overton, D. (2014). *Medscape News & Perspective*. (E. Schraga, F. Talavera, & G. Setnik, Editores). Recuperado el 10 de septiembre de 2016, de Sinus Bradycardia Follow-up: <http://emedicine.medscape.com/article/760220-overview#showall>
- Ljubicic, N., Puljiz, Ž., Budimir, I., Bišćanin, A., Bratanić, A., Pavić, T. & Nikolic, M. (2012). The Influence of Etiologic Factors on Clinical Outcome in Patients with Peptic Ulcer Bleeding. *Digestive Diseases and Sciences*, 3195-3204.
- Lorenzo Fernández, P., Moreno González, A., Leza Cerro, J. C., Lizasoain Hernández, I., Moro, M. Á. & Portolés Pérez, A. (2013). *Velázquez. Farmacología básica y clínica* (18° ed.). Madrid, España: Panamericana.
- Luciano, R., & Perazella, M. (2015). NSAIDs: Acute kidney injury (acute renal failure). *Journal of Biology and Medicine*.

- Malvar, D., Aguiar, F., De Vaz, A., Assis, D., De Melo, M., Jabor, V., . . . De Souza, G. (17 de Julio de 2014). Dipyrrone metabolite 4-MAA induces hypothermia and inhibits PGE2-dependent and -independent fever while 4-AA only blocks PGE2-dependent fever. *British Journal of Pharmacology*, 117, 3666–3679. Recuperado el 29 de Septiembre de 2016, de <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bph.12717/pdf>
- Martinez , R., Smith, D., & Frankel, L. (30 de Mayo de 1989). Severe Metabolic Acidosis After Acute. *Annals of Emergency Medicine*. 18, 1102. Recuperado el 3 de Actubre de 2016
- Matsui, H., Shimokawa, O., Kaneko, T., Nagano, Y., Rai, K. & Hyodo, I. (Marzo de 2011). The pathophysiology of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced mucosal injuries in stomach and small intestine. *Journal Clinical Biochemistry And Nutrition*, 2(48), 107-111. Recuperado el 20 de Septiembre de 2016, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3045681/>
- Mattson Porth, C. & Grossman , S. (2014). *Porth. Fisiopatología. Alteraciones de la salud. Conceptos básicos* (9° ed.). Madrid, España: Wolters Kluwer Health Health. Recuperado el 9 de Septiembre de 2016
- Mayoclinic. (2016). *Micromedex*. Recuperado el 29 de Septiembre de 2016, de Ibuprofen: <http://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/ibuprofen-oral-route/proper-use/drg-20070602>
- Mayorga Obando , M. E. (2014). *Evaluación del conocimiento de los farmacéuticos sobre las intoxicaciones por antigripales en las farmacias de comunidad de los cantones de San José y Tibás*. Universidad Internacional de las Americas, Facultad de farmacia. San José: UIA.
- Mehrpour, O., Sharifi , M. & Zamani , N. (2015). Tramadol Poisoning. En A. C. Andreazza (Ed.), *Toxicology Studies - Cells, Drugs and Environment* (págs. 105-111). InTech. doi:DOI: 10.5772/60439
- Mencías Rodríguez, E. & Mayero Franco, L. M. (2007). *Manual de toxicología básica* (2° ed.). Madrid, España: Díaz de Santos.
- Mendoza Patiño, N. (2008). *Farmacología médica*. México DF, Mexico: Panamerica.
- Merck Sharp & Dohme Corp. (2011). *ARCOXIA®*. New Jersey : MSD.
- Michaut, A., Le Guillou, D., Moreau, C., Bucher, S., McGill, M., Martinais, S. & Robin, M. A. (2016). A cellular model to study drug-induced liver injury in nonalcoholic fatty liver disease: Application to acetaminophen. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 229, 40-55.
- Ministerio de Salud. (2012). *Informe de Farmacovigilancia*. CCSS, Farmacovigilancia, San Jose.
- Mojtabai, R., Mark Olfson, M. & Han, B. (2016). National Trends in the Prevalence and Treatment of Depression in Adolescents and Young Adults. *Pediatrics*, 1-12.

- Mowry, J., Spyker, D., Cantilena Jr, L., Mcmillan, N. & Ford, M. (2014). 2013 Annual Report of the American Association of Poison National Poison Data System (NPDS): 31st Annual Report. *Clinical Toxicology*, 52, 1032–1283.
- Mowry, J., Spyker, D., Brook, D., Mcmillan, N. & Chaube, J. (2015). 2014 Annual Report of the American Association of Poison National Poison Data System (NPDS): 32nd Annual Report. *Clinical Toxicology*, 53(10), 962–1146.
- Mowry, J., Spyker, D., Brooks, D., Zimmerman, A., & Schauben, J. (2016). 2015 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers National Poison Data System (NPDS): 33rd Annual Report. *Clinical Toxicology*, 54(10), 924–1109.
- Murray, L., Little, M., Pascu, O. & Hoggett, K. (2015). *Toxicology Handbook* (Tercera ed.). Australia: Elsevier. Recuperado el 24 de Octubre de 2016
- National Heart, Lung, and Blood Institute. (2016). *MedlinePlus trusted health information for you*. Recuperado el 13 de Septiembre de 2016, de Heart Failure. Also called: Cardiac failure, CHF, Congestive heart failure, Left-sided heart failure, Right-sided heart failure: <https://medlineplus.gov/heartfailure.html>
- National Institute of Mental Health. (2016). *Transforming the understanding and treatment of mental illnesses*. Recuperado el 13 de Septiembre de 2016, de Depression: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/depression/index.shtml>
- National Institute on Drug Abuse. (2016). *Misuse of Prescription Drugs*. National Institute on Drug Abuse. NIDA.
- Navarro Carvajal, K. J. (2015). *Evaluación del conocimiento de acetaminofén en productos antigripales, que pueden causar intoxicaciones debido a su abuso en los habitantes de dos zonas geográficas diferentes (Escazú-Barrio Luján) durante el periodo entre enero y abril del 2015*. Universidad Latina de Costa Rica, Facultad de Farmacia. San José: ULatina. Recuperado el 30 de agosto de 2016
- OMS. (2016). *Organización Mundial de la Salud*. Recuperado el 14 de Septiembre de 2016, de Centro de medios/ suicidios: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs398/en/>
- OPS. (2003). *Informe mundial sobre la violencia y la salud*. Organización Panamericana de la Salud. Washington, D.C: Organización Panamericana de la Salud. Recuperado el 14 de Septiembre de 2016, de [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112670/1/9275315884\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112670/1/9275315884_spa.pdf)
- Organización Mundial de la Salud. (2016). *Factores de riesgos*. Obtenido de [http://www.who.int/topics/risk\\_factors/es/](http://www.who.int/topics/risk_factors/es/)
- Orúe Rivera, K. (2002). *El manejo de medicamentos vencidos, residuos de medicamentos y material complementario farmacéutico en hogares del distrito de Pavas*. Universidad Internacional de las Américas, Facultad de Farmacia. San José: UIA. Recuperado el 29 de agosto de 2016

- Pearson, C., Janz, T., & Ali, J. (2013). Mental and substance use disorders in Canada. *Statistics Canada*, Catalogue no.82-624-X.
- Pfizer Inc. (2007). *Material Safety Data Sheet*. Pfizer Inc, Regulatory affairs department. New York: Pfizer Pharmaceuticals Group.
- Polat, B., Suleyman, H. & Hakana, H. (2010). Adaptation of rat gastric tissue against indomethacin toxicity. *Chemico-Biological Interactions*, 186, 82–89. Recuperado el 15 de Octubre de 2016, de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009279710002048>
- Radenkova , J. (2008). Historical of development toxicology. *Toxicology Clinical*, 47-51.
- Rainsford, K. (2012). *Ibuprofen: Pharmacology, Therapeutics and Side Effect*. New York, United States: Springer Heidelber. Recuperado el 2 de Octubre de 2016
- Redondo Pachon, M. D., Sirvent, A. E., Millan, I., Romero, A., & Amoros , F. (2014). Acute renal failure and severe thrombocytopenia associated with metamizole. *Saudi Journal of Kidne Disease and Transplation*, 25(1), 121-125. Recuperado el 29 de Septiembre de 2016, de <http://www.sjkdt.org/article.asp?issn=1319-2442;year=2014;volume=25;issue=1;spage=121;epage=125;aulast=Redondo-Pachon>
- Rodríguez Alfaro, M. Ó., Chumpitaz Cerrate, V. M., Burga Sánchez, J., López , R., Ramón Rosales, J. A., Varas Hilario, R. & Zegarra Cuya, J. M. (2007). Modificación de la función renal y la presión arterial inducida por antiinflamatorios no esteroideos de uso odontológico en terapia de corto plazo. *Odontología Sanmarquina*, 14-17.
- Rogriguez , I. (12 de septiembre de 2015). El acetaminofen es el medicamento con el que más se intoxican los ticos. *La Nacion*. Recuperado el 31 de agosto de 2016, de [www.nacion.com/vivir/bienestar/Acetaminofen-farmaco-intoxicacion-ticos\\_0\\_1511648827.html](http://www.nacion.com/vivir/bienestar/Acetaminofen-farmaco-intoxicacion-ticos_0_1511648827.html)
- Ríos Sánchez, E. (2008). *Revisión del riesgo de gastrolesividad de los antiinflamatorios no esteroideos*. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Farmacia Hospitalaria . Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Recuperado el 3 de Agosto de 2016, de <http://www.sefh.es/53congreso/documentos/comunicaciones/769.pdf>
- RxList Inc. (2016). *FELDENE*. Obtenido de: <http://www.rxlist.com/feldene-drug/clinical-pharmacology.htm>
- Sánchez Montero , C. & Zeledón Vargas , J. (2011). *Enfermedades mentales y su coexistencia con la farmacodependencia en el adulto joven*. Tesis de licenciatura, UNIBE, Facultad de Medicina, San José. Recuperado el 30 de agosto de 2016
- Salazar, L., Palacio, A. C. & Rodríguez, J. (2011). Mecanismos de cardiotoxicidad: antineoplásicos, anti-inflamatorios no esteroideos, antipsicóticos, cocaetileno y

- simpaticomiméticos. *Revista Colombiana de Cardiología*, 18(2), 100-109. Recuperado el 20 de Septiembre de 2016, de [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-56332011000200005](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-56332011000200005)
- Samer, C. F., Lorenzini, K. I., Rollason, V., Daali, Y. & Desmeules, J. A. (2013). Applications of CYP450 Testing in the Clinical Setting. *Mol Diagn Ther*, 17, 165-184. doi:10.1007/s40291-013-0028-5
- Sharma, C., & Mehta, V. (2013). Paracetamol: mechanisms and updates. *Oxford Journals*, 14(4), 154-157. Recuperado el 21 de Septiembre de 2016, de <http://ceaccp.oxfordjournals.org/content/early/2013/10/10/bjaceaccp.mkt049.full#sec-2>
- Tabibian, J., Tabidian, N. & Kaufman, D. (2008). Late-onset celecoxib-induced combined hepatonephrotoxicity. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 66(1), 150-155. doi:10.1111/j.1365-2125.2008.03157.x
- The American Heart Association. (2014). *About Arrhythmia*. Recuperado el 13 de Septiembre de 2016, de: [http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Arrhythmia/AboutArrhythmia/About-Arrhythmia\\_UCM\\_002010\\_Article.jsp#.V9esfFt961s](http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Arrhythmia/AboutArrhythmia/About-Arrhythmia_UCM_002010_Article.jsp#.V9esfFt961s)
- Thomas, S., & Duarte-Davidson, R. (2015). National Poisons Information 2014/2015. *Public Health England*, 1-55.
- Thomas, S. & Duarte-Davidson, R. (2016). National Poisons Information Service Report 2015/2016. *Public Health England*, 1-73.
- Thomas, S., Duarte-Davidson, R. & Meara, J. (2014). National Poisons Information Service Report 2013/2014. *Public Health England*, 1-64.
- Tkach, S., Onischuk, L., & Balabanseva, A. (2016). CYP2C19\*17 polymorphism. *EUREKA: Health Sciences*, 24-30.
- Valdivia, M., Silva, D., Sanhueza, F., Cova, F. & Melipillán, R. (Marzo de 2015). Prevalencia de intento de suicidio adolescente y factores de riesgo asociados en una comuna rural de la provincia de Concepción. *Revista médica de Chile*, 143(3).
- Valle, P., Breckan, R., Mortensen, L., & Amin, A. (2013). Managing dyspepsia in the young adult patient: effects of different tests for *Helicobacter pylori* in a “test-and-scope” approach. *Journal of Gastroenterology*, 913- 920.
- Van Walsem, A., Pandhi, S., Nixon, R., Guyot, P., Karabis, A. & Moore, A. (2015). Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: Nested case-control study. *Arthritis Research & Therapy*, 17(66), 1-18.
- Vasquez Vargas, M. (2010). *Evaluar el grado de seguridad que presentan los envases primarios para evitar las intoxicaciones por sobredosis en niños de las formas farmacéuticas sólidas y líquidas y medir el nivel de conocimiento que presentan los adultos sobre las*

- intoxicaciones*. Universidad Internacional de las Americas, Facultad de Farmacia. San José: UIA. Recuperado el 29 de agosto del 2016
- Vaughn, J., Shah, K., Ghossein, M., Meye, W. & Kirkpatrick III, R. (2015). Acute Kidney Injury, Hyperbilirubinemia, and Ischemic Skin Necrosis Due To Massive Sulindac Overdose. *Current Drug Safety*, 190-191.
- Verlag, B. (2005). *Nimesulide: Actions and Uses*. (K. D. Rainsford, Ed.) Berlin, Alemania: Die Deutsche Bibliothek. Recuperado el 21 de Noviembre de 2016
- Villamil, A. & Zilberman, J. (2007). *Hipertrofia ventricular izquierda y su regresión en la hipertensión arterial*. 1er Congreso virtual de Cardiología , Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, División Cardiología, Buenos Aires. Recuperado el 12 de Septiembre de 2016, de <http://web.archive.org/web/20070928035258/http://pcvc.sminter.com.ar/cvirtual/cvirtesp/cientesp/htesp/htm0910c/cvillami.htm#intro>
- Villafaina, A., Rodríguez, B. & Ortíz, O. (2015). *Seguridad del paciente con el uso del medicamento: evidencia y estrategia practicas*. Madrid, España: Laboratorio de Prácticas innovadoras en Polimedicación y Salud.
- Villoria, C. (2008). *Dolor cronico* (Vol. IV). Salamanca: ARÁN.
- WebMD LLC. (Abril de 2016). *Medscape*. Obtenido de Codeine: <http://reference.medscape.com/drug/formulary/codeine-343310#10>
- Wiegand, T., & Verneti, C. (22 de Diciembre de 2016). *Medscape*. Obtenido de Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug (NSAID) Toxicity Clinical Presentation: <http://emedicine.medscape.com/article/816117-clinical#b1>
- Wehbi, M., Yang, V., Sarver, G., Obideen, K., & Dacha, S. (26 de Febrero de 2016). *Medscape New and Perspective*. (B. Anand, & F. Talavera, Editores) Recuperado el 9 de Septiembre de 2016, de Acute Gastritis: <http://emedicine.medscape.com/article/175909-overview#a5>
- Wiley, F. (14 de Enero de 2015). *Everyday Health*. Recuperado el 24 de Octubre de 2016, de Diclofenac: <http://www.everydayhealth.com/drugs/diclofenac>
- Willacy, H. (20 de Julio de 2016). *Patient Trusted Medical Information and Support*. (R. Henderson, Ed.) Recuperado el 21 de Septiembre de 2016, de Paracetamol Poisoning: <http://patient.info/pdf/529.pdf>
- Wilson, A. (2011). *New Horizons in Predictive Toxicology: Current Status and Application*. Royal Society of Chemistry. Recuperado el 24 de Octubre de 2016
- World Health Organization . (2014). *Health for the world's Adolescents A second chance in the second decade*. Geneva: World Health Organization.

- Wu, X., Yuan, L., Zuo, J., Lv, J., & Guo, T. (Enero de 2014). The impact of CYP2D6 polymorphisms on the pharmacokinetics of codeine and its metabolites in Mongolian Chinese subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 70(1), 57-63. doi:10.1007/s00228-013-1573-x
- Wyatt, E., Petti, L., & Harirforoosh, S. (2012). Pharmacogenetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *The Pharmacogenomics Journal*, 12, 462–467.
- Yasmeen, T., Sarwar Qureshi, G., & Perveen, S. (2007). Adverse effects of Diclofenac sodium on renal parenchyma of adult albino rats. *Journal Of Pakistan Medical Asociation*, 57(349), 349-351.
- Yoon, E., Barbar , A., Choudhary, M., Kutner, M., & Pyrsopoulos , N. (28 de Junio de 2016). Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity: a Comprehensive Update. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 4(2).
- Zhou, Y., Boudreau, D., & A. F. (2014). Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U.S. population. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 23, 43-50.
- Zöhre , E., Ayrik, C., Bozkurt , S., Köse, A., Narci, H., Cevik, I., . . . Ovla, D. (Febrero de 2015). Retrospective Analysis of Poisoning Cases Admitted to the Emergency Medicine. *Iranian Medicine*, 18(2), 117-122.