



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

ANÁLISIS DE INTERACCIONES Y REACCIONES ADVERSAS EN
PACIENTES MEDICADOS CON ANTIINFLAMATORIOS NO
ESTEROIDEOS (AINES) Y TRATAMIENTO CONCOMITANTE DE
ENFERMEDADES CRÓNICAS

JIMENEZ ROMERO GABRIELA DEL CISNE
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2022



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

ANÁLISIS DE INTERACCIONES Y REACCIONES ADVERSAS EN
PACIENTES MEDICADOS CON ANTIINFLAMATORIOS NO
ESTEROIDEOS (AINES) Y TRATAMIENTO CONCOMITANTE DE
ENFERMEDADES CRÓNICAS

JIMENEZ ROMERO GABRIELA DEL CISNE
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2022



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EXAMEN COMPLEXIVO

ANÁLISIS DE INTERACCIONES Y REACCIONES ADVERSAS EN PACIENTES
MEDICADOS CON ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES) Y
TRATAMIENTO CONCOMITANTE DE ENFERMEDADES CRÓNICAS

JIMENEZ ROMERO GABRIELA DEL CISNE
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

RAMÓN JAPÓN GEOVANNY EFRÉN

MACHALA, 24 DE AGOSTO DE 2022

MACHALA
24 de agosto de 2022

Análisis de interacciones y reacciones adversas en pacientes medicados con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y tratamiento concomitante de enfermedades crónicas

por Gabriela del Cisne Jiménez Romero

Fecha de entrega: 15-ago-2022 10:33a.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1882830018

Nombre del archivo: JIM_NEZ_ROMERO_GABRIELA_DEL_CISNE_PT-280322_EC.pdf (369.18K)

Total de palabras: 3770

Total de caracteres: 21606

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, JIMENEZ ROMERO GABRIELA DEL CISNE, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado Análisis de interacciones y reacciones adversas en pacientes medicados con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y tratamiento concomitante de enfermedades crónicas, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 24 de agosto de 2022



Gabriela del Cisne Jimenez Romero

JIMENEZ ROMERO GABRIELA DEL CISNE
1105749905

RESUMEN

Los AINEs son el grupo de fármacos más utilizados y prescritos por los galenos, presentan acción farmacológica antiinflamatoria, antipirética, analgésica y antiagregante plaquetaria. Sin embargo se ha demostrado que la administración concomitante con otros fármacos puede alterar la farmacocinética y farmacodinamia de los mismos desenlazando interacciones medicamentosas y RAM. En esta investigación se abordaron dos casos clínicos en los cuales están involucrados los AINEs: celecoxib y AAS en administración concomitante de tratamiento para enfermedades crónicas. Para el desarrollo se planteó como objetivo general analizar las posibles interacciones y reacciones adversas en pacientes medicados con antiinflamatorios no esteroideos mediante revisión bibliográfica de artículos científicos para la propuesta de posibles intervenciones que mejoren la calidad de vida de los tratamientos. Para cumplir con el objetivo se realizó la búsqueda exhaustiva de artículos y revistas científicas, páginas web. De acuerdo a lo investigado se concluyó que los pacientes presentaron interacciones medicamentosas en ambos casos son a nivel farmacocinético con lo cual se originó reacciones adversas tipo A. Además se propusieron intervenciones en el tratamiento farmacológico como no continuar con la administración del agente antiplaquetario (clopidogrel), seguir con la administración continua de celecoxib 200 mg/24 h en el caso 1, mientras que en el caso 2 se recomienda cambiar el anticonvulsivante (AVP) por levetiracetam con dosis inicial 250 mg/12h a dosis terapéutica 500 mg/12 h por presentar menos efectos secundarios o utilizarlo como terapia coadyuvante junto con AVP, además agregar un IBP como gastroprotector por la administración de AAS como antiagregante plaquetario.

Palabras claves: AINEs, interacciones medicamentosas, RAM, tratamiento concomitante

ABSTRACT

NSAIDs are the group of drugs most used and prescribed by doctors, they have anti-inflammatory, antipyretic, analgesic and antiplatelet pharmacological action. However, it has been shown that concomitant administration with other drugs can alter their pharmacokinetics and pharmacodynamics, untying drug interactions and ADRs. In this investigation, two clinical cases were addressed in which NSAIDs are involved: celecoxib and ASA in concomitant administration of treatment for chronic diseases. For the development, the general objective was to analyze the possible interactions and adverse reactions in patients medicated with non-steroidal anti-inflammatory drugs through a bibliographic review of scientific articles for the proposal of possible interventions that improve the quality of life of the treatments. To meet the objective, an exhaustive search of articles and scientific journals, web pages was carried out. According to what was investigated, it was concluded that the patients presented drug interactions in both cases at the pharmacokinetic level, which originated type A adverse reactions. In addition, interventions were proposed in the pharmacological treatment such as not continuing with the administration of the antiplatelet agent (clopidogrel). continue with the continuous administration of celecoxib 200 mg/24 h in case 1, while in case 2 it is recommended to change the anticonvulsant (AVP) for levetiracetam with an initial dose of 250 mg/12 h to a therapeutic dose of 500 mg/12 h for present fewer side effects or use it as coadjuvant therapy together with AVP, in addition to adding a PPI as gastroprotective for the administration of ASA as platelet antiaggregant.

Keywords: NSAIDs, drug interactions, ADRs, concomitant treatment

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
ÍNDICE	6
LISTA DE TABLAS	7
LISTA DE ABREVIATURAS	8
1. INTRODUCCIÓN	9
2. DESARROLLO	11
2.1 Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)	11
2.1.1 Usos	11
2.1.2 Clasificación	11
2.1.2.1 Según la estructura química	11
2.1.2.2 Según la potencia inhibitoria de COX-1 y COX-2	12
2.2 Reacciones adversas a medicamentos (RAM)	12
2.2.1 Clasificación	12
2.3 Interacciones medicamentosas	13
2.3.1 Clasificación	13
2.3.1.1 Interacciones farmacéuticas	13
2.3.1.2 Interacciones farmacocinéticas	13
2.3.1.3 Interacciones farmacodinámicas	13
3. METODOLOGÍA	14
4. REACTIVO PRÁCTICO	14
4.1 Preguntas a resolver	14
5. CONCLUSIONES	18
6. REFERENCIAS	19
ANEXOS	23

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de AINEs por la estructura química	112
Tabla 2. Clasificación de AINEs por potencia inhibitoria	123
Tabla 3. Usos de los AINEs	234

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS: Ácido acetilsalicílico

AINES: Antiinflamatorios no esteroides

AVP: Ácido valproico

COX: Ciclooxygenasa

GABA: Ácido gamma amino butírico

IBP: Inhibidor de la bomba de protones

OMS: Organización Mundial de la salud

RAM: Reacciones adversas a medicamentos

1. INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son medicamentos que pertenecen a un amplio grupo de fármacos con diferentes estructuras químicas que brindan propiedades antipiréticas, analgésicas, antiinflamatorias y antiagregante plaquetaria, debido a estas propiedades se convierten en los fármacos más utilizados en terapéutica y de los cuales se evidencia un consumo superior en comparación con otros fármacos ¹.

Actualmente se considera que a nivel mundial más de 30 millones de personas se administran a diario AINEs, tras la prescripción y venta libre de estos fármacos el uso va en aumento año tras año. Sin embargo, aunque los AINEs demuestran excelentes propiedades farmacológicas existen registros de eventos adversos a nivel gastrointestinal, cardiovascular, renal y hepático que como resultado elevan las cifras de morbimortalidad ².

La seguridad de la vida del paciente no hace referencia solo a los procedimientos clínicos, insumos médicos o equipamientos también abarca a la medicación. En caso de presentar un evento adverso y se confirme que fue causado por el medicamento se considerará como una reacción adversa (RAM), por esta razón incrementan las hospitalizaciones en el mundo convirtiéndose así en una problemática en el sistema de atención sanitaria ³.

Otra de las causas de hospitalizaciones, emergencias e incluso muertes se le atribuye a las interacciones medicamentosas que ocurre cuando se administran diversos medicamentos que desencadenan efectos adversos en los pacientes sobretodo en la población de adultos mayores, el 50% de estas interacciones se puede prevenir mediante procesos rigurosos de ensayos clínicos y experimentos in vitro de los medicamentos para identificar interacciones medicamentosas ⁴.

El presente estudio bibliográfico es de vital importancia ya que se encuentran involucrados los AINEs fármacos más utilizados en el mundo que liberan eventos adversos graves antes ya mencionados, por esta razón es relevante el estudio de los siguientes casos clínicos: “Mujer de 82 años con fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, osteoartritis, úlcera péptica y limitación crónica pulmonar. Inició tratamiento con clopidogrel por episodio síncope y celecoxib para la osteoartritis. A las tres semanas

comenzó a presentar cefaleas e hemiparesia izquierda (se diagnosticó hemorragia)", y "Varón de 60 años, está en tratamiento ácido valproico 500 mg/12 h y ácido acetil salicílico (AAS) 100 mg/día. Está presentando signos y síntomas extrapiramidales, confusión, somnolencia, temblores e inconsistencia al hablar".

Luego de analizar los casos surgen las siguientes preguntas a resolver:

¿La paciente presentó interacciones medicamentosas o reacciones adversas a algún medicamento prescrito, de qué tipo?

¿Qué intervenciones en la medicación se deberían hacer?

Para dar la resolución a las interrogantes se planteó el siguiente objetivo general: "Analizar las posibles interacciones y reacciones adversas en pacientes medicados con antiinflamatorios no esteroideos mediante revisión bibliográfica de artículos científicos para la propuesta de posibles intervenciones que mejoren la calidad de los tratamientos".

2. DESARROLLO

2.1 Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Los AINEs son los fármacos más utilizados en cuadros clínicos de dolor e inflamación aguda y crónica bajo prescripción médica o venta libre ⁵. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la enzima COX y de impedir la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos ⁶.

2.1.1 Usos

Los AINEs se caracterizan por presentar un sinnúmero de usos terapéuticos por las propiedades farmacológicas que presenta, tales como: analgésica, antipirética, antiinflamatoria, antitrombótica y antiagregante plaquetario, como se muestra en la tabla 3 ⁷ (Anexo 1).

2.1.2 Clasificación

2.1.2.1 Según la estructura química

Tabla 1. Clasificación de AINEs por la estructura química

Estructura Química	Fármacos
Salicilatos	AAS, acetilsalicilato de lisina
Oxicams	Lornoxicam, meloxicam, piroxicam
Coxibs	Celecoxib, etoricoxib, parecoxib
Anilidas	Acetaminofen
Pirazolonas	Metamizol (dipiridona), propifenazona
Fenamatos	Ácido mefenámico, Ácido niflúmico

Derivados arilpropiónicos	Dexibuprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, dexketoprofeno, flurbiprofeno
Derivados indolacéticos	Idometacina
Derivados arilacéticos	Aceclofenaco, diclofenaco, nabumetona
Otros	Isonixina, clonixina (clonixinato de lisina)

Fuente: ¹

2.1.2.2 Según la potencia inhibitoria de COX-1 y COX-2

Tabla 2. Clasificación de AINEs por potencia inhibitoria

AINE que inhibidores selectivos de la COX-2	Celecoxib, etoricoxib, parecoxib
AINE que inhiben preferentemente COX-1	AAS, diclofenaco, ácido mefenámico, flurbiprofeno, indometacina, ketorolaco
AINE que inhiben preferentemente COX-2, pero también inhiben la COX-1	Meloxicam, nabumetona

Fuente: ¹

2.2 Reacciones adversas a medicamentos (RAM)

La OMS las define como cualquier respuesta perjudicial, de carácter no deseado de un fármaco a dosis normal ³ afectando el tratamiento y diagnóstico ⁸. Son consideradas una de las diez causas de morbilidad, de hospitalizaciones y costos hospitalarios ⁹.

2.2.1 Clasificación

- **Reacciones Tipo A:** asociadas con la acción farmacológica de la droga, presenta efectos extremados, son predecibles debido a la dosis usada y de mortalidad ¹⁰.

- **Reacciones Tipo B:** no se asocian con la acción farmacológica del fármaco, depende poco de dosis, son de menor frecuencia, son raras y poco predecibles ¹⁰.
- **Reacciones Tipo C:** asociadas con el largo empleo del medicamento, causan dependencia y se pueden predecir ¹⁰.
- **Reacciones Tipo D:** son reacciones retardadas, los efectos dañinos se muestran a largo plazo, se presentan raros casos por los estudios clínicos de mutagénesis y carcinogénesis que realizan a los fármacos ¹⁰
- **Reacciones Tipo E:** Se desencadenan como efecto rebote por el cese brusco de la droga ocasionando un cuadro clínico de mayor complejidad que el que se manifestaba al inicio del tratamiento ¹⁰.

2.3 Interacciones medicamentosas

Se dan en la administración de más de dos fármacos que liberan efectos adversos ¹¹, dando cambio de efectos de un fármaco en presencia de otro. Afectan a ancianos ¹² y podrían evitarse por los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos ¹³.

2.3.1 Clasificación

2.3.1.1 Interacciones farmacéuticas

Es la diferencia de compatibilidad a nivel físico químico, existe dificultad entre la mezcla de 2 o más fármacos en solución igual. Se genera reducción en cantidad de fármaco absorbido ¹¹.

2.3.1.2 Interacciones farmacocinéticas

En este proceso la absorción, distribución, metabolismo y eliminación se alteran mediante la administración concomitante de más fármacos ¹³.

2.3.1.3 Interacciones farmacodinámicas

- Interacciones de sinergismo: la respuesta de medicamentos administrados al mismo tiempo es superior a la suma de estos cuando se administran solo ¹³.
- Interacciones de antagonismo: fármacos que van a reducir los efectos de otro ligando endógeno o fármaco ¹³.

3. METODOLOGÍA

Para la resolución de la problemática planteada de dos pacientes medicados con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) nos basamos en la investigación de tipo deductiva donde se recolectó cuidadosamente información bibliográfica de fuentes confiables procedentes de artículos y revistas científicas, páginas web, guías de tratamiento y seguimiento terapéutico de la base de datos de la UTMACH para adquirir conocimientos que nos permita proponer posibles intervenciones con el fin de garantizar una mayor efectividad y seguridad en los tratamientos.

4. REACTIVO PRÁCTICO

4.1 Preguntas a resolver

¿La paciente presentó interacciones medicamentosas o reacciones adversas a algún medicamento prescrito, de qué tipo?

En el caso 1 el paciente presentó interacción medicamentosa de tipo farmacocinética a nivel de metabolismo que está mediada por la inhibición de la enzima CYP2C19, un estudio realizado por *The Annals of Pharmacotherapy* concluye que esta interacción da como consecuencia un aumento en la concentración de ambos agentes y aumenta el riesgo de hemorragia a través de los efectos de la función antiplaquetaria ¹⁴.

Esta interacción entre el celecoxib y clopidogrel ocurre por inhibición de enzima CYP2C19 que está involucrada en el metabolismo de ambos fármacos pues el celecoxib es un inhibidor de la COX-2 que se metaboliza en el hígado a través del citocromo P450 (CYP2C9) ¹⁵ mientras que el metabolismo clopidogrel se lleva a cabo por su transformación en metabolito activo por CYP2C19. Por el hecho de que clopidogrel sea sustrato de esta enzima incrementará el riesgo de interacciones farmacológicas, cambios genéticos y por su irreversibilidad genera que el tiempo de efecto antiplaquetario sea igual al de la vida útil de las plaquetas aumentando así el riesgo de hemorragias en pacientes ^{15 16}.

Debido a la interacción de ambos fármacos se debe tener precaución cuando estos se administran concomitantemente porque el uso de medicamentos que inhiben la

actividad de CYP2C19 reducen los niveles de metabolito activo de clopidogrel obteniendo que haya una disminución de su eficacia, no obstante la relevancia clínica de esta interacción es incierta ¹⁷.

Esta interacción desencadenó una posible RAM de tipo A que es la modificación del efecto de un fármaco por la administración anterior, durante o posterior de otro, se relación con la dosis usadas con lo cual pueden generar efecto colateral, toxicidad, interacción de drogas y efectos secundarios ¹⁰. En este caso en particular se presentan los siguientes síntomas: cefalea, hemorragia presuntamente como efectos secundarios por acción farmacológica que presenta tanto celecoxib como clopidogrel, en general la hemorragia que se presenta parece ser un evento raro y existe la probabilidad de que fuera causada por estos fármacos sin embargo hay varios mecanismos posibles para la hemorragia como que se presenta con frecuencia en personas mayores, en personas hipertensas, no obstante este efecto secundario puede ser causado por clopidogrel ya que celecoxib presenta un efecto mínimo sobre la función plaquetaria, por lo tanto existe probabilidad mínima que la hemorragia sea secundaria a los efectos farmacodinámicos aditivos de clopidogrel y celecoxib sobre agregación plaquetaria ¹⁴.

En el segundo caso clínico la interacción medicamentosa que ocurre entre el ácido valproico y el ácido acetilsalicílico es una interacción farmacocinética porque al administrar AAS hay desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas del AVP ¹⁸ porque AAS presenta más afinidad a unión a proteínas ¹⁹, incrementa su aclaramiento y compite con AVP por los sitios de transporte renal y hepático logrando que AVP aumente su vida media y reduzca su aclaramiento ²⁰. También el AAS se metaboliza mediante β -oxidación de ácidos grasos ya sean de cadena media o corta como salicilil-CoA, y el AVP se metaboliza por la misma vía como valproil-CoA entonces la aspirina puede causar daño mitocondrial provocando la inhibición del metabolismo de ácidos grasos ²¹, por ello existe una interacción del metabolismo donde el AAS inhibe el metabolismo hepático de AVP dando lugar a niveles séricos altos de AVP libre aumentando así los efectos de AVP dando lugar a una sobredosis o toxicidad producida por factores farmacocinéticos o alteraciones en el proceso LADME ^{10, 18}

El tipo de reacción adversa que se presenta en este caso clínico es de tipo A, el fármaco responsable de los síntomas extrapiramidales, confusión, somnolencia, temblores e inconsistencia al hablar es el ácido valproico. Dichas reacciones ocurren con frecuencia

en el sistema nervioso y están relacionadas con la dosis siendo resultado de las interacciones farmacológicas que perturban la farmacocinética e incrementan los efectos farmacológicos usuales ^{10, 22}.

¿Qué intervenciones en la medicación se deberían hacer?

En el primer caso clínico entre la administración de clopidogrel y celecoxib propongo realizar las siguientes intervenciones en el tratamiento:

Para realizar la propuesta de intervención en la medicación lo ideal sería valorar el motivo por el cual se presenta el episodio síncope, pues éste puede ser un mecanismo de reflejo en el que la pérdida de conciencia es transitoria y su recuperación es espontánea aunque a veces se presenta como la primera manifestación de una enfermedad. Entonces se recomienda quitar el clopidogrel porque fue administrado por este evento ya que si se trata de episodio síncope reflejo es inofensivo y no requiere tratamiento, pero si el síncope es cardiaco se puede tratar mediante fármacos antiarrítmicos ²³ como por ejemplo metoprolol, carvedilol, propanolol, amiodarona, dronedarona ²⁴, o se podría tratar mediante un implante de marcapasos ²³.

El diagnóstico de hemorragia que se presenta en el caso clínico sugiere la administración de los COXIB ya que parecen asociarse a menor riesgo de complicaciones hemorrágicas ²⁴. En un estudio multicéntrico, con asignación al azar, doble ciego e internacional publicado en el 2016 se observó que el peligro de sucesos gastrointestinales o renales fue menor con celecoxib que con naproxeno, además se evaluó la eficacia continua vs intermitente del celecoxib en el que se demostró que la administración continua de 200 mg/24 h de celecoxib presente más eficacia en comparación en la prevención de episodios de exacerbación del dolor en pacientes con osteoartritis de rodilla o cadera (espinosa, alcantar) además no incrementan el international normalized ratio (INR) en personas anticoaguladas ²⁵.

A continuación, en el análisis del segundo caso clínico con tratamiento ácido valproico y ácido acetil salicílico (AAS), las propuestas de intervención serían:

Lo primero que propongo es analizar la posibilidad de cambiar el medicamento anticonvulsivo ya que presenta efectos secundarios como temblor, irritabilidad, confusión, sedación, además la administración concomitante con anticoagulantes o AAS

incrementa el riesgo a sufrir hemorragias ²⁶. Así se recomienda el uso de levetiracetam como monoterapia en el tratamiento de crisis epilépticas parciales o generalizadas este fármaco se administra en dosis inicial de 250 mg/12h y se debe aumentar a dosis terapéutica de 500 mg/12 h ^{27 28}, además este fármaco presenta la ventaja de ser bien tolerado y de no presentar interacciones con fármacos del grupo al que pertenece u otros grupos terapéuticos porque presenta escasa unión a proteínas y a que su metabolismo no se da a través del citocromo P450 ²⁷.

Por el uso de AINEs en bajas dosis como agente antiplaquetario AAS, se recomienda el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) como fármacos gastroprotectores de primera elección para la prevención y curación de complicaciones gastrointestinales ²⁵, dentro de los fármacos IBP más usados están: omeprazol (20 mg/24 h), lansoprazol (15 mg/24 h), pantoprazol (20 mg/24 h) y esomeprazol (20 mg/24 h) el tratamiento no debe excederse de 6 a 8 semanas ²⁹, el uso a largo plazo de IBP está asociado a diarreas, dolor abdominal, flatulencias y estreñimiento ³⁰. El uso concomitante de IBP con AINEs ha demostrado reducir un 50% la probabilidad de formación de úlcera péptica ³¹.

Los IBP no se recomiendan administrar cuando los pacientes requieren suplementos de Ca, Mg, Fe, vitamina B12. También se debe reflexionar el riesgo/beneficio del uso prolongado de IBP en pacientes de edad avanzada con enfermedades crónicas, así mismo se recomienda que la hora conveniente para su administración es la mañana con el estómago vacío ³².

5. CONCLUSIONES

Se analizó las interacciones fármaco – fármaco y reacciones adversas en pacientes medicados con AINEs y tratamiento concomitante de enfermedades crónicas por lo cual se propone que existe interacciones medicamentosas a nivel farmacocinética que involucran el proceso LADME, que ha sido modificado por la administración en conjunto de uno o más medicamentos, en los dos casos estudiados la interacción farmacocinética se da a nivel del metabolismo, distribución y excreción de los fármacos haciendo que haya una pérdida o un aumento de la actividad farmacológica pudiendo ocasionar ineficacia o toxicidad de los fármacos, también estas interacciones medicamentosas desencadenan reacción adversa a medicamentos de tipo A que se presentan con frecuencia como efecto secundario.

Se propuso intervenciones en la medicación de acuerdo a la circunstancia de cada paciente así en el primer caso clínico se propone el retiro del agente antiplaquetario clopidogrel previa evaluación del episodio síncope, y la administración continua de 200 mg/24 h de celecoxib para el tratamiento de osteoartritis. Mientras que en el segundo caso clínico se propone cambiar el anticonvulsivo AVP por levetiracetam que tiene la ventaja de ser un medicamento de amplio espectro que puede ser utilizado en convulsiones parciales y generalizadas y produce menos efectos secundarios y menos interacciones en comparación con el ácido valproico y se recomienda el uso de IBP por el uso de AINEs ácido acetilsalicílico y factores de riesgo de lesión gástrica, y evitar complicaciones gastrointestinales.

6. REFERENCIAS

- (1) Leonart, R.; Santacana, E.; la Peña, de; Corominas, M. MANEJO DE LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE). *Generalitat de Catalunya* [online] **2018**, 29 (2).
- (2) Bielsa-Fernández, M. V.; Tamayo-de la Cuesta, J. L.; Lizárraga-López, J.; Remes-Troche, J. M.; Carmona-Sánchez, R.; Aldana-Ledesma, J. M. The Mexican Consensus on the Diagnosis, Treatment, and Prevention of NSAID-Induced Gastropathy and Enteropathy. *Revista de Gastroenterología de Mexico* [online] **2020**, 85 (2), 190–206. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2019.11.003>.
- (3) Carías, A.; Orellana, K. Reacciones Adversas Por Antibióticos y Anti-Inflamatorios no Esteroides en Pacientes Ambulatorios En Honduras. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research* [online] 2022, pp 186–195.
- (4) Dhami, D. S.; Kunapuli, G.; Das, M.; Page, D.; Natarajan, S. Drug- Drug Interaction Discovery: Kernel Learning from Heterogeneous Similarities. *Smart Health* [online] **2018**, 9–10, 88–100. <https://doi.org/10.1016/j.smhl.2018.07.007>.
- (5) Prozzi, G. R.; Cañas, M.; Urtasun, M. A.; Buschiazzo, H. O.; Dorati, C. M.; Mordujovich-Buschiazzo, P. RIESGO CARDIOVASCULAR DE LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS. *Medicina Buenos Aires* [online] **2018**, 78.
- (6) Táboas-Favorecido, A.; González-González, Y.; Alonso-Calvete, A.; Justo-Cousiño, L. A. Efectos de Los Antiinflamatorios No Esteroides En Las Tendinopatías. *Revista Cubana de Ortopedia y Traumatología* [online] **2022**, 36.
- (7) Keb Canul, A. F. Mecanismo de Los AINES y Antiinflamatorios Derivados Para El Control Del Dolor y La Inflamación. Uso de Antiinflamatorios en Odontología. *Revista de la Asociación Dental Mexicana* [online] **2022**, 79 (1), 38–47. <https://doi.org/10.35366/103817>.
- (8) Arcos-Díaz, A.; Argáez-Ojeda, K. A.; Castro-Vázquez, G. R.; Marín-Alvarado, C. P.; León-Cen, M. Y. Factores de Riesgo Para Hospitalizaciones Por Reacciones Adversas a Medicamentos En Un Hospital de Tercer Nivel. *Revista Hospital Medicine and Clinical Management* [online] **2019**, 12 (2). <https://doi.org/10.24875/hmcm.19000210>.
- (9) Hincapié Morales, A.; Bastos García, J.; Gomez Marín, D.; Mejía Londoño, L.; Holguín Tamayo, A. Reacciones Adversas a Betalactámicos: Una Revisión de Tema.

Revista de la Escuela De Ciencias de la Salud de la Universidad Pontificia Bolivariana, Colombia (Medicina UPB) [online] **2021**, 40 (1), 55–64. <https://doi.org/10.18566/medupb.v40n1.a08>.

(10) Güitron Reyes, M.; Carrillo Viejo, M. Reacciones Adversas a Medicamentos En La Boca Del Adulto Mayor. *Revista ADM* [online] **2010**, LXVII, 163–170.

(11) Feeney, A.; Gupta, R.; Thost, V.; Angell, R.; Chandu, G.; Adhikari, Y.; Ma, T. Relation Matters in Sampling: A Scalable Multi-Relational Graph Neural Network for Drug-Drug Interaction Prediction. *Cornell University* [online] **2021**. <https://doi.org/https://doi.org/10.48550/arXiv.2105.13975>.

(12) Sönnnerstam, E.; Sjölander, M.; Lövheim, H.; Gustafsson, M. Clinically Relevant Drug–Drug Interactions among Elderly People with Dementia. *European Journal of Clinical Pharmacology* [online] **2018**, 74 (10), 1351–1360. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2514-5>.

(13) Contreras Agustín, K. L. Interacciones Medicamentosas Potenciales En Las Prescripciones Médicas de La Unidad de Cuidados Intensivos de La Clínica Internacional Sede Lima de Enero a Marzo de 2018. *Universidad Norbert Wiener* **2018**.

(14) Fisher, A. A.; le Couteur, D. G. Intracerebral Hemorrhage Following Possible Interaction Between Celecoxib and Clopidogrel. *The Annals of Pharmacotherapy* [online] **2001**, 35, 1567. <https://doi.org/https://doi.org/10.1345/aph.1a110>.

(15) Noor, N.; LaChute, C.; Root, M.; Rogers, J.; Richard, M.; Varrassi, G.; Urits, I.; Viswanath, O.; Khater, N.; Kaye, A. D. A Comprehensive Review of Celecoxib Oral Solution for the Acute Treatment of Migraine. *Health Psychology Research* [online] **2022**. <https://doi.org/10.52965/001c.34265>.

(16) Badimon, L.; Mendieta, G.; Vilahur, G. Diferencias En Los Mecanismos de Acción de Los Nuevos Antiagregantes: ¿cómo actúan? *Revista Española de Cardiología* [online] **2014**. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/s1131-3587\(14\)70098-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/s1131-3587(14)70098-6).

(17) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *FICHA TÉCNICA DE CLOPIDOGREL*; España, 2010.

(18) Asociación Española de Pediatría. *Ácido Valproico*; 2021.

(19) Santos Alonso, V. Aspectos Biofarmacéuticos y Farmacocinéticos Del Ácido Acetilsalicílico, Universidad Complutense, 2018.

(20) González Hachero, J. Valoración Del Efecto Prolongado Sobre Los Niveles Plasmáticos de Carnitina, Amonio y Aminoácidos Relacionados Con El Ciclo de Urea En Pacientes Epilépticos Pediátricos., Universidad de Sevilla, 1995.

- (21) Órgano de expresión de la Sociedad Española de Pediatría Hospitalaria y Atención Primaria. VII Curso Pediatría Integral Sobre Pediatría Integral. Trastornos Del Comportamiento, Trastornos Del Comportamiento Alimentario. El Niño y La Niña Con Altas Capacidades Intelectuales. *SEPEAP*. **2022**.
- (22) Barrientos, S.; García Francois; Cerrato, J. Reporte de Caso: Intoxicación Por Ácidos Valproico y Hallazgos Neuropsiquiátricos. *Revista Científica de Ciencias Médicas* [online] **2020**, *23*, 247–251. <https://doi.org/https://doi.org/10.51581/rccm.v23i2.276>.
- (23) Moya-I-Mitjans, Á.; Rivas-Gándara, N.; Sarrias-Mercè, A.; Pérez-Rodón, J.; Roca-Luque, I. Syncope. *Revista Española de Cardiología* [online] **2012**, *65* (8), 755–765. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2012.03.005>.
- (24) Gaviria-Mendoza, A.; Chica-Quintero, L. A.; Córtes-Avila, P.; Poveda-Hurtado, V.; Machado-Alba, J. E. Prescription Profile of Antiarrhythmic Drugs in a Group of Patients in Colombia. *CES Medicina* [online] **2021**, *35* (3), 213–229. <https://doi.org/10.21615/cesmedicina.5308>.
- (25) Lanas, A.; Benito, P.; Alonso, J.; Hernández-Cruz, B.; Barón-Esquivias, G.; Perez-Aísa, Á.; Calvet, X.; García-Llorente, J. F.; Gobbo, M.; Gonzalez-Juanatey, J. R. Recomendaciones Para Una Prescripción Segura de Antiinflamatorios No Esteroideos: Documento de Consenso Elaborado por Expertos Nominados por 3 Sociedades Científicas (SER-SEC-AEG). *Gastroenterología y Hepatología* [online] **2014**, *37* (3), 107–127. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2013.11.014>.
- (26) Tania García-Arias, D.; Indira López-Gutiérrez, D.; Emilia Argelia Don-Quirós, D.; Sánchez-Rodríguez, E.; Irida Mederos-Pérez, D.; Marena Morales-Morales, D. Caracterización de Los Patrones de Prescripción de Nuevos Antiepilepticos. *Revista de Archivos Médico de Camagüey* [online] **2018**, *22*.
- (27) Colomer, M. C. Medicamento de Vanguardia.- Levetiracetam. *OFFARM: farmacia y sociedad* [online] **2002**, *21* (10).
- (28) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *FICHA TÉCNICA LEVETIRACETAM*; España, 2021.
- (29) Enriquez, E.; Hernandez, M.; Sánchez, E.; Díaz, A.; Teijeiro, M.; Sáez, E. Lo Que Un Médico de La Familia Debe Saber Sobre Los Inhibidores de La Bomba de Protones. *Med Gen Fam* [online] **2018**, *7* (4), 154–158. <https://doi.org/https://doi.org/10.24038/mgyf.2018.046>.

- (30) Schmulson, M. J.; Frati-Munari, A. C. Bowel Symptoms in Patients That Receive Proton Pump Inhibitors. Results of a Multicenter Survey in Mexico. *Revista de Gastroenterología de México* [online] **2019**, *84* (1), 44–51. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.02.008>.
- (31) Zuluaga Arbeláez, N.; Ardila, Ó.; Guevara Casallas, L. G. Uso Práctico de Inhibidores de Bomba de Protones. *Medicina UPB* [online] **2022**, *41* (1), 61–66. <https://doi.org/10.18566/medupb.v41n1.a08>.
- (32) Gamboa Ellis, C.; Zúñiga Monge, D. Efectos Adversos Del Uso Crónico de Inhibidores de La Bomba de Protones. *Revista Médica Sinergia* [online] **2021**, *6* (10), e726. <https://doi.org/10.31434/rms.v6i10.726>.

ANEXOS

ANEXO 1

Tabla 3. Usos de los AINEs

Usos	Mecanismo
Antipirético	Inhibición de ciclooxigenasa y síntesis de tromboxano A2
Analgésico	Inhibición de síntesis de prostaglandinas
Antiinflamatorio	Inhibición de COX mediante oxidación de ácido araquidónico
Antitrombótico y Antiagregante plaquetario	Inhibición de COX mediante inhibición de síntesis de tromboxano A2

FUENTE: ³