



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**EFFECTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES POR  
AINE.**

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N O   D E N T I S T A**

**P R E S E N T A:**

**IRVING FRANCISCO AGUIRRE FLORES**

**TUTOR: Mtro. RODRIGO GUZMÁN ÁLVAREZ**

**ASESOR: C.D. EDUARDO ANDRADE RODRÍGUEZ**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mi **padre †** que me enseñó a nunca darme por vencido.

A mi **mamá y hermano** que siempre me apoyaron y estuvieron a mi lado a lo largo de mis estudios y sobre todo gracias por nunca haberme dejado en los momentos más difíciles.

A mis tíos Félix y Carlos gracias por su apoyo y consejos que me han dado.

A mi tío Maximino gracias por tu comprensión y apoyo.

A mis profesores que me enseñaron con paciencia y entusiasmo.

A mis compañeros que día con día compartimos tanto momentos agradables como tristes, gracias por su compañía.

## Índice

<b>Introducción</b> .....	5
<b>1.-Antecedentes de los AINE</b> .....	6
<b>2-Descripción de los AINE</b> .....	8
<b>3.-Mecanismo de acción de los AINE</b> .....	11
3.1. Mecanismo de acción específico de los AINE.....	13
3.1.1. Mecanismo de acción antiinflamatorio.....	13
3.1.2 Mecanismo de acción analgésico.....	13
3.1.3. Mecanismo de acción antipirético.....	14
<b>4.-Clasificación química</b> .....	15
4.1. Clasificación de los AINE por su mecanismo de acción (selectividad COX-1 y COX-2).....	16
<b>5.-Farmacocinética</b> .....	17
<b>6.-Farmacodinamia</b> .....	17
<b>7.-Efectos adversos más frecuentes</b> .....	19
<b>8.- Efectos adversos gastrointestinales</b> .....	21
8.1. Daño local.....	22
8.2. Daño sistémico.....	23
<b>9.-Efectos adversos sobre la función renal</b> .....	26
<b>10.-Efectos adversos cardiovasculares</b> .....	27
10.1. Trombosis arterial.....	27
10.2. Insuficiencia cardíaca e hipertensión.....	28
<b>11.-Efectos adversos hematológicos</b> .....	30
11.1. Efectos sobre las plaquetas.....	30
11.2 .Trombocitopenia.....	30
<b>12.-Efectos adversos hepáticos</b> .....	32
12.1 Lesión directa predecible.....	32
12.2 Reacciones idiosincrásicas.....	33

<b>13.- Efectos adversos cutáneos e intolerancia a los AINE</b> .....	34
13.1. Grupo no inmunológico.....	35
13.1.2. Grupo inmunológico.....	35
13.2. Fisiopatología.....	36
13.3. Diagnóstico.....	37
13.4. Laboratorio.....	37
<b>14.-Efectos adversos sobre el sistema nervioso central</b> .....	38
<b>15.-AINE y la mujer embarazada</b> .....	39
<b>16.-Interacciones medicamentosas de los AINE</b> .....	41
<b>17.- intoxicación por AINE</b> .....	48
17.1 Intoxicación por aspirina.....	48
17.1.1 Intoxicación aguda.....	48
17.2 Intoxicación por paracetamol.....	51
17.3 Intoxicación por ibuprofeno.....	52
<b>Conclusiones</b> .....	54
<b>Referencias bibliográficas</b> .....	55

## **Introducción**

Se sabe que la mayoría de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), son de venta libre en nuestro país, esto provoca que los pacientes al sentir algún dolor dental o de tipo muscular recurran a la automedicación de los AINE.

Algunos pacientes llegan a la consulta dental con automedicación, dado que los pacientes no conocen la posología de los AINE, llegan con una medicación inadecuada de los AINE, y por este motivo se pueden potenciar los efectos adversos, e incluso se puede presentar una reacción medicamentosa, ya que algunos pacientes reciben tratamiento farmacológico para enfermedades crónico degenerativas como la diabetes y la hipertensión.

Otro punto son las intoxicaciones por AINE que son raras en la consulta dental pero se deben identificar los signos y síntomas, saber los efectos predecibles y no predecibles de los AINE es de suma importancia para el Cirujano Dentista para una correcta administración de los AINE.

Asimismo los AINE son medicamentos muy utilizados en la prescripción de los pacientes en la consulta odontológica, por lo que conocer todos los efectos adversos en los diferentes pacientes y sus interacciones con otros medicamentos es vital para el Cirujano Dentista, ningún paciente es igual a otro, también se debe considerar la edad, el peso y las alteraciones sistémicas presentes en cada uno.

## **1.-Antecedentes de los AINE**

En todos los tiempos y lugares, desde la más remota antigüedad, el hombre a buscando alternativas para atenuar el sufrimiento, preservar la salud y mantener la vida.<sup>1</sup>

Los curanderos usaban ungüentos, empastes e infusiones hechas con la corteza del álamo y el sauce blanco, o con las hojas del mirto

Lo utilizaban para tratar enfermos con dolor, fiebre o inflamación, porque sabían que las plantas tenían algo que les ayudaba a disminuir el dolor, la inflamación y bajaba la temperatura.<sup>2</sup>

Sin saberlo estaban utilizando el primer antiinflamatorio de la humanidad ya que todas estas plantas tienen un compuesto llamado ácido salicílico

La primera vez que se escribió sobre las propiedades de esta sustancia fue en el papiro de Ebers aproximadamente hace 5,500 años

En 1829 Leroux aisló por primera vez el principio activo de la corteza del sauce blanco, le dio el nombre de salicilina.<sup>3</sup> Sustancia que más adelante, en 1859 fue sintetizada por Kolbe bajo el nombre de ácido salicílico. El ácido salicílico tenía mal sabor, daba dolor de estómago y era muy amargo

En 1897, Heinrich Dresser tras muchos ensayos de estabilidad, pureza y eficacia logra elaborar el ácido acetilsalicílico y es el químico alemán Félix Hoffman, esquema 1, en el mismo año quien demuestra sus efectos analgésicos en la artritis, así como su utilidad en el manejo de fiebre<sup>3</sup>

La aspirina es patentada en 1898 y Bayer adquiere la patente unos años después, a partir de esas fechas evoluciona la síntesis de nuevos fármacos analgésicos como el acetaminofen o paracetamol en 1893, el metamizol o dipirona en 1922, la fenilbutazona en 1949, y la indometacina en 1963.<sup>3</sup>



Esquema 1 Félix Hoffman<sup>2</sup>

El nombre de la aspirina proviene de la fuente natural de sus precursores (*Spiracea, sauces*)<sup>4</sup>

Para 1952 se documenta que la aspirina es el analgésico más consumido en el mundo, En 1969 la aspirina fue el analgésico que utilizó la NASA como medicamento del pequeño botiquín que acompañó a los tripulantes en la nave Apolo XI; y fue hasta 1989 en que Sir John Vane, se hace acreedor al premio nobel por descubrir que la aspirina, al igual que la indometacina, ejerce sus efectos terapéuticos por que impiden la síntesis de prostaglandinas al inhibir a la cicloxigenasa (COX), hallazgo que realizó en 1971.

En 1989 se informa del amplio estudio que demuestra la eficacia de la aspirina como profiláctico de riesgos cardiovasculares, seis años después en 1995 la FDA (*Food and Drug Administration*) certifica las acciones cardioprotectoras de la aspirina.

En 1999 se conmemoraron los 100 años del descubrimiento de la aspirina. En 2003 la OMS reconoce a la aspirina como un medicamento esencial.<sup>1</sup>

Lista de AINE esenciales para la OMS

Ácido acetilsalicílico. Esquema 2

Ibuprofeno

Paracetamol<sup>5</sup>



Esquema 2 Ácido Acetilsalicílico.<sup>31</sup>

En los años 60 se les dio el nombre de antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Hace algunos años se sintetizaron nuevos compuestos que tienen efectos más marcados sobre cicloxigenasa 2 (COX-2) contra la inflamación se les denominó COXIB (de las siglas en inglés *COX inhibitor*) estos medicamentos bloquean a COX-2 que es responsable del dolor y la inflamación, pero sin interferir de forma significativa en COX-1.<sup>2</sup>

## 2.- Descripción de los AINE

Estos medicamentos actúan bloqueando síntesis de prostaglandinas por la inhibición de la cicloxigenasa (COX) que trae como efecto benéfico la analgesia y también la abolición de la inflamación, a su vez también un efecto dañino al disminuir considerablemente los mecanismos de defensa de la mucosa gastroduodenal y de la agregación plaquetaria.<sup>2</sup>

Los AINE son un grupo de medicamentos que pertenecen a distintas clases químicas (derivados del ácido salicílico, del p-amino fenol, derivados del indol, y ácido andenacético, derivados del ácido heteroarilacético, derivados del ácido arilpropiónico, derivados del ácido antranílico, derivados del ácido enólico y más recientemente los inhibidores selectivos de la cicloxigenasa -2 (COX-2)

Tiene en común ser ácidos orgánicos débiles con un PKa de 3 a 5, y tener la capacidad de inhibir con mayor o menor potencia la ciclooxigenasa (COX) síntesis de prostaglandinas y la síntesis de tromboxanos

Esta acción permite explicar su utilidad terapéutica como analgésica, antipirética y antiinflamatoria, así como antitrombóticos en el caso del ácido acetilsalicílico, algunos de ellos también son antiespasmódicos y antigotosos.<sup>1</sup>

Los AINE ofrecen un alivio sintomático al dolor y la inflamación, en artropatías crónicas como la artrosis y la artritis reumatoide, así como en entidades inflamatorias más agudas como lesiones fracturas y los esguinces causado por actividades deportivas y otras lesiones de partes blandas, de igual modo alivia el dolor postoperatorio, odontológico y menstrual, así como el producido por las cefaleas y la migraña.<sup>6</sup>

Los AINE inhiben la síntesis de prostaglandinas, el efecto de esta inhibición a nivel periférico, se apoya en las observaciones de diversos autores como Horton (1963), Willis (1969), Vane, Kanim (1971) y Ferreira (1972) que demostraron su efecto sobre diferentes tejidos.<sup>3</sup>

Los tres principales efectos terapéuticos son:

Antiinflamatorio: reduce principalmente aquellos componentes de la respuesta inflamatoria en las que las prostaglandinas sintetizadas en su mayoría por COX-2.

Analgésico: en tejidos periféricos producen una disminución de la síntesis de las prostaglandinas que sensibilizan a los nociceptores frente a mediadores proinflamatorios como la bradicinina.<sup>6</sup>

Antipirético: disminuye la temperatura corporal en estados febriles, pero no en individuos sanos.<sup>4</sup>

Su forma de acción de los AINE es la inhibición de cicloxigenasa y por lo tanto se bloquea la síntesis de prostaglandinas y los tromboxanos.

Existen tres isoformas de cicloxigenasa COX-1, COX-2, COX-3 pero solo se menciona las primeras dos porque COX-3 recientemente se descubrió en el SNC, que esta COX es inhibida por el paracetamol.<sup>6</sup>

### COX-1

Es una isoforma constitutiva que se expresa en la mayoría de los tejidos incluidos las plaquetas, tiene función de mantenimiento ya que participa en la homeostasis tisular y se ocupa en la síntesis de prostaglandinas implicadas por ejemplo

Citoprotección gástrica. Agregación plaquetaria autorregulación de la hemodinámica renal.<sup>6</sup>

COX-1 es la enzima responsable de la formación de las prostaglandinas que participan en funciones homeostáticas, mientras que COX-2 en procesos como la inflamación.<sup>3</sup>

La inhibición de la COX reduce la formación de prostaglandinas que participan en la síntesis de tromboxanos lo que produce alteraciones en la función plaquetaria y aumento en el tiempo de sangrado

También participa en la síntesis PGI<sub>2</sub> que tiene actividad en la función plaquetaria en las PGF<sub>2</sub>α y PGE<sub>2</sub> potentes agentes uterotrópicos de prostaciclina que interviene en la formación de la secreción mucoprotectora gástrica y en la función renal mediada por prostaglandinas.<sup>3</sup>

## COX -2

Se encuentra en pequeñas cantidades en los tejidos, pero su concentración aumenta cerca de ochenta veces ante los estímulos inflamatorios, como su acción sobre el ácido araquidónico es la encargada de producir prostaglandinas que intervienen en la inflamación.<sup>7</sup>

Se induce en las células inflamatorias cuando se activan aspectos en las que destacan las principales citocinas inflamatorias

Interleucina (IL-1) Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) .Y por lo tanto la isoforma COX-2 es responsable de la inflamación.<sup>6</sup>

Los AINE son inhibidores de ambas isoenzimas aunque se inhiben de distinto grado, se cree que la acción antiinflamatoria se relaciona con la inhibición de COX-2 mientras que los efectos adversos en especial los que afectan al aparato gastrointestinal se debe a la inhibición de COX-1.<sup>7</sup>

### **3.- Mecanismo de acción**

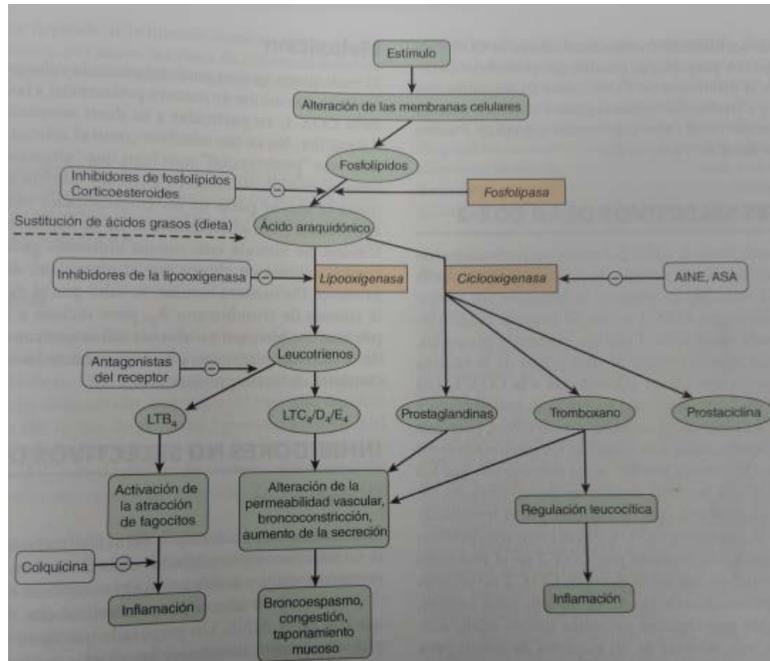
Los AINE inhiben la síntesis de prostaglandinas, al inhibir, con mayor o menor potencia, las isoformas de la ciclooxigenasa (COX): COX-1 y COX-2 esta enzima es responsable de la conversión del ácido araquidónico a prostaglandinas y tromboxanos.

Las dos isoformas son muy semejantes y tienen el mismo peso molecular, sin embargo los sitios de entrada del canal son más pequeños para la COX-1 por lo tanto acepta menor número de fármacos que la COX-2.

La diferencia fundamental radica en la expresión y regulación debida a variaciones en la estructura genética y en las regiones regulatorias.<sup>6</sup>

Eso significa que casi todos los AINE inhibidores de la COX-1 también inhiben la COX-2 pero que muchos inhibidores de la COX-2 poseen escaso poder bloqueante de la COX-1.

Los AINE bloquean el sitio de unión del ácido araquidónico con la cicloxigenasa, lo que evita su conversión en prostaglandinas, se muestra en el esquema 1, el “cuello” entre la Arg120 y la Tir385 es el sitio de unión de los AINE, bloqueando el acceso del sustrato natural, el ácido araquidónico.<sup>4</sup> Estos mecanismos se observan en el esquema 3



Esquema 3 mecanismos acción de los AINE.<sup>9</sup>

Existen tres modelos de unión de los AINE a la COX-1

- a) unión rápida y reversible (ibuprofeno).
- b) unión rápida de baja afinidad, reversible, seguida de una unión más lenta, dependiente del tiempo, de gran afinidad y lentamente reversible (flurbiprofeno).
- c) unión rápida, reversible, seguida de una modificación irreversible, covalente (aspirina).

Sobre la COX-2, los agentes específicos producen una inhibición reversible dependiente del tiempo.<sup>4</sup>

### **3.1 Mecanismos de acción específicos**

#### **3.1.1 Mecanismo de acción antiinflamatorio**

Es evidente que la inhibición de las COX no explica todo el efecto antiinflamatorio de los AINE, ya que la inhibición de las prostaglandinas y los tromboxanos evita cierto grado de vasodilatación y quimiotaxis, pero no otros procesos que ocurren durante la inflamación.

No debe de olvidarse que existen prostaglandinas con actividad antiinflamatoria como la PGD<sub>2</sub> y la PGI<sub>2</sub> que activan receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR), esencial en la represión de mediadores de la inflamación, como la óxido nítrico-sintetasa inducible(i NOS) y la COX-2

También es importante el papel de las células que migran hacia el foco, como los leucocitos, además de células endoteliales, plaquetas y moléculas expresadas en célula: selectina E (en células endoteliales), P (en plaquetas), y L (en leucocitos), moléculas de adhesión celular (ICAM-1, de adhesión intracelular) y vascular (VCAM-1) e integrinas de adherencia leucocitaria.

Todas estas células y el endotelio se activan, algunos AINE inhiben la expresión o la actividad de algunas de estas moléculas de adhesión.<sup>4</sup>

#### **3.1.2 Mecanismo de acción analgésico**

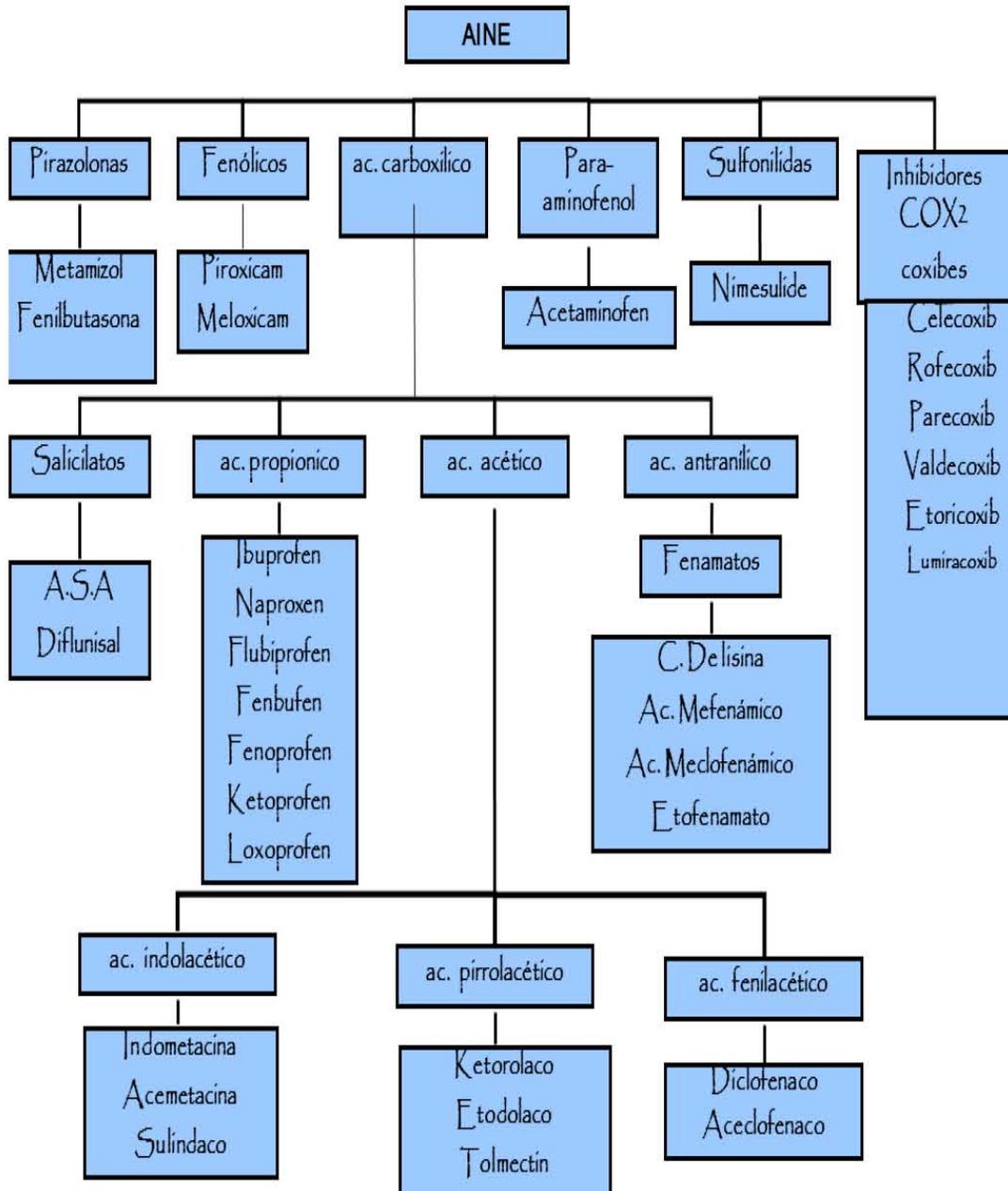
El mecanismo de acción analgésico de los AINE probablemente es consecuencia directa de la inhibición de las síntesis de prostaglandinas, no se descartan efectos antinociceptivos en neuronas periféricas y centrales,

entre los que se encuentra la inhibición de la liberación de glutamato a nivel espinal y supraespinal.<sup>4</sup>

### **3.1.3 Mecanismo de acción antipirético**

Un signo común de los procesos febriles es la liberación de citocinas( IL-1 $\beta$ , IL-6,interferon (IFN) $\alpha$  y  $\beta$ , y TNF- $\alpha$ ), estas citocinas incrementan la síntesis de PGE-2 a su vez aumenta el AMPc, estimulando al hipotálamo para la elevación de la temperatura corporal, los AINE suprimen la elevación de las prostaglandinas en el hipotálamo, especialmente la activada por IL-1.<sup>4</sup>

## 4. Clasificación química



Esquema 4 clasificación química de los AINE.<sup>30</sup>

## 4.1 Clasificación de los AINE por su mecanismo de acción (selectividad COX1 y COX2)

La clasificación se muestra en la tabla 1

Inhibidores no selectivos

Derivados del ácido acetilsalícílico		Aspirina, diflunisal, sulfasalazina, olsalazina, acetilsalicilato de lisina
Derivados del para-aminofenol		Paracetamol o acetaminofen, fenazopirima
Derivados del ácido propiónico		Ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno, fenbufeno, flurbiprofeno, indobufeno
Derivados de pirazonas		Metamizol o dipirona, fenilbutazona, oxifenbutazona
Derivados del ácido acético	indolacéticos	Indometacina, oximetacina
	pirrolacéticos	Tolmentina, sulindaco, ketorolaco
	fenilacético	Diclofenaco
	naftilacéticos	Nabumetona
<b>INHIBIDORES SELECTIVOS DE COX-2</b>		
Oxicams		Meloxicam
Indolacéticos		Etodolaco
Sulfoanilida		Nimesulida
Coxibs		Celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, etoricoxib, lumiracoxib.

Tabla 1, clasificación según su selectividad a COX.<sup>3</sup>

## **5.-Farmacocinética**

Todos, excepto uno de los AINE son ácidos orgánicos débiles cuando se administran, con excepción de la nabumetona, que es un profármaco de tipo cetona que se degrada hasta constituir el fármaco activo ácido.

Casi todos estos fármacos son bien absorbidos y los alimentos no modifican sustancialmente su biodisponibilidad. La mayor parte de los AINE se degradan de manera importante, algunos por mecanismo de fase I seguidos por mecanismos de fase II, y otros sólo por glucuronización directa (fase II), el metabolismo de los AINE ocurre en gran parte a través de las familias de enzimas P450 CYP3A o CYP2C en el hígado. En tanto la excreción renal es la más importante de la eliminación final, y casi todos presentan grados variables de excreción y resorción biliar (circulación enterohepática)

La mayor parte de los AINE se une fuertemente a proteínas (98%), por lo general a la albúmina, todos los AINE pueden encontrarse en el líquido sinovial después de su dosificación repetida. Aquellos con vidas medias breves se conservan más tiempo en las articulaciones que lo que se esperaría por dichas vidas medias, en tanto los fármacos donde son más prolongadas desaparece del líquido sinovial a una velocidad proporcional.<sup>9</sup>

## **6. Farmacodinamia**

La actividad antiinflamatoria de los AINE es mediada sobre todo por la inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas, varios AINE tienen posibles mecanismos de acción adicionales que incluyen inhibición de la quimiotaxis, regulación descendente de la producción de interleucina-1, menor producción de radicales libres y superóxido e interferencia con los eventos intracelulares mediados por el calcio.

Los AINE disminuyen la sensibilidad de los vasos a la bradicinina y la histamina afecta la producción de linfocinas por los linfocitos T y revierte la

vasodilatación de la inflamación. En grados variables, todos los AINE mas recientes son analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos, y todos (excepto los agentes selectivos de COX-2 y los salicilatos no acetilados) inhiben la agregación plaquetaria a las dosis terapéutica.<sup>9</sup>

Para ser más específicos, estos fármacos inhiben la biosíntesis y liberación local de las prostaglandinas a concentraciones terapéuticas, lo que quiere decir que existe una correlación razonable entre la actividad enzimática y la potencia terapéutica. Esto explica el efecto antiinflamatorio de los AINE, pero también el efecto analgésico y antipirético, ya que las prostaglandinas son mediadores bioquímicos que están presentes tanto en la inflamación como en el dolor y la fiebre.

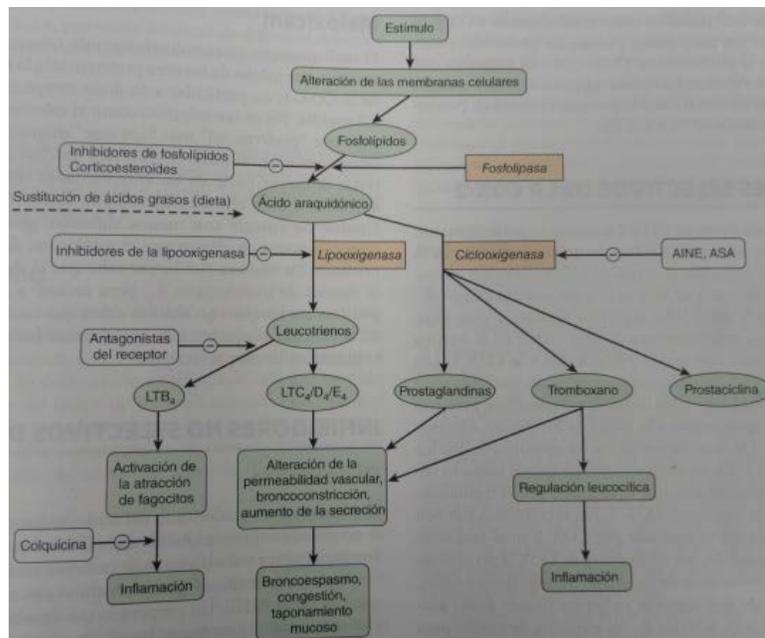
Hoy en día se sabe que las prostaglandinas aumentan notablemente los niveles de sustancia P y glutamato en las vías que involucran la transmisión del dolor a nivel de la médula espinal, además sus niveles incrementados favorecen la continuación del estímulo doloroso en las fibras C. Estudios clínicos revelan que las prostaglandinas están involucradas en el bloqueo de la liberación de Noradrenalina. De esta forma, al evitar la síntesis de prostaglandinas, los AINE pueden prevenir la amplificación de los impulsos dolorosos.<sup>8</sup>

Igualmente los antiinflamatorios no esteroideos:

- Privan al tejido inflamado de la energía metabólica necesaria para mantener la respuesta inflamatoria.
- Impiden la producción de inmunoglobulinas.
- Interfieren en las funciones realizadas por los polimorfonucleares neutrófilos como adhesividad, agregación, fagocitosis, generación de metabolitos reactivos de oxígeno.
- Interfieren en el metabolismo de los nucleótidos cíclicos.
- Desintegran la membrana lisosomal.

- Alteran los receptores de membrana.
- Interfieren en la interacción ligando-receptor.

Sin embargo, aún cuando se sabe que es a nivel bioquímico que se llevan a cabo estos últimos tres cambios, no está claro cuál es el mecanismo intrínseco por el cual se producen.<sup>8</sup>



Esquema 5. se muestra el mecanismo de acción de los AINE.<sup>9</sup>

## 7.- Efectos adversos más frecuentes

Las prostaglandinas participan en la Citoprotección gástrica, la agregación plaquetaria, la autorregulación vascular renal y la inducción del parto en otros efectos, por lo que cabe esperar que los AINE comparten, en cierto modo, un perfil semejante de reacciones adversas relacionadas con estos mecanismos.

De manera global, la carga que suponen los efectos adversos es muy alta, se cree que solo los efectos gastrointestinales graves (perforaciones, úlceras o hemorragias) son responsables del ingreso de más de cien mil personas en

EE.UU. un 15 % de estos pacientes puede fallecer debido a un trastorno yatrógeno

Probablemente estas figuras se deban a que a menudo los AINE se utilizan de forma frecuente en los ancianos y, a menudo, a largos periodos prolongados.

Estos efectos adversos por lo regular se dan en el aparato digestivo, pero también en el hígado, el riñón, el bazo, la sangre, y la médula ósea.<sup>6</sup>

Los efectos son en general muy similares para todos los AINE.

1.- Gastrointestinales: dolor abdominal, displasia, náusea, vómito y, rara vez úlceras o hemorragias.

2.-Renales: insuficiencia renal, hiperpotasemia y proteinuria

3.-Cardiovasculares: retención de líquido, hipertensión, edema y, rara vez insuficiencia cardiaca congestiva

4.-Hematológicas: trombocitopenia ocasional, neutropenia, o incluso anemia aplásica.

5.-Hepaticas: pruebas de función hepática anormales y, rara vez insuficiencia hepática.

6.-Reacciones cutáneas

7.-Del sistema nervioso central.<sup>9</sup>

## 8.1 Efectos adversos gastrointestinales de los AINE

La mayor frecuencia de gastropatía y sus complicaciones se presentan durante el primer mes de tratamiento por la intervención del medicamento mismo y de la posible coincidencia de los factores de riesgo (edad, sexo, dispepsia, medicación concomitante). El riesgo de desarrollar lesiones gastroduodenales de diversa magnitud crece a medida que se continúa su administración y se considera como tal aún después de un mes de haberse descontinuado.<sup>2</sup>

Los efectos adversos más frecuentes del tubo digestivo engloban molestias gástricas, dispepsia, diarrea (aun que en algunas ocasiones aparece estreñimiento), náusea, vómito y en algunos casos hemorragia y úlcera gástrica, se estima que una proporción comprendida entre el 34% y 46% de los usuarios de AINE padecerá una lesión gástrica que a pesar de ser asintomática conlleva un riesgo de hemorragia grave y/o perforación.

El mecanismo depende de la inhibición de COX en la mucosa gástrica y el daño aparece independientemente de la vía de administración del fármaco, sin embargo en algunos casos los daños locales ocasionados a la mucosa gástrica por el mismo fármaco pueden complicar las lesiones.<sup>6</sup>

Aún cuando es claro que el problema radica en la inhibición de las prostaglandinas gastroprotectoras (PGE<sub>2</sub>, PGI-1), la acción local que induce la difusión retrógrada de los hidrogeniones (H<sup>+</sup>), en la mucosa gástrica también cumplen cierto papel.

La diferencia de prostaglandinas reduce la creación de moco y de bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), tiende a aumentar la secreción de ácido y puede promover cierto grado de isquemia en la mucosa.

De esta forma, los AINE potencian los factores agresivos y disminuyen los que protegen la mucosa gástrica y son ulcerógenos.<sup>10</sup>

Los efectos adversos gastrointestinales (GI) de los AINE se pueden dividir en tres grandes grupos según la gravedad: *a)* síntomas menores, como la dispepsia, dolor abdominal, náuseas o acidismo; *b)* trastornos objetivables de la mucosa gastrointestinal, como la úlcera gástrica o duodenal y la presencia de erosiones, y *c)* complicaciones gastrointestinales serias como la hemorragia digestiva o la perforación gastrointestinal.<sup>11</sup>

Se sabe que los AINE ocasionan gastroenteropatía a través de dos mecanismos principales: uno local, que produce una alteración fisicoquímica tal, que hace que la barrera de la mucosa gástrica se rompa por completo; otro sistémico, que ocasiona una alteración de los mecanismos protectores de la misma barrera, a través de la inhibición de la actividad de la cicloxigenasa- 1 (COX-PG endoperoxidasa G/H sintetasa) de la mucosa gástrica.

### **8.1 Daño local**

Los mecanismos a través de los cuales los AINE causan daño “tópico” incluyen: un efecto detergente, interacción con fosfolípidos, alteraciones a nivel mitocondrial (desacoplamiento de la fosforilización oxidativa y/o inhibición del transporte de electrones en la cadena respiratoria).

Todos estos mecanismos presuponen un rompimiento de la barrera mucosa, una penetración de los AINE a la célula mucosa en donde, debido al pH ácido del estómago y a su valor habitual de pKa de entre 4 y 5, tienen que ser no-ionizados y son atrapados en el citoplasma produciéndose una serie de cambios que han sustentado la teoría de “atrapamiento iónico”. Sintetiza el daño local y sistémico de los AINE sobre la mucosa gastroduodenal.

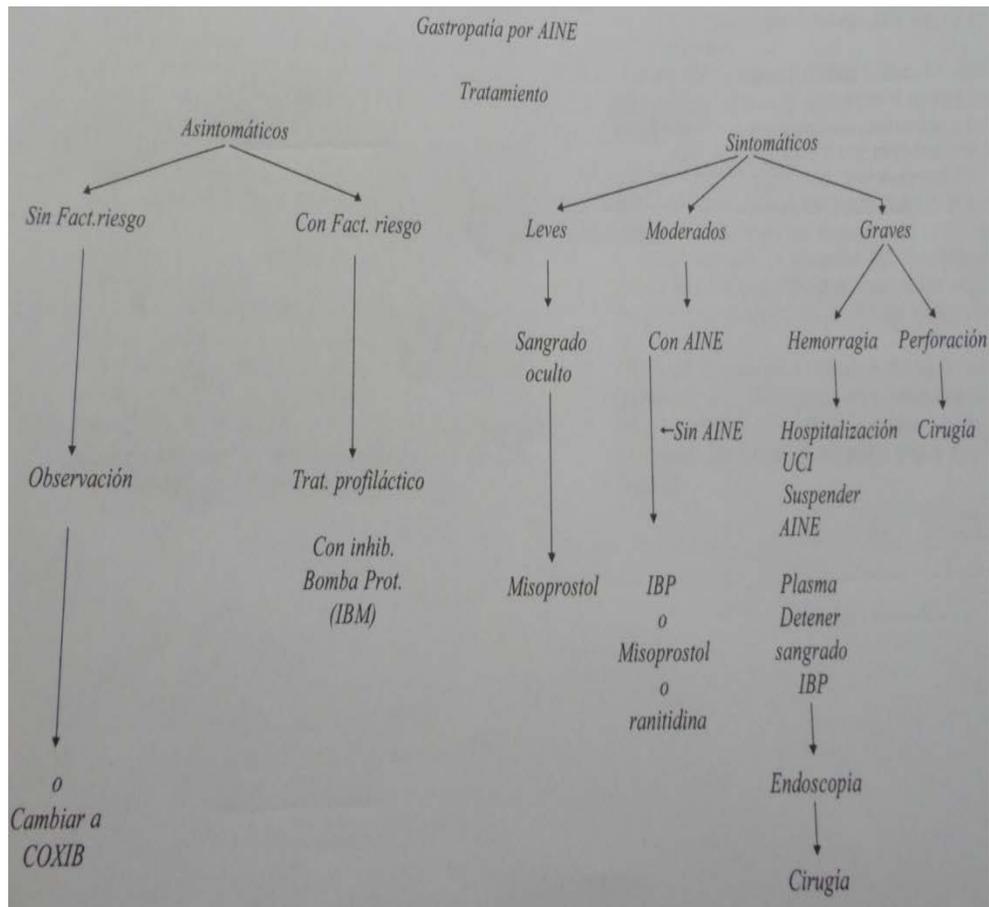
### **8.1.2 Daño sistémico**

La principal consecuencia de la deficiencia de prostaglandinas que ocasionan los AINE es la disminución en la síntesis de moco y de bicarbonato, del flujosanguíneo de la mucosa y el aumento de la secreción de ácido. Los AINE también producen isquemia microvascular, en parte producida por la adherencia de los neutrófilos al endotelio vascular de la microcirculación gástrica. Esto trae como consecuencia una hipoperfusión a la mucosa y la liberación de mediadores de daño tisular (radicales libres de oxígeno y leucotrienos B<sub>4</sub>). La adhesión de los neutrófilos al endotelio está mediada por moléculas especiales de glicoproteínas. Estas glicoproteínas han sido detectadas a los pocos minutos de administrarse los AINE.

Las prostaglandinas, particularmente las de las series E e I, protegen a la mucosa de este tipo de alteración causada por los AINE inhibiendo precisamente la activación y adherencia de los neutrófilos.

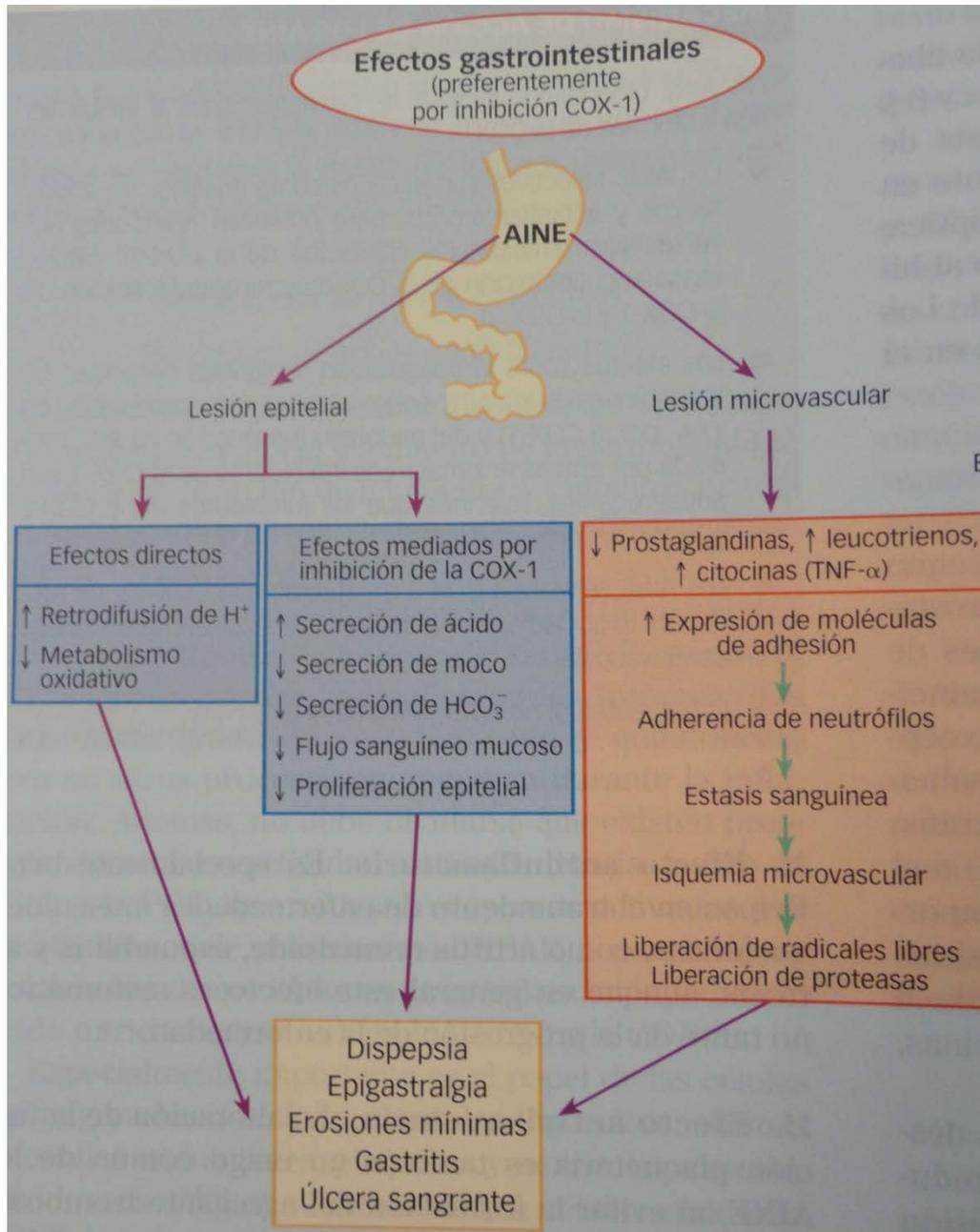
Otro de los efectos adversos de los AINE parece ser el aumento de la apoptosis de las células de la mucosa gástrica.<sup>2</sup>

En el esquema 6 se muestra los efectos adversos gastrointestinales asintomáticos, sintomáticos y su tratamiento.



Esquema 6 efectos adversos gastrointestinales asintomáticos y sintomáticos y su tratamiento<sup>2</sup>

En el esquema 7 se muestra los efectos gastrointestinales de los AINE



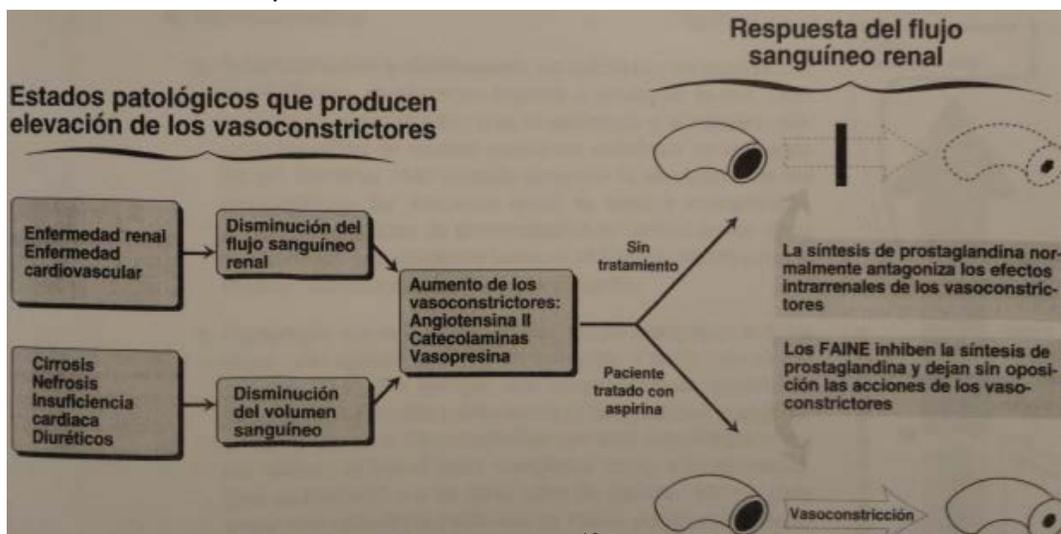
Esquema 7. efectos gastrointestinales de los AINE.<sup>4</sup>

## 9.- Efectos adversos sobre la función renal

La disminución de prostaglandinas vasodilatadoras produce una reducción del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtración glomerular, especialmente en los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, ascitis o insuficiencia renal crónica, en los que la vasodilatación renal depende más de la síntesis local de prostaglandinas en los individuos sanos. En el riñón, estos efectos están mediados fisiológicamente por las isoenzimas, COX-1 y COX-2.

A demás los AINE estimulan la retención de sodio y agua inhiben la reabsorción de Cl inducida por prostaglandinas y por las hormonas antidiuréticas (ADH), lo que puede originar edema en algunos pacientes y contrarresta la eficacia de tratamientos antihipertensivos, la consecuente es menor disponibilidad de sodio en el túbulo distal produce hiperpotasemia; por esta razón son útiles en el tratamiento del síndrome de Bartter (hipopotasemia, hiperreninemia, hiperaldosteronismo, hiperplasia yuxtaglomerular, y resistencia a la acción de la angiotensina II)

En algunos individuos sensibles se produce nefropatía por AINE, nefritis intersticial aguda que puede progresar a necrosis papilar y nefritis intersticial crónica o nefropatía membranosa, en especial en consumidores crónicos de AINE.<sup>4</sup> En el esquema 8 se muestran los efectos adversos renales.



Esquema 8 efectos adversos renales.<sup>18</sup>

## **10.- Efectos adversos cardiovasculares de los AINE**

Se ha propuesto que la inhibición selectiva de la COX-2 es la responsable de la mayoría de los efectos cardiovasculares de los AINE (en comparación con la inhibición selectiva de la COX-1), la inhibición selectiva de la COX-2 es responsable de efecto prótombótico y del incremento del sodio y de la retención hídrica, el efecto cardiovascular de los AINE se manifiesta por el incremento del riesgo de fenómenos trombóticos, infarto del miocardio e ictus y por una mayor incidencia de insuficiencia cardiaca e hipertensión.<sup>4</sup>

### **10.1. Trombosis arterial**

La prostaciclina, generada por la COX 1 y la COX 2 en el endotelio vascular, neutraliza el efecto proagregante del tromboxano A2 generado por la COX 1 plaquetaria. La aspirina acetila de manera no selectiva e irreversible ambas COX, pero las plaquetas, por ser anucleadas, no pueden reponer nuevas unidades enzimáticas y resultan inhibidas de por vida para generar tromboxano A2. A diferencia de la aspirina, la inhibición de la COX 1 dependiente de los AINES tradicionales es reversible, breve y, por lo tanto, insuficiente como antiagregante.

Desde el punto de vista del riesgo trombótico, la selectividad de la COX 2 es una desventaja, ya que la inhibición de la síntesis de prostaciclina sin afectar la de tromboxano facilita la agregación plaquetaria. Más aún, a pesar de ser selectivos *in vitro*, los coxibs inhiben la COX 1 endotelial, contribuyendo a exacerbar la tendencia a la trombosis.<sup>12</sup>

En el contexto de una mayor producción plaquetaria de tromboxano, como ocurre en la aterosclerosis,<sup>13</sup> la inhibición de la síntesis endotelial de prostaciclina con AINES tradicionales selectivos facilita la trombosis arterial y el infarto.<sup>14</sup>

Finalmente, datos experimentales indican que la prostaciclina derivada de la COX 2 ejerce funciones de protección vascular que exceden la acción

antiagregante, como la inhibición de la hiperplasia intimal y la hipertrofia de la pared vascular.<sup>15</sup>

## **10.2 Insuficiencia cardíaca e hipertensión arterial**

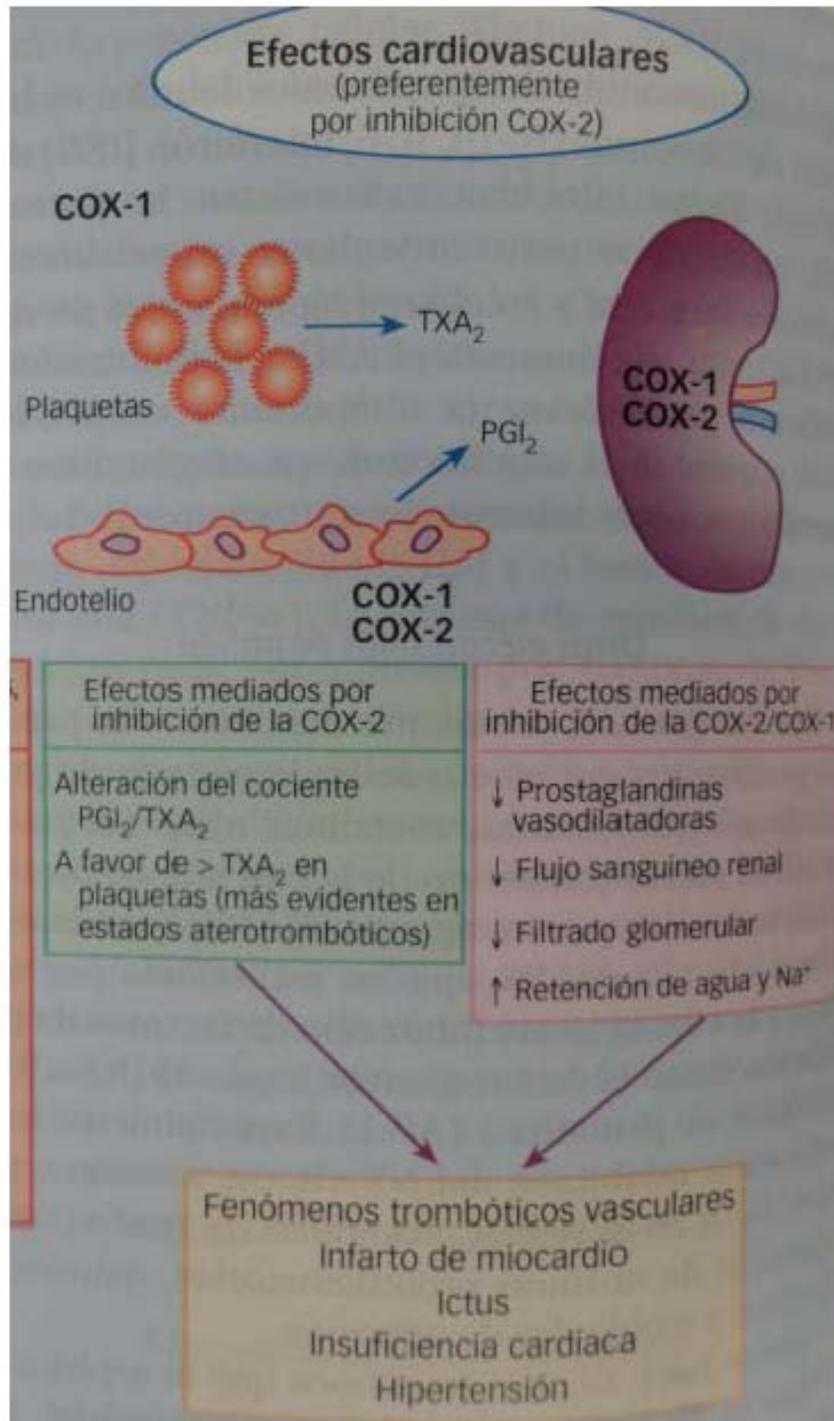
En el riñón la COX 2 funciona en forma constitutiva, y las prostaglandinas que ésta genera desempeñan un papel compensatorio esencial en el mantenimiento del flujo renal en pacientes con función cardíaca o renal reducida. La inhibición de esta enzima facilita la retención de volumen y puede descompensar una insuficiencia cardíaca, o desencadenar insuficiencia renal aguda por constricción de la arteriola aferente en pacientes con bajo volumen minuto.

La COX 2 confiere resistencia al efecto presor de la sal, ya que la expresión de esta enzima aumenta en la médula renal en respuesta a la sal, lo que se traduce en una mayor síntesis de prostaglandina E (PGE) que tiene efecto natriurético.<sup>16</sup>

En el contexto de déficit de óxido nítrico, un aumento compensador de prostaciclina permite preservar la vasodilatación en respuesta al aumento del flujo arterial.

El aumento de la presión arterial asociado al uso de AINES pone en evidencia la importancia de las prostaglandinas natriuréticas y vasodilatadoras en el mantenimiento de la normotensión.<sup>17</sup>

En el esquema 9 se muestran los efectos adversos cardiovasculares preferentemente por la inhibición de COX-2.



Esquema 9. Efectos cardiovasculares por los AINE.<sup>4</sup>

## **11. Efectos adversos hematológicos.**

### **11.1 Efecto sobre las plaquetas**

El TXA<sub>2</sub> incrementa la agregación plaquetaria, en tanto que la PGI-2 la disminuye. Las dosis bajas de aspirina (60 a 80 mg) puede inhibir de manera irreversible la producción de tromboxanos en las plaquetas sin afectar en forma notable la producción de TXA<sub>2</sub> en células endoteliales del vaso sanguíneo. (La acetilación de la ciclooxigenasa es irreversible. Como las plaquetas carecen de núcleo, no pueden sintetizar nueva enzima y la falta de tromboxanos persiste durante toda la vida de la plaqueta. Esto contrasta con lo que ocurre con las células endoteliales, que tienen núcleo y por ello pueden producir nueva ciclooxigenasa)

Como resultado de la disminución del TXA<sub>2</sub>, la agregación plaquetaria (primera etapa en la formación de trombos) se reduce, lo que resulta en un efecto anticoagulante con tiempo de sangrado prolongado.<sup>18</sup>

Esto se tiene que tomar en cuenta ya que si se realizara un acto quirúrgico habrá más sangrado dado que aumenta el tiempo de sangrado por lo que se tiene que suspender la administración de aspirina con la ayuda de una interconsulta con el cardiólogo tratante.

### **11.2. Trombocitopenia por AINE**

La trombocitopenia se define como la caída en el recuento de plaquetas a menos de  $100 \times 10^9$  plaquetas/l de sangre o por la disminución en el recuento plaquetario en más de un 50% con respecto al valor inicial. La trombocitopenia puede ser inicialmente asintomática, pero con frecuencia se diagnostica por la presencia de hematomas, petequias, equimosis y

epistaxis. Cuando la trombocitopenia persiste, puede producirse el sangrado de las membranas mucosas y púrpura grave.

Las drogas pueden producir trombocitopenia mediante un efecto tóxico directo sobre la médula ósea, con la consiguiente disminución de la producción plaquetaria o por medio de mecanismos inmunes que resultan en un incremento en la destrucción de las plaquetas en sangre periférica. La trombocitopenia, junto con otras discrasias sanguíneas, es un efecto adverso frecuente del tratamiento con agentes quimioterapéuticos que provocan toxicidad en la médula ósea por interferencia con la formación celular. La trombocitopenia inducida por heparina es un tipo bien estudiado de trombocitopenia por mecanismos inmunes.

Otras drogas frecuentemente informadas como posible causa de trombocitopenia son los anticonvulsivos, los antibióticos betalactámicos, los derivados de los alcaloides de la quina, las drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (DARME), los diuréticos, las sulfonamidas, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los tuberculostáticos. Sin embargo, las pruebas actuales acerca de la frecuencia y posibles factores de riesgo para la trombocitopenia inducida por estas drogas se originaron principalmente en informes de casos y estudios de casos. Estos datos limitados demostraron una incidencia global de trombocitopenia inducida por drogas en la población general de aproximadamente 10 casos por millón de habitantes por año.<sup>19</sup>

## **12. Efectos adversos hepáticos**

Muchos de los fármacos de amplia aplicación, entre ellos los productos “naturales” de venta libre, pueden causar lesión hepática; La hepatotoxicidad relacionada con fármacos es la principal causa de insuficiencia hepática aguda.

La causa más frecuente inducida por fármacos es el paracetamol, que reporta más de la mitad de los casos reportados de sobredosis no intencional, la sobredosis no intencional puede ocurrir cuando las personas sin saberlo, toman varios preparados de venta libre que contienen paracetamol (un ejemplo: preparado para la gripe que contiene paracetamol y otro para el dolor que también lo contiene)

Numerosos factores del hospedero contribuyen a la susceptibilidad a presentar enfermedad hepática inducida por fármacos, lo que incluye predicción genética, edad, enfermedad hepática subyacente, dieta y consumo de alcohol.

Los fármacos pueden causar lesión y muerte del hepatocito o daño colestático del hígado debido a la afectación de las estructuras de drenaje biliar, las reacciones pueden ser agudas o crónicas y predecibles, según la estructura química del fármaco y sus metabolitos, o impredecibles (idiosincrasias), según las características del individuo que recibe el fármaco.

### **12.1. Lesión directa predecible**

La lesión hepática directa suele depender de la edad y de la dosis. Las reacciones hepatotóxicas son una característica reconocida de ciertos fármacos, en general son el resultado del metabolismo del fármaco y la generación de metabolitos tóxicos.<sup>20</sup>

Debido al incremento de la actividad de las enzimas que metabolizan fármacos en las zonas centrales del hígado, estos agentes causan necrosis centrilobulillar, algunos ejemplos de fármacos que producen hepatotoxicidad directa son el paracetamol, la isoniazida y la fenitoina. La lesión se caracteriza por elevaciones marcadas de los valores de ALT y AST con una elevación mínima de fosfatasa alcalina, las concentraciones de bilirrubina están invariablemente elevadas y el pronóstico es peor cuando la necrosis hepatocelular se acompaña de ictericia.

## **12.2. Reacciones idiosincrásicas**

Son impredecibles, no se relaciona con la dosis y algunas veces se acompaña de características que sugieren una reacción alérgica. Los fármacos son moléculas relativamente pequeñas y por lo tanto es poco probable que suscite una reacción inmunitaria.

Sin embargo en el proceso de biotransformación pueda combinarse con enzimas lo bastante grande para servir de dianas inmunitarias e inducir la formación de anticuerpos (citotoxicidad mediada por anticuerpos) o producir respuestas citológicas directas de los linfocitos T, en algunos casos la reacción es el efecto directo de un metabolito que producen ciertas personas por una predisposición genética.<sup>20</sup>

### **13. Efectos adversos cutáneos e intolerancia a los AINE**

Los exantemas representan las reacciones adversas más típicas de los AINE, en especial el ácido mefenámico (frecuencia de un 10 % al 15 %) y sulindaco (frecuencia del 5 % al 10 %) el espectro de manifestaciones comprende desde erupciones leves, urticaria y reacciones de fotosensibilidad, hasta trastornos más graves y potencialmente mortales, como el síndrome de Steven-Johnson (esquema 10) que es por fortuna muy infrecuente.<sup>6</sup>

Los antiinflamatorios no esteroideos son la segunda causa de reacciones a medicamentos después de los beta-lactámicos. La prevalencia de las reacciones a antiinflamatorios no esteroideos en la población general es de 0,1% a 0,3% y la prevalencia de anafilaxia inducida por ellos es de 0,01%.

La intolerancia al ácido acetilsalicílico o a los antiinflamatorios no esteroideos se presenta con síntomas como urticaria aguda, angioedema, crisis asmática, enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico y anafilaxia.

En pacientes con asma grave y poliposis nasal, la incidencia de intolerancia a ASA o AINE puede llegar a 78%, mientras que las urticarias inducidas por AINE se deben a un fenómeno de intolerancia en 75% de los casos. En estos casos se habla de hipersensibilidad cruzada. Por otro lado, cuando un paciente ha presentado una o más reacciones a un AINE en particular o a uno del mismo grupo químico, se habla de hipersensibilidad simple. Estas reacciones se han atribuido a una verdadera reacción alérgica.<sup>21</sup>

Los AINE pueden clasificarse de acuerdo con su estructura química o según el grado de selectividad de inhibición de las isoenzimas cicloxigenasas (COX); esta última clasificación es útil a la hora de definir si el paciente con

reacción adversa tras el consumo de AINE, presenta hipersensibilidad simple (alergia) o hipersensibilidad cruzada (intolerancia).<sup>21</sup> Los cuadros de alergia a antiinflamatorios se pueden clasificar en dos grandes grupos.

### **13.1. Grupo no inmunológico**

El grupo más frecuente corresponde a los pacientes no inmunológicos, denominados también “intolerantes a los antiinflamatorios”. En este grupo predomina un mecanismo principalmente enzimático secundario al aumento relativo de leucotrienos, y que clínicamente tiene dos grandes grupos de formas de presentación. Un primer grupo conocido como “cutáneo” cursa con reacciones tanto cutáneas como sistémicas, caracterizadas por urticaria, angioedema y anafilaxia. El segundo grupo conocido como “respiratorio” comprende a los pacientes asmáticos, con sinusitis y poliposisnasosinusal.<sup>22</sup>

#### **13.1.2. Grupo Inmunológico**

Menos frecuente que el grupo anterior, corresponde a aquellos pacientes que tienen una reacción inmunológicamente mediada, algunos por células como las toxicodermias, y los otros probablemente por inmunoglobulina E (IgE). La demostración de este mecanismo es difícil y los pacientes presentan síntomas como urticaria, angioedema y anafilaxia. Dentro de las toxicodermias hay algunas más frecuentes que otras: las dermatitis de contacto en pacientes que utilizan cremas que contienen antiinflamatorios, el eritema fijo por drogas, muy frecuente sobre todo en la consulta dermatológica, además exantemas maculopapulares morbiliformes y eritema multiforme menor. Tanto el síndrome Steven-Johnson, que a diferencia del eritema multiforme menor presenta compromiso de mucosas, la necrólisis epidérmica tóxica en que hay desprendimiento de la piel o la pustulosis

exantemática aguda, son manifestaciones severas que afortunadamente se presentan en menos de un paciente por millón de pacientes que ingieren antiinflamatorios por menos de seis días. Son cuadros cuya frecuencia es mucho menor. Las manifestaciones de tipo inmediato son mucho más frecuentes y dentro de éstas se encuentran las urticarias, que corresponden a una inflamación de la epidermis, y el angioedema que corresponde una inflamación de la dermis, más profunda. Esta última se manifiesta principalmente en aquellos tejidos distensibles como párpados y labios, también pudiendo presentarse en la laringe, adquiriendo una connotación de mayor gravedad. Es preciso indagar dirigidamente a los pacientes respecto si presentan disfonía y disfagia, o lo que muchos describen como “sensación de que se les apretara la garganta”.<sup>22</sup>

### **13.2. Fisiopatología**

Los antiinflamatorios producen una inhibición de la ciclooxigenasa 1 y 2 (COX-1 y COX-2), dependiendo de su selectividad. En el grupo de pacientes que presenta problemas respiratorios, genéticamente existe una sobreexpresión de la enzima *LTC4 sintetasa* que resulta ser la precursora del leucotrieno C4 (LTC4), siendo los eosinófilos la fuente más importante de esta enzima.<sup>22</sup>

La acción de los antiinflamatorios produce una disminución de las prostaglandinas, lo que se traduce clínicamente en una disminución del dolor, la fiebre y la inflamación. Por otro lado ocurre también una disminución indirecta de las lipoxinas, inhibidores fisiológicos de otras enzimas, provocando un incremento de los niveles de leucotrienos, especialmente en aquellos pacientes que presentan la predisposición genética antes descrita. La hipótesis que explicaría el que la mayoría de las veces estos problemas ocurren durante la vida adulta y no en la niñez temprana, tendría que ver con

que existiera, en algún momento de la vida, una infección viral que reclutaría un tipo de linfocitos T (LT), importantes secretores de interleucina 5 (IL-5), siendo ésta un potente promotor de la producción de eosinófilos. Así, frente a un paciente que genéticamente está predispuesto, la acción de los antiinflamatorios va a producir un desbalance importante hacia la producción de leucotrienos, que son sustancias proinflamatorias que producen edema por vasodilatación y, a nivel respiratorio, broncoconstricción.

### 13.3. Diagnóstico

El diagnóstico en los pacientes con alergia selectiva a uno o varios antiinflamatorios de un mismo grupo, debe considerar a lo menos los siguientes antecedentes:

#### Historia:

Síntomas respiratorios inducidos por AAS u otros antiinflamatorios.

Rinosinusitis y poliposis nasosinusal.

Asma severa.

Urticaria, angioedema.

### 13.4. Laboratorio:

Leucotrienos aumentados en orina.

CAST (*cellular allergen stimulation test*) AAS.<sup>22</sup>



Esquema 10 síndrome Steven-Johnson.<sup>32</sup>

## 14. Efectos adversos sobre el sistema nervioso central

Principales efectos de los AINE a nivel neurológico.

Numerosos efectos secundarios se han atribuido a los antiinflamatorios no esteroides (AINE), si bien la mayoría de las referencias son descripciones de casos específicos individuales y series cortas. Las manifestaciones psiquiátricas secundarias se han centrado más en algunos fármacos (aspirina, indometacina, piroxicam, naproxeno, ibuprofeno) y también en algún grupo de población como los ancianos, donde podría enmascarse el cuadro clínico dada la potencial coexistencia del notable consumo de estos fármacos y un cierto declinar cognitivo. Las manifestaciones neurológicas suelen ser más comunes que las psiquiátricas, habiéndose referido entre otras la cefalea, ataxia, parestesias, nistagmo, vértigo y el mareo. No obstante, la miscelánea de síntomas psiquiátricos posibles es variada, pudiendo mostrar con la aspirina síntomas habitualmente dependientes de la dosis, incluyendo episodios de agitación, irritabilidad, confusión, alteraciones de la conciencia, hiperactividad o letargia, lenguaje confuso, alucinaciones, trastornos cognitivos, depresión y síntomas comiciales o coma en episodios muy graves. Signos de una posible toxicidad por AINE serían los trastornos cognitivos con pérdida de memoria, dificultad de concentración, irritabilidad, desorientación, depresión, ansiedad, alucinaciones, delirio e incluso ideación paranoide.<sup>23</sup>

Psicosis: más prevalente en ancianos y asociada sobre todo al uso de indometacina, aunque también se ha descrito algún caso asociado al uso de sulindac. Suele comenzar poco después del inicio del tratamiento y desaparece rápidamente tras la finalización del mismo.

Disfunción cognitiva y síntomas asociados: clínicamente se manifiesta como pérdida de la memoria reciente, incapacidad para concentrarse, depresión. Aparece sobre todo en ancianos y desaparece a las pocas semanas de la suspensión del tratamiento.

– Meningitis aséptica: se describió por primera vez en 1978 Es más frecuente en mujeres con LES (Lupus eritematosos sistémico) que reciben tratamiento con ibuprofeno.

Existen aproximadamente 22 casos descritos siendo más frecuentes en mujeres con LES que reciben tratamiento con ibuprofeno, no obstante, también se han descrito en pacientes sin patología crónica asociada.

El inicio de la sintomatología suele ser a las pocas horas de iniciar el tratamiento, los síntomas principales son fiebre, cefalea y dolor abdominal. La resolución suele ser también rápida, en horas, tras la suspensión del tratamiento.<sup>24</sup>

## **15. AINE y la mujer embarazada**

Generalmente los AINE están contraindicados durante el embarazo, algunos AINE están clasificados como categoría durante el primer trimestre del embarazo. De todos modos el uso de los AINE debe considerarse contraindicados en la práctica odontológica para todas las mujeres embarazadas al menos que sea necesario recetarlos después de una interconsulta con su obstetra, si bien por lo general el paracetamol (acetaminofen) es aceptable.<sup>25</sup>

El Paracetamol, según la bibliografía, es el único fármaco que podemos usar de forma segura durante el embarazo. Está clasificado como B por la FDA aunque atraviesa la barrera placentaria. Su uso habitual en mujeres embarazadas a dosis terapéuticas parece ser inocuo para el feto.

Sin embargo, su administración continuada puede dar lugar a anemia materna y nefropatía fetal letal. Esto hace que la recomendación en su uso sea sólo si es claramente necesario. Su uso durante la lactancia es seguro.

El Metamizol es una pirazolona, se retiró del mercado en EEUU por su alta incidencia de agranulocitosis, por lo que no está clasificado por la FDA y su uso está contraindicado en mujeres embarazadas y lactantes.

El Ácido acetilsalicílico, está clasificado como C y D por la FDA. No se debe usar durante el embarazo, especialmente durante el tercer trimestre. La aspirina puede producir efectos adversos en la madre: anemia, hemorragia ante o postparto, gestación prolongada y aumento de la duración del parto. Los salicilatos atraviesan fácilmente la barrera placentaria y pueden producir constricción del conducto arterioso así como otros efectos indeseables sobre el feto. La ingestión de aspirina durante el último trimestre se ha asociado a bajo peso al nacer, aumento de la incidencia de hemorragia intracraneana en prematuros y muerte fetal y neonatal.<sup>26</sup>

Así mismo, los salicilatos son posibles teratógenos. Durante la lactancia puede usarse pero con precaución, ya que pasan a la leche materna en un 1%, para algunos autores sí están contraindicados mientras que la Sociedad Americana de Pediatría, por ejemplo, permite su uso.

El uso de Ibuprofeno es controvertido. Se clasifica como B y D por la FDA, y deberemos tener en cuenta que todos los AINES no esteroideos pueden producir el cierre prematuro del conducto arterioso fetal, hemorragias y retraso en el parto sobre todo en su administración durante el tercer trimestre. Su uso sólo está permitido si es estrictamente necesario. En cambio, está permitido su uso durante la lactancia.

El Diclofenaco está considerado B y D por la FDA. No se puede administrar durante el embarazo, ya que se han descrito hemorragias, retraso del parto y cierre prematuro del conducto arterioso. Durante la lactancia su uso está permitido ya que pasa una cantidad mínima a la leche materna.

El Tramadol está clasificado como C por la FDA y no se debe administrar en mujeres embarazadas, evitando sobretodo el primer trimestre. Tampoco debe ser administrado en lactantes.<sup>26</sup>

## **16. Interacciones medicamentosas de los AINE.**

Se define a las interacciones medicamentosas como la modificación de la respuesta a un fármaco por otro cuando se los administra simultáneamente o en rápida sucesión. La modificación es principalmente cuantitativa; es decir la respuesta tiene una intensidad mayor o menor, pero a veces es cualitativa: se produce una respuesta anormal o de tipo diferente

La posibilidad de que se dé una interacción medicamentosa surge siempre que un paciente recibe de manera concurrente más de un fármaco, y las probabilidades de aumentar con la cantidad de fármacos administrados.

En la mayoría de los casos la gravedad de las interacciones medicamentosas es muy impredecible, como el odontólogo prescribe y administra ciertos fármacos debe conocer cuales no deben de ser indicados de manera concurrente, la mayoría de los pacientes de la tercera edad tienen mayor probabilidad de estar medicados con uno o más fármacos debido a sus enfermedades crónicas.<sup>10</sup>

Las interacciones pueden ser clasificadas como físico químicas, farmacocinéticas e interacción farmacodinámica. Se considera interacción físico química o interacción farmacéutica cuando dos o más medicamentos interactúan entre sí, por mecanismos puramente físicos químicos.

La interacción farmacodinámica ocurre cuando existe adición del efecto o antagonismo de los fármacos. La interacción farmacocinética ocurre cuando uno de los fármacos es capaz de modificar la absorción, distribución, biotransformación y eliminación de otro fármaco

Para que ocurran las interacciones medicamentosas se consideran factores de riesgo relacionados al paciente, al medicamento y a la prescripción médica. En lo que se refiere a los factores relacionados al paciente, algunas poblaciones son más vulnerables a las Interacciones medicamentosas tales como ancianos, pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos, en unidades de terapia intensiva e inmune deprimidos. Como principales factores de riesgo relacionados al medicamento se destacan la potencia como inductor e inhibidor enzimático y el margen terapéutico del fármaco, o sea, la relación entre la dosis máxima tolerada, y la dosis terapéutica, equivalente al índice terapéutico. Los factores de riesgos asociados a la Prescripción médica se refieren al número elevado de medicamentos prescritos.

La incidencia de interacciones

Medicamentosas aumenta exponencialmente con el número de fármacos prescritos. Se estima que la frecuencia de interacciones medicamentosas varía entre 3 y 5% en los pacientes que usan un número menor de medicamentos, y aumenta de 10 a 20% en aquellos pacientes que usan de 10 a 20 fármacos.<sup>27</sup> Las interacciones de los AINE se ven en la tabla 2

Fármaco/compuesto	Interacción	Observaciones
Alcohol	Aumenta el riesgo de hemorragia gástrica	Evitar la ingestión de grandes cantidades de alcohol
AINE	Puede aumentar la incidencia de efectos GI, aumenta el riesgo de hemorragia en otros lugares fuera del aparato GI por la inhibición aditiva de la agregación plaquetaria, la aspirina puede disminuir la disponibilidad de otros AINE	Evitar asociación
Antiácidos alumínicos	Aumenta el efecto del ácido mefenámico	Evitar asociación
Anticoagulantes orales	Aumenta el riesgo de hemorragia GI sobre todo los AINE de semivida corta (salicilatos, indometacina) por desplazamientos de los anticoagulantes a los sitios de unión de las proteínas.	Controlar la TP, cuando se suspendo o se inicie tratamientos con AINE, vigilar pruebas de coagulación y ajustar la dosis del anticoagulante Diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno, y nabebutona alteran menos el TP.

Bloqueantes adrenérgicos $\beta$	Disminuye el efecto con indometacina y piroxicam	Dudoso con naproxeno, usar sulindaco(no administrar con labetalol)
Antagonistas del calcio	Disminuye el efecto del verapamilo con diclofenaco	No se produce con el naproxeno. Precaución con el uso.
Colestiramida	Posible disminución del efecto del naproxeno.	Administra con intervalo de 1 h
Compuestos de oro	Aumenta el riesgo de efectos adversos renales.	Vigilar
Corticosteroides, glucocorticoides	Aumenta el riesgo de ulceraciones y hemorragias GI, sin embargo en enfermedades reumáticas, los AINE permiten disminuir la dosis de glucocorticoides, retención hídrica con indometacina	Vigilar
Diuréticos	Disminución del efecto hipotensor y diurético	Evitar asociación, si es posible control de la presión arterial y la diuresis
Fármacos que	Puede aumentar el	Vigilar

<p>producen hipoprotrombinemia e inhiben la agregación plaquetaria(cefamandol, cefoperazona, latamoxef, plicamina)</p>	<p>riesgo de hemorragia</p>	
<p>Fenobarbital</p>	<p>Disminuye semivida de eliminación del AINE, por la inducción de enzimas microsomales hepáticas</p>	<p>Evitar siempre que sea posible</p>
<p>Haloperidol</p>	<p>Somnolencia intensa con indometacina</p>	<p>Evitar asociación</p>
<p>Hipoglucemiantes orales o insulina</p>	<p>Aumento del efecto hipoglucémico. Las prostaglandinas están directamente involucradas en los mecanismos de regulación del metabolismo de la glucosa, también por desplazamiento de los hipoglucemiantes orales de las proteínas séricas</p>	<p>Puede ser necesario ajustar la dosificación del hipoglucemiante. Es posible que la glicipa y la glibenclamida, debido a sus características de unión no iónica, no resulten tan afectadas como los demás hipoglucemiantes orales. Precaución con el uso simultáneo</p>

Inhibidores de la agregación plaquetaria(dipiradamol, azlocilina, carbenizilina parenteral, dextrato, mezlocilina, piperacilina, sulfinpirazona, ticarcilina, valproato)	Puede aumentar el riesgo de hemorragia	Vigilar
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina	Disminución de los efectos hipotensor y diurético	Evitar, si es posible, el simultáneo, usar dosis bajas de aspirina menor a 100 mg/día
Litio	Aumento de la toxicidad de litio	Control de litemia, no sucede con sulindaco
Metotrexato	Disminución de la excreción de metotrexato y aumento de su concentración plasmática hasta niveles potencialmente tóxico (piroxicam por su larga vida media)	Suspender el tratamiento con AINE durante 12-24 horas (en general) hasta diez días antes y al menos 12 horas después de la administración de una dosis elevada de metotrexato, ajustar dosificación de metotrexato.
Paracetamol	Puede aumentar el riesgo de efectos renales adversos	Vigilar

Penicilina	Posible toxicidad de penicilina con indometacina	Control de concentración de penicilina
Potasio	Hiperpotasemia con indometacina	Evitar el uso simultáneo, controlar la potasemia
Prazosina	Disminución del efecto hipotensor con indometacina	si es necesario, aumentar dosis de prazocina
Probenecida	Puede disminuir la excreción y aumentar sérica de los AINE	Vigilar reacciones adversas
Productos de fisioterapia	Aspirina con hierbas con actividad antiplaquetaria (ginkgo, ajo, jengibre, ginseng) o con las que contienen cumarinas (camomilla, trébol) o tamarindo: aumento del riesgo de sangrado	
Quinolonas	Aumento del riesgo de convulsiones	Evitar el uso simultáneo.
Zidovudina	Posible aumento del riesgo de hemorragia en hemofílicos	Control del estado clínico

Tabla 2 interacciones de los AINE.<sup>4</sup>

## **17. Intoxicación por AINE**

### **17.1. Intoxicación por Aspirina**

Una dosis aguda de 200-300 mg/kg de aspirina es tóxica; la ingestión de 500 mg/kg es potencialmente mortal, las manifestaciones iniciales de la toxicidad aguda por salicilato son acúfenos y otras alteraciones auditivas, hiperventilación, vómito e hipertermia. se muestra en el esquema 11

A menudo la alcalosis respiratoria es seguida de acidosis metabólica y puede asociarse con alteraciones del nivel de la conciencia sobre todo en niños.

#### **17.1.1 Intoxicación aguda**

Las ingestiones masivas retrasan el vaciamiento gástrico lo que provoca que las concentraciones plasmáticas se mantengan elevadas durante horas después de la ingestión. Además en caso de intoxicación aguda las vías metabólicas se saturan y la excreción urinaria del ácido salicílico (que es sensible a los cambios de PH urinario) determina la semivida del salicilato que puede aproximarse a 15-30 h.<sup>4</sup> La dosis letal en adultos oscila entre 10 y 30 g y, en niños, se estima en 4 g.<sup>28</sup>

Los síntomas son:

1. Alteraciones metabólicas: alcalosis respiratoria inicial, seguida de una acidosis metabólica (en algunos casos la acidosis ocurre dentro de las primeras horas, siendo la alcalosis muy breve o inexistente), deshidratación, hipertermia, alteraciones del equilibrio electrolítico hiperpirexia, alteraciones de la glucemia; pudiéndose seguir de oliguria, que agravaría el cuadro.

2. Síntomas gastrointestinales: náuseas, vómitos con dolor epigástrico y hematemesis. En casos graves, se presenta perforación gástrica.

3. Alteraciones del SNC: cuadros leves, consistentes en cefaleas, tinnitus y ebriedad, con estados confusión de mayor o menor intensidad. Cuadros de mayor gravedad se expresan mediante irritabilidad, desorientación, pudiendo llegar a alucinaciones, convulsiones y coma.

4. Trastornos hematológicos: plaquetopenia, menor adhesividad de las plaquetas, disminución del factor VII de la coagulación y de la protrombina, acompañada por un aumento de fragilidad capilar. Hemorragias subconjuntivales y petequias palpebrales que pueden llegar a extenderse a cara y cuello, se observan en mujeres jóvenes, lo cual no es indicativo de discrasias sanguíneas.

5. Alteraciones renales: insuficiencia renal aguda (IRA).

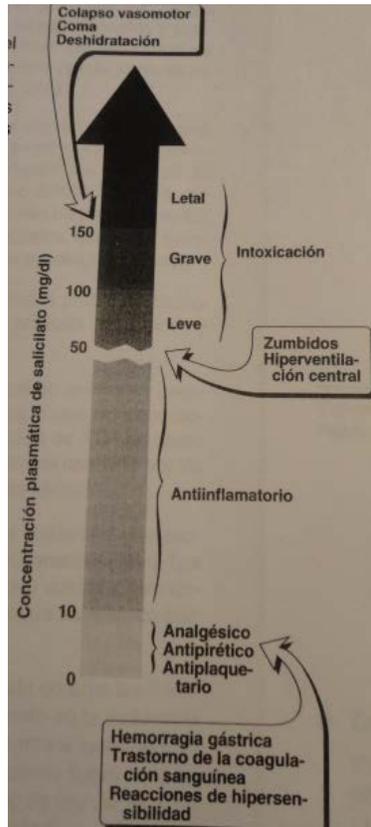
6. Alteraciones pulmonares: edema pulmonar agudo.

7. Alteraciones hepáticas: daño hepático de poca gravedad clínica, en general, reversible. En el niño, las manifestaciones se complican con hipoglucemias, hipertermia central con diaforesis y congestión facial. Trastornos respiratorios (polipnea, taquipnea) que pueden llegar hasta un agotamiento respiratorio con depresión bulbar. Como los salicilatos actúan sobre la hemostasia primaria producen trombopatía funcional, pudiendo producir erosiones digestivas y epistaxis; a su vez inhiben los factores del complejo protrombótico.<sup>28</sup>

Tratamiento:

Considerar lavado gástrico si el paciente se presenta en la primera hora de la ingestión.

Administrar carbón activado.<sup>28</sup>



Esquema 11 dosis tóxica de salicilatos.<sup>18</sup>

## 17.2. Intoxicación por paracetamol.

Es componente común en muchas de las preparaciones analgésicas, debido a esto se deben examinar cuidadosamente los ingredientes de los fármacos fuera de indicación ingeridos en sobre dosis. La toxicidad hepática. La toxicidad hepática se debe a la depleción de la glutación hepática y al posterior acúmulo de un metabolito intermedio tóxico N-acetil-p-benzoquinoneimina, la intoxicación se da después de la ingestión aguda de más de 140 mg/kg o de al menos 7.5 gr

Los síntomas durante las primeras 24 horas son:  
Anorexia, vómito, sudoración.

Las enzimas hepáticas comienzan a aumentar 24 a 36 horas después de la ingesta y el pico se alcanza entre 72 y 96 horas después de la misma. La recuperación comienza tras aproximadamente 4 días a menos que se produzca insuficiencia hepática.<sup>29</sup>

Tratamiento:

- El tratamiento incluye medidas de soporte y descontaminación digestiva.
- No está indicado el lavado gástrico
- Administrar carbón activado lo más rápido posible después de la ingestión, el carbón parece proporcionar un efecto hepatoprotector adicional.
- Cuando la anamnesis sugiere que se ha ingerido una dosis tóxica no espera a conocer las concentraciones sanguíneas y administrar la primera dosis de Acetilcisteína, un antídoto específico que actúa como sustrato del glutatión, este antídoto es más efectivo para prevenir la hepatotoxicidad cuando se administra en las primeras 8 horas

después de la ingesta y se recomienda hasta las primeras 24 después de la ingesta.

- La dosis inicial es de 140 mg/kg diluido en solución al 5% en una bebida blanda, zumo o agua, administrada v.o o mediante un tubo gástrico; puede administrarse junto con el carbón activado sin se altere su eficacia.
- La administración adicional (70 mg/k cada 4 horas hasta un total de 17 dosis) viene determinada por la concentración plasmática inicial del paracetamol, si se detecta una concentración tóxica se administran las 17 dosis completas.<sup>29</sup>

### **17.3 Intoxicación por ibuprofeno**

Es uno de los AINE más utilizados a pesar de que se han descrito casos de coma, convulsiones, hipotensión, hipotermia, hemorragia digestiva gástrica alta, insuficiencia renal aguda, y acidosis metabólica, la amplia mayoría de las sobre dosis sintomática requiere de 100 mg/kg y los síntomas se manifiestan en las primeras 4 horas tras la ingestión, solo alrededor del 50% de los adultos y el 7 % de los niños presentan síntomas. Otros efectos menos frecuentes son acidosis metabólica, fasciculaciones musculares, midriasis, escalofríos, diaforesis, hiperventilación, elevación de la presión arterial, bradicardia, disnea, acúfenos y exantema cutáneo.<sup>4</sup> las dosis tóxicas se ven en la tabla 3.

Fármaco	Dosis tóxica	Dosis letal
Ácido acetilsalicílico	200-300 mg/kg	500 mg/kg
Paracetamol	140 mg/kg o 7.5 gr	
Ibuprofeno	100 mg/kg	

Tabla 3 dosis tóxicas de los AINE.<sup>30</sup>

## Conclusiones

Ya que se mostraron los efectos adversos se debe de tener conciencia en la administración de los AINE sobre todo en pacientes que tienen tratamiento con otros fármacos dado que las reacciones medicamentosas pueden ser moderadas hasta letales, e incluso puede provocar la muerte de un paciente.

En la consulta dental se debe tener cuidado de los medicamentos que el paciente se automedicó para no predisponer una dosis tóxica que ponga en riesgo su salud e instruir al paciente en que la automedicación no es la mejor opción para remediar sus malestares. Y que debe acudir con un profesional de la salud para que le prescriba los fármacos adecuados para recuperar su salud.

Por ejemplo en los pacientes que reciben tratamiento con hipoglucemiantes en combinación con algunos AINE potencian el efecto hipoglucémante. Esto es un problema considerable para el Cirujano Dentista ya que el paciente puede presentar una hipoglucemia en la consulta dental.

Otro ejemplo es en los fármacos administrados para la hipertensión que en combinación con algunos AINE provoca la disminución del efecto antihipertensivo de estos medicamentos.

El papel del Cirujano dentista es cuidar que las dosis que prescriba no sean tóxicas y que los AINE recetados sean lo más adecuados para el paciente a tratar ya que todos los pacientes son diferentes.

Los problemas de interacciones medicamentosas siguen siendo los más frecuentes en los pacientes que reciben AINE y otra prescripción.

---

## Referencias bibliográficas

- <sup>1</sup>Mendoza P, *Farmacología Médica*, 1ª .ed.México.editorial medica panamericana: UNAM Facultad de Medicina 2008. Pp. 290-300
- <sup>2</sup>Santoyo R. *Gastropatía Por AINE*. Revista Médica Del Hospital General de México, s.s. vol. 64, 1 jul.- sep. 2001 pp. S28-S34
- <sup>3</sup>Espinosa Meléndez María Teresa, *Farmacología y Terapéutica En Odontología: Fundamentos y guía práctica*, editorial panamericana, Mexico,2012
- <sup>4</sup>Velásquez, *Farmacología Básica y Clínica*, 18° edición, editorial medica panamericana, pág. 513-535
- <sup>5</sup>OMS. *Lista Modelo De Medicamentos Esenciales De La OMS*.15ª lista, marzo 2007.  
<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index/htm>  
30 SEP 2012
- <sup>6</sup>Rang y Dale, *farmacología*. editorial El Sevier, 6°, 2008 , España, pág. 226-237
- <sup>7</sup>Eduardo días de Andrade, *terapéutica medicamentosa en odontología*, artes medicas latinoamericanas, 2006 Sau paulo
- <sup>8</sup>Barrientos. ChaconC.Luces G.*EMPLEO DE ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE) COMO COADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL*,Rev acta dodntologica venezolana, volumen 47 no 1, 2009.  
  
[http://www.actaodontologica.com/ediciones/2009/1/antiinflamatorios\\_no\\_esteroideos\\_aines\\_coadyuvante\\_tratamiento\\_enfermedad\\_periodontal.asp](http://www.actaodontologica.com/ediciones/2009/1/antiinflamatorios_no_esteroideos_aines_coadyuvante_tratamiento_enfermedad_periodontal.asp)
- <sup>9</sup>Beltran G. Katzun, *farmacología básica y clínica*,11ª edición, editorial Mc Grawn Hill
- <sup>10</sup>K.D. Tripathi,MD, *Farmacología en odontología: Fundamentos*, 1ª edición, editorial medica panamericana, buenos aires, 2008, Pp 335-351.
- <sup>11</sup>Rodríguez lozano C.*Factores de riesgo de la gastropatía por AINE*, Publicado en Rev Esp Reumatol. 2000;27:9-14. - vol.27 núm 1.  
  
<http://www.elsevier.es/es/revistas/revista-esp%C3%B1ola-reumatologia-29/factores-riesgo-gastropatia-aine-8549-tema-monografico-gastropatia-antiinflamatorios-no-esteroides-2000>
- <sup>12</sup>Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. *Biologicalbasis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities*. J Clin Invest. 2006; 116(1):4-15.
- <sup>13</sup>Mitchell JA, Lucas R, Vojnovic I, et al. *Stronger inhibition by nonsteroid anti-inflammatory drugs of cyclooxygenase-1 in endothelial cells than platelets offers an explanation for increased risk of thrombotic events*. FASEB J. 2006;20(14):2468-75.4
- <sup>14</sup>Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, et al. *Use of nonsteroidalantiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement fromthe American Heart Association*. Circulation.2007;115(12):1634-42.5

- 
- <sup>15</sup> Rudic RD, Brinster D, Cheng Y, et al. *CO X-2-derived prostacyclin modulates vascular remodeling*. Circ Res. 2005;96(12):1240-7.6
- <sup>16</sup> Cheng HF, Harris RC. *Cyclooxygenases, the kidney, and hypertension*. Hypertension. 2004;43(3):525-30
- <sup>17</sup> Hao CM, Breyer MD. *Hypertension and cyclooxygenase-2 inhibitors: target: the renal medulla*. Hypertension. 2004;44(4):396-7.
- <sup>18</sup> Mary J. Mycek M. Harvey R, *Farmacologia*. 2a edición, editorial McGraw Hill interamericana, 2004. Pp 475-488
- <sup>19</sup> ten Berg MJ, Huisman A, Van den Bemt PM y colaboradores: *Drug-Induced Thrombocytopenia: A Population Study* CITA: Drug Safety 29(8):713-721, 2006  
<http://www.bago.com/bagoarg/biblio/farmaweb230.htm>
- <sup>20</sup> Mattson C. *Fundamentos De Fisiopatología: Alteraciones De la Salud y Conceptos Basicos*. 3ª ed. Editorial WoltersKluwerlippincott. 2011 Pp 742-743
- <sup>21</sup> Ricardo Cardona, Ruth Helena Ramírez, Zulma Reina, Mauricio Fernando Escobar, Edison Morales *Alergia e intolerancia a antiinflamatorios no esteroides: desensibilización exitosa en tres casos y revisión de la literatura Facultad de Medicina*, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Institución donde se llevó a cabo el trabajo: Clínica León XIII, IPS Universitaria, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia; Clínica Las Vegas, Medellín, Colombia. Biomédica 2009;29:181-90  
<http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v29n2/v29n2a03.pdf>
- <sup>22</sup> Toche P. *Allergy to NSAIDs*. Medwave. 2010;10(9):e4774 doi: 10.5867/medwave.2010.09.4774  
Número de artículo: 4774 Fecha de publicación: 1/10/2010
- <sup>23</sup> J. Ferrándiz Santos y A. Mataix Sanjuán. *Fármacos que pueden causar síntomas Psiquiátricos*. Terapéutica en APS. Atención Primaria. INSALUD. Madrid. 2011  
<http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/45/45v07n10a01107pdf001.pdf>
- <sup>24</sup> C. Pérez Melón, A. Otero, J. Esteban y E. Armada. *Toxicidad renal, hepática y neurológica por AINE*. NEFROLOGÍA. Vol. XX. Número 1. 2000. Servicio de Nefrología Complejo Hospitalario de Ourense
- <sup>25</sup> Asociación dental americana. *Guía ADA/PDR De Terapéutica Dental*. 4 ed. Editorial Ripaño editorial medica. Madrid. 2009 PP. 73-77
- <sup>26</sup> Noguero, M., Perea, B., Labajo, E., Santiago, A., García, F. *Seguridad del paciente: prescripción de fármacos en odontología a mujeres embarazadas y en período de lactancia*. Cien Dent 2011;8;1:51-60.

---

<sup>27</sup> Rhanna Emanuela Fontenele Lima, Silvia Helena De Bortoli Cassiani. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS POTENCIALES EN PACIENTES DE UNA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA DE UN HOSPITAL UNIVERSITARIO**. *Rev Latino-am Enfermagem* 2009 março-abril; 17(2)  
[www.eerp.usp.br/rlae](http://www.eerp.usp.br/rlae)

<sup>28</sup> Nicole Tischendorf, José Alejandro Medina García, María Rosario Pozuelo Rodríguez Carmen Rubio Armendáriz, Arturo Hardisson de la Torre. **Intoxicación por salicilatos**. *Rev. Aula de la Farmacia*, JUL-AGO; 5 (61) Página(s): 67-75.2009.España

<sup>29</sup> H. Cooper. D. **Manual Washington De Terapéutica Medica**. 32ª edición. Edi wolters Kluwer/ Lippincott Williams.2007. pág. 558, 606, 608

<sup>30</sup> Esquema realizado por el autor

31

[http://www.google.com.mx/imgres?q=aspirina&start=26&num=10&um=1&hl=es&biw=1280&bih=909&tbn=isch&tbnid=iSPWwg\\_npjPhM:&imgrefurl=http://www.todoscontraelcancer.org/la-aspirina-reduce-el-cancer-de-colon/&docid=YwU3MGpit5GlxM&imgurl=http://www.todoscontraelcancer.org/wp-content//aspirina.jpg&w=204&h=194&ei=HKWAUUpBsie2wW\\_4oHoBA&zoom=1&iact=hc&vpx=622&vpy=357&dur=2145&hovh=155&hovw=163&tx=87&ty=53&sig=109307082494768193563&page=2&tbnh=153&tbnw=161&ndsp=37&ved=1t:429,r:15,s:20,i:49](http://www.google.com.mx/imgres?q=aspirina&start=26&num=10&um=1&hl=es&biw=1280&bih=909&tbn=isch&tbnid=iSPWwg_npjPhM:&imgrefurl=http://www.todoscontraelcancer.org/la-aspirina-reduce-el-cancer-de-colon/&docid=YwU3MGpit5GlxM&imgurl=http://www.todoscontraelcancer.org/wp-content//aspirina.jpg&w=204&h=194&ei=HKWAUUpBsie2wW_4oHoBA&zoom=1&iact=hc&vpx=622&vpy=357&dur=2145&hovh=155&hovw=163&tx=87&ty=53&sig=109307082494768193563&page=2&tbnh=153&tbnw=161&ndsp=37&ved=1t:429,r:15,s:20,i:49)

32

<http://www.google.com.mx/imgres?q=s%C3%ADndrome+steven+johnson&um=1&hl=es&sa=X&biw=1280&bih=909&tbn=isch&tbnid=hdABWm2yxk4udM:&imgrefurl=http://gitanosevangelicos.5forum.net/t4319-sindrome-steven-johnson&docid=KsB9M3NKPU8Y8M&imgurl=http://img16.imageshack.us/img16/9585/7561487565231148.jpg&w=273&h=251&ei=KqSAUIrWI4v3rAGOlOoDQAw&zoom=1&iact=hc&vpx=616&vpy=190&dur=133&hovh=200&hovw=218&tx=97&ty=120&sig=109307082494768193563&page=1&tbnh=133&tbnw=168&start=0&ndsp=29&ved=1t:429,r:8,s:0,i:87>