

57  
2ejm



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ODONTOLOGIA**

**LA COAGULACION SANGUINEA Y LA  
ASPIRINA**

*No. 70  
Salvador Chavez Chavez*

**TESINA PROFESIONAL**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
CIRUJANO DENTISTA  
P R E S E N T A :  
SALVADOR CHAVEZ CHAVEZ**



MEXICO, D. F.

1994

**FALLA DE ORIGEN**

## **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 está 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.

Agradezco especialmente al Dr. Carlos M. González Becerra

por su valiosa colaboración, asesoramiento y aportación

a la tesina.

GRACIAS A:

Dios por permitirme ver profundamente a tus ojos  
y recibir los mensajes de tu interior.

Mis Padres

Fernando y Guadalupe

A quienes debo mi existencia y de quienes  
he tratado de heredar nobleza,  
corazón y buenos sentimientos.

Mi Hermano

Fernando

A quien Amo y respeto ya que con el  
he continuado lo que aprendí de mis padres.

Araceli

Con profundo cariño y agradecimiento,  
por su confianza, esfuerzo y apoyo  
a ti que has logrado desencadenar mi  
interior...que has abierto las puertas  
de mi libertad.

Al honorable Jurado  
por participar en el  
término de mis estudios.

A la  
Universidad Nacional Autónoma de México  
especialmente a la  
Facultad de Odontología  
por darme la oportunidad de pertenecer a ella.

I N D I C E

# I N D I C E

I.	INTRODUCCION. . . . .	1
II.	ASPECTOS HISTORICOS. . . . .	.2
III.	EL MECANISMO DE LA COAGULACION. . . . .	5
IV.	PRUEBAS DE FUNCION DE LAS PLAQUETAS. . . . .	.9
V.	PRUEBA DEL TAPON PLAQUETARIO. . . . .	10
VI.	ESTUDIOS SOBRE LOS EFECTOS DE LA ASPIRINA. . . . .	.11
VII.	DURACION DEL EFECTO DE LA ASPIRINA. . . . .	16
VIII.	ABSORCION, METABOLISMO Y EXCRECION. . . . .	17
IX.	CONDUCTA PLAQUETARIA. . . . .	22
X.	EFECTO BIOQUIMICO DE LA ASPIRINA SOBRE LAS PLAQUETAS. . . . .	.25
XI.	VIAS DE ADMINISTRACION. . . . .	28
XII.	ANALGESICOS Y TRANQUILIZANTES QUE NO INTERFIEREN CON LAS FUNCIONES DE LAS PLAQUETAS. . . . .	30
XIII.	AMINOPIRINA Y DIPIRONA. . . . .	31
XIV.	ACETOFENETIDINA Y ACETAMINOFEN. . . . .	32
XV.	FENILBUTAZONA. . . . .	.34
XVI.	CONCLUSIONES. . . . .	35
XVII.	BIBLIOGRAFIA. . . . .	36

I N T R O D U C C I O N

I N T R O D U C C I O N

Han aparecido numerosas publicaciones en los últimos años que tratan el problema de la interferencia de los fármacos con el mecanismo de la coagulación.

Durante muchos años se pensó que el ácido acetil salicílico (aspirina), era un fármaco seguro, y se convirtió en uno de los centros de mayor interés. Esta sección describe brevemente el impacto de la aspirina y otros salicilatos sobre la coagulación de la sangre, los efectos clínicos y bioquímicos, los peligros y los analgésicos que pueden sustituirse con seguridad. Es necesario hacer hincapié en que han aparecido cientos de publicaciones sobre el ácido acetil salicílico (aspirina) sola, y que esta sección solo describe los fenómenos más importantes. Un motivo de gran atención es la acción de los salicilatos por la inhibición de la agregación plaquetaria.

**CAPITULO**

**II**

## ASPECTOS HISTORICOS

Los conceptos actuales sobre coagulación se comprenderán mejor si los consideramos en perspectiva histórica. Para detalles sobre la historia del estudio de la coagulación y sus alteraciones por medicamentos, pueden consultarse las revisiones de Gamgee en 1880 y de Howell en 1935.

En 1845, Buchanan observó que durante la coagulación se formaba una sustancia que luego, extraída del coágulo, causaba coagulación de líquidos serosos. La sustancia que descubrió Buchanan era la trombina. En 1859, Denis demostró que en el plasma había un material que era el precursor soluble de la fibrina del coágulo. Esta proteína recibió el nombre de fibrinógeno y globulina sérica; Schridt, siguiendo líneas similares, en 1872 llegó a la conclusión de que la formación de fibrina dependía de interacción de fibrinógeno y globulina sérica en presencia de trombina. Observó que la sustancia que provocaba la coagulación, trombina, podía extraerse después de formado el coágulo, pero no podía demostrarse en estado líquido. De esta observación dedujo que la trombina se hallaba presente en la sangre circulante en forma inactiva o de precursor, y así se desarrolló el concepto de protrombina. En 1879, Hammarsten, utilizando un método mejor para preparar el fibrinógeno, demostró que podía convertirse en fibrina en presencia de trombina sin la participación de albúmina ni globulina de suero.

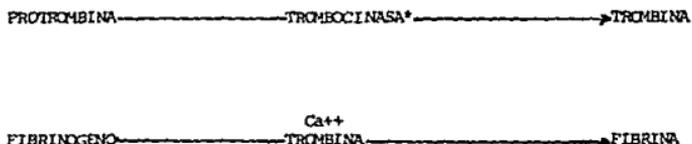
En 1826 Joseph Jackson Lister, padre de Lord Lister, descubrió que la aberración esférica de una lente podía neutralizarse por la de otra, y así aumentó considerablemente el potencial del microscopio de luz. En consecuencia, George Gulliver en 1841, y William Addison en 1842, descubrieron y describieron las plaquetas.

Osler publicó sus estudios sobre la hemorragia en 1874; llamó la atención hacia las masas granulosas de plaquetas, sus pseudópodos y su estrecha relación con la formación de fibrina.

Degeneración mucóide fue el término empleado por Osler para describir los cambios morfológicos de las plaquetas en las primeras etapas de la coagulación, que hoy conocemos como Metamorfosis viscosa.

En 1872, el hematólogo francés Hayem empezó sus estudios sobre las plaquetas, que demostrarán que la célula es una entidad y su papel en la coagulación. En 1890, Arthur y Pagés, demostrarán que el calcio es esencial para la coagulación de la sangre. Se comprobó que las sustancias que fijan o separan el calcio de la sangre impiden la coagulación.

A principios de siglo, Morawitz, pudo formular la teoría clásica de la coagulación, que se resume como sigue:



\* Actividad de tromboplastina.

Esta teoría clásica, que era simple y explicaba los hechos conocidos entonces, persistió sin modificación hasta hace poco. A medida que se descubrieron factores adicionales esenciales para la coagulación, resulto necesario ampliar el esquema, pero la teoría clásica sigue siendo la base de la mayor parte de concepciones modernas sobre coagulación.

Las contribuciones más importantes a la teoría de la coagulación se refieren al desarrollo de la sustancia que activa la protrombina. Durante casi 50 años después de exponerse la teoría clásica las investigaciones se hallan dificultadas por no percatarse de que la trombocinasa podía provenir no sólo de una fuente tisular sino también de la propia sangre. No sabemos cuál sea la verdadera naturaleza del material que convierte la protrombina en trombina; para fines prácticos, se denomina actividad de tromboplastina o protrombinasa.

Estudiando pacientes con trastornos de la hemostasia se han logrado descubrir nuevos factores necesarios para el desarrollo de una actividad de tromboplastina normal. El plan general de tales investigaciones es simple. Se utiliza el sistema de ensayos in vitro. El defecto que exista en plasma, suero o plaquetas del paciente investigado se identifica por sustancias sucesivas de la fracción correspondiente de sangre normal, hasta corregir el trastorno de coagulación. Así localizado en plasma, suero o plaquetas, se identifica ulteriormente el defecto comparando la fracción defectuosa con fracciones similares de pacientes que sufren trastornos conocidos. En esta forma cabe determinar si el defecto estudiado resulta de deficiencia de un factor conocido o de un factor todavía no descubierto.

El resultado de tales estudios ha permitido ampliar considerablemente la teoría clásica de la coagulación. (1 A).

**CAPITULO**

**III**

## EL MECANISMO DE LA COAGULACION

Quando se presenta alguna lesión vascular y la sangre entra en contacto con los tejidos, las plaquetas sanguíneas y los elementos celulares de la hemostasis, se adhieren al colágeno expuesto (adhesión). El siguiente paso se denomina reacción de liberación, en la cual son liberados el difosfato de adenosina intrínseco (ADP), el factor 3 de plaquetas y otros elementos químicos el (ADP) liberado provoca la agregación de las plaquetas, lo que se forma el tapón inicial de plaquetas que por sí mismo posee una capacidad hemostática (A). El factor 3 de plaquetas es un fosfolípido que es necesario para la interacción de los factores de la coagulación. (1).

Fisiología de la sangre. Solidificación de la sangre en una masa viscosa o coágulo. La coagulación evita la pérdida de sangre en las heridas y hemorragias, contribuyendo a mantener la hemostasis (B), aunque también se producen algunas veces coagulaciones patológicas en el interior de los vasos, ocluyendolos.

En el proceso de coagulación, que en los vertebrados es un proceso enzimático, se distinguen tres fases: 1. Formación de fibrina; 2. coagulación del gel de fibrina; 3. retracción del coágulo que expulsa el suero sanguíneo. En sangre circulante se encuentra fibrinógeno, proteína soluble y protrombina; cuando se rompen las plaquetas o se lesionan los tejidos se libera la tromboplastina, enzima que, en presencia de iones de calcio, convierte la protrombina en trombina; la trombina es una enzima que actúa sobre el fibrinógeno dando lugar a la fibrina (2).

Se ha descrito un concepto moderno de la química de la coagulación, aunque el principio de una cascada o mecanismo de caída de agua aún es válido como un esquema simplificado de la coagulación de la sangre. Los factores de la coagulación son principalmente enzimas presentes en la sangre como proenzimas inactivas.

1. SAUL Schluger. ENFERMEDAD PERIODONTAL. CECSA. Pp.505-507.

2. HOSPITAL PRACTICE. Estados de hipercoagulabilidad. Vol.1 No.10 1992. Pp.421-

críticos son la conversión de protrombina en trombina, y la conversión ulterior de fibrinógeno soluble en polímero de fibrina.(4).

## FACTORES DE COAGULACION

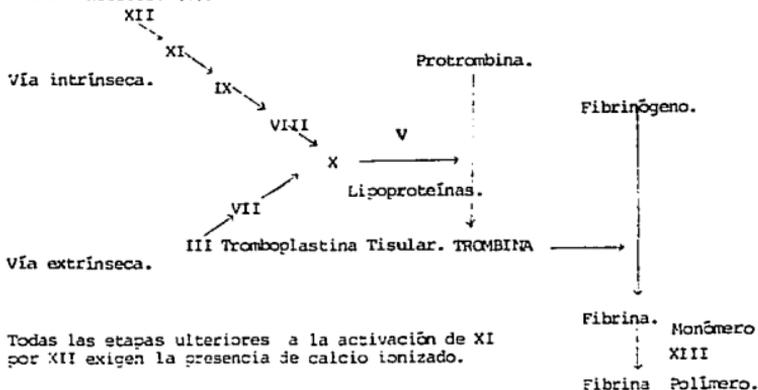
No. de Clasificación.	Término usado.
I	Fibrinógeno.
II	Trombina.
III	Tromboplastina Tisular.
IV	Calcio.
V	Globulina aceleradora, factor lábil.
VI	No identificado.
VII	Acelerador sérico de conversión de protrombina, factor estable, convertina.
VIII	Globulina antihemofílica.
IX	Componente plasmático de tromboplastina. Factor Christmas.
X	Factor Stuart.
XI	Antecedente de tromboplastina plasmático.
XII	Factor de Hageman.
XIII	Factor estabilizante de fibrina.

\*\*\* (5) \*\*\* Cuadro Superior.

La interacción de los factores de coagulación para producir el coágulo se ha comparado a una "cascada", en la cual un factor desencadenante inicia la primera etapa y después viene la conversión seriada de otros factores. La trombina puede estar formada por dos vías una intrínseca y una extrínseca. La vía intrínseca se inicia por el contacto del factor Hageman(XII) con colágena expuesta, o con alguna otra superficie que puede mojarse o tiene carga eléctrica como el vidrio. Cuando el factor XII se ha convertido de precursor inactivo a una enzima activada, se activan los factores XI y X en una reacción en cadena que acaba en la conversión de fibrinógeno en fibrina. En forma alternativa la trombina, y por lo tanto los factores restantes, pueden ser activados por la vía extrínseca.

\*\*\* Mecanismo de coagulación. Vía intrínseca y extrínseca para la formación de trombina y fibrina.\*\*\*.

Cuadro inferior. (6).



Todas las etapas posteriores a la activación de XI por XII exigen la presencia de calcio ionizado.

Cuando se inicia la coagulación por los llamados factores de contacto, se presenta una secuencia en forma de cascada de conversión de proenzima en enzima, lo que da como resultado un efecto de ampliación, que conduce, finalmente, a la formación de un coágulo visible de fibrina. En individuos sanos, la activación de los factores de la coagulación de la sangre y la formación del tapón de plaquetas se presentan simultáneamente.

de interés especial con respecto a la interferencia de la aspirina y compuestos relacionados sobre los mecanismos de la coagulación son los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, factores II, VII, IX y X, que, con la excepción del IX, pueden medirse por el tiempo de protrombina de una etapa. Estos factores disminuyen considerablemente cuando se emplea la antivitamina K para tratar o evitar los estados de trombosis. (3).

Hay tres procesos que intervienen en la hemostasia: a) Vasoconstricción, b) Formación de un tapón hemostático temporal, y c) Formación de un tapón hemostático permanente o coágulo.

La vasoconstricción no puede producirse en los capilares que carecen de musculatura bien desarrollada; tampoco es muy eficaz en venas de paredes delgadas. En todo caso, incluso en las arterias musculares la onda de vasoconstricción pronto cede, y se repetiría la hemorragia si no por el desarrollo al mismo tiempo de un tapón hemostático.

Durante el periodo de vasoconstricción pasajera se forma un acúmulo de plaquetas a nivel de la lesión para constituir el tapón hemostático temporal. Las plaquetas adheridas a la colágena liberan adenosindifosfato y provocan mayor acumulación de plaquetas con producción del tapón hemostático temporal.

La formación del tapón hemostático permanente, o coágulo sanguíneo definitivo, empieza prácticamente al mismo tiempo que la agregación temporal de plaquetas. El tapón hemostático permanente es esencialmente una masa dura de fibrina polimerizada precipitada, en la cual quedan aprisionadas plaquetas y glóbulos sanguíneos. Este coágulo es insoluble e irreversible. La serie compleja de interacciones para la formación de dicho coágulo incluye principalmente las plaquetas y factores de coagulación, los acontecimientos

En la vía extrínseca se libera un complejo microsómico de lípido-proteína denominado tromboplastina tisular Factor III por parte de los tejidos lesionados (paredes de vaso sanguíneo, pulmón, cerebro ); en presencia de un cofactor, el factor VII, activa directamente el factor X , y las etapas subsiguientes de la formación de la fibrina son las mismas que en el sistema intrínseco. Este orden de fenómenos se indica en en cuadro anterior. (6).

3. IDEM.

4.ROBBINS. Patología Estructural y Funcional. Interamericana. Pp.313-315.

5.HOSPITAL PRACTICE. Coagulación. Vol. III No.5 1993.

6.ROBBINS. Idem.

**CAPITULO**

**IV**

## PRUEBAS DE FUNCION DE LAS PLAQUETAS

La función de las plaquetas puede verificarse mediante el tiempo de sangrado. Se realiza una herida artificial con un bisturí o una lanceta, y el tiempo que pasa antes de la coagulación se denomina tiempo de sangrado (TS). Se utilizan varios métodos. En el laboratorio se utiliza el tiempo de sangrado estandarizado de Ivy, que da resultados confiables y reproducibles. Las dos cortadas paralelas que se hacen en el antebrazo con una hoja estandarizada proporcionarán un tiempo de sangrado de 4 a 8 minutos en personas normales. Algún defecto en la formación del tapón inicial de plaquetas provocará la prolongación del tiempo de sangrado, que reflejará, por lo tanto, el comportamiento fisiológico o patológico de las plaquetas.

Un excelente estudio del tiempo de sangrado como una prueba de evaluación de la función de las plaquetas de la función de las plaquetas ha sido publicado en reciente tiempo 1991 por Harker.

La confiabilidad del tiempo de sangrado se demuestra por el hecho de que se correlaciona bien con una cuenta de plaquetas entre 10 000 y 100 000 plaquetas por ul, si la función de las plaquetas por sí misma permanece normal.

Mucho menos significativos para la evaluación clínica son los estudios in vitro de las plaquetas sanguíneas. La adhesión in vivo de las plaquetas puede ser simulada por su adsorción al vidrio. La agregación puede ser desencadenada in vitro por el colágeno, el ADP y la epinefrina que conduce a una agregación secundaria causada por la liberación del ADP intrínseco. Estos procesos de agregación pueden ser estudiados mediante el espectrofotómetro, registrando una mayor intensidad de luz que pasa através de un receptáculo de plasma rico en plaquetas en el momento en que se presenta la agregación de las mismas. La utilidad de los estudios in vitro para las situaciones clínicas aún es objeto de discusión por lo que no deberá dársele prioridad sobre la prueba del TS. (7).

CAPITULO

V

## PRUEBA DEL TAPON PLAQUETARIO

El segundo acontecimiento de la hemostasia es el intento de las plaquetas de tapar el desgarró vascular. Para comprender este fenómeno es importante que primero se entienda la naturaleza de las propias plaquetas.

Las plaquetas son discos redondos u ovals minúsculos de aproximadamente 2 micras de diámetro. Son fragmentos de los megacariocitos, leucocitos extremadamente grandes que se forman en la médula ósea. Los megacariocitos se desintegran en plaquetas en tanto se encuentran aún en la médula ósea, y éstas se liberan a continuación hacia la sangre. La concentración normal de plaquetas de la sangre es de 200 000 a 400 000 por milímetro cúbico mm<sup>3</sup>. (8).

Según las pruebas de función plaquetaria de Ivy la reparación plaquetaria de las roturas vasculares se basa en varias funciones importantes de la propia plaqueta: cuando las plaquetas entran en contacto con una superficie que se puede humedecer, como las fibras de colágena de la pared vascular, se hinchan de inmediato y se vuelven adherentes de modo que se pegan a las fibras de colágena lo mismo que entre sí.

Liberan además grandes cantidades de ADP y éste, a su vez, actúa sobre las plaquetas vecinas para activarlas también, y la adhesividad de estas plaquetas adicionales las hace adherirse a las plaquetas activadas originalmente. Por tanto, se acumulan numerosas plaquetas para formar un tapón plaquetario. Si el desgarró del vaso es pequeño en sí mismo, el tapón plaquetario detendrá la pérdida de sangre por completo, pero si se trata de una gran lesión se requerirá un coágulo de sangre además del tapón plaquetario para detener la hemorragia. Una vez formado el coágulo sanguíneo, suele quedar invadido por fibroblastos que a continuación forman tejido fibroso por todas partes del mismo. Esto se inicia en plazo de pocas horas después de formarse el coágulo, y el cierre fibroso de la rotura del vaso se completa en plazo aproximado de 7 a 10 días. (9).

8. SAUL Schluger. ENFERMEDAD PERIODONTAL. CECSA. Pp.424-425.

9. GUYTON. Idem.

**CAPITULO**

**VI**

## ESTUDIOS SOBRE LOS EFECTOS DE LA ASPIRINA

La aspirina puede funcionar a dos niveles diferentes en la coagulación; primero, exhibiendo un efecto similar a la Coumadina (C), lo que da como resultado una disminución en los factores dependientes de la vitamina K y por la interferencia con las funciones normales de las plaquetas, lo que da como resultado un tiempo de sangrado prolongado.

El efecto similar a la Coumadina de la aspirina y otros salicilatos ha sido conocido durante mucho tiempo. Este efecto sólo se presenta después de un tratamiento prolongado con dosis altas de salicilatos como en el tratamiento a largo plazo de la artritis reumatoide. No se ha encontrado una disminución en los factores dependientes de la vitamina K después de la administración de una sola dosis. El aumento del tiempo de la protrombina de una sola etapa puede ser excesivo. Recientemente hemos tenido la oportunidad de investigar cuatro pacientes con artritis reumatoide crónica sujetos a tratamiento sintomático a largo plazo con salicilato de sodio. Los pacientes mostraban una tendencia evidente al sangrado presentándose grandes equimosis (D) espontáneamente o después de un trauma mínimo.

El tiempo de protrombina de una etapa era excesivamente prolongado, y la concentración de los factores II, VII, IX y X fue entre 5 y 10% de lo normal. La terminación del tratamiento a base de salicilatos permitió una normalización de estos factores. Estos casos, los salicilatos ejercen un efecto similar a la Coumadina, que puede ser contrarrestada por la administración de vitamina K.

La presentación de este fenómeno es relativamente raro cuando se le compara con el efecto de la aspirina sobre la función de las plaquetas, gran número de publicaciones han descrito el efecto de la aspirina sobre el tiempo de sangrado.

Una descripción minuciosa del tiempo de sangrado en 60 personas normales la presentaron Mielke, empleando el tiempo de sangrado de Ivy. El tiempo de sangrado promedio fue de 5 minutos con una variación de 2.30 minutos a 10 minutos. Después de una sola dosis de 1g. de aspirina, se encontró un promedio

de tiempo de sangrado de 9.30 min. (variación de 4 min a 21 min) en 30 personas 2 hrs después de la ingestión del fármaco. Blatrix presenta resultados prácticamente idénticos. Es interesante notar que el efecto de la aspirina sobre las plaquetas se realiza en un tiempo tan corto como 5 o 10 min después de su ingestión. Es necesario hacer hincapié en que los pacientes normales no reaccionan a la aspirina como una población simple, sino que muestran ya variación en el cambio del tiempo de sangrado que varía desde insignificante a aumentos considerables. Esto contrasta con la población hemofílica que muestra un aumento uniforme y grande en el tiempo de sangrado después de la ingestión de aspirina. Se encontrarán resultados similares en la enfermedad de Von Willebrand, un trastorno hemorrágico hereditario con un factor VIII reducido y un tiempo de sangrado prolongado en el caso clásico.

Aunque se acepta generalmente que la aspirina causa sólo una prolongación moderada en el tiempo de sangrado en los pacientes normales y que no se ha observado sangrado espontáneo, otros autores han publicado informes clínicos de sangrado después de la ingestión de salicilatos y han manifestado su preocupación.

Un estudio muy interesante fue publicado por Sutor, que desarrollaron un tiempo de sangrado cuantitativo y semiautomático que no sólo medía el tiempo sino también el patrón y la intensidad del sangrado de una punción cutánea.

A los 70 min después de la ingestión de la aspirina, todos los 15 voluntarios sanos en este estudio mostraron un aumento en el tiempo de sangrado y más importante, un incremento cuatro veces lo normal en la pérdida de sangre en el 75% de los casos. Este factor importante deberá conservarse en la mente cuando la influencia de la aspirina sobre el mecanismo hemostático sea evaluada bajo condiciones quirúrgicas.

Especialmente en el caso de las biopsias, que incluyen a la amigdalectomía,

es importante contar con un tiempo de sangrado normal, salvo en las biopsias de médula ósea. Todos los casos de tiempo de sangrado prolongado deberían de ser excluidos de las biopsias hasta que no se haya aclarado el motivo de esta prolongación y se haya corregido el defecto.

Recientemente hemos observado sangrado abundante después de una biopsia gástrica en un voluntario que había tomado aspirina el día anterior y no había sido sometido a una prueba de tiempo de sangrado . El tiempo de sangrado resultó ser 21 min por lo que fuerón necesarias transfusiones de sangre masivas.

En numerosas ocasiones observamos la tendencia al sangrado excesivo después de la cirugía periodontal y la ingestión de aspirina. El tiempo de sangrado era prolongado, aunque en ningún caso se requirió una transfusión sanguínea y el sangrado pudo ser controlado por presión mecánica. (10).

Existen informes que muestran que dosis altas de salicilatos pueden producir hipoprotrombinemia. Quick encontró que la ingestión de 85mg/kg. durante 6 días aumentaba el tiempo de protrombina en 8 de 10 sujetos humanos, pero no hubo efecto sobre el tiempo de sangrado, cuenta de plaquetas o consumo de protrombina. Se ha notificado que los niveles de protrombina están 10 a 60% por abajo de lo normal en la fiebre reumática aguda con niveles de salicilato de 35mg/100ml. pero el tiempo de protrombina regresó a lo normal a pesar de la terapéutica continuada con salicilatos. En otro estudio, niños con fiebre reumática que estaban bajo tratamiento con salicilatos desarrollan hipoprotrombinemia sin hemorragia.

En contraste, otros autores encuentran sólo una hipoprotrombinemia insignificante con concentraciones plasmáticas de salicilatos tan altas como 35 a 60mg. por 100ml. Más aún, los patrones electroforéticos del plasma de hombres normales que ingirieron 4g. de aspirina por día durante 7 días no mostrarán prueba de una deficiencia de protrombina.

Varios informes recientes comunican el efecto de los salicilatos en la agregación de plaquetas. Las plaquetas contribuyen a la hemostasia y la trombosis al interactuar con la colágena en el tejido conjuntivo, y segundo con la agregación irreversible en presencia de adenosin difosfato ADP liberado de las plaquetas. Informes contradictorios indican que los salicilatos inhiben ambas acciones así como la liberación del ADP mismo. La aspirina produce tal efecto, pero los salicilatos no, varias pruebas afines inhiben también las pruebas plaquetarias. Se ha demostrado que la concentración de ATP aumenta y que la de ADP descende con la administración de aspirina en dosis altas a pacientes que sufren enfermedad trombótica, y también se ha encontrado relación de estas concentraciones de nucleótido con la formación de agrupamientos de células sanguíneas. La aspirina bloquea también la agregación de plaquetas causada por la adrenalina y la liberación de serotonina. La relación posible entre la hemorragia gástrica causada por la aspirina y el tratamiento de

enfermedad tromboembólica es evidente. La aspirina, lo mismo que los corticoides impidieron un agrupamiento de plaquetas en más de 1000 pacientes con infarto pulmonar en dosis de 4 a 6g diarios.

Se ha descubierto que la aspirina puede acentuar el defecto en el síndrome de Minot-von Willebrand (hemorragia de tipo purpúrico) y se ha empleado una prueba de tolerancia a la aspirina para encontrar dicho estado patológico. Este efecto pudiera no guardar relación con la capacidad de adherencia de las plaquetas, pero sí con la vasodilatación inducida por la aspirina. en todo caso la aspirina está probablemente indicada en los casos de hemofilia.

Son comunes algunos cambios en la velocidad de sedimentación después de la administración de salicilatos.

El fibrinógeno del plasma puede reducirse en proporción con la dosis total administrada más que con el nivel plasmático de salicilatos. Las velocidades de sedimentación están inversamente relacionadas con la concentración de fibrinógeno tanto en sujetos normales como en pacientes con fiebre reumática. La alteración del contenido en fibrinógeno del plasma debida a los salicilatos se atribuye a una acción directa sobre el plasma y sobre la función hepática. Ya que se cree que los cambios en la velocidad de sedimentación están asociados con la actividad de los procesos de la fiebre reumática, no puede diferenciarse claramente el efecto de los salicilatos sobre la velocidad de sedimentación de su efecto en el proceso reumático mismo. (10 A).

**CAPITULO**

**VII**

## DURACION DEL EFECTO DE LA ASPIRINA

El efecto de la aspirina sobre las plaquetas parece ser independiente de la dosis salvo en la concentración crítica inicial de 150 a 300mg como una sola dosis. El efecto clínico de la aspirina puede descubrirse a los 4 días después de haber ingerido el fármaco. (11).

La aspirina es capaz de inhibir la agregación plaquetaria provocada por el adenosindifosfato o ADP.

La aspirina produce la acción indicada en pequeñas dosis especialmente sobre la segunda fase de la agregación y es irreversible dura casi una semana después de una sola dosis, mientras que en dosis elevadas esta acción no se produce y puede ser aun contraproducente ya que se encontrará en sangre durante 8 a 10 días.

La aspirina posee la propiedad de inhibir la agregación plaquetaria. Como consecuencia, se produce un alargamiento del tiempo de sangría mientras se encuentra dentro del torrente sanguíneo que es aproximadamente de 4 a 8 días y cuya relación con las plaquetas es conocida. La acción plaquetaria se observa muy poco o nada con los otros salicilatos.

La aspirina en dosis elevada, alargan el tiempo de protrombina en la sangre y la protrombinemia puede descender a un 20% de lo normal, pero espontáneamente vuelve a los valores fisiológicos aun continuando la medicación. Esta hipoprotrombinemia, que puede ser un factor de producción de hemorragias, así como también la acción antiplaquetaria, cede y el tiempo de protrombina se normaliza por la administración de vitamina K.

Debe señalarse que las dosis comunes de aspirina 2g diarios si bien tienen acción antiplaquetaria, no alteran sensiblemente el nivel de los factores de coagulación. (12).

11. SAUL Schluger. Ídem. (3).

12. LITTEr. Compendio de Farmacología. 1938. Pp. 618.

**CAPITULO**

**VIII**

## ABSORCION, METABOLISMO Y EXCRECION

Los salicilatos son absorbidos rápida y completamente en el estómago e intestino delgado superior. Aportando un medio más ácido en el estómago una fracción más grande del salicilato se conserva en la forma no ionizada y se promueve la absorción. Esto es cierto, pero el ácido también es más irritante que la sal y a veces se usan preparaciones amortiguadas o alcalinas, un pequeño retardo en la absorción es menos importante que minimizar la irritación gástrica y la alteración sobre la coagulación.

La aspirina es absorbida como tal e hidrolizada en acetato y salicilato por las esterases en los tejidos y la sangre. Cantidades mensurables de aspirina íntegra permanecen en el plasma 2 horas después de la administración de una dosis marcada y esto, más el hecho de que existe sólo una mala correlación entre el nivel de salicilato plasmático y la actividad analgésica, sugiere que la aspirina tiene acciones importantes en su forma original.

El salicilato ingerido o el generado por la hidrólisis de la aspirina puede ser excretado como tal, pero la mayor parte de él es convertido en conjugados hidrosolubles que son rápidamente eliminados por el riñón. La alcalinización de la orina incrementa la velocidad de excreción del salicilato libre. (13).

Esta sustancia afecta la función plaquetaria por lo tanto deberá de ser absorbida, metabolizada y excretada lo más pronto posible para evitar una disfunción hematólogica en la coagulación.

Por ello el mecanismo de secreción en las plaquetas se deprime por la acetilización de su membrana. Una sola dosis de 650mg de aspirina puede inhibir 95% de la función de esta enzima en las plaquetas circulantes y, al parecer, afecta también a los megacariocitos endesarrollo. Las plaquetas alteradas por la aspirina continúan circulando, pero son afuncionales hasta que el efecto de la aspirina sea metabolizado y excretado.

Los salicilatos se encuentran entre las drogas más rápidamente absorbidas por la mayor parte de las vías de administración. Aunque la velocidad de absorción depende en algo del pH, no obstante es rápida a todas las concentraciones de hidrogeniones dentro del orden fisiológico.

Después de la aplicación cutánea ocurre fácilmente la absorción del ácido libre, sales y ésteres de salicilatos. El salicilato de metilo, que se aplica frecuentemente a la piel por frotación, es absorbido tan rápidamente que puede rastrearse y descubrirse en la orina en menos de quince minutos. La absorción puede aumentarse disolviendo el éster en alcohol, en petrolato líquido o en lanolina anhidrida. Humanos normales a quienes se aplica localmente 0.2g. de salicilato excretan aproximadamente un cuarto de salicilato por la orina. En niños, se ha informado envenenamiento consecutivo a la aplicación de ungüentos de salicilato a un área grande de la piel.

La absorción bucal del salicilato de sodio es relativamente lenta. Estudios cuidadosos en el hombre han mostrado que cuando se coloca aspirina en la boca, la absorción es omitida si se previene a los pacientes de no deglutir su saliva. En tales experimentos se ha recuperado completamente la aspirina en la saliva y en los lavados bucales.

La absorción de la ASPIRINA y salicilatos por el estómago ha sido demostrada en hombres y perros, en ratas con el píloro ligado y en perros con bolsas gástricas inervadas. Cuando la droga está en solución, la absorción depende primariamente del pH de la solución de acuerdo con la hipótesis de que la que se absorbe es la forma no ionizada de la droga. En perros con bolsas gástricas de las áreas pilóricas o fúngica, pueden absorberse salicilatos en dos horas hasta en un 80 a 90 por ciento a pH 1, pero menos de 30% a pH 7. En experimentos comparables en humanos, perros y ratas, la absorción gástrica de aspirina es algo menor que de salicilatos, reflejando tal vez la solubilidad en agua de la aspirina.

En tanto que el promedio de tiempo de absorción de la aspirina en ayunas es menor de media hora, en sujetos que ya han ingerido alimentos puede ser de una

hora ó más. Mezclas efervescentes de la droga disminuyen el tiempo de vaciamiento del estómago, debido en parte a la débil alcalinidad de la solución y probablemente al bioxido de carbono producido.

La absorción aumentada de las preparaciones amortiguadas que lleva a alcanzar más rápidamente niveles plasmáticos más altos, no es incompatible con la teoría de que es la forma no ionizada de la droga la que penetra las membranas celulares.

Smith, investigó extensamente los efectos de los salicilatos sobre el metabolismo. Desde hace varios años se reconoce que los salicilatos no sólo estimulan directamente la respiración, si no que también aumentan el consumo de oxígeno de animales experimentales y de cortes de diversos tejidos y de mitocondrias. La incorporación de salicilatos al .5% en la dieta de ratas jóvenes disminuye la velocidad de crecimiento y aumenta en un 50% la ingestión de alimento por gramo de crecimiento. Estas drogas tienen también efectos hipoglucémicos en el hombre cuando se administran en grandes dosis, y se ha pensado que pueden ser de utilidad en la diabetes. Se advierte que las alteraciones metabólicas de esta índole podrían explicar una variedad de efectos de los salicilatos, tales como reacciones febriles a las dosis excesivas, la disminución de la incorporación de precursores al cartilago, y la posible disminución en la síntesis de polipéptidos. Las alteraciones en el glucógeno, el azúcar sanguíneo y los intermedios ácidos probablemente se deben también a un desacoplamiento y a otros efectos metabólicos. Una disminución en el aporte de ATP podría modificar también la conservación de un transporte normal a través de la membrana, dando lugar a cambios en la distribución de agua y electrolitos, así como en la distribución de sustrato orgánico.

La aspirina administrada es excretada primariamente en la orina. Del 80 al 90% de la dosis total administrada es excretada en pacientes humanos en forma de compuestos que contienen un grupo salicilo. La velocidad de excreción durante el primer día puede reducirse hasta en un 15% en la fiebre reumática así como en otras alteraciones patológicas nefritis y tuberculosis.

Se encontró que la proporción de aspirina no modificada en orina humana varía entre 10 y el 85% de las dosis administrada de los conjugados. Hasta 50% de la aspirina administrada se recobró como ácido salicílico y del 15 al 40% estaba acoplado al ácido glucurónico. Se encontró que las tasas de depuración del ácido salicílico es de 15 minutos a 2 horas.

La intolerancia a la aspirina probablemente no es una alergia verdadera. Sucede con cierta frecuencia en la etapa media de la vida y va precedida de cambios en la piel y las membranas respiratorias, manifestándose entonces como rinitis, edema y asma. Si bien las reacciones a la aspirina simulan una enfermedad inmunológica, son equivocadas las reacciones cutáneas específicas, lo mismo que las pruebas de formación de anticuerpos. El medicamento probablemente actúa en forma directa en los órganos efectores, los cuales se han hecho particularmente sensibles a la aspirina; es decir, la aspirina puede bloquear la vasoconstricción inducida por la cinina en la piel humana y la vasodilatación inducida en la misma forma en el cobayo. Más aún, las personas con intolerancia a la aspirina pueden serlo también a la primera administración de analgésicos de efecto semejante como, las pirazolonas y la indometacina, aunque no al salicilato de sodio o sustancias afines.

Pudiera ser que estas sustancias actuaran en quimiorreceptores periféricos que hayan sido activados por la enfermedad previa.

Se encuentran disponibles un gran número de preparaciones de salicilatos para uso como compuestos analgésicos, antipiréticos y antirreumáticos en combinación con otros analgésicos débiles como salicilamida, acetaminofén, y acetofenetidina; con codeína y narcóticos débiles relacionados con ella; varios amortiguadores y ácido aminobenzoico, y otros diversos compuestos como esteroides, cafeína, homatropina, ácido ascórbico, tiamina, menadiona, ácido succínico, colchicina y glucoronolactona, esta gran gama de analgésicos tienden a tener diferentes tipos de absorción bioquímica dentro del organismo, como también diferente metabolización como excreción.

La actividad enzimática retorna a medida que plaquetas nuevas entran a la circulación y se normaliza después de siete días, es decir, la vida media de las plaquetas afectadas.

El efecto de la aspirina sobre las plaquetas tiene importancia al efectuar las pruebas de laboratorio. Un paciente en estudio NO debe ingerir aspirina ni cualquiera de los numerosos productos que la contienen durante los siete días previos a la prueba, debido a que prolongará el tiempo de hemorragia. En personas con trastornos funcional de las plaquetas, hereditario o adquirido, la prolongación del tiempo de sangrado puede exagerarse y conducir a complicaciones hemorrágicas graves. Las anomalías en las pruebas de agregación plaquetaria reflejan la carencia de síntesis de tromboxano y son semejantes a las de pacientes con deficiencias de enzimas de esta vía. (14).

Si la absorción, metabolización y excreción de la aspirina no se lleva a cabo en un tiempo regular aumentará la tendencia al sangrado en una amplia gama de padecimientos hemáticos (por ejemplo, la enfermedad de Von Willebrand, tratamiento anticoagulante). La aglutinación plaquetaria es inhibida por la aspirina y las dosis masivas de aspirina pueden provocar hipoprotrombinemia.

(15).

14. MCKENZIE. Hematología Clínica. 1991. Pp. 441.

15. MEYERS. Idem. (13).

CAPITULO

IX

## CONDUCTA PLAQUETARIA

Estudios morfológicos de masas sólidas que se forman espontáneamente en lugar de las lesiones vasculares muestran que, particularmente en los vasos más pequeños, la fibrina no es sólo el componente principal. Ya en 1882 Hayem reconoció que tales emplastes hemostáticos se componían principalmente de agregados de hematoblastos (plaquetas), y predijo que una falta de ellos daría lugar a una persistencia de la hemorragia. Estas observaciones se han confirmado repetidamente, pero sólo ha sido en la década pasada cuando ha empezado a comprenderse el mecanismo subyacente en esta agregación de plaquetas.

Al principio se supuso que la fibrina formaba un cemento que mantenía juntas a las plaquetas, pero estudios más detallados, en particular la microscopia electrónica, mostraron que su agregación no dependía de la formación de fibrina, y podía incluso ocurrir en su ausencia. Se hizo evidente que las plaquetas no eran meros glóbulos pasivos de protoplasma, sino que se hallan empacados con unas sustancias activas que intervienen en el mecanismo hemostático y también, incidentalmente, en los procesos de inflamación y reparación. Dichas sustancias incluyen enzimas, tales como la fosfatasa ácida, enzimas glucolíticas, quizás el más importante en el mecanismo hemostático es la ATP asa. Las plaquetas contienen una elevada concentración de ATP y las aminas farmacológicas activas (serotonina), adrenalina, particularmente en el conejo histamina. También contienen una proteína contractil, que es probablemente responsable de la retracción del coágulo y de la consolidación de los agrupamientos de plaquetas, así como otros diversos factores relacionados con la COAGULACION.

La conducta física de las plaquetas durante su agregación está relacionada con cambios bioquímicos que han sido profundamente estudiados. Después del contacto con ciertas superficies o con sustancias activadoras, las plaquetas sufren lo que fue denominado \* metamorfosis viscosa \* por los primeros investigadores, aunque no es admitido actualmente ese nombre. Este proceso se compone esencialmente de la aparición de proyecciones como pseudópodos, un incremento de su rigidez y el agrupamiento de plaquetas adyacentes en masas con

pérdida de gránulos visibles, y finalmente, visto con el microscopio óptico, pérdida de contornos celulares que da aspecto amorfo a la masa.

Estos cambios pueden analizarse en tres fases separadas, que es posible reproducirlas experimentalmente in vitro, y que se denominan adhesión cohesión y fusión.

#### ADHESION.

Se refiere a la adherencia individual de las plaquetas a cualquier superficie sólida. La carencia de esta facultad con respecto al endotelio vascular o a las células sanguíneas en circulación es un hecho sorprendente y esencial del flujo normal de sangre, pero se adhieren inmediatamente a cualquier superficie con la que se pongan en contacto, en particular el vidrio, que forma la mayoría de los aparatos de laboratorio. Las plaquetas también se adhieren activamente a las fibras o partículas de colágeno. Unas pocas sustancias, tales como las siliconas, los plásticos, las ceras y los aceites no promueven la adherencia, ni son tan efectivas como el vidrio para activar el sistema de coagulación.

#### COHESION

La siguiente fase es la cohesión de la plaqueta, es decir, la adherencia de unas con otras para constituir sólidas masas agregadas. Estas masas pueden formarse en el lugar donde hay plaquetas ya adheridas a una superficie, de forma que tales masas queden ancladas, o pueden formarse en una suspensión de ellas para producir agrupamientos visibles o flóculos(0), en una reacción que proporciona el indicador para gran cantidad de trabajo experimental reciente. La cohesión de las plaquetas puede ser originado por muchos agentes, pero el más importante es el ADP. Esta sustancia causará en un concentración de .04ug/ml un agrupamiento in vitro en 60 segundos e incrementará considerablemente la agregación de plaquetas in vivo. Otros agentes también producirán cohesión, en particular la trombina, la serotonina, la adrenalina y la noradrenalina, pero es significativo que todas ellas causarán la liberación de ADP de las plaquetas.

Además, los inhibidores que bloquean la acción cohesiva del ADP también

impiden la acción de estos otros agentes, y parece, por consiguiente, probable que el ADP sea el factor común final de la cohesión de las plaquetas.

Es un rasgo característico el que tal ADP induce la aglutinación de ellas, ya que el proceso reversible; cuando se destruye o se eliminan los iones calcio, las plaquetas se vuelven a dispersar aparentemente intactas.

#### FUSION

En la siguiente fase de agregación se produce la fusión y cambia el cuadro. Este cambio se ve particularmente en el denominado tapón hemostático, en el lugar de una gran disrupción vascular con hemorragia. Las plaquetas pierden sus granulos, particularmente en la periferia, y aparecen como envolturas vacías engrosadas. A continuación quedan indiferenciadas sus membranas, de forma que parece tener lugar la fusión real, acompañada con frecuencia por la aparición de fibrina en la vecindad. Pueden producirse estos cambios in vitro por la acción de la trombina. Debiera reducirse, por consiguiente, que tal sustancia ejerce dos acciones sobre la plaqueta: primero, la liberación de ADP originando su cohesión, y segundo, una posible acción enzimática en algún componente de la envoltura parecido probablemente al fibrinógeno que da lugar a la fusión. el resultado final es una masa compacta irreversible adherente e irregular de plaquetas reforzada con fibrina, también producida por la acción de la trombina sobre el plasma. (16).

**CAPITULO**

**X**

## EFECTO BIOQUIMICO DE LA ASPIRINA SOBRE LAS PLAQUETAS

Se acepta generalmente que la aspirina provoca una pérdida de la agregación secundaria de las plaquetas como reacción al ADP intrínseco, epinefrina o colágeno mediante el bloque del mecanismo de la liberación del ADP intrínseco.

Mielke y sus colaboradores no pudieron evaluar el efecto de la aspirina en la adhesividad in vivo según el, según el método de Hochgrevink, mientras que Stuart y Beaumont y colaboradores descubrieron una disminución en la adhesividad de las plaquetas in vitro. Las plaquetas sometidas a la aspirina presentaron una disminución en la liberación del factor 3 de plaquetas. La aspirina puede reaccionar con la membrana de las plaquetas y ejercen una influencia sobre la permeabilidad de esta membrana.

El efecto de la aspirina sobre las plaquetas es, sin duda, complicado y los mecanismos biomoleculares que conducen a estos efectos aún son desconocidos. En pacientes que reciben aspirina se ha descubierto glucólisis defectuosa. Se piensa que el grupo acetil de la aspirina es el responsable de los cambios de la fisiología de las plaquetas, ya que pueden producirse efectos similares in vitro mediante otros agentes acetilantes como el anhídrido acético. (17).

La aspirina inhibe la liberación de ADP por las plaquetas, impidiendo así la agregación secundaria de plaquetas. En cambio, no modifica la agregación primaria de plaqueta debida a ADP. Podría influir en la frecuencia y la evolución de la cardiopatía isquémica, pero todavía no se dispone de resultados convincentes en esta esfera. Los beneficios que se logran con el empleo de aspirina en la prevención de trombosis venosas no parecen muy notorios. (18).

El ácido acetilsalicílico (aspirina) forma cristales blancos, es estable en el aire seco pero se hidroliza gradualmente en el aire húmedo a ácido salicílico y acético. Usualmente tiene un olor ligero a ácido acético, que puede hacerse más notable si las tabletas han permanecido durante largo tiempo en un lugar caliente.

Según un estudio, hubo una pérdida de más de 20% de la porción acetyl después de varias semanas; así mismo, en tabletas de aspirina que contenían acetaminofén, se encontró una clara acetylación de este último. No se ha dado a estos hallazgos ninguna importancia farmacológica. Es algo más soluble en agua que el ácido salicílico y mucho más soluble en solventes orgánicos. En solución se descompone a una velocidad que depende del pH siendo menos susceptibles a la hidrólisis a un pH aproximado de 2.5, en el cual es estable por días. En solución básica se descompone en unos momentos. Diversas sales aceleran la velocidad de hidrólisis. La aspirina es estable en alcoholes y glicoles y otros solventes orgánicos y se han preparado varios elixires que son adecuados para empleo hospitalario de tiempo corto. También se encuentran disponibles en sales de aluminio y de calcio. Las sales alcalinas son difíciles de preparar en una forma farmacéuticamente útil, pero hay tabletas amortiguadas que en agua forman rápidamente sales solubles. (19).

17.SAUL Schluger IDEM (8).

15.LEAVELL. IDEM . (1 A).

19.DRILL. Farmacología Médica. Prensa Médica Mexicana. Pp.374-375. 1984.

Los salicilatos aumentan el tiempo de hemorragia disminuyendo la adhesividad de las plaqueta; en dosis mayores, pueden causar hipoprotrombinemia. La disminución de protrombina plasmática la producen la aspirina o el salicilato sódico en grandes dosis (5g o más al día); el efecto es reversible con vitamina K. Esta acción de los salicilatos aumenta con la fiebre y el incremento del metabolismo, factores frecuentes en trastornos para los cuales se administran grandes dosis de salicilato. La hemorragia intensa de esta causa es rara, pero procede tener precaución con dosis elevadas de salicilato en pacientes con lesión hepática, hipoprotrombinemia o deficiencia de vitamina K, o se van a someter a cirugía. Si se administran salicilatos a pacientes que toman anticoagulantes, debe disminuirse la dosis de estos últimos.

Los salicilatos también impiden la agregación plaquetaria provocada por la colágena, complejos de antígeno anticuerpo, y otros factores. Cuando las plaquetas se reúnen liberan factores que aumentan la agregación. El salicilato inhibe la reacción de liberación y, por lo tanto, prolongan el tiempo de supervivencia de las plaquetas.

En un ensayo clínico se comprobó que la aspirina no disminuía la frecuencia de trombosis venosas profundas en pacientes sometidos a cirugía, lo cual sugería que la acción de liberación no interviene en la evolución de las trombosis venosas profundas. En pro de esta conclusión están en experimentos en conejos, en quienes la aspirina no pudo disminuir la formación de émbolos microscópicos después de producir una lesión controlada con laser.

La aspirina pudiera influir en la iniciación de trombosis arterial y de enfermedad coronaria cerebral o de arterias periféricas en las cuales tiene lugar lesión endotelial y reacción de liberación; están en curso ensayos clínicos para saber la realidad de tal posibilidad. (20).

CAPITULO

XI

## VIAS DE ADMINISTRACION

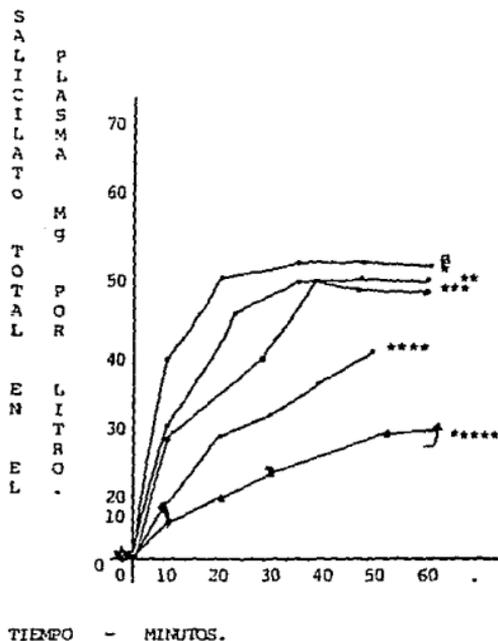
En circunstancias ordinarias, la absorción de salicilatos en el sistema gastrointestinal es tan rápida que pocas veces hay necesidad de administración parenteral. Sin embargo, hay prueba convincente de que el alivio proporcionado por los salicilatos, particularmente en la fiebre reumática, es proporcional al nivel plasmático y debido a la irritación gastrointestinal puede ser difícil dar salicilatos bucalmente a una velocidad suficiente para alcanzar altos niveles plasmáticos en menos de dos días. Por esta razón algunos autores han preconizado la administración intravenosa de salicilato de sodio. No hay duda de que en esta forma se obtienen rápidamente altos niveles plasmáticos, pero los peligros acompañantes asociados con la administración de grandes dosis de salicilato por esta vía son considerados ordinariamente como superiores a las ventajas.

Pueden darse salicilatos por el recto en dosis hasta 3 a 6g.; 3 ó 4 veces al día, disolviendo cada dosis en unos 120ml. de agua. Las dosis para niños son proporcionalmente más pequeñas. Un dato reciente señala que los supositorios rectales pueden producir irritación de la mucosa que va desde la hiperemia hasta la ulceración y perforación; hay que hacer énfasis que cualquier tipo de administración de la aspirina sea la vía de administración cual sea, producirá una alteración a nivel hematológico plaquetaria.(21).

Cuando se administra lentamente por vía intravenosa (10-25mg/min), no hay aumento de la pérdida fecal de sangre con dosis totales hasta de 3g de aspirina. Pueden emplearse en supositorios si hay intolerancia gástrica intensa para la aspirina y drogas similares.

Los salicilatos son antagonistas de la vitamina K, y en dosis altas pueden causar prolongación del tiempo de protrombina. los salicilatos y otras drogas de tipo aspirina interactúan como anticoagulantes activos por vía bucal

estableciendo competencia por lugares de fijación en las proteínas plasmáticas; deben utilizarse con precaución en pacientes sometidos a terapéutica anticoagulante. La aspirina disminuye la agregación de plaquetas, y esto puede prolongar el tiempo de sangrado. (22).



ASPIRINA \*\*\*\*\*  
 ASPIRINA AMORTIGUADA \*\*\*\*  
 ASPIRINA EN AGUA CALIENTE \*\*\*  
 ASPIRINA EFERVESCENTE \*\*  
 ACETILSALICILATO DE SODIO \*

**CAPITULO**

**XII**

ANALGESICOS Y TRANQUILIZANTES QUE NO INTERFIEREN CON  
LAS FUNCIONES DE LAS PLAQUETAS

Actualmente, no existen demasiadas publicaciones que traten de este asunto. Sutor y colaboradores descubrieron que el salicilato de sodio no ejercía efecto sobre la hemostasis y que el acetaminofeno no prolongaba el tiempo de sangrado en 14 de 15 casos normales. Un estudio comparativo entre la aspirina y el acetaminofeno después de la amigdalectomía reveló que el acetaminofeno es preferible. Este analgésico parece ser también seguro en la hemofilia. Otro analgésico bucal sin efectos sobre las plaquetas es el clorhidrato de dextropropoxifeno. El clorodiacetóxido HCL (librium), que aún se utiliza con frecuencia en el preoperatorio, no reveló efecto alguno sobre la coagulación, especialmente sobre el tiempo de sangrado, por lo que puede emplearse con toda seguridad. (23).

Durante la última mitad del siglo pasado fueron sintetizadas muchas drogas e introducidas a la terapéutica por su acción antipirética. Unos cuantos de estos compuestos están todavía en uso y en algunos casos las modificaciones estructurales de los primeros compuestos han llevado al desarrollo de drogas más útiles. Muchas de ellas tienen ahora gran interés como analgésicos no narcóticos. Además de los salicilatos, la acetofenetidina y el acetaminofén poseen considerable importancia. Recientemente se ha dado a conocer una nueva droga: el ácido mefenámico. Algunas otras, como la fenilbutazona y la indometacina, poseen propiedades antiinflamatorias y son muy útiles en el tratamiento del reumatismo. Otras drogas, como la colchicina, el probenecid, la sulfipirazona y el alopurinol, no son drogas analgésicas pero son de importancia en el tratamiento de la gota.

Los esfuerzos iniciales de varios farmacólogos para aclarar el destino biológico de las drogas y la dinámica del metabolismo de las drogas han resultado en una tendencia racional para el desarrollo de nuevos y mejores agentes.

**CAPITULO**

**XIII**

## AMINOPIRINA Y DIPIRONA

La antipirina fue la primera pirazolina usada como antipirético y analgésico. Un derivado muy semejante, la aminopirina, es mucho más potente y ha desplazado con mucho a la antipirina de su uso en la práctica. La antipirina fue sintetizada por el año de 1883 en una busca de antipiréticos eficaces y desde entonces ganó popularidad como analgésico. Durante muchos años, se contó con mezclas que contenían antipirina para usarse en el alivio de la cefalalgia, la dismenorrea, la osteoartritis y la gota. Ulteriormente los salicilatos ganaron más aceptación tanto en el tratamiento de la fiebre reumática como en función de simples analgésicos. La antipirina y la aminopirina perdieron aceptación a causa de su toxicidad y a la fecha pocas veces se les prescribe en los Estados Unidos de América. En Europa, estos fármacos se usan más. No se sabe si hay diferencias importantes en cuanto a la respuesta de la población a los efectos tóxicos de tales medicamentos. Un derivado sulfonatado soluble, la dipirona, se vende frecuentemente en mezclas con otros medicamentos en los Estados Unidos. De lo contrario, sus efectos terapéuticos y tóxicos son idénticos a los de la aminopirina. Se ha preparado una revisión de los artículos médicos respecto a la antipirina.

El mecanismo de la acción analgésica de la antipirina y de la aminopirina es oscuro, pero probablemente es similar al de las otras drogas analgésicas. La aminopirina debe su efecto antipirético primariamente a que aumenta la velocidad de disociación de calor del cuerpo. Probablemente actúa sobre el centro termorregulador en el cerebro, con la antipiresis mediada principalmente a través de control de la vasodilatación de los vasos sanguíneos periféricos y disminución de la producción de calor. La respuesta de los pacientes febriles es mucho mayor que la de la persona saludable. Su vía de administración ordinariamente, de estas drogas se dan por vía bucal.

En Europa se ha usado parenteralmente una mezcla de aminopirina y una droga relacionada, la fenilbutazona; la dipirona también puede ser administrada parenteral.

**CAPITULO**

**XIV**

## ACETOFENETIDINA Y ACETAMINOFEN

Estos fármacos son derivados de la anilina y forman el grupo de los alquitranes, antipiréticos y analgésicos. La acetanilida que pertenece a esta familia, poco se usa en la actualidad, pero ha sido objeto de muchas investigaciones. Su toxicidad excede a la de otros preparados. Los fármacos se explicarán juntos, porque de no ser por mínimas diferencias en el metabolismo y apreciables diferencias en su toxicidad, sus acciones terapéuticas son casi idénticas. Gross ha publicado una bibliografía acerca del material farmacológico sobre la acetanilida y Smith ha hecho lo mismo con material comparable sobre la acetofenetidina. La acetanilida fue preparada por vez primera en 1852, pero no fue sino hasta que por accidente se le empleó en el tratamiento de la parasitosis intestinal por la iniciativa de dos médicos.

La acetofenetidina (fenacetina) forma cristales blancos, usualmente en escamas, o un polvo cristalino fino y blanco. Es inodora, tiene un sabor ligeramente amargo y es estable en el aire. Un gramo se disuelve en aproximadamente 1 300ml. de agua; es mucho más soluble en la mayor parte de los solventes orgánicos. El acetaminofén se presenta como un polvo cristalino blanco que posee un sabor ligeramente amargo, es soluble en agua caliente y en casi todos los solventes orgánicos.

La acción antipirética de la acetofenetidina y el acetaminofén puede ser central. La pérdida de calor es aumentada por la dilatación de los vasos cutáneos y por el aumento de la sudoración. Mientras que estas drogas tienen poca influencia sobre la temperatura normal, la respuesta antipirética se presenta también cuando la temperatura está sólo ligeramente elevada. Se cree que su acción primaria puede ser en el hipotálamo y en el tálamo en las terminaciones centrales de los nervios que conducen estímulos dolorosos. Se sabe que el centro antipirético reside en el hipotálamo y se ha sugerido que el centro de la acción analgésica puede estar localizado en aproximadamente la misma posición. Sin embargo, el efecto periférico de estos medicamentos puede

ser un mecanismo más importante que su acción central como se explicó en los salicilatos.

La acetofenetidina y el acetaminofén se administran bucalmente. En circunstancias ordinarias no hay razón para ningún otro método de administración.

#### ACIDO MEFENAMICO

El ácido mefenámico, es un analgésico reciente, antipirético y antiinflamatorio también, que a la fecha se está elaborando en los Estados Unidos de América. Tiene un derivado el ácido antranílico, o ácido flufenámico, que no ha sido aprobado para ser elaborado con fines comerciales.

No se han observado efectos especiales en los animales, excepto en dosis extremadamente altas, en las que se producen lesiones microscópicas en el tejido hepático y renal. En animales inferiores se han observado efectos de poca cuantía en la reproducción con cantidades grandes de este medicamento; en cambio, en el perro no se ha observado efecto alguno.

Este medicamento se encuentra disponible para administración por vía bucal. El ácido mefenámico puede ser usado en lugar de otros analgésicos no narcóticos y puede sustituir a la codeína en el dolor post-extracción, sin alterar el factor coagulación.

El ácido mefenámico se absorbe lentamente por el aparato digestivo y llega a concentraciones máximas en la sangre a las dos o a las cuatro horas. Este medicamento se une fuertemente a las proteínas del plasma y se distribuye sin uniformidad en varios tejidos. En el mono, dicho medicamento pasa la placenta. En el humano, el ácido mefenámico se oxida, pero aún no se conocen los detalles de dicho proceso de oxidación. En la mayoría de las especies animales, esta sustancia se excreta por la orina, y através de la circulación enterohepática es secretada por la bilis. Parte se recupera por las heces.

**CAPITULO**

## FENILBUTAZONA

Hace unos años apareció en suiza una preparación de aminopirina diseñada para administración parenteral, consistente de aminopirina con fenilbutazona para solubilizarla. La mezcla se preparó primariamente para obtener una solución acuosa de aminopirina adecuada para administración parenteral, pero pronto se hizo notorio que la fenilbutazona tenía propiedades significativas analgésicas, antipiréticas, y antiinflamatorias propias por lo que podría emplearse.

La fenilbutazona se ha empleado hasta un grado considerable en la gota aguda, artritis reumatoide y otras enfermedades, en donde produce una acción prolongada. Su similitud de acción con la cortisona fue notada pronto, y siendo menos costosa, se aceptó rápidamente como un sustituto terapéutico en ciertas condiciones. No es empleada como analgésico ordinario para el dolor de cabeza u otras formas de dolor poco intenso o moderado debido a su frecuente toxicidad. Esta droga está químicamente relacionada con la antipirina y la aminopirina; es un polvo blanco con sabor moderadamente amargo, soluble en alcohol y ligeramente soluble en agua. Es estable a temperatura ambiente en ausencia de humedad. La sal sódica consiste en cristales blancos, muy solubles en agua y forma una solución ligeramente alcalina.

Generalmente la fenilbutazona se da por vía bucal. Ha sido administrada intramuscularmente, pero hay dolor en el sitio de inyección. Después de la administración intravenosa frecuentemente ocurre trombosis de las venas.

En resumen este tipo de medicamentos no narcóticos se caracteriza por su potencialidad como analgésico con sus efectos farmacológicos estudiados con sus dosis terapéuticas usuales y su observación sobre la coagulación y su no interrelación con la misma. (24).

23.SAUL Schluger IDEM (8).

24.DRILL IDEM (19).

CAPITULO

XVI

CONCLUSIONES

GENERALES

C O N C L U S I O N E S

- I.- Las alteraciones de los factores de la coagulación sanguínea se presentan con mayor frecuencia en etapas pre-operatoria, cuando el paciente ha ingerido durante las 48 hrs. previas el ácido acetil salicílico (aspirina), provocando una respuesta plaquetaria más tardía.
- II.-El sujeto esta predispuesto a sufrir nuevas alteraciones sanguíneas por el medicamento.
- III.-Las personas más expuestas a sufrir alteraciones en los factores de coagulación son personas que sufren enfermedades trombo-embólicas.
- IV.-El manejo del ácido acetil salicílico (aspirina) en pacientes bien controlados, disminuye riesgos y alteraciones en un post-operatorio.

**CAPITULO**

**XVII**

**BIBLIOGRAFIA**

**GENERAL**

B I B L I O G R A F I A

- 1.- BOYMAN RAND. Farmacología. INTERAMERICANA. 1985. Pp.16-19. Cap.
- 2.- COHEN. Fundamentos Científicos de Odontología. 1986. Pp.770-771.
- 3.- DRILL. Farmacología Médica. Prensa Médica Mexicana. 1984. Pp.374-375.
- 4.- \* ERSLEV. Hematología Aspectos Fisiopatológicos. INTERAMERICANA. 1987. Vol.II. Pp.180-182.
- 5.- GUYTON. Fisiología Humana. INTERAMERICANA. 1981. Pp.369-370.
- 6.- HOSPITAL PRACTICE. Estados de Hipercoagulabilidad. Vol.I No.10. 1992. PP.421.
- 7.- HOSPITAL PRACTICE. Coagulación. Vol.III. No.5. 1993.
- 8.- \*KATZUNG. Farmacología Básica y Clínica. Manual Moderno. 1991. Pp.189-201.
- 9.- LEAVELL. Hematología Clínica. INTERAMERICANA. 1987. Pp. 525-527.
- 10.- LITTER. Compendio de Farmacología. 1988. PP.618.
- 11.- MCKENZIE. Hematología Clínica. 1991. PP.441.
- 12.- MEYERS. Manual de Farmacología Clínica. 1990. Pp.318-320.
- 13.- ROBBINS. Patología Estructural y Funcional. INTERAMERICANA. 1980. Pp.313-315.
- 14.- SAUL Schluger. ENFERMEDAD PERIODONTAL. CECSA. 1990. Pp.505-507.
- 15.- SMITH/REYNARD. Farmacología. PANAMERICANA. 1992. Pp.625-630.