

# Intoxicaciones por antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

*J. López Ávila*

Actualmente otros antitérmicos han pasado a ser menos frecuentes como causa de intoxicación, dada la alta prevalencia de intoxicación por paracetamol. En el estudio multicéntrico llevado a cabo por el Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría de la AEP (GTI-SEUP), el 88.5% de las intoxicaciones por antitérmicos fueron por paracetamol.

Entre estos otros antitérmicos destacamos a los salicilatos, hace años líder de intoxicaciones por antitérmicos, y, dentro de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), al ibuprofeno, con un consumo en claro aumento.

### ABREVIATURAS

- AAS: ácido acetilsalicílico.
- AINEs: antiinflamatorios no esteroideos.
- C max: concentración plasmática máxima de un fármaco alcanzada tras su administración.
- t 1/2 o semivida de eliminación: tiempo transcurrido para que se elimine un 50% del fármaco presente inicialmente.
- t max: momento tras la administración de un fármaco en el que se alcanzan niveles plasmáticos máximos.
- Vd: volumen de distribución

### INTRODUCCIÓN

Los AINEs son fármacos ampliamente prescritos en todo el mundo, pero los más comúnmente ingeridos tienen pocos efectos tóxicos, incluso en cantidades significativas. Pueden dividirse en 8 grupos:

1. Pirazolonas: fenilbutazona, uno de los AINEs más tóxicos, oxifenbutazona, propifenazona y dipirona (metamizol).
2. Fenamatos (derivados del ácido antranílico): ácido mefenámico y meclofenamato, ácido flufenámico.
3. Derivados del ácido acético:
  - Indolacético: indometacina, sulindaco y etodolaco.
  - Arilacético: tolmetín, diclofenaco y ketorolaco.
4. Derivados del ácido arilpropiónico: ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, carprofeno y oxaprozina.
5. Derivados del ácido enólico (Oxicames): piroxicam, tenoxicam y meloxicam.
6. Otros: alcanonas (nabumetona), nimesulida.
7. Derivados del ácido salicílico, ya considerados anteriormente.
8. Derivados del para-aminofenol: paracetamol (acetaminofén), analgésico y antipirético, pero con poca actividad antiinflamatoria, ya estudiado en un capítulo anterior.

De éstos, los fenamatos y, especialmente, las pirazolonas (fenilbutazona) son los más tóxicos y deben ser tratados más agresivamente. El ibuprofeno es un fármaco ampliamente usado en la población pediátrica, y la intoxicación tiene actualmente una frecuencia creciente, aunque son raros los efectos graves.

## FARMACOCINÉTICA

Por su importancia tan sólo nos referiremos al *ibuprofeno*:

- Absorción: Biodisponibilidad mayor del 80%.  $t_{max}$  1-2 horas.
- Distribución: Vd 0,15 l/kg. Fijación a proteínas plasmáticas 99%.
- Eliminación: Semivida 1-2 horas. Metabolismo hepático. Más del 90% de la dosis ingerida se excreta por orina en forma de metabolitos y sus conjugados. Los principales metabolitos son un compuesto hidroxilado y otro carboxilado.

## TOXICOLOGÍA

En 1998 la Asociación Americana de Centros de Control de Tóxicos registró 52.751 exposiciones tóxicas a ibuprofeno, de las cuales 13.519 fueron tratadas en centros sanitarios, contabilizándose 4 muertes. También se registraron en ese mismo año un alto número de complicaciones a partir del uso terapéutico de los AINEs, con 100.000 exposiciones tóxicas resultando en hospitalización y 10.000 muertes. Ibuprofeno explica

el 65% de las ingestiones de AINEs en la infancia, ácido mefenámico el 10%, y diclofenaco el 6%.

Las intoxicaciones más graves se producen con ingestiones de fenilbutazona, ácido mefenámico y meclofenamato. Otros AINEs son usualmente menos tóxicos que los anteriores. Dosis de 100 mg/kg o menores de ibuprofeno, el AINE más ampliamente utilizado entre la población infantil, generalmente causan síntomas mínimos. Se describe toxicidad con dosis mayores de 100 mg/kg, y ésta es principalmente gastrointestinal, renal y neurológica. Generalmente ocurren situaciones amenazadoras para la vida (convulsiones y coma) con ingestiones por encima de 400 mg/kg.

La correlación entre cantidad ingerida y efectos tóxicos es pobre. De todas formas, han ocurrido efectos graves con más de 4 g de fenilbutazona, 6 g de ácido mefenámico, y 400 mg/kg de ibuprofeno.

Hasta el momento no existen nomogramas fiables que correlacionen tiempo y cantidad de droga ingerida, y que permitan predecir resultados. Sin embargo, pacientes con ingestas recientes significativas de ácidos antranílicos y, especialmente, pirazolonas, requieren observación estrecha durante aproximadamente 24 horas para descartar intoxicación severa.

Se ha descrito considerable toxicidad por interacción de los AINEs con los siguientes fármacos: fenitoína, digoxina, aminoglicósidos, anti-coagulantes orales, litio, hipoglucemiantes orales y metotrexate.

## FISIOPATOLOGÍA Y CLÍNICA

El principal efecto de todos los AINEs es disminuir la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, inhibiendo reversiblemente la ciclooxigenasa (a diferencia de los salicilatos que la inhiben irreversiblemente); este enzima cataliza la formación de prostaglandinas a partir del precursor, ácido araquidónico. Las prostaglandinas aumentan la respuesta inflamatoria, el flujo sanguíneo renal y la citoprotección de la mucosa gastrointestinal.

Se han identificado dos isoformas de ciclooxigenasa. La ciclooxigenasa 1 (COX-1) tiene efectos gastroprotectores, mientras la ciclooxigenasa 2 (COX-2) produce mediadores proinflamatorios. Los AINEs clásicos más antiguos (ibuprofeno) inhiben la COX-1 más que la COX-2, mientras que la nueva clase de AINEs (celecoxib, rofecoxib) inhiben predominantemente la COX-2, disminuyendo los efectos adversos gastrointestinales.

La intoxicación aguda con AINEs resulta en significativa morbilidad sobre los siguientes aparatos o sistemas: gastrointestinal, renal, sistema nervioso central (SNC) y piel. Es posible encontrar los hallazgos más significativos en el caso de los AINEs más tóxicos (fenilbutazona, ácido mefenámico y meclofenamato). En concreto la clínica se reseña a continuación:

### **Gastrointestinal**

Son los síntomas más frecuentes, particularmente la dispepsia (nauseas, vómitos, dolor epigástrico). Son relativamente raras las ulceraciones pépticas y sus complicaciones como sangrado digestivo. Es preciso explorar el abdomen muy cuidadosamente, así como realizar un tacto rectal.

### **Renal**

Los efectos renales son los segundos más comunes, típicamente la retención hidrosalina, hipercaliemia y fallo renal agudo, éste último en intoxicaciones severas (en ingestiones crónicas o agudas masivas). Mucho menos frecuentes son la nefritis intersticial aguda y la necrosis papilar.

### **SNC**

Son relativamente frecuentes, e incluyen agitación, somnolencia, letargia y ataxia; en ocasiones, cefalea, tinnitus, sordera transitoria, vértigo, nistagmus, diplopia y alucinaciones; mioclonias e incluso, en intoxicaciones graves, hipotermia, convulsiones y coma. Son más frecuentes con los AINEs altamente liposolubles como ibuprofeno, naproxeno y ketoprofeno. Las convulsiones son más frecuentes con ácido mefenámico, fenilbutazona, oxifenbutazona y piroxicam.

### **Piel**

Exantemas generalizados, prurito y, raramente, síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica.

### **Cardiovascular**

Hipertensión arterial por retención hidrosalina y antagonismo de betabloqueantes, diuréticos e IECAs; arritmias. También se han descrito hipotensión, taquicardia, y más raramente fallo cardíaco congestivo en pacientes de riesgo.

### **Respiratorio**

Disnea o parada respiratoria en pacientes con asma sensibles a aspirina.

## Otros

Reacciones anafilactoides e hiperpirexia. En intoxicaciones severas pueden aparecer fallo hepático, renal y respiratorio, disfunción plaquetaria con petequias y otros signos de sangrado, trastornos electrolíticos y acidosis metabólica con anión gap aumentado.

En particular, cada uno de los seis grupos de AINEs puede dar una toxicidad específica:

1. **Pirazolonas:** náuseas, dolor abdominal y somnolencia en intoxicación leve. Efectos multisistémicos en intoxicación severa: gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), SNC (vértigo, convulsiones, coma), cardiovasculares (edema pulmonar, arritmias, parada), acidosis metabólica y respiratoria, y alteraciones electrolíticas. La toxicidad severa diferida (2-7 días) incluye disfunción renal, hepática y supresión de la médula ósea.
2. **Fenamatos:** vómitos, diarrea, mioclonias, convulsiones (sobre todo el ácido mefenámico) y acidosis metabólica. La mayoría se recuperan completamente en 24 horas.
3. **Diflunisal:** generalmente causan somnolencia, vómitos y diarrea. Raramente se observan, y sólo con dosis por encima de 15 g, hiperventilación, taquicardia, sudoración, tinnitus, desorientación, estupor, coma, parada cardiorrespiratoria y muerte.
4. **Derivados del ácido acético:** rara vez tienen efectos tóxicos significativos. La intoxicación por indometacina causa cefalea, letargia, desorientación, convulsiones, náuseas, vómitos, hemorragia gastrointestinal y citopenias. El diclofenaco produce náuseas, vómitos, tinnitus, alucinaciones y fallo renal agudo. Las sobredosis de sulindaco son excepcionales, provocando estupor, coma, oliguria e hipotensión.
5. **Derivados del ácido propiónico:** los síntomas más comunes son cefalea, tinnitus, somnolencia, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Ingestiones menores de 100 mg/kg no son tóxicas. La toxicidad severa por *ibuprofeno* se ha informado principalmente en niños, y puede ocurrir en ingestiones por encima de 400 mg/kg. Los síntomas aparecen a las 4 horas y ceden en 24 horas, e incluyen convulsiones, coma, apnea, hiper- o hipotensión, bradicardia, acidosis metabólica con anión gap aumentado, trombocitopenia leve, y fallo renal y hepático. Fenoprofeno produce hipotensión y taquicardia.
6. **Oxicams:** ocasionalmente pueden ocasionar vértigo, visión borrosa, convulsiones, coma y acidosis metabólica.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Intoxicación por paracetamol y salicilatos, acidosis metabólica, hipofosfatemia, hipomagnesemia, gastritis y enfermedad ulcerosa péptica.

## EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

### Laboratorio

1. Los pacientes *asintomáticos* sin ingestiones asociadas generalmente no requieren estudios séricos ni urinarios. Considerar tests de función renal y hepática en pacientes con ingestiones asintomáticas de fenilbutazona, mefenámico y meclofenamato.  
En pacientes *sintomáticos* solicitar hemograma, electrolitos, tests de función renal y hepática, coagulación y gases sanguíneos arteriales; estos pacientes suelen desarrollar hipomagnesemia e hipofosfatemia al día siguiente de la ingestión. Es común la prolongación del tiempo de protrombina.
2. Aunque técnicamente es posible la determinación de niveles plasmáticos de ibuprofeno y naproxeno, la determinación rutinaria de concentraciones plasmáticas no es clínicamente útil en pacientes con toxicidad por AINEs. Existe el nomograma de Hall para predecir la toxicidad de ibuprofeno, pero no está validado, y es de utilidad limitada porque generalmente los niveles de ibuprofeno no están disponibles en el período crítico de las primeras 4 horas tras la ingestión. Por tanto, aunque se consideran tóxicos niveles plasmáticos de ibuprofeno de 20-50 mg/dL, actualmente no están justificados en el manejo de la intoxicación aguda.

### Estudios de imagen

No son necesarios estudios de imagen, a no ser que la exploración sugiera perforación visceral.

### Otros

1. ECG: en pacientes hipercaliémicos.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la intoxicación aguda por AINEs es esencialmente *de soporte y sintomático*. En la figura 1 se muestra un diagrama de flujo para guiar el manejo de la intoxicación por ibuprofeno.

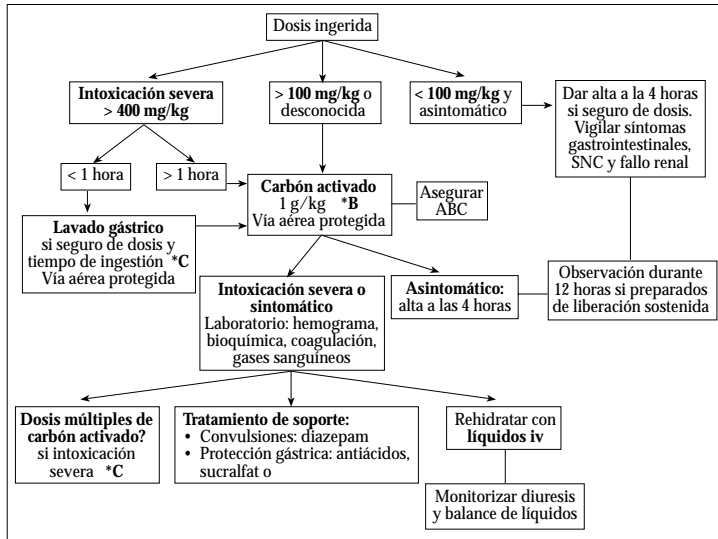


Figura 1. Manejo de la intoxicación por ibuprofeno (\*grado de recomendación).

**Medidas de soporte de las funciones vitales (A, B, C)**

Asegurar la vía aérea, respiración y circulación. La hipotensión responde a volumen (suero salino fisiológico) y drogas vasoactivas (dopamina, noradrenalina).

**Descontaminación del tracto gastrointestinal**

Si la dosis de ibuprofeno es menor de 100 mg/kg sólo es necesario observación y administración de leche.

**Carbón activado**

Dosis mayores de 100 mg/kg requieren carbón activado. Si permanecen asintomáticos, pueden ser dados de alta a las 4 horas postingestión. Si se trata de preparaciones de liberación sostenida, se aconseja un período de observación de 12 horas.

Los niños que han ingerido más de 25 mg/kg de ácido mefenámico también deben recibir carbón activado, y deben mantenerse en observación durante 12 horas postingestión.

Administrarlo en los primeros 30 minutos de la ingestión. La dosis es de 1 g/kg.

Según estudios en voluntarios, en intoxicaciones por piroxicam, indometacina y fenilbutazona, dosis múltiples de carbón activado pueden

aumentar la eliminación, y pueden ser aplicadas a sulindac, diclofenaco, meloxicam e ibuprofeno para interrumpir la recirculación enterohepática o enteroentérica, sólo en intoxicaciones severas. De todas formas, actualmente su uso no está basado en la evidencia.

#### **Lavado gástrico**

Sólo estaría indicado en casos de intoxicación que ponga en peligro la vida del paciente (ingestión de ibuprofeno por encima de 400 mg/kg), y siempre que pueda realizarse en los primeros 60 minutos tras la ingestión.

#### **Jarabe de ipecacuana**

No hay pruebas de que mejore el resultado de pacientes intoxicados, y su administración sistemática en la sala de urgencias debe abandonarse.

#### **Catárticos**

Aunque se han preconizado junto con la primera dosis de carbón activado, actualmente tampoco se recomiendan, ya que su uso no está probado y tienen riesgos potenciales.

#### **Antídotos**

No existen antídotos específicos.

#### **Incrementar la eliminación**

1. Deben estimularse los líquidos orales, y corregir la deshidratación. No son útiles la alcalinización de la orina ni la diuresis forzada en la intoxicación con AINEs ya que el riñón excreta inalterada sólo una pequeña porción de la dosis absorbida.
2. La hemodiálisis y la hemoperfusión con carbón no son beneficiosas debido a la alta unión a proteínas de los AINEs y extenso metabolismo hepático, con menos del 10% excretado de forma inalterada por el riñón.  
La función renal generalmente se corrige en pocos días. La hemodiálisis puede no ayudar a aclarar el fármaco de la sangre, pero puede estar indicada si se desarrolla fallo renal agudo como complicación de la intoxicación (por ejemplo, meclofenamato). La intoxicación por fenilbutazona responde a tratamiento con hemoperfusión.
3. En un ensayo clínico 4 g de colestiramina oral 3 veces diarias aceleró el aclaramiento de meloxicam.

**Tratamiento de soporte**

1. Las convulsiones inducidas por AINEs son de corta duración, y el diazepam es el tratamiento de elección.
2. Debe administrarse protección gástrica, como antiácidos y sucralfato. Los antagonistas anti-H<sub>2</sub> pueden prevenir la irritación gastrointestinal, pero su utilidad en esta situación no está probada.

**CRITERIOS DE INGRESO**

1. Todas las ingestiones significativas de fenilbutazona, ácido mefenámico y meclofanamato, sean sintomáticas o no.
2. Pacientes sintomáticos con ingestiones de AINEs menos tóxicos (ibuprofeno), o ingestas por encima de 200 mg/kg.
3. Los pacientes con hemorragia gastrointestinal, hematemesis o heces guayaco-positivas pueden requerir evaluación endoscópica.
4. Alteración significativa del nivel de conciencia, ya que puede requerir intubación endotraqueal e ingreso en UCIP, o convulsiones.
5. Fallo renal agudo.
6. Acidosis metabólica.

Sin embargo, los pacientes asintomáticos que han ingerido uno de los AINEs menos tóxicos pueden ser dados de alta y seguidos ambulatoriamente.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. American College of Emergency Physicians: Clinical policy for the initial approach to patients presenting with acute toxic ingestion or dermal or inhalation exposure. *Ann Emerg Med* 1999; 33: 735-761.
2. Barceloux D, McGuigan M, Hartigan-Go K. Position statement: cathartics. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35: 743-752.
3. Berlinger WG, Spector R, Flanigan MJ, et al. Hemoperfusion for phenylbutazone poisoning. *Ann Intern Med* 1982; 96: 334-335.
4. Chyka PA, Seger D. Position statement: single-dose activated charcoal. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35: 721-741.
5. Dawson AH, Whyte IM. Therapeutic drug monitoring in drug overdose. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 278-283.
6. Green R, Grierson R, Sitar DS, Tenenbein M. How long after drug ingestion is activated charcoal still effective? *J Toxicol Clin Toxicol* 2001; 39: 601-605.

7. Hamilton R and Hendrickson R. Ingestions: Nonsteroidal (Nonsalicylate) Anti-inflammatory Drugs. En: Crain EF and Gershel JC, eds. *Clinical manual of Emergency Pediatrics*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2003, p. 433-434.
8. Hall AH, Smolinske SC, Stover B, Conrad F, Rumack B. Ibuprofen overdose in adults. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992; 30: 23-37.
9. Insel PA. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW y Gilman AG. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th edition. New York: McGraw-Hill; 1996, p. 617-657.
10. Kirshenbaum LA, Mathews SC, Sitar DS, Tenenbein M. Whole-bowel irrigation versus activated charcoal in sorbitol for the ingestion of modified-release pharmaceuticals. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 264-271.
11. Ko C, Tilden F. Toxicity, Nonsteroidal Antiinflammatory Agents. June 2001. Disponible en. URL: <http://www.emedicine.com/emerg/topic341.htm>.
12. Krenzlok EP, McGuigan M, Lheur P. Position statement: ipecac syrup. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35: 699-709.
13. Nonsteroidal anti-inflammatory agents. En: McEvoy GK, ed. *American Hospital Formulary Service (AHFS). Drug Information*. Bethesda; 1998, p. 1571-1671.
14. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Overdosage. En: *Drug Facts (CD-ROM). Facts and Comparisons*. St. Louis, MO, 2003.
15. Oker EE, Hermann L, Baum CR, Fentzke KM, Sigg T, Leikin JB. Serious toxicity in a young child due to ibuprofen. *Acad Emerg Med* 2000; 7: 821-823.
16. Okonek S, Reinecke HJ. Acute toxicity of pyrazolones. *Am J Med* 1983; 75: 94-98.
17. Osterhoudt KC, Shannon M, Henretig FM. Toxicologic Emergencies. En: Fleisher GR and Ludwig S, eds. *Synopsis of Pediatric Emergency Medicine*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002, p. 360-383.
18. Pond SM, Lewis-Driver DJ, Williams GM, Green AC, Stevenson NW. Gastric emptying in acute overdose: a prospective randomised controlled trial. *Med J Aust* 1995; 163: 345-349.
19. Riordan M, Rylance G, Berry K. Poisoning in children 1: General management. *Arch Dis Child* 2002; 87: 392-396.
20. Riordan M, Rylance G, Berry K. Poisoning in children 2: Painkillers. *Arch Dis Child* 2002; 87: 397-399.
21. Seifert SA, Bronstein AC, McGuire T. Massive ibuprofen ingestion with survival. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38: 55-57.
22. Shannon M. Ingestion of toxic substances by children. *N Engl J Med* 2000; 342: 186-191.
23. Tenenbein M. Emergency Medicine: Recent advancements in Pediatrics Toxicology. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46: 1179-1188.

24. Tenenbein M. Position statement: whole bowel irrigation. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35: 753-762.
25. Toxicology Working Group of the Alberta Clinical Practice Guidelines Program. Clinical Supplement. Approach to the Poisoned Patient: Investigation and Management. July 1999. Disponible en: URL: <http://www.albertadoctors.org/resources/cpg/toxicology-supplement.pdf>.
26. Vale JA. Position statement: gastric lavage. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35: 711-719.
27. Vale JA, Krenzelok EP, Barceloux GD. Position statement and practice guidelines on the use of multi-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37: 731-751.
28. White S and Wong SHY. Standards of laboratory practice: analgesic drug monitoring. *Clin Chem* 1998; 44: 1110-1123.