

## CAPÍTULO V

# Intoxicación por salicilatos

*María Luisa Cárdenas, MD, MSc  
Profesor Asistente  
Facultad de Medicina  
Universidad Nacional de Colombia  
Bogotá*

## GENERALIDADES Y EPIDEMIOLOGÍA

Los salicilatos, ampliamente utilizados como analgésicos, son fármacos de venta libre (OTC, *over the counter*). Se utilizan también como queratolíticos y hacen parte de formas farmacéuticas combinadas, como los antigripales.

En Colombia no se tienen estadísticas acerca de casos clínicos de intoxicación atendidos en los servicios de urgencias. Sólo se consigue la información aportada por la revisión de protocolos de autopsia del Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses, sede Bogotá, realizada por el Departamento de Toxicología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia: en el periodo comprendido entre 1996 y 2001 se registran dos casos de muerte causada por ácido acetil-salicílico (AAS).

## FISIOPATOLOGÍA

### FARMACOCINÉTICA

Los salicilatos son de absorción rápida por la vía oral y logran la concentración máxima en el plasma tras dos horas de la ingestión; se distribuyen por casi todos los tejidos del organismo; se excretan principalmente por vía re-

nal, y la excreción depende de la dosis y del pH urinario (como salicilato libre); el pH alcalino favorece la excreción.

Los preparados más usados son el salicilato de sodio y el ácido acetil salicílico (AAS, o ASA en la sigla en inglés). Otros son el salsalato, la salicilamida, el diflunisal, el salicilato de metilo y el ácido salicílico.

El AAS es un ácido débil con un pKa 3,5 que, luego de ser absorbido es hidrolizado a ácido salicílico, que en su mayor parte se encuentra en forma ionizada (99%). Tiene volumen de distribución bajo, de 0,15 l/K, valor que no es constante, pues depende de las concentraciones séricas del fármaco, de los niveles sanguíneos de albúmina y de la competencia establecida con otros fármacos por los sitios de unión a la albúmina; el volumen de distribución puede aumentar hasta más de 0,6 l/K. Los salicilatos se unen ampliamente a la albúmina, atraviesan la barrera hematoencefálica, la placenta y pasan a la leche materna. En el hígado son biotransformados principalmente a ácido salicílico (conjugado con glicina), glucurónido fenólico y acil glucurónido, y se excretan de esta forma junto con un 10% como ácido salicílico libre. Además, una pequeña fracción

se oxida a ácido gentísico que, al conjugarse con glicina, forma ácido gentisúrico.

Se elimina principalmente por vía renal, según la concentración plasmática de salicilato libre y del pH urinario, y al aumentar la dosis hasta saturar las vías de biotransformación, pasa de la cinética de orden 1 (eliminación proporcional al nivel sérico) a cinética de orden 0 (eliminación constante); la variación del pH hacia la alcalinidad favorece la eliminación al disminuir la reabsorción pasiva en el túbulo distal porque aumenta la fracción ionizada del metabolito y ésta difunde menos. La vida media varía entre 2 y 40 horas conforme aumenta la dosis de salicilato ingerido hasta la sobredosis aguda. El incremento de la diuresis aumenta también la eliminación, por aumento del filtrado glomerular.

Tanto en el feto como en enfermos hepáticos o renales, así como en ancianos, hay disminución en la velocidad de excreción por su menor eliminación o por la inmadurez de los sistemas metabólicos.

## DOSIS TÓXICA

La ingestión aguda de una dosis entre 150 y 200 mg/kg, lo que implica la ingestión de 25 tabletas de 500 mg para una persona de 70 kg, lleva a la intoxicación moderada. La intoxicación severa ocurre con dosis de 300 a 500 mg/kg, o sea la ingestión de 40 tabletas de 500 mg para una persona que pesa 70 kg.

Las manifestaciones tóxicas de los salicilatos se presentan en:

**Sistema nervioso central:** estimulación del centro respiratorio que produce *tinnitus* e hiperventilación debido al aumento de la sensibilidad al pH y a la  $\text{PaCO}_2$ , lo que conduce a alcalosis respiratoria, deshidratación y finalmente activa los mecanismos compensatorios

que favorecen la acidosis láctica, el incremento de cuerpos cetónicos llevando a acidosis metabólica. Se presenta edema cerebral.

**Sistema respiratorio:** edema pulmonar por el incremento de la permeabilidad capilar e inhibición de prostaciclina con la subsecuente alteración de la interacción entre vasos y plaquetas; el riesgo de edema se incrementa en personas mayores fumadoras.

**Sangre:** alteración en la función plaquetaria; puede interferir con el metabolismo de la vitamina K y por tanto con la síntesis de factores de coagulación, lo que favorece la presencia de hemorragias por incremento en el tiempo de protrombina (PT).

**Metabolismo de carbohidratos:** se puede desarrollar hipoglucemia con neuroglucopenia aunque se mantengan cifras de glucemia normales.

## CUADRO CLÍNICO

En la intoxicación aguda, se presenta vómito pocas horas después de la ingestión seguido de hiperpnea, *tinnitus* y letargia. En el examen de gases arteriales se puede observar alcalosis respiratoria y la acidosis compensatoria, lo cual depende de la dosis y del tiempo transcurrido desde la ingestión.

La intoxicación severa cursa con convulsiones, hipoglicemia, hipertermia (por incremento del metabolismo basal) y edema pulmonar. La muerte ocurre por alteración en el sistema nervioso central o por colapso cardiovascular.

Según el nomograma de Done, se han establecido cuatro niveles que determinan la gravedad de acuerdo a las concentraciones séricas y al número de horas transcurridas luego de la ingestión del salicilato.

Asintomático: el paciente refiere algunas molestias.

Ligero: aumento de la frecuencia respiratoria.

Moderado: Hiperpnea marcada, letargia o excitabilidad.

Severo: Coma y convulsiones.

## AYUDAS PARA EL DIAGNÓSTICO

Usualmente se tiene el antecedente en la historia clínica de la ingestión de una sobredosis de salicilato.

Si no se cuenta con esta información, el análisis de gases arteriales revela la combinación de alcalosis respiratoria con acidosis metabólica.

Niveles séricos mayores de 90-100 mg/dL usualmente se asocian con toxicidad grave.

La titulación del bicarbonato de sodio por debajo de 8 meq/L indica acidosis.

Se deben determinar las concentraciones séricas de electrolitos, como potasio, cloro, sodio, calcio, así como la glucemia.

El uroanálisis puede demostrar proteinuria y hematuria.

## TRATAMIENTO INICIAL

Las medidas previas al ingreso al servicio de urgencias incluyen la inducción del vómito, siempre y cuando el paciente esté conciente, y la administración de carbón activado para retardar la absorción del salicilato desde el intestino. Si existe hipertermia se deben aplicar medios físicos para bajar la temperatura.

## TRATAMIENTO INTERDISCIPLINARIO

### *DISMINUCIÓN DE LA ABSORCIÓN*

Tan pronto el paciente ingresa al servicio de urgencia, se realiza el lavado gástrico, incluso hasta 12 horas después de la ingestión del salicilato. Hay que tener en cuenta que el vaciamiento gástrico se retarda, en especial si se trata de presentaciones farmacéuticas que tienen recubrimiento entérico o presentaciones que sean de liberación retardada, lo que puede originar picos de salicilemia a las 24 horas.

Si se han ingerido altas dosis de salicilatos se hace necesaria la administración frecuente de carbón activado, a intervalos de 3 a 5 horas, hasta lograr disminuir los niveles de salicilemia.

Se pueden utilizar catárticos, pero teniendo en cuenta la función renal por el riesgo de ocasionar hipermagnesemia.

### *MEDIDAS QUE INCREMENTAN LA ELIMINACIÓN*

Corrección de la acidosis y del estado de deshidratación. La administración de bicarbonato de sodio mejora la tasa de eliminación del salicilato, pero siempre bajo el control de gases arteriales.

**Hemodiálisis:** ayuda a la eliminación del salicilato además de corregir las alteraciones ácido-báse e hidroelectrolíticas. Está indicada en pacientes con intoxicación aguda que tienen niveles séricos de 120 mg/dL o con severa acidosis u otras manifestaciones como convulsiones, y en aquellos con función renal disminuida. Es útil en intoxicación crónica con niveles séricos de 60 mg/dL acompañados de acidosis, confusión, letargia, especialmente en pacientes ancianos.

**Hemoperfusión:** tiene utilidad para remover el salicilato rápidamente pero no corrige los disturbios hidroelectrolíticos o ácido–base.

## TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

Si se presenta hipoprotrombinemia, corregir con vitamina K en dosis de 2,5 a 5 mg/día.

Controlar la temperatura con medios físicos.

Las convulsiones se pueden controlar con diazepam o con barbitúricos, siempre y cuando se mantenga el enfermo conectado al respirador.

Si se presenta depresión del SNC acompañada de convulsiones de difícil control y el paciente tiene cifras normales de glucemia, debe recibir glucosa (50 mL de dextrosa al 50% o 1 mL/kg) por la neuroglucopenia.

Si a pesar de disminuir los niveles de salicilemia persiste la depresión del SNC, se debe empezar tratamiento para el edema cerebral con manitol o glucocorticoides.

## CRITERIOS DE REFERENCIA

El paciente debe ser atendido en unidad de cuidado intensivo (UCI) cuando la intoxicación es moderada o severa. Se requiere la atención por psiquiatría una vez se ha estabilizado, si el origen de la intoxicación fue intento de suicidio.

## PRONÓSTICO

Si el nivel de bicarbonato se logra mantener por encima de 15 mEq/L la recuperación es probable. En la intoxicación crónica la respuesta es muy lenta.

## PROMOCIÓN Y PREVENCIÓN

No se deben administrar salicilatos en niños con varicela u otras infecciones virales para evitar el desarrollo del síndrome de Reye. Se debe explicar muy bien a los padres cuál es la dosis y la forma de medirla para administrarla adecuadamente.

Evitar la aplicación tópica del ácido salicílico en una zona extensa del cuerpo. Explicar a los padres la importancia de no adicionar al tratamiento con salicilatos en otras presentaciones que puedan contenerlos solos o en combinación.

## RECOMENDACIONES SOBRE ACTUALIZACIÓN E INVESTIGACIÓN

En nuestro país debe llevarse el control epidemiológico de los casos de intoxicaciones por salicilatos, ya que el nivel de automedicación es alto, además, por ser un medicamento de venta libre y de fácil acceso para los niños por descuido de los padres.

### LECTURAS RECOMENDADAS

1. Cazals Y. Auditory sensori-neural alterations induced by salicylate. *Prog Neurobiol* 2000; 62:583-631.
2. Córdoba, D. Toxicología. 3ª impresión. Impresiones Vieco e hijas. Medellín, 2001.
3. Dargan PI, Jones AL. Acetaminophen poisoning: an update for the intensivist. *Crit Care* 2002; 6:108-110.
4. Hamm J. Acute acetaminophen overdose in adolescents and adults. *Crit Care Nurse* 2000; 20:69-74.
5. Hardman JG, Limbrid L, Gilman A, et al. Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics. 10th edition. McGraw-Hill. New York, 2001.
6. Jones A. Recent advances in the management of poisoning. *Ther Drug Monit* 2002; 24:150-155.
7. Lane JE, Belson MG, Brown DK, Scheetz A. Chronic acetaminophen toxicity: a case report and review of the literature. *J Emerg Med* 2002; 23:253-256.
8. Olson K. Poisoning and Drug Overdose. Third editions. Appleton Lange. Norwalk, 1998.