

Capítulo 9

Intoxicaciones por salicilatos

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

La intoxicación por salicilatos es hoy día mucho menos frecuente que con paracetamol, reflejo de las actuales tendencias en la prescripción de fármacos antipiréticos, sobre todo tras haberlos asociado a síndrome

de Reye. Los salicilatos poseen propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Constituyen un grupo de compuestos derivados del ácido salicílico: aspirina o ácido acetilsalicílico, acetilsalicilato de lisina, salicilato sódico, salsalato o ácido salicilsalicílico, diflunisal, etc. Están disponibles para ingestión como comprimidos y sobres efervescentes, pero también son ingredientes activos de hierbas chinas y de una amplia variedad de preparaciones tópicas disponibles en el mercado, que contienen, entre otros, metil salicilato (aceite de gualteria), que contiene, al 98%, 1,4 g de salicílico/ml (Radio Salil®, crema) con las que se han descrito graves intoxicaciones.

FARMACOCINÉTICA

Absorción: Biodisponibilidad oral 80-100%. t_{max} 1-2 horas, aunque se alcanzan concentraciones importantes en menos de 30 minutos. C_{max} y t_{max} varían con el preparado: a una dosis convencional con comprimidos de liberación rápida t_{max} 1 h, comprimidos de cubierta entérica t_{max} 4-6 h; a dosis tóxica, comprimidos de cubierta entérica t_{max} 24 h.

Distribución: V_d 0,15-0,2 l/kg, que se incrementa significativamente al aumentar la dosis en caso de intoxicación, debido a los cambios del pH sanguíneo; por ejemplo a más de 300 mg/kg el V_d es de 0,5 l/kg. Fijación a proteínas plasmáticas 50% el acetilsalicilato, y 80-90% el salicilato.

Eliminación: la semivida del acetilsalicilato es 15-30 min, aunque, en términos de salicilato, dependiendo de la dosis y pH urinario, varía entre 2-3 horas a dosis bajas, y hasta 15-30 horas en casos de intoxicación. Metabolizado en hígado en diversos metabolitos, presenta un importante efecto de primer paso, es decir, metabolismo hepático masivo, que disminuye significativamente la biodisponibilidad oral. Si ocurre intoxicación, este proceso puede saturarse, disminuyendo el potencial efecto protector.

Presenta cinética no lineal o de orden 0 (dependiente de la dosis), y por tanto saturable. Por consiguiente, pequeños incrementos en la dosis pueden producir incrementos muy marcados de los niveles plasmáticos, como consecuencia de la saturación en el metabolismo hepático.

El ácido acetilsalicílico es hidrolizado rápidamente en hígado y plasma a salicilato, y éste a ácido salicílico (75% de la dosis), glucurónido fenólico salicílico (10%) y glucurónido de acilo salicílico (5%). La eliminación es renal, sobre todo en forma de ácido salicílico (75%), y un 10% en forma de ácido salicílico libre. Los salicilatos son ácidos débiles con

un pKa en torno a 3,5, por lo que la excreción del AAS y sus metabolitos por la orina es dependiente del pH, con aumento de la excreción cuando se alcaliniza la orina, ya que el bicarbonato transforma la forma no ionizada a ionizada, que es eliminada por la orina. A pH urinario de 8 puede eliminarse en forma de salicilato libre más del 30% del fármaco ingerido.

TOXICOLOGÍA

Los signos y síntomas clínicos iniciales, la estimación de la dosis ingerida, y la medición de niveles de salicilato sirven para indicarnos la severidad de la intoxicación aguda por aspirina, a diferencia del salicilismo terapéutico crónico, en el que el cuadro clínico es la guía más útil.

El rango terapéutico de salicilatos es 15-30 mg/dL. Para valorar la severidad potencial de un ingestión aguda de salicilatos son útiles las siguientes consideraciones:

- Cantidades de 150 a 300 mg/kg se asocian con *toxicidad leve a moderada* (leve 150-200 mg/kg, y moderada 200-300 mg/kg).
- 300 a 500 mg/kg con *toxicidad severa*.
- Más de 500 mg/kg con *toxicidad potencialmente letal*.

Con toxicidad leve (concentraciones séricas de 30 a 50 mg/dL), las manifestaciones pueden estar limitadas a vómitos, tinnitus y discreta taquipnea. Con intoxicación moderada (niveles séricos de 50 a 80 mg/dL), aparecen signos más visibles de toxicidad, como fiebre, sudoración, cambios del estado mental como irritabilidad o letargia, deshidratación, trastornos electrolíticos, y acidosis metabólica con anión gap aumentado acompañada de alcalosis respiratoria.

Tras intoxicación severa (concentraciones séricas de 80 a 100 mg/dL), los signos y síntomas son principalmente neurológicos y consisten en disartria, coma y convulsiones; pueden aparecer edema pulmonar, hipotensión y fallo renal. Niveles séricos por encima de 120 mg/dL son a menudo letales.

En pacientes con salicilismo crónico, esta misma clínica aparece a concentraciones séricas de salicilato significativamente menores, ya que en estos casos aumenta el volumen de distribución. Dosis repetidas mayores de 100 mg/kg/d durante 2 o más días pueden resultar en salicilismo crónico.

La toxicidad de los salicilatos se correlaciona mal con los niveles séricos, y los niveles son menos útiles en pacientes con exposición a largo plazo. Los pacientes con toxicidad crónica por salicilatos pueden tener

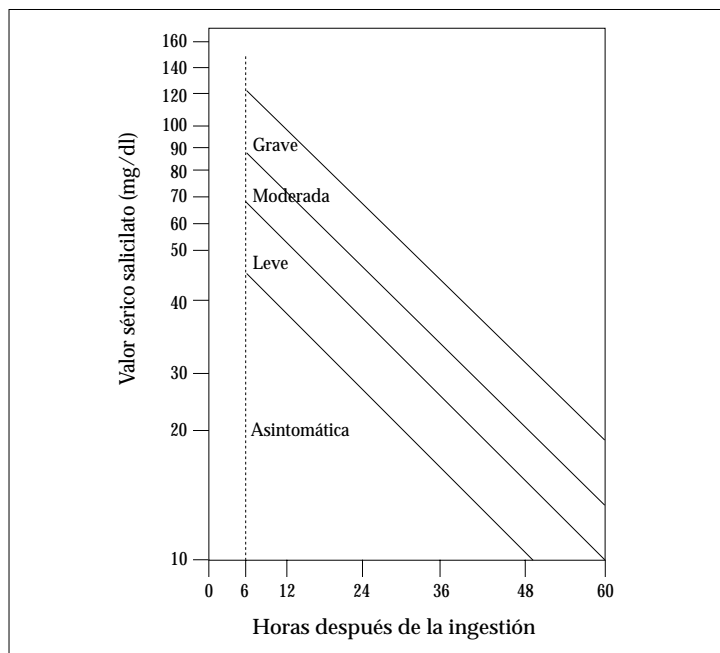


Figura 1. Nomograma de Done para la intoxicación por salicilatos (Tomada de: Done AK. *Pediatrics* 1960; 26: 805. Copyright American Academy of Pediatrics, 1960).

un nivel dentro del rango terapéutico (10-20 mg/dL). En una ingestión aguda, los niveles pueden ser altos sin signos clínicos significativos, mientras que niveles de exposición crónica en el rango terapéutico alto pueden estar asociados con toxicidad clínica significativa.

Existe un nomograma que intenta correlacionar toxicidad clínica con niveles séricos de salicilato y tiempo de ingestión. El nomograma de Done, que data de 1960, se usa con niveles plasmáticos extraídos a partir de las 6 horas de la ingestión (Fig. 1) y sólo es útil en casos de intoxicaciones únicas y agudas, sin ingestiones asociadas. Su aplicación clínica tiene varias limitaciones, tiene poco valor predictivo, y no es útil en las siguientes situaciones: 1) intoxicación crónica, 2) 6 primeras horas tras la ingestión (actualmente controvertido), 3) retraso en la absorción de salicilatos, como comprimidos con cubierta entérica o de liberación sostenida, formación de conglomerados o bezoares, y retraso del vaciamiento gástrico por restos de comida, 4) tiempo de ingestión desconocido, 5) acidemia, y 6) insuficiencia renal. Por tanto, *la severidad de una*

intoxicación salicilica es mejor valorada mediante el examen físico, los electrolitos y el análisis de los gases sanguíneos.

Según la Asociación Americana de Centros de Control de Tóxicos, el 24% de las muertes relacionadas con analgésicos son debidas a aspirina sola o en combinación con otros fármacos. En 1998 se registraron 14.253 exposiciones a salicilatos, de las cuales 3.837 fueron en niños menores de 6 años; del total de exposiciones se produjeron 33 muertes.

Las tasas de morbilidad y mortalidad asociadas con intoxicación aguda son 16% y 1%, respectivamente; en caso de intoxicación crónica supusieron 30% y 25%. Aunque la tasa de mortalidad global de la intoxicación aguda es baja, esta cifra puede ser engañosa ya que en casos de intoxicación severa aumenta a un 5%. Incluso el retraso diagnóstico se asocia a una mortalidad de un 15%, comparada con una tasa mucho menor en aquellos pacientes en que se hace un diagnóstico e inicio de tratamiento precoces. El actual problema es que al ser una intoxicación infrecuente, la falta de familiaridad por parte del equipo médico y de enfermería puede subestimar la severidad de la intoxicación o fallar en administrar un tratamiento lo suficientemente enérgico y precoz para prevenir la morbilidad y la mortalidad.

Cuando sea posible, se ha de obtener la siguiente información: tipo de salicilato (efervescente, cubierta entérica, metil salicilato), cantidad, tiempo aproximado de ingestión, posibilidad de ingestión crónica u otros fármacos asociados, patologías de base (enfermedad cardíaca, renal).

FISIOPATOLOGÍA Y CLÍNICA

Aparecen trastornos de varios sistemas orgánicos, incluyendo SNC, sistemas cardiovascular, pulmonar, hepático, renal y metabólico. Los salicilatos desacoplan la fosforilación oxidativa e inhiben enzimas del ciclo de Krebs y la síntesis de aminoácidos. El catabolismo secundario a la inhibición de reacciones ATP-dependientes, resulta en: incremento del consumo de oxígeno y producción de dióxido de carbono, actividad acelerada de las vías glicolítica y lipolítica, deplección de glucógeno hepático e hiperpirexia.

A continuación detallamos la repercusión de los salicilatos en los distintos aparatos y sistemas.

Equilibrio ácido-base

Estimulan el centro respiratorio, produciendo hiperventilación y alcalosis respiratoria. Interfieren con el ciclo de Krebs, limitan la producción

de ATP e incrementan la producción de ácidos orgánicos (lactato, piruvato, acetoacetato), llevando a cetosis y a acidosis metabólica con anión gap aumentado. En los niños la alcalosis respiratoria puede ser transitoria de forma que la acidosis metabólica puede aparecer precozmente. La acidosis con anión gap normal no excluye intoxicación por salicilatos. Una aciduria paradójica, por excreción de hidrogeniones, ocurre con la depleción de bicarbonato sódico y potasio. La acidosis a su vez incrementa la severidad de la intoxicación, aumentando la penetración de salicilato en el SNC y otros tejidos.

Respiratorio

Estimulación directa e indirecta de la respiración, provocando taquipnea e hiperpnea. Pueden causar edema pulmonar no cardiogénico de etiología desconocida, aunque parece implicarse a la hipoxia.

Metabolismo de la glucosa

La actividad metabólica celular incrementada debido a desacoplamiento de la fosforilación oxidativa puede producir hipoglucemia clínica, incluso aunque los niveles de glucosa sérica se encuentren en límites normales. Inicialmente puede haber hiperglucemia.

Líquidos y electrolitos

La deshidratación se debe a aumento de pérdidas gastrointestinales (vómitos) y pérdidas insensibles (hiperpnea y fiebre). La toxicidad severa se acompaña de deshidratación mayor del 5-10%. Pueden aparecer alteraciones electrolíticas, como hipocaliemia e hipocalcemia, secundarias a alcalosis respiratoria y a la excreción renal de potasio, sodio y bicarbonato, resultando una orina alcalina. La hipernatremia es más frecuente que la hiponatremia, ésta última asociada con secreción inadecuada de ADH.

SNC

La toxicidad a este nivel viene mediada por la hipoglucemia. Pueden existir niveles bajos de glucosa en SNC y LCR a pesar de glucemias en rangos normales. Se manifiesta con tinnitus, pérdida de audición, hiperpnea, agitación, vértigo, delirio, alucinaciones, seguido de somnolencia y letargia, que puede progresar a desorientación, convulsiones, edema cerebral, hipertermia, coma y, eventualmente, muerte. *Las convulsiones y el coma son los signos más significativos de toxicidad severa.*

Tracto gastrointestinal

Sobre todo náuseas y vómitos; en ocasiones disminución de la motilidad gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal, perforación intestinal y pancreatitis.

Cardiovascular

Taquicardia, hipotensión, shock hipovolémico, arritmias ventriculares, asistolia, anomalías ECG asociadas a hipocaliemia (ondas U, ondas T aplanadas, QT alargado).

Renal

El fallo renal agudo es infrecuente, secundario a deshidratación o fallo multiorgánico.

Hígado

Hepatitis con niveles plasmáticos de salicilato por encima de 30.9 mg/dL; en ocasiones síndrome de Reye.

Hematológico

En algunas ocasiones aparecen manifestaciones hemorrágicas por hipoprotrombinemia y disfunción plaquetaria, incluso coagulación intravascular diseminada dentro de un fallo multiorgánico, asociado a intoxicación crónica; la hemólisis es infrecuente.

Músculo-esquelético

Puede ocurrir rabdomiolisis.

Cronológicamente podemos dividir las manifestaciones clínicas en 3 fases:

- **Fase 1:** hiperventilación con alcalosis respiratoria y alcaluria compensatoria. Pérdidas renales de potasio y bicarbonato sódico. Duración hasta 12 horas en un adolescente, y prácticamente inadvertida en el lactante.
- **Fase 2:** «aciduria paradójica» por intercambio de potasio por hidrogeniones, en presencia de alcalosis respiratoria, como continuación de las pérdidas renales de potasio. Inicio en horas en el niño pequeño, y a las 12-24 horas en el adolescente.
- **Fase 3:** deshidratación, hipocaliemia y acidosis metabólica progresiva. Inicio en 4-6 horas tras la ingestión en un lactante, y pasadas 24 horas o más en un adolescente.

Muchos de los síntomas de toxicidad aguda y crónica se solapan. En la intoxicación crónica, los síntomas usualmente tienen un inicio más lento, y a menudo se pasan por alto o se consideran parte de una enfermedad subyacente. Suelen presentarse por error de dosificación de los padres, y ocurren con más frecuencia en ancianos. El estado mental se altera, y conlleva una alta mortalidad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debido a la naturaleza inespecífica de los síntomas de salicilismo, el diagnóstico diferencial inicial es amplio y puede incluir en el caso de la intoxicación aguda procesos que producen acidosis metabólica con aumento del hiato aniónico: cetoacidosis diabética, acidosis láctica, y múltiples intoxicaciones, especialmente por hierro, metanol y etilenglicol. También se incluyen el síndrome de Reye y el distress respiratorio y/o neumonía.

La intoxicación crónica por salicilatos suele manifestarse por alteraciones del nivel de conciencia, por lo que hay que distinguirla de la sepsis, meningitis y encefalitis.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Laboratorio

1. Electrolitos séricos, glucemia, calcemia, fosfatemia, magnesemia y función renal (urea, creatinina). Repetir electrolitos y glucemia cada 2 horas en intoxicaciones moderadas y severas, hasta que disminuyan los niveles de salicilato y mejore el trastorno ácido-base, y el resto al menos cada 12 horas, excepto si se precisa hemodiálisis, en que habrá que controlarlos más a menudo. Monitorizar cuidadosamente la calciemia; puede ser difícil mantener niveles normales durante la terapia de alcalinización.
2. Salicilemia: en la evaluación de toxicidad salicilica son importantes los niveles de salicilato iniciales y seriados. *Los niveles no deben hacernos olvidar la importancia de una evaluación clínica cuidadosa y repetida.* En sobredosis, la concentración sérica pico puede no ocurrir hasta las 4-6 horas, por eso tradicionalmente se determinan a partir de las 6 horas, pero actualmente se recomiendan a las 4 horas tras la ingestión, teniendo en cuenta que las concentraciones obtenidas antes de las 6 horas pueden no reflejar niveles pico. En intoxicaciones mode-

radas y severas, los niveles séricos de salicilato deben ser monitorizados al menos cada 2 horas hasta que se alcance un pico, luego cada 4-6 horas hasta que el pico caiga en un rango no tóxico, por debajo de 20 mg/dL, con normalización del equilibrio ácido-base y estado mental. Si los niveles se elevan (o se mantienen elevados) hasta 72 horas tras la ingestión, considerar una preparación con cubierta entérica o de liberación sostenida, o bezoar en el tracto gastrointestinal. Para convertir mmol/L en mg/dL, dividir entre 0,072.

3. Gasometría en sangre arterial: repetirla cada 2 horas hasta que mejore la acidosis metabólica. Durante la alcalinización urinaria, mantener el pH arterial entre 7,40-7,50, sin sobrepasar 7,55.
4. Hemograma, función hepática y coagulación (TP y TTPA) en casos de intoxicación moderada-severa.
5. Sistemático de orina: pH y densidad. Monitorizar el pH urinario cada 1-2 horas durante la terapia de alcalinización, manteniéndolo entre 7,5-8. Considerar obtener una muestra para screening de tóxicos en orina.
6. Deben solicitarse niveles plasmáticos de paracetamol en adolescentes.
7. El test de cloruro férrico y el test de Phenistix son pruebas de screening sensibles pero no específicas que pueden estar disponibles en el servicio de Urgencias. Sin embargo, actualmente casi nunca se realizan dada la disponibilidad de niveles séricos cuantitativos rápidos y seguros. El test de cloruro férrico sirve para la determinación cualitativa de la presencia de salicilatos. Puede realizarse rápidamente añadiendo 0.5-1 mL de cloruro férrico al 10% a 1 mL de orina. Si los salicilatos están presentes, la solución cambia a un color púrpura. Si el resultado es positivo, hay que obtener niveles séricos de salicilato, ya que la ingestión de un solo comprimido de aspirina da un resultado positivo del test. Se describen falsos positivos con las cetonas urinarias. El Phenistix vira a marrón si hay salicilatos en orina, pero carece de especificidad.

Estudios de imagen

1. Rx tórax: en caso de intoxicación severa, edema pulmonar o hipoxemia.
2. Rx abdomen: considerarla si sospecha de concreciones (bezoares) de aspirina o comprimidos de cubierta entérica, ya que en ocasiones son radioopacos. Debe realizarse mejor antes de administrar carbón activado.

3. Otros métodos para descartar fármacobezoares gástricos de salicilato, como ecografía, TAC y endoscopia.

Otros

1. ECG: dado el riesgo de alteraciones secundarias a hipocaliemia y arritmias ventriculares.

TRATAMIENTO

El tratamiento no debe ser aplazado en pacientes sintomáticos hasta conocer los niveles séricos. La presencia de tinnitus es un síntoma guía de ingestión de salicilatos; también puede detectarse taquipnea, taquicardia y fiebre. No se requiere tratamiento si se está seguro de que la dosis ingerida es menor de 150 mg/kg.

Aunque la determinación de niveles séricos de salicilato seriados ofrece información valiosa respecto a la efectividad del tratamiento, no sustituye a la evaluación clínica del paciente. En sobredosis la farmacocinética no es lineal, pero se aconseja un nomograma en casos de intoxicación grave para valorar el resultado de la terapéutica; si la semivida de eliminación es mayor de 10-15 horas, el tratamiento podría estar siendo ineficaz.

El uso de gastroscopia y otras medidas para eliminar comprimidos de cubierta entérica requiere evaluación adicional en el futuro.

En la figura 2 se propone un diagrama de flujo para guiar el manejo de la intoxicación por salicilatos.

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

Estabilizar la vía aérea, respiración y circulación. Puede ser necesario reponer la volemia con bolos de suero salino fisiológico a 20 ml/kg/hora durante las primeras 1-2 horas. Si la hipotensión no responde a una adecuada reposición volumétrica, se requiere tratamiento con inotrópicos (dopamina y noradrenalina).

Descontaminación del tracto gastrointestinal

Carbón activado

Es el mejor procedimiento de descontaminación. Constituye el tratamiento inicial, especialmente si el paciente se presenta dentro de 1 hora de la ingestión; considerarlo en cualquier paciente que se presente dentro de las 4 horas de la ingestión, pero no hay datos suficientes para apoyar o

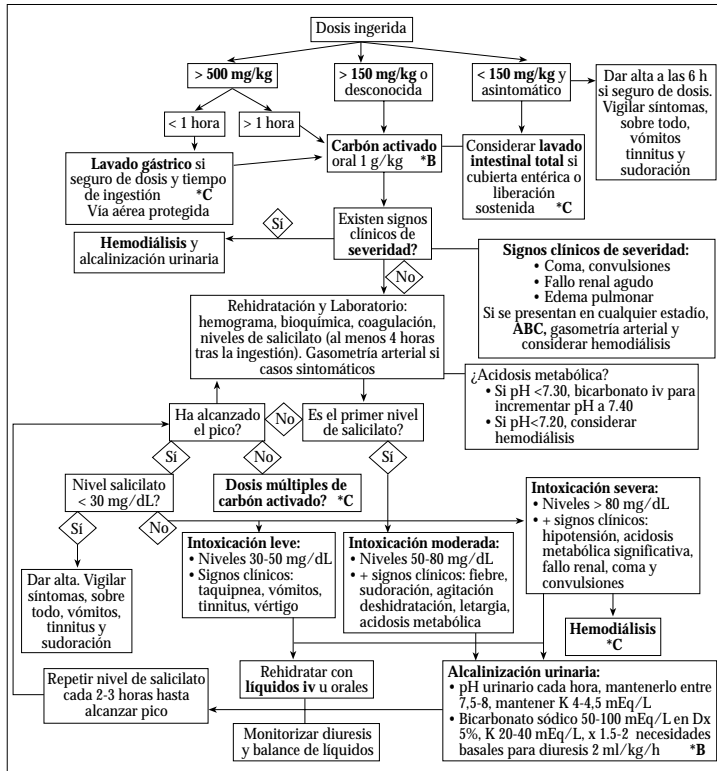


Figura 2. Manejo de la intoxicación por salicilatos (*grado de recomendación) (modificado de 7).

excluir su uso después de una hora de ingestión. Limita la absorción intestinal uniéndose a los salicilatos disponibles, y puede ser todo lo que se requiera en una intoxicación leve. La dosis inicial recomendada es de 1 g/kg. Cada gramo de carbón puede absorber aproximadamente 550 mg de ácido salicílico. Puede mezclarse con chocolate o zumo de frutas para hacerlo más palatable, sin reducir su eficacia. Si el niño no toma el carbón en 20 minutos tras la ingestión del tóxico, debe ser administrado a través de una sonda nasogástrica.

Aunque la evidencia es poco firme respecto a la administración de dosis múltiples de carbón activado, algunos expertos recomiendan dosis repetidas de 0,5 g/kg cada 2-4 horas para mejorar la eliminación de salicilato y acortar la semivida de eliminación. Potenciales indicaciones serí-

an un «plateau» en los niveles séricos de salicilato, sugestivos de un bezoar con absorción mantenida, o hasta alcanzar un nivel pico de salicilato en caso de ingesta de comprimidos con cubierta entérica o de liberación sostenida en cantidades que pongan en peligro la vida. La deposición con carbón, la resolución de las manifestaciones clínicas durante 12-24 horas, y la disminución de niveles a cifras no tóxicas pueden ser criterios razonables para suspender estas dosis múltiples.

Lavado gástrico

No debe emplearse de manera sistemática en el tratamiento de pacientes intoxicados. No hay pruebas seguras de que su uso mejore el resultado clínico, y puede causar importante morbilidad (3%). Por tanto, no debe considerarse salvo en casos de intoxicación que ponga en peligro la vida del paciente, y que pueda realizarse en los primeros 60 minutos tras la ingestión. Incluso entonces, el beneficio clínico no se ha confirmado en estudios con testigos. En voluntarios humanos, alrededor del 32% del tóxico ingerido se elimina del estómago cuando el lavado se efectúa en la primera hora. Algunos expertos recomiendan realizarlo incluso hasta pasadas 4-12 horas de la ingestión, ya que la aspirina es poco soluble en ácido y las tabletas tienden a formar conglomerados, que se disuelven lentamente y retrasan el vaciamiento gástrico (hay alguna evidencia de que los salicilatos pueden permanecer en el estómago durante 10 horas).

Lavado intestinal total

Considerar su uso en preparados de liberación sostenida o con cubierta entérica, combinado con carbón, incluso hasta 12 a 16 horas después de la ingestión. En un estudio en voluntarios, polietilenglicol (solución evacuante Bohm®, Evacuante Lainco®), comparado con carbón activado en dosis única, 4 horas tras ingerir aspirina con cubierta entérica, se mostró más efectivo en reducir la absorción. La dosis es de 500-1000 ml/hora (20-30 ml/kg/hora) por boca o sonda nasogástrica, durante 4-6 horas hasta disminución de niveles o que el líquido rectal salga claro. Precaución en niños pequeños por desequilibrios hidroelectrolíticos. Contraindicado si vía aérea no protegida.

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. Estudios en voluntarios humanos muestran que 21 a 38% del tóxi-

co ingerido se elimina del estómago si se administra ipecacuana una hora después de la ingestión.

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. Se han usado sorbitol (1-2 g/kg), sulfato de magnesio o de sodio al 10% (250 mg/kg) y citrato de magnesio (4 ml/kg, máx. 250 ml). Son potencialmente valiosos si se requieren múltiples dosis de carbón activado, ya que pueden prevenir la impactación del carbón. Evitar la administración de catárticos en menores de 2 años.

Antídoto

No existe.

Incrementar la eliminación: fluidoterapia, alcalinización, glucosa, potasio, hemodiálisis

Las metas terapéuticas específicas en la intoxicación salicilica incluyen la corrección de los trastornos hidroelectrolíticos, y el aumento de la excreción renal de salicilatos de 10-20 veces incrementando el pH urinario de 5 a 8.

Alcalinización urinaria

Ha de iniciarse antes de obtener niveles séricos y debe realizarse en pacientes con intoxicación salicilica sintomática, moderada o severa, niveles de salicilato mayores de 35-40 mg/dL o en aumento, o trastornos ácido-base. Incrementando el pH sérico, los salicilatos son atrapados en la sangre y no cruzan la barrera hemato-encefálica. Este "atrapamiento iónico" puede ayudar a prevenir el deterioro del estado mental. La alcalinización ha demostrado ser tan eficaz como la hemodiálisis en la eliminación de salicilatos, incluso consiguiendo una reducción inicial más rápida en los niveles séricos de salicilato. Debe continuarse con la alcalinización urinaria hasta que la concentración de salicilato sea inferior a 30-40 mg/dL y los síntomas desaparezcan.

Debe combinarse con la reposición de volumen. La cantidad de líquidos que se recomienda son las necesidades basales más el déficit y las pérdidas hidroelectrolíticas mantenidas, esto viene a equivaler a 1.5-2 veces las necesidades basales, para mantener una diuresis de 2 ml/kg/hora. No se recomienda forzar la diuresis con líquidos por el riesgo de edema cerebral y/o pulmonar.

El fluido inicial debe contener glucosa al 5% con 50-100 mEq por litro de bicarbonato sódico (hasta incluso 100-150 mEq/L); en casos de severa acidosis, puede ser necesario bicarbonato adicional (o un bolo iv previo de bicarbonato sódico a 1-2 mEq/kg en 1 hora). El objetivo es mantener el pH sanguíneo entre 7,40-7,50, sin sobrepasar 7,55, y el pH urinario entre 7,5-8. La alcalinización excesivamente rápida puede provocar acidosis paradójica en el SNC. El control del equilibrio ácido-base y glucemia debe ser minucioso.

Debe añadirse 20-40 mEq/L de potasio a los líquidos i.v., y pueden ser necesarios hasta 40-80 mEq/L para reponer los depósitos tisulares, una vez establecida una buena diuresis, ya que la hipocaliemia daña la capacidad renal para producir una orina alcalina, y es exacerbada por la administración de bicarbonato sódico. Si el potasio está por debajo de 4,5 mEq/L, los hidrogeniones, en lugar de los iones potasio, siguen a los iones bicarbonato en la orina. Es muy difícil producir orina alcalina si el paciente está hipocalémico. Por tanto, *la orina puede permanecer ácida durante la infusión de bicarbonato si no se repone potasio.*

Contraindicaciones del bicarbonato: alcalosis, hipernatremia, hipocalcemia, edema pulmonar severo, y dolor abdominal no filiado.

Interacciones del bicarbonato: la alcalinización urinaria disminuye los niveles de litio, tetraciclinas, clorpropamida y metotrexate; por el contrario, incrementa los niveles de anfetaminas, pseudoefedrina, flecainida, anorexígenos, efedrina, quinidina y quinina.

Precauciones: monitorizar pH urinario seriado; precaución en trastornos electrolíticos (fallo cardíaco congestivo, cirrosis, edema, corticoides, fallo renal); evitar extravasación ya que puede ocasionar necrosis tisular; puede causar hipocaliemia.

Hemodiálisis-hemoperfusión

La eliminación de salicilato puede ser mejorada por hemodiálisis o hemoperfusión. El salicilato es un fármaco dializable por su bajo volumen de distribución y una fijación a proteínas plasmáticas no muy alta. La hemodiálisis se debe reservar para pacientes críticos. Sus indicaciones específicas incluyen: 1) niveles séricos de salicilato por encima de 90-100 mg/dL tras ingestión aguda, 2) nivel sérico de salicilato por encima de 40-50 mg/dL en salicilismo crónico, 3) acidosis u otros trastornos electrolíticos severos, 4) fallo renal, 5) disfunción neurológica persistente (coma, convulsiones incontrolables) y/o 6) deterioro clínico progresivo a pesar del tratamiento estándar (fallo cardíaco, edema pulmonar o cerebral).

Aunque la hemoperfusión con carbón tiene una tasa de eliminación de fármaco ligeramente mayor que la hemodiálisis, presenta riesgos en niños pequeños y se asocia con frecuencia trombocitopenia, por lo que se recomienda ésta última por su capacidad para corregir trastornos hidroelectrolíticos y ácido-base, y eliminar salicilatos. Es importante continuar con la alcalinización urinaria en pacientes sometidos a hemodiálisis, teniendo precaución con la sobrecarga de volumen si existe anuria. La diálisis peritoneal tiene tan sólo una eficiencia del 10-25% en comparación con la hemoperfusión o hemodiálisis, pero puede ser una técnica más sencilla en niños pequeños. También se ha usado la exanguinotransfusión de doble volumen como una alternativa segura y eficaz a la hemodiálisis en caso de intoxicación severa en un lactante.

La hemodiafiltración veno-venosa continua puede ser útil en el tratamiento de intoxicaciones severas, clínicamente inestables y que no pueden someterse a hemodiálisis, o ésta no está disponible.

Tratamiento de soporte

1. Si existen signos de sangrado, vitamina K 2-5 mg (máximo 10 mg) iv; puede ser necesario administrar sangre o plaquetas.
2. Las convulsiones responden al tratamiento convencional con diazepam; si fallan las benzodiazepinas, la difenilhidantoína o fenobarbital suelen ser efectivos.

CRITERIOS DE INGRESO

1. Intoxicación moderada-severa (salicilemia superior a 45-50 mg/dL).
2. Salicilismo crónico e ingestiones de productos de liberación sostenida, sin tener en cuenta los niveles de salicilato.

Las ingestiones accidentales de menos de 120-150 mg/kg y sin signos de toxicidad, no requieren tratamiento y pueden ser dados de alta a las 6 horas de la ingestión, con seguimiento a las 24 horas.

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. Barone JA, Raia JJ, Huang YC: Evaluation of the effects of multiple-dose activated charcoal on the adsorption of orally administered salicylate in a simulated toxic ingestion model. *Ann Emerg Med* 1988; 17: 34-37.
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. Cronin K, Caraccio T and McGuigan M. The NY State Poison Centers. Toxicology Letter. Acute salicylate toxicity. Jan 2003. Disponible en: URL: http://www.upstate.edu/poison/pdf/1_03toxnews.pdf.
6. Dargan PI, Wallace CI, Jones AL. An evidence based flowchart to guide the management of acute salicylate (aspirin) overdose. *Emerg Med J* 2002; 19: 206-209.
7. Dawson AH, Whyte IM. Therapeutic drug monitoring in drug overdose. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 278-283.
8. Done AK. Salicylate intoxication: significance of measurements of salicylate in blood in cases of acute ingestion. *Pediatrics* 1960; 26: 800-807.
9. Drugs and drugs of abuse. 1997. Disponible en: URL: <http://www.fleshandbones.com/readingroom/pdf/97.pdf>.
10. Dugandzic RM, Tierney MG, Dickinson GE. Evaluation of the validity of the Done nomogram in the management of acute salicylate intoxication. *Ann Emerg Med* 1989; 18: 1186-1190.
11. Eisen TF, Grbcich PA, Lacouture PG, Shannon MW, Woolf A. The adsorption of salicylates by a milk chocolate-charcoal mixture. *Ann Emerg Med* 1991; 20: 143-146.
12. 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.
13. Hamilton R and Hendrickson R. Ingestions: Salicylates. En: Crain EF and Gershel JC, eds. *Clinical manual of Emergency Pediatrics*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2003, p. 435-437.
14. 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.
15. Juurlink DN, McGuigan MA. Gastrointestinal decontamination for enteric-coated aspirin overdose: what to do depends on who you ask. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38: 465-470.
16. Kirshenbaum LA, Mathews SC, Sitar DS, Tenenbein M. Does multiple-dose charcoal therapy enhance salicylate excretion? *Arch Intern Med* 1990; 150: 1281-1283.
17. 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.
18. 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.
19. Kreplick LW. Toxicity, Salicylate. June 2001. Disponible en: URL: <http://www.emedicine.com/emerg/topic514.htm>.
 20. Manikian A, Stone S, Hamilton R, Foltin G, Howland MA, Hoffman RS. Exchange transfusion in severe infant salicylism. *Vet Hum Toxicol* 2002; 44: 224-227.
 21. McGrath JC. Toxalert. Maryland Poison Center. Salicylate Poisoning. July 2001. Disponible en: URL: <http://www.pharmacy.umaryland.edu/~mpc/Publications/MPC-newsletters/july2001.pdf>.
 22. Nonsteroidal anti-inflammatory agents. En: McEvoy GK, ed. *American Hospital Formulary Service (AHFS). Drug Information*. Bethesda; 1998, p. 1571-1671.
 23. 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.
 24. 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.
 25. Prescott LF, Balali-Mood M, Critchley JA, et al: Diuresis or urinary alkalinization for salicylate poisoning? *BMJ* 1982; 285: 1383-1386.
 26. Riordan M, Rylance G, Berry K. Poisoning in children 1: General management. *Arch Dis Child* 2002; 87: 392-396.
 27. Riordan M, Rylance G, Berry K. Poisoning in children 2: Painkillers. *Arch Dis Child* 2002; 87: 397-399.
 28. Shannon M. Ingestion of toxic substances by children. *N Engl J Med* 2000; 342: 186-191.
 29. Sporer KA, Khayam-Bashi H: Acetaminophen and salicylate serum levels in patients with suicidal ingestion or altered mental status. *Am J Emerg Med* 1996; 14: 443-446.
 30. Tenenbein M. Emergency Medicine: Recent advancements in Pediatrics Toxicology. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46: 1179-1188.
 31. 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.
 32. 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>.
 33. 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.
 34. 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.
35. Vertrees JE, McWilliams BC, Kelly HW. Repeated oral administration of activated charcoal for treating aspirin overdose in young children. *Pediatrics* 1990; 85: 594-598.
 36. Waseem M. and Gernsheimer JR. Toxicity, Salicylate. July 2002. Disponible en: URL: <http://www.emedicine.com/ped/topic2031.htm>.
 37. White S and Wong SHY. Standards of laboratory practice: analgesic drug monitoring. *Clin Chem* 1998; 44: 1110-1123.
 38. Wrathall G, Sinclair R, Moore A, Pogson D. Three case reports of the use of haemodiafiltration in the treatment of salicylate overdose. *Hum Exp Toxicol* 2001; 20: 491-495.