BOLETÍN INFORMATIVO N º 14

**ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO (ASPIRINA)**

**Problemas relacionados al consumo crónico excesivo.**

Centro de Información sobre Medicamentos

Dpto de Farmacia - Facultad de Ciencias Químicas

Universidad Nacional de Córdoba

   Caffaratti, M. Briñón M.C

**-**Octubre***2002-***

**Introducción**

El dolor y el malestar general, son tratados cotidianamente, con medicamentos analgésicos de venta libre. Hasta un 70% de la población de países occidentales, utiliza analgésicos regularmente, sobre todo para el dolor de cabeza, cuadros febriles y otros dolores específicos.

Se desconoce si los patrones de uso de estos medicamentos, concuerdan con las buenas prácticas en el manejo del dolor.

Además, los analgésicos de venta libre, son usados ampliamente, para tratar estados disfóricos del humor y disturbios del sueño. El elevado consumo de medicamentos analgésicos de venta libre, está asociado también a enfermedades psiquiátricas (particularmente síntomas depresivos) y al consumo de alcohol, nicotina y cafeína.

Es necesario una mejor comprensión de los patrones de uso de los analgésicos de venta libre, para determinar el grado del  problema y si podría mejorarse la salud de la población, a través de la educación referida al uso apropiado de estos medicamentos. 1

El consumo de medicamentos de venta libre en muchos países, se ha convertido en parte integral de la vida de un gran número de personas. No solo las personas enfermas o de edad avanzada, son quienes incorporaron este hábito a su rutina diaria, sino que cada vez son más los individuos sanos y particularmente los jóvenes.2

El alto consumo de analgésicos, está asociado con una incidencia alarmante de efectos adversos, nefropatía analgésica y hemorragia gastrointestinal.

En un estudio realizado en Australia, se ha encontrado que estos niveles de consumo de medicamentos, pueden ser síntomas del estrés y las presiones subyacentes de la sociedad urbana del país, junto a un nuevo factor cultural, relacionado a una aceptación social del uso de medicamentos.3

Debido a la alarmante y creciente publicidad de medicamentos de venta libre, en particular la relacionada al consumo de AAS (ácido acetil salicílico), es que resulta de interés plantear este tema, con el objeto de promover el *uso racional de este medicamento*.

**Intoxicación crónica**

La intoxicación crónica por salicilatos incluye pérdida de la audición, náuseas, vómitos, disnea e hiperventilación, taquicardia e hipertermia, manifestaciones neurológicas como confusión, agitación hiperactividad, habla dificultosa, alucinaciones, convulsiones y coma. La similitud con la intoxicación aguda, la aparición lenta y la menor severidad del cuadro hacen sospechar de una intoxicación crónica. Muchas veces este cuadro es enmascarado por la patología de base. 4

Referido a la toxicidad de salicilatos, el índice de mortalidad varía con la cronicidad de la exposición. La intoxicación crónica conlleva a un mayor índice de morbilidad y mortalidad que la intoxicación aguda y es más difícil de tratar.

* Sobredosis aguda – Indice de mortalidad de menos del 2%.
* Sobredosis crónica- Indice de mortalidad de hasta el 25%.5

**Salicilismo**

Es una forma de intoxicación moderada de carácter crónico que cursa, entre otros, con los siguientes síntomas: cefalea, acufenos, pérdida de audición, confusión mental, somnolencia, sudoración, diarrea y sed.6

Otros síntomas de salicilismo incluyen  vértigo, mareo,  letargia, movimientos incontrolables de manos y deterioro visual. 7

**Efectos a nivel renal**

Los AINES (analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos)pueden provocar un deterioro agudo, generalmente reversible del desarrollo de la función renal por inhibición de las prostaglandinasvasodilatadoras renales en el riñón. Los factores de riesgo incluyen: edad avanzada, hipertensión, insuficiencia renal pre-existente, diabetes, uso de diuréticos y depleción de volumen.8

Con altas dosis crónicas, abuso de analgésicos o sobredosis de salicilatos; se puede observar, una marcada reducción en el clearence de creatinina, necrosis renal papilar, nefritis intersticial, o necrosis renal tubular con insuficiencia renal; sin embargo, en dosis usuales y en pacientes con una función renal normal, los salicilatos raramente causan efectos renales clínicamente significativos. 7

El uso regular de aspirina, se asocia de manera dosis dependiente con un aumento del riesgo de insuficiencia renal crónica. La dosis de aspirina relacionada con un alto riesgo de insuficiencia renal, estuvo en el rango de la dosis analgésica más que en la utilizada con fines de profilaxis cardiovascular.9

El riesgo se encuentra asociado  con la dosis acumulativa (más de 5000 dosis, según algunos estudios) y los años de abuso (p. ej., se han detectado disfunciones en la capacidad de concentración de la orina en pacientes con artritis, con más de 2 años de uso de AINES o nefropatía analgésica en el 26% de los consumidores crónicos y abusivos de AINES en un estudio prospectivo de 11 años). 6

La aspirina no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal. Existen especialidades farmacéuticas que contienen asociaciones de 2 o más analgésicos, y a veces con otros fármacos (codeína, cafeína); su uso se ha asociado a un incremento del riesgo de daño renal.10

**Efectos a nivel gastrointestinal**

La gastropatía inducida por el AAS incluye dos entidades de patogenias diferentes. La primera, aguda y de aparición rápida, es el resultado de la acción directa del AAS sobre la mucosa gástrica. La segunda es consecuencia de su capacidad para inhibir la síntesis de prostaglandinas, las cuales son un elemento defensivo de la mucosa gástrica. Se trata de una forma más lenta de inducción de daño de las mucosas, pero que puede manifestarse clínicamente de forma aguda al potenciar el desarrollo de lesiones previas asintomáticas.11

Los efectos secundarios más serios de los AINES, especialmente del AAS a nivel gastrointestinal son:

* Perforación de úlcera péptica y úlcera duodenal
* Hemorragia gastrointestinal

Por otra parte, el abuso de AAS, a menudo furtivo y puesto al descubierto por los niveles de salicilatos en plasma, puede causar una total e irrecuperable ulceración gástrica o duodenal. La cirugía en estos casos está contraindicada porque la recaída es inevitable y progresivamente más seria.12

**Efectos adversos del AAS**

Los efectos adversos del AAS se presentan en la tabla 1. En general son poco frecuentes, aunque moderadamente importantes en algunos casos. La mayoría de las veces, los efectos adversos son una prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente al aparato digestivo. El 5-7% de los pacientes experimentan algún tipo de efecto adverso.

Los efectos adversos más característicos son:

 -Ocasionalmente (1-9%): náuseas, dispepsia, vómitos, úlcera gástrica, úlcera duodenal, hemorragia gastrointestinal (melenas, hematemesis), urticaria, erupciones exantemáticas, angioedema, rinitis; espasmo bronquial paroxístico y disnea graves; hipoprotrombinemia (en dosis altas).

 -Raramente (<1%): hepatotoxicidad (particularmente en pacientes con artritis juvenil), síndrome de Reye (en niños); irritación local cuando se administra por vía rectal.

Con dosis altas prolongadas: mareos, tinnitus, sordera, sudoración, cefalea, confusión, insuficiencia renal y nefritis intersticial aguda.

El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso de que el paciente experimente algún episodio de sordera, tinnitus ó mareos. 17

**Tabla 1. Efectos Adversos 7**

|  |  |
| --- | --- |
| alucinaciones | púrpura |
| agranulocitosis | hiperuricemia |
| anemia aplásica | hipocalemia |
| anemia hemolítica | necrólisis epidermal tóxica |
| angioedema | hipoglucemia |
| broncoespasmo | nefritis intersticial |
| confunsión | ictericia |
| contipación | leucocitosis |
| deshidratación | leucopenia |
| deterioro visual | síndrome de Stevens-Johnson |
| diaforesis | rash maculopapular |
| dolor abdominal | hipernatremia |
| dolor de cabeza | respiración dificultosa |
| encefalopatía | elevación de las enzimas hepáticas |
| eritema nodoso | dispepsia |
| fiebre | depresión respiratoria |
| gastritis | necrosis renal tubular |
| hemorragia | hipoprotombinemia |
| hepatitis | trombocitopenia |
| hiperbilirubinemia | síndrome de Reye |
| hiperglucemia | rinitis |
| necrosis hepática | tinitus |
| pérdida de la audición | acumulación de desechos nitrogenados |
| reacciones anafilácticas | hiperventilación |
| sangrado del tracto gastrointestinal | necrosis renal papilar |
| urticaria | convulsiones |

**Cafeína**

Consideraciones especiales referidas a su asociación con AAS.

Numerosas especialidades farmacéuticas asocian la cafeína a principios activos antálgicos con la finalidad de potenciarlos. No se ha demostrado claramente el interés de dicha asociación.13

La FDA (Food and Drug Administration) ha propuesto que la cafeína ( presente como coadyuvante analgésico en algunos productos con AAS) se clasifique como componente de la categoría III (falto de información sobre su eficacia) en medicamentos analgésicos/ antipiréticos que no requieren receta médica para su dispensación.14

El uso de cafeína es solamente ocasional y no debería usarse regularmente para mantener estados prolongados de vigilia.15

La cafeína puede causar ansiedad, nauseas y /o vómitos considerables luego de dosis excesivas. Se han observado arritmias cardíacas, convulsiones y delirio en pacientes, luego de la administración de sobredosis de cafeína.  Ver otros síntomas  de sobredosis en la Tabla 2.

Niveles de cafeína mayores a 50mg/L pueden producir  síntomas tóxicos en humanos. 7

Cuando la cafeína se usa en dosis excesivas durante largos períodos de tiempo, se puede desarrollar dependencia psíquica y sufrir síntomas de abstinencia.

“Cafeinismo” es el síndrome asociado con un alto consumo de cafeína. Este síndrome es caracterizado por una variedad de síntomas incluyendo: inquietud, dolor de cabeza, latidos cardíacos irregulares, sensación de malestar en el pecho, diarrea e insomnio. El cafeinismo se ha asociado con desordenes de ansiedad.

La dependencia psíquica de cafeína, evidenciada en el síndrome de abstinencia luego del retiro de dosis crónicas de cafeína, está bien documentada.

Los síntomas de abstinencia más frecuentemente informados son dolor de cabeza y fatiga.

Los signos y síntomas de fatiga durante la abstinencia de cafeína, incluyen depresión mental, letargia, debilidad, apatía, somnolencia, desinterés por el trabajo y disminución del estado de alerta. Otro síntoma frecuentemente citado es la ansiedad. Signos de ansiedad incluyen nerviosismo e insomnio.16

**Tabla 2.**Síntomas por sobredosis de cafeína 15

|  |  |
| --- | --- |
| dolor abdominal | micción frecuente |
| agitación | dolor de cabeza |
| ansiedad | aumento de la sensiblidad al tacto o dolor |
| excitación o inquietud | irritabilidad |
| confusión o delirio | movimientos repentinos |
| convulsiones (en sobredosis agudas) | nauseas y vómitos (a veces con sangre) |
| deshidratación | zumbido de oídos |
| aumento de la frecuencia respiratoria | visualización de luces en zig-zag. |
| latidos cardíacos irregulares | problemas para dormir |
| fiebre |   |

**INFORMACIÓN GENERAL SOBRE AAS. 17**

Denominación química: Ácido 2-(acetiloxi)-benzoico.

Composición cuantitativa: H 4.48% C 60.00% O 35.52%

Fórmula empírica: C9H8O4

**Peso molecular: 180.16**

Código del Chemical Abstracts: 50-78-2

ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

* inhibidor de la síntesis de prostaglandinas (ciclooxigenasa)
* antiagregante plaquetario
* antiinflamatorio
* analgésico
* antipirético

**ACCIÓN Y MECANISMO**

 Analgésico, antipirético, antiinflamatorio no esteroideo (AINES) y antiagregante plaquetario. Es inhibidor de la enzima ciclooxigenasa, lo que se traduce en una inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

**FARMACOCINÉTICA**

 Vía oral: Tras la administración oral, la absorción es rápida y completa (la forma microencapsulada es retardada, pero continúa hasta ser completada), la absorción para la vía rectal es errática y lenta.

La vida media del AAS es muy corta (15-20 min) puesto que se transforma rápidamente en la mucosa digestiva, hígado y plasma, en ácido salicílico por desacetilazión, siendo su vida media de eliminación de 2-3 h.

El grado de unión a proteinas plasmáticas es del 80-90%. Sufre amplio metabolismo hepático. El ácido salicílico procedente de la hidrólisis del AAS o de los salicilatos, se elimina con la orina, parte metabolizado como ácido salicilúrico (80%) y parte en forma de glucurónidos (15%), la proporción que se excreta inalterada es pH-dependiente (orina ácida: 5%; orina alcalina: hasta un 85%).

**INDICACIONES**

-         Dolor: tratamiento o alivio sintomático del dolor leve o moderado (dolor de cabeza, dental, menstrual).

-         Fiebre. - Inflamación no reumática: dolor músculo-esquelético, lesiones deportivas, bursitis, capsulitis, tendinitis y tenosinovitis aguda no específica.

-         Artritis: artritis reumatoide, juvenil, osteoartritis y fiebre reumática.

En base a su efecto antiagregante plaquetario, está indicado en la profilaxis de:

-         Infarto de miocardio: o reinfarto de miocardio en pacientes con angina de pecho inestable y para prevenir la recurrencia del mismo en pacientes con historia de infarto de miocardio.

-         Oclusión del by-pass aorto-coronario: prevención.

-         Tromboembolismo post-operatorio: en pacientes con prótesis valvulares biológicas o con shunts arteriovenosos.

-         Tromboflevitis, flebotrombosis y riesgo de trombosis arteriales.

-         Ataques isquémicos transitorios: en pacientes con isquemia cerebral transitoria para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular.

POSOLOGIA

Dolor y /o fiebre:

-Oral: adultos, 325-650 mg/4 h; niños, 10 mg/kg/4 h.

-Rectal: adultos, 1 g/6-8 h.

Procesos inflamatorios, oral:

-Adultos, 750-1000 mg/8 h; puede incrementarse la dosis total diaria en 500 mg cada una o dos semanas, hasta alcanzar el efecto deseado o la aparición de efectos adversos importantes.

 -Niños, 20-25 mg/kg/6 h, hasta un máximo de 3,6 g/día.

Profilaxis de procesos tromboembólicos, oral, adultos:

-Profilaxis primaria de infarto de miocardio: 150-200 mg/24 h o 300 mg/48 h.

-Profilaxis secundaria de infarto de miocardio: 300-600 mg/24 h.

-Infarto agudo de miocardio: 150 mg/24 h.

-Profilaxis de tromboembolismo postoperatorio: 500 mg/8 h.

-Profilaxis de tromboembolismo en pacientes hemodializados: 100 mg/24 h.

Normas para la correcta administración:

La administración oral debe realizarse conjuntamente con las comidas, para reducir la posible intolerancia digestiva. En los pacientes tratados con dosis elevadas de forma crónica, se sugiere administrar la mayor parte de la dosis total diaria a la hora de acostarse, junto con algún alimento.

**CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES**

Contraindicado en alergia a salicilatos o historial de reacciones broncoespásticas (sobre todo en asmáticos), rinitis o urticaria consecutiva a la administración de antiinflamatorios inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, así como en úlcera gastroduodenal, hemorragia gastrointestinal reciente, insuficiencia renal grave, alteraciones hemorrágicas, hemofilia o hipoprotrombinemia.

Precauciones: Deberá realizarse un especial control clínico en hipertensión, diabetes (dosis elevadas), asma crónico, insuficiencia hepática, deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (riesgo de anemia hemolítica), lactancia y embarazo (evitar las dos semanas últimas del embarazo ya que puede retrasar el parto y aumentar la hemorragia materna y neonatal).

**INTERACCIONES**

El AAS produce los siguientes efectos:

-Potencia el efecto de acenocumarol, clorpropamida, fenitoina, fenprocumona, tolbutamida y warfarina.

-Inhibe el efecto de acebutolol, atenolol, bendroflumetiazida, bumetanida, espironolactona, furosemida, indometacina, metoprolol, naproxeno, oxprenolol, pindolol, piretanida, probenecid, propranolol, sotalol, sulfinpirazona y timolol.

-Potencia la toxicidad del metotrexato.

-Potencia el efecto y la toxicidad de: acetazolamida, heparina y valproico, ácido.

Se inhibe el efecto del AAS por: antiácidos, metilprednisolona, parametasona, prednisolona y prednisona.

Se potencia la toxicidad del AAS por: alcohol etílico.

Se potencia el efecto y la toxicidad del AAS por: cimetidina y ranitidina.

**INTERFERENCIAS ANALÍTICAS**

El AAS puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:

-Sangre: aumento (biológico) de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoniaco, bilirrubina, colesterol, creatina kinasa, creatinina, digoxina, tiroxina libre, lactato deshidrogenasa (LDH), globulina de unión de la tiroxina, triglicéridos, ácido úrico y ácido valproico; aumento (interferencia analítica) de glucosa, paracetamol y proteínas totales. Reducción (biológica) de tiroxina libre, glucosa, fenitoína, TSH, TSH-RH, tiroxina, triglicéridos, triiodotironina, ácido úrico y del clearing de creatinina; reducción (interferencia analítica) de transaminasas (ALT), albúmina, fosfatasa alcalina, colesterol, creatina kinasa, lactato deshidrogenasa (LDH) y proteínas totales.

-Orina: Reducción (biológica) de estriol; reducción (interferencia analítica) de ácido 5-hidroxi-indolacético, ácido 4-hidroxi-3-metoxi-mandélico y estrógenos totales.

**ADVERTENCIAS ESPECIALES**

 Las reacciones gastrointestinales pueden reducirse administrándose junto con las comidas. Existe sensibilización cruzada entre los salicilatos y otros antiinflamatorios no esteroídicos. En caso de administración continuada prevenir a su médico u odontólogo ante posibles intervenciones quirúrgicas.

 La administración de ácido acetilsalicílico a niños con gripe o varicela se ha asociado a la aparición, poco frecuente pero extremadamente grave, de síndrome de Reye.

**Glosario**

*Abuso de drogas*

La Asociación Norteamericana de Psiquiatría, en su manual DSM-IV, define el abuso como un patrón de consumo de sustancias que no llega a reunir los criterios de dependencia y que se manifiesta por consecuencias adversas significativas y recurrentes relacionadas con el consumo repetido de sustancias.

*Abuso de sustancias que no producen dependencia*

Existe un gran número de sustancias medicinales (hierbas, medicinas populares y fármacos registrados) que, aunque no da lugar a una dependencia, pueden consumirse de manera regular y sistemática, y/o en grandes dosis. Los fármacos que más frecuentemente originan este tipo de consumo  son laxantes, analgésicos menores (paracetamol o aspirina), antidepresivos, vitaminas, antiácidos, hormonas esteroideas y diuréticos. En ocasiones hubo una indicación terapéutica inicial y la facilidad para adquirirlos, favoreció posteriormente el desarrollo de un consumo desproporcionado.

El consumo persistente e injustificado de estas sustancias da lugar a gastos y a contactos con dispositivos asistenciales innecesarios, y frecuentemente ocasiona también lesiones somáticas. Incluso, si existen complicaciones, a los intentos de disuadir o impedir el consumo de estas sustancias, suele oponerse una gran resistencia. A pesar de la evidente predisposición a consumir las sustancias, en estos casos no se presentan síntomas de dependencia ni de abstinencia. 6

*Concepto de tóxico e intoxicación*

Se denomina tóxico a cualquier sustancia que al entrar en contacto con el organismo produce, a través de una acción química, un efecto perjudicial.

Los signos  y síntomas resultantes de la acción de un tóxico constituyen una intoxicación.18

REFERENCIAS

1. Abbott, FV. Fraser, MI. Use and abuse of over-the-counter analgesic agents. J Psychiatry Neurosci, 1998 1;23:13-34 U. S. National Library of Medicine. PubMed. [en línea] United States of America. Acceso: 4/10/02.Disponible en:[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi)
2. BUKO Pharma-News Nº1/2002. The Federal Congress of Action Groups for Development Policy (BUKO)
3. Wade, DN. The background pattern of drug usage in Australia.
Clin Pharmacol Ther. (1976) May;19(5 Pt 2):651-6. S. National Library of Medicine. PubMed. [en línea] United States of America.Acceso: 4/10/02.Disponible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi)
4. Evangelista, M. - Médica Especialista en Toxicología - Material utilizado en el Curso Precongreso de Toxicología Clínica de Urgencia, Rosario, Argentina. 24/09/01. Disponible en: <http://www.sertox.com.ar/01_espanol/apuntes/23_salicilatos.htm>
5. [Michele Azer, MD](http://www.emedicine.com/cgi-bin/foxweb.exe/screen%40d%3A/em/ga?book=med&authorid=2923&topicid=2057), [Heatherlee Bailey, MD](http://www.emedicine.com/cgi-bin/foxweb.exe/screen%40d%3A/em/ga?book=med&authorid=2923&topicid=2057), Toxicity, salicilate. March 1, 2002. Disponible en:<http://www.emedicine.com/med/topic2057.htm#section~author_information>
6. Jesús Flórez. Farmacología Humana. 3ª Edición. Barcelona. España. Masson 1999
7. Base de Datos: Clinical Pharmacology 2000. [http://www.cp.gsm.com](http://www.cp.gsm.com/) (Acceso restringido)
8. Medicación de uso frecuente que afecta a los riñones.  <http://www.pami.org.ar/medicamentos/boletines/boletin%201.htm>
9. La Asociación de los AINES con la Insuficiencia Renal Obliga a Racionalizar su Empleo

http://medscape.elmundo.es/medscape/2001/12/20/portada\_noticias/1008878737.html

1. Ann Pharmacother 1997; 31: 221-7 y 245-8..Digest de Información Científica para Atención Farmacéutica. DICAF [en línea] Barcelona. Disponible en: [http://www.dicaf.es](http://www.dicaf.es/)
2. Martínez Prieto, C., Muñoz Ramírez, E. Hemorragia digestiva alta por aspirina en la profilaxis de las enfermedades cerebro vasculares. España. Acceso: 4/10/02. Disponible en: <http://svneurologia.org/congreso/h-general-1.html>
3. Hirschowitz BI. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the gastrointestinal tract. Gastroenterologist. 1994 Sep;2(3):207-23. Review. U. S. National Library of Medicine. PubMed. [en línea] United States of America. Acceso: 4/10/02.Disponible en:[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi)
4. Fiallip J y col.: "Lack of importance of caffeine as an analgesic adjuvant in dipyron in mice", Arch Int Pharmacodyn (1989);302:86-95.Digest de Información Científica para Atención Farmacéutica. DICAF [en línea] Barcelona. Disponible en:[http://www.dicaf.es](http://www.dicaf.es/)
5. Ministerio de Sanidad y Consumo. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. USP-DI. 2da Edición Española. Madrid. España. 1995. Pág:2199
6. Medline Plus Health Information. Drug Information. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginformation.html>
7. Lloyd Yee Young, Mary Anne Koda-Kimble, editors. Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs. Sixth Edition.United States of America. 1995.Página:85-10
8. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de datos del medicamento. [en línea] España. CGCOF. Acceso:Disponible en <http://www.portalfarma.com/home.nsf>
9. Farreras, P, Rozman, C. Medicina Interna. 13ª Edición. Madrid. España. Mosby. 1995.Pág:2587