

INTOXICACIÓN POR SALICILATOS

José M^a Escudero Berasategui. Servicio de Urgencias Generales CHN y Miguel Ángel Pinillos

Los salicilatos son un grupo de medicamentos derivados del ácido salicílico, producto de la oxidación del ácido benzoico. Se utilizan desde hace más de un siglo en clínica por sus propiedades antiinflamatorias, antitérmicas y analgésicas. Más recientemente a dosis bajas también se usan como antiagregantes plaquetarios.

El grupo lo componen varios fármacos, la mayoría se administran por vía oral (ácido acetilsalicílico, salicilamida, salicilato de sodio, salicilato de dietilamina, diflunisal), alguno por vía parenteral (acetilsalicilato de lisina) y algunos preparados por vía tópica (salicilato de sodio, ácido salicílico, salicilato de metilo). También es frecuente que participen en la composición de diversos antigripales y anticatarrales mezclados con antihistamínicos, anitúsígenos y otros analgésicos como paracetamol)^{1,2}

La absorción por vía oral es rápida, distribuyéndose por casi todos los tejidos del organismo, siendo excretado principalmente por vía renal, dependiendo de la dosis y el pH urinario (como salicilato libre), viéndose favorecido por un pH alcalino.

La dosis tóxica de ácido acetilsalicílico es de 10 g en adultos y la dosis letal se sitúa en 20-30 g. En niños la dosis tóxica es de 240 mg/Kg².

Las modificaciones metabólicas provocadas por la intoxicación por salicilatos son de gran trascendencia produciendo alteraciones en el ciclo de Krebs con disminución de la síntesis de ATP. Como consecuencia disminuye el metabolismo oxidativo y aumenta el metabolismo de ácidos grasos que generan cuerpos cetónicos y una acidosis metabólica. Sobre el equilibrio ácido-base, aunque inicialmente se produce una alcalosis respiratoria compensadora, la alteración más importante y grave es la acidosis metabólica. También puede aparecer acidosis respiratoria por la depresión respiratoria y el edema pulmonar cuando se produce.^{2,3}

Cuadro clínico⁸

CLÍNICA, TOXICIDAD Y ALTERACIONES ANALÍTICAS			
DOSIS/APARATO	Normal	TOXICIDAD MODERADA	TOXICIDAD GRAVE
DOSIS INGERIDA	TOXICIDAD LEVE <100 mg/kg 150-200 mg/Kg	200-300 mg/Kg	300-500 mg/Kg Letal >500 mg/Kg
NIVELES en suero 1 ^a a las 4-6 h	15-30 mg/dl 30-50 mg/Kg	50-80 mg/dl	80-100 mg/dl
RESPIRATORIO	Taquipnea	Hiperventilación	Edema pulmonar no cardiogénico
CARDIOVACULAR		Taquicardia	HipoTA, shock hipovolémico, miocarditis, arritmias ventriculares
GASTROINTESTINAL	Náuseas y vómitos	↓ motilidad, piloroespasmo, hemorragia o perforación GI, pancreatitis y bezoar	
HEPÁTICO y MUSC.	Hepatitis y alteración metabólica de glucemia. Rabdmiolisis e hipotonía		
RENAL			Insuficiencia renal, proteinuria
NEUROLÓGICO		Agitación, vertigo, delirio, inestabilidad, alucinaciones	Somnolencia, letargia, estupor y coma, edema cerebral, Disartria y convulsiones
ORL	Tinnitus	↓ Agudeza visual	
METABÓLICO	Hipoglucemia	Fiebre, sudoración	Hipertermia
HEMATOLÓGICO	Leucocitosis/leucopenia	Disfunción plaquetar	Diatesis hemorrágico, CID

Ac-B e IONES	Alcalosis respiratoria	Acidosis metabólica con \uparrow A. gap. Deshidratación y alt. iones: (hipoK, hipo/hiper Na, hipoCa, hiperMg)
--------------	------------------------	--

Diagnóstico⁸

La concentración de salicilatos puede determinarse en sangre, orina o contenido gástrico.

Los salicilatos se absorben en el estómago y el intestino delgado, y la rapidez de la absorción depende de variables como el tiempo transcurrido desde la ingestión, el pH del contenido gástrico, presencia o no de alimento, cantidad de fármaco ingerida. La absorción depende principalmente de la acidez del medio, de forma que cuanto más ácido sea el medio mejor se absorbe.

En 1960 Done ideó un nomograma para el estadiaje de la severidad de la intoxicación por salicilatos atendiendo a la concentración de fármaco en sangre en relación con el tiempo transcurrido de la ingestión. Como hemos visto anteriormente la absorción de salicilatos varía según diversas variables por lo que en ocasiones la clínica no se correlaciona con los niveles encontrados. Se usa con niveles plasmáticos extraídos a partir de las 6 horas. Sólo es útil en caso de ingestiones únicas y sin coingestas de otros productos, y tiene algunas limitaciones como retraso en la absorción, intoxicación crónica, insuficiencia renal, etc¹.

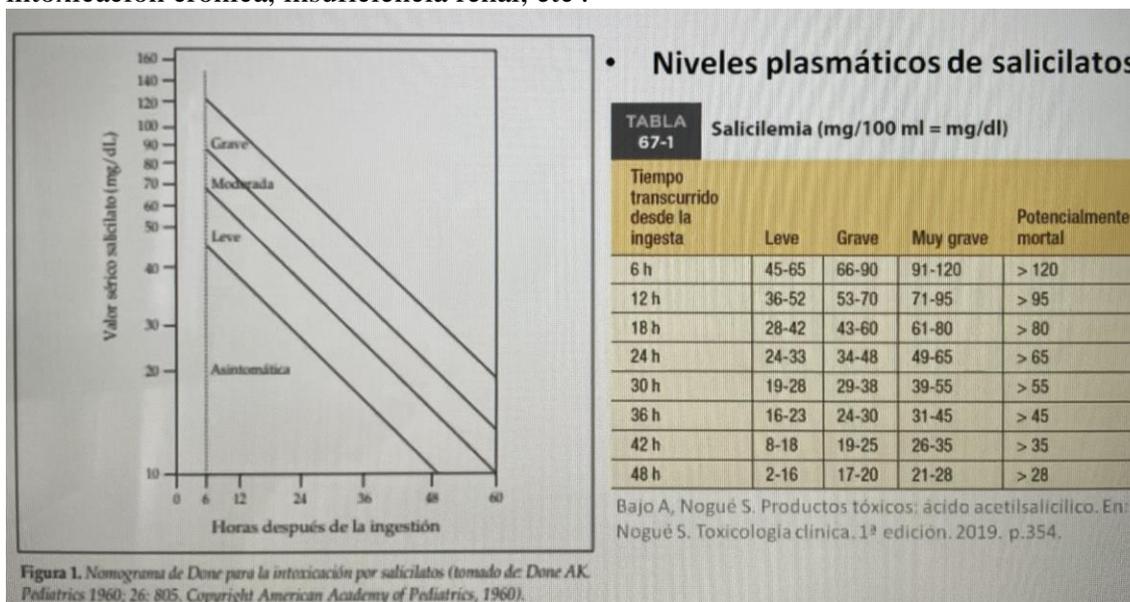


Figura 1. Nomograma de Done para la intoxicación por salicilatos (tomado de: Done AK. Pediatrics 1960; 26: 805. Copyright American Academy of Pediatrics, 1960).

Exploraciones complementarias

Hemograma, función hepática, y coagulación.

Electrolitos (Na, Cl, y K), gasometría y glucosa, cada 2 horas.

Ca, P, Mg y función renal, repetir cada 12 horas.

Descartar niveles elevados de paracetamol en tentativas suicidas.

Determinaciones de niveles en sangre de salicilatos:

- 1º a las 4-6 h.

- repetir cada 2 horas, hasta alcanzar el pico plasmático y

- luego cada 4-6, hasta valores normales.

pH en orina cada 2 h. a mantenerlo entre 7,5-8

ECG para valorar las alteraciones secundarias a hipopotasemia.

Rx tórax si sospechamos edema pulmonar o TAC craneal en los casos de disminución de nivel de conciencia. Rx abdomen a descarta bezoar.

TAC en caso de alteración del estado mental.

Diagnóstico Diferencial de la toxicidad por Salicilatos¹²

- Dificultad respiratoria aguda
- Toxicidad por cafeína
- Embolia pulmonar
- Intoxicación por alcohol y por Abstinencia
- Trastornos de ansiedad
- Toxicidad por hierro
- Toxicidad por acetaminofeno
- Toxicidad por Antihistamínicos
- Toxicidad por gas cloro
- Toxicidad por etilenglicol
- Toxicidad por hidrocarburo

TRATAMIENTO:

Se conoce la dosis ingerida de AAS⁷.

- Si la ingesta es < 100 mg/kg, equivale a < 12 tabletas de AAS de 500 mg para un adulto de 60 kg. El paciente debería estar asintomático. Observación durante 2-3 h, y alta con protección gástrica durante 2-3 días. No es precisa la descontaminación digestiva ni realizar salicilemia.

- Si la ingesta es entre 100-250 mg/kg, equivale a ingerir de 12-30 tabletas de AAS de 500 mg para un adulto de 60 kg. Carbón activado (25 g) si la ingesta < 6 h. Practicar equilibrio ácido-base; si está acidótico, iniciar la corrección con bicarbonato sódico. Cuantificar la salicilemia y si el resultado es inferior al que se muestra en la columna «leve», una vez corregida la acidosis, dar el alta con protección gástrica durante 2-3 días. Si la salicilemia es superior a la de la columna «leve», actúe según el apartado siguiente.

- Si la ingesta es > 250 mg/kg, equivale a más de 30 tabletas de AAS de 500 mg para un adulto de 60 kg. Carbón activado (25 g) si la ingesta < 6 h. Practicar equilibrio ácido-base y salicilemia. Iniciar medidas de protección gástrica. Estos pacientes suelen precisar rehidratación y corrección de la acidosis metabólica con bicarbonato. Observación prolongada.

PILARES DEL TRATAMIENTO^{8, 9, 13, 14}:

1.- Medidas de **soporte**: A, B, C, D, E

- Oxigenación hasta la intubación si es necesario, aunque es mejor no hacerlo si es posible.
- Drogas vasoactivas, si son necesarias.
- Gastro-protección, control del sangrado si se ha producido y en casos de convulsiones dar benzodiazepinas y corregir alteraciones electrolíticas.

2.- **Descontaminación digestiva** con:

- Carbón Activado (CA), que se puede comenzar extrahospitalariamente si cumple criterios de dosis tóxica, consciente y colaboradora, que se seguirá en el hospital, con dosis total de hasta 100 g en adultos y 50 g en niños, más eficaz si se administra antes de las 2-6 horas de la ingesta. El uso de dosis múltiples está controvertido, aunque puede bajar los niveles salicilatos en sangre⁹, siempre que no haya afectación del nivel de conciencia y con protección de la vía aérea.
- Lavado gástrico en caso de acudir a Urgencias en menos de 1 hora tras la ingesta tóxica.
- Lavado intestinal total, en caso de bezoar y comprimidos de liberación retardada, en estas situaciones también se puede dar dosis múltiples de CA.

3.- Concentración de **salicilatos** y monitorización del **pH**:

- Control de los niveles de salicilato cada 2 a 4 horas, hasta que mejore clínicamente y las concentraciones sean normales.
- Mantener el pH normal o alto.
- Los análisis deben obtenerse con mayor frecuencia en el manejo de los pacientes graves para evaluar la eficacia del tratamiento y la posible necesidad de HD

4.- Corrección hidroelectrolítica. **Sueroterapia:**

- Restaurar el volumen del Líquido extracelular con salino isotónico o glucosalino a 10-20 mg/Kg/h con una diuresis horaria de 1-2 ml/kg/h.
- Mantener el K > 4,5 mEq/L, para eso añadir 20-40 mEq/L de K a los líquidos (pueden ser necesarios hasta 80 mEq/L).
- Corregir el calcio.
- Control de glucemia y dar suplementos de glucosa en caso de alteración mental.
- Alcalinización urinaria con Bicarbonato iv para mantener un pH urinario de 7,5-8 y en sangre de 7,4-7,5 (siempre menor de 7,55). Administrar 1000 ml glucosalino + CIK 20-40 mEq + 100 mEq CO₃HNa a velocidad de 200 ml/h. (un ejemplo).

Indicado con síntomas moderados-graves:

- Niveles en sangre por encima de 35 mg/dl o
- Alteración del equilibrio Ác-base, hasta que
- Los niveles estén por debajo de 30 mg/dl y asintomático.

Pauta de Diuresis Alcalina⁷:

Objetivo: Diuresis > 1 ml/Kg/h pH orina >7,5.

Método:

- Restablecer la volemia de los intoxicados hipovolémicos
- 1 mEq/kg de bicarbonato sódico en bolus I.v. a pasar en 60 min
- Seguir con una perfusión i.v. de bicarbonato sódico 1/6 molar a un ritmo de 250 ml cada 4 h
- Aportar también suero glucosado al 5% i.v., 500 ml cada 12 h
- Aportar CIK que precisa
- Una diuresis < 1 ml / kg / h sugiere persistencia de la hipovolemia. Aportar más fluidos si precisa
- Un pH < 7,5 requiere bolus i.v. adicionales de 20 mEq de bicarbonato sódico
- Control horario de la diuresis si es < 1 ml / kg y del pH si es < 7,5. Logrados los objetivos, control cada 3h
- Suspender la alcalinización si el pH venoso es > 7,60, el exceso de base es > 10 mmol o el sodio plasmático es > 150 mEq / l. Controles cada 3 h
- Evitar que se produzcan hipopotasemia, hipernatremia y alcalosis metabólica, complicaciones frecuentes de la alcalinización urinaria y también hipocalcemia.

5-. Depuración extrarrenal, de elección la **hemodiálisis:**

Indicaciones:

POR NIVELES ^{9, 11}	CLÍNICAS ¹³
<ul style="list-style-type: none"> • Niveles salicilatos >100 mg/dl. • Niveles > 90 mg/dl con ins. renal. • Alteración del estado neurológico. • Nueva hipoxemia que requiere oxígeno suplementario. • Si el tratamiento estándar (por ejemplo, medidas de apoyo, bicarbonato) falla y: <ul style="list-style-type: none"> • Concentración de salicilato ≥90 mg/dL (≥6. 5 mmol/L) • Concentración de salicilato ≥80 mg/dL (≥5,8 mmol/L) en presencia de deterioro de la función renal • Si el pH sistémico es ≤7,20 • Acidosis o trastornos hidroelectrolíticos severos y refractarios. • Deterioro clínico progresivo a pesar del tratamiento. 	<ul style="list-style-type: none"> • Lesión pulmonar aguda o insuficiencia de la capacidad respiratoria; • Deterioro de la tasa de filtración glomerular que no responde a la repleción de volumen; • Deterioro del estado clínico, especialmente en el contexto de un retraso en la consecución de la alcalinización de la orina o de una alcalinización inadecuada; • Hipertermia significativa (un indicador de la toxicidad mitocondrial de los salicilatos); • Coingestión de sustancias que puedan exacerbar la toxicidad de los salicilatos; • Acidemia refractaria/profunda; • Alteración electrolítica refractaria/profunda;

<ul style="list-style-type: none"> Se debe continuar con la hemodiálisis hasta que: <ul style="list-style-type: none"> Se aprecie una clara mejoría clínica y Concentración de salicilato <19 mg/dL (1.4 mmol/L) o La hemodiálisis se realice durante un período de al menos 4-6 h cuando las concentraciones de salicilato no estén disponibles. 	<ul style="list-style-type: none"> Imposibilidad de administrar bicarbonato sódico por razones como insuficiencia/insuficiencia renal o edema pulmonar; y Aumento de las concentraciones séricas de salicilatos a pesar de la administración de bicarbonato sódico.
---	---

Tratamiento extracorpóreo para la intoxicación por salicilatos: Revisión sistemática y recomendaciones del grupo de trabajo EXTRIP^{9, 11}

<p>RECOMENDACIÓN GENERAL Se recomienda la administración de ECTR en intoxicaciones graves por salicilatos (1D).</p>	<p>CESE DE ECTR La suspensión de ECTR está indicada si:</p> <ul style="list-style-type: none"> La mejoría clínica es evidente (1D) y [salicilato] <1,4 mmol / L (19 mg / dL) (1D) o se ha realizado ECTR durante un período de al menos 4-6 h cuando las concentraciones de salicilato no están fácilmente disponibles (2D)
<p>INDICACIONES PARA ECTR Se recomienda ECTR si se cumple alguna de las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> Si [salicilato] > 7,2 mmol / L (100 mg / dL) (1D) [salicilato] > 6,5 mmol / L (90 mg / dL) en la presencia de insuficiencia renal (1D) En presencia de alteración del estado mental (1D) En presencia de una nueva hipoxemia que requiera oxígeno suplementario (1D) 	<p>ELECCIÓN DE LA MODALIDAD ECTR</p> <ul style="list-style-type: none"> La HD intermitente es la modalidad preferida en pacientes con intoxicación por salicilatos (1D) Las siguientes son alternativas aceptables si la HD no está disponible: <ul style="list-style-type: none"> o HP intermitente (ID) o CRRT (3D) o Exanguinotransfusión en recién nacidos (1D)
<p>Si la terapia estándar (medidas de apoyo, bicarbonato, etc.) falla (1D), ECTR Se sugiere si se cumple alguna de las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> Si [salicilato] > 6,5 mmol / L (90 mg / dL) (2D) Si [salicilato] > 5,8 mmol / L (80 mg / dL) en e presencia de insuficiencia renal (2D) Si el pH sistémico es <7,20 (2D) 	<ul style="list-style-type: none"> Varios: Se recomienda continuar la terapia con bicarbonato intravenoso entre sesiones de ECTR (1D)

Modificado con permiso de Juurlink DN, Gosselin S, Kielstein JT, et al. Extracorporeal Treatment for Salicylate Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the EXTRIP Workgroup. Ann Emerg Med. 2015 Aug;66(2):165-181.

6.- Ventilación mecánica:

- Indicación de la intubación endotraqueal:

- Cuando los esfuerzos respiratorios son importantes por lesión pulmonar.
- No en el caso de hiperventilación y siempre que se pueda evitarlo.
- Para proteger las vías respiratorias en pacientes agitados o delirantes o deterioro mental.
- Sedación para la colocación del acceso de diálisis

- Si hay que hacerlo, se debe administrar a la vez de la intubación un bolo iv de bicarbonato sódico (para mantener un pH ligeramente alcalino entre 7,45-7,50) y antes, hiperventilar con mascarilla reservorio (con el fin de tener una pCO₂ por debajo de 20 mmHg), usando inducción de secuencia rápida, después con el ambú y seguido con ventilación mecánica con aumento de la ventilación/minuto con baja pCO₂ < 20 mmHg.
- Evitar la disminución de la ventilación, manteniendo una pCO₂ baja mediante hiperventilación, ya que la disminución del pH aumentará el movimiento del salicilato en los tejidos y precipitará el deterioro clínico; el médico experimentado tiene la mejor oportunidad de éxito en el primer paso.
- Cuidado con la sedación que puede deprimir la función respiratoria, además de la depresión del SNC.

DESTINO¹⁰

Mantenga una observación mínima de 12 h, dada la lenta absorción del AAS en caso de sobredosis. A igualdad de dosis ingerida en mg/kg, la intoxicación siempre es más grave en los niños.

Ingreso en Intensivos: aquellos que presentan niveles alto de salicilatos, acidosis metabólica o alteración del estado mental.

Ingreso en Observación: si la ingesta a sido intencional o si la cantidad ha sido superior a 150 mg/Kg o 6,5 g de aspirina, deben ingresar con vigilancia.

El consumo de aceite de Gaultheria, es un aceite esencial que contiene 98% de salicilato de metilo, con una pequeña ingesta y sobre todo en niños, deben acudir a Urgencias y ser evaluados con una concentración en sangre y síntomas, deben ingresar en Observación y sobre todo en caso de la toma de medicación de liberación retardada, bezoar y piloespasmos, los síntomas pueden tardar horas en aparecer, si están asintomáticos se les puede mandar a casa y cuando aparezca vómitos y tinnitus, deben volver para ser reevaluados.

INTOXICACIÓN CRÓNICA¹⁴

Ocurre generalmente en ancianos, con alteración mental o acidosis.

Diagnóstico inicial en pacientes a los que posteriormente se les encontró una intoxicación crónica por salicilatos:

Encefalopatía de origen indeterminado

- Demencia o delirio
- Encefalitis viral
- Asterixis inexplicable

Enfermedad cardiopulmonar

- Infarto de miocardio inminente
- Neumonía

Intoxicación aguda por alcohol, abstinencia de alcohol o cetoacidosis alcohólica

- Sepsis
- Cetoacidosis diabética
- Disminución inexplicable de la capacidad de autocuidado

Clínicamente, es indolente y con síntomas inespecíficos, con fiebre y alteración del estado mental, hasta edema pulmonar y/o cerebral, con niveles más bajos que en la intoxicación aguda con insuficiencia renal y acidosis¹³.

El pilar del tratamiento en la toxicidad crónica por salicilatos sigue siendo la rehidratación y la alcalinización de la orina.

Bibliografía

1. López Ávila J. Intoxicaciones por salicilatos. En Mintegui S. Manual de intoxicaciones en Pediatría. Tercera Edición. Ergon Editores, 2012, páginas 133-144
2. Ferrer A. Intoxicación aguda por salicilatos. En Indalecio Morán Chorro, Toxicología clínica. Madrid: Difusión Jurídica y Temas de Actualidad S.A. editor; 2011. P. 151-157
3. Munné P., Saenz Bañuelos J.J., Izura J.J., Burillo-Putze G., Nogué S. Intoxicaciones medicamentosas (II). Analgésicos y anticonvulsivantes. ANALES Sis San Navarra 2003; Vol. 26, Suplemento 1: 65-97
4. Boyer Edward W, Weibrecht Kathryn W. Salicylate (aspirin) poisoning in adults. Section editor Traub Stephen J. Deputy editor Grayzel Jonathan. Last updated Jan 09, 2017. In Uptodate, Waltham, Massachusetts. <http://www.uptodate.com/>
5. O'Malley Gerald F. Emergency Department management of the salicylate-poisoned patient. Emerg Med Clin N Am 2007; 25:333-346
6. McCabe Daniel J. and Lu Jenny J. The association of hemodialysis and survival in intubated salicylate-poisoned patients. American Journal of Emergency Medicine (2017). <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2017.04.017>. Artricle in press.
7. Bajo A. y Nogué S. Ácido acetilsalicílico. En Toxicología Clínica. Nogué S. Ed elsevier 2019:353-4.
8. Torra E. Taquipnea como signo de guía. Sesión Científica virtual de la Unidad de Toxicología Clínica del Hospital Clinic. 5/5/2021.
9. Lugassy DM. Salicilatos. In. Goldfrank's. ed. McGraw. 2019: 555-566
10. https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/8F7235/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/51ECEB/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.PrintLandingPageDocument
11. Juurlink, DN et al. Extracorporeal Treatment for Salicylate Poisoning: Systematic Review and Recommendations from the EXTRIP Workgroup. Ann. of Emerg Med. TOXICOLOGY/REVIEW ARTICLE. 2015; 66 (2):P165-181.
12. Bowers D, Mason M, Clinkscales M. Position Statement. Managing Acute Salicylate Toxicity in the Emergency Department. Adv Emerg Nurs J. 2019 Jan/Mar;41(1):76-85. doi: 10.1097/TME.000000000000227.
13. American College of Medical ToxicologyJ. Guidance Document: Management Priorities in Salicylate Toxicity. Med. Toxicol. (2015) 11:149–152
14. Palmer BF. and Clegg DJ. Salicylate Toxicity. N. Engl. J. Med. 382(26):2544-2555.