

Cinética de formación y eliminación de salicilatos en plasma y orina de pacientes pediátricos

M. EN C. HUGO JUÁREZ OLGUÍN,*,** BIOL. JANETT FLORES PÉREZ,* DR. EN C. ISMAEL LARES ASSEFF,*,**
 DRA. MARTHA RAMÍREZ LACAYO,*** DR. ARTURO LOREDO ABDALÁ,****
 DR. LUIS CARBAJAL RODRÍGUEZ,**** DR. BLANCA HERNÁNDEZ ANTÚNEZ*

RESUMEN

El ácido acetilsalicílico (AAS) es un fármaco ampliamente utilizado como analgésico, antiinflamatorio y antipirético; más recientemente como antitrombótico, en adultos. El fármaco es rápidamente hidrolizado a ácido salicílico (AS), que es biotransformado en el hígado a ácido salicílicúrico (ASU) o en su forma conjugada en ácido gentísico (AG). Debido a las extensas indicaciones clínicas del ácido acetilsalicílico (AAS), es necesario estudiar su cinética y la de sus metabolitos, ya que se sospecha la participación farmacológica de éstos. Para ello el primer paso es caracterizar la farmacocinética de cada uno. En este trabajo se estudió la cinética del AAS y sus metabolitos en 34 niños de dos a 15 años de edad, con diagnóstico de fiebre reumática o artritis reumatoide juvenil, quienes recibieron 25 mg/kg de AAS por vía oral; se les tomaron muestras de sangre y orina durante 24 h postdosis y se analizaron por cromatografía líquida. Simultáneamente se estudió un grupo de adultos sanos en condiciones similares. En ambos grupos se observó una concentración máxima en sangre de AS, que es el metabolito que más rápidamente se elimina; otros permanecen hasta por el doble o triple de tiempo (AG y ASU respectivamente). El ASU es el compuesto que más se excreta en orina en ambos grupos (40% en niños y 61.5% en adultos). De acuerdo con los valores de concentración y permanencia, quizá el menos implicado en los efectos clínicos sea el AAS y probablemente el AS y ASU los más involucrados.

Palabras clave: Antiinflamatorios, aspirina, enfermedad autoinmune, farmacocinética, salicilatos.

ABSTRACT

Acetylsalicylic acid (ASA) is used as an analgesic, antiinflammatory and antipiretic drug and recently as an antithrombotic; this last effect has been well documented in adults. ASA is hydrolyzed into salicylic acid (SA) and this into salicyluric acid (SUA) through hepatic metabolism or conjugated to form gentisic acid (GA). Due to the multiple indications of ASA, it is necessary to study its kinetics and that of its metabolites such as GA, SUA or SA, which may have pharmacologic effects. In this work the kinetics of ASA and its metabolites were studied in 34 children aged from 2 to 15 years, with the diagnosis of rheumatic fever or rheumatoid arthritis. The dose of ASA was 25 mg/kg p.o. Blood and urine samples were subsequently taken over a 24 h period and analyzed by liquid chromatography. A second group of 10 healthy young adult volunteers were studied under similar conditions. Maximal serum concentration of SA which was the first metabolite eliminated took place in both groups; the other metabolite remain in the organism two or three times longer (GA and SUA respectively). SUA is the most excreted metabolite in urine in both groups (40% in children and 61.5% in volunteers). According to the values of concentration and permanence, ASA salicylate is probably one with the least pharmacologic action while SA and SUA have a more prominent action.

Key words: Antiinflammatory, aspirin, autoimmune disease, pharmacokinetics, salicylates.

* Unidad de Farmacología Clínica, Instituto Nacional de Pediatría.

** Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM.

*** Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**** Departamento de Medicina Interna, Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: M en C. Hugo Juárez Olguín. Unidad de Farmacología Clínica, Instituto Nacional de Pediatría. Av. Imán No. 1, 3er piso, Col. Cuicuilco, CP 04530 México DF. Tel. 5606-5026 ext. 426. Fax 5606-5026 ext. 428. E mail juarezol@yahoo.com

Recibido: mayo, 2000. Aceptado: marzo, 2001.

INTRODUCCIÓN

El ácido acetilsalicílico (AAS) es el salicilato de mayor uso, debido a su amplia gama de indicaciones. Por ejemplo, a dosis bajas (500 mg/día) puede tratar o prevenir trombosis cerebral. A dosis de 1,000 a 2,000 mg/día es analgésico y febrífugo y a dosis de más de 2,000 mg/día reduce las manifestaciones de la fiebre reumática, la gota o la artritis reumatoide.

Las anteriores son algunas de las indicaciones clínicas. La gran cantidad de efectos tanto terapéuticos como adversos que causa requieren el estudio de los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos no sólo del fármaco sino de los de alguno o algunos de sus principales metabolitos, sobre todo los producidos en gran cantidad, como el ácido gentísico (AG), el ácido salicílico (ASU) o el ácido salicílico (AS).¹⁻³

Una de las principales indicaciones del AAS es como antiinflamatorio en fiebre reumática, artritis reumatoide juvenil, etc., a pesar de su diferente etiología. El mecanismo por el cual actúa el salicilato aún no es claro; pudiera ser la inhibición y liberación de prostaglandinas involucradas. Existen pocos estudios en población general sobre las vías metabólicas para formar cada uno de los metabolitos, y menos aún en niños en quienes es ampliamente usado.⁴⁻⁵ Sólo se sabe que el AS, primer derivado de la administración de AAS, es responsable de la acción terapéutica de la mayoría de los efectos que se pretenden alcanzar. Sin embargo, los efectos colaterales, como irritación gástrica, ulceraciones, o quizá como inductor de hemorragias debido a su propiedad como antiagregante plaquetario, entre otros que han sido llamados síndrome de salicilatos, explican que la mayoría de los pacientes lo suspendan o sustituyan por otros fármacos antiinflamatorios, algunos de origen esteroideo.⁶⁻⁹

Una de las formas más adecuadas de control farmacológico de los efectos terapéuticos y adversos e incluso tóxicos, es determinar los parámetros farmacocinéticos que definen su presencia y su eliminación del organismo. Dichos parámetros tales como concentración máxima alcanzada (C_{pmas}), tiempo de vida media (T_{1/2}) y velocidad de eliminación (K_{el}), permiten inferir su participación en base al principio farmacológico de concentración-efecto.

En este trabajo se estudió el perfil farmacocinético del AAS y de sus metabolitos, las concentraciones máximas alcanzadas en sangre y la cantidad excretada en orina, en un grupo de niños y en uno de adultos sanos para corroborar la presencia de los metabolitos en ambos. Este estudio permitirá determinar en una etapa posterior el efecto

farmacológico de los metabolitos tanto de tipo terapéutico como dañino.

MATERIAL Y MÉTODOS

Reactivos

AAS (ácido acetoxibenzóico), AS (ácido o-hidroxibenzóico), AG (ácido 2,5 dihidroxibenzóico), ASU (ácido o-hidroxihipúrico) y MP (ácido metil éter p-hidroxibenzóico) grado RA, de Sigma Chemical Co., St. Louis, MO 63178 USA; acetonitrilo, acetato de etilo, n-hexano, éter, diclorometano, ácido oxálico grado CLAR de E. Merck, D-6100 Darmstadt, F.R. Germany; bisulfato de potasio de Laboratorios Rey-Mol S.A. de C.V. y agua desionizada obtenida en un sistema Milli Q (waters 710).

Instrumentos

Inyector automático Waters 712 WISP, Bomba Waters modelo 590, detector UV/VIS de longitud de onda variable waters 490 E, Columna m-bondapack C18 de 3.9 mm × 300 mm (Millipore Corporation, Milford, MA 01730) e Integrador (Servogor Serie RE 647).

Metodología analítica

Plasma: A 1 mL de plasma se agregó 1 mL de bisulfato de potasio al 10% y 20 mcg (20 mcL de una solución a 1 mg/mL de metil-parabeno, diluido en metanol-agua al 10%) y 10 mL de éter-diclorometano (70:30). Los tubos se agitaron 2 min, y se centrifugaron durante 10 min a 4000 rpm. La fase orgánica se separó, y se evaporó a sequedad con nitrógeno.

Orina: A 1 mL de orina se adicionó 1 mL de ácido 1 M, 20 mcg de MP (adicionado igual que las muestras de plasma) y 10 mL de etil acetato-hexano (25:75).

Las muestras de plasma y de orina fueron filtradas en cartuchos Seppak, antes de la extracción. El residuo de evaporación de ambas muestras fue disuelto con 0.3 mL de la solución metanol/agua al 10% y se inyectaron 20 mcL al sistema, pasando un flujo de 1.5 mL/min de acetonitrilo/agua (22:77) como fase móvil, a 254 nm de longitud onda.

Para determinar la concentración de cada compuesto, se utilizó la relación de alturas de los picos del metabolito respectivo y el estándar interno.

RESULTADOS

El método analítico fue validado en nuestro laboratorio, aplicando los criterios establecidos para dicha técnica. En la figura 1 se muestra un cromatograma de la determinación de salicilatos en plasma y orina de uno de los voluntarios sanos. Las características generales de ambos grupos se muestran en el cuadro 1. El análisis farmacocinético se efectuó por el método de modelo independiente, que permite realizar el cálculo de los parámetros sin tomar en cuenta la compleja distribución que siga cada uno de los compuestos estudiados. En el cuadro 2 se muestran los parámetros farmacocinéticos para cada uno de los salicilatos en plasma en los niños, así como la concentración máxima alcanzada de cada uno de ellos; los datos corresponden a las medianas y a sus rangos de variación. La mayoría de los parámetros farmacocinéticos observados en este grupo es muy similar al perfil farmacocinético en adultos. Sin embargo, hubo diferencias estadísticamente significativas (U Mann-Withney) en la cantidad excretada acumulada de los metabolitos, específicamente de ASU; el AAS es el que menos se excreta (figura 2). El resto de los metabolitos presentó cantidades excretadas semejantes.

Cuadro 1. Características de los sujetos incluidos para el estudio AAS y sus metabolitos

	Niños	Adultos
Edad (años)	12.0 (2.0-15.0)	26.5 (21.0-37.0)
Sexo	18 F 16 M	6 F 4 M
Peso (kg)	37.5 (13.2-54.0)	68.0 (47.0-75.0)
Diagnóstico	Artritis reumatoide juvenil Fiebre reumática	Sanos
Tratamiento (AAS)	25 mg/kg	25 mg/kg

Mediana (rango). AAS: ácido acetilsalicílico.

Cuadro 2. Parámetros farmacocinéticos de AAS y sus metabolitos en plasma de pacientes pediátricos

	AAS	AS	AG	ASU
Ke (1/h)	.197 (.076-2.93)	.179 (.025-.339)	.213 (.053-867)	.125 (.022-1.19)
T1/2 (h)	3.39 (.34-9.13)	3.87 (2.03-27.7)	3.25 (.79-12.9)	5.71 (.58-30.3)
Cpmax (mcg/mL)	3.0 (.50-80.0)	182.6 (100.0-461.3)	14.5 (.74-29.6)	21.3 (2.48-124.3)
Aex acum (mg)	6.2 (.83-22.2)	88.0 (2.3-124.5)	3.8 (1.15-23.2)	128.4 (28.9-338.1)

Mediana (rango) Constante (Ke) y vida media (T1/2) de eliminación. Cpmax: concentración plasmática máxima; Aex acum: cantidad excretada acumulada.

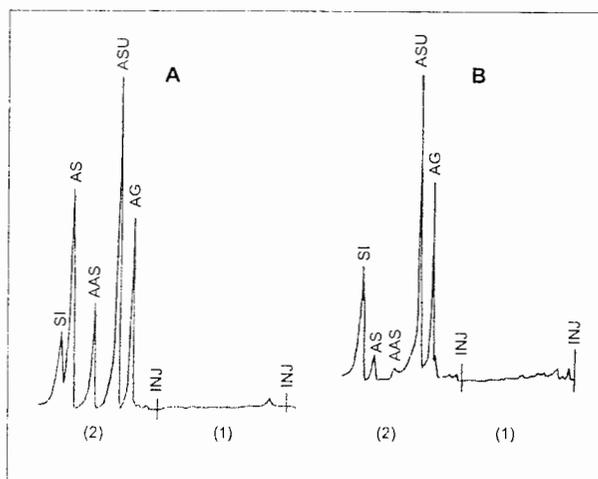


Figura 1. Cromatograma obtenido para la determinación de ácido acetilsalicílico (AAS), salicílico (AS), salicílico (ASU) y gentísico (AG) en plasma y orina de un sujeto incluyendo estándar interno (SI).

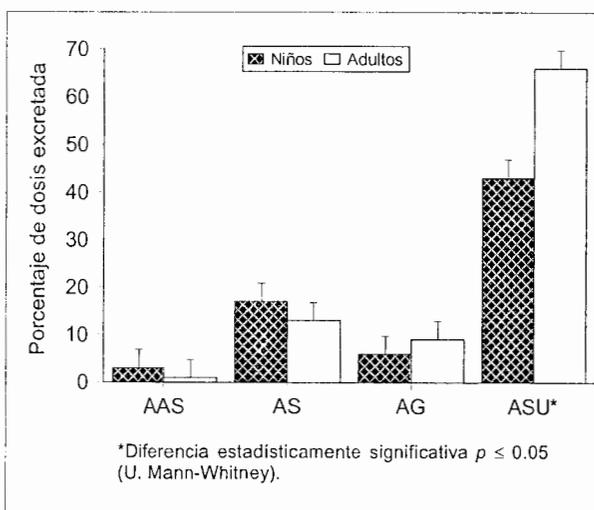


Figura 2. Fracción de dosis excretada acumulada de cada salicilato en orina. ácido gentísico (AG), salicílico (AS), acetilsalicílico (AAS) y salicílico (ASU).

Cuadro 3. Parámetros farmacocinéticos de AAS y sus metabolitos en plasma de adultos

	AAS	AS	AG	ASU
Ke (1/h)	.163 (.092-234)	.238 (.128-.234)	.079 (.076-.081)	.137 (.092-.182)
T1/2 (h)	5.20 (2.9-7.5)	3.70 (2.0-5.4)	8.80 (8.5-9.1)	6.60 (3.8-7.5)
Cpmax (mcg/mL)	16.1 (2.330-30.0)	266.6 (100.0-433.3)	93.1 (71.5-114.8)	85.9 (30.66-141.3)
Aex acum (mg)	2.4 (0.4-18.6)	96.64 (35.10-168.5)	2.54 (22.4-55.8)	207.7 (56.97-626.1)

Mediana (rango). Constante (Ke) y vida media (T1/2) de eliminación. Cpmax: concentración plasmática máxima; Aex acum: cantidad excretada acumulada.

En el cuadro 3 se muestran los resultados de los parámetros que describen la formación de cada uno de los salicilatos en plasma y orina respectivamente de los voluntarios sanos. El AS fue el compuesto que más rápidamente se elimina y el AG el más lento en ambos grupos. La fracción de dosis de AAS excretada y convertida en cada uno de los metabolitos, mostró que en los niños se excreta un 65.0% convertida en metabolitos y de 82.5% en adultos. El ASU es el compuesto que más se excreta en orina en ambos grupos (40% en niños y 61.5% en adultos) (figura 2), lo que concuerda con otros informes.

DISCUSIÓN

Caracterizar los parámetros farmacocinéticos es un paso importante para tratar de establecer la participación de los compuestos, ya que de esta forma se conoce la presencia de cada uno de los salicilatos, así como su tiempo de residencia, durante el cual pudieran manifestarse los efectos posiblemente debidos a su acción. Bochner¹² encontró en un estudio en voluntarios sanos que el SUA es el salicilato que más se excreta en orina y GA el menos presente en plasma y en orina. Gunsberg¹³ obtuvo resultados muy similares en pacientes con enfermedad autoinmune en la proporción de metabolitos formados y excretados en orina. Propuso además que la eliminación pudiera ser dependiente del pH. Montgomery¹⁴ halló pequeñas diferencias en la eliminación de SA relacionadas con la edad, al analizar la cinética de salicilatos en pacientes de diferentes edades. Estos hallazgos muestran gran concordancia entre nuestros datos y los de otros trabajos, lo que nos permite fundamentar protocolos de trabajos posteriores en que se intente analizar más directamente la relación de los metabolitos con algunos efectos observados. Por ahora es posible

inferir, con los valores de concentración alcanzados y tiempos de residencia de los salicilatos, que el menos implicado en las manifestaciones clínicas es el AAS y probablemente tanto AS como ASU sean los más responsables. Las diferencias en las cantidades de ASU entre los grupos estudiados, probablemente son una variación en las edades de los grupos. También pudieran estar implicados los estados patológicos de los pacientes. Aunque se requiere mayor análisis de las posibles variaciones, el trabajo muestra un perfil de los comportamientos farmacocinéticos e indirectamente de los procesos metabólicos implicados en la formación de los compuestos estudiados. Cabe destacar que las concentraciones del AS, responsable de los efectos terapéuticos, se encontraron en rango terapéutico en ambos grupos. Esto es importante, ya que se establece que no es necesario alcanzar niveles superiores al rango terapéutico recomendado para que aparezcan efectos adversos y que por ello se opte reemplazar el AAS por otro fármaco, incluso esteroideo, lo que implicaría riesgos especialmente en niños en quienes sus efectos son poco conocidos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weissman G. Aspirin. *Scientific American* 1991;58-65.
2. Settipane GA. Adverse reactions to aspirin and related drugs. *Arch Intern Med* 1981;141:328-32.
3. Silagy CA, McNeil JJ, Donnan GA, Tonkin AM, Worsam B, Champion K. Adverse effects of low-dose aspirin in healthy elderly population. *Clin Pharm Ther* 1993;54(1):84-89.
4. Hollister L, Levy G. Some aspects of salicylate metabolism in man. *J Pharm Sci* 1965;54:1125-9.
5. Levy G. Pharmacokinetics of salicylate elimination in man. *J Pharm Sci* 1965;54:959-67.
6. Hannekens CH, Buring JE, Sandercork P, Collins R, Peto R. Aspirin and other antiplatelet agents in the secondary and primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 1989;80:749-56.
7. Nascitz JE, Jeshurun D, Odeh M. Overt gastrointestinal bleeding in the course of chronic low-dose aspirin

- administration for secondary prevention of arterial occlusive disease. *Am J Gastroenterol* 1990;85:408-11.
8. Prichard PJ, Kitcchingman GK, Watt RP. Human gastric mucosal bleeding induced by low-dose aspirin but not warfarin. *Br Med J* 1989;298:493-6.
 9. Ritter JM, Cockcroft JR, Doktor HS, Beacham J, Barrow SE. Differential effect of aspirin on thromboxane and prostaglandin biosynthesis in man. *Br J Clin Pharmacol* 1989;27:573-9.
 10. Buskin JN, Upton RA, Williams RL, Improved LC of aspirin, salicylate and salicylic acid in plasma with a modification for determining aspirin metabolites in urine. *Clin Chem* 1982;28(5):1200-3.
 11. Juárez OH, Flores PJ, Lares AI, Gómez ZA. Determinación de ácido acetil salicílico y sus metabolitos: (ácido gentísico, ácido salicílico y ácido salicílico) en plasma y orina. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* 1994;25(2):13-18.
 12. Bochner F, Graham G, Cham E. Salicylate metabolite kinetics after several salicylates. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:266-75.
 13. Gunsberg M, Bochner F, Graham G. Disposition of and clinical response to salicylates in patients with rheumatic disease. *Clin Pharmacol Ther* 1984;35:585-93.
 14. Montgomery PR, Berger LG, Mitenko PA, Sitar DS. Salicylate metabolism: Effect of age and sex in adults. *Clin Pharmacol Ther* 1986;39:571-6.

XVII CONGRESO INTERNACIONAL DE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS DEL GRUPO CLAHT

Ciudad de México, del 6 al 9 de octubre del 2001

Hotel Camino Real

Temas

- Estrategias educativas en hemofilia
- Profilaxis de la artropatía hemofílica
- Inhibidores contra factor VIII y IX y anticuerpos antifactor VIII y IX
- Enfermedad de von Willebrand
- Fisiología de la hemostasia y trombosis en niños
- Anticoagulación oral en niños
- Diagnóstico de problemas de hemostasia y trombosis en el periodo neonatal

Informes e inscripciones

Dr. Raúl Izaguirre Ávila

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Tel.: 5573-2911 y 5573-5255, fax: 5573-0994.

Dra. Gabriela Cesarman

Tel.: 5203-7326, fax: 5203-7464.

Página web: www.claht2001.com.mx