077889

045650

Ej. 2

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

T
615.9
C355t
1971
F. CC. 99

"TOXICIDADES PRODUCIDAS POR EL ABUSO DE MEZCLAS ANALGESICAS."

TESIS

PRESENTADA POR

ARTURO EFRAIN CASTRO BUTTER

COMO ACTO PREVIO DE SU INVESTIDURA ACADEMICA

PARA OBTENER EL TITULO DE

Licenciado en Química y Farmacia

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, AGOSTO DE 1971

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
Química Central
SAN SALVADOR
EL SALVADOR, C. A.

UES BIBLIOTECA CENTRAL
INVENTARIO: 10105277

U N I V E R S I D A D D E E L S A L V A D O R

RECTOR

Dr. Rafael Menjívar.

SECRETARIO GENERAL

Dr. Miguel Angel Sáenz Varela.

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

DECANO

Dr. Raúl Arévalo Alvarez.

SECRETARIO

Dra. Amelia R. de Cortés.

JURADO CALIFICADOR DE TESIS:

Dr. Mauricio Lara Ortíz.

Dra. María Olimpia B. de Recinos.

Dra. Amelia R. de Cortés.

A los doctores Mauricio Lara Ortíz y Jaime Roberto Barrachina Charlaix, - mis agradecimientos por su desinteresada colaboración, sin la cual no hubiera sido posible la elaboración de este trabajo.

I N D I C E

p.

I. INTRODUCCION 1

II. TOXICIDAD DEL ACIDO ACETILSALICILICO 4

III. TOXICIDAD DE LA FENACETINA 14

IV. TOXICIDAD DE LA CAFEINA 22

V. TOXICIDAD DE MEZCLAS ANALGESICAS 30

VI. DISCUSION 38

VII. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES 40

VIII. BIBLIOGRAFIA 45

I N T R O D U C C I O N

En años recientes han aparecido reportes indicando que el uso excesivo y continuado de mezclas analgésicas, -- principalmente aquellas que contienen Aspirina, Fenacetina- y Cafeína, pueden estar asociadas con ciertas enfermedades- renales.

La literatura revisada sobre el tema es abundante- y nos demuestra la incidencia cada vez mayor de casos de intoxicación en los cuales están implicadas estas mezclas -- analgésicas y sus ingredientes. Harvald y Clausen (1960),- en un estudio sobre la nefrotoxicidad de la Aspirina, nos - demuestra su alto grado de irritación en el riñón. Rutner- y Smith (1961), nos hablan sobre las necrosis glandulares - asociadas al abuso de analgésicos. Lomax (1962), nos habla del uso de la Aspirina con la Fenacetina. Behrens (1970),- en sus interrelaciones básicas aplicadas a la investigación farmacéutica, nos presenta el problema desde el punto de -- vista de la aplicación clínica. Kupfer (1970), demuestra - la acción de los analgésicos en la enducción enzimática, -- evidencia su incremento sobre la actividad enzimática en el hígado.

En el país no se encuentran amplios trabajos sobre

el tema, Zalazar (1958), da algunos problemas presentados en la medicina infantil con la aplicación de analgésicos. Rivas (1944), presenta un estudio sobre el papel de la Aspirina en toxicología.

El presente trabajo pretende enfocar el tema de una manera científica y objetiva. Con el propósito que la evidencia científica sea suficiente para convencer a los investigadores, que la Aspirina, la Fenacetina y la mezcla de ambas con la Cafeína, tienen relación causal con enfermedades renales y otras enfermedades en un gran número de casos, para que estas puedan ser descartadas como agentes terapéuticos o controlada su venta como se hace con estupefacientes y barbitúricos.

Al mismo tiempo, nosotros creemos que cualquier reemplazo para estas drogas, deberá probarse que tenga una baja toxicidad, también es posible que una analgesia satisfactoria pueda lograrse sin efectos secundarios mayores, cuando la Aspirina, la fenacetina y la Cafeína se combinan en cantidades menores que las usadas en las mezclas analgésicas que se consiguen en el mercado.

En nuestro país existe una gran cantidad de personas que podría decirse son adictos a estas mezclas de Aspirina, Fenacetina y Cafeína, y las ingieren en grandes cantidades (12 ó más tabletas por día), sin ningún control por -

parte del facultativo. Siendo la mayoría de estas personas aquellas que padecen Artritis severas y crónicas, y como su capacidad adquisitiva es mínima se conforman con tener un - alivio momentáneo ingiriendo durante años grandes cantida-- des de estas drogas que son de bajo precio y fácil adquisi- ción.

Esperamos que el presente trabajo sirva para con-- tribuir en algo a la solución que se busca afanosamente en- aliviar el dolor humano a base de medicamentos y hacer con- ciencia tanto en el gremio profesional como a particulares- de el peligro que encierra el uso prolongado y excesivo de- estos medicamentos.

TOXICIDAD DEL ACIDO ACETILSALICILICO

Farmacología.

El ácido acetilsalicílico irrita la mucosa gástrica por lo que no debe ser administrado en ayunas. La absorción intestinal tiene lugar rápida y completamente. A fin de alcanzar el nivel sanguíneo necesario para el tratamiento de la fiebre reumática (unos 30 mg. %), se administra a los adultos en dosis de 6 a 10 gr. repartidos en varias veces al día. La eliminación tiene lugar por vía renal en forma de ácido salicílico que, en dependencia con la reacción de la orina, se halla unido en mayor o menor grado a la glicocola y al ácido glucorónico; solo una pequeña parte del ácido acetilsalicílico es oxidada hasta formar ácido gentísico.

Mientras que la indicación principal del ácido-salicílico o del salicilato sódico es el tratamiento de las enfermedades reumáticas, el ácido acetilsalicílico puede ser empleado también con buenos resultados para el tratamiento de estados dolorosos y febriles, (dosis diarias de 1, 5 a 5 gr. vía oral).

Dado que en la terapéutica de las enfermedades-

reumáticas, tanto el ácido acetilsalicílico como el ácido-salicílico deben ser administrados a dosis elevadas durante largo tiempo, aparecen frecuentemente diferentes acciones colaterales de origen nervioso central: zumbidos de oídos, vértigo, sordera, cefalea, obnubilación; estos síntomas desaparecen tras reducción de la dosis. En ocasiones se pueden observar reacciones alérgicas (urticaria, asma, etc.). Durante el tratamiento con salicilatos desciende el nivel de protombina (la vitamina K actúa en forma antagónica). La tolerancia local por parte del estómago es deficiente: la lesión de la mucosa gástrica puede ser tan intensa que incluso aparezcan hemorragias.

Los trastornos más importantes en casos de intoxicación por ácido acetilsalicílico son ocasionados por un trastorno del equilibrio ácido-básico de la sangre. A causa de una Hiperpnea intensa, la tensión de CO_2 y la concentración de Bicarbonato disminuyen, la orina se torna alcalina y el pH de la sangre permanece sin modificarse o se desplaza ligeramente hacia la parte alcalina. Clinicamente tras un estado de exitación, aparecen pérdidas de conciencia, disnea y muerte por parálisis respiratoria central. La terapéutica de la intoxicación debe consistir en hacer retroceder lo más rápidamente posible los trastornos del equilibrio ácido-básico y electrolítico. En cuanto se haya conseguido compensar la alcalosis respiratoria median

te adición de CO_2 al aire respiratorio, se debe administrar bicarbonato o lactato sódico, bajo observación de la respiración, dado que con ellos aumenta considerablemente la velocidad de eliminación de los salicilatos. Además la administración de solución de manitol modifica considerablemente el curso de la intoxicación; en los casos graves la exanguinotransfusión y la diálisis peritoneal pueden salvar la vida del paciente.

Método.

El estudio que aquí se verificó, fue llevado a cabo con la finalidad de observar signos clínicos de toxicidad en animales de laboratorio y relacionarlos con los que pudieran ser observados en el hombre.

Se emplearon ratas albinas de 3 a 5 meses de edad. Ellas eran alimentadas con purina y agua químicamente pura. Hasta ese momento no estaban acompañadas de macho. En el momento de ser empleadas tenían un peso promedio de 253 $\pm$ 26 gr. Las ratas fueron colocadas en cajas de metabolismo, una rata por caja, con agua pero sin comida unas 16 horas antes de la administración del ácido acetilsalicílico. Al terminar las 16 horas fueron pesadas nuevamente y se encontró que pesaban un 9 % menos del peso promedio.

Una suspensión de ácido acetilsalicílico USP, en - solución al 0.2 % de goma tragacanto en agua destilada, preparada recientemente, les fue inyectada en el estómago con- una aguja de 3 y 1/2 pulgadas. El volumen de solución administrada fue de 1.5 ml. por 100 gr. de peso corporal. Las- dosis de ácido acetilsalicílico expresadas en gramos por kilo de peso, y el número de ratas por dosis fueron: 0.00 (vehículo solamente, 14 ratas); 0.75 (10 ratas); 0.875 (10 ratas); 1.00 (10 ratas); 1.12 (10 ratas); 1.25 (2 ratas); --- 1.50 (2 ratas); 2.00 (2 ratas). Cada rata fue colocada en su caja metabólica limpia con 30 gr. de purina y 100 ml. de agua. Las cajas se limpiaban a intervalos de 24 horas, y - la comida y el agua medidas y sus cantidades anotadas.

El peso del cuerpo, consumo de alimentos, inges-- tión de agua y expulsión de orina fueron determinados cada- 24 horas. El consumo de alimentos se calculó en gramos de- alimento por kilogramo de peso por 24 horas. Los signos -- clínicos fueron tomados a una hora determinada, una vez durante el día y una vez durante la noche, y con mayor fre--- cuencia si la muerte era inminente.

Las autopsias fueron hechas dentro de las dos horas después de la muerte, excepto aquellas de las que murieron en horas de la madrugada. Se tomó nota de la patología, peso en húmedo y el contenido de humedad de los órganos y -

tejidos. El contenido en el lúmen del tracto intestinal - se removió y antes fue tomado su peso y su contenido de humedad. A la primera pulgada se le designó como duodeno, - la mitad superior como yeyuno y la otra como Ileón. La -- parte designada como Mesenterio incluía el Omento. La parte designada como Músculo abdominal era el músculo esquelético de la pared abdominal ventral. Las secciones fueron-- obtenidas en bloques representativos y sostenidas con hematoxilina-floxina-saffron para examen histopatológico. Los sobrevivientes fueron observados de 4 a 10 semanas y luego se les hizo la autopsia.

Resultados.

Ya que la rata no puede vomitar todas las dosis- fueron retenidas en el tracto intestinal. Stutzman (1941) encontró que las dosis orales de ácido acetilsalicílico de 0.25 gr. y más por kilo de peso, producían un vómito del - 100 % en perros y la dosis media vomitada oscilaba entre - 0.075 y 0.250 gr. por kilo de peso. Estos signos son du-- plicados en el hombre y cuentan del todo o en parte en los síntomas de sudor y vértigo.

Los signos observados en la rata fueron compara-- dos con los signos observados en envenenamientos en el hom

bre después de la retención de todo o parte de una dosis -- tóxica de ácido acetilsalicílico. En el transcurso de una- hora después de la ingestión, puede observarse una pérdida- del estado de alerta y curiosidad por el sonido y a veces - un estado cataléptico (inmóvil y rígido) a una poca y mode- rada estimulación mecánica.

Otras veces se observó poca reacción auditiva y - visión impar seguido de confusión y tensión. Habla incohe- rente y aprehensión acompañan a estos signos en el hombre.

De los datos anotados durante el experimento pue- de notarse que hay una pérdida progresiva de peso corporal- y una disminución en la ingestión de agua y alimentos en -- los animales que murieron. Las heces disminuyeron en canti dad y eran líquidas. Se observó flujo nasal sangriento en- las primeras 48 horas, en un 30 % de las ratas que recibie- ron dosis de 1 gr. por kilo de peso y más. Estos signos co rresponden a anorexia, náuseas, dolor gástrico y abdominal, diarrea y heces sangrientas en el hombre.

Se obtuvieron 26 muertos de las 46 ratas que ingi rieron el ácido acetilsalicílico. El promedio de muertes - variaba de un 20 % en las dosis de 0.75 gr. a un 80 % en -- las dosis de 1.125 gr.; todas las ratas que recibieron do-- sis más grandes murieron.

La dosis letal media que se encontró fue de 0.92-

± 0.045 gr. por kilo de peso. De los datos revisados por- Greenberg (1950) y después de eliminar las muertes debidas a reacciones letales de idiosincracia, la dosis letal de - ácido acetilsalicílico por vía oral en el hombre podría decirse que oscila entre 0.5 y 1.0 gramos o más por kilo de- peso.

Existen dos tipos de muerte: una rápida debida- a convulsiones y paro respiratorio y la segunda más tar-- día debido a un shock cardiovascular. Se observaron con-- vulsiones en 16 ratas, estas fueron de tipo Toniclónico y- fueron seguidas de paro respiratorio. Las convulsiones no produjeron la muerte en otros siete animales.

Un segundo grupo de 10 ratas murió de shock cardiovascular, este tipo de muerte ocurrió durante el segundo o tercer día después de la administración de la droga.- Los signos pre-mortuorios fueron los siguientes: las ratas estaban postradas sin poder moverse; el reflejo del iris - era débil; había palidez en ojos y patas; la temperatura - era menos de 34ºC.; el ritmo respiratorio era elevado; el- ritmo cardíaco era irregular con latidos interrumpidos; finalmente el corazón dejó de latir y los movimientos respiratorios cesaron poco después.

Los signos de las ratas con colvusiones corresponden a las manifestaciones clínicas de temor, delirio, -

alucinaciones, y convulsiones generalizadas en el hombre. - La temperatura subnormal y el coma que se ve en el hombre - ocurre en las ratas que mueren de colapso cardiovascular.

En la autopsia las medidas hechas en las ratas -- que murieron de convulsiones, en su mayoría fueron encontradas en las ratas que murieron de shock cardiovascular. El- último grupo de animales que fue expuesto a la acción del - ácido acetilsalicílico por mucho más tiempo, tuvo efectos - relativamente más grandes.

La pérdida de humedad fue más grande cuando el peso húmedo fue expresado en gramos o como gramos por 100 gr. de peso antes de el período inicial de 16 horas. La pérdida promedio o ganancia en peso húmedo tendía a ser más grande en las ratas que murieron el segundo o tercer día, que - en aquellas que murieron dentro de las 24 horas después de- la administración del ácido acetilsalicílico. El contenido de agua fue mayor en el yeyuno e íleon que en los ovarios - de los animales que murieron después de las 24 horas.

En las ratas que murieron dentro de las primeras- 24 horas, el estómago estaba distendido con gas y contenía- una cantidad de ácido acetilsalicílico no absorbida. Por - otra parte, los órganos parecían relativamente normales en- este grupo. En las ratas que murieron en el segundo y días subsecuentes, había congestión y áreas de hemorragia en el-

píloro, duodeno, yeyuno, íleon y en menor grado en el colon. En estas ratas, el hígado estaba pálido y ocasionalmente de un color café. Los cambios histopatológicos se encontraban más pronunciados en las ratas que morían después del primer día; estaban afectados el tracto intestinal, hígado, mesenterio y riñones. La capa córnea del epitelio escamoso estratificado del cardias estomacal estaba hinchada. El píloro tenía las células parietales de color pálido y las células zymogénicas se encontraban necrotizadas e inflamadas. El lúmen del duodeno estaba lleno de leucocitos y eritrocitos, y el epitelio columnar sobre los pliegues de Kerking y las criptas de Lieberkün estaban acidofílicas. El yeyuno estaba practicamente lleno de células sanguíneas descompuestas.

Edema, congestión y hemorragia como lo anterior, ocurre en el tracto intestinal del hombre después de grandes ingestiones de ácido acetilsalicílico, tal como fue notado por Greemberg (1950).

Las venas del mesenterio se encontraban dilatadas con sangre en las ratas que murieron después de 24 horas de haber recibido el ácido acetilsalicílico. Las sinusoides del hígado estaban dilatadas con paquetes de células sanguíneas y las células hepáticas cercanas a la vena hepática central de los lóbulos del hígado estaba parcialmente necrotizada. Había edema en las células lineares del tubo con-

torneado proximal, lo mismo que en el tallo ascendente del asa de Henle y las nefronas del riñón. En las áreas de la pared alveolar se notaba una distensión marcada con una -- sustancia edematosa. La evidencia histopatológica de me-- nor daño tóxico, se vió en muchos órganos y tejidos.

TOXICIDAD DE LA FENACETINA

Farmacología.

Esta sustancia es analgésica y antipirética; sus acciones antirreumáticas son menos intensas. La dosificación en el adulto es de 0.25 a 0.50 gr. de 2 a 3 veces al día por vía oral. La fenacetina es absorbida rápidamente y de forma completa y se transforma en el organismo en paracetamol; solo una pequeña parte de la fenacetina ingerida es transformada en p-fenetidina, la cual, por tratarse de un derivado de la anilina puede dar lugar a formación de metahemoglobina. Este proceso en el adulto y con las dosis habituales, carece de importancia; pero en los niños la p-fenetidina es sintetizada más rápidamente. Por este motivo, en lactantes y niños, la fenacetina debiera ser sustituida por paracetamol, pues esta sustancia apenas provoca formación de metahemoglobina. En el adulto y a dosis terapéuticas, la fenacetina y el paracetamol se hallan desprovistos practicamente de acciones colaterales. El paracetamol puede ser considerado como el mejor de los analgésicos simples existentes en la actualidad.

La administración crónica de dosis excesivas de fenacetina en forma de sustancia pura no se presenta en la

práctica; por el contrario, se ha observado la ingestión - crónica de compuestos de fenacetina, cuando ésta se halla- combinada con sustancias que actúan sobre el siquismo, tales como cafeína, codeína o hipnóticos. A consecuencia de la sobredosificación prolongada de esta sustancia pueden - aparecer los siguientes síntomas tóxicos: anemia, cianosis de aspecto gris-azulado sucio, cefaleas, trastornos síquicos, nefritis intersticial y necrosis de las papilas renales; en el hígado se encuentran depósitos de lipofuscina.- Esta toxicomanía no es provocada por la fenacetina sino -- por otros fármacos presentes en las combinaciones analgésicas.

Cuando la administración prolongada de analgésicos es imprescindible, se recomienda sustituir la fenacetina, por lo menos temporalmente, por amidopirina o ácido -- acetilsalicílico, a fin de evitar la intoxicación crónica; igualmente en caso de lesión renal, la fenacetina debe ser administrada con precaución.

Método.

Los síntomas de envenenamiento con fenacetina en el hombre fueron dados por Gleason en 1957 tales como: dolor de cabeza, confusión, ataxia, vértigo, letargo, náu---

seas, vómitos, oliguria, hematuria, progreso hasta cianosis, coma, posibles convulsiones y posible muerte, en dosis orales de 0.05 a 0.5 gr. por kilo de peso.

El dato exacto de toxicidad de la fenacetina en animales fue dado por Holck (1949), Spector (1956), y Snith (1958). Braun y Cartland (1936) notaron cianosis, hypopnea, depresión, ataxia, como con una LD_{60} de 2 gr. por kilo de peso en ratas albinas. Hart (1947), encontró que la dosis letal media aguda en ratas era de 2.6 gr. por kilo de peso, observando también convulsiones previas a la muerte.

El método que aquí se describe fue llevado a cabo para evaluar los signos clínicos y patológicos de intoxicación en animales, que siguen a la administración oral de fenacetina en dosis dentro del rango de la dosis letal media, por ejemplo: DL_{16} hasta DL_{84}. Estos signos fueron comparados con los signos correspondientes en el hombre.

Experiencias preliminares en perros y gatos demostraron que la fenacetina produce vómitos durante un intervalo de 15 a 165 minutos después de la administración de la droga. Otros signos clínicos en perro y gato son: ataxia, anorexia, salivación, midriasis, hipotermia, quejidos ocasionales aparentemente causados por el dolor y diarrea durante unas 18 a 24 horas.

Para el experimento se emplearon ratas albinas de 3 a 6 meses de edad y de 220 ± 21 gr. de peso promedio. Cada rata fue colocada en su caja de metabolismo con comida durante la noche. La mañana siguiente el peso de los animales era de 203 ± 21 gr.

Se preparó una suspensión de fenacetina (acetofenetidina USP), en agua destilada, con goma tragacanto al 0.2 % como agente suspensor, La suspensión fue administrada por vía estomacal en un volumen de 2.0 ml. por 100 gr. de peso. Las dosis de fenacetina expresadas como g/kg. de peso, y en paréntesis, número de ratas por dosis fueron: 0.00 (11), 1.00 (10); 1.30 (13); 1.50 (8); 1.75 (8); 2.00 (16).

Resultados.

La dosis letal media más o menos el error estandard se calculó que era de 1.65 ± 0.35 gr. por kilo de peso. La muerte ocurre en 22.8 ± 17.7 horas después de la administración de la droga. Los signos clínicos de intoxicación fueron evidentes de 2 a 4 horas después de la administración de la fenacetina en las dosis empleadas.

Las ratas se notaba que estaban apartadas, indiferentes e inactivas. El reflejo del iris era lento, presen-

taban exoftalmos, dacryorrea y sialorrea, los promedios -- cardíacos y respiratorios eran subnormales. La temperatura del colon también era subnormal unas 2 horas antes de - la administración de la fenacetina.

En las ratas que morían subsecuentemente, la -- temperatura del colon continuaba disminuyendo seguida de - una profunda anestesia. Los animales perdían peso, comían poco y tomaban poca o no tomaban agua. Padecían de oliguria o anuria, la respiración poco a poco se hacía más lenta y por último cesaba. El corazón continuaba latiendo de unas 29 a 41 contracciones por minuto durante unos 4 a 8 - minutos.

En los treinta y dos sobrevivientes a las dosis de fenacetina, los signos de recuperación fueron evidentes después de 24 horas de administración de la droga. Des--- pués de ese tiempo los animales parecían estar aparentemente normales, pero tenían diarrea y la orina de un color -- obscuro. La ingestión de agua y comida, la temperatura -- del colon y el peso corporal volvieron a ser normales después de dos o tres días. Los sobrevivientes fueron regresados a las jaulas comunes, se observaron durante un período de dos meses y después se les hizo la autopsia. No se- observó ninguna evidencia clínica patológica de intoxica-- ción.

De los signos y síntomas de envenenamiento agudo por fenacetina en el hombre tales como: cefalea, desorientación, disuria, cianosis, y convulsiones no se observaron en ratas, gatos o perros. La metahemoglobina no es producida por la fenacetina en la rata. Los síntomas que se observan en los animales y que no se ven en el hombre son: - dacryorrea, midriasis, exophtalmos, diarrea, hipotermia -- marcada y muerte debida a falla respiratoria.

La apariencia gruesa de los órganos en la autopsia nos indica la presencia de una marcada gastroenteritis y efectos tóxicos sobre el hígado, riñones, vejiga, ova--- rios y pulmones. La gastroenteritis se observó que era -- más extensa en los animales que murieron después de 24 horas. El píloro se encontraba bastante inflamado, lo mismo que el yeyuno e íleon; y el intestino delgado estaba dis-- tendido con un líquido sangriento de color obscuro. Había areas de inflamación en el cardias, ciego y colon. El contenido del ciego estaba reducido a una masa dura, el colon estaba vacío y flácido y la vejiga se encontraba distendida con orina. Cuando la muerte dilataba más de 24 horas,- el hígado, los riñones y ocasionalmente las glándulas su-- prarrenales y los ovarios presentaban un color pálido. -- Los pulmones presentaban una coloración rojo moteado. El- mesenterio, el corazón, el timo, el músculo de la pared abdominal, las glándulas salivares submaxilares, el cerebro-

y la piel aparecían normales.

La pérdida de peso era muy marcada en el mesenterio y el hígado. Había una ganancia relativa en el peso del cardias, riñones, pulmones y glándulas suprarrenales.- Los niveles de agua estaban aumentados en el píloro, duodeno, ciego, timo y glándulas suprarrenales.

Las glándulas serosas, mucosas y salivares tenían una apariencia normal. Los capilares y venas en el píloro y el cardias estaban dilatados con sangre. Había también una vasodilatación en la submucosa del píloro.

Se encontraron también muchas úlceras pequeñas en el píloro, la primera etapa de su desarrollo consistía en una destrucción local de las células parietales y zymogénicas de las glándulas gástricas. La base de la úlcera estaba en la mucosa muscular y frecuentemente había hemorragia. La superficie de la úlcera estaba cortada por la presión de las glándulas gástricas adyacentes y había una marcada vasodilatación en la superficie del epitelio glandular.

Las glándulas de Lieberkün en el duodeno, yeyuno e íleon, presentaban varios grados de necrosis. En algunas áreas la necrosis del epitelio glandular no era tan extrema, pero había una marcada vasodilatación en la super

ficie y submucosa. En algunas regiones del yeyuno el proceso necrótico se había extendido a la capa muscular externa, dejando una débil pared intestinal. En el colon y el ciego se encontraron grados menores de inflamación.

Las venas portales del hígado se encontraban dilatadas y las sinusoides contenían paquetes de células sanguíneas. Las células hepáticas cercanas a la vena hepática central presentaban un estado primario de necrosis y algunos signos aparecían en la vena central. En las glándulas exocrinas del páncreas habían, gránulos zymogénicos prominentes y algunas de estas glándulas presentaban un cambio necrótico primario. El citoplasma de los islotes de Langerhans estaba granulado y la cápsula de Bowman estaba inflamada en algunos de los corpusculos de Malpigi del riñón.

El tubo contorneado proximal, el asa de Henle y el tubo contorneado distal presentaban varios grados de granulación y necrosis. Los capilares de los alvéolos pulmonares se encontraban llenos de grumos de células sanguíneas. Había áreas de infiltración y consolidación leucocítica.

Los capilares y venas del corazón, la glándula del timo, los ovarios y los nudos linfáticos cervicales también se encontraban dilatados y llenos de grumos de células sanguíneas. Los discos A del músculo cardíaco estaban granulados y tenían una coloración pálida.

BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

TOXICIDAD DE LA CAFEINA

Farmacología.

La cafeína actúa principalmente sobre la corteza cerebral; solo tras dosis elevadas aparece una estimulación de los centros vegetativos. En la experimentación animal, mediante dosis letales o sub-letales de cafeína, se pueden demostrar las convulsiones características de los analépticos asi como una exitación de la médula espinal.

La acción de la cafeína a dosis terapéuticas (0.5 a 0.2 gr. por vía oral) sobre la corteza cerebral depende de la situación en que se halle el individuo: el cansancio desaparece, aumentando la percepción síquica, la atención y la capacidad de razonamiento. Si por el contrario el individuo se halla en plena actividad mental, apenas se puede observar un aumento de rendimiento mental o corporal tras administración de cafeína. Las dosis mencionadas, que se hallan comprendidas en una o dos tazas de café o de té, impiden también conciliar el sueño. Dosis más elevadas de cafeína dan lugar a fuga de ideas, inquietud y temblor.

Tras el efecto exitante de las dosis normales de cafeína aparece una fase depresiva de carácter compensador.

No se ha podido demostrar la aparición de trastornos orgánicos por la administración crónica de cafeína (ingestión de café o té); únicamente en caso de ingestión exagerada o de hipersensibilidad aparecen: nerviosidad, insomnio y síntomas semejantes. Tras la suspensión repentina de la administración de cafeína, no se observan síntomas de abstinencia.

La cafeína a dosis elevadas exita los centros vasculares y respiratorios. A pesar de ello, la presión arterial no aumenta, porque a causa de su acción periférica, se dilatan los vasos cutáneos, renales y cardíacos. Esta sustancia estimula la lipólisis mediante la inhibición de la fosfodiesterasa, la cual activa el catabolismo del 3',5' - AMP, el cual estimula la lipólisis; así como la glicogenolisis. Los vasos cerebrales se contraen, posiblemente debido a una acción directa sobre la musculatura vascular lisa. La acción analéptica de los derivados de la purina es demasiado débil para poder ser utilizada terapeuticamente, en caso de intoxicación por barbitúricos.

La cafeína es absorbida rápida y completamente en el tracto intestinal. Solo una pequeña parte es eliminada por vía renal en forma imodificada; la destrucción tiene lugar en parte por desmetilación y en parte por transformación en ácido úrico (por ejemplo: ácido 1-metilú

rico), la cual conduce incluso hasta formación de urea.

Método.

Los signos de envenenamiento en el hombre causados por la cafeína se sumarizan según Gemmill (1958) en insomnio, nerviosidad, cefalea, náuseas, vómitos, taquicardia, sístole prematura, respiración aumentada y temblores musculares; la dosis letal se estima en unos 0.14 g/kg. de peso. Los signos de envenenamiento por cafeína observados en ratones por Führer (1932 son: excitación, convulsiones epileptiformes, anorexia y muerte debido a paro respiratorio.

El estudio que enfocamos concierne a los signos clínicos y patológicos de envenenamiento en animales que han recibido cantidades en el rango de la dosis letal media de cafeína. Experiencias en el perro han revelado que una dosis de 0.200 g/kg. de peso produce excitación, anorexia y vómitos. Los vómitos comienzan unas 2 horas después de la administración de la droga y continúan a intervalos durante 24 horas. El vómito es de un color café.

Se colocaron ratas albinas hembras en cajas de metabolismo, una rata en cada caja, sin comida por 16 ho-

ras. La cafeína les fue administrada en solución acuosa - por un tubo al estómago.

La cafeína USP se sisolvió en agua destilada inmediatamente antes de la administración en un volumen de - 2.0 ml. por kilo de peso. Las dosis expresadas como g/kg. de peso y el número de animales por dosis fueron: 0.000 -- (20; 0.160 (8); 0.180 (16); 0.200 (8); 0.220 (8).

Resultados.

Los animales empleados tenían de 3 a 6 meses de edad y un peso promedio de 203 ± 28 gr. La dosis letal media calculada fue de 0.192 ± 0.018 gr. por kilo de peso. - Hubo 19 sobrevivientes y 21 muertos. El tiempo de muerte- fue de un promedio de 30.0 ± 9.6 horas después de la administración de la droga.

Los signos clínicos de las ratas que se recuperaron fueron los siguientes: una hora después de la administración los animales demostraron curiosidad por el ruido de los alrededores, con estimulación mecánica demostraban hiperreflejos, pero tenían poca inclinación a caminar- o a moverse, también estaban débiles y tensos.

Cuando se movían no podían mantenerse en pie y-

sus movimientos eran atáxicos. Un cuarto de los animales aproximadamente adoptaron movimientos catalépticos y un gran número mostraban evidencia de sentir dolor. Por 6 horas, la mitad de las ratas desarrolló varios grados de resistencia cataléptica al movimiento. A las 24 horas el 80 % de los animales estaba en el mismo estado clínico; dos ratas estaban aparentemente normales, dos tenían temblores y estaban moderadamente excitadas. La mitad de las ratas estaban normales a las 48 horas, dos estaban excitadas y dos tenían convulsiones. A las 72 horas todo este grupo de ratas tenía una apariencia clínica normal. Los datos tomados nos indican que los síndromes clínicos descritos anteriormente estuvieron acompañados por 24 horas de anorexia, pérdida de peso, tendencia a ingerir poca agua y alguna fluctuación de la temperatura corporal.

En el grupo de ratas que murieron, los signos clínicos comenzaron en la misma forma que los descritos anteriormente. Los animales no comieron y no tomaron agua. La diarrea era grave y la pérdida de peso era muy marcada. Estaban anúricos. La temperatura era baja. Estos, más los signos clínicos descritos anteriormente persistieron hasta la muerte. Dos tercios de los animales murieron por falla respiratoria seguida de convulsiones, las otras muertes se debieron a colapso cardiovascular.

La gruesa apariencia de los órganos al hacer la autopsia sugería la presencia de una inflamación extensa del tracto intestinal y un daño tóxico del hígado, riñones, suprarrenales, glándula del timo y los pulmones. La porción del cardias estomacal, la cual tiene un epitelio estratificado, se encontraba distendida con gas y en un 20 % de casos había pequeñas áreas de inflamación en la unión de la porción glandular del estómago. La región pilórica del estómago tenía una coloración pálida y numerosas áreas de inflamación y hemorragia. El duodeno, yeyuno e íleon estaban obiamente inflamados en el 40 % de los animales que murieron. El duodeno y yeyuno estaban moderadamente distendidos con un líquido amarillo que ocasionalmente tenía sangre; en iguales condiciones se encontraba el ciego. El colon parecía normal en la mayoría de los animales, ocasionalmente se encontraba un poco inflamado.

Había áreas de palidez sobre el hígado. También los riñones tenían un color pálido; el mesenterio y el omento tenían una coloración amarilla. Las glándulas suprarrenales se encontraban alargadas y presentaban una coloración rojo obscuro; el timo tenía un color rojo maravilla, en contraste con su color blanco normal. En todos los animales los pulmones eran de una coloración rojo-café y frecuentemente estaban alargados. Los ovarios, el músculo esquelético de la pared abdominal ventral, las glándu-

las salivares, el cerebro, la piel y otros órganos parecían estar normales.

Todos los animales habían perdido peso en el momento de la muerte. Los animales de control que fueron sacrificados habían ganado peso, el cual habían perdido durante el período inicial de restricción alimenticia. El peso corporal de las ratas que murieron tenía un promedio del 14 % menos que el peso de los animales de control. Parte del peso corporal perdido era debido a la reducción en la cantidad de alimento y producto de digestión en el tracto intestinal. Había también una pérdida de peso considerable, en los tejidos del tracto intestinal, en el hígado y en el bazo. Las glándulas suprarrenales y los pulmones tenían una ganancia con relación al peso absoluto y relativo de la --- autopsia del peso corporal. Había cambios en el peso absoluto del corazón y los ovarios, pero eran muy pequeños comparados con las pérdidas en los otros tejidos.

Los capilares y venas estaban engrosados con sangre en todas las áreas de la pared del tracto intestinal, - desde el píloro hasta el ciego. Acompañando la congestión- se podía observar varios grados de necrosis del epitelio -- glandular y alguna hemorragia. Los sinusoides del hígado - se encontraban distendidos con grumos de eritrocitos y las- células hepáticas tenían un color pálido.

Las células de los bordes de los túbulos contorneados distales estaban necrotizadas y células de sangre rojas se hallaban agrupadas en los capilares de la región del asa de Henle.

La periferia del bazo parecía contractada con eritrocitos forzaando los sinusoides hacia afuera. Había una deficiencia de los granulos zymogénicos en el páncreas y una deficiencia de sangre en los islotes de Langerhans.

La glándula del timo estaba relativamente normal a no ser por una pequeña necrosis de la células reticulares. Los sinusoides de la zona faciculada y de la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal estaba llena de células sanguíneas de color rojo. Los capilares del músculo cardíaco en aurículos y ventrículos, y en las paredes alveolares de los pulmones se encontraban dilatados y llenos de grumos de células sanguíneas. Los demás órganos permanecían normales histológicamente.

Las ratas que sobrevivieron a los efectos tóxicos iniciales de las dosis de cafeína fueron observadas 6 semanas. No hubo muertes durante este período. La recuperación estuvo acompañado por un marcado aumento en la expulsión de orina y en la ingestión de agua. Hubo aumento del apetito y ganancia en el peso corporal. Todas las medidas se volvieron normales al cabo de una semana.

TOXICIDAD DE MEZCLAS ANALGESICAS

Las tabletas de ácido acetilsalicílico-fenacetina y cafeína son las que se conocen en el comercio como "mezclas analgésicas". Los componentes mezclados en diferentes proporciones están debidamente reconocidos en nuestro país, con diferentes nombres comerciales.

Hale en 1909, trazó el desarrollo histórico de estos compuestos con combinaciones de Bicarbonato de Sodio, cafeína, bromuros, salicilatos y alcaloides del opio; estas drogas eran empleadas principalmente contra dolores de cabeza a principios del siglo diecinueve.

Método.

Los cálculos en el porcentaje de composición nos indican que esta mezcla que es empleada para el experimento debe tener un porcentaje de 45 a 55 % de ácido acetilsalicílico, 40 a 50 % de fenacetina y de 3 a 8 % de cafeína. Se preparó una mezcla que contenía 50 gr. de ácido acetilsalicílico USP, 46 gr. de fenacetina USP, y 4 gr. de cafeína USP por cada 100 gr. de mezcla. Esta fue llamada AFC. La mezcla AFC se administró a ratas albinas hembras por

vía oral en suspensión acuosa en un volumen de 2 ml. por - 100 gr. de peso en la siguiente forma: 0.0 g/kg. (19 ratas) 1.2 g/kg. (16 ratas); 1.4 g/kg. (16 ratas); 1.8 g/kg. (16- ratas). Las ratas tenían de 3 a 6 meses de edad y un peso promedio de 200 ± 41 gr.

Resultados.

La dosis letal media de la mezcla AFC se encon-- tró que era de 1.42 ± 0.01 gr. por kilo de peso. Hubo --- muertes entre las 48 ratas que ingirieron las dosis leta-- les de la mezcla AFC. El intervalo de muerte fue de 9.8 ± 8.5 horas.

Los signos clínicos de intoxicación de la mezcla AFC fueron los siguientes: 1 hora después de la adminis-- tración los animales se encontraban débiles, perezosos y - atáxicos; una minoría (19 %) tenía hiporreflejos y un - 56 % tenían hiperreflejos; tres ratas tenía hiperkinesia - en forma de convulsiones y tres se encontraban en un esta- do de excitación maníaca. Unas 4 horas después de la admi nistración de la droga, apareció una resistencia catalépti ca en un tercio de las ratas e hiperreflejos en los otros- dos tercios. Durante las primeras 24 horas después de ha ber recibido la mezcla AFC, ingirieron menos co----------

BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

mida, tomaron menos agua, perdieron peso y tenían, excepto algunas, una temperatura colónica subnormal. También durante la primeras 24 horas dos ratas (4 %) tenían alguna diarrea, 13 (27 %) tenían una reducción en la cantidad de excremento y el resto no presentaba ningún cambio en este sentido. La orina aparecía de un color oscuro.

De las ratas sobrevivientes, dos tercios eran normales en apariencia y comportamiento 24 horas después de la administración de la droga; las demás estaban moderadamente excitadas. A las 48 horas, todos los sobrevivientes estaban normales excepto la mitad de ellos que tenían las heces suaves. La ingestión de agua y comida, lo mismo que el peso, habían aumentado; pero tenían algo de poliuria y una ligera fiebre. A las 72 horas los excrementos habían vuelto a lo normal en su consistencia y en cantidad un poco más de lo normal. La ingestión de agua y comida, la excresión de orina, el aumento de peso y la temperatura del cuerpo estaban un poco arriba de lo normal. Todas las mediciones se encontraban normales o casi normales al cabo de una semana. Las ratas fueron devueltos a la colonia de animales y observadas ocasionalmente durante un mes, se sacrificaron y les fueron hechas sus respectivas autopsias.

Hubo 4 tipos de muerte: convulsiones toniclónicas y falla respiratoria en tres ratas; hipotermia y falla

respiratoria en tres ratas; colapso cardiovascular en tres ratas e hiperpiraxia en nueve ratas.

Los signos clínicos que precedieron a la muerte debida a convulsiones o colapso cardiovascular fueron similares a aquellos producidos por el ácido acetilsalicílico y la cafeína. Los signos clínicos que precedieron a la muerte asociada con hipotermia marcada fueron similares a los reportados en los casos de envenenamiento por fenacetina.

En el grupo de muertes hiperpiréxicas, la temperatura del colon comenzó a subir de una a tres horas antes de la muerte. En la primera etapa de la fiebre terminal, el animal estaba cansado e hipercinético, pero sus movimientos eran débiles de una a media hora antes de la muerte. Unos minutos antes de la muerte la respiración se volvió lenta e irregular, en esta etapa 5 ratas entraron en convulsiones toniclónicas y murieron por falla respiratoria inmediatamente. Las otras 4 ratas no entraron en convulsiones y murieron también por falla respiratoria.

El cuadro clínico de la mezcla AFC estaba compuesto por los cuadros clínicos de toxicidad observados en los ingredientes individuales con algunas excepciones. La hemorragia nasal observada en el envenenamiento por ácido acetilsalicílico; exophtalmos, dacryorrea y sialorrea ob-

servadas en las intoxicaciones por fenacetina y la fona-- ción, catalepsia y blefaritis observados en el envenena-- miento por cafeína, no fueron observados en el envenena-- miento por la mezcla AFC. Las muertes por hiperpirexia - no se observaron en las intoxicaciones por los ingredientes individuales. Todas las muertes por hiperpirexia ocurrieron de 3 a 7 horas después de la administración de la droga excepto una que ocurrió después de 12 horas.

Al hacer la autopsia se encontró que el estómago estaba distendido con gas, la mucosa del píloro estomacal estaba inflamada y con hemorragia; también había sangre en el contenido estomacal. El duodeno estaba distendido con fluido, el yeyuno e íleon estaban inflamados y - había sangre en el lúmen. El ciego estaba descolorido y- de un tono gris amarillento y el colon estaba ocasional-- mente inflamado. La vejiga se encontraba distendida con- orina en el 30 % de los animales. El bazo, el hígado, -- los riñones y los ovarios estaban pálidos en unos dos tercios de los animales.

Las glándulas suprarrenales tenían un color rojo marrón en un 50 % de los animales y la glándula del timo tenía una coloración rojo maravilla en el 80 % de las- ratas. Los aurículos se encontraban distendidos con sangre y los pulmones presentaban muchas áreas de color rojo.

Las glándulas salivares submaxilares, el cerebro, la piel, el músculo esquelético de la pared abdominal ventral, el mesenterio y omento parecían tener un grosor normal.

Había una pérdida de peso excesiva en la mayoría de las partes del tracto intestinal, el hígado y la piel; sin embargo, había una ganancia de peso en los órganos de residuo y en el corazón. El cardias, glándulas suprarrenales, ovarios y pulmones tenían un aumento en su peso húmedo relativo pero no en su peso absoluto. Los cambios de peso en los órganos fueron previstos calculando los cambios producidos por los tres ingredientes, en proporción a su procentaje en la mezcla AFC. Estos cambios previstos fueron comparados con los reales y el resultado que se obtuvo es que la toxcidad de la mezcla AFC es semejante a la suma de las toxicidades de sus componentes individuales.

Los niveles de agua se encontraban disminuidos en el colon, ovarios y pulmones; estando aumentados en el bazo, píloro, omento mesentérico, músculo abdominal, residuos, corazón, cardias y glándulas suprarrenales.

Los cambios histopatológicos debidos a dosis letales de la mezcla AFC, eran similares a los encontrados después de dosis letales de uno o más de sus ingredientes. Esto sucedió particularmente en las ratas que murieron dentro de las 24 horas después de haber recibido la mezcla --

AFC. Las células mucosas de las glándulas salivares submaxilares estaban distendidas y había una dilatación capilar y venosa de la lámina superior y submucosa del tracto-intestinal, desde el píloro hasta el ciego. La bilis y las glándulas de Lieberkün se encontraban en varias etapas de necrosis, las células de Goblet aparecían distendidas en el colon y el mesenterio se encontraba normal. Había una degeneración vacuolar en las células periféricas de los lóbulos hepáticos y en las glándulas acinares del páncreas. Los islotes de Langerhans parecían estar normales. El epitelio escamoso del limbo descendente del asa de Henle estaba necrotizado, las células cuboidales del limbo ascendente aparecían irregulares y también necróticas. En la pulpa blanca del bazo, estaba presente un material granular y las células sanguíneas estaban agrupadas en la pulpa roja.

El músculo cardíaco presentaba una dilatación capilar pero sus miofibrillas y las del músculo esquelético se encontraban normales. Había una trombosis en las venas pequeñas de los pulmones, con daño de los tejidos pulmonares, comprobado por la presencia de células sanguíneas sueltas en los alvéolos, sacos alveolares y pequeños bronquiolos. Las paredes pulmonares alveolares estaban edematosas y se podía ver un líquido esparcido en los bronquiolos

respiratorios. En el pulmón había áreas de consolidación que contenían un material granular. Los capilares de las meninges y las venas pequeñas se encontraban dilatados. - La glándula del timo estaba congestionada y había hemorragias ocasionales en el retículo del timo. Los sinusoides de la corteza suprarrenal estaban distendidos con sangre, las células de la zona glomerulosa tenían un color pálido y los ovarios estaban marcadamente congestionados.

D I S C U S I O N

La dosis letal media (LD_{50}) de la mezcla de aspirina, fenacetina y cafeína (AFC) dada por vía estomacal a-ratas albinas encontrada en este estudio fue de 1.42 $\pm$ --- 0.01 gr. por kilo de peso.

De los datos obtenidos anteriormente podemos deducir que la dosis de la mezcla AFC en todas las especies estudiadas incluyendo al hombre, es del orden de 1 a 2 --- g/kg. de peso, previendo que una gran cantidad de la droga no es vomitada.

Los signos clínicos y patológicos de envenena--- miento por dosis tóxicas y letales de AFC han sido descritos con anterioridad para el hombre y otras especies. Los signos de envenenamiento en ratas que preceden a la muerte por convulsiones y colapso cardiovascular, son similares a los producidos por aspirina y fenacetina tales como: gas-- troenteritis, necrosis hepática, nefritis, edema pulmonar, encefalopatías, shock y efectos tóxicos menores.

La mayor diferencia entre especies parece ser la habilidad de vomitar las dosis tóxicas en el hombre, gatos y perros; y no en ratas, ratones y conejos.

Por otra parte, la reacción patológica a las dosis letales de AFC, es similar en todas las especies que han sido estudiadas. Signos de gastroenteritis, colapso cardiovascular y nefritis han sido reportadas en el hombre; gastritis y nefritis se han reportado en estudios hechos en perros y signos de gastritis han sido reportados en ratas.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Probablemente no hay en el país drogas que sean usadas en forma tan indiscriminada como las mezclas de aspirina, fenacetina y cafeína; de manera que no es difícil ver como una persona se habitúa a ellas con suma facilidad, ya que causan un efecto de alivio rápido a muchos malestares generales. Favorablemente para muchos, este hábito no parece ser tan serio como el causado por otro tipo de drogas, pero si representa un peligro que todavía no se ha querido reconocer.

En definitiva, como los analgésicos son practicamente indispensables, el problema primario es el abuso en su consumo, o sea, que la mayoría de personas consume en forma indiscriminada drogas analgésicas u otras drogas como estimulantes y sedantes en cantidades excesivas, en forma crónica y durante largos períodos de tiempo.

La evidencia clínica y de laboratorio que se ha podido observar es suficiente para hacernos ver el daño que causa el abuso en el consumo de analgésicos. En la irritación del riñón, según los resultados, podemos concluir que el daño más severo lo produce la aspirina y no la fenacetina, ya que en diversas experiencias se ha podi-

do comprobar que el sedimento urinario es más elevado durante tratamientos con ácido acetilsalicílico (4 gr. por día).

Otra conclusión a que nos conduce el estudio anterior es que el uso excesivo y prolongado de mezclas --- analgésicas, y principalmente la aspirina en forma individual produce daños orgánicos como: úlceras gástricas, dolores, náuseas, nefritis, acidosis, disturbios químicos,- e incluso hemorragias intestinales.

En casos de envenenamiento intencional, se han- tenido reportes en los que el paciente después de la in-- gestión crónica de varios preparados de aspirina comenzó- a vomitar sangre, por lo cual se llamó a un médico. El - paciente había tomado 120 tabletas de aspirina en 24 ho-- ras y cuando el médico llegó, la piel parecía indicar un- caso grave de septicemia meningítica. Después de inyec-- tarle óxido de K_1 (Mephyton) y al cabo de 24 horas se ha-- bía logrado contener la hemorragia. Ocho semanas después la hemorragia nasal, estomacal y por la piel volvieron -- con la adición de un dolor severo en la región lumbar se- guido de shock. El tiempo de protrombina era del 10 %, - el paciente ésta vez se había tomado 118 tabletas de aspirina en 24 horas y a pesar de que la hemorragia nasal le- había comenzado continuaba tomando más y más desconocién-

dose el número total. Fue enviado al hospital con el diagnóstico de hemorragia, hipoprotrombinemia debido a envenenamiento con aspirina con ruptura de un aneurisma de la aorta abdominal. El paciente murió antes de poder contener la hemorragia. De la autopsia pudo concluirse que debido a que padecía de una arterioesclerosis severa el aneurisma podía haberse roto en el futuro; pero la aspirina había causado una hipoprotrombinemia y la presión intravascular lo causó siendo imposible contener la hemorragia.

En nuestro país también se han tenido reportes de envenenamientos con aspirina y debido a que ésta al igual que las mezclas que la llevan son vendidas libremente podemos sacar en conclusión de que las personas pueden sufrir hemorragias severas sin darse cuenta de que es la droga que ingieren la que se las causa.

De las recomendaciones que podrían hacerse en casos de intoxicación producida por ingestión de mezclas analgésicas, una de ellas es el aumentar el pH de la orina para favorecer la excresión de los salicilatos. En estudios hechos en perros, se demuestra que la alcalinización de la orina aumenta la excresión de ácido acetilsalicílico en casi 4 veces, si se eleva el pH de 6.7 a 7.8; ya que cuando el riñón está formando ácido úrico, el gradiente de concentración de la forma no ionizada está en dirección de

transferencia de ácido acetilsalicílico de la orina a la sangre y bajo esta condición se espera que el riñón sea un órgano de poca capacidad para la excresión de la droga. Sin embargo, si el riñón está formando orina alcalina, el gradiente de concentración de la forma no ionizada favorece la excresión de la droga de la sangre a la orina, lo cual ha sido confirmado en experimentos recientes.

En cuanto a la hiperacidez que pueden producir estas drogas cuando se refiere a tratamientos prolongados, es necesario administrar una sustancia neutralizante, porque de lo contrario puede dar origen en corto tiempo a una ulceración. En este caso habrá que tener mucho cuidado en la administración de neutralizantes, porque en muchos de los pacientes a los cuales no se les advierte que clase de medicamento deben tomar, se da el caso de que éstos recurren al más conocido y de menos costo como es el Bicarbonato de Sodio, sustancia que debe estar contraindicada como neutralizante gástrico, debido a que se absorbe con una gran rapidez y puede provocarse en los pacientes que los acostumbran tomar de 3 a 4 veces diarias, una alcalosis, afección que contribuye a empeorar el estado del paciente.

De las sustancias neutralizantes más indicadas en estos casos, podemos recomendar aquellas que forman --

una película protectora, entre ellas tenemos las más efectivas que son los hidróxidos de aluminio y de magnesio, los cuales son los más propicios en estos casos y no proporcionan ningún trastorno o efecto secundario al ingerir dosis adecuadas en tiempo prolongados. Entre las especialidades que podrían emplearse tenemos: Pepsamar, Simeco, Aldrox, Malox, Leche de magnesia, Gel-Al, y otros.

Debido a que las mezclas analgésicas son expendidas sin ningún control, se recomienda a las autoridades de la profesión Químico-farmacéutica, exigir a los productores de las especialidades que llevan los ingredientes en discusión (Aspirina, fenacetina y cafeína), indicar en el empaque que el consumo excesivo y prolongado de estos medicamentos, trae consecuencias desastrosas en los pacientes que las ingieren.

Además se recomienda a los médicos que prescriben estos tratamientos prolongados, indicar a su vez cualquier forma farmacéutica antiácida y no dejar en libertad de que el paciente escoja la que quiera ya que ésto acarrea consecuencias irreparables.

Una recomendación de vital importancia es que para poder administrar estas drogas a los niños es necesario que se consulte a un médico, porque los daños que causan estos medicamentos en personas menores de 12 años es de mayor gravedad y la responsabilidad que esto acarrea es aún más desastroza.

B I B L I O G R A F I A

1. BEHRENS, Otto K., (1970). "Interrelationship of basic and aplied resesrch", Bioscience, 20:12, .. 695.

2. BOYD, E. M., (1959). "The acute oral toxicity of a -- mixture of acetilsalicilic acid, phenace-- tin, and cafeine". Toxicol. and Appl. --- Pharmacol., 2:23.

3. BURNS, J. J. (1963). "Relationship of phenacetin meta bolism to its analgesic antipiretic activi ty in rats". Pharmacologist, 5:250.

4. CONNEY, A. H., (1967). "Pharmacological implications- of microsomal anzyme induction". Pharmacol Rev. 19:317,366.

5. DAVIS, P. L., Shumway, M., and Siu, B. (1958). "Aspi- rin poisoning - Two atacs of severe hemo-- rragic hypoprotrombinemia followed by aor- tic aneurysmal rupture". Delaware M. J., - 30:165.

6. FORDHAM, C. C., and Huffines, W. D., (1964). "Heada-- che powders and renal disease". A. M. A, - Arch. Int. Med., 113:395.

7. GILMAN, A. (1964). "Analgesic nephrotoxicity-A Pharmacological analisis". Am. J. Med., 36:167.

8. HUTCHINSON, H. E., Jacson, J. M., and Cassidy, P. --- (1963). "Phenacetin induced haemolitic --- anaemia" (correction). Lancet, 2:224.

9. HARVALD, B., and CLAUSEN, E. (1960). "Nephrotoxicity- of acetilsalicilic acid". Lancet, 2:767.

10. KUPFER, David. (1970). "Enzyme induction by drugs". - Bioscience, 20:12, 705-709.

11. KIRKENDALL, W. M. (1964). "Nephritis of analgesic abuse". J. Iowa M. Soc., 54:23.

12. KUSCHINSKY, G. y LULLMANN, H. (1970). "Manual de farmacología". 127,128,129.

13. LOOMIS, Ted A. (1968). "Essentials of Toxicology". -- 17,42,47,130,144.

14. MUIR, A., and Cossar, I. A. (1959). "Aspirin and gastric haemorrhage". Lancet, 1:539.

15. STUBBE, L.T.F.L., Pietersen, J. H., and van Heulen, - C. (1962). "Aspirin preparations and their noxieus efect on the gastrointestinal --- tract". Brit. M. J., 1:675.