

Diagnóstico de intoxicación salicílica mediante cromatografía de capa delgada y espectroscopia infrarroja

José Carlos Rodríguez-Tito,¹
 Oneyda Clapé-Laffita,¹
 Dayana Marín-Sánchez,¹
 Neyda Pérez-Garrido,¹
 Raúl Bonne-Hernández²

RESUMEN

Los principales agentes causales de las intoxicaciones por intentos suicidas son los fármacos, entre los cuales los salicilatos son poco frecuentes. En este estudio describimos un paciente con sospecha de intoxicación aguda exógena con salicilatos, quien presentó fiebre, hipoglucemia, bajo gasto cardiaco, hiperventilación, edema pulmonar y coma. Se utilizó toxicología analítica para esclarecer el medicamento involucrado: cromatografía de capa delgada y espectroscopia infrarroja para identificar en los extractos ácidos de la orina y el contenido gástrico, el ácido acetilsalicílico como principal agente causal de la intoxicación. Los resultados analíticos correspondieron con los síntomas clínicos del paciente y los datos recabados durante el seguimiento médico.

SUMMARY

Drugs are the main causal agents in intoxications with suicide purposes. Salicylates are few frequency related. In this paper we reported a patient with suspicion of acute exogenous intoxication with salicylates. The patient showed clinical symptoms of fever, hypoglycaemia, low cardiac rhythm, hyperventilation, pulmonary edema and coma. We employed analytical toxicology to elucidate the drug involved in the intoxication, using thin layer chromatography (TLC) and infrared spectrometry to detect acetyl salicylic acid, as the cause agent of intoxication clinical pattern, in acids extracts from urine and gastric content. The analytical results corresponds with clinical symptom showed by patient and the information obtained with the medical monitoring of him.

¹Centro de Toxicología y Biomedicina (Toximed), Instituto Superior de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba
²Instituto de Química, Universidad de San Pablo, Brasil

Comunicación con:
 José Carlos Rodríguez-Tito.
 Tel: 53 2264 4095.
 Correo electrónico:
 tito@toxi.scu.sld.cu;
 raul@iq.usp.br

Introducción

El aumento en la morbilidad y la mortalidad por intoxicaciones con fines suicidas es un fenómeno complejo relacionado con las condiciones sociales y familiares adversas. Los principales agentes causales en las intoxicaciones con propósitos suicidas son los fármacos, seguidos de los plaguicidas y los cáusticos, entre otros.¹

No es frecuente encontrar casos de intoxicación grave por salicilatos (concentraciones mayores de 70 mg/dL).^{2,3} No obstante, esta situación ha sido motivo de revisión por los especialistas, quienes constataron que en 2004 más de 40 mil casos de intoxicación informados en Estados Unidos estuvieron relacionados con salicilatos.⁴

La mortalidad global por intoxicación por salicilatos es baja y se asocia con edad mayor de 70 años, debido a la aparición de coma, hipertermia, edema

pulmonar y acidemia.⁵ La causa más frecuente de intoxicación con ácido acetilsalicílico, un representante de los salicilatos, es la ingestión de tabletas, aunque también existen informes de intoxicación dermatológica.³⁻⁶

El ácido acetilsalicílico se absorbe rápidamente por vía oral, con valor pico máximo en plasma a las dos horas de la ingesta, distribuyéndose por casi todos los tejidos del organismo. Durante su biotransformación da lugar a tres productos: ácido salicílico (conjugado con glicina), glucurónido fenólico y acil glucurónido, excretados principalmente por vía renal junto con 10 % de ácido salicílico libre, dependiendo de la dosis y el pH urinario, favorecido por un pH alcalino. Además, una pequeña fracción se oxida a ácido gentísico que al conjugarse con glicina forma ácido gentísúrico.^{1,5}

La toxicología analítica permite definir con rapidez el agente causal de una intoxicación y orien-

Palabras clave
 salicilatos
 cromatografía
 espectrometría
 toxicología

Key words
 salicylates
 chromatography
 spectrometry
 toxicology

Rodríguez-Tito JC
et al.
Diagnóstico de
intoxicación salicílica

ta sobre el tratamiento por seguir. Recientemente fue publicado un trabajo que discute los procedimientos necesarios para identificar, evaluar, confirmar y tratar a los pacientes intoxicados con ácido acetilsalicílico y sus derivados.⁴

Caso clínico

Hombre de 21 años de edad ingresado a una unidad de cuidados intensivos en Santiago de Cuba por sospecha de intoxicación aguda exógena. El paciente

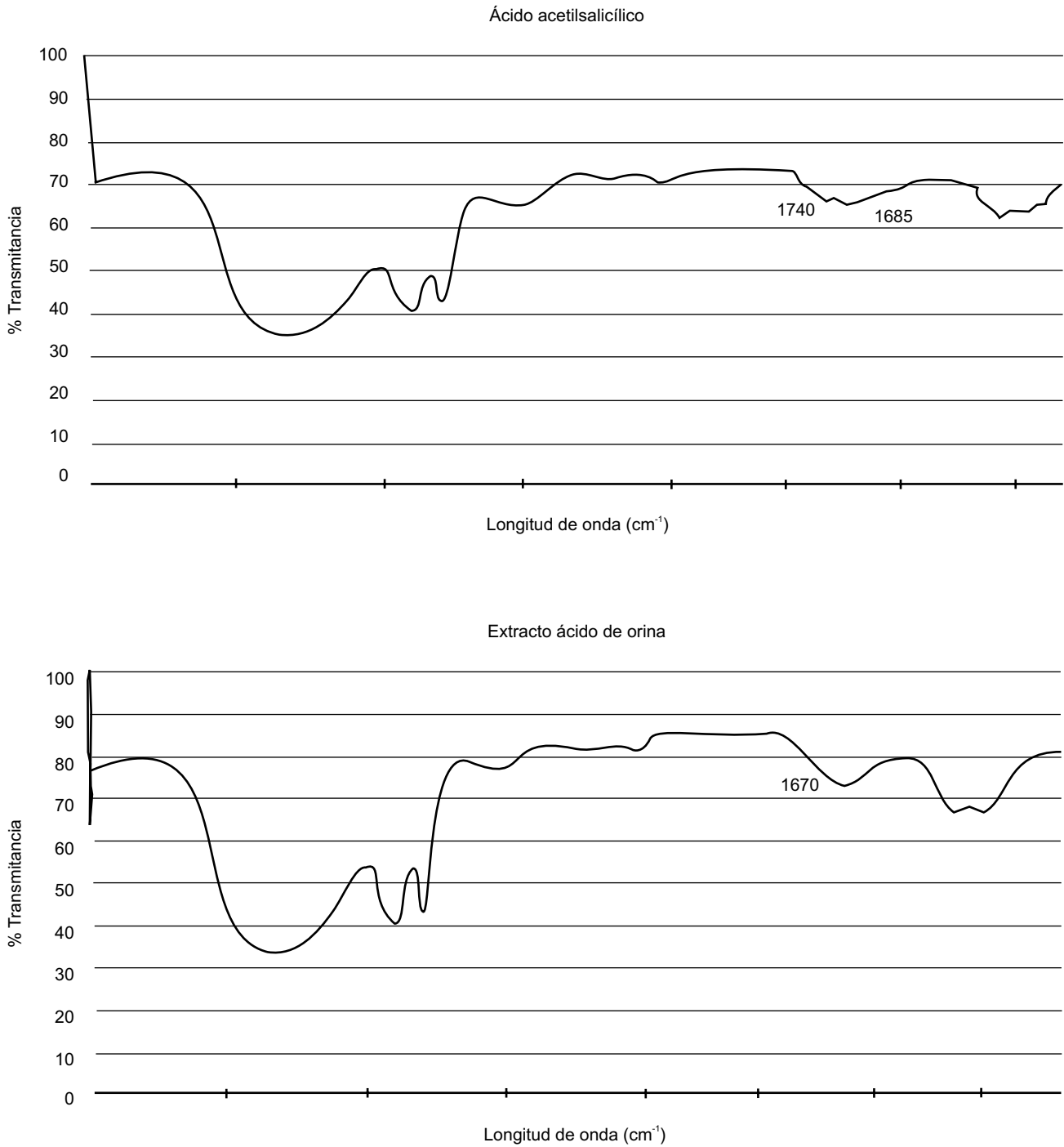


Figura 1. Espectro infrarrojo del estándar del ácido acetilsalicílico (arriba) y del extracto ácido de la orina (abajo)

presentaba coma, fiebre, hiperventilación, hipoglucemia, bajo gasto cardíaco y edema pulmonar. Se procedió de inmediato al lavado gástrico con el cual fueron extraídos restos de tabletas, lo cual permitió inferir una intoxicación medicamentosa y orientar el análisis toxicológico.

El caso fue informado 12 horas después al Servicio de Consultoría Fármaco-Toxicológica del Centro de Toxicología y Biomedicina, donde se recibieron muestras de orina que fueron procesadas de inmediato en el Laboratorio de Química Analítica Toxicológica. Paralelamente se determinó que el coagulograma del paciente estaba alterado 18 horas después del ingreso hospitalario. Estos elementos, unidos a los datos proporcionados por los familiares, ayudaron en la interpretación de los resultados analíticos.

Como reactivos se utilizaron ácido acetilsalicílico, ácido sulfúrico, sulfato de sodio anhidro, metanol, amoníaco, cloroformo y éter etílico; y como solución reveladora, cloruro de hierro (III) a 5 %.

Se emplearon los equipos 1320 Infrared Spectrophotometer (Perkin Elmer) y lámpara ultravioleta (CAMAG).

El aislamiento e identificación del fármaco a partir de la muestra de orina se llevaron a cabo según los procedimientos descritos en el Manual de Toxicología Analítica del Centro Nacional de Toxicología.⁷ Se tomaron 20 mL de orina en un embudo de decantación, ajustando el pH a 10 con amoníaco concentrado. Luego se añadieron 30 mL de cloroformo en dos porciones, con agitación en zaranda durante 10 minutos. La fase orgánica separada se desecó con sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró hasta sequedad a una temperatura de 50 °C y se redisolvió con 200 µL de metanol.

La extracción en medio ácido se realizó siguiendo los mismos procedimientos descritos, ajustando el pH a 1-3 con ácido sulfúrico y empleando éter etílico como solvente extractor. Estos extractos se realizaron por duplicado para ser utilizados en la cromatografía de capa delgada y en la espectroscopia infrarroja. Luego se aplicaron 10 µL de la fracción de muestra obtenida en la placa cromatográfica, de 0.25 mm de espesor, alternando con el patrón del ácido acetilsalicílico. Para la corrida se utilizó como fase móvil una mezcla de metanol/hidróxido de amonio (100:1.5) y se reveló con cloruro de hierro (III) a 5 %.⁷

Los espectros infrarrojos utilizados en la caracterización fueron obtenidos en ventanas de bromuro de potasio en el espectrofotómetro utilizando metanol como solvente y blanco.

Los análisis mediante espectroscopia infrarroja de los extractos básicos y de los ácidos de la orina

permitieron identificar en esta última, datos analíticas de interés (figura 1, cuadro I) al ser comparados con el patrón analítico del ácido acetilsalicílico.

Es conocido que el pH alcalino o neutro de la orina favorece la excreción aniónica de los metabolitos del ácido acetilsalicílico, conjuntamente con un porcentaje inalterado del fármaco,^{1,4,8} pero el tratamiento ácido de la muestra favoreció la protonación de los metabolitos y la posterior extracción en la fase orgánica empleada. Este procedimiento facilitó la identificación de compuestos ácidos. La interpretación espectral indicó la presencia de un compuesto con grupo carbonilo, señal en 1670 cm⁻¹, desplazada hacia menores valores de longitud de onda en 15 unidades respecto al patrón del ácido acetilsalicílico. Tal comportamiento permitió sugerir la presencia de uno o varios compuestos con estructura ácida.

Desde su ingreso al hospital, el paciente recibió las medidas de soporte de funciones vitales. Una vez confirmada la intoxicación aguda se reforzó el tratamiento específico para contrarrestar al salicilismo: corrección del desequilibrio ácido-base, de la acidosis, de la retención de líquidos y de los trastornos de la coagulación.

Cromatografía de capa delgada

La placa donde se desarrolló el cromatograma fue analizada bajo luz ultravioleta (254 y 366 nm, respectivamente). La muestra de orina dio lugar a una

Rodríguez-Tito JC et al.
Diagnóstico de intoxicación salicilica

Cuadro I
Resultados de la espectroscopia infrarroja

Asignación	ASA (cm ⁻¹)	Muestra (cm ⁻¹)	Observaciones
C = O	1740, 1685	1670	Bandas anchas

ASA = ácido acetilsalicílico

Cuadro II
Resultados de cromatografía de capa delgada

Estándar ASA		Muestra	
Rf	Revelado luz ultravioleta (254 y 366 nm)	Rf	Revelado luz ultravioleta (254 y 366 nm)
0.93	Violeta	0.92	Azul-violeta

ASA = ácido acetilsalicílico

Rodríguez-Tito JC
et al.
**Diagnóstico de
intoxicación salicílica**

mancha con factor de retención y luminiscencia semejantes al estándar del ácido acetilsalicílico (cuadro II). La ligera diferencia de color entre la muestra y el patrón se debió a otros metabolitos derivados de la biotransformación del ácido acetilsalicílico en el hígado y de otros compuestos ácidos que no fue posible separar totalmente mediante esta técnica. Al revelar la placa con cloruro de hierro (III) a 5 %, las manchas correspondientes al patrón del ácido acetilsalicílico y a la muestra de orina dieron lugar a un color marrón pardo. Este comportamiento permitió confirmar cualitativamente la presencia del fármaco en la muestra analizada, sin descartar otros compuestos análogos. Estos resultados coincidieron con los datos identificados mediante espectroscopia infrarroja (cuadro II).

Integración de los resultados analíticos con las consideraciones clínicas

Considerando los síntomas clínicos informados y los resultados del examen analítico toxicológico, el caso fue evaluado como una intoxicación medicamentosa mixta aguda con predominio de salicilismo, sin interacción medicamentosa apreciable con otro fármaco,^{8,9} puesto que prevaleció la excreción renal de aspirina inalterada y de sus metabolitos ácidos. No obstante, se destaca en menor grado la excreción renal de otro compuesto ácido, posiblemente un metabolito de otro medicamento ingerido, gemfibrozilo, conjugado con ácido glucurónico.

Ha sido documentado que la excreción renal del ácido acetilsalicílico corresponde a una sobredosis reciente (una a 24 horas),^{4,10} lo cual ayudó a clasificar el caso como intoxicación exógena aguda. Los resultados analíticos y las inferencias pertinentes correspondieron con el cuadro clínico presentado por el paciente y los datos aportados por éste una vez recuperado.

Referencias

1. Escalante-Galindo P. El intento suicida en los adolescentes mediante intoxicación: problema creciente. *Rev Med IMSS* 1998;36(4):257-258.
2. IPCS INCHEM [Base de datos]. International Programme on Chemical Safety. 1998.
3. Taylor JR, Halprin KM. Percutaneous absorption of salicylic acid. *Arch Dermatol* 1975;111(6):740-743.
4. Chyka P, Erdman A, Christianson G, Wax PM, Booze LL, Manoguerra AS. Salicylate poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol* 2007;45 (2):95-131.
5. Rodríguez-Pérez FJ, Vicente-Rull JR, Guerrero-Gómez FJ. Principios de urgencias, emergencias y cuidados críticos. [Monografía en internet]. España: Universidad de Burgos; c2005. Capítulo 10.2. Intoxicaciones por analgésicos Disponible en <http://www.uninet.edu/tratado/c1002i.html>
6. Chan TY. The risk of severe salicylate poisoning following the ingestion of topical medicaments or aspirin. *Postgrad Med J* 1996;72(844):109-112.
7. Rodríguez-Castro E, Hernández-Fernández, C, Álvarez-Pérez E, Olivera-Ruano L. Técnicas utilizadas en el laboratorio de toxicología analítica. La Habana: Cenatox; 1998.
8. Hansen SH, Jensen ME, Bjomsdottir I. Assay of acetylsalicylic acid and three of its metabolites in human plasma and urine using non-aqueous capillary electrophoresis with reversed electroosmotic flow. *J Pharm Biomed Anal* 1998;17(6-7): 1155-1160.
9. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de Datos del Medicamento. España: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 1998.
10. Prescott LF, Balali-Mood M, Critchley JA, Johnstone AF, Proudfoot AT. Diuresis or urinary alkalization for salicylate poisoning? *Brit Med J (Clin Res Ed)* 1982;285(6352):1383-1386. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1500395/pdf/bmjcred00632-0015.pdf>