

REVISTA MEDICA DE COSTA RICA

Tomo XI

214

San José, C. R., Febrero de 1952

Año IXX

Niveles de Salicelemla

Dr. Rafael Ruano

El salicilato es uno de los productos químicos terapéuticos más discutidos a través de los tiempos desde que Kolbe y Lautmann en 1860 obtuvieron por vez primera su fabricación química en gran escala. Sin pretender hacer una historia detallada de estas alternativas, sí es conveniente, para el desarrollo del tema, recordar las épocas en que los salicilatos se daban a dosis ínfimas de dos o tres gramos con los cuales, como es de esperar, no se obtenían resultados terapéuticos. Posteriormente, se pasó al extremo opuesto y se llegaron a dosis de hasta 20 gramos diarios con lo que se obtuvieron trastornos hemorrágicos que volvieron a establecer el excepticismo entre los terapeutas. La llegada de los antibióticos pareció, en principio, que iban a desterrar definitivamente del arsenal medicamentoso a los salicilatos por lo menos en las enfermedades reumáticas, pero las nuevas concepciones sobre la etiología de los reumatismos y su estudio fisiopatológico aplicado a la práctica comprobaron que los antibióticos podían hacer algo en los reumatismos infecciosos por gérmenes sensibles a estos cuerpos, pero que nada podían hacer ante el verdadero reumatismo masenquimal cuyo tipo es la fiebre reumática. Con este fracaso, volvió el salicilato a estar en boga aunque los farmacólogos *no se pusieran de acuerdo acerca de su mecanismo de acción en el reumatismo tanto más cuanto que su misma etiología todavía permanece en investigación.*

Unos investigadores creen que la acción del salicilato es puramente sintomática; otros, los menos, que es quimioterápica y, modernamente, cada vez es mayor el grupo de los que creen que su acción se debe a la interferencia en el mecanismo fisiopatológico del reumatismo impidiendo el choque alérgico que constituye la base de la enfermedad.

Guerra (1) en un artículo ya clásico es el primero que pone en evidencia la acción del salicilato sobre el complejo ácido hialurónico-hialuronidasa. El tejido masenquimal estaría constituido en lo que respecta a su cemento de unión intercelular por un polisacarido: el ácido hialurónico cuya perfecta polimerización constituye una barrera para el paso de toxinas y flúidos. Una encima: la hialuronidasa hidroliza este ácido, lo despolimeriza y con ella destruye la barrera defensiva del masenquima en contra de bacterias y toxinas. El salicilato neutralizaría la hialuronidasa.

Recientemente, Jaubond y colaboradores (2), midiendo la acción orgánica del ACTH con la excreción de 17quetosteroides, el recuento de eosinófilos por el método de Thorn y los niveles de potasio-sodio demuestran cómo el salicilato inicia la misma acción orgánica como si indirectamente fuera un estimulante de las suprarrenales y propone una medicación combinada con ACTH en los cuatro primeros días y salicilato en el resto.

Pasando ligero, en pro de la brevedad, por la conveniencia de la dosis periódica intermitente de salicilato que aconsejó Coburn en 1943 y por el hecho ya indiscutible de que el bicarbonato asociado rebaja los niveles del salicilato por aumento en la excreción renal, llegamos a la dosis óptima que desde Link (3) y Butt y colaboradores (4) se fijan en 30 a 35 mg. por 100 cc. de sangre, llegando Butt a considerar que los efectos hipoprotrombémicos del salicilato a estos niveles no son tan acentuados y mucho menos peligrosos como hasta entonces se venía pretendiendo. Como la dosis del salicilato diaria para obtener dichos niveles sanguíneos tenía que ser demasiado elevada para no obtener efectos secundarios de intolerancia en el enfermo, siempre se pensó en asociar el salicilato con una droga inocua para el organismo que al mismo tiempo, disminuyendo su eliminación renal, ayudara a conseguir los mencionados niveles óptimos con dosis saliciladas más bajas. Se empleó en primer término el ácido para amino hipúrico por Beyes y Flipin, pero siempre muy caro y no exento de acciones tóxicas, indujo a Dry y colaboradores (5) a emplear, por semejanza estructural el ácido para amino benzoico con muy buenos resultados ya que con dosis de sólo ocho gramos obtenían los niveles deseados.

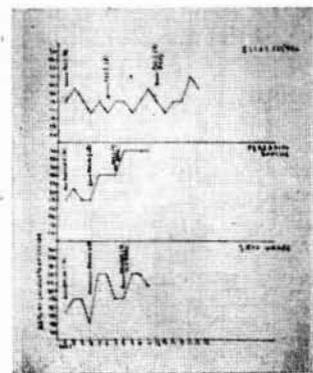
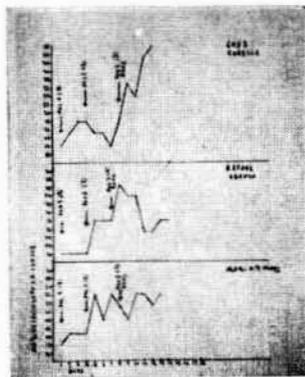
El alto costo del ácido para amino benzoico y lo difícil de su obtención en el arsenal terapéutico corriente indujo a la escuela española de Jiménez Díaz (6) a emplear el simple benzoato sódico cuerpo barato, de fácil adquisición y de empleo corriente en clínica.

Es tan sugestivo el tratamiento salicilado con esta droga que yo he querido demostrar su acción en nuestro medio hospitalario con el objeto no sólo de intentar introducirlo en la clínica rutinaria siempre que el salicilato sódico esté indicado sino con el de recordar lo deficiente de nuestras pociones saliciladas que aún hoy día se están preparando asociadas al bicarbonato. Además se podrá demostrar la necesidad de incorporar a la rutina de laboratorio la medición de niveles de salicilato en sangre ya que todavía en nuestro medio no se lleva a cabo. Nuestros hospitales deben de estar preparados para tratar durante largo tiempo un caso de fiebre reumática, por ejemplo, si está indicado, con dosis suficientes de salicilato sódico y el clínico debe llevar en todo momento el control de los niveles sanguíneos.

Presento a continuación seis casos de reumatismos poliarticulares banales cuya historia clínica no detallo por ser finalidad

de este estudio no la parte clínica sino la investigación de niveles salicilados. En todos ellos se ha comenzado a tratar con la llamada poción número 1 consistente en 1 gramo de salicilato sódico y 1 gramo de bicarbonato por cucharadas. Se han dado dos cucharadas cada seis horas noche y día. Cuando los niveles sanguíneos se han estabilizado, se ha pasado a la poción número 2, consistente en salicilato solo, sin bicarbonato en la misma proporción. Cuando se ha visto la respuesta se ha pasado a un tercer período en el cual además de la poción 2, que contiene también 1 gramo por cucharada, se da otra poción de benzoato sódico en agua con jarabe de limón conteniendo dos gramos de benzoato por cucharada, se dan seis cucharadas al día, o sea doce gramos de benzoato. La única variante en cuanto a la dosis de salicilato ha sido que al llegar el tercer período, en el que se da poción N° 2 (sin bicarbonato) y benzoato, se rebaja la toma a una cucharada cada seis horas en vez de dos cucharadas con lo cual el enfermo sólo toma cuatro gramos de salicilato y con ello evitamos las posibles molestias de intolerancia que podían hacer temer el rehusamiento del enfermo a seguir el tratamiento, o lo que es peor, el posible engaño al menor descuido del encargado de darle la medicina, y en cambio para los efectos finales demostrativos del valor del benzoato son exactamente los mismos, puesto que bastaría con ver que los niveles salicilados con benzoato sódico son los mismos que los obtenidos con poción N° 2 sin benzoato, aun cuando en este último caso hayamos dado justo el doble de dosis.

A continuación se exponen las gráficas de los seis casos divididas en dos grupos de tres. En todas ellas damos en las verticales los miligramos de salicilato por ciento de sangre y en los horizontales los días de tratamiento. En cada día que se cambia de una poción a otra se marca en la gráfica. Repetimos que la poción N° 1 con bicarbonato se administra a dosis de ocho gramos de salicilato al día, la poción 2 sin bicarbonato a la misma de ocho gramos al día y cuando se pasa al tercer período en que se da la poción 2 junto con doce gramos de benzoato al día, se rebaja la



dosis de salicilato a sólo cuatro gramos al día en todos los casos menos en el de Luis Corella (caso N° 1) en que no se rebajó nada prosiguiendo con ocho gramos de salicilato junto con el benzoato y consiguiendo, como puede verse en la gráfica correspondiente, un nivel excepcional de 36 mg%.

Como se puede apreciar, el caso N° 1 fué un éxito en cuanto al benzoato ya que consiguió niveles de salicilato de 36 mg%. En cambio no se pudo apreciar una variación sensible con la poción N° 2 con respecto a la N° 1 (con bicarbonato). En el caso N° 2 se aprecia el alza sensible que se produce al dar el salicilato sin bicarbonato manteniéndose aproximadamente los mismos niveles cuando se rebaja la dosis salicilada a 5 gramos dándola con benzoato. En general, para no caer en repeticiones, se aprecia el gran éxito del benzoato consiguiendo mantener niveles iguales, y en otros casos superiores, de salicilato en sangre aun cuando la dosis administrada de esta última droga era justamente la mitad de la suministrada con anterioridad en la poción N° 2 sin benzoato (salvo el caso N° 1). En segundo lugar podemos confirmar en líneas generales que el bicarbonato rebaja sensiblemente los niveles con la sola excepción del caso N° 1 y N° 4 en que otros factores imprevistos deben haber influido.

Para finalizar diré que todo el trabajo de laboratorio ha estado a cargo del estudioso en nuevas técnicas, Dr. Néstor Mourellos, el cual ha aplicado el método sencillo y práctico de Volterra y Mildret Jacobs (7).

Sumario:

1°—Se demuestra con la presentación de seis casos el valor del simple benzoato sódico para subir los niveles salicilémicos.

2°—Se comprueba que el bicarbonato rebaja dichos niveles.

3°—Se intenta hacer hincapié en el hecho de la importancia del tratamiento salicilado en la moderna terapéutica y en la necesidad de equipar nuestros laboratorios con las modernas técnicas para su dosificación en sangre.

Bibliografía:

- (1) Guerra F. Hyaluronidase Inhibition by Sodium Salicylate in Rheumatic Fever, *Science*, 103:686-7 Junio 1946.
- (2) Jaubond M.; L. Bertrand; J. Salvaign; *Presse Medicale* 59: 1344-17-10-51. Le traitement hormono-salicylé de la maladie de Bouilland.
- (3) Link P. Studies on the Hemorrhagic Sweet Clover Disease-Hypoprothrombinemia in the rat induced by salicylic acid. *J. Biol. Chem.* 147:463. Febrero 1943.
- (4) Butt H. R. Studies in Rheumatic Fever. *J. Amer. Med. Asso.* 128: 1195-25 de agosto de 1945.
- (5) Dry. T. J. Butt.; H. R.; Schelfley. C. H. The effect of oral administration of para-aminobenzoic acid on the concentration of salicylate in the blood. *Pro-Staff Meet Mayo clinic.* 21:497-24 diciembre 1946.
- (6) Jiménez Díaz, Ales, Arjoná. Efectos del benzoato sódico en la concentración sanguínea del salicilato de sodio. *Revista Clínica española* 12:480-1946.
- (7) Volterra y Mildret Jacobs—*Journal of laboratories and clinical* 32: 1262-1947.