



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO: INNOVACIONES EN TECNOLOGÍA  
FARMACÉUTICA DE INTERÉS TERAPÉUTICO**

**I: caso del ácido acetilsalicílico.**

Autor: María Escribano Rodríguez

D.N.I.: 02722485K

Tutor: María Esther Gil Alegre

Convocatoria: Junio 2016

# ÍNDICE

<b>1. Resumen.....</b>	<b>3</b>
<b>2. Introducción y antecedentes.....</b>	<b>3</b>
<b>3. Objetivos.....</b>	<b>4</b>
<b>4. Metodología.....</b>	<b>4</b>
<b>5. Resultados y Discusión.....</b>	<b>4</b>
5.1 <i>Descripción del ácido acetilsalicílico.....</i>	4
5.2 <i>Toxicocinética del ácido acetilsalicílico.....</i>	6
5.3 <i>Farmacocinética del ácido acetilsalicílico.....</i>	7
5.4 <i>Interacciones del ácido acetilsalicílico.....</i>	9
5.4.1 <i>Interacciones farmacodinámicas.....</i>	9
5.4.2 <i>Interacciones farmacocinéticas.....</i>	10
5.5 <i>Diferentes formas farmacéuticas con ácido acetilsalicílico.....</i>	11
5.5.1 <i>Comprimidos.....</i>	12
5.5.2 <i>Comprimidos efervescentes.....</i>	14
5.5.3 <i>Comprimidos masticables.....</i>	15
5.5.4 <i>Granulados.....</i>	16
5.5.5 <i>Granulados efervescentes.....</i>	17
<b>6. Conclusiones.....</b>	<b>18</b>
6.1 <i>Comparación entre las distintas formas farmacéuticas.....</i>	19
<b>7. Bibliografía.....</b>	<b>20</b>

## 1. Resumen.

El ácido acetilsalicílico es una molécula mundialmente conocida por el nombre de Aspirina®, patentado por la empresa Bayer® en 1899, sin embargo no son tan conocidas las distintas formas farmacéuticas en las que se encuentra y que favorecen un uso terapéutico óptimo.

En este trabajo se describen las características de esta molécula; su mecanismo de acción; su toxicocinética; su farmacocinética; las interacciones que presenta con otros medicamentos, tanto farmacodinámicas como farmacocinéticas y sus efectos en función de la dosis centrándose en el efecto analgésico.

También tiene en cuenta las diferentes formas farmacéuticas en las que se encuentra comercializada, las características de cada una de ellas y las ventajas y desventajas de cada una respecto a las otras.

La finalidad del trabajo es determinar la forma farmacéutica más adecuada para cada paciente en función de sus características teniendo en cuenta su estado, edad, función renal y capacidad de deglución entre otros.

## 2. Introducción y antecedentes.

El ácido acetilsalicílico se obtiene a partir de la corteza del árbol *Salix alba*. Hipócrates ya había usado la corteza de sauce para combatir el dolor en el siglo IV a.C y muy posiblemente también se había usado en Mesopotamia, Egipto y China de forma empírica.

Históricamente se ha utilizado la infusión de la corteza del sauce para paliar la fiebre debido a su contenido en glucósido salicina ya que metabólicamente este glucósido proporciona saligerina (alcohol o-hidroxibencílico) que es oxidado a ácido salicílico. A partir de la Edad Media, la corteza de sauce cayó en el olvido hasta que en 1763 el Reverendo Edward Stone presentó un informe en la Real Sociedad de Medicina inglesa referente a las propiedades terapéuticas de la corteza de *Salix alba*. (1)

En 1827, Leroux aisló la salicilina que por hidrólisis da glucosa y alcohol salicílico, mientras que en 1860, Kolbe obtuvo ácido salicílico mediante síntesis, el cual era utilizado como analgésico y antirreumático, pero presentaba dos problemas importantes, tenía un sabor muy desagradable y era irritante gástrico. Un químico de Bayer, Felix Hofmann pensó que el acetyl derivado sería menos tóxico a pesar de que este derivado había sido obtenido previamente por

Charles von Gerhardt en 1853. Pese a todo ello, el descubrimiento de las propiedades analgésicas de la aspirina se le atribuye al Dr. Heinrich Dresser, farmacólogo de Bayer.

Tras varios estudios clínicos en diversos hospitales la compañía Bayer introdujo el ácido acetilsalicílico en el mercado en 1899 bajo el nombre de Aspirina®. (2)

Actualmente el ácido acetilsalicílico se puede encontrar en el mercado en una gran variedad de formas farmacéuticas diferentes comercializadas por Bayer® como pueden ser comprimidos, comprimidos gastroresistentes, comprimidos efervescentes, comprimidos masticables, granulados y granulados efervescentes.

### **3. Objetivos.**

El objetivo principal de este trabajo consiste en conocer un principio activo (PA), el ácido acetilsalicílico, de gran uso en la sociedad como analgésico, realizando un análisis descriptivo sobre el mismo para poder optimizar su uso terapéutico mediante la adecuación de la forma farmacéutica obtenida por innovación tecnológica. En este trabajo también se pretende aunar todos los conocimientos adquiridos en las distintas asignaturas de la carrera con la información adicional recopilada durante la realización del presente trabajo.

### **4. Metodología.**

Se ha realizado una revisión bibliográfica de toda la información sobre el ácido acetilsalicílico, siendo las fuentes empleadas información en libros, Real Farmacopea Española (RFE), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios-Centro de información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS-Cima).

### **5. Resultados y Discusión.**

#### **5.1 Descripción del ácido acetilsalicílico.**

El ácido acetilsalicílico es una molécula formada por la asociación de porciones de acetilo y salicilato de la molécula intacta. El ácido acetilsalicílico presenta diferentes efectos en función de la dosis, actuando como antiagregante a dosis bajas, como analgésico y antipirético a dosis intermedias y como antiinflamatorio a dosis altas. Por lo que determinamos que la posología es variable según los fines:

- Antiagregante: dosis bajas y uso crónico siendo en muchos casos dosis infra-analgésicas.
- Analgésicos-antitérmicos: dosis intermedias y uso puntual o discontinuo.
- Antiinflamatorio: dosis altas para el tratamiento de enfermedades reumáticas.

Estos efectos se deben a que esta molécula interfiere con la síntesis de prostaglandina inhibiendo de forma irreversible y no selectiva la ciclooxigenasa, una de las enzimas que actúan sobre el ácido araquidónico. La ciclooxigenasa existe en forma de dos isoenzimas: la ciclooxigenasa-1 (COX-1) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2), las cuales están codificadas por genes diferentes, presentes en lugares diferentes (la COX-1 está presente sobre todo en el retículo endoplasmático mientras que la COX-2 se encuentra en la membrana nuclear) y tienen funciones diferentes. La COX-1 se expresa en casi todos los tejidos y es responsable de la síntesis de prostaglandinas en respuesta a estímulos hormonales, para mantener la función renal normal, así como la integridad de la mucosa gástrica y para la hemostasis. La COX-2 se expresa sólo en el cerebro, los riñones, los órganos reproductores y algunos tumores; sin embargo, es inducible en muchas células como respuesta a algunos mediadores de la inflamación como son la interleukina-1, el TNF, los mitógenos, lipopolisacáridos y radicales libres. (3)



**Ilustración 1: mecanismo de acción del ácido acetilsalicílico (4)**

Respecto a la farmacocinética y biofarmacia, el ácido acetilsalicílico presenta variaciones interindividuales para una misma dosis debido a la diversidad de formas galénicas lo que afecta a la cantidad y a la velocidad de absorción y liberación siendo necesaria, en determinadas ocasiones, la monitorización de los niveles plasmáticos para evitar los efectos secundarios y controlar la absorción.

El ácido acetilsalicílico es una molécula no inocua por lo que cuando se administra en cantidades superiores a las recomendadas produce toxicidad en el organismo dando lugar a

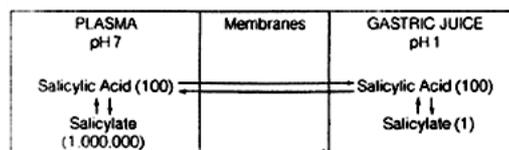
intoxicación aguda o crónica. Además la gravedad de la intoxicación varía en función de la dosis de ácido acetilsalicílico:

- Intoxicación aguda: tentativa de suicidio (adultos o adolescentes) o intoxicación accidental (niños).
  - o Leve: <150mg/kg.
  - o Moderada: 150-300mg/kg.
  - o Grave: <300mg/kg.
  - o Mortal: >500mg/kg.
- Intoxicación crónica: bastante grave en ancianos.
  - o >100g/kg/día durante 2 o más días.

Aunque hay que tener en cuenta que la toxicidad de los salicilatos depende de la formulación, la dosis ingerida, la edad del paciente y la rapidez de la ingestión. (5)

## 5.2 Toxicocinética del ácido acetilsalicílico.

El ácido acetilsalicílico es un ácido débil con  $pK_a = 3.5$ , muy hidrosoluble, con bajo peso molecular y que presenta absorción rápida a nivel del tracto digestivo. A nivel del estómago el pH ácido hace que no esté ionizado aunque mayoritariamente se absorbe a nivel del intestino debido a la extensa superficie de las microvellosidades y a la solubilidad siendo es un fármaco que se absorbe bastante bien por vía oral.



Proporción de las forma ionizada y no ionizada del ácido salicílico ( $pK_a=3$ ) en plasma (pH=7) y en el jugo gástrico (pH=1)

**Ilustración 2: fenómeno de reparto por pH y atrapamiento iónico (5)**

El ácido acetilsalicílico presenta una biodisponibilidad oral del 50% ya que sufre efecto de primer paso por las carboxiesterasas del hígado antes de entrar en circulación sistémica y desacetilación por las esterases del plasma. Estas esterases en casos de sobredosis se saturan dando lugar a una intoxicación mayor.

El ácido acetilsalicílico se une a proteínas plasmáticas a dosis terapéuticas en un 80-90% mientras que a dosis tóxicas la unión es menor al 70% ya que la unión a la albúmina es saturable y a concentraciones tóxicas la fracción libre aumenta.

El ácido acetilsalicílico presenta un volumen de distribución (Vd) bajo, 0'15-0'20L/Kg debido a su alta hidrosolubilidad, atraviesa la barrera placentaria, se excreta por la leche y es capaz de atravesar lentamente la barrera hematoencefálica (BHE).

Cuando actúa como antiagregante a dosis bajas, el volumen de distribución es de 9 litros, un volumen no fisiológico sino aparente, lo que indica que el ácido acetilsalicílico se une muy poco a proteínas tisulares pero en % elevado a proteínas plasmáticas.

Cuando se utiliza a dosis medias se observa un aumento en el volumen de distribución lo que quiere decir que está muy próximo al punto de saturación en la unión a proteínas plasmáticas.

Cuando la dosis que se administra es muy alta se satura totalmente la unión a proteínas plasmáticas y el volumen de distribución aumenta hasta 15 litros. Esto ocurre porque el numerador es mucho más alto y la concentración no puede aumentar de forma proporcional porque aumenta solo la concentración libre y no la unida que está saturada. Por tanto, se produce saturación a partir de dosis medias.

$$Vd = \text{dosis}/Cp$$

**Ecuación 1: Volumen de distribución**

Un factor importante a tener en cuenta es la solubilidad del ácido acetilsalicílico ya que afecta a la absorción, distribución, metabolismo y excreción. El ácido acetilsalicílico es soluble en acetona, éter, alcohol, agua hirviendo, benceno y turpentina; poco soluble en cloroformo presentando una solubilidad en agua del 1% a 37 °C.

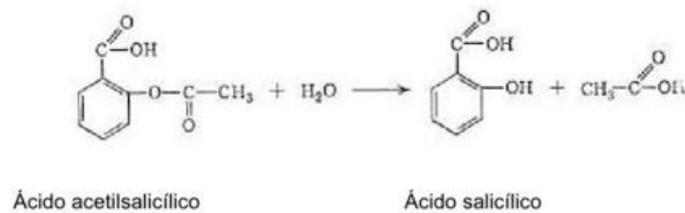
### **5.3 Farmacocinética del ácido acetilsalicílico.**

El ácido acetilsalicílico tiene comportamiento lineal a dosis bajas y un comportamiento no lineal a dosis altas. El ácido acetilsalicílico se administra vía oral, se absorbe a nivel intestinal e inmediatamente sufre una hidrólisis que lo transforma en ácido salicílico que realmente es el que actúa de las tres formas. La absorción es generalmente rápida y completa tras la administración oral. El alimento disminuye la velocidad pero no el grado de absorción. La concentración plasmática máxima se alcanza, generalmente, al cabo de 1 – 2 horas con dosis únicas.

El ácido acetilsalicílico y el ácido salicílico se unen parcialmente a proteínas séricas, y principalmente a la albúmina. El valor normal de la unión de ácido salicílico a proteínas es del 80 al 90%, administrado en concentraciones plasmáticas terapéuticas. El ácido

acetilsalicílico y el ácido salicílico se distribuyen en el fluido sinovial, el sistema nervioso central y la saliva. El ácido salicílico atraviesa fácilmente la placenta, y a dosis elevadas, se excreta por la leche materna.

El ácido acetilsalicílico sufre hidrólisis por esterasas de la mucosa digestiva, hígado, plasma y eritrocitos dando ácido salicílico (AS) libre que presenta una vida media de 15-20 minutos. En el hígado el AS se metaboliza por reacciones de fase I formando ácido hidroxibenzoicos como el ácido gentísico y ácido gentisúrico y por reacciones de fase II o conjugación con glicina formándose ácido salicilúrico o ácido glucurónico salicilacilglucuronido y salicilfenilglucuronido que son saturables.



**Ilustración 3: hidrólisis del ácido acetilsalicílico (6)**

El ácido acetilsalicílico desaparece a través de una conjugación con la glicocola que da lugar a oxidación y conjugación formando distintos metabolitos como el glucurónico que tiene distintos restos, si se conjuga el OH del glucurónico con el COOH del ácido acetilsalicílico da el metabolito correspondiente.

Aquí nos encontramos con que el principal metabolito es el salicílico. A dosis bajas no pasa nada ya que no hay saturación así que lo que se obtiene es que de los otros metabolitos hay muy poco.

A dosis medias empieza a manifestar una ligera saturación del sistema enzimático por lo que se va a ver afectada Ke. Se modifica y se manifiesta que a dosis de 1g está saturada la oxidación de la glicocola y la conjugación del glucurónico lo que provoca que la semivida cambie.

A dosis bajas la semivida es de 2-3h pero a dosis altas pasa a ser del orden de 12h. Hay una clara modificación en la Ke lo que indica que es una farmacocinética no lineal. Solo se manifiesta a dosis altas no a dosis bajas.

El ácido acetilsalicílico se elimina principalmente por vía renal excretándose a dosis terapéutica como metabolitos conjugados e inalterado en un 10% mientras que a dosis tóxica el % de excreción inalterado aumenta hasta un 80%. La excreción renal de ácido acetilsalicílico depende del pH, aumentando al alcalinizar la orina ya que aumenta la forma

ionizada y disminuye con la acidosis porque aumenta la forma no ionizada, aumenta por tanto la distribución y la toxicidad en el sistema nervioso.

## 5.4 Interacciones del ácido acetilsalicílico.

El ácido acetilsalicílico presenta interacciones con gran cantidad de fármacos por lo que se debe informar al médico o farmacéutico del uso actual o reciente de otros medicamentos, incluso de aquellos que se adquieren sin receta médica, homeopáticos, plantas medicinales y otros productos relacionados con la salud ya que puede ser necesario interrumpir el tratamiento o ajustar la dosis de alguno de ellos.

Estas interacciones pueden ser de dos tipos, farmacocinéticas y farmacodinámicas y se producen en todas los medicamentos que presentan ácido acetilsalicílico como principio activo independientemente de cual sea su forma farmacéutica.

### 5.4.1 Interacciones farmacodinámicas.

Fármaco	Efecto
<b>Ibuprofeno</b>	Puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico.
<b>AINEs, Corticoides (excepto hidrocortisona utilizada como terapia de sustitución en la enfermedad de Addison)</b>	Efecto sinérgico que da lugar a un incremento del riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales.
<b>Cimetidina y Ranitidina</b>	Potencian la toxicidad del ácido acetilsalicílico.
<b>Diuréticos, IECA y ARA-II</b>	Fallo renal agudo con disminución de la filtración glomerular y disminución de las prostaglandinas renales.  Se debe asegurar una rehidratación correcta del paciente y monitorizar la función renal. Además se puede reducir el efecto antihipertensivo de los IECA y ARA-II.
<b>Otros antihipertensivos (B-bloqueantes)</b>	Disminución del efecto antihipertensivo.
<b>Anticoagulantes orales (ACO)</b>	Aumento del riesgo de hemorragia, desplazamiento de los ACO de los receptores.  Sólo cuando no hay otra alternativa terapéutica siendo necesaria monitorización del INR.
<b>Antidiabéticos como insulina y sulfonilureas</b>	Aumento del efecto hipoglucemiante.
<b>Vancomicina</b>	Aumenta el riesgo de ototoxicidad de la vancomicina.
<b>Interferón <math>\alpha</math></b>	Disminución de su actividad.

<b>Trombolíticos y antiagregantes plaquetarios e Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina</b>	Aumento del riesgo de hemorragia.
<b>Alcohol etílico</b>	Aumento del riesgo de hemorragia digestiva.
<b>Ciclosporina</b>	Aumento de la nefrotoxicidad de la ciclosporina debido a efectos mediados por las prostaglandinas renales. Se recomienda monitorización cuidadosa de la función renal.

**Tabla 1: interacciones farmacodinámicas**

#### 5.4.2 Interacciones farmacocinéticas.

<b>Fármaco</b>	<b>Efecto</b>
<b>Litio</b>	Disminución de la excreción de litio incremento de sus niveles en sangre pudiendo alcanzar valores tóxicos. En caso necesario monitorización.
<b>Metotrexato (MTX)</b>	Incremento de sus concentraciones plasmáticas y por tanto de su toxicidad. Monitorización en caso necesario.
<b>Uricosúricos</b>	Disminución de su efecto y disminución de la excreción de ácido acetilsalicílico por lo que aumentan sus niveles plasmáticos.
<b>Antiácidos</b>	Incremento de la excreción renal de salicilatos.
<b>Digoxina</b>	Incremento de sus concentraciones plasmáticas pudiendo alcanzar valores tóxicos por disminución de la excreción renal. En caso necesario monitorizar.
<b>Zidovudina</b>	Incremento de sus concentraciones plasmáticas e incremento de la toxicidad del ácido acetilsalicílico.
<b>Ácido valproico</b>	Disminución de la unión a proteínas plasmáticas e inhibición del metabolismo del ácido valproico.
<b>Otros AINEs</b>	Disminuye la tasa de absorción de Indometacina, Fenoprofeno, Naproxeno, Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Diclofenaco y Piroxicam.
<b>Uricosúricos</b>	Disminución de su efecto y disminución de la excreción de ácido acetilsalicílico alcanzándose niveles plasmáticos más altos.
<b>Barbitúricos, Fenitoína</b>	Incremento de sus concentraciones plasmáticas.

**Tabla 2: interacciones farmacocinéticas**

Además el ácido acetilsalicílico puede interactuar con diferentes pruebas de diagnóstico como son las determinaciones analíticas en sangre y orina.

Una vez que hemos descrito todas las características del ácido acetilsalicílico conocemos perfectamente la molécula por lo que podemos determinar las ventajas e inconvenientes de las distintas formas farmacéuticas que incluyen este principio activo.

### **5.5 Diferentes formas farmacéuticas con ácido acetilsalicílico.**

El ácido acetilsalicílico se puede encontrar en diferentes formas farmacéuticas en función de su aplicación terapéutica, pero el presente trabajo se centra en la molécula de ácido acetilsalicílico como principio activo frente a la analgesia.

El ácido acetilsalicílico como principio activo frente a la analgesia se puede encontrar como comprimido, comprimido efervescente, comprimido masticable, granulado y granulado efervescente.

Todas ellas presentan las mismas indicaciones terapéuticas:

- Alivio sintomático de los dolores ocasionales leves o moderados, como dolores de cabeza, dentales, menstruales, musculares (contracturas) o de espalda (lumbalgia).
- Estados febriles.

A la hora de tomar ácido acetilsalicílico se deben tener en cuenta distintos factores, entre ellos, la población a la que pertenezca, ya que el ácido salicílico presenta una población diana.

- *Embarazo.* Consultar al médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento. El consumo de este medicamento durante el primer y segundo trimestre del embarazo puede ser peligroso para el embrión o el feto y debe ser vigilado por su médico ya que atraviesa la barrera placentaria. El uso de salicilatos en los tres primeros meses del embarazo se ha asociado en varios estudios epidemiológicos con un mayor riesgo de malformaciones (paladar hendido, malformaciones cardíacas), aunque con dosis terapéuticas normales este riesgo parece ser bajo. Tomar en el primer y segundo trimestre de embarazo solamente si es estrictamente necesario, tras la realización de una estricta evaluación de la relación beneficio-riesgo y a la dosis más baja posible y con la duración más corta posible.

No deberá de tomar este medicamento durante el tercer trimestre de embarazo ya que puede prolongar el parto y contribuir al sangrado de la madre o del bebé.

El ácido acetilsalicílico provoca la inhibición de la síntesis de prostaglandinas lo que puede ocasionar efectos adversos durante el embarazo y/o desarrollo embrionario. Además uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas puede exponer al feto a toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar) e insuficiencia renal, que puede derivar en fallo renal y oligo-hidroamniosis.

- *Lactancia.* Las mujeres en periodo de lactancia deben consultar al médico antes de utilizar este medicamento, ya que el ácido acetilsalicílico (los salicilatos y sus metabolitos) pasa a la leche materna por lo que hay riesgo de que se produzcan efectos adversos en el niño. Debido a que no se han observado efectos adversos en el recién nacido tras el uso ocasional de salicilatos, la interrupción de la lactancia no es normalmente necesaria. Sin embargo, si se toman salicilatos de manera regular o a altas dosis, la lactancia debería ser rápidamente interrumpida.
- *Uso en niños.* No se debe administrar a menores de 16 años.
- *Uso en mayores de 65 años.* Las personas de edad avanzada no deben tomar este medicamento sin consultar a su médico, ya que son más propensas a padecer sus efectos adversos.
- *Conducción y uso de máquinas.* No se ha descrito ningún efecto sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas excepto en el caso de ASPIRINA COMPLEX granulado efervescente que afecta a la capacidad de reacción ya que puede producir somnolencia y sedación.
- No debe ingerirse alcohol ya que incrementa los efectos adversos gastrointestinales del ácido acetilsalicílico, y es un factor desencadenante en la irritación crónica producida por el ácido acetilsalicílico. Si usted toma habitualmente alcohol (3 o más bebidas alcohólicas -cerveza, vino, licor...- al día) tomar esta medicación puede provocar una hemorragia de estómago. (7-16)

Para poder saber cuál es la forma farmacéutica más adecuada en cada caso debemos conocer las características de cada forma, sus ventajas e inconvenientes.

### 5.5.1 Comprimidos.

Los **comprimidos** son preparaciones sólidas que contienen una unidad de dosificación de uno o más principios activos (RFE). Los comprimidos son la forma farmacéutica más utilizada y pueden variar en cuanto a forma y peso. Se obtienen aglomerando por compresión un volumen constante de partículas y están destinados a la administración por vía oral.

Las partículas están constituidas por uno o más principios activos, a los que se ha añadido o no excipientes tales como diluyentes, aglutinantes, disgregantes, deslizantes, lubricantes, sustancias capaces de modificar el comportamiento del preparado en el tracto digestivo, colorantes autorizados por la Autoridad competente y aromatizantes.

Los excipientes utilizados en estos comprimidos son celulosa en polvo y almidón de maíz por lo que no están específicamente destinados a modificar la liberación de los principios activos en los fluidos digestivos.

- **Ventajas.** Los comprimidos permiten una correcta dosificación de todas las unidades, posible enmascaramiento de las características organolépticas, buena estabilidad (mecánica, química y microbiológica), fácil identificación, posible liberación controlada, facilidad de administración y relativamente bajo coste.
- **Inconvenientes.** En algunos casos hay dificultad para su ingestión (geriatria y pediatria) por el gran tamaño que presentan; el método de fabricación es complejo; posibles problemas de estabilidad de algunas sustancias y los excipientes y el método de fabricación pueden influir en la biodisponibilidad del principio o principios activos. Además se deben tomar con las comidas o con leche, especialmente si existen molestias digestivas. No se deben tomar con el estómago vacío.

Los comprimidos de ácido acetilsalicílico actualmente comercializados por la empresa Bayer® son:

- ASPIRINA COMPRIMIDOS - N.R.: 40 400/95/96.
- ASPIRINA PLUS 500 mg/ 50 mg COMPRIMIDOS - N.R.: 12680.
- ASPIRINA 500 mg COMPRIMIDOS - N.R.: 2011.
- CAFIASPIRINA 500 mg/50 mg COMPRIMIDOS - N.R.: 8701.

Las dosis de ácido acetilsalicílico que se deben administrar son:

- Adultos y mayores de 16 años: 1 comprimido (500mg de ácido acetilsalicílico) cada 4 ó 6 horas, si fuera necesario. No se excederá de 8 comprimidos (4g de ácido acetilsalicílico) en 24 horas.
- Pacientes con las funciones del hígado o riñón reducidas: consultar al médico ya que debe reducir la dosis.
- Población pediátrica: no utilizar este medicamento en menores de 16 años.

Debiendo usar siempre la dosis menor que sea efectiva. (7-10)



**Ilustración 4: Medicamentos con ácido acetilsalicílico en comprimidos (17-19)**

### 5.5.2 Comprimidos efervescentes.

Los **comprimidos efervescentes** son comprimidos no recubiertos en cuya composición intervienen generalmente sustancias de carácter ácido y carbonatos o hidrogenocarbonatos capaces de reaccionar rápidamente en presencia de agua desprendiendo dióxido de carbono. Están destinados a disolverse o dispersarse en agua antes de su administración (RFE).

- **Ventajas.** Los comprimidos efervescentes aceleran la disgregación, favorecen la velocidad de disolución, enmascaran el sabor desagradable y permiten una administración más cómoda (enteros, partidos...). En cuanto a recursos económicos suponen un menor coste de producción.
- **Inconvenientes.** Necesidad de tener agua para poder disolverlos e ingerirlos y esperar a que haya cesado el burbujeo. Se debe tomar con las comidas o con leche, especialmente si se notan molestias digestivas. No se debe tomar con el estómago vacío.

Los comprimidos efervescentes de ácido acetilsalicílico actualmente comercializados por la empresa Bayer® son:

- ACTRON COMPUESTO 267 mg/133 mg/40 mg COMPRIMIDOS EFERVESCENTES - N.R.: 47178. (Paracetamol + ácido acetilsalicílico).
- ASPIRINA C 400 mg/240 mg COMPRIMIDOS EFERVESCENTES - N.R.: 51347.
- ASPIRINA 500 mg COMPRIMIDOS EFERVESCENTES - N.R.: 67268.

Debemos tener en cuenta que cada uno de ellos presenta diferentes excipientes para decidir cuál es el más adecuado. Por ejemplo, su contenido en sodio puede limitar su uso en pacientes con problemas de hipertensión arterial. Así, Actron compuesto presenta como excipientes hidrógenocarbonato de sodio y ácido cítrico anhidro, Aspirina 500mg presenta como excipientes los mismos que Actrón además de citrato de sodio y carbonato de sodio anhidro mientras que Aspirina C presenta una cantidad de excipientes mayor, los anteriormente mencionados y sacarina, aroma tetraroma naranja, aroma naranja, aroma limón y aroma frambuesa.

Las dosis de ácido acetilsalicílico que se deben administrar son:

- Adultos y adolescentes a partir de 16 años: la dosis recomendada es de 1 comprimido efervescente (367mg de ácido acetilsalicílico +133mg de paracetamol) por toma cada 8 horas hasta un máximo de 3 comprimidos en 24 horas en el caso de Actron, 1 comprimido efervescente (500mg ácido acetilsalicílico) cada 4-6h con un máximo de 4g en 24h en el caso de Aspirina 500mg y en el caso de Aspirina C 400mg se administrará 1 comprimido efervescente cada 6h sin excederse de 4 comprimidos en 24h.
- Usar siempre la dosis menor que sea efectiva.
- Niños y adolescentes a partir de 16 años: No utilizar este medicamento en menores de 16 años.
- Pacientes con insuficiencia renal o hepática: reducir la dosis.
- Uso en mayores de 65 años: Las personas de edad avanzada no deben tomar este medicamento sin consultar a su médico, ya que son más propensas a padecer sus efectos adversos.
- Toma concomitante de alcohol: No debe ingerirse alcohol, ya que incrementa los efectos adversos gastrointestinales del ácido acetilsalicílico, y es un factor desencadenante en la irritación crónica producida por el ácido acetilsalicílico. (11-13)



**Ilustración 5: Medicamentos con ácido acetilsalicílico en comprimidos efervescentes (20-22)**

### 5.5.3 Comprimidos masticables.

Los **comprimidos masticables** generalmente son comprimidos no recubiertos cuya fórmula se establece con el fin de permitir una liberación lenta y una acción local del principio o principios activos, o bien, la liberación y absorción de su principio o principios activos se produce en una zona determinada de la boca (RFE). Son comprimidos que no se ingieren enteros sino que se mastican en la boca presentando excipientes de sabor agradable. Se utilizan cuando hay dificultades para tragar como puede ser en pediatría y geriatría y para dosis elevadas.

- **Ventajas.** Los comprimidos masticables no requieren agua para su administración y son los comprimidos de elección cuando hay problemas de deglución.

- **Inconvenientes.** Se debe tomar con las comidas o con leche, especialmente si se notan molestias digestivas. No se debe tomar con el estómago vacío. La gran cantidad de excipientes que presenta puede suponer un inconveniente ya que es posible que se presenten alergias frente a ellos por lo que es muy importante que el paciente los conozca. Los excipientes de los comprimidos masticables son estearato de calcio, almidón de maíz, manitol (E-421), aspartamo (E-951), ácido ascórbico, ácido cítrico anhidro, carbonato de magnesio pesado, almidón de maíz pregelatinizado, carbonato de sodio, carmelosa de sodio, fructosa, aroma (lactato de mentil y dióxido de silicio), aroma de zumo de mandarina, aroma de naranja y amarillo anaranjado S (E-110).

Los comprimidos masticables de ácido acetilsalicílico actualmente comercializados por la empresa Bayer® son:

➤ ASPIRINA 500 mg COMPRIMIDOS MASTICABLES - N.R.: 57838.

Dosis media recomendada:

- Adultos y mayores de 16 años: 1 comprimido (500 mg de ácido acetilsalicílico) cada 4 - 6 horas, si fuera necesario. No se excederá de 4 g en 24 horas.
- No utilizar este medicamento en niños menores de 16 años.
- Uso en mayores de 65 años: Las personas de edad avanzada no deben tomar este medicamento sin consultar a su médico, ya que son más propensas a padecer sus efectos adversos.
- Pacientes con insuficiencia renal, hepática: se recomienda reducir la dosis.
- Usar siempre la dosis menor que sea efectiva. (14)



**Ilustración 6: Medicamentos con ácido acetilsalicílico en comprimidos masticables (23)**

#### 5.5.4 Granulados.

Los **granulados** son preparaciones constituidas por agregados sólidos y secos de partículas de polvo, suficientemente resistentes para permitir su manipulación, destinados a la administración por vía oral (RFE). Los granulados contienen uno o más principios activos, adicionados o no de excipientes y, si es necesario, de colorantes autorizados por la Autoridad competente y de aromatizantes. Los granulados se presentan en forma de preparaciones unidosis o multidosis. Cada dosis de una preparación multidosis se administra mediante un

dispositivo de medida capaz de dosificar la cantidad prescrita. En los granulados de dosis única, cada dosis se presenta en un envase individual, por ejemplo, un sobre, un envoltorio de papel o un vial.

- **Ventajas.** Los granulados suponen una forma farmacéutica cómoda para administrar fármacos a una dosis elevada y presentan una velocidad de disolución más rápida que las cápsulas o comprimidos.
- **Inconvenientes.** Aunque dependen del tamaño, en general, los granulados resultan más incómodos para que el paciente los lleve consigo, presentan dificultad para enmascarar sabores desagradables y generalmente se presentan en envases multidosis habiendo una mayor variabilidad en la dosificación. Otro de los inconvenientes puede ser los excipientes que presenta, manitol (E-421), aspartamo (E-951), ácido ascórbico (E-300), hidrogenocarbonato de sodio, dihidrogenocitrato de sodio, ácido cítrico anhidro, aroma de naranja y aroma de cola.

Estos inconvenientes han sido subsanados en el caso de Bayer comercializando sobres monodosis que se administran directamente sin necesidad de agua.

Los granulados de ácido acetilsalicílico actualmente comercializados por la empresa Bayer® son:

- ASPIRINA 500 mg GRANULADO - N.R.: 67875.

Dosis media recomendada:

- Adultos y mayores de 16 años: 1 sobre (500 mg de ácido acetilsalicílico) cada 4 - 6 horas, si fuera necesario. No se excederá de 4 g en 24 horas.
- Pacientes con insuficiencia renal, hepática: se recomienda reducir la dosis.
- No tomar niños menores de 16 años. (15)



Ilustración 7: Medicamentos con ácido acetilsalicílico en granulados (24)

### 5.5.5 Granulados efervescentes.

Los **granulados efervescentes** son granulados no recubiertos que contienen generalmente sustancias ácidas y carbonatos o hidrogenocarbonatos, los cuales reaccionan rápidamente en

presencia de agua con liberación de dióxido de carbono (RFE). Están destinados a disolverse o dispersarse en agua antes de su administración.

- **Ventajas.** Adecuado para personas con problemas de deglución como son los pacientes pediátricos y geriátricos ya que se disuelve todo el contenido en un poco de líquido, preferiblemente en un vaso de agua. Se debe ingerir una vez que haya cesado totalmente el burbujeo o efervescencia.
- **Inconvenientes.** Necesidad un medio líquido, preferiblemente agua para disolver el medicamento. Tomar con el estómago lleno, después de las comidas o con leche, especialmente si se notan molestias digestivas. No se puede usar durante el periodo de lactancia ya que se excreta en leche materna. Puede dar positivo a un resultado analítico de control de dopaje.

Los granulados efervescentes de ácido acetilsalicílico actualmente comercializados por la empresa Bayer® son:

➤ ASPIRINA COMPLEX GRANULADO EFERVESCENTE - N.R.: 62280.

La dosis media recomendada:

- Adultos y adolescentes mayores de 16 años: 1 sobre cada 6-8 horas. La dosis máxima diaria será de 4 sobres con un intervalo mínimo de 6 horas entre cada toma.
- Niños: No utilizar este medicamento en niños menores de 16 años.
- Pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca: reducir la dosis. (16)



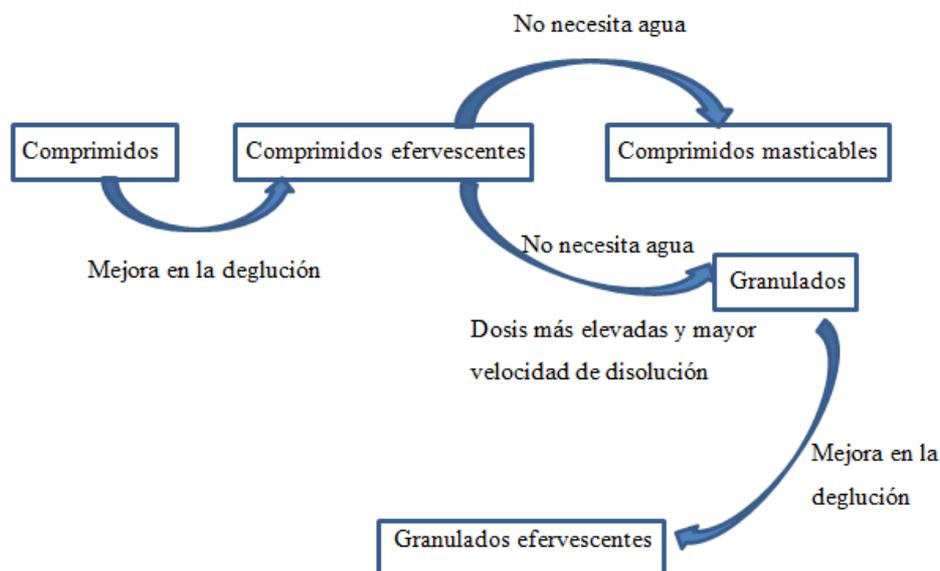
**Ilustración 8: Medicamentos con ácido acetilsalicílico en granulados efervescentes (25)**

## 6. Conclusiones.

El uso de ácido acetilsalicílico en una forma farmacéutica u otra depende principalmente de las necesidades del paciente.

Se debe informar a la población acerca de las diferentes formas farmacéuticas existentes ya que la mayoría exclusivamente conoce los comprimidos, es decir, la Aspirina®.

Con esta educación sanitaria mejoramos el uso de medicamentos y logramos obtener mayores beneficios en la salud en mayor brevedad de tiempo.



## 6.1 Comparación entre las distintas formas farmacéuticas.

Tabla 3: comparación de las distintas formas farmacéuticas con ácido acetilsalicílico

	Comprimidos	Comprimidos efervescentes	Comprimidos masticables	Granulados	Granulados efervescentes
<b>Necesidad de agua</b>	SI	SI	NO	NO	SI
<b>Facilidad de deglución</b>	NO	SI	SI	SI	SI
<b>Azúcares</b>	NO	NO	SI	NO	NO

Por lo que podemos determinar que en pacientes ancianos o con problemas de deglución lo más adecuado serían los granulados monodosis, los comprimidos efervescentes o los granulados efervescentes en función de la dosis necesaria.

Mientras que la forma farmacéutica más útil para llevar encima y tomar en caso de necesidad son los comprimidos masticables ya que es la única forma farmacéutica en la que no necesitamos agua para ingerirla.

Por tanto, los comprimidos se utilizarán en personas que no tengan problemas de deglución y que tengan agua a su disposición.

## 7. Bibliografía

1. **Burckhalter, A. Korolkovas / J. H.** *Compendio esencial de química farmacéutica*. s.l. : Reverté, 1978.
2. **Rubira, Enrique Raviña.** *Medicamentos: Un viaje a lo largo de la evolución histórica del descubrimiento de fármacos. Volumen I*. s.l. : Universidad Santiago de Compostela, 2008.
3. <http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=297>. [En línea]
4. <http://laguna.fmedic.unam.mx/~evazquez/0403/aspirina.html>. [En línea] [Citado el: 27 de Marzo de 2016.]
5. **Wallace, Mercedes Delgado.** *Tema 8: intoxicaciones producidas por antiinflamatorios no esteroideos*. Universidad Complutense de Madrid : s.n., 2015-2016.
6. <http://es.slideshare.net/nayarit25/estabilidad-medicamentos>. [En línea] [Citado el: 29 de Marzo de 2016.]
7. Prospecto Aspirina comprimidos - N.R.: 40 400/95/96. [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/40%20400@95@96/P\\_40%20400-95-96.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/40%20400@95@96/P_40%20400-95-96.pdf). [En línea] [Citado el: 7 de Marzo de 2016.]
8. Ficha técnica Aspirina Plus 500mg/50mg comprimidos - N.R.:12680. [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/12680/FichaTecnica\\_12680.html.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/12680/FichaTecnica_12680.html.pdf). [En línea] [Citado el: 7 de Marzo de 2016.]
9. Ficha técnica Aspirina 500mg comprimidos - N.R.:2011. [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/2011/FichaTecnica\\_2011.html.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/2011/FichaTecnica_2011.html.pdf). [En línea] [Citado el: 7 de Marzo de 2016.]
10. Cafiaspirina 500mg/50mg comprimidos - N.R.:8701. [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/8701/FichaTecnica\\_8701.html.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/8701/FichaTecnica_8701.html.pdf). [En línea] [Citado el: 7 de Marzo de 2016.]
11. Ficha técnica Actron compuesto 267mg/133mg/40mg comprimidos efervescentes N.R.:47178. [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/47178/FichaTecnica\\_47178.html.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/47178/FichaTecnica_47178.html.pdf). [En línea] [Citado el: 7 de Marzo de 2016.]
12. Ficha técnica Aspirina C 400mg/240mg comprimidos efervescentes N.R.:51347. [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/51347/FichaTecnica\\_51347.html.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/51347/FichaTecnica_51347.html.pdf). [En línea] [Citado el: 7 de Marzo de 2016.]
13. Ficha técnica Aspirina 500mg comprimidos efervescentes N.R.:67268. [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/67268/FichaTecnica\\_67268.html.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/67268/FichaTecnica_67268.html.pdf). [En línea] [Citado el: 7 de Marzo de 2016.]
14. Ficha técnica Aspirina 500mg comprimidos masticables N.R.:57838. [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/57838/FichaTecnica\\_57838.html.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/57838/FichaTecnica_57838.html.pdf). [En línea] [Citado el: 7 de Marzo de 2016.]
15. Ficha técnica Aspirina 500mg granulado N.R.:67875. [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/67875/FichaTecnica\\_67875.html.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/67875/FichaTecnica_67875.html.pdf). [En línea] [Citado el: 7 de Marzo de 2016.]
16. Ficha técnica Aspirina complex granulado efervescente N.R.:62280. [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62280/FichaTecnica\\_62280.html.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62280/FichaTecnica_62280.html.pdf). [En línea] [Citado el: 7 de Marzo de 2016.]
17. <https://www.google.es/search?tbm=isch&q=aspirina+comprimidos&hl=es&authuser=0#imgrc=gHuD2Uy89p-4gM%3A>. [En línea] 9 de Mayo de 2016.
18. <https://www.google.es/search?tbm=isch&q=aspirina+plus&hl=es&authuser=0#imgrc=7bG2WXT5bX9DbM%3A>. [En línea] 9 de Mayo de 2016.
19. <https://www.google.es/search?tbm=isch&q=aspirina+comprimidos&hl=es&authuser=0#hl=es&authuser=0&tbm=isch&q=cafiaspirina&imgrc=Ys2g0QECD07O8M%3A>. [En línea] [Citado el: 9 de Mayo de 2016.]
20. <https://www.google.es/search?tbm=isch&q=aspirina+comprimidos&hl=es&authuser=0#hl=es&authuser=0&tbm=isch&q=actron+compuesto&imgrc=-OI7T1OgV6XGqM%3A>. [En línea] [Citado el: 9 de Mayo de 2016.]
21. [https://www.google.es/search?q=aspirina+c&rlz=1C1DVCA\\_enES406ES412&biw=1152&bih=773&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiV8a3Sxe3MAhWJ7xQKHebuCtoQ\\_AUIBigB#imgrc=1hEzXLFsX\\_KS7M%3A](https://www.google.es/search?q=aspirina+c&rlz=1C1DVCA_enES406ES412&biw=1152&bih=773&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiV8a3Sxe3MAhWJ7xQKHebuCtoQ_AUIBigB#imgrc=1hEzXLFsX_KS7M%3A). [En línea] [Citado el: 9 de Mayo de 2016.]
22. [https://www.google.es/search?q=aspirina+500mg&rlz=1C1DVCA\\_enES406ES412&biw=1152&bih=773&source=lnm&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjpv9\\_xxe3MAhXFPhQKHZiFAr4Q\\_AUIBigB#imgrc=-GoUU7\\_bL81ioqM%3A](https://www.google.es/search?q=aspirina+500mg&rlz=1C1DVCA_enES406ES412&biw=1152&bih=773&source=lnm&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjpv9_xxe3MAhXFPhQKHZiFAr4Q_AUIBigB#imgrc=-GoUU7_bL81ioqM%3A). [En línea] [Citado el: 9 de Mayo de 2016.]
23. [https://www.google.es/search?q=aspirina+comprimidos+masticables&rlz=1C1DVCA\\_enES406ES412&espv=2&biw=1152&bih=773&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwil0oKMx-3MAhUCmBoKHcNcBxw\\_Q\\_AUIBigB&dpr=1#imgrc=m\\_8Y8o7AO-o3JM%3A](https://www.google.es/search?q=aspirina+comprimidos+masticables&rlz=1C1DVCA_enES406ES412&espv=2&biw=1152&bih=773&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwil0oKMx-3MAhUCmBoKHcNcBxw_Q_AUIBigB&dpr=1#imgrc=m_8Y8o7AO-o3JM%3A). [En línea] 9 de Mayo de 2016.
24. [https://www.google.es/search?q=aspirina+500+mg+granulado&rlz=1C1DVCA\\_enES406ES412&espv=2&biw=1152&bih=773&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwify7PSx-3MAhWEVxoKHcSkD3cQ\\_AUIBigB#imgrc=s\\_EOx9\\_IL4ryHwM%3A](https://www.google.es/search?q=aspirina+500+mg+granulado&rlz=1C1DVCA_enES406ES412&espv=2&biw=1152&bih=773&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwify7PSx-3MAhWEVxoKHcSkD3cQ_AUIBigB#imgrc=s_EOx9_IL4ryHwM%3A). [En línea] [Citado el: 9 de Mayo de 2016.]
25. [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/40%20400@95@96/P\\_40%20400-95-96.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/40%20400@95@96/P_40%20400-95-96.pdf). [En línea] [Citado el: 5 de Marzo de 2016.]