



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: ASPECTOS BIOFARMACÉUTICOS
Y FARMACOCINÉTICOS DEL ÁCIDO
ACETILSALICÍLICO**

Autor: Virginia Santos Alonso

Tutor: Irene Molina Martínez

Convocatoria: Junio

ÍNDICE

RESUMEN.....	2
INTRODUCCION Y ANTECEDENTES	3
OBJETIVOS	10
MATERIAL Y MÉTODOS	11
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	12
CONCLUSIÓN	18
BIBLIOGRAFÍA.....	19

RESUMEN

El ácido acetilsalicílico (AAS) es un polvo cristalino derivado del ácido salicílico. Las primeras referencias de utilización del ácido salicílico datan del año 1953 a.C.

El AAS pertenece al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos. Tiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas, antipiréticas y uricosúricas. También, se usa como antiagregante plaquetario.

Existen otros compuestos derivados del ácido acetilsalicílico.

El mecanismo de acción del AAS deriva de una inhibición de las ciclooxigenasas COX-1 y COX-2.

El AAS interacciona con muchos fármacos, por lo que hay que evitar la ingesta concomitante del AAS con estos fármacos.

Aspectos biofarmacéuticos: La biodisponibilidad depende de la forma farmacéutica, que puede ser: comprimidos, comprimidos efervescentes, cápsulas duras de liberación prolongada, cápsulas blandas, comprimidos gastroresistentes y granulados.

El primer AAS comercializado fueron la Aspirina (500 mg) y el Adiro (100 y 300 mg) de Bayer®, y actualmente también se encuentran disponibles los genéricos.

Aspectos farmacocinéticos:

- Absorción oral: El AAS se absorbe mayoritariamente en el duodeno. Esta absorción depende de la forma de administración, del pH gástrico y de la velocidad de vaciamiento gástrico.
- Distribución: El AAS sufre efectos de primer paso intestinal y hepático. Una vez en circulación general se une a proteínas plasmáticas y la fracción libre puede sufrir hidrólisis a ácido salicílico y distribución a todos los tejidos.
- Metabolismo: El ácido salicílico se metaboliza mayoritariamente mediante tres procesos: conjugación con glicina, conjugación con ácido glucurónico y oxidación a ácido gentísico.
- Excreción: La fracción minoritaria no metabolizada, se excreta por orina sufriendo procesos de filtración glomerular, secreción y reabsorción tubular.

INTRODUCCION Y ANTECEDENTES

Datos históricos

La primera referencia del sauce como droga (que contiene ácido salicílico) se encuentra en el papiro de Ebers que es un texto médico-egipcio del año 1543 a.C. En él se exponen las propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas.

En el siglo IV a.C, Hipócrates observó como el polvo de la corteza del sauce (*salix alba*) que contenía salicilinas y tenía propiedades analgésicas y antipiréticas, se administraba a los enfermos de aquella época.

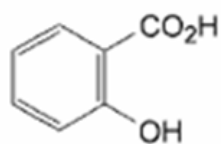
Galeno usaba extractos de plantas que contenían salicilinas para el tratamiento de algunas enfermedades.

En el siglo XVIII se utilizó el extracto de corteza de sauce para aliviar la fiebre, el dolor y la inflamación.

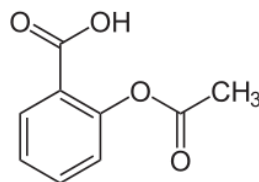
En 1834, el farmacéutico Johann Pagenstecher descubrió el ácido salicílico obtenido a partir de la *Spinae ulmaria*, que servía para disminuir el dolor.

En 1884, El químico Felix Hoffman mientras investigaba para el laboratorio Bayer quiso crear un compuesto con los ácidos salicílicos y acéticos, y obtuvo el ácido acetilsalicílico. En 1899 se le puso el nombre de aspirina y fue comercializada en muchos países, pero con la llegada del ibuprofeno y el paracetamol se disminuyó su producción.

La palabra "aspirin" está formada por la "a" de acetyl, "spir" para indicar la presencia de ácido salicílico y el sufijo "in" para crear una palabra que se deletreara igual en alemán que en inglés.



Ácido salicílico

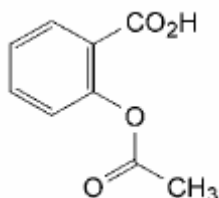


Aspirina

Aspectos generales

El **ácido acetilsalicílico (AAS)** es un éster de ácido del ácido acético con un pKa de 3,5 (aunque el ácido salicílico es un ácido orgánico simple con pKa de 3,0).

Su fórmula química es C₉H₈O₄. Tiene un peso molecular de 180,2.



Es un polvo cristalino blanco o en forma de cristales incoloros. Es poco soluble en agua y muy soluble en alcohol. Funde aproximadamente a 143 °C. Su densidad es de 1,4 g/cm³.

Características farmacodinámicas y aplicaciones terapéuticas

El ácido acetilsalicílico es el fármaco prototipo de los salicilatos que pertenece al grupo de analgésicos antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos.

Tiene acción analgésica, antiinflamatoria y antipirética como el resto de fármacos de su grupo pero la eficacia relativa puede ser diferente en comparación con los distintos derivados. Se pueden usar en cefaleas, artralgias, mialgias y dolores moderados. También actúa como antiagregante plaquetario.

Se conoce otro efecto del ácido acetilsalicílico que es el efecto uricosúrico, que se emplea en la gota con una dosis de 5 g/día para aumentar la eliminación del ácido úrico, pero este efecto se encuentra en este momento en desuso. Solo se utiliza para esta última indicación, cuando fallan otros fármacos.

Actualmente en el mercado farmacéutico español, el ácido acetilsalicílico tiene múltiples usos que dependerán de la dosis que se administre:

- **A una dosis entre 75 mg y 300 mg**, se usará como antiagregante plaquetario (antitrombótico) que reduce las posibilidades de que se produzcan coágulos sanguíneos. En enfermedades cerebrovasculares y prevención de tromboembolismo. La dosis es de 100-300 mg /día.

El mecanismo se basa en la inhibición de la ciclooxigenasa en las plaquetas mediante acetilación. Después se inhibe la síntesis del tromboxano A2 cuyo proceso es irreversible y se impediría la síntesis de la enzima.

- **A una dosis superior (generalmente 500 mg)**, tendrá efecto analgésico, antipirético y antiinflamatorio.

El efecto antipirético se usa para disminuir la fiebre en niños y adultos.

El efecto analgésico es el que más se utiliza para aliviar dolores leves y moderados. Se usa en cefalea, jaqueca, lumbalgias, osteoartritis, artritis reumatoidea y fiebre reumática. La dosis habitual es de 0,3-0,6 g y para reducir el dolor la dosis será de 2g/día. Para fiebre reumática, se utilizan dosis de 1 g cada 4 horas.

El efecto antiinflamatorio se usaba antes en el tratamiento de la fiebre reumática y poliartritis crónica, pero actualmente los corticoides han desplazado a los salicilatos en este uso. La dosis diaria es de 500 mg cada 4-6 horas, no superando los 4 g al día.

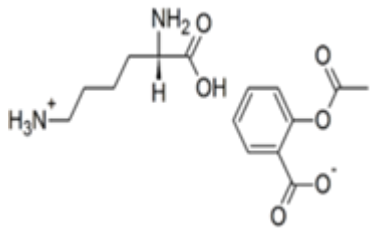
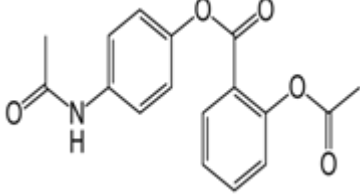
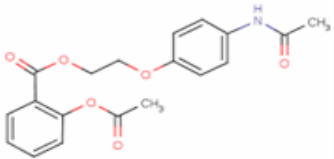
El mecanismo se basa en la inhibición de la ciclooxigenasa y posterior inhibición de la prostaglandina E2, la prostaglandina I2 y el tromboxano A2.

En niños, se utilizan dosis de 10 mg/kg cada 4-6 horas.

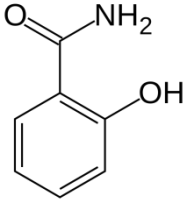
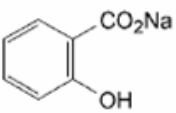
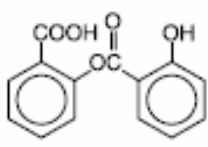
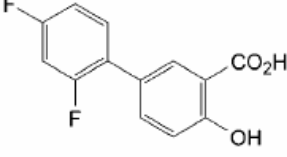
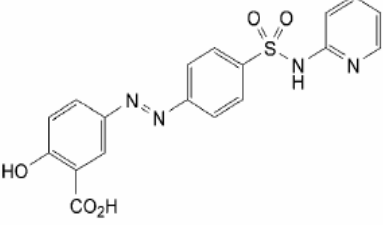
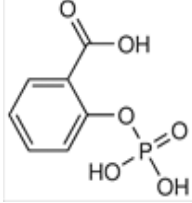
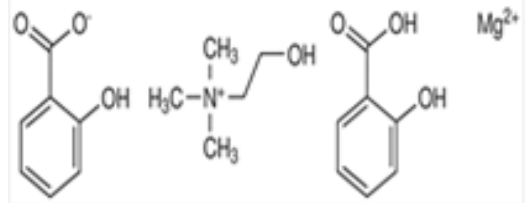
Compuestos similares al acetilsalicílico

El ácido salicílico (ácido ortohidroxibenzoico) es muy irritante y sólo se puede utilizar en aplicación externa (uso tópico). Por esta razón, se han sintetizado para su uso generalizado algunos de sus derivados: ésteres del ácido salicílico, obtenidos de sustituciones dentro del grupo carboxilo, y los ésteres de salicilato de ácidos orgánicos, (la sustitución se efectúa en el grupo hidroxilo).

Del ácido acetilsalicílico se obtienen derivados como: el acetilsalicilato de lisina (sal soluble para uso parenteral que tras su absorción libera el ácido acetilsalicílico), el benorilato (éster de AAS y paracetamol) y el eterilato.

		
Acetilsalicilato de lisina	Benorilato	Eterilato

Otros derivados del ácido acetilsalicílico son: salicilato sódico, trisalicilato de colina y magnesio, salsalato o diposal (ácido salicilsalicílico que tras su absorción se desdobra en dos moléculas de salicilato), diflunisal, salicilazasulfapiridina o sulfasalazina, fosfosal (éster Ofosforilado del ácido salicílico) y salicilamida.

			
Salicilamida	Salicilato de sodio	Salsalato	Diflunisal
			
Sulfasalazina	Fosfosal	Trisalicilato de colina y magnesio	

Formulaciones:

El ácido acetilsalicílico también se puede encontrar en otro tipo de formulaciones galénicas como:

- Formulaciones **tamponadas-efervescentes**: Produce cierta protección de la mucosa gástrica. Fueron diseñadas para aumentar la solubilidad y, por tanto, aumentar la velocidad de absorción y minimizar la irritación local de la mucosa gástrica. Contienen la asociación de AAS, ácido cítrico y bicarbonato sódico. En agua se libera el CO₂, que produce la efervescencia y desintegración del comprimido, se forma acetilsalicilato sódico, actuando el citrato y el bicarbonato como sistema tampón que fija el pH a 5,5-6,5.
- Formulaciones de **liberación controlada**: Fueron diseñadas con la finalidad de reducir la irritación gástrica, prolongar el tiempo de absorción y la duración del efecto.

Mecanismo de acción del ácido acetilsalicílico

El mecanismo se debe a la inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa, enzima que convierte el ácido araquidónico de las membranas celulares en endoperóxidos cíclicos inestables para transformarse en tromboxanos y prostaglandinas.

El AAS inhibe irreversiblemente a las ciclooxigenasas COX-1 y COX-2 por acetilación covalente de un residuo de serina en:

- Posición 530 en la COX-1 con inactivación total de la actividad enzimática.
- Posición 516 en la COX-2 (centro activo de la enzima) con pérdida parcial de la actividad de la ciclooxigenasa (pero se mantiene la síntesis de 15-HETE (15-hidroxieicosatetraenoico)).

Este efecto inhibitor de la ciclooxigenasa es el que da lugar a los efectos terapéuticos y reacciones adversas.

- **Efecto antitrombótico**: La COX-1 presente en las plaquetas produce el tromboxano A₂ que es un vasoconstrictor. La COX-1 es muy sensible y por eso se necesitan dosis bajas de AAS. Al inhibir la COX-1, se produce una disminución de la agregación

plaquetaria, con el consiguiente aumento del tiempo de sangrado. Este efecto desaparece a las 36 horas de la toma de la última dosis.

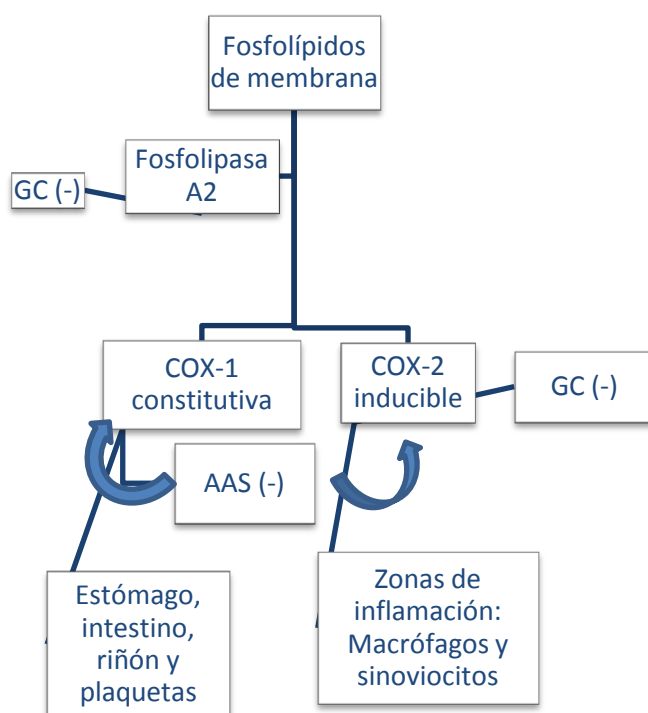
- **Efecto antiinflamatorio:** Se produce una inhibición a nivel periférico de la acción de la COX-1 y 2. Se cree que la inflamación esta mediada por la COX-2 ya que esta enzima se induce por las citosinas. Al inhibir la COX-2 hay una disminución de las prostaglandinas E y F responsables de la vasodilatación y permeabilidad capilar, por lo que aumentan la movilidad de fluidos y leucocitos que causan la inflamación, enrojecimiento y dolor.

- **Efecto analgésico:** El AAS disminuye el dolor porque disminuye la síntesis de prostaglandinas. Es un efecto indirecto sobre el sistema nervioso central.

- **Efecto antipirético:** En el hipotálamo, se inhibe la síntesis de las prostaglandinas que produce vasodilatación periférica y sudoración.

La sustitución en el grupo carboxilo o en el hidroxilo modifica la potencia o la toxicidad del AAS.

La posición orto del grupo hidroxilo es importante para la actividad del AAS.



Interacciones farmacodinámicas

La administración concomitante AAS con otros AINES/ corticoides/ anticoagulantes orales/ trombolíticos y antiagregantes plaquetarios/ alcohol incrementa el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales debido a que el AAS desplaza a los fármacos anteriores y se inhiben las prostaglandinas PGI₂ y PGE₂, que son citoprotectoras. También, se suprime la síntesis de tromboxano A₂ con lo que se inhibe la agregación plaquetaria.

Inhibidores de la ECA: Se reduce el efecto antihipertensivo de los IECAS debido a la inhibición de las prostaglandinas con efecto vasodilatador. El AAS tiene efecto indirecto sobre el sistema renina-angiotensina, con lo cual los efectos hiponatémicos, antihipertensivos y vasodilatadores serán modificados. Se producirá una disminución de la filtración glomerular.

Beta-bloqueantes: Se reduce el efecto antihipertensivo de los IECAS debido a la inhibición de las prostaglandinas con efecto vasodilatador. Disminuye el flujo sanguíneo renal, y a la retención de sales y fluidos.

Antidiabéticos: El AAS inhibe la síntesis de prostaglandina E₂ por lo que aumenta la secreción de insulina y se disminuyen los niveles de glucosa en sangre. También, se produce un desplazamiento de las sulfonilureas que conlleva un efecto hipoglucemiante de éstas.

OBJETIVOS

Revisión bibliográfica de los aspectos biofarmacéuticos y farmacocinéticos del ácido acetilsalicílico.

Realización de una introducción en la que se revisarán los diferentes aspectos y características, así como el mecanismo de acción del ácido acetilsalicílico.

Comprensión de su farmacocinética y obtención de conclusiones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo mediante revisión bibliográfica en Internet. Se han utilizado bases de datos como AEMPS-CIMA y Vademécum para consultar las fichas técnicas de medicamentos que contienen ácido acetilsalicílico.

También se han utilizado textos de Farmacología general y específicos que se recogen en el apartado de bibliografía.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

ASPECTOS BIOFARMACÉUTICOS:

La vía de administración del AAS más utilizada es la vía oral con la que se consigue una adecuada eficacia terapéutica.

Existen múltiples formas farmacéuticas destinadas a su administración oral:

- Comprimidos. Pueden ser de 100, 125, 250, y 500 mg (Aspirina® y genéricos) (también se encuentran comprimidos masticables y efervescentes).
- Comprimidos gastrorresistentes. Pueden ser de 75, 100, 300 mg (Adiro® y genéricos).
- Cápsulas blandas EFG de 75 mg.
- Cápsulas duras de liberación prolongada. Pueden ser de 150 y de 300 mg (Tromalyt®)
- Granulado de 500 mg (Aspirina®).

La biodisponibilidad del principio activo dependerá de la forma farmacéutica utilizada. Las formas más solubles como la aspirina tamponada y la efervescente, se absorberán más rápidamente, siendo el tiempo en el que se alcanza la concentración máxima (t_{max}) de 30 minutos. Se acortará la disgregación y se favorecerá la motilidad de la pared gástrica. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzarán a tiempos cortos.

Por el contrario, las formulaciones de liberación controlada utilizan técnicas de microencapsulación del AAS con polímeros adecuados para conseguir una lenta disolución y liberación del principio activo en el intestino delgado, y por tanto, una lenta absorción. En este caso, el t_{max} se encontrará entre 2-4 horas, y la concentración máxima disminuirá y se mantendrán niveles plasmáticos adecuados durante tiempos más prolongados.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS:

El ASS presenta una farmacocinética compleja al depender de múltiples factores.

En primer lugar, la dosificación y duración del tratamiento depende del uso clínico: (i) antiagregante (dosis muy bajas y consumo crónico), como (ii) analgésicos-antitérmicos (dosis intermedias y consumo puntual o discontinuo) o como (iii) antiinflamatorios (dosis elevadas y consumo crónico).

Por otro lado, la forma galénica utilizada, condiciona, como se ha comentado anteriormente, el comportamiento biofarmacéutico.

También influyen, el diferente comportamiento del AAS y del ion salicilato derivado, y la existencia de un metabolismo saturable, que afecta a la semivida plasmática (en forma dosis-dependiente).

Absorción oral:

El ácido acetilsalicílico aunque se absorbe ligeramente en el estómago, lo hace principalmente en el duodeno, debido a que este último presenta mayor área superficial.

La absorción depende de tres factores:

- Forma de administración. Ya comentada anteriormente.
- pH gástrico. A pH bajo, aumenta la proporción de AAS en estado no ionizado. La tasa de absorción dependerá de la liposolubilidad de la fracción no ionizada y de su concentración. El aumento del pH favorece la disolución.

Cuando el fármaco está disuelto o disponible, la fracción no ionizada pasará al interior de las células mucosas por difusión simple o pasiva.

Dentro de la célula, el equilibrio se desplaza hacia la fracción ionizada y por tanto, aumentará la concentración intracelular del fármaco.

- Velocidad de vaciamiento gástrico. La velocidad de absorción del AAS será mayor si hay un vaciamiento gástrico rápido debido a la ausencia de alimentos (aunque no es recomendable). En presencia de alimentos, la velocidad de absorción será menor, pero no la cantidad total de AAS absorbido.

Distribución:

El AAS absorbido sufre efecto de primer paso en la pared intestinal (estearasas intestinales) y en el hígado (efecto de primer paso hepático). De la cantidad total absorbida, una parte llega a circulación sistémica en forma inalterada donde se hidroliza a ácido acético y salicilato, detectándose en plasma durante un periodo breve de tiempo.

La unión a proteínas plasmáticas (UaP) del AAS es del 80-90%. Se une principalmente a la seroalbúmina de forma no lineal.

La fracción que no se une a proteínas plasmáticas, se distribuye homogéneamente a todos los tejidos por difusión pasiva a través del agua intersticial. En el tejido muscular, en el cerebro y en el líquido sinovial, la concentración máxima es inferior a la plasmática. Además, atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna.

La aspirina y su metabolito, el salicilato, también se encontrarán en el líquido cefalorraquídeo, saliva y fluido peritoneal. Al LCR accede por un sistema saturable de poca capacidad.

La aspirina acetila a la seroalbúmina mediante reacción con el grupo ϵ -amino de la lisina. También, acetila a otras proteínas, hormonas, DNA y hemoglobina.

Dependiendo de la dosis administrada se alcanzarán diferentes niveles plasmáticos:

- Para un efecto antipirético y analgésico intermitente, será suficiente alcanzar niveles plasmáticos de 50 a 100 $\mu\text{g/mL}$.
- Para un efecto analgésico-antiinflamatorio (4-6 g/día), los niveles plasmáticos deberán estar en el intervalo 125-350 $\mu\text{g/mL}$.

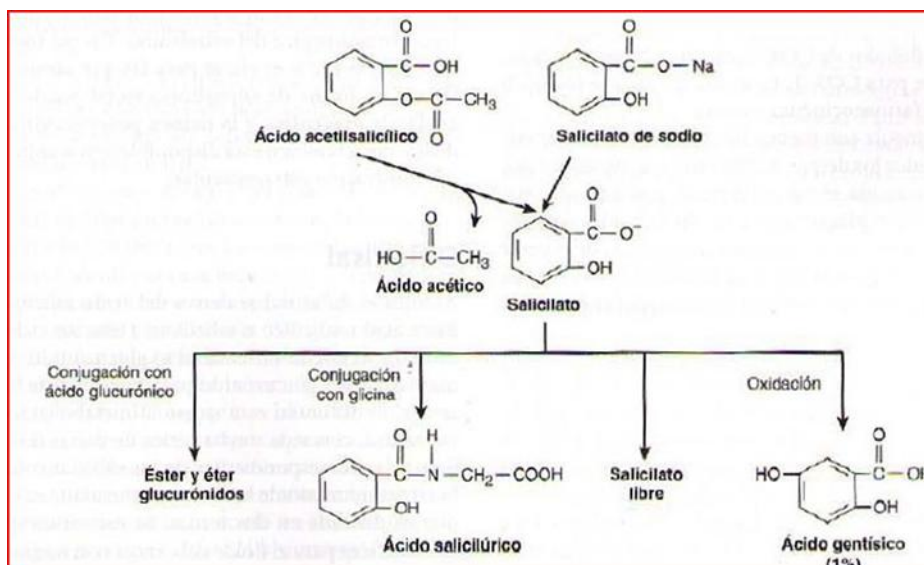
El AAS presenta un volumen aparente de distribución de 170 mL/kg para dosis intermedias (0,5 g) y de 500 mL/kg para dosis terapéuticas altas debido a que se satura la unión a proteínas plasmáticas.

Metabolismo:

El ácido acetilsalicílico se hidroliza en estómago, sangre e hígado (alrededor del 75%), presentando una semivida plasmática entre 15 y 20 minutos.

El AAS es desacilado para formar ácido salicílico, metabolito activo que se vuelve a metabolizar, sobre todo en hígado, mediante tres procesos:

- Conjugación con glicina. Para formar el ácido salicílico. Este es el proceso más rápido y sí se satura (a dosis mayores de 650 mg de AAS) la eliminación será de orden cero y se podrá producir toxicidad. Aproximadamente un 75% del ácido salicílico se excreta como ácido salicílico.
- Conjugación con ácido glucurónico. Para formar los conjugados éter y éster (ácidos salicilglucurónico (5%) y ácido salicilglucurónico (10%)). Cuando se ingiere 1 g o más de AAS, se satura el conjugado éter y la cinética será de orden cero. Esto conlleva un aumento de la semivida del salicilato en plasma. Los derivados conjugados son ácidos orgánicos hidrosolubles que no tienen facilidad para difundir a través de la pared del túbulo renal. Se filtran en el glomérulo, son secretados por un portador de ácidos orgánicos y no sufren reabsorción tubular por procesos de difusión pasiva.
- Oxidación a ácido gentísico. Este metabolito activo posee una actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética menos potente que el compuesto original (< 1%).



Debido a las características de saturación de los proceso de metabolismo comentados anteriormente, la semivida plasmática del ácido salicílico dependerá de la dosis administrada. Con dosis bajas se manifiesta una semivida media en plasma de 3 a 6 horas, mientras que a dosis altas la semivida aumenta a valores entre 15 y 30 horas.

También, como consecuencia de lo indicado anteriormente, a dosis bajas, la concentración en plasma sigue una función de eliminación de orden 1. A dosis altas, como una parte de las vías metabólicas están saturadas, la concentración plasmática aumenta desproporcionalmente y se manifiesta una eliminación no lineal.

Lo mismo ocurre con los porcentajes de ácido salicílico y sus metabolitos excretados en orina, de forma que los datos generales indicados anteriormente varían con la dosis administrada.

Dosis (mg)	Ácido salicílico (%)	Ácido salicílico (%)	Glucurónidos salicílicos y acil fenólicos (%)
200	3	83	17
750	5	70	24
1500	17	59	24
3000	14	50	30

Excreción:

Un porcentaje de salicilato inferior al 10% se elimina en orina. El salicilato sufre procesos de filtración glomerular, secreción y reabsorción tubular parcial. Esta última es un proceso pasivo en el que interviene únicamente la fracción no ionizada del salicilato. La excreción de los salicilatos se verá aumentada cuando aumente la alcalinización de la orina porque aumenta el grado de ionización. Esta excreción se considera próxima al 2%.

Interacciones farmacocinéticas

La principal consecuencia del uso concomitante de ácido acetilsalicílico con otros fármacos es el aumento o disminución de las concentraciones plasmáticas de esos fármacos que pueden dar lugar a toxicidad.

Litio y uricosúricos: El AAS disminuye la excreción de litio, aumentando las concentraciones plasmáticas del mismo.

Metotrexato: El AAS afecta a los procesos de filtración, secreción y reabsorción tubular del metotrexato. Disminuye la secreción tubular del metotrexato (aumentan las concentraciones plasmáticas del mismo), retrasando su eliminación.

Antiácidos: Aumentan la excreción renal del AAS debido a la alcalinización de la orina y disminuyen las concentraciones plasmáticas.

Anticonvulsivantes: Dosis mayores de AAS pueden desplazar a la **fenitoína** de su unión a proteínas plasmáticas, aumentando sus concentraciones plasmáticas libres. Este efecto favorece el aclaramiento plasmático de la fenitoína.

El AAS desplaza de su unión a proteínas plasmáticas e inhibe el metabolismo hepático del **ácido valproico**, lo que produce un aumento de las concentraciones plasmáticas del mismo.

Zidovudina: El AAS inhibe competitivamente la glucuronación o directamente el metabolismo hepático de este principio activo, por lo que aumentan las concentraciones plasmáticas de zidovudina.

CONCLUSIONES

- El AAS se usa a dosis bajas como antiagregante plaquetario y a dosis intermedias como analgésico y antipirético. No se usa como antiinflamatorio, ni como uricosúrico.
- Debido a que el AAS es un potente ulcerogénico será conveniente administrarlo con alimentos.
- El AAS inhibe a la COX para dar lugar a los distintos efectos terapéuticos.
- La toma conjunta de AAS y otros fármacos puede dar lugar a interacciones medicamentosas.
- La biodisponibilidad depende del preparado y la forma farmacéutica utilizada. La absorción será más rápida en las formas farmacéuticas más solubles.

DOSIS ÚNICAS	ABSORCIÓN (tmax)
COMPRIMIDOS (100-125-250-500 MG)	1-2 h
COMPRIMIDOS GASTRO-RESISTENTES (75-100-300 MG)	3-5 h (en ayunas) o 3h más tarde si se ha tomado con alimento
CÁPSULAS BLANDAS (75 MG)	40 min
CÁPSULAS DURAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA (150-300 MG)	2-4 h (disminuye Cmax)
COMPRIMIDOS EFERVESCENTES (500 MG)	17 min (aumenta Cmax)
COMPRIMIDOS MASTICABLES (500 MG)	20 min
GRANULADO (500 MG)	25 min

- Al tomar alimentos se retrasará la absorción pero la cantidad absorbida será la misma.
- El comportamiento farmacocinético (distribución y eliminación) varían en función de la posología y del resto de aspectos comentados.
 - En cualquier caso se metaboliza de forma mayoritaria en el hígado.
 - Dos de los procesos del metabolismo se saturan fácilmente cuando se administra una dosis alta de AAS, dando lugar a cinéticas de orden 0.
 - La mayor proporción de metabolito excretado corresponde al ácido salicílico y la menor al ácido gálico.
 - Cuando la orina es alcalina (pH>7) aumenta la eliminación de los metabolitos.

BIBLIOGRAFÍA

Jácome Roca Alfredo. Hoffman y la aspirina. Historia de los medicamentos. 1ª edición. Colombia. Editorial Kimpres Ltda. 2003. p. 147-150.

Flórez Jesús, Armijo Juan Antonio, Mediavilla África. Fármacos analgésicos-antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos. En: Fera M. Farmacología humana. 6ª edición. Barcelona. Masson S.A. 2013. p. 355-368.

Furst Daniel E, Ulrieh Robert W, Altamirano Cissy Varkey. Fármacos antiinflamatorios no esteroideos, antirreumáticos modificadores de la enfermedad, analgésicos no opioides y fármacos usados en la gota. En: Katzung Bertram G y Editores asociados: Masters Susan B, Trevor Anthony J. Farmacología básica y clínica. 12ª edición. San Francisco: McGraw- Hill; 2013. p. 606-625.

Burke Anne, Smyth Emer, FitzGerald Garret A. Agentes analgésicos-antipiréticos y antiinflamatorios; farmacoterapia de la gota. En: Brunton Laurence L. editores. Editores asociados: Lazo John S, Parker Keith L. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11ª edición. México D.F. McGraw-Hill INTERAMERICANA EDITORES, S.A. 2007. p. 671-692.

Goth Andrés. Analgésicos antipiréticos antiinflamatorios no esteroideos. En: Vesell Elliot S., Salva Miquel J.A. Farmacología médica. 11ª edición. Ed. Doyma. 1984. p. 343-346.

Esplugues J. Antitérmicos analgésicos (I). En: Orts-Buchón A. Vila-Pastor J. Perspectivas terapéuticas con su fundamento farmacológico. Vol. 5: Sistema nervioso central. 2ª edición. Valencia. Editorial: Fundación García Muñoz-sección saber. 1981. p. 418-435.

Rowland Malcolm, Tozer Thomas N. Clinical Pharmacokinetics: Concepts and applications. 3ª edición. USA. Ed. Williams and Wilkins. 1995.

Real Farmacopea Española. 3ª edición. 2003.