1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

ACIDO ACETILSALICILICO

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Otros analgésicos y antipiréticos. Agentes antitrombóticos.
Código ATC: N02BA01 / B01AC06.

3.1. Farmacodinamia

El ácido acetilsalicílico (AAS) es un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) del grupo de los salicilatos que posee propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias, principalmente debido a la inhibición de las isoenzimas ciclooxigenasa-1 (COX-1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2) que catalizan la conversión del ácido araquidónico a prostaglandina H_2. Como resultado de la ausencia de este sustrato, no ocurre la síntesis de prostaglandinas que participan como mediadoras de los procesos de inflamación y generación de dolor. En las plaquetas, el ácido acetilsalicílico inhibe irreversiblemente a la COX-1, previniendo la formación de prostaglandina H_2, sustrato de la enzima tromboxano A sintetasa para la síntesis de tromboxano A_2, lo que resulta en una marcada actividad antiagregante plaquetaria.

3.2. Farmacocinética

Tras su administración oral en formas sólidas de liberación convencional el ácido acetilsalicílico se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. Durante el proceso es parcialmente hidrolizado por esterasas a ácido salicílico en la mucosa gástrica y por efecto metabólico de primer paso. Ambos principios, ácido acetilsalicílico sin hidrolizar y el ácido salicílico, generan concentraciones séricas pico en 0,3 - 2 horas. Si se administra como solución efervescente, la absorción es más rápida y los niveles pico se alcanzan en menos tiempo. La presencia de alimentos disminuye la velocidad pero no el grado o magnitud de la absorción. Con las presentaciones de liberación retardada o con cubierta entérica las concentraciones pico se observan a partir de las 3 - 4 horas, por lo que resultan inadecuadas cuando se requiere una acción rápida (analgesia o antipiresis).

Se distribuyen ampliamente a los tejidos y fluidos corporales (Vd: 0,15 - 0,2 L/kg, ambos) unidos a proteínas plasmáticas en un 33% el ácido acetilsalicílico y en un 90 - 95% el ácido salicílico. El ácido salicílico se excreta en la leche materna y atraviesa la placenta.

El ácido acetilsalicílico termina siendo hidrolizado casi en su totalidad en plasma, tejidos e hígado, rindiendo más ácido salicílico que se metaboliza parcialmente por conjugación con glicina y ácido glucurónico. Sus metabolitos, todos inactivos, junto a pequeños remanentes de ácido acetilsalicílico y ácido salicílico inalterados, son finalmente excretados por la orina. La vida media del ácido acetilsalicílico es de 15 - 20 minutos y la del ácido salicílico de 3 horas, aunque, con dosis elevadas puede elevarse a 15 - 30 horas.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico del ácido acetilsalicílico no mostraron evidencias de tumorigenicidad. En las pruebas de mutagenicidad realizadas fue negativo en la prueba de Ames para *Salmonella*, pero indujo anomalías cromosómicas en fibroblastos humanos cultivados.
En los estudios de toxicidad reproductiva con salicilatos se ha evidenciado teratogenicidad y embriotoxicidad en diversas especies animales. Se han descrito también trastornos de implantación, mortalidad fetal y reducción de la capacidad de aprendizaje en la descendencia. Con el ácido acetilsalicílico en particular se observaron con dosis materno-tóxicas malformaciones fetales que incluían gastrosquisis y anormalidades esqueléticas y cardiovasculares.

4. INDICACIONES

Tratamiento sintomático del dolor de intensidad leve a moderada.
Tratamiento de la fiebre.
Como antiagregante plaquetario: Coadyuvante en la prevención primaria y secundaria de enfermedades cardiovasculares de origen trombótico.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Tratamiento sintomático del dolor de intensidad leve a moderada. Tratamiento de la fiebre

500 - 1000 mg cada 6 horas. Máximo 3 g en 24 horas.

Coadyuvante en la prevención primaria y secundaria de enfermedades cardiovasculares de origen trombótico
81 o 100 mg una vez al día.

Niños mayores de 12 años
Tratamiento sintomático del dolor de intensidad leve a moderada. Tratamiento de la fiebre
500 - 1000 mg cada 6 horas. Máximo 4 g en 24 horas.

5.2. Dosis máxima

Las dosis señaladas. El uso de dosis superiores no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia leve a moderada no se requieren ajustes de dosificación. En pacientes con insuficiencia severa el uso está contraindicado.
Insuficiencia hepática
En pacientes con insuficiencia leve a moderada no se requieren ajustes de dosificación. En pacientes con insuficiencia severa el uso está contraindicado.
Edad avanzada (≥ 65 años)
No se requieren ajustes de dosificación. Sin embargo, como los pacientes de edad avanzada son más propensos a los efectos adversos de los medicamentos y, por lo general, tienen mayor probabilidad de presentar afecciones cardiovasculares, renales y/o hepáticas que podrían complicar el tratamiento e incrementar los riesgos, se recomienda en ellos extremar las precauciones al usar este producto.
Edad pediátrica (≥ 18 años)
No utilizar este producto en menores de 16 años debido la posibilidad de desarrollar el síndrome de Reye con el uso de ácido acetilsalicílico.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Tabletas o comprimidos de liberación convencional: Administrar por vía oral con agua y preferiblemente acompañado con alguna comida.

Tabletas efervescentes: Disolver completamente en un vaso con agua y beber de inmediato, preferiblemente acompañado con alguna comida.

Tabletas o comprimidos de liberación retardada o con cubierta entérica: Administrar por vía oral con agua, con o sin las comidas. Tragar entera sin masticar, triturar o fraccionar.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes (mayor o igual1/10)
- Frecuentes (mayor o igual 1/100, <1/10)
- Poco frecuentes (mayor o igual 1/1000, <1/100)
- Raras (mayor o igual 1/10.000, <1/1.000)
- Muy raras (<1/10.000)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante el uso post-comercialización y en datos de laboratorio).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Poco frecuentes: Anemia ferropénica [a].
Raras: Anemia hemorrágica.
Frecuencia no conocida: Hemólisis [b], anemia hemolítica [b].

Trastornos del sistema inmunológico
Poco frecuentes: Hipersensibilidad, hipersensibilidad a los fármacos, edema alérgico y angioedema.
Raras: Reacción anafiláctica.
Frecuencia no conocida: Shock anafiláctico.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Frecuencia no conocida: Acidosis metabólica, alcalosis respiratoria, hiperpotasemia, alteración (aumento o disminución) de la glucemia, hiperuricemia.

Trastornos del sistema nervioso
Frecuentes: Mareos.
Poco frecuentes: Hemorragia cerebral e intracraneal, coma, síndrome de Reye (enfermedad rara y grave que se caracteriza por inflamación a nivel de cerebro e hígado) en menores de 16 años con proceso febriles, gripe o varicela.

Trastornos psiquiátricos
Frecuencia no conocida: Agitación, confusión, letargia.

Trastornos del oído y del laberinto
Frecuencia no conocida: Tinnitus e hipoacusia (con dosis elevadas y terapias prolongadas).

Trastornos cardíacos
Frecuencia no conocida: Dificultad cardiorrespiratoria [d].

Trastornos vasculares
Poco frecuentes: Hematoma.
Raras: Hemorragia, hemorragia muscular.
Frecuencia no conocida: Hemorragia por procedimiento médico.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Frecuentes: Epistaxis, rinitis.
Poco frecuentes: Congestión nasal.
Frecuencia no conocida: Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina.

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: Dispepsia, dolor gastrointestinal, dolor abdominal, inflamación gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal.
Poco frecuentes: Sangrado gingival, erosión y úlcera gastrointestinal.
Raras: Perforación de úlcera gastrointestinal.
Frecuencia no conocida: Enfermedad diafragmática intestinal.

Trastornos hepatobiliares
Poco frecuentes: Insuficiencia hepática.
Raras: Elevación de la transaminasa.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuentes: Erupción, prurito.
Poco frecuentes: Urticaria.

Trastornos renales y urinarios
Frecuentes: Hemorragia urogenital.
Raras: Insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda.

*ARRIVE es un ensayo clínico patrocinado por Bayer con 6270 sujetos en la rama de tratamiento con aspirina, 100 mg, y 6276 sujetos en la rama de tratamiento con placebo. La mediana de la duración de la exposición a la aspirina fue de 5,0 años, con un rango de 0 a 7 años.

a) En el contexto del sangrado.

b) En el contexto de diversas formas de déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).

c) Se informaron casos potencialmente mortales/mortales en ASA y placebo con la misma frecuencia, <0,1%.

d) En el contexto de las reacciones alérgicas graves.

Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: www.inhrr.gob.ve.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios y trombolíticos: El ácido acetilsalicílico puede incrementar el efecto de los anticoagulantes (como la warfarina y la heparina), antiagregantes plaquetarios (como el clopidogrel y similares) y agentes trombolíticos (como la estreptoquinasa) y el consecuente riesgo de hemorragia.

Antihipertensivos: Los AINEs en general pueden disminuir la eficacia antihipertensiva de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) como el captopril y similares, de los antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II) como el losartán y similares, y de los bloqueantes beta-adrenérgicos como el atenolol y similares. Adicionalmente, la co-administración de un AINE con un IECA o con un ARA II puede conducir a un deterioro de la función renal.

Otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): Su combinación con otros AINEs aumenta el riesgo de úlcera, hemorragia gastrointestinal y de falla renal.

Corticosteroides: Los corticosteroides incrementan el potencial gastrolesivo del ácido acetilsalicílico.

Diuréticos: En combinación con ácido acetilsalicílico producen una disminución de la filtración glomerular por disminución de la síntesis de prostaglandinas renales, y, en consecuencia, fallo renal agudo, especialmente en pacientes deshidratados.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): La combinación de un AINE con un ISRS como fluoxetina, sertralina, citalopram y similares puede incrementar el riesgo de hemorragia gastrointestinal.

Inmunosupresores: Los AINEs pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad de agentes inmunosupresores (como la ciclosporina, el tacrolimus y similares) por disminución del flujo sanguíneo renal como consecuencia de la inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas.

Vancomicina: El ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de otoxicidad de la vancomicina.

Metotrexato: Los AINEs pueden reducir la depuración renal de metotrexato y, como resultado, incrementar sus niveles séricos y la posibilidad de reacciones adversas.

Litio: Los AINEs pueden reducir la depuración renal del litio y, consecuentemente, aumentar sus concentraciones plasmáticas y riesgos de toxicidad.

Digoxina: Los AINEs pueden reducir la depuración renal de la digoxina y, como resultado, incrementar sus concentraciones séricas y riesgos de toxicidad.

Barbitúricos: El ácido acetilsalicílico aumenta las concentraciones plasmáticas de los barbitúricos.
Anticonvulsivantes: Los AINEs pueden desplazar a la fenitoína y al ácido valproico de sus uniones a proteínas y aumentar así sus riegos de toxicidad.
Zidovudina: El ácido acetilsalicílico puede aumentar las concentraciones plasmáticas de zidovudina al inhibir de forma competitiva la glucuronidación o directamente inhibiendo el metabolismo microsomal hepático y por tanto aumentar su toxicidad.
Antidiabéticos: La administración concomitante del ácido acetilsalicílico con insulina y sulfonilureas aumenta el efecto hipoglucemiantes de estas últimas. Los AINEs pueden incrementar el efecto hipoglucemiante de sulfonilureas (como la clorpropamida) por desplazamiento de su unión a proteínas plasmáticas y consecuente aumento de sus concentraciones séricas.
Antiácidos: Los antiácidos pueden aumentar la excreción renal del ácido acetilsalicílico por alcalinización de la orina.
Alcohol etílico: El consumo elevado de alcohol incrementa el potencial gastrolesivo del ácido acetilsalicílico.
Cimetidina y ranitidina: La toxicidad del ácido acetilsalicílico se potencia con la administración conjunta de estas sustancias.
Alimentos: La presencia de alimentos retrasa la absorción gastrointestinal del ácido acetilsalicílico, aunque no su magnitud. Puede ocurrir un retardo en la aparición del efecto terapéutico.
Interferón-α: El ácido acetilsalicílico disminuye la actividad del interferón-α.
Antagonistas de la aldosterona (espironolactona, canrenoato): A altas dosis, el ácido acetilsalicílico puede reducir su actividad debido a la inhibición de la excreción urinaria de sodio; la presión sanguínea debe ser debidamente monitorizada.
Uricosúricos (como el probenecid y el benzobromaron): La administración conjunta de ácido acetilsalicílico y uricosúricos además de una disminución del efecto de estos últimos (competición de la eliminación renal del ácido úrico) produce una disminución de la excreción del ácido salicílico alcanzándose niveles plasmáticos más altos de ácido acetilsalicílico.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

El ácido acetilsalicílico puede provocar resultados falsos-positivos en las determinaciones de glucosa en orina con los métodos basados en la reducción de las sales de cobre (solución de Benedict o de Fehling y tabletas Clinitest®) y falsos-negativos cuando se emplean métodos basados en la reacción de la glucosa-oxidasa (Clinistix®).

El ácido acetilsalicílico puede alterar los resultados en las determinaciones de tiroxina (T4) y triiodotironina (T3) en sangre.

El ácido acetilsalicílico puede producir falsos-positivos en la determinación del ácido úrico en sangre por métodos colorimétricos.

El ácido acetilsalicílico puede alterar los valores urinarios del ácido 5-hidroxi-indolacético y del ácido vanililmandélico en las pruebas diagnósticas del feocromocitoma.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

El uso de AINEs en general se ha asociado a la ocurrencia de casos graves y ocasionalmente fatales de úlcera péptica, perforación y hemorragia gastrointestinal que pueden presentarse de manera repentina e inclusive sin síntomas previos y en pacientes sin antecedentes de gastropatía. La experiencia clínica revela que el riesgo en tal sentido se incrementa con la dosis del producto y/o la duración del tratamiento, en ancianos y en pacientes con historia de ulceración o sangrado de las vías digestivas. Debido a ello, se debe advertir a los pacientes la importancia de informar al médico si durante la terapia se presenta dolor epigástrico o abdominal intenso, acidez estomacal severa, hematemesis, sangre en las heces o alguna otra reacción adversa del tracto gastrointestinal.

El consumo elevado y/o frecuente de bebidas alcohólicas durante la terapia incrementa el potencial gastrolesivo del ácido acetilsalicílico.

Debido a su actividad antiagregante plaquetaria, se debe evitar el uso del ácido acetilsalicílico en pacientes con coagulopatías (congénitas o adquiridas) o que reciben tratamiento con fármacos anticoagulantes.

Como el efecto antiagregante plaquetario persiste por varios días después de la administración, podría dar lugar a complicaciones hemorrágicas en pacientes que se someten a una intervención quirúrgica, incluyendo la exodoncia. Por ello, se debe evitar su empleo durante los 7 - 14 días previos al procedimiento y posterior al mismo.

En pacientes con disfunción renal y/o hepática, depleción de volumen, insuficiencia cardíaca, tratamiento concomitante con diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o con antagonistas de los receptores de angiotensina II y en ancianos, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas asociada al uso prolongado de ácido acetilsalicílico podría comprometer la perfusión renal y conducir a insuficiencia renal aguda. En estos pacientes, por lo tanto, el producto debe usarse con precaución extrema y vigilancia periódica de la función renal; y si se detecta algún grado de deterioro funcional durante el seguimiento, suspender la terapia y evaluar la condición.

El uso de ácido acetilsalicílico en menores de 16 años con procesos febriles, varicela o síndrome gripal se ha asociado a la aparición de síndrome de Reye, que puede presentarse con episodios de vómito, agresividad, confusión, letargo, debilidad muscular, trastornos hepáticos y, en casos graves, convulsiones, coma y muerte.

En pacientes con deficiencias de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa el uso de ácido acetilsalicílico puede provocar anemia hemolítica.

8.2. Embarazo

En ensayos con animales de experimentación los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas han demostrado actividad teratogénica y embriocida (pérdidas pre- y post-implantación y mortalidad fetal). Estudios epidemiológicos sugieren un riesgo incrementado de aborto, malformaciones cardiovasculares y gastrosquisis aparentemente asociado al uso de dosis elevadas y por tiempo prolongado durante el primer trimestre del embarazo. Sin embargo, existe evidencia clínica del uso de ácido acetilsalicílico a dosis bajas en embarazadas sin consecuencias negativas sobre el feto. Por lo tanto, el uso del producto durante la gestación debe limitarse a situaciones de estricta necesidad, en las que el balance beneficio/riesgo, a criterio médico, sea favorable.

No obstante, se debe tener en cuenta que el uso de AINEs en general durante el tercer trimestre del embarazo se ha asociado a la posibilidad de cierre prematuro del ducto arterioso, así como a la ocurrencia de disfunción renal e hipertensión pulmonar neonatal. Igualmente, se ha planteado que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría ocasionar durante el parto disminución de las contracciones uterinas y complicaciones hemorrágicas (en la madre y el neonato) por el efecto antiagregante plaquetario. Debido a ello, el uso del ácido acetilsalicílico en el tercer trimestre del embarazo y durante el parto está contraindicado.

8.3. Lactancia

Dado que se ha demostrado excreción de ácido acetilsalicílico en la leche materna y no se dispone de información adecuada sobre la seguridad de su uso durante la lactancia, se debe evitar su empleo en ese período por los riesgos que supone para el lactante una posible inhibición de la síntesis de prostaglandinas. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

En base a los limitados datos publicados disponibles, los estudios en humanos no han demostrado un resultado consistente del efecto del ácido acetilsalicílico sobre el deterioro de la fertilidad y no hay evidencia concluyente en estudios con animales.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han descrito.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula y a otros AINEs.
Ulcera péptica activa.
Insuficiencia hepática severa.
Insuficiencia renal severa.
Pacientes con trastornos de coagulación y/o tratamiento anticoagulante.
Menores de 16 años con varicela (lechina) o síntomas de gripe.
Dengue.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Las manifestaciones de una sobredosificación de ácido acetilsalicílico pueden incluir: tinnitus, hipoacusia, vértigo, cefalea, dolor abdominal, náuseas, vómito, trastornos del equilibrio ácido-base, desbalance electrolítico, deshidratación, hipertermia, hiperventilación, alcalosis respiratoria, acidosis metabólica, diaforesis, hipoglucemia, confusión, delirio, convulsiones y coma.

Aunque la variabilidad inter-individual es considerable, se estiman como dosis tóxicas las que exceden los 200 mg/kg en adultos y los 100 mg/kg en niños.

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión reciente (menos de 60 minutos) se recomiendan medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, mas carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte. En caso necesario, corrección del desequilibrio ácido-base y electrolítico. La diuresis alcalina puede acelerar la eliminación renal del salicilato. En intoxicaciones graves se debe considerar la posibilidad de hemodiálisis.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

Concentración de 500 mg

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.
INDICACIONES: Tratamiento sintomático del dolor leve a moderado y fiebre.
POSOLOGIA (Dosis recomendada):

Adultos y mayores de 12 años: 1 o 2 tabletas cada 6 horas. No exceder de 8 tabletas en 24 horas.
ADVERTENCIAS:
Si los síntomas persisten por más de 3 días con el uso de este medicamento, suspéndalo y consulte al médico.
Si está embarazada o en período de lactancia, consulte al médico antes de usar este producto.
Si padece de asma, hipertensión arterial, enfermedad renal o enfermedad hepática, consulte al médico antes de usar este producto.
Si se presenta algún efecto indeseable con el uso de este producto, en especial trastornos del tubo digestivo, síntomas de alergia o sangrado, suspenda el uso y consulte a un médico.
No exceda la dosis recomendada.
Manténgase fuera del alcance de los niños.
Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.
CONTRAINDICACIONES:
Alergia a los componentes de la fórmula o a otros analgésicos antiinflamatorios.
Ulcera gastroduodenal activa.
Pacientes con trastornos de coagulación y/o tratamiento anticoagulante.
Varicela (lechina), síntomas de gripe o dengue.

SIN PRESCRIPCION FACULTATIVA

Concentración de 81 o 100 mg

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.
INDICACIONES: Coadyuvante en la prevención primaria y secundaria de enfermedades cardiovasculares de origen trombótico.
POSOLOGIA (Dosis recomendada):
Adultos: 1 tableta al día.
ADVERTENCIAS:
Si está embarazada o en período de lactancia, consulte al médico antes de usar este producto.
Si padece de asma, hipertensión arterial, enfermedad renal o enfermedad hepática, consulte al médico antes de usar este producto.
Si durante el uso de este producto se presentan trastornos del tubo digestivo, síntomas de alergia o sangrado, suspéndalo y consulte a un médico.
No exceda la dosis recomendada.
Manténgase fuera del alcance de los niños.
Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:
Alergia a los componentes de la fórmula o a otros analgésicos antiinflamatorios.
Ulcera gastroduodenal activa.
Pacientes con trastornos de coagulación y/o tratamiento anticoagulante.
Varicela (lechina), síntomas de gripe o dengue.

SIN PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Mayo de 2023