

## La aspirina, pasado, presente y futuro de un medicamento casi secular

MIGUEL ANGEL MONTOYA-CABRERA\*

El día 1 de febrero de 1999, la aspirina cumplirá cien años de haber sido comercializada por la compañía alemana Bayer. A lo largo de sus 89 años de existencia, es sin lugar a dudas el medicamento más popular y de mayor consumo en el mundo entero. La razón de su éxito terapéutico se debe a sus propiedades como analgésico, antipirético y antiinflamatorio, todo esto por un costo muy módico y sin riesgo de causar hábito. No obstante el intento de sustituirla por otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINS), la aspirina figura, en el momento actual, en la lista de los diez primeros medicamentos, con una cifra anual de ventas calculada en mil millones de dólares, correspondientes al consumo de cien mil millones de comprimidos.<sup>1</sup> Su historia es uno de los más claros ejemplos de cómo la ciencia actual ha utilizado recetas milenarias para dar lugar a los grandes descubrimientos terapéuticos.

### Pasado

Desde antes de la era cristiana se conocían las virtudes curativas del sauce (*Salix alba vulgaris*); su cor-

teza, hojas, savia y amentos eran utilizados para tratar, según Dioscórides, "las fiebres, los dolores y la excitación genital excesiva". Después de Galeno y al parecer por la influencia del pensamiento de San Agustín quien consideraba que las enfermedades de los cristianos se debían a castigos de los demonios, los médicos y curanderos, que se resistían a interferir con la voluntad divina, dejaron de emplear el sauce o al menos no hicieron mención de ello. Fue hasta el siglo XVIII, en Inglaterra, que se redescubrió el poder curativo del sauce, en virtud de las observaciones y ensayos del reverendo Edward Stone. Mostrando un juicio clínico que difícilmente podrán objetar los farmacólogos contemporáneos, Stone reunió 50 pacientes que presentaban trastornos febriles agudos e intermitentes y les administró 20 gramos de corteza de sauce pulverizada, en dosis repetidas cada cuatro horas, hasta obtener el efecto antipirético deseado; los resultados obtenidos él mismo los calificó de "uniformemente excelentes". Su decisión de emplear la corteza del sauce se fundamentó en algunos conceptos tradicionales, como el de que muchas enfermedades llevan consigo su propia cura o de que los remedios no se encuentran lejos de sus causas; para el caso particular racionalizó, que si las fiebres ocurrían abundantemente en regiones húmedas o mojadas, mismas en las que el

\* Académico numerario. Departamento de Estudios Farmacológicos, Jefatura de Control de Calidad, Instituto Mexicano del Seguro Social.

sauce crecía, éste debería poseer propiedades curativas para las primeras.<sup>2</sup>

Ya en el siglo XIX, caracterizado por el desarrollo de la química de extracción y de síntesis, Leroux logró, en 1827, aislar el ingrediente activo del sauce, un glucósido amargo al que llamó *salicina*; un producto de hidrólisis de este compuesto, la *saligenina*, permitió a Piria obtener, en 1838, el *ácido salicílico*. Seis años después, Cahours preparó el ácido salicílico a partir del aceite de gaulteria (*Gaultheria procumbens*). La manufactura sintética de este ácido fue conseguida a partir del fenol por Kolbe y Lautemann en 1860. No cabe duda de que estos primeros investigadores estuvieron parcialmente motivados por encontrar sustitutos efectivos de la quinina, que para finales del siglo XIX se había vuelto escasa y consecuentemente costosa. Sin embargo, las propiedades de los salicilatos pronto les dieron otras aplicaciones. El *salicilato de sodio* fue primero utilizado como antipirético y para el tratamiento de la fiebre reumática por Buss en 1875, y en el año siguiente, su valor terapéutico en la fiebre reumática y el reumatismo articular agudo fue descubierto independientemente por Stricker y Mac Lagan. En 1879, Sée observó que los salicilatos incrementaban la excreción urinaria del ácido úrico y esta propiedad fue utilizada por Campbell, en ese mismo año, en el tratamiento de la gota. No obstante la eficacia de estos compuestos, su sabor amargo y elevada toxicidad, particularmente sus efectos irritantes en la mucosa gástrica, limitaron de manera importante su empleo.

La solución al problema de la intolerancia la encontró, sin él proponérselo, un joven químico francés, Charles Frédéric Gerhardt, quien en 1853 logró la primera acetilación del ácido salicílico que dio como resultado la obtención del *ácido acetilsalicílico*. Este trascendental descubrimiento permaneció en la oscuridad hasta el año de 1897 en que Félix Hoffmann, químico alemán de la compañía alemana Bayer, se interesó en los trabajos de Gerhardt y elaboró un nuevo procedimiento de acetilación con lo que logró un ácido acetilsalicílico más puro y estable, para ser elaborado a escala industrial. Sus hallazgos los hizo del conocimiento de Heinrich Dreser, director de investigación farmacológica, quien inició las primeras pruebas clínicas, cuyos resultados demostraron la superioridad del ácido acetilsalicílico en relación con los otros salicilatos.<sup>3</sup> El mismo Dreser dio a este compuesto el nombre de "*aspirina*", derivado de: "a", abreviación del radical acetyl; "spir" la de Spirsaure, que en alemán significa ácido de la espírea, aludiendo a una planta de donde se obtiene el ácido salicílico; y la terminación "ina", correspondiente a un sufijo ampliamente utilizado en química industrial.<sup>4</sup>

El día 1 de febrero de 1899, la compañía Bayer decidió lanzar al mercado la aspirina, la que rápida-

mente tuvo un éxito excepcional llegando a ser considerada "droga milagrosa" y "medicamento universal". La forma farmacéutica inicial de la aspirina fue como preparación magistral en un polvo blanco; posteriormente, a partir de 1904, en la forma de comprimidos con excipiente de algodón conteniendo 0.5 g de principio activo. No obstante su éxito, pronto hubo informes de sus efectos indeseables, principalmente su acción irritante sobre la mucosa gástrica. Aun cuando es relativamente reciente el conocimiento de que la aspirina retrasa indirectamente la coagulación de la sangre, es posible que la primera evidencia de ello, aun cuando no reconocida en su tiempo como tal, fuera la anécdota del hijo del último zar de Rusia, quien padecía hemofilia que le provocaba intensos dolores articulares debidos a las hemorragias. La prescripción de aspirina por sus médicos causó agravamiento de la hemofilia, con la consiguiente mejoría cuando, por la intervención del monje Rasputín, el medicamento se suprimió. No se buscó una respuesta lógica a este fenómeno y todo el mérito se atribuyó a Rasputín, con las consecuencias históricas por todos conocidas.

### Presente

La aspirina posee propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias. En relación a las dos primeras, la aspirina actúa al parecer en los núcleos hipotalámicos. En apoyo a lo anterior está el hecho de que a dosis analgésicas, la aspirina no causa alteraciones mentales, hipnosis ni cambios en otras modalidades de la sensibilidad además del dolor. Desde las observaciones iniciales del farmacólogo inglés Harry Collier en 1963, se sugirió que el efecto antiinflamatorio de la aspirina pudiera estar relacionado con la inhibición de las prostaglandinas. Lo anterior fue confirmado simultáneamente en 1971, por Ferreira, Smith y Willis, y Vane.<sup>5-7</sup> Actualmente sabemos cómo actúa la aspirina: por acetilación de la serina en el sitio activo de la enzima *ciclooxigenasa* o sintetasa de las prostaglandinas, a la que inhibe.<sup>8</sup> La ciclooxigenasa cataliza la transformación del ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos; como consecuencia, inhibe la síntesis de todas las sustancias derivadas de estos compuestos: tromboxano A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>), prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), prostaglandina F<sub>2</sub> α (PGF<sub>2</sub> α), prostaglandina D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) y prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), tal como se esquematiza en la Fig. 1.

Las prostaglandinas intervienen en numerosos procesos biológicos, particularmente en los que caracterizan la inflamación. El TxA<sub>2</sub> y la PGI<sub>2</sub> tienen propiedades diametralmente opuestas: el primero favorece la agregación plaquetaria en tanto que la segunda la inhibe. Cuando se administran dosis bajas de aspirina, la inhibición del TxA<sub>2</sub> es mayor que

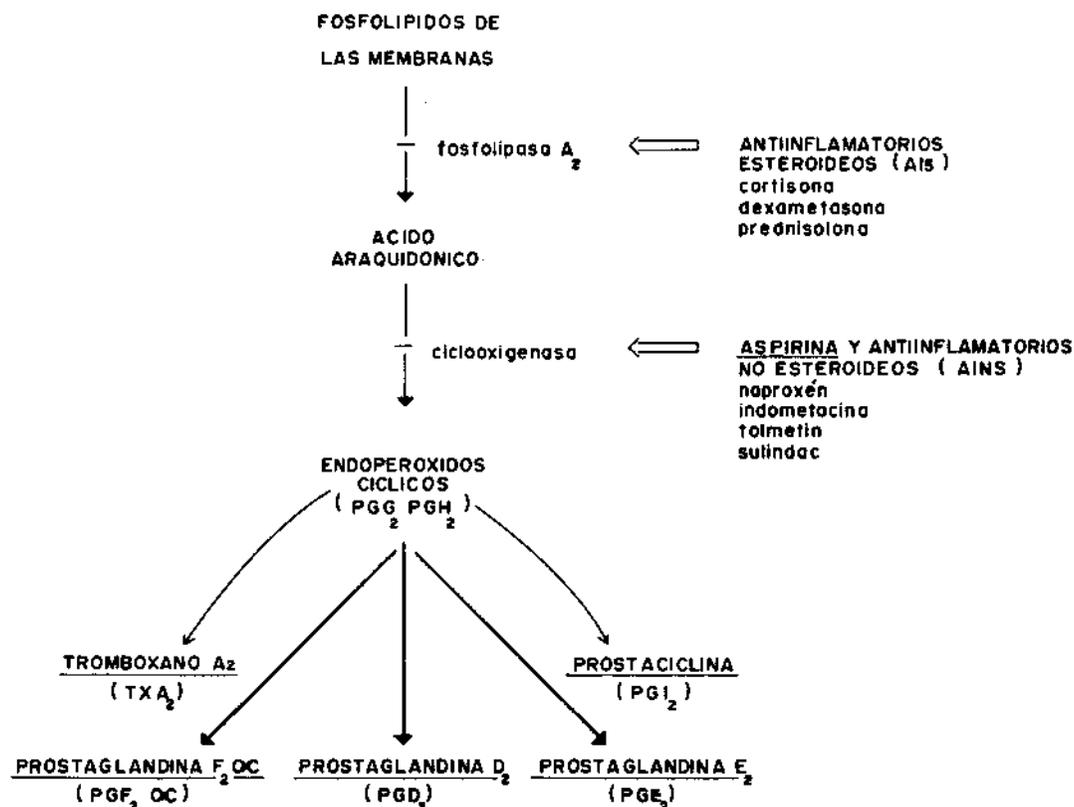


Fig. 1. Sitio de acción de la aspirina en la *Biosíntesis de las prostaglandinas* que explican su acción antiinflamatoria y antiagregante plaquetaria.

la correspondiente a la PGI<sub>2</sub>, por lo que predomina la inhibición de la agregación plaquetaria y por ende se evita la formación de coágulos intravasculares.

Además de la farmacodinámica de la aspirina, en la actualidad se conoce bastante bien su farmacocinética. Se absorbe rápidamente en el estómago y porción superior del intestino delgado: el pH influye de manera importante en la absorción; así, los mejores resultados se obtienen con la aspirina amortiguada y no con otros preparados incluidos los de capa entérica. La concentración plasmática máxima se alcanza en 1 - 2 horas y su biodisponibilidad es 80 a 100 por ciento. Se une a las proteínas plasmáticas 50 - 80 por ciento; su volumen de distribución aparente es de 0. 15 a 0. 20 l/kg y su vida media de eliminación se ha calculado en 15 a 20 min. Se convierte en ácido salicílico en el hígado y en el plasma. El ácido salicílico, que es el responsable de la acción farmacológica, se biotransforma en el hígado en diversos metabolitos: ácido salicílico, glucuronato salicílico, glucuronato salicílico y ácido gentísico. La excreción del ácido salicílico y sus metabolitos ocurre principalmente por la orina y es también dependiente del pH; cuan-

do la orina se alcaliniza la excreción llega a incrementarse 8 a 10 veces.<sup>9-11</sup>

A la dosis terapéutica la aspirina es en general un medicamento bien tolerado; sin embargo, con estas mismas dosis puede ocurrir irritación gástrica, que es el efecto secundario indeseable más importante de este medicamento. La acción irritante de la aspirina podría ser debida a la inhibición de las prostaglandinas que normalmente protegen la mucosa contra la acidez gástrica, o bien, debido a que las moléculas no ionizadas del fármaco pasan del lumen gástrico al interior de las células de la mucosa, y al pH intracelular de 7, se disocian y se acumulan en concentración 15 a 20 veces superior que en la luz del estómago; como resultado, sucede el daño de la mucosa.

Otros efectos adversos se presentan sólo en el caso de que se rebasen las concentraciones plasmáticas antiinflamatorias de 200 µg/ml, o en casos de verdaderas sobredosificaciones. Con cifras superiores a 200 µg/ml puede haber zumbidos de oídos y mareo, con cifras de 400 µg/ml se puede presentar hepatopatía tóxica reversible y en cifras entre 400 y 900 µg/ml, ocurren síntomas de intoxicación salicílica grave manifestada por hiperventilación,

alcalosis respiratoria inicial seguida de acidosis metabólica, sangrados por hipoprotrombinemia, fiebre de origen central, hiper o hipoglucemia, y en los casos más severos, coma, colapso cardiovascular e insuficiencia renal. En lactantes puede presentarse la intoxicación salicílica con concentraciones plasmáticas de 300 µg/ml.

En el año 1963, el médico australiano Ralph Reye describió un nuevo síndrome que sólo afecta a niños, se presenta después de un padecimiento infeccioso viral y se manifiesta por trastornos hepáticos y neurológicos en los supervivientes. La frecuencia del síndrome de Reye es muy baja y su etiología aún desconocida; sin embargo, algunos estudios epidemiológicos han sugerido la posible asociación entre la administración de aspirina en el curso de las afecciones virales antes mencionadas y la aparición del síndrome. Esto ha llevado a algunos países, como Estados Unidos de América e Inglaterra, a poner leyendas en los marbetes de los productos comerciales de aspirina, advirtiendo acerca de la posibilidad que ocurra el síndrome de Reye en los consumidores; o bien, a retirar de la venta algunas formulaciones pediátricas que contenían aspirina.

Dado el gran éxito económico de este medicamento y en un intento de evitar sus potenciales efectos tóxicos, en las tres últimas décadas la industria química farmacéutica ha desarrollado un número creciente de fármacos, en general conocidos como antiinflamatorios no esteroideos (AINS) o fármacos "similares a la aspirina". Al igual que la aspirina, actúan inhibiendo la síntesis de prostaglandinas y también poseen propiedades como antipiréticos, analgésicos y antiinflamatorios. Su rápida proliferación y promoción comercial que los acompaña, han dificultado enormemente el juicio clínico del médico para hacer una selección racional de estos agentes y con frecuencia se ha caído en su abuso y uso inadecuado. Además, en años recientes se ha puesto de manifiesto que hay una gran variabilidad en la respuesta terapéutica entre sujetos a los que se les administrara AINS, y que no hay diferencias significativas cuando se comparan con la aspirina.<sup>12,13</sup> Al igual que esta última, los AINS pueden causar efectos irritativos en la mucosa gastrointestinal y agravación de lesiones ulcerosas preexistentes, particularmente en pacientes viejos.<sup>14-16</sup> Su uso crónico puede originar la llamada nefropatía por abuso de analgésicos, cuya lesión primaria es necrosis papilar, complicada con nefritis intersticial secundaria.<sup>17,18</sup> Se ha informado de reacciones mortales por AINS, lo que ha motivado que algunos de ellos fueran retirados del mercado.<sup>19-21</sup>

En fin, pueden originar prolongación de la gestación o iniciar espontáneamente el trabajo de parto, y causar efectos indeseables en la fertilidad masculina, ya que los AINS se concentran en el líquido seminal, que es una de las fuentes más ricas de prosta-

glandinas, cuya inhibición se correlaciona con la infertilidad.

Finalmente, es conveniente mencionar que para una acción terapéutica equivalente, el costo de un tratamiento con los nuevos AINS es, en promedio, cinco veces superior a un tratamiento con aspirina. Todo esto destaca la necesidad de futuras investigaciones en este campo, para entender la variabilidad de la respuesta y suprimir las reacciones indeseables de los AINS, que en general no han mostrado ser superiores a la aspirina.

### Futuro

La agregación plaquetaria se ha implicado en la patogénesis de la arteriosclerosis y sus complicaciones.<sup>22</sup> La aspirina, por su capacidad de inhibir la ciclooxigenasa y la segunda fase de la agregación plaquetaria, plantea la hipótesis de su utilidad para prevenir la enfermedad coronaria.<sup>23,24</sup> Característicamente, la acción inhibitoria por un tiempo prolongado es específica de la aspirina, en tanto que para los AINS es un fenómeno pasajero. A partir de 1974, se han realizado diversos estudios controlados de terapia con aspirina en pacientes que padecieron infarto del miocardio.<sup>25-27</sup> Los resultados sugieren descenso en la incidencia de muerte o infarto recurrente o de ambos, pero individualmente ningún estudio consigue significación estadística. De mayor validez son los resultados del Estudio Cooperativo de la Administración de Veteranos, realizado por Lewis y colaboradores, y publicado en 1983.<sup>28</sup> El estudio se llevó a cabo en 1 266 hombres con angina inestable que en ocasiones precede al infarto del miocardio. Durante 12 semanas, 625 tomaron una dosis diaria de 324 mg de aspirina amortiguada y 641 tomaron un placebo. La incidencia de muerte o infarto agudo del miocardio fue 51 por ciento menor en el grupo que tomó aspirina que en el grupo placebo. Los resultados, estadísticamente significativos, pusieron de manifiesto el efecto benéfico de la aspirina, administrada a dosis bajas, en el tratamiento de la enfermedad coronaria. Las mismas dosis bajas redujeron los efectos indeseables de la aspirina y no se encontraron diferencias en la producción de síntomas gastrointestinales o pérdida de sangre entre el grupo tratado y el control.

Los resultados de esta investigación causaron un gran impacto y a partir de octubre de 1985, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos de América (FDA), recomendó la administración diaria de 325 mg de aspirina para la prevención de un segundo ataque cardíaco y en el tratamiento de la angina inestable o síndrome de amenaza.

En el momento actual se están llevando a cabo ensayos cuyo objetivo es conocer los efectos a largo plazo de una toma regular de aspirina en sujetos sa-

nos, en la incidencia de enfermedades coronarias. Simultáneamente, otras investigaciones se han iniciado para establecer la eficacia de la aspirina en la prevención de accidentes vasculares cerebrales.

En años recientes, y derivados del conocimiento del mecanismo de acción de la aspirina, se han realizado numerosos estudios para su utilización en campos muy diversos de la patología. En obvio de espacio se citarán sólo algunos.

La aspirina, al acetilar las proteínas del cristalino, aumenta su resistencia a la opacificación y de esta manera puede prevenir la formación de cataratas. Se ha planteado la hipótesis de que la aspirina, al inhibir la síntesis de prostaglandina, pudiera estimular la secreción de insulina y prevenir las complicaciones microvasculares de la diabetes lo que, de confirmarse, podría ser útil como tratamiento coadyuvante de este padecimiento. Se está estudiando la utilidad de la aspirina en el tratamiento de la diarrea y la osteoporosis. Un estudio reciente mostró que la aspirina, administrada en dosis bajas, podía prevenir la hipertensión del embarazo y las alteraciones vasculares de la placenta, responsables de la detención del crecimiento y la prematurez del feto.<sup>29</sup>

No hay duda de que aún quedan muchas interrogantes por aclarar en torno de la aspirina: si el conocimiento de su mecanismo de acción puede ser la base para solucionar el problema de sus efectos indeseables; si existe otro mecanismo de acción que explique su efecto antiálgico en ausencia de inflamación aguda; o por qué es incapaz de impedir la evolución del proceso inflamatorio a la cronicidad, no obstante su eficacia en la inflamación aguda.

De cualquier manera, basados en las evidencias actuales, es preciso reconocer que la aspirina es un medicamento de gran actualidad y futuro prometedor.

### Corolario

En 1982, John Vane fue galardonado con el Premio Nobel de Medicina por su descubrimiento de la prostaciclina, sus funciones y efectos. Es indudable la participación de la aspirina en este trascendental descubrimiento, lo que convierte a este medicamento en un excelente instrumento de investigación clínica y farmacológica, cuya aplicación terapéutica en una gran diversidad de padecimientos apenas se está vislumbrando. Esto es, estamos asistiendo al renacimiento de un medicamento casi secular.

### Referencias

1. ROBERTO J; VARGAFTIG BB: *La aspirina*. Mundo Científico. 1986; 65: 84.
2. SMITH MJH; SMITH PK (eds): *The salicylates: a critical bibliographic review*. New York, John Wiley & Sons, 1966; p 203.
3. FLOWER RJ; MONCADA S; VANE JR: *Analgesic antipyretics and anti-inflammatory agents; drugs employed in the treatment of gout*. En Goodman GA; Goodman LS; Gilman A (eds): *The pharmacological basis of therapeutics*. 6a ed New York, Macmillan Publishing Co, Inc, 1980; p 682.
4. SOINE TO; WILLETTE RE: *Analgesic agents*. En Wilson CO; Gisrold O; Doerger RF (eds): *Textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry*. 6a ed, Philadelphia -Toronto, JB Lippincott Company, 1971; p 699.
5. FERREIRA SH: *Prostaglandins, aspirin-like drugs and analgesia*. Nature (New Biol), 1972; 240: 200.
6. SMITH JB; WILLIS AL: *Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets*. Nature (New Biol), 231: 231.
7. VANE JR: *Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs*. Nature (New Biol), 1971; 231: 232.
8. ROTH GR; SIOK CJ: *Acetylation of the NH<sub>2</sub> - terminal serine of prostaglandin synthetase by aspirin*. J Biol Chem, 1978; 253: 3782.
9. BOCHNER F; CARRUTHERS G; KAMPMANN J; STEINER J: *Manual de farmacología clínica*. México, Salvat Editores, S.A., 1980; p 108.
10. LEVY G; HAYES BA: *Physicochemical basis of the buffered-acetylsalicylic acid controversy*. N Engl J Med, 1960; 262: 1053.
11. ROWLAND M; RIEGELMAN S: *Pharmacokinetics of acetylsalicylic acid and salicylic acid after intravenous administration in man*. J. Pharm Sci, 1968; 57: 1313.
12. GALL EP; CAPERTON JF; Mc COMB JE y col: *Clinical comparison of ibuprofen, fenoprofen, calcium, naproxen and tolmetin sodium in rheumatoid arthritis*. Br J Clin Pharmac, 1986; 21: 409.
13. DAY RO; BROOCKS PM: *Variations in response to non-steroidal anti-inflammatory drugs*. Br J Clin Pharmac, 1987; 23: 655.
14. WALT R; KATSCHINSKI B; LOGAN R y col: *Rising frequency of ulcer perforation in elderly people in the United Kingdom*. Lancet, 1986; i: 489.
15. COLLIER DSLJ; PAIN JA: *Non-steroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer perforation*. Gut, 1985; 26: 359.
16. SOMERVILLE K; FAULKNER G; LANGMAN M: *Non-steroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer*. Lancet, 1986; i: 462.
17. ARGER PH; BLUTH EI; MURRAY T; GOLDBERG M: *Analgesic abuse nephropathy*. Urology, 1976; 7: 123.
18. CLIVE D; STOFF JS: *Renal syndromes associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs*. N Engl J Med, 1984; 310: 563.
19. TAGGART HM; ALDERDICE JM: *Fatal cholestatic jaundice in elderly patients taking benoxaprofen*. Br Med J, 1982; 284: 1372.
20. HALSEY JP; CARDOE N: *Benaxoprofen: side effects profile in 300 patients*. Br Med J, 1982; 284: 1365.
21. INNAN WHW; RAWSON NSB: *Zomepirac and cardiovascular deaths*. Lancet, 1983; ii: 908.
22. HARKER LA; RITCHIE JL: *The role of platelets in acute vascular events*. Circulation, 1980; 62: Sup 5: 13.
23. MONCADA S; VANE JR: *Arachidonic acid metabolites and the interaction between platelets and blood-vessel walls*. N Engl J Med, 1979; 300: 1142.
24. FUSTER V; CHESEBRO JH: *Antithrombotic therapy: role of platelet inhibitor drugs*. Mayo Clin Proc, 1981; 56: 102.
25. ELWOOD PC; COCHRANE AL; BURR NL y col: *A randomized controlled trial of acetyl salicylic acid in the secondary prevention of mortality from myocardial infarction*. Br Med J, 1974; 1: 436.

26. CORONARY DRUG PROJECT RESEARCH GROUP: *Aspirin in coronary heart disease*. J Chron Dis, 1976; 29: 625.
27. ELWOOD PC; SWEETNAM PM: *Aspirin and secondary mortality after myocardial infarction*. Lancet, 1979; ii: 1313.
28. LEWIS HD; DAVID JW; ARCHIBALD DG y col: *Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina*. N Engl J Med, 1983; 309: 396.
29. WALLENBURG HCS; MAKOVITZ JW, DEKKER GA; ROTMANS P: *Low-dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia in angiotensin-sensitive primingravidae*. Lancet, 1986; i: 1.