

ASPIRINA O COMO IR DE LA CORTEZA DEL SAUCE AL PLACER O LA MUERTE

BQ. Carlos Navarro Venegas.

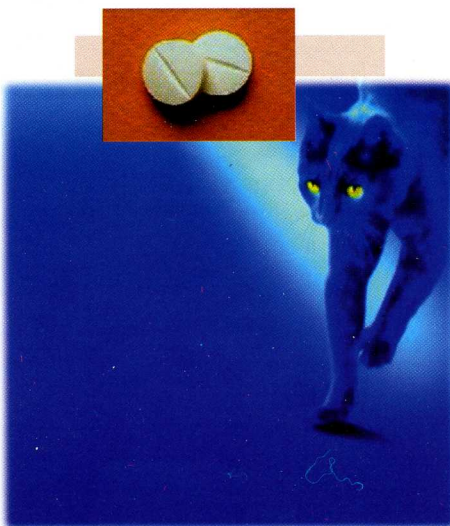
En un balón bien seco de 50-100 ml se introducen 2,5 gramos de ácido salicílico y 2,4 gramos de anhídrido acético, se conecta a un condensador, cuyo extremo superior va cerrado con un tubo de cloruro de calcio, se añaden 1-2 gotas de ácido sulfúrico y se calienta durante una hora en baño de agua a 60-65°C. Seguidamente, se eleva la temperatura del baño hasta 90-95°C y se continúa durante otra hora. A continuación se enfría la mezcla reaccionante agitando el balón, se filtra a vacío el precipitado formado, se lava con agua helada, después con un poco de tolueno frío, se seca entre papeles de filtro y se deja secar definitivamente al aire. La aspirina cristaliza en agujas incoloras.

A continuación la aspirina se recrystaliza desde una mezcla ácido acético:agua (1:1) utilizando carbón activado. Los cristales obtenidos se lavan en el Büchner con agua fría y se extienden a secarse sobre un papel de filtro. Posteriormente se determina el punto de fusión. (T_f : 130-135°C).

Nota: de las aguas madres, por evaporación y cristalización, puede obtenerse cierta cantidad adicional de aspirina.

UN POCO DE HISTORIA

Quizá los párrafos anteriores hayan sido parte del protocolo que en 1893 utilizó Félix Hoffmann, químico alemán de la casa Bayer, cuando emprendió la síntesis industrial del ácido acetilsalicílico, motivado por encontrar un remedio para aliviar los dolo-



res reumáticos que sufría su padre y que en 1897 se presentó como aspirina al resto del mundo.

Esta historia se remonta a 1853 en Estrasburgo, cuando Charles F. Gerhardt, acetiló por primera vez el ácido salicílico, compuesto obtenido por Karl J. Löwig, en Alemania, a partir de la oxidación del aldehído acético proveniente tanto de la corteza del sauce como de las flores de *Spiraea ulmaria*. Luego, en 1876, L. Riess y S. Stricker mostraron la actividad del ácido salicílico en el tratamiento de las fiebres reumáticas. Sí, el ácido salicílico se obtiene de la corteza del sauce. Tiene un sabor amargo y funcionaba muy bien para los escalofríos y la artritis. Sin embargo, el ácido acetilsalicílico tiene mejor sabor y mantiene o lo supera en eficiencia.

Desde entonces, el consumo mundial de aspirina suma, sigue y celebró su centenario en 1997. En los Estados

Unidos se consumen entre 10.000 y 20.000 toneladas de aspirina cada año y en Francia unas 3.000. El nombre de *aspirina* es un ejemplo de las primeras utilidades de nombres comunes en la industria farmacéutica en vez de términos netamente químicos: el prefijo «a» indica la presencia del radical acetyl, la raíz «spir», proviene de *spiraea*.

La aspirina se ha usado como antirreumático, analgésico y antipirético, aunque en los últimos años se han encontrado nuevos usos. No obstante, su mecanismo de acción fue dilucidado hace poco tiempo atrás. Por tanto, decir que se ha utilizado empíricamente no sería un gran error. Además, hay autores que señalan que si se hubiera ensayado la aspirina como medicamento de síntesis de acuerdo con las normas actuales, probablemente, se la hubiera rechazado, considerando que se hubieran descrito sus efectos teratogénicos en algunos animales, las hemorragias gástricas y la posibilidad de producir intoxicaciones.

Actualmente la aspirina está registrada en más de 70 países y habría sobrepasado los límites terrestres al acompañar a los astronautas en la misión espacial Apollo XI, el famoso primer viaje del hombre a la Luna.

Dolores de cabeza y musculares, reumatismo y afecciones gripales han cesado y desde su descubrimiento no deja de dar alegrías a sus fabricantes, científicos, médicos, pacientes... a todos.

De remedio contra la jaqueca y la fiebre, se ha volcado en un medica-

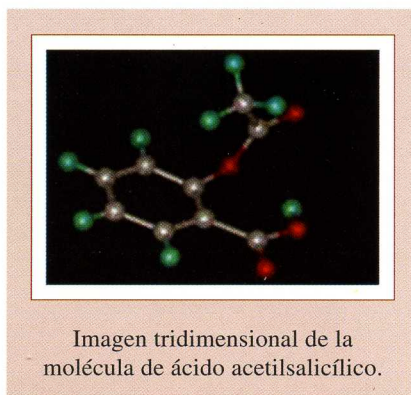
mento eficaz para la prevención primaria y secundaria del infarto de miocardio, el infarto cerebral y muchas otras enfermedades.

Recientemente, un informe publicado por el British Medical Journal, basado en un estudio efectuado sobre 140.000 pacientes repartidos por 75 países, revela que la ingestión de media aspirina al día reduce en un 75% el riesgo de ataques al corazón o de afecciones cardíacas en personas con antecedentes de problemas cardiovasculares.

En contrapartida, si bien el uso de aspirina a dosis bajas se ha generalizado en los últimos años para la profilaxis de las enfermedades cerebro vasculares, en distintos ensayos realizados en varios países para demostrar su efecto terapéutico se ha comprobado que aspirina aún utilizada a dosis bajas aumenta el riesgo de sangrado digestivo. Ni dosis tan bajas como 30 mg evitan este efecto secundario. La hemorragia digestiva alta es más frecuente al principio del tratamiento.

¿CÓMO LO HACE?

En 1971 se propuso que el mecanismo de acción de los fármacos del tipo aspirina o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) era a través de inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas¹. Desde entonces, se acepta que estos fármacos funcionan por medio de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX o prostaglandina H2 sintetasa), de la cual existen dos isoformas: COX-1 y COX-2. La isoforma constitutiva, COX-1, tiene funciones fisiológicas claras. Su activación conduce, por ejemplo, a la producción de prostaciclina que, cuando es liberada por el endotelio, es antitrombogénica² y cuando la libera la mucosa gástrica es citoprotectora³. Posteriormente se identificó la COX-2 como una isoforma distinta codificada por un gen distinto al de la COX-1⁴.



La COX-2 es inducida por estímulos inflamatorios y por citocinas en células migratorias y otras células, lo cual lleva a sugerir que las acciones antiinflamatorias de los AINEs se deben a la inhibición de COX-2; por otra parte, los efectos secundarios indeseados como la irritación del recubrimiento gástrico y los efectos tóxicos sobre el riñón se deben a la inhibición de la enzima constitutiva, COX-1⁵.

Por consiguiente, la mayoría de los resultados publicados hasta ahora apoyan la hipótesis de que los efectos secundarios indeseados de los AINEs se deben a su capacidad de inhibir la COX-1, mientras que sus efectos antiinflamatorios (terapéuticos) se deben a la inhibición de COX-2.

Si bien, ratones nacidos sin el gen para la COX-1 no tienen úlceras gástricas⁶ esto puede deberse a la activación de mecanismos compensatorios como el óxido nítrico para la protección de la mucosa gástrica.

LA ASPIRINA EN EL CAMPO VETERINARIO

Para nadie debiera ser un misterio que la mayor parte de los fármacos utilizados en humanos, son probados y evaluados inicialmente en animales de experimentación. Y los siguientes no son más que unos pocos ejemplos de productos que, tras ser probados en miles de animales, fueron considerados aptos y seguros para uso humano:

- **Talidomida:** Calmante recetado a mujeres embarazadas, que produjo más de 12.000 casos de graves malformaciones en sus hijos.
 - **Opreno:** Tratamiento contra la artritis. Mató a 61 pacientes y causó más de 3.500 casos de reacciones adversas graves, aunque había sido probado en monos y otros animales, que no mostraron problemas.
 - **Teroptren:** Utilizado para tratar la leucemia en niños, los cuales murieron más rápidamente que si no hubiesen sido tratados. Esto no pudo ser previsto por los resultados de los experimentos realizados en 18.000 ratones.
 - **Clioquinol:** Antidiarreico. Causó 30.000 casos de parálisis sólo en Japón y miles de muertes y casos de ceguera en todo el mundo. Ni las ratas, perros, gatos o conejos utilizados en los tests previos, ni todos los animales utilizados en tests posteriores revelaron la neurotoxicidad del producto.
 - **Suproterenol:** Las cantidades administradas a pacientes asmáticos fueron inadecuadas debido a la consideración de los tests en animales como válidos, produciendo la muerte a 3.500 personas sólo en Gran Bretaña.
- Paralelamente se pueden consignar diferentes respuestas entre distintos animales:
- **Penicilina:** Mata a las cobayas, no tiene efecto en conejos (la expulsan eficientemente en la orina), pero es un antibiótico de uso humano.
 - **Arsénico:** Es dañino para las personas, pero actúa de forma distinta en ratas, ratones y ovejas (que pueden consumir grandes cantidades)
 - **Morfina:** Sedante para las personas, pero causa excitación en gatos, ratones, cabras y caballos.
 - **Metamizol:** Anestésico para personas. Causa excitación y salivación excesiva en gatos.
 - **Cloranfenicol:** En el ser humano causó un tipo de anemia de efectos

mortales. No daña a perros, pero mata a gatos. Las vacas lo toleran, pero no así los caballos.

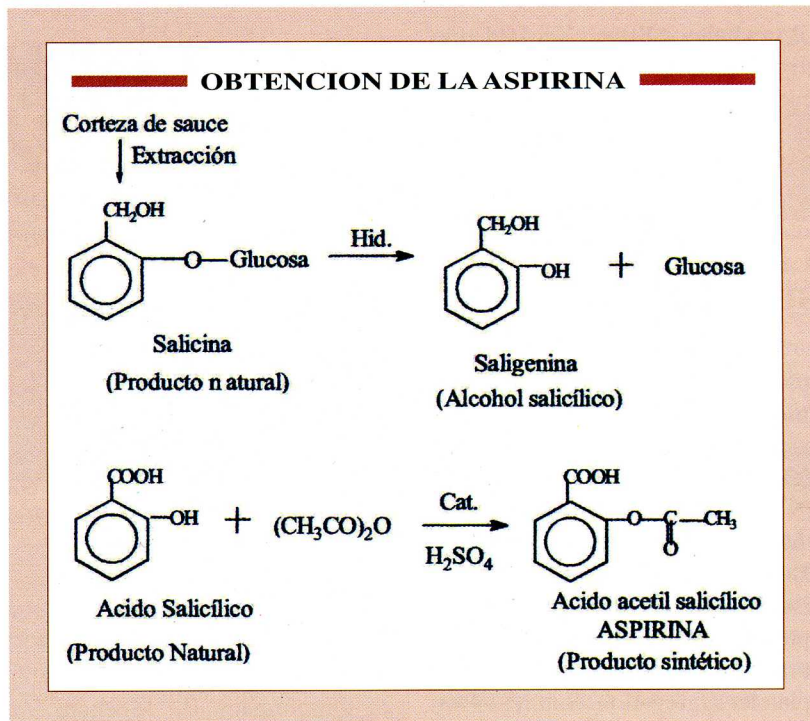
- **Estreptomina:** Un antibiótico muy común, que en ratas es teratogénico.
- **Aspirina:** Provoca defectos de nacimiento en ratas, ratones, perros o cobayas, y la muerte en gatos, pero no en humanos.

Si bien el dolor no es una condición exclusiva del ser humano, en la clínica de Pequeños Animales obviamente la aspirina no es el fármaco de elección. Existen alternativas.

Al respecto, se sabe más tóxica para gatos que para perros, debido a que los primeros presentan un déficit de la actividad glucuronil-transferasa, necesaria para su detoxificación y excreción. Los efectos tóxicos consisten en supresión de la médula ósea, inhibición de la agregación plaquetaria, acidosis metabólica, hepatitis tóxica, enfermedad renal y ulceración gástrica. Diversos estudios indican que la dosis tóxica en perros es de 50 mg/kg/día y en gatos 25 mg/kg/día. (la aspirina® tiene 500 mg por comprimido y 125 mg la infantil). La dosis terapéutica en perros es de 10 mg/kg cada 12 horas y en gato 6 mg/kg cada 48-72 horas.

En caso de intoxicación aguda los signos clínicos observados a las 4-6 horas pueden ser depresión, anorexia, hipertermia, vómitos, taquipnea, insuficiencia renal aguda, debilidad, ataxia, coma y muerte. Las dosis repetidas pueden producir una intoxicación crónica con úlceras o perforaciones gástricas, hepatitis tóxica y supresión de la médula ósea (anemia).

El tratamiento debiera considerar a lo menos la eliminación del tóxico (útil si no han transcurrido más de 6-12 horas desde la ingestión): inducir el vómito, lavado gástrico y administración de carbón activado. Por otra parte, suministrar Suero Ringer lactato



y furosemda, así como diuréticos para acelerar la eliminación, tras restablecer la hidratación normal.

Sin duda, en Medicina Humana, la aspirina es un serio candidato a llevarse un primer premio. Lamentablemente, en Medicina Veterinaria la balanza se inclina a la zona roja: de riesgo y muerte.

OTROS USOS POTENCIALES

Muchas son las aplicaciones que hoy se asignan al uso de aspirina en humanos, desde antibacteriano hasta un rol en el control de ciertos virus.

Es en este último punto al quisiera referirme. Algunos estudios han encontrado evidencias que indican que los AINEs pueden bloquear la reactivación del citomegalovirus humano⁷ (CMV), en pacientes portadores. Como es sabido, la reactivación del CMV ocurre en circunstancias tales como 'debilitación' del sistema inmune o por uso de inmunosupresores en transplantados, por ejemplo. Se

postula entonces que las moléculas que causan inflamación inducirían la reactivación viral, es decir abandonar el período de latencia y por lo tanto, la aspirina, al reducir la inflamación podría disminuir la multiplicación viral. Sorprendente ¿verdad?

RECONOCIMIENTO

No cabe duda que aspirina ha sido uno de los fármacos con mayor aceptación en nuestro planeta. Por esto el Dr. Félix Hoffmann, descubridor del principio activo y «padre» de Aspirina fue incorporado al Salón de la Fama de los Inventores, situado en Ohio, EE.UU., que incluye sólo a hombres y mujeres cuyos extraordinarios inventos han sido una contribución al progreso médico, social o económico mundial.

Félix Hoffman, el de Aspirina® se encuentra desde ahora junto a excelentes «compañeros», incluidos personajes como Alexander Graham Bell, Alfred Nobel y también junto a Roy J. Plunkett, que inventó los polímeros de tetrafluoroetileno (teflon) y a Joseph

Burckhalter y Robert Seiwald, que contribuyeron notablemente a la identificación de antígenos a través de la síntesis del isotiocianato de fluoresceína, mejor conocido como FITC.

LECTURAS SUGERIDAS

1. Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for the aspirin-like drugs. *Nature* 1971; 231:232-235.
2. Moncada S., Gryglewski R., Bunting S., Vane J.R. An enzyme isolated from arteriolar endothelium converts prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature*. 1976; 263: 663-665.

3. Whittle B.J.R., Higgs G.A., Eakins K.E., Moncada S., Vane J.R. Selective inhibition of prostaglandin production in inflammatory exudates and gastric mucosa. *Nature*. 1980; 284: 271-273
4. Xie W., Chipman J.G., Robertson D.L., Erikson R.L., Simmons D.L. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1991; 88: 2692-2696
5. Vane J. Towards a better aspirin. *Nature*. 1994; 367: 215-216.
6. Langenbach R., Morham S.G., Tian H.F. Prostaglandin synthase

1 gene disruption in mice reduces arachidonic acid-induced inflammation and indomethacin-induced gastric ulceration. *Cell* 1995; 83: 483-492

7. Hua Z., Jian-Ping C., Deborah Y., Bresnahan W.A., Shenk T.E. Inhibition of cyclooxygenase 2 blocks human cytomegalovirus replication. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002; 99 (6), 3932-3937

Carlos O. Navarro Venegas, Bioquímico.
Unidad de Virología
Departamento de Medicina Preventiva Animal.
Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias.
Universidad de Chile.
canavarr@uchile.cl

PURINA LIFE PLAN PUEDE AYUDAR A EXTENDER LOS MEJORES AÑOS DE SU PERRO EN UN 15%

PURINA LIFE PLAN es un programa de alimentación que puede revolucionar la salud y longevidad de los perros.

Está basado en un estudio de investigación de Purina de 14 años sobre restricción de alimentación que no tiene precedentes. Se ha demostrado que alimentando a su perro durante su vida según la condición corporal ideal, puede ayudar a extender sus años saludables en un 15%.

Consulte a su veterinario sobre la alimentación de su perro según el Sistema de Condición Corporal de Purina.

 Nestlé PURINA

