

LA QUÍMICA DE LA VIDA

ASPIRINA

De todos los medicamentos existentes en el mercado, no hay uno tan universal como la aspirina, que se usa tanto como preventivo de ataques al corazón y trombosis cerebral, como para remediar males más comunes como por ejemplo la reducción de la fiebre, del dolor o de la inflamación.

Por moderno que pudiera parecer este medicamento, su uso se remonta hasta el siglo XVIII en Inglaterra, donde un cura describe que la corteza de cierto árbol inglés, es altamente astringente y efectiva para reducir la fiebre y aliviar la comezón. El árbol inglés al que el cura hacía referencia, era el sauce (*Salix alba*), cuya corteza contiene altos niveles de salicina, la forma glicosilada del ácido salicílico.

Medio siglo después, la rivalidad existente entre los franceses y alemanes, llevó a los farmacólogos de ambos países a competir por encontrar el principio activo de la corteza del sauce. Aunque fueron los alemanes los primeros en aislar el principio activo, fueron los franceses los que le dieron su nombre: Ácido Salicílico.

La rivalidad continuó, pero enfocada ahora hacia la síntesis química, donde nuevamente los alemanes ganaron, no solo sintetizando el ácido salicílico a partir de compuestos más sencillos como el fenol, dióxido de carbono y sodio, sino que además crearon distintos derivados menos agresivos al estómago como el ácido acetilsalicílico (creado por Bayer con el nombre de aspirina). Otros compuestos con efectos similares, pero derivados de las anilinas, también ganaron gran aceptación; tal es el caso del N-acetil-p-aminofen, conocido con el nombre de Acetaminofen.

Son obvios los efectos por los que

se emprendió la búsqueda del ácido salicílico y sus derivados, pero hay que señalar que estos compuestos también provocan que el riñón pierda ácido úrico; inhiben la coagulación de la sangre; producen úlceras pépticas; promueven que el riñón retenga fluidos; interfieren con la activación de los glóbulos blancos y en algunas personas, producen pólipos nasales conocidos como hipersensibilidad a la aspirina.

El rango enorme de efectos que los derivados del ácido salicílico pueden producir, hicieron muy difícil encontrar el mecanismo bioquímico mediante el cual actuaban.

Fue sólo hasta 1971 cuando el Doctor John R. Vane (Premio Nobel 1982) propuso el primer mecanismo que explicaba satisfactoriamente la acción de la aspirina. Su propuesta se basaba en el hecho de que muchas formas de daño tisular, concluían en la liberación local de un grupo de hormonas, llamadas prostaglandinas, producidas por la oxidación enzimática del ácido araquidónico, un ácido graso que se encuentra en la membrana celular. A diferencia de otras hormonas, las prostaglandinas no se almacenan dentro de la célula, sino que se sintetizan en el momento en que se daña a la célula.

Finalmente parecía haberse encontrado la respuesta a los efectos





Foto: Heib Siegfried

del salicilato y sus derivados. Estos compuestos inhiben la enzima prostaglandina H sintasa, que transforma el ácido araquidónico en prostaglandinas estables, tales como los de la serie E, I y F, a través de intermediarios poco estables como las prostaglandinas G₂ y H₂. Las prostaglandinas E, I y F causan vasodilatación e hinchazón cuando los vasos sanguíneos se han hecho permeables a causa de la histamina, inducen fiebre cuando actúan en el cerebro, y sensibilizan a los receptores del dolor en la piel.

Más aun, esta hipótesis podía explicar los indeseables efectos

secundarios que se podían presentar al ingerir estos medicamentos: hipersensibilidad a la aspirina y úlceras pépticas. La irritación estomacal se causa porque la droga bloquea la síntesis de las prostaglandinas, que el estómago requiere para regular la sobreproducción de ácido clorhídrico para la digestión, y la secreción de moco que previene la autodigestión. La hipersensibilidad a la aspirina se explica en pacientes genéticamente susceptibles, ya que al bloquearles la enzima encargada de producir las prostaglandinas, otra enzima, la lipooxigenasa, transforma el ácido

araquidónico en unas sustancias llamadas leucotrienos, (principalmente el B₄, C₄ y D₄), y que potencian el efecto de las prostaglandinas, por mínima que sea su dosis.

El hecho que la aspirina interfiera con la coagulación de la sangre también se explica con esta hipótesis. Las plaquetas utilizan las prostaglandinas G₂ y H₂ para transformarlas en Tromboxano B₂, un potente vasoconstrictor y agregador plaquetario. Este descubrimiento es la base del uso de la aspirina para prevenir trombosis cerebrales e infartos.

No obstante que la hipótesis formulada por el Dr. Vane cubre muchos aspectos relacionados con los efectos de los salicilatos, aun quedan muchos cabos sueltos, principalmente el hecho de que no todos sus efectos son mediados por la ruta de las prostaglandinas.

Recientemente se ha demostrado que la aspirina interfiere con la adhesión celular en los neutrofilos, un tipo de glóbulos blancos que participan activamente en los procesos de inflamación. Este efecto se debe a que la aspirina inhibe las proteínas G, las que son un mediador importante en la transducción de señales. Por otro lado, el descubrimiento de que altas dosis de prostaglandinas inhiben los procesos inflamatorios en animales, contradice fuertemente esta hipótesis.

Aun cuando las rutas de acción de la aspirina han sido parcialmente esclarecidas, casi un siglo de uso continuo ha demostrado empíricamente el empleo benéfico de ésta. Este hecho se refleja en las cifras de consumo de analgésicos, ya que tan solo en Estados Unidos, anualmente se consumen 16,000 toneladas de aspirina, el equivalente a 80 millones de tabletas, aproximadamente 220 mil tabletas diarias.

Isaac Skromne
Estudiante del Instituto de
Investigaciones Biomédicas, UNAM.