

Aspirina: desde el siglo XIX al siglo XXI

R. POVEDA, S. SÁNCHEZ Y M. E. PLANAS

RESUMEN

Aspirina, sin duda el nombre más famoso de la farmacopea mundial, es la denominación comercial del ácido acetil salicílico. Aunque fue introducida en el mercado hace más de 100 años, su eficacia como analgésico, antitérmico y antiinflamatorio permanece vigente y, al contrario de lo que suele suceder con los medicamentos descubiertos tiempo atrás, con el paso de los años se le han ido sumando nuevas aplicaciones. Entre ellas se encuentra la capacidad antiagregante plaquetar que ha resultado de gran utilidad en el tratamiento de enfermedades de tipo isquémico, a nivel cardiovascular y cerebral, más aun cuando esta propiedad se hace patente a bajas dosis de aspirina, lo que conlleva una menor incidencia de efectos secundarios.

En 1982 Vane, Samuelson y Bergström recibieron el premio Nóbel de Medicina por las investigaciones que concluyeron con la propuesta de la inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas, como el mecanismo de acción de los AINE. A estos trabajos le han seguido otros muchos en todo el mundo que han demostrado la capacidad de la aspirina de bloquear el enzima ciclooxigenasa tanto en la isoforma constitutiva COX-1 como en la inducible COX-2.

La historia continúa para este fármaco al que se le siguen buscando nuevos posibles usos no sólo en el campo del dolor y cardiovascular, sino también en situaciones *a priori* tan dispares como el tratamiento del cáncer, la diabetes, la enfermedad de Alzheimer y tantas otras.

Palabras clave: Aspirina. Ciclooxigenasa. Dolor.

ABSTRACT

Aspirin, surely the most famous name in world wide pharmacopoeia is the brand name of acetyl salicylic acid. Even though it was introduced in the market 100 years ago, its effectiveness as analgesic, antithermic and anti-inflammatory remains unaltered and, in contrast to what usually happens with drugs developed some time ago, as the years go by, new applications to aspirin has been found. Among these are the ability to inhibiting platelet aggregation, which result in great use in treatment of cardiovascular and cerebral ischemic pathologies. Moreover, when this property is noticed at low doses of aspirin which has the advantage of less side effects. In 1982 Vane, Samuelson and Bergström received Nobel award of Medicine for the investigation that concluded with the proposal that the inhibition of prostaglandins' biosynthesis is the action mechanism of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). Much work around the world has followed and have demonstrate the ability of aspirin to inhibit the cyclooxygenase enzyme as much in the constitutive isoform COX-1 as in the inducible COX-2.

This drug's history continues as new possible uses are being developed not only in the fields of pain relief and cardiovascular diseases but also in situations, apparently so different from the above mentioned as treatment for cancer, diabetes, Alzheimer, and many others.

Key words: Aspirin. Cyclooxygenase. Pain.

Dirección para correspondencia:

M. Eulalia Planas
Departament de Patologia i Terapèutica Experimental
Campus de Bellvitge
Universitat de Barcelona
08907 Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Departament de Patologia i Terapèutica Experimental
Universitat de Barcelona
Barcelona

INTRODUCCIÓN

Clásicamente, se consideraba al grupo de los analgésicos no opioides como un conjunto heterogéneo de fármacos con un mecanismo de acción similar (la inhibición de los isoenzimas ciclooxigenasa) pero que no compartían totalmente sus acciones terapéuticas; mientras que todos ellos muestran acción analgésica y antitérmica algunos poseen, además, notable acción antiinflamatoria y pueden interferir en los procesos de agregación plaquetar.

Por todo ello consideramos adecuado subdividir este grupo en analgésicos con acción antiinflamatoria, también denominados antiinflamatorios no esteroideos o AINE, y analgésicos antitérmicos, AA, que al contrario que los anteriores, presentan escasa o nula actividad antiinflamatoria (Tabla 1). Esta disparidad de efectos está basada probablemente en los diferentes lugares de acción atribuidos a cada uno de ellos: los AA inhibirían principalmente las ciclooxigenasas a nivel espinal y supraespinal, mientras que los AINE lo harían en tejidos periféricos, especialmente los lesionados.

MECANISMO DE ACCIÓN

Fueron los ginecólogos estadounidenses Kurzrok y Lieb los que en 1930 describieron en sus trabajos que, cuando tiras de útero humano *in vitro* eran puestas en contacto con líquido seminal humano¹, éstas se relajaban o se contraían. La sustancia activa responsable de esta acción fue identificada como un ácido liposoluble al que se denominó «prostaglandina», ya que se creía en aquel momento, erróneamente, que procedía de la próstata. Se inició así una importantísima vía en el conocimiento del mecanismo de acción de los analgésicos no opiáceos.

Durante los años transcurridos desde el lejano 1930, los avances en este campo han sido muchos y de gran importancia. Se constató que la prostaglandina no era una sustancia única, sino que pertenecía a una numerosa familia de derivados de ácidos carboxílicos no saturados de 20 átomos de carbono con un anillo ciclopentano, de ahí el nombre de eicosanoides; se determinaron sus funciones, se descubrieron el tromboxano A₂², la prostaciclina³ y los leucotrienos⁴. Como puede observarse en la figura 1, se

Tabla 1. Clasificación de analgésicos con acción antiinflamatoria, también denominados antiinflamatorios no esteroideos o AINE, y de analgésicos antitérmicos, AA, sin actividad antiinflamatoria

Analgésicos antitérmicos (AA)	
– Paraaminofenoles	– Paracetamol
– Pirazolonas	– Metamizol
Analgésicos con acción antiinflamatoria (AINE)	
Inhibidores COX-1/COX-2	
– Derivados del ácido salicílico	– Ácido acetilsalicílico, acetilsalicilato de lisina, diflunisal, fosfosal, salsalato
– Pirazolidindionas	– Fenilbutazona
– Derivados del ácido acético	• Indometacina
• Indolacético	• Ketorolaco, tolmetina
• Pirrolacético	• Diclofenaco, aceclofenaco, sulindaco
• Fenilacético	– Ibuprofeno, naproxeno, dexketoprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno
– Derivados del ácido propiónico	– Ácido mefenámico, ácido meclofenámico
– Derivados del ácido antranílico	– Clonixinato de lisina, ácido niflúmico
– Derivados del ácido nicotínico	Piroxicam, tenoxicam
– Oxicams	Nabumetona, meloxicam
Inhibidores preferentes COX-2	Celecoxib, rofecoxib
Inhibidores selectivos COX-2	

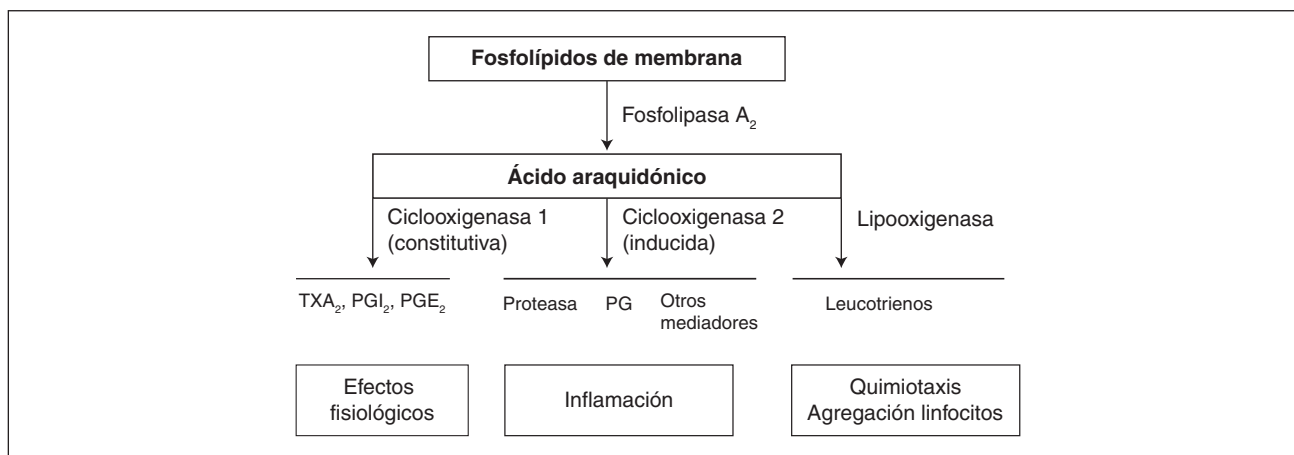


Figura 1. Vías metabólicas del ácido araquidónico.

han podido determinar las distintas vías metabólicas del ácido araquidónico: cuando esta sustancia es metabolizada por el enzima lipooxygenasa, se produce 12-HPETE, 12-HETE, 5-HPTE y leucotrienos; si el ácido araquidónico es metabolizado por la ciclooxigenasa aparecen inicialmente los endoperóxidos cíclicos y, a partir de ellos, por distintas vías metabólicas se obtienen las prostaglandinas, la prostaciclina y los tromboxanos.

Posteriormente, se evidenció la existencia de dos isoformas del enzima ciclooxigenasa, denominadas ciclooxigenasa-1 (COX-1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2). La primera de ellas o ciclooxigenasa constitutiva se expresa en casi todas las células, entre ellas las que se encuentran en vasos sanguíneos, estómago, riñón y plaquetas, y es la responsable de la síntesis de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos que tendrán su papel fisiológico en los diversos órganos mencionados: citoprotección, agregación plaquetar, flujo sanguíneo, equilibrio electrolítico, etc.

Por el contrario, la isoenzima ciclooxigenasa-2 es inducible en la mayor parte de los casos, pero también constitutiva en algunos órganos, como riñón y SNC, aunque no se conocen bien sus funciones en estos casos. En los tejidos inflamados es inducida por algunos factores séricos, citocinas y factores de crecimiento, y cataliza la síntesis de prostaglandinas que intervienen en el proceso inflamatorio, siendo, por tanto, la acción antiinflamatoria característica de los AINE una consecuencia de la inhibición de la ciclooxigenasa-2.

La aspirina se une inicialmente de forma rápida y reversible a las COX para a continuación acetilar de forma irreversible y covalente a la serina colocada en posición 530; en este momento, el sitio de unión para el ácido araquidónico queda bloqueado. Sin embargo, cuando la aspirina acetila a la

COX-2, al ser mas amplio el sitio activo, puede aceptar más ácido araquidónico. Ésta podría ser una de las razones por las que el efecto sobre las plaquetas (efecto COX-1) de la aspirina requiere dosis inferiores a 50 mg/día, mientras que el efecto antiinflamatorio (efecto COX-2) necesita de unos 3-4 g/día.

Al efecto antiinflamatorio de la aspirina debe añadirse el hecho de que la COX-2 acetilada es capaz de sintetizar ácido 15 R-hidroieicosatetraenoico (15-HETE), el cual, a su vez, forma una potente sustancia antiinflamatoria derivada de la 5-LOX, la 15-epilipoxina A-4.

Este mecanismo irreversible explica asimismo que la duración de los efectos dependa de la velocidad de nueva síntesis de las COX en las diferentes células. Por ejemplo, una dosis única de 40 mg inhibirá la COX de las plaquetas durante toda la vida de estas células (8-11 días), ya que al ser enucleadas no pueden sintetizar proteínas, incluidas las COX.

Recientemente, se ha clonado una tercera variante de la COX, la COX-3⁵, que quizás explique el mecanismo de acción de los analgésicos-antitérmicos como, por ejemplo, el paracetamol, ya que son sustancias que tienen escasa actividad sobre la COX-1 y la COX-2, pero son capaces de disminuir la síntesis de prostaglandinas en un medio con baja concentración en peróxidos, como ocurre en el cerebro, aliviando el dolor y la fiebre.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

El ácido acetil salicílico es un ácido moderadamente débil con una liposolubilidad relativamente elevada. El pH gástrico se encuentra mayoritariamente en

la forma no ionizada y, por tanto, liposoluble, lo que permite su paso a través de las membranas celulares y que su absorción se inicie en el estómago. El resto de la dosis no absorbida pasará al intestino, donde se completará el proceso de paso al torrente sanguíneo.

Tras la administración de una dosis por vía oral, el fármaco estará sometido a diversos procesos de eliminación presistémica por los cuales un porcentaje de la dosis administrada se perderá antes de llegar a la circulación general. De entre estas pérdidas, la más importante es la debida al efecto del metabolismo hepático tras su primer paso por el hígado. Una vez ingerido el AAS se absorbe como tal, pero una parte importante de él será sometido a procesos de hidrólisis enzimática, por la acción de las esterasas de la mucosa intestinal y principalmente del hígado, y penetrará en la circulación sistémica como ácido salicílico. El AAS se detecta en plasma tras un leve lapso de tiempo; por ejemplo, 30 minutos después de haber administrado una dosis de 650 mg solamente se encuentra un 27% en forma de AAS. Este es el motivo por el cual el cálculo de la biodisponibilidad de los preparados de ácido acetil salicílico se suele realizar en base a los niveles plasmáticos de salicilato. La absorción de las formas farmacéuticas líquidas es prácticamente completa, aproximadamente del 100%, mientras que para las formas sólidas tanto de liberación normal (sin cubierta entérica) como retardada (cubierta entérica) y sostenida, la biodisponibilidad se reduce ligeramente quedando entre un 80-100%.

La presencia de alimentos retrasa la velocidad de absorción del fármaco, pero no altera la cantidad total absorbida, aunque, en algunos preparados con cubierta entérica, la biodisponibilidad de salicilato puede estar disminuida.

En general, tras la administración oral de una dosis de AAS, el efecto analgésico y antitérmico comienza a los 30 minutos, presenta un máximo a las 2-3 horas y puede prolongarse hasta 6 horas. El efecto antiinflamatorio necesita más tiempo y unos niveles plasmáticos constantes para comenzar a hacerse patente.

AAS se absorbe bien por vía rectal, pero la gran variabilidad en la absorción por esta vía, así como el hecho de no presentar ventajas en la intolerancia con respecto a la vía oral, hacen que no resulte de primera elección.

En la administración parenteral (endovenosa) de las formas solubles de AAS, la eliminación presistémica es mínima, lo que conduce a niveles plasmáticos más elevados y, por lo tanto, a una acción analgésica más intensa.

Una vez absorbidos los salicilatos, se unen a proteínas plasmáticas, en particular la albúmina, en un porcentaje elevado, alrededor del 90%. El AAS lo hace en menor proporción. En estados de hipoalbuminemia, como suele suceder en la artritis reumatoide, los niveles de salicilatos libres en plasma se ven incrementados.

Se distribuyen ampliamente por todos los tejidos y fluidos corporales, incluidos el líquido sinovial y la leche materna, también atraviesan la barrera hematoencefálica y la placentaria. La concentración de salicilatos en suero y tejidos fetales puede incluso superar a la de la madre. El proceso de distribución se realiza de un modo pasivo dependiente del pH. El volumen de distribución en individuos sanos, tras una dosis terapéutica tanto para AAS como para los salicilatos, oscila entre 0,15-0,35 l/kg. Los salicilatos compiten por el lugar de unión en las proteínas plasmáticas con autacoides, con otros fármacos entre los que se incluyen otros analgésicos antiinflamatorios.

Una vez el AAS ha sido transformado en salicilato, éste es metabolizado por diversos mecanismos que tienen lugar mayoritariamente en el hígado.

Los metabolitos principales son los conjugados con el ácido glucurónico, el ácido salicílico (conjugado con glicina) y, en una pequeña proporción y como resultado de una vía oxidativa en el citocromo P₄₅₀, el ácido gentísico, metabolito activo que mantiene gran parte de las actividades farmacológicas del compuesto originario.

En el hombre, los salicilatos son excretados del organismo esencialmente mediante excreción renal. Un 10% lo hace en forma de ácido salicílico libre, un 75% en forma de ácido salicílico y el resto en forma de glucuronoconjugados si exceptuamos un pequeño porcentaje (menor al 1%) que se excreta como ácido gentísico. Por otra parte, hay que tener en cuenta que la excreción de los salicilatos puede estar sometida a grandes variaciones en función de la dosis administrada y del pH urinario. Si la orina se alcaliniza, puede llegar a excretarse como salicilato libre más del 30% de la dosis administrada; en cambio, en la orina ácida este porcentaje puede disminuir hasta niveles inferiores al 2%⁶.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Acción antitérmica

La aspirina disminuye de forma rápida la hipertermia, aunque las dosis moderadas que tienen este

efecto también incrementan el consumo de oxígeno y el metabolismo. A dosis tóxicas, los salicilatos inducen aparición de fiebre y sudoración, incrementando el riesgo de deshidratación.

La regulación de la temperatura es la consecuencia de un equilibrio muy preciso entre la producción y la pérdida de calor, siendo el hipotálamo el encargado de dicha regulación. La fiebre aparece cuando hay un desequilibrio del termostato hipotalámico. En estado febril, el valor basal de temperatura en el hipotálamo se ve incrementado, y los antiinflamatorios intervienen en su normalización. Una vez recuperado el punto de ajuste, los mecanismos termorreguladores (sudoración, vasodilatación periférica) actúan para reducir la temperatura. La fiebre puede tener diversos orígenes, pero, sea cual sea este origen, siempre hay un incremento de citocinas, interleucinas, interferones alfa y beta, y TNF alfa. Las citocinas incrementan la síntesis de PGE2 en determinadas zonas cerebrales, estimulando al hipotálamo para elevar la temperatura corporal, lo que genera incremento en la formación de calor y disminución de la pérdida del mismo. Los AINE, en general, y el ácido acetilsalicílico, en particular, suprimen esta respuesta al inhibir la síntesis de PGE2. Este efecto quedó claramente demostrado cuando se observó que la instilación de PGE2 en los ventrículos cerebrales o su inyección en el hipotálamo inducía la aparición de fiebre. Además, cuando se utilizan prostaglandinas para provocar el aborto suele aparecer fiebre como uno de sus efectos indeseables. Los AINE no inhiben la fiebre inducida por prostaglandinas si se aplican cuando éstas ya están sintetizadas, pero sí la inhiben cuando se genera por sustancias que estimulan la síntesis de IL-1 u otras citocinas que originan el incremento de temperatura. Los AINE tampoco provocan ninguna variación de la temperatura corporal cuando ésta se encuentra en sus valores normales.

Acción analgésica

El tipo de dolor que alivia generalmente aspirina es el de intensidad moderada, originado en estructuras intertegumentarias, especialmente cefaleas de diversa etiología, mialgias y artralgias; y no en vísceras ni en ciertos dolores en los que existe una participación destacada de las prostaglandinas. Los salicilatos son los fármacos más utilizados para aliviar el dolor, su consumo a largo plazo no ocasiona tolerancia ni adicción, y su toxicidad no es comparable con la de otros tipos de analgésicos como es el caso de los opioides, aunque su techo analgésico es claramente inferior al de los últimos.

En la evaluación de la eficacia analgésica de un fármaco es fundamental definir el tipo de dolor y su intensidad. En casos de dolor con componente inflamatorio, como, por ejemplo, el dolor postoperatorio, los analgésicos con acción antiinflamatorio pueden ser especialmente eficaces.

La acción analgésica de aspirina a nivel periférico se debe a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas producidas por ambas isoformas de COX en respuesta a una lesión tisular; de este modo, impiden que éstas, junto con otros mediadores liberados (bradicinina, histamina, etc.), sensibilicen las terminaciones nerviosas encargadas de transmitir la sensación dolorosa.

Cuando las prostaglandinas se administran en goteo endovenoso ocasionan cefalea y dolor vascular. También, se observó en el pasado que cuando se utilizaban por vía intramuscular o subcutánea para inducir al aborto causaban dolor local intenso. Las prostaglandinas producen una disminución en el umbral de los nociceptores polimodales de las fibras nerviosas C, al sensibilizar los receptores del dolor a que respondan a estímulos mecánicos y químicos.

Los antiinflamatorios no esteroideos no modifican la hiperalgesia ni el dolor causado por acción directa de las prostaglandinas, lo cual ratifica la idea de que los efectos analgésicos de estos fármacos se deben a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas⁷.

Está demostrado, tanto a nivel preclínico⁸ como clínico⁹, que cuando aspirina y otros AINE se combinan con opiáceos actúan de modo sinérgico, sobre todo en dolor postoperatorio y, en algunos casos, pueden disminuir la dosis necesaria de opiáceos hasta una tercera parte.

Acción antiinflamatoria

Como ya se ha comentado anteriormente, la acción bloqueante de aspirina frente a COX-1 es más específica que frente a COX-2, pero, cuando se administra a las dosis habitualmente utilizadas para conseguir efecto antiinflamatorio, ambas isoformas quedan completamente bloqueadas. Además de esto, hay que tener en cuenta que su metabolito activo, el salicilato, también puede inactivar ambas isoformas. El efecto antiinflamatorio se ha relacionado con la capacidad de ambos de suprimir la transcripción de COX-2, pero, además, actualmente se piensa que el efecto antiinflamatorio de aspirina también se debe a una acción indirecta de la misma, mediada por la formación de productos antiinflamatorios conocidos

como 15-epímeros de lipoxinas¹⁰. Estas lipoxinas son también eicosanoides derivados del ácido araquidónico. Una vez que aspirina acetila el enzima COX-2, se bloquea la formación de prostanoïdes¹¹, pero al mismo tiempo se activa una vía alternativa que sintetiza ácido 15 R-Hidroxi-eicosatetraenoico (15-HETE), el cual, a su vez, puede ser objeto del metabolismo transcelular por acción del enzima 5-lipooxigenasa hasta originar los 15-epímeros de lipoxinas.

Las dosis antiinflamatorias de aspirina son más elevadas que las analgésicas y se encuentran entre 3-5 g diarios, dependiendo de la enfermedad inflamatoria a tratar y de las características del paciente. Cuando se superan estas dosis pueden aparecer los primeros síntomas de intoxicación.

ASOCIACIÓN DE ASPIRINA CON CAFÉINA

La cafeína ha sido ampliamente utilizada como adyuvante de analgésicos. De hecho, desde hace mucho tiempo existen en el mercado formulaciones que contienen cafeína asociada a una gran variedad de AINE, como es el caso de la aspirina, pero la capacidad de la cafeína de aumentar la respuesta analgésica de los AINE es algo que, en un principio, no fue universalmente aceptado. Esta disparidad de criterio que existía en los años setenta fue debida principalmente a la variabilidad en los resultados que se obtuvieron cuando se combinaban ambos fármacos. Por una parte, se demostraba que el efecto analgésico obtenido con la combinación sólo alcanzaba el nivel obtenido por el AA solo¹², mientras que otros autores presentaban como la cafeína potenciaba el efecto de varios AINE^{13,14}. Actualmente y en base a lo evidenciado en un creciente número de estudios tanto preclínicos como clínicos, se acepta que la cafeína actúa no sólo como un adyuvante analgésico efectivo¹⁵, sino que incluso disminuye la aparición de efectos indeseables asociados al uso de aspirina¹⁶.

De estos estudios, también, se desprende que esta potenciación del efecto analgésico se produce bajo ciertas condiciones y no de forma indiscriminada, dicho de otro modo, que la interacción tiene lugar en ciertos estados de dolor, en ciertas proporciones de dosis y en investigación básica, incluso de la especie animal considerada, así como del tipo e intensidad del estímulo nociceptivo.

Recientemente y con la intención de hacer alguna aportación al tema, nuestro grupo ha llevado a cabo un trabajo en el que se ha estudiado la interacción

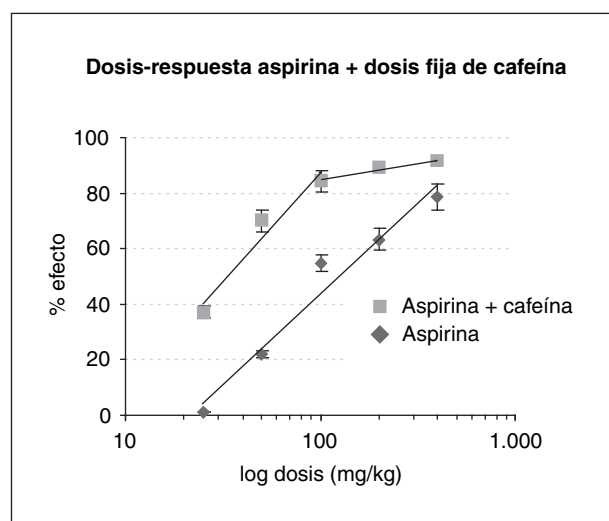


Figura 2. Estudio de la interacción aspirina-cafeína a dosis fija de cafeína (5 mg/kg) en dolor inflamatorio en rata. Diferencias significativas entre la dosis-respuesta de aspirina sola y la dosis-respuesta de la combinación aspirina-cafeína. Test t de Student (*) $p < 0,05$.

entre AA y cafeína, en un modelo de dolor inflamatorio agudo en rata. Los parámetros valorados fueron el efecto antinociceptivo en respuesta a un estímulo de tipo mecánico y el efecto antiinflamatorio¹⁷. Los resultados obtenidos demuestran que la adición de una pequeña dosis de cafeína (5 mg/kg) desprovista de efecto antinociceptivo *per se*, a diferentes dosis de aspirina (25, 50, 100, 200 y 400 mg/kg), provoca un aumento del efecto antinociceptivo en todos los casos, siendo especialmente patente en las dosis más bajas de aspirina. Como puede apreciarse en la figura 2, cuando se compara la curva dosis-respuesta de aspirina sola con la de aspirina más cafeína, se observa que esta última queda desplazada a la izquierda con respecto a la de aspirina, es decir, que podemos conseguir el mismo efecto analgésico con una dosis alta de aspirina sola que con otra menor a la que se le agrega una pequeña dosis de cafeína.

Por otra parte, el resultado del estudio de interacción entre ambos fármacos, en cuanto al efecto antiinflamatorio, demostró que la cafeína no altera en ningún sentido el efecto antiinflamatorio de aspirina.

En cuanto al mecanismo de acción que subyace en la interacción cafeína-NSAIDS, se ha especulado con diversas posibilidades. A pesar de que existen trabajos que describen tanto el aumento o la disminución de la biodisponibilidad de aspirina cuando se coadministra con cafeína, hay muchos más autores que reportan que estas alteraciones son insignificantes y que, por lo tanto, la naturaleza de esta potenciación

no es farmacocinética, sino más bien de tipo farmacodinámico. La hipótesis de un mecanismo farmacodinámico parece plausible debido al amplio abanico de acciones farmacológicas que la cafeína es capaz de desplegar (bloqueo no selectivo de receptores de adenosina, inhibición de la fosfodiesterasa, potenciación de la actividad colinérgica endógena, activación de las vías serotoninérgicas y noradrenérgicas, etc.), así como la ubicuidad de las mismas en multitud de sistemas fisiológicos¹⁸.

EFFECTOS INDESEABLES

El uso de AINE y en concreto de aspirina está asociado a la aparición de efectos adversos bastante conocidos, en la mayoría de los casos leves, en otras ocasiones graves, cuya incidencia y grado de riesgo dependerá de factores como la dosis administrada, duración del tratamiento e idiosincrasia del paciente, así como de la forma galénica en la que es administrada.

De entre ellos, los más frecuentes son los de localización gastrointestinal y derivan fundamentalmente de la inhibición de la COX-1. La acción de la COX-1 es responsable de la síntesis de las prostaglandinas que normalmente inhiben la secreción ácida, así como de presentar una acción protectora de la mucosa gástrica. Entre un 1-9% de los pacientes presentan molestias menores como pirosis, dispepsia, dolor gástrico, náuseas y estreñimiento (a veces diarrea). En un menor porcentaje de ellos y casi siempre asociado al uso crónico, pueden darse casos de hemorragia y úlcera gástrica o duodenal. En la mayoría de los pacientes, las úlceras gastroduodenales son sintomáticas, y las complicaciones graves pueden presentarse de forma abrupta, por lo que es importante la identificación de subgrupos con factores de riesgo asociados que aumentan la predisposición a sufrir complicaciones.

A dosis terapéuticas y en sujetos sanos, la función renal no se verá alterada por el uso de aspirina, pero, en pacientes con función renal comprometida o cuando se superan concentraciones séricas de 25 mg/100 ml, puede provocar insuficiencia renal aguda, que es reversible si se interrumpe el tratamiento.

En pacientes asmáticos y alérgicos está descrita la posibilidad de que se desencadene una reacción broncoespástica. Por el contrario, las reacciones de hipersensibilidad cutánea son poco frecuentes.

Para concluir, el uso crónico a dosis altas o muy altas de aspirina puede provocar una intoxicación conocida como salicismo, que cursa con acúfenos (zumbidos de alta frecuencia en los oídos), hipoacusia y vértigos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Von Euler US. Some aspects of the action of prostaglandins. The first Heymans Memorial Lecture. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1973;202 suppl: 295-307.
2. Hamberg M, Svensson J, Wakabayashi T, Samuelsson B. Isolation and structure of two prostaglandin endoperoxides that cause platelet aggregation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974;71(2):345-9.
3. Moncada S, Gryglewski RJ, Bunting S, Vane JR. A lipid peroxide inhibits the enzyme in blood vessel microsomes that generates from prostaglandin endoperoxides the substance (prostaglandin X) which prevents platelet aggregation. *Prostaglandins* 1976;12(5):715-37.
4. Samuelsson B. Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. *Science* 1983 6;220(4597):568-75.
5. Snipes JA, Kis B, Shelness GS, Hewett JA, Busija DW. Cloning and characterization of cyclooxygenase-1b (putative cyclooxygenase-3) in rat. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;313(2):668-76.
6. Goodman Gilman A. Las bases farmacológicas de la Terapéutica. Décima edición: Mc Graw Hill; 2001.
7. Jané F. Farmacocinética del ácido acetil salicílico. En: *El ácido acetil salicílico: Farmacología Clínica y Terapéutica*. Coordinador J. Honorato; 1986.
8. Poveda R, Planas E, Pol O, Romero A, Sánchez S, Puig MM. Interaction between metamizol and tramadol in a model of acute visceral pain in rats. *Eur J Pain* 2003;7(5):439-48.
9. Zelcer S, Kolesnikov Y, Kovalyshyn I, Pasternak DA, Pasternak GW. Selective potentiation of opioid analgesia by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Brain Res* 2005;1040(1-2):151-6.
10. Serhan CN, Takano T, Maddox JF. Aspirin-triggered 15-epi-lipoxin A4 and stable analogs on lipoxin A4 are potent inhibitors of acute inflammation. Receptors and pathways. *Adv Exp Med Biol* 1999;447:133-49.
11. Lecomte M, Laneuville O, Ji C, DeWitt DL, Smith WL. Acetylation of human prostaglandin endoperoxide synthase-2 (cyclooxygenase-2) by aspirin. *J Biol Chem* 1994;269(18):13207-15.
12. Cass JJ, Frederik WS. The augmentation of analgesic effect of aspirin with phenacetin and caffeine. *Curr Ther res* 1962;4:583-8.
13. Forbes JA, Jones KF, Kehm CJ, et al. Evaluation of aspirin, caffeine and their combinations in postoperative oral surgery pain. *Pharmacotherapy* 1990;10:387-93.
14. Schachtel BP, Filligan JM, Lane AC, Thoden WR, Baybutt RI. A double-blind study comparing aspirin with caffeine to aspirin and placebo in patients with sore throat pain. *Arch Int Med* 1991;151:733-9.
15. Sawynok J, Yaksh TL. Caffeine as an analgesic adjuvant: a review of pharmacology and mechanisms of action. *Pharmacological Reviews* 1993;45:43-85.
16. Koyama R, Kataoka H, Tanaka Y, Nakatsugi S, Furukawa M. Effect of caffeine on ibuprofen-induced gastric mucosal damage in rats. *J Pharm Pharmacol* 1999;51:817-24.
17. Poveda R, Romero A, Sánchez S, Planas ME. Potenciación del efecto antinociceptivo de ácido acetil salicílico por cafeína, en un modelo de dolor inflamatorio en rata. *Dolor* 2004;19:30-6.
18. Granados-Soto V, Castañeda-Hernández G. A review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic factors in the potentiation of the antinociceptive effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs by caffeine. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1999;42(2):67-72.