



Aspirina. Pros y contras

Bernardo Kracer Scout,* Nidia Alduncin Laguna**

RESUMEN

El ácido acetilsalicílico es el antiinflamatorio y analgésico-antipirético más prescrito y constituye el compuesto estándar en la comparación y evaluación de otros productos. Tiene efecto antiplaquetario y está en estudio de comprobación su efecto antioxidante. Su actividad antiinflamatoria se ha relacionado con reducción del riesgo de padecer ciertos cánceres y enfermedades neurodegenerativas. Está demostrada su utilidad en la prevención de enfermedades cardiovasculares, previa valoración del riesgo-beneficio en forma individual. Sus efectos adversos son relevantes y limitan su uso. En la actualidad se dispone de nuevos compuestos menos tóxicos y con actividad más selectiva. Este artículo revisa las aplicaciones terapéuticas y los efectos adversos del ácido acetilsalicílico.

Palabras clave: ácido acetilsalicílico, aplicaciones terapéuticas, efectos adversos.

ABSTRACT

Aspirin is the most prescribed anti-inflammatory and analgesic-antipyretic agent, and constitutes the standard compound in the comparison and assessment of other products. Its analgesic, anti-inflammatory, antipyretic and antiplatelet activity has been described and nowadays an antioxidant effect is proposed. Its anti-inflammatory activity has been related to a possible reduced risk to develop certain cancers and neuro-degenerative diseases. A clear benefit has also been demonstrated in the prevention of cardiovascular diseases, in such cases, it is important to assess individually the risk-benefit ratio. However, aspirin has also important adverse effects, which may limit its prescription; thus new compounds have been developed, which are less toxic and have more selective activity. This article reviews the therapeutic applications and the adverse effects of aspirin.

Key words: aspirin, therapeutic applications, adverse effects.

Los salicilatos contenidos en la corteza del sauce se utilizaron como analgésicos durante la época de Hipócrates y su efecto antipirético se reconoce desde hace más de 200 años.² El sauce crece en pantanos y zonas húmedas, donde abundan las fiebres. El ingrediente activo de la corteza del sauce es un glucósido amargo llamado salicina, el cual lo aisló en 1829 Leroux, quien demostró su efecto antipirético.^{1,22} En la hidrólisis, la salicina genera glucosa y alcohol salicílico, el cual puede transformarse en ácido salicílico *in vivo* o por manipulación química.¹ En 1874, en Alemania, Kolbe lo sintetizó por

primera vez. MacLagan y Stricker demostraron su efectividad en la fiebre reumática. Años más tarde se identificaron los efectos uricosúricos, antisépticos y la utilidad del salicilato de sodio en el tratamiento de la artritis reumatoide y la gota. En 1899 el químico Felix Hoffman, al servicio de Bayer, le agregó el grupo acetyl al ácido salicílico, creando así el ácido acetilsalicílico, el cual demostró ser analgésico, antipirético y antiinflamatorio. Se introdujo como un nuevo medicamento, llamado aspirina.^{1,3,22} Su nombre proviene del término *Spiraea*, especie vegetal, de la cual alguna vez se preparó el ácido salicílico.^{1,3} Setenta años después se reconoció la actividad antiplaquetaria del ácido acetilsalicílico.²

La aspirina no es sólo uno de los medicamentos mejor documentados en el mundo, sino también uno de los más utilizados en todos los tiempos.^{5,7} Se administra a dosis altas para aliviar el dolor y la inflamación en la artritis, a dosis moderadas, por corto tiempo, para manejar el dolor agudo y a dosis bajas para prevenir

** Servicio de medicina interna, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional, IMSS.

Correspondencia: Dr. Bernardo Kracer Scout. Sierra Tejuipilco núm. 39, colonia Lomas de Chapultepec, CP 11000, México DF.
Recibido: enero, 2005. Aceptado: abril, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

las enfermedades cardiovascular y cerebrovascular.⁷ El ácido acetilsalicílico es el antiinflamatorio y analgésico-antipirético más recetado y constituye el compuesto estándar en la comparación y evaluación de otros productos. En Estados Unidos se consumen, en promedio, de 10,000 a 20,000 toneladas cada año,¹ con más de 70 millones de recetas y más de 30,000 millones de tabletas vendidas anualmente.^{4,7}

MECANISMO DE ACCIÓN

Los principales efectos terapéuticos y tóxicos de la aspirina son consecuencia de su propiedad de inhibir la producción de prostaglandinas (PG) y tromboxano A₂ (TXA₂).^{1,2,4,6,8,17,22} La fosfolipasa A₂ convierte a los fosfolípidos de membrana en ácido araquidónico, el cual posteriormente es transformado, por la prostaglandina, de endoperóxido sintetasa o ciclooxigenasa de ácidos grasos, en productos intermediarios inestables llamados prostanoides (PGG₂ y PGH₂). Existen dos isoformas de ciclooxigenasa, llamadas ciclooxigenasa-1 (COX-1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2). La primera es una isoforma que se expresa de manera constitutiva en el retículo endoplásmico de la mayor parte de las células, incluidas las plaquetas, los vasos sanguíneos, el estómago y los riñones. La COX-1 sintetiza prostaglandinas homeostáticas, responsables del buen funcionamiento celular en diversos órganos, como el cerebro, protege la mucosa gástrica, mantiene el flujo sanguíneo renal y regula la activación y agregación plaquetaria. La COX-2 es rápidamente inducida por citocinas, otros mediadores inflamatorios y factores de crecimiento, lo cual resulta en la producción de prostaglandinas que contribuyen a la respuesta inflamatoria y al dolor.^{1,2,4,5,6,22}

La aspirina inhibe a la ciclooxigenasa y la consecuente formación de prostaglandinas y tromboxanos,^{1,22} pero no suprime la vía de la lipooxigenasa, ni la formación de leucotrienos.¹

La aspirina en forma covalente modifica las dos variedades de ciclooxigenasas (1 y 2), y así logra la inhibición irreversible de la actividad de estas enzimas. La duración de los efectos depende de la velocidad de recambio de la ciclooxigenasa en los diferentes tejidos blanco. En la estructura de la COX-1, la aspirina acetila la serina 530, de modo que impide que el ácido

araquidónico se ligue al sitio activo de la enzima, impidiendo la formación de prostaglandinas y tromboxanos. En el caso de la COX-2, la aspirina acetila una serina homóloga en posición 516.^{1,2,22}

La inhibición de la COX-1 es 170 veces más potente que la de la COX-2.² El efecto antiinflamatorio de la aspirina resulta de la inhibición de la COX-2, mientras que los efectos adversos, como el daño al epitelio de la mucosa gástrica, son causados por la inhibición de la enzima constitutiva COX-1.³

La mayor parte de los antiinflamatorios no esteroides (AINEs) son ácidos orgánicos, inhibidores competitivos reversibles de la actividad de la ciclooxigenasa.^{1,22}

Las plaquetas son especialmente sensibles a la inactivación de la ciclooxigenasa mediada por la aspirina, puesto que poseen escasa o nula habilidad para la biosíntesis de proteínas, no regeneran la ciclooxigenasa.¹ Una sola dosis de 40 mg inhibirá a la ciclooxigenasa plaquetaria durante toda la vida de la plaqueta (8 a 11 días).^{1,4} La inhibición de las plaquetas, con una dosis tan pequeña, depende del bloqueo presistémico de la ciclooxigenasa en la circulación porta, antes de que la aspirina sea desacetilada en el hígado hasta dar salicilato. A diferencia de la aspirina, el ácido salicílico no posee habilidad acetiladora. Sin embargo, a semejanza de la aspirina, disminuye *in vivo* la síntesis de prostaglandinas.¹

La producción plaquetaria de tromboxanos en respuesta a una variedad de estímulos (colágena, trombina y ADP) resulta en la amplificación de la respuesta de agregación plaquetaria y en vasoconstricción. En contraste, la producción de prostaciclina (PGI₂) por el endotelio vascular resulta en la inhibición de la agregación plaquetaria y en vasodilatación. La inhibición inducida por la aspirina en el tromboxano y en la prostaciclina tiene efectos opuestos en la homeostasia; sin embargo, los datos disponibles sugieren que los efectos protrombóticos de la inhibición de la prostaciclina no son clínicamente relevantes y que, además, el efecto antitrombótico de la inhibición del tromboxano es el predominante.² Lo anterior puede relacionarse con la habilidad del endotelio vascular de regenerar nueva ciclooxigenasa y recuperar su función normal, mientras que la inhibición de la ciclooxigenasa en las plaquetas es irreversible.^{2,22} La inhibición de la secreción plaquetaria de

tromboxano A₂ se consigue con dosis de 40 a 325 mg/día;^{2,17} dosis mayores a ésta inhiben la producción de PGI₂.² La aspirina no bloquea la activación plaquetaria mediada por la trombina, ADP y colágena.²¹

Se han propuesto otros mecanismos relacionados con la inhibición plaquetaria. La aspirina facilita la inhibición de la activación plaquetaria por parte de los neutrófilos, efecto que aparentemente es mediado por el proceso dependiente de GMPc/óxido nítrico. La inhibición de la síntesis de prostaciclina en las células endoteliales promueve la producción de óxido nítrico, que facilita dicho proceso. Además de su efecto antitrombótico existen, al parecer, otros mecanismos que pueden contribuir a los beneficios clínicos de la aspirina en el tratamiento de los trastornos cardiovasculares. Ésta puede ayudar a disminuir la progresión de la aterosclerosis, al proteger las LDL de las modificaciones oxidativas y al mejorar la disfunción endotelial en los vasos ateroscleróticos. Se han propuesto muchos mecanismos que explican estas ventajas, los cuales se centran en el papel potencial de la aspirina como antioxidante. El efecto antioxidante en las proteínas puede limitar la oxidación de las lipoproteínas y del fibrinógeno. La oxidación aumenta la formación de fibrina y la acetilación de lisina aumenta la fibrinólisis. Mediante esta combinación de efectos la aspirina reduce la respuesta inflamatoria en pacientes con enfermedad arterial coronaria.²

FARMACOLOGÍA

La aspirina se absorbe rápidamente en el estómago y en la porción superior del intestino delgado. En el plasma se identifican concentraciones importantes en menos de 30 m, después de una sola dosis, y se alcanza una cifra máxima en dos horas. La absorción de la aspirina se realiza mediante difusión pasiva y depende del pH gástrico ácido.^{1,2,6} Ésta es más rápida con el estómago vacío; sin embargo, es recomendable administrarla junto con la comida para disminuir el contacto directo con la pared gástrica y evitar de esta manera su absorción acelerada y concentraciones plasmáticas elevadas. Las preparaciones con cubierta entérica o de liberación prolongada son de poco uso para aliviar en forma rápida el dolor; se han asociado con diversos efectos adversos graves en el intestino delgado y grue-

so, en particular en personas con diverticulitis o en quienes consumen medicamentos que provocan estreñimiento, como los antidepresivos tricíclicos y las fenotiacinas.⁶ La absorción a través del recto suele ser más lenta, incompleta y no fiable; en ocasiones puede causar irritación local; por tal razón la aplicación rectal no es conveniente si se necesitan grandes concentraciones plasmáticas.^{1,2,6} La aspirina se absorbe con rapidez a través de la piel intacta, en particular cuando se aplica como linimento o pomada grasa.^{1,2}

Una vez absorbida se distribuye en todos los tejidos corporales y líquidos transeculares, mediante procesos pasivos dependientes del pH. Se transporta activamente por un sistema saturable de baja capacidad, entra al líquido cefalorraquídeo a través de los plexos coroideos y cruza con facilidad la barrera placentaria.^{1,2} Del 80 al 90% se une a las proteínas plasmáticas, lo cual conlleva a diversas interacciones medicamentosas.^{1,2,6} Los volúmenes de distribución son de alrededor de 170 mL/kg. A dosis terapéuticas altas, dicho volumen aumenta, en promedio, 500 mL/kg, debido a la saturación de los sitios de unión en las proteínas plasmáticas.^{1,2}

La biotransformación de la aspirina se efectúa, sobre todo, en el retículo endoplásmico y las mitocondrias hepáticas. Se excreta por la orina, la cual al alcalinizarse aumenta su excreción en forma de salicilato libre; es cuatro veces mayor con pH de 8.0.^{1,2} Su vida media es menor de una hora.^{1,2,6} La medición de sus concentraciones plasmáticas sirve para vigilar el tratamiento y la aparición de toxicidad. Éstas aumentan en casos de nefropatía o por efecto del probenecid, el cual reduce su secreción tubular. Por lo general, éstas son bajas y a dosis terapéuticas ordinarias casi nunca exceden los 20 µg/mL.^{1,2} Su eliminación por vía renal es reducida en gente de edad mayor.⁶

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Antipiresis

La aspirina no influye en la temperatura corporal, si ésta se encuentra aumentada se debe a factores, como el ejercicio o al incremento de la temperatura ambiental.^{1,6,22} No reduce la temperatura basal corporal.²² Inhibe la síntesis de PGE₂ en los núcleos periventriculares del área hipotalámica preóptica, lo cual previene el incre-

mento del AMPc, que aumenta la producción de calor y disminuye la pérdida del mismo. Inhibe la fiebre generada por agentes estimulantes de la interleucina-1 y otras citocinas, regresando a su punto de origen al centro termorregulador del hipotálamo. Su uso como antipirético se reserva para los pacientes en quienes la fiebre, por sí sola, puede ser nociva (individuos con enfermedades cardiovasculares o pulmonares, en quienes la fiebre aumenta el metabolismo basal)^{1,6,22} y para los que sienten notable alivio sintomático al disminuir la temperatura corporal elevada. Las dosis antipiréticas en adultos son de 325 a 650 mg, cada cuatro horas. Éstas aumentan el consumo de oxígeno y el metabolismo corporal. A dosis tóxica genera un efecto pirético y causa diaforesis, lo cual favorece la deshidratación del paciente.^{1,6}

Analgesia

La aspirina es un analgésico leve. Es particularmente eficaz cuando la inflamación sensibiliza los receptores del dolor, y los estímulos mecánicos o químicos que por lo regular son indoloros. La aspirina alivia el dolor de poca intensidad, nacido de estructuras integumentarias, no viscerales, como: cefalea, neuralgia, mialgia y artralgia. Cura el espasmo del músculo liso, por lo que es útil en el cólico renal y en la dismenorrea. Las prostaglandinas estimulan la hiperalgesia; sin embargo, se ha propuesto que el efecto analgésico de la aspirina puede no relacionarse con la inhibición en dichos compuestos, sino con su efecto antinociceptivo en las neuronas periféricas o centrales. La dosis analgésica es la misma que la antipirética.^{1,6} Tomando en cuenta su vida media corta, para alcanzar un adecuado efecto analgésico debe administrarse cuatro a seis veces al día; sin embargo, a dosis mayores de cuatro gramos al día, la vida media se incrementa con cada dosis, lo cual causa su acumulación y efectos tóxicos.⁶

Su consumo a largo plazo no ocasiona tolerancia o dependencia y su toxicidad es menor que la de los analgésicos opioides.¹ Su efecto analgésico se inicia a los cinco minutos de haberse administrado, con un pico entre una y dos horas. Previene la producción de los mediadores inflamatorios (prostaglandinas), pero no bloquea la acción de los mediadores del dolor ya existentes, por lo que debe administrarse antes de sentir dolor, en vez de hacerlo cuando el dolor es muy inten-

so. En el manejo del dolor postoperatorio y en pacientes con cáncer su utilización debe ser en forma regular, no por demanda.⁶

Antiinflamatorio

El efecto antiinflamatorio se relaciona con su habilidad para inhibir la COX-2 en los sitios de inflamación; sin embargo, se ha propuesto que interviene en otros procesos celulares e inmunitarios en el mesénquima y en el tejido conectivo.^{1,22} El consumo a largo plazo modifica la actividad de los neutrófilos y linfocitos.⁶ Suprime diversas reacciones antígeno-anticuerpo, al inhibir la producción de anticuerpos y la liberación de histamina inducida por antígeno. Favorece la estabilización inespecífica de la permeabilidad capilar. Interfiere con la formación de moléculas de adherencia celular, como selectinas e integrinas. Afecta la composición, la biosíntesis y el metabolismo de los mucopolisacáridos en el tejido conectivo, lo cual influye en la barrera para la diseminación de infecciones e inflamación.¹

La aspirina reduce el dolor, calor, rubor y aumento de volumen asociados con la artritis y lesiones articulares, así como con los producidos en el hueso y los tejidos blandos.⁶ Suprime los signos clínicos y mejora el cuadro histológico en la fiebre reumática aguda, sin modificar el daño tisular posterior, como las lesiones cardíacas y viscerales. Es un medicamento popular que combate la inflamación y el dolor agudo en la artritis reumatoide, debido a que las dosis utilizadas son muy altas (4 a 6 g/día) y se relacionan con efectos adversos significativos. En la actualidad se está reemplazando por otros medicamentos, como los inhibidores selectivos de la COX-2. A su vez, la aspirina no modifica el curso de la enfermedad y el deterioro óseo en la artritis reumatoide, por lo que hay que considerar el uso de otro tipo de medicamentos para el tratamiento a largo plazo, como el metotrexato y la hidroxicloroquina.¹ La aspirina reduce la angiogénesis, el crecimiento tumoral y la diseminación metastásica.⁶

A pesar de que el origen y la patogenia en las enfermedades de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica e idiopática de Parkinson son diferentes, todas comparten un mismo mecanismo patogénico en el proceso de muerte neuronal y degeneración celular. Se ha propuesto que las células gliales mediadas por inflamación

son responsables del proceso neurodegenerativo. Esta respuesta inflamatoria justifica la intervención terapéutica con medicamentos antiinflamatorios en dichas afecciones. Se han realizado muchos estudios pero los resultados han sido inconsistentes e inconclusos y no han permitido hacer un consenso para el uso de ningún medicamento como intervención terapéutica primaria o efectiva.²⁹

En el caso de la enfermedad idiopática de Parkinson se ha visto una relación con el estrés oxidativo y con la progresión de la degeneración de la sustancia negra, ligada con la inducción de la apoptosis y con la traslocación del factor de transcripción nuclear kappa-B. Las células de la microglia reactivas producen gran variedad de compuestos que incluyen citocinas inflamatorias, como: interferón β y γ , TNF α , radicales libres de oxígeno y nitrógeno y prostaglandinas proinflamatorias. La reactividad de las células gliales en la parte compacta de la sustancia negra, junto con la actividad de la microglía y la neuronofagia, sugiere la existencia de un proceso inflamatorio activo que contribuye a la muerte celular. Es posible que la aspirina, a dosis elevadas, prevenga la disminución de la actividad dopaminérgica en el cuerpo estriado negro, además de bloquear la activación del factor nuclear kappa-B, produciendo un efecto neuroprotector en las células cultivadas. Debido a la baja prevalencia de la enfermedad de Parkinson en la población general, los estudios de medicamentos antiinflamatorios no han sido lo suficientemente poderosos para estimar la verdadera reducción del riesgo relativo para manifestar dicha enfermedad.²⁹

Se ha propuesto que la aspirina protege contra el desencadenamiento de la enfermedad de Alzheimer, debido a sus propiedades antiinflamatorias. Sin embargo, los resultados son aún inconsistentes. Los AINEs reducen el riesgo de manifestar la enfermedad de Alzheimer en pacientes mayores de 55 años y quizá la ventaja sea directamente proporcional a la duración del tratamiento. Queda por establecerse la dosis, la duración, el riesgo-beneficio y la verdadera eficacia del tratamiento con aspirina u otros AINEs para prevenir esta enfermedad.²⁸

Se cree que la aspirina, así como otros AINEs, puede reducir el riesgo de cáncer colorrectal^{8,12,30-33} hasta en 40%.³⁰ En múltiples estudios epidemiológicos se ha

encontrado que la aspirina reduce el riesgo de adenoma y carcinoma colorrectal. En modelos animales se ha visto que la aspirina inhibe la carcinogénesis colónica inducida por químicos. El ácido salicílico se encuentra en ciertas frutas, vegetales, hiervas y especies. Se ha propuesto que los salicilatos de la dieta pueden tener propiedades benéficas por su efecto antiinflamatorio. Este concepto podría explicar por qué la aspirina y la dieta rica en vegetales y frutas pueden prevenir el cáncer colorrectal y quizás otras enfermedades inflamatorias. Los procesos inflamatorios están implicados en la carcinogénesis y en el crecimiento del cáncer. La mayor parte de los cánceres colorrectales humanos expresan concentraciones elevadas de COX-2. La expresión de esta última en modelos animales se ha asociado con la progresión tumoral. Se piensa que la aspirina y otros AINEs reducen el riesgo de cáncer colorrectal, debido a la inhibición de la actividad de la COX-2. En algunos casos, las concentraciones séricas de ácido salicílico obtenidas por la dieta son suficientemente altas para reducir la transcripción genética de COX-2.³⁰ No se ha podido definir a qué dosis se obtiene la máxima utilidad en la prevención de adenomas colorrectales, para evitar el cáncer colorrectal,³¹ ni se ha establecido el riesgo-beneficio del tratamiento preventivo con aspirina en dicha afección.³²

El cáncer de próstata muestra aumento de la expresión de COX-2, por lo que el uso de aspirina y otros AINEs puede prevenir la manifestación y progresión de este tipo de cáncer. A diferencia de los estudios epidemiológicos, los modelos de cultivos celulares sugieren que los AINEs y los inhibidores de la COX-2 inducen la apoptosis de las células del cáncer de próstata. Las prostaglandinas en la próstata tienen diversos efectos celulares, que incluyen: actividades de la membrana celular, comunicación celular, modulación de la síntesis de DNA y RNA y predisposición para desencadenar neoplasias al promover la invasión, metástasis, proliferación celular, respuesta hormonal, y la angiogénesis. El funcionamiento preciso de las propiedades antineoplásicas de los AINEs puede incluir mecanismos dependientes o independientes de la COX, los cuales aún no se encuentran bien determinados.³³

Algunos estudios observacionales han sugerido que la aspirina puede prevenir el cáncer de esófago,^{8,30} estómago y recto, lo cual no se ha demostrado en los estudios al azar.⁸

Antiplaquetario

Después de 100 años de haber introducido la aspirina, en la actualidad se reconoce que ésta tiene un efecto positivo en el corazón, sobre todo en el manejo del infarto agudo de miocardio. Su uso está aprobado para prevenir eventos tromboembólicos en personas con infarto agudo del miocardio previo, ataques isquémicos transitorios y enfermedad cerebrovascular isquémica.⁷ El uso crónico de la aspirina ha demostrado tener una ventaja en el riesgo posterior de muerte por infarto agudo del miocardio, enfermedad cerebrovascular isquémica y otros eventos vasculares, y en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente,^{7,17} esto debido a la inhibición de la agregación plaquetaria. El Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón recomiendan el consumo diario de aspirina, a dosis de 75 a 325 mg/día, en todos los pacientes con riesgo elevado de eventos posteriores, debidos a algún antecedente de enfermedad vascular. A pesar de que las ventajas de la aspirina están ampliamente aceptadas, existe gran controversia con respecto a qué pacientes reciben el mayor provecho con el menor riesgo. Es posible que dicha controversia haya ocasionado el desuso de la misma, aun cuando es un medicamento muy efectivo y de bajo costo para los grupos de pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular. Su utilidad es mayor en los pacientes con riesgo cardiovascular elevado que en los que tienen riesgo bajo; sin embargo, el riesgo de efectos adversos gastrointestinales se mantiene constante en ambos.⁷ Se ha visto que cerca del 10% de los pacientes con enfermedad coronaria estable, tratados con aspirina, muestran resistencia al medicamento, pues no disminuye la función plaquetaria después de una semana o más de tratamiento.^{8,10}

Cardiovascular

La importancia de las plaquetas y la trombosis en la fisiopatología de los síndromes coronarios agudos se encuentra bien documentada. Las ventajas de la aspirina se establecieron de forma inequívoca en el segundo Estudio Internacional de Supervivencia al Infarto (ISIS-2). Este estudio demuestra la reducción altamente significativa, del 23%, en la mortalidad de origen vascular y la reducción cercana al 50% en el riesgo de reinfarto cardiaco no mortal e infarto cerebral no mor-

tal. En este estudio no hubo aumento de las complicaciones de sangrado relacionadas con la aspirina y la ventaja en la mortalidad se mantuvo después de 10 años de seguimiento.²

La aspirina tiene un efecto aditivo al tratamiento agudo con estreptocinasa en los pacientes con infarto agudo del miocardio, al prevenir la activación plaquetaria. El uso concomitante de aspirina y heparina no produce disminución clara de la mortalidad o del reinfarto y se asocia con incremento de las complicaciones por sangrado. Otros estudios demuestran que la aspirina, como tratamiento coadyuvante en la trombólisis, disminuye de manera significativa las tasas de reoclusión (11 vs 25%) y los eventos isquémicos recurrentes (25 vs 41%).^{2,13}

En la prevención secundaria del infarto agudo del miocardio se ha demostrado que la aspirina disminuye la mortalidad, sobre todo en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente, independientemente de la edad, el género o la existencia de hipertensión o diabetes. Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis de 160 a 325 mg/día y continuarlo a largo plazo con dosis de 75 a 160 mg/día en pacientes con enfermedad coronaria.^{2,13}

La revascularización por angioplastia percutánea con balón o mediante la colocación de *stents* intracoronarios provoca traumatismo intravascular local. La consecuente exposición del subendotelio al espacio vascular es altamente trombogénica y predispone al desencadenamiento de trombos intraluminales, lo cual provoca el cierre agudo o subagudo de los vasos sanguíneos en 3.5 a 8.6% de los procedimientos. Diversos estudios han demostrado disminución significativa de las complicaciones agudas por la angioplastia con el uso de la aspirina. Su uso concomitante (325 mg/día) con ticlopidina (500 mg/día), durante un mes, en pacientes con revascularización por *stents*, reduce de manera significativa la mortalidad a 30 días del procedimiento.^{2,21} Esta ventaja también se ha observado con el uso combinado de aspirina y clopidogrel, el cual tiene menos efectos adversos. El uso de warfarina con aspirina para mantener la permeabilidad de los *stents* es mayor que el de aspirina por sí sola.²¹ La administración de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (eptifibatida y tirofiban) junto con aspirina en el tratamiento de los pacientes

con síndromes coronarios inestables y después de la revascularización percutánea ha demostrado más ventajas significativas que la aspirina como monoterapia.^{2,11,21}

En la angioplastia vascular coronaria, la aspirina disminuye la reoclusión trombótica^{2,10} en 50%, esto si se utiliza inmediatamente en el periodo postoperatorio. Si se continúa el tratamiento por un año hay reducción de la tasa de eventos oclusivos. La administración preoperatoria de aspirina no muestra ventajas adicionales comparadas con las observadas con su uso después de seis horas de la intervención quirúrgica.² El clopidogrel es mejor que la aspirina para mantener la permeabilidad vascular en pacientes con angioplastia coronaria, debido a su efecto antiplaquetario más potente.¹⁰

Varios estudios recientes en pacientes con síndromes coronarios agudos o en sujetos a quienes se les expuso a una intervención coronaria percutánea han demostrado que la aspirina, junto con clopidogrel o ticlopidina (antagonistas de los receptores de ADP plaquetario), disminuye aún más el riesgo de eventos coronarios, en comparación con la aspirina sola.^{2,8,19} El clopidogrel, por sí solo, también es mejor que la aspirina.^{2,21} Cuando se evalúa la eficacia, inocuidad, costo y conveniencia de la aspirina en comparación con clopidogrel se observan mayores ventajas con la primera en la prevención de eventos tromboembólicos recurrentes, en pacientes con infarto agudo del miocardio y con enfermedad cerebrovascular. El clopidogrel es una alternativa al uso de la aspirina y debe considerarse en pacientes con infarto agudo del miocardio y enfermedad cerebrovascular que no hayan sido beneficiados con el uso de aspirina (por intolerancia o falla al tratamiento).²⁰ También puede ser mejor en pacientes con enfermedad arterial periférica, en quienes se ha demostrado mayor ventaja terapéutica.^{20,21}

En la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular isquémica aguda^{2,8,9} el uso de aspirina a dosis bajas⁸ reduce, incluso, 44% el riesgo relativo de infarto agudo del miocardio,^{2,8,9,12} lo cual está limitado a personas mayores de 50 años de edad,^{2,8,17} sin demostrar reducción de la mortalidad cardiovascular. Los estudios demuestran aumento significativo del riesgo de manifestar hemorragia con el uso de aspirina. El principal sitio de sangrado mayor (el que ocasiona la muerte

o requiere transfusión u operación) es el aparato gastrointestinal.^{2,4,8,18} Los tipos más comunes de sangrado menor son la epistaxis y la equimosis. La hemorragia cerebrovascular se manifiesta en 12 casos por cada 30,000 personas tratadas (IC 95%, 5 a 20).^{2,8} Se recomienda la administración de aspirina como prevención primaria en personas con riesgo cardiovascular a 10 años del 20% o mayor en la escala de riesgo Framingham. También podrían beneficiarse los pacientes con riesgo a 10 años de entre 10 y 20%.^{7,8,9} El número de personas que deben tratarse con aspirina para prevenir un caso de infarto agudo del miocardio durante cinco años de tratamiento es de 65 a 667.⁸ Es probable que en este tipo de pacientes la aspirina pueda asociarse con una relación riesgo-beneficio similar a la demostrada en la prevención secundaria.⁷ La ventaja absoluta del tratamiento preventivo con aspirina tiene una relación directamente proporcional al riesgo cardiovascular del paciente. En los pacientes con riesgo cardiovascular reducido, el riesgo de complicaciones hemorrágicas cerebrovasculares puede ser mayor al beneficio del tratamiento cardiovascular preventivo. La combinación de aspirina con warfarina reduce en 34% los eventos isquémicos; sin embargo, se relaciona con aumento de los eventos cerebrovasculares hemorrágicos y mortales. Diversos estudios han demostrado un efecto benéfico en pacientes con angina estable crónica, reduciendo hasta en 87% el riesgo de infarto agudo del miocardio, pero con aumento de los eventos cerebrovasculares hemorrágicos.²

Para prevenir la enfermedad cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular, el tratamiento anticoagulante con dosis ajustadas de warfarina es mejor que el tratamiento antiplaquetario con aspirina. El tratamiento anticoagulante con warfarina tiene mayores riesgos de complicaciones hemorrágicas.^{14,15,16}

Enfermedad cerebrovascular

Se ha demostrado reducción significativa del 17% del riesgo de evento cerebrovascular no mortal y en todos los eventos vasculares en pacientes tratados con aspirina por una media de 33 meses. Este efecto es similar en los pacientes que manifiestan ataques isquémicos transitorios e infartos cerebrales, que muestran reducción de 33 eventos vasculares por cada 1,000 pacientes tratados. La aspirina reduce en 13% los infartos

subsecuentes. El efecto benéfico en la incidencia de infartos recurrentes es independiente de la dosis (50 a 1,500 mg/día), por lo que se recomiendan regímenes terapéuticos a dosis bajas.^{2,8} La información existente acerca de la prevención primaria de eventos cerebrovasculares no es alentadora.²

Preeclampsia e hipertensión gestacional

La preeclampsia es una complicación que se manifiesta en 2 a 8% de los embarazos y que representa del 10 al 15% de las muertes maternas.²⁷ Aún no se define su causa, pero se asocia con la deficiente producción intravascular de prostaciclina y con la producción excesiva de tromboxanos, por lo que los antiplaquetarios pueden prevenir o retrasar su aparición.^{1,27} Puesto que la experiencia se basa en el uso de la aspirina, ésta es el medicamento de elección.²⁷ El tratamiento consiste en la administración menor de 75 mg/día después de la semana 12 de embarazo a las pacientes en riesgo, lo cual se relaciona con reducción del 15% del riesgo de preeclampsia y con una pequeña reducción del riesgo de aborto, muerte neonatal y prematuridad. No se ha visto que reduzca el riesgo de eclampsia.²⁷

EFFECTOS ADVERSOS

Gastrointestinales

Del 10 al 20% de los pacientes tienen dispepsia. La tasa de mortalidad relacionada con la toxicidad gastrointestinal por uso de AINEs es del 0.22% por año, con riesgo relativo anual de 4.21 al compararlo con las personas que no los consumen. Los factores de riesgo para resultar con sangrado gastrointestinal son: edad avanzada (incremento lineal en riesgo con la edad), antecedente de úlcera gastroduodenal, uso concomitante de corticoesteroides o anticoagulantes, sexo femenino,^{4,6,22} dosis elevadas (directamente proporcional a la dosis),^{1,2,4,6,7,22} duración del tratamiento,²² enfermedades sistémicas graves,^{4,6} infección coexistente por *Helicobacter pylori*^{4,6,7} y consumo de cigarrillos y alcohol.^{4,6} Las presentaciones con cubierta entérica no ofrecen mayores ventajas que las presentaciones regulares.⁶ La lesión de la mucosa gastroduodenal aparece cuando los efectos del ácido gástrico se superponen a las propiedades protectoras de la mucosa.⁴ La lesión de esta última se inicia en la superficie, por las propie-

dades ácidas de la aspirina. Debido a su constante de disociación baja se mantiene en su forma liposoluble no ionizada, lo cual permite su migración a través del moco gástrico y las membranas plasmáticas, entrando a las células epiteliales superficiales, donde se disocia a su forma ionizada, que resulta en la captación de hidrogeniones.^{4,6} La inhibición de la ciclooxigenasa inducida por la aspirina produce pérdida de los efectos citoprotectores que normalmente ejerce la PGE₂ en la mucosa gastroduodenal, como: producción de moco epitelial, secreción de bicarbonato, flujo sanguíneo en la mucosa y proliferación de las células epiteliales. Este mecanismo fisiopatológico es la base del daño inducido por los AINEs al administrarlos por otras vías.^{2,4} La lesión gástrica inducida de aspirina se acompaña de adherencia de neutrófilos al endotelio vascular gástrico, con la consecuente liberación de radicales libres de oxígeno y proteasas, lo que intensifica el daño de la mucosa.⁴ Al inicio existen síntomas menores, como: náusea, vómito, pirosis e indigestión.^{1,2,4,6} En la mayoría de los pacientes el daño es superficial y de resolución espontánea,⁴ aunque muchas veces es asintomático (sólo del 1 al 4%).^{1,4,6,7} Si el daño es mayor puede ocasionarse una erosión (lesión confinada a la mucosa) o ulceración (lesión que penetra hasta la submucosa) de la mucosa gástrica, con hemorragia y perforación en cualquier parte del intestino.^{1,4,6,7,12} Otros efectos gastrointestinales son: estomatitis ulcerativa, distensión abdominal, espasmos, proctitis, diarrea o estreñimiento; a pesar de éstos pueden suprimirse los síntomas de la indigestión. El uso prolongado incrementa el riesgo, de 2 a 10 veces, de sufrir episodios gastrointestinales graves,⁶ como melena o hematemesis, que requieren transfusión.² El espectro de la lesión gastroduodenal es: hemorragias subepiteliales, erosiones y ulceraciones, lo cual se conoce como gastropatía por AINEs.⁴

La inflamación crónica y la ulceración de la mucosa pueden resultar en pérdida proteínica, la cual junto con la pérdida de hierro y sangre, y la posible malabsorción de sales biliares, vitamina B₁₂, vitamina C y folatos puede producir anemia e hipoalbuminemia.^{1,6} La aspirina tiene la mayor incidencia de úlceras gastroduodenales en comparación con los otros AINEs no acetilados.^{1,4} El uso de antagonistas H₂ reduce la dispepsia asociada y los inhibidores de la bomba

de protones provocan mayor alivio sintomático. Ambos reducen la incidencia de úlceras gastroduodenales.^{4,6} Se recomienda iniciar el tratamiento para erradicar *Helicobacter pylori* en los pacientes con antecedente de úlcera gastroduodenal. En caso de manifestar complicaciones se recomienda suspender la administración de la aspirina e iniciar el tratamiento con algún otro analgésico menos tóxico. El misoprostol puede prevenir las úlceras gastroduodenales, pero no mejora los síntomas dispépticos. Es el único medicamento aceptado para el tratamiento profiláctico de la úlcera gastroduodenal inducida por AINEs.⁴

Renales

El flujo sanguíneo renal depende de la PGE₂ y PGI₂, sobre todo en los casos de deshidratación. La aspirina, a dosis leves a moderadas, es un inhibidor débil de la síntesis de prostaglandinas renales, por lo que no afecta de manera significativa la función renal o el control de la presión arterial. A dosis altas (1,500 mg) reduce el flujo sanguíneo renal, la velocidad de filtración glomerular y la formación de orina.^{2,6} Esto incrementa el volumen plasmático y puede inducir insuficiencia cardíaca congestivo-venosa, con edema de pulmón; en particular en personas con flujo plasmático renal previamente reducido, como: personas de mayor edad, con enfermedad cardiovascular y renal o cirrosis y en los que utilizan diuréticos de asa.^{1,6} Este efecto produce aumento de la tensión arterial y disminución del hematócrito. La baja excreción renal de sodio puede provocar retención de potasio. La administración conjunta con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), antagonistas de la angiotensina II y diuréticos ahorradores de potasio puede aumentar el riesgo de hiperpotasemia.⁶ La utilización de dosis bajas (menores de 100 mg) de aspirina junto con inhibidores de la ECA tiene poca interacción, mientras que las dosis altas pueden atenuar los efectos benéficos (reducción de mortalidad) de estos agentes en pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia cardíaca congestivo-venosa.^{2,8} Las dosis elevadas o el uso continuo de aspirina pueden producir nefropatía por analgésicos y ocasionar insuficiencia renal (nefritis intersticial y necrosis papilar).^{1,6} Su uso también se ha asociado con la manifestación de cistitis y disuria.⁶

Uricosúricos

A dosis altas (4 a 5 g/día) la aspirina aumenta la excreción renal de ácido úrico, mientras que a dosis bajas (1 a 2 g/día) la reduce. Esto puede acumular dicho compuesto y precipitar un ataque de gota. Actúa como antagonista de los medicamentos utilizados para la gota, como: probenecid y sulfipirazona.^{1,6}

Hematológicos

La inhibición en la producción de tromboxanos favorece la pérdida sanguínea en el daño del aparato gastrointestinal⁶ y aumenta el riesgo de hemorragia cerebral.^{2,17} Éste se incrementa en pacientes tratados con aspirina por infarto agudo del miocardio, enfermedad cerebrovascular isquémica aguda y en su uso para la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares (12:100,000 pacientes tratados con aspirina).² Debido a la inhibición irreversible de la función plaquetaria, al suspender la aspirina las propiedades hemostáticas se recuperan en tres a siete días.⁶ Sólo es necesario tener 20% de las plaquetas funcionales para recuperar la homeostasia normal,² por tal motivo no debe administrarse en los siete días previos a un procedimiento quirúrgico. Su utilización concomitante con anticoagulantes incrementa el riesgo de sangrado.^{1,6} A dosis altas inhibe la producción de prostaciclina, por lo que se usan dosis de hasta 300 mg/día para prevenir eventos cardiovasculares y evitar así posibles efectos adversos.⁶

Osteoarticulares

El efecto antiangiogénico de la aspirina, debido a la inhibición de la COX-2, retrasa la cicatrización de heridas. También se observa disminución de la actividad de los osteoblastos, lo que puede retardar la reparación de las fracturas. Inhibe los procesos metabólicos del cartílago y reduce la síntesis de proteoglicanos. En la artritis, esto acelera la destrucción del cartílago y disminuye el espacio articular (principalmente en la cadera). Estas acciones retrasan la reparación del cartílago y empeoran la artritis, por lo que la administración de aspirina debe ser sólo en pacientes con artritis e inflamación evidente.⁶

Hepáticos

En 1963 se describió el síndrome de Reye,²⁵ que es una afección aguda mitocondrial, que se manifiesta como

encefalopatía aguda con disfunción selectiva del hígado e infiltración grasa hepática.^{22,26} Este síndrome se relaciona, en particular, con un pródromo viral (respiratorio, gastrointestinal o varicela), el virus de la influenza B y de la varicela son los más comunes,^{25,26} seguido varios días después de encefalopatía aguda precedida por episodios de vómito.²⁶ A finales de la década de 1970 y principios de la de 1980 se describió²⁵ su relación con la aspirina (independiente de su dosis).^{25,26} Los criterios diagnósticos para el síndrome de Reye establecidos por el *Center of Disease Control* (CDC) son: encefalopatía aguda no inflamatoria, líquido cefalorraquídeo con cuenta leucocitaria de $9/\text{mm}^3$ o edema cerebral sin inflamación meníngea o perivascular;²⁵ sin embargo, éstos no son específicos.²⁶ La encefalopatía se asocia con cambios grasos en el hígado,^{25,26} con infiltración de apariencia microvesicular y con distribución panlobular.²⁶ Asimismo, se aprecia aumento de las enzimas hepáticas (ALT, AST) o hiperamonemia.^{25,26} Los estudios *in vitro* demuestran que la aspirina promueve la liberación de TNF de los macrófagos en los ratones y que inhibe de manera directa la liberación de factores nucleares proinflamatorios y antiapoptóticos, lo cual favorece la muerte celular. Este proceso puede estar influido por mediadores inmunitarios a nivel celular y subcelular, liberados a causa de la infección viral. Se ha sugerido que la insuficiencia mitocondrial es resultado de la inhibición de la fosforilación oxidativa y de la beta oxidación de cadenas largas de ácidos grasos, lo cual ocasiona disfunción hepática e infiltración grasa. Las células humanas han mostrado que los metabolitos de la aspirina inhiben la beta oxidación del palmitato en la mitocondria.²⁶ Para prevenir este síndrome es importante la vacunación contra influenza y varicela, así como la educación de los médicos y de la población en general.²⁵

Neurológicos

A dosis altas, la aspirina causa efectos tóxicos al estimular el sistema nervioso central, seguido de depresión del mismo.¹ Su uso prolongado, en particular en gente de mayor edad, puede causar confusión, nerviosismo, somnolencia, mareo, cefalea, alteraciones en el sueño y síntomas psiquiátricos (paranoia e ideación suicida). La sobredosis altera el sistema nervioso central: salicilismo, que se distingue por: náusea, diarrea, confusión, *tinnitus*, vértigo, hipoacusia, mareos,

palpitaciones, diaforesis, fiebre, cefalea, sangrado, sed, alteraciones visuales, retención de agua, somnolencia y edema pulmonar.⁶ Por lo general, la náusea y el vómito de origen central surgen a concentraciones plasmáticas de $270 \mu\text{g}/\text{mL}$.¹ El *tinnitus* es resultado de la acción de la aspirina en el oído interno. Si las dosis no se reducen puede haber daño permanente.^{1,6} Este problema aparece a concentraciones plasmáticas de entre 200 y $450 \mu\text{g}/\text{mL}$.¹ La hipoacusia puede ser con pérdidas de entre 30 a 40 decibeles, lo cual usualmente es reversible al suspender la aspirina. La coadministración con otros medicamentos ototóxicos (gentamicina o furosemida) incrementa el riesgo de ototoxicidad.⁶

Un efecto adverso poco común es la meningitis aséptica, la cual se ha reportado en personas con alteraciones del tejido conectivo, como lupus eritematoso sistémico.⁶

Respiratorios y ácido-base

La aspirina estimula la respiración de manera directa e indirecta, e intensifica el consumo de oxígeno y la producción de CO_2 ; dichos efectos son consecuencia del desacoplamiento de la fosforilación oxidativa en la mitocondria. La mayor producción de CO_2 estimula la respiración y el incremento de la ventilación alveolar equilibra el aumento de dicho gas. Asimismo, estimula de manera directa el centro respiratorio de la médula oblongada y causa hiperventilación (a concentraciones plasmáticas de 350 a $500 \mu\text{g}/\text{mL}$). A dosis tóxicas el aumento del volumen respiratorio es tal que llega a ocasionar alcalosis respiratoria. A dosis elevadas o a la exposición duradera puede producir un efecto depresor en la médula oblongada y provocar parálisis respiratoria central y colapso circulatorio. Dado que persiste la producción elevada de CO_2 se manifiesta una acidosis respiratoria, a la cual se le añade una acidosis metabólica verdadera, debida a la acumulación de ácidos y secundaria a los efectos directos de la aspirina, como: disminución del bicarbonato y de la función renal por la depresión vasomotora y por la alteración en el metabolismo de los carbohidratos. Las alteraciones ácido-base producen desequilibrio electrolítico. La disminución del PCO_2 reduce la reabsorción tubular de bicarbonato y se observa mayor excreción de sodio, potasio y agua por los riñones. Además, se pierde agua por la hiperhidrosis y la

hiperventilación, por lo que hay una deshidratación hipernatrémica, ya que se pierde mayor cantidad de agua que de electrolitos. También puede disminuir el potasio por factores renales y extrarrenales.^{1,6}

Hipersensibilidad

Al inhibirse las ciclooxigenasas, el metabolismo del ácido araquidónico se vierte hacia la producción de leucotrienos por la vía de las lipooxigenasas.^{5,6,23} Los leucotrienos A4, C4 y D4 actúan como anafilotoxinas, produciendo broncoconstricción, urticaria e hipotensión arterial, y perdiendo las propiedades broncodilatadoras de la PGE₂.^{5,23} En individuos vulnerables, esto puede producir una respuesta de hipersensibilidad (reacción anafiláctica no mediada por IgE),⁵ que incluye: rinitis, urticaria, edema angioneurótico, asma, edema laríngeo, hipotensión y choque anafiláctico.⁶ Es común que las reacciones graves ocurran en gente con asma, pólipos nasales y urticaria,^{2,6,23} las cuales reaccionan de forma adecuada a la administración de epinefrina.⁶ La hipersensibilidad a la aspirina se manifiesta en aproximadamente 10% de los pacientes asmáticos,^{5,23,24} quienes tienen síntomas 30 minutos a tres horas después de su ingestión.²⁴ Por lo regular, el asmático sensible a la aspirina cursa con rinosinusitis y pólipos nasales.^{5,23} Los pacientes sensibles muestran eosinofilia nasal, lo cual se relaciona con la gravedad y persistencia de los pólipos nasales. Esto puede asociarse con una alteración de la apoptosis.²³ En algunos pacientes asmáticos se ha visto aumento de la expresión del gen para el leucotrieno C4 en el cromosoma 5q.⁵ En los pacientes con asma inducida por aspirina, los síntomas agudos pueden añadirse a los síntomas crónicos;^{5,23,24} por esta razón es común que estos pacientes no reporten ser sensibles a la aspirina, ya que no la reconocen como un factor desencadenante.²⁴ En los individuos asmáticos, en quienes clínicamente esté indicado el uso de aspirina u otro AINEs y no esté bien definido si son sensibles, se aconseja realizar una prueba de provocación, en presencia de especialistas y con el equipo de resucitación necesario.²⁴ En general, las personas con alergia a la aspirina manifiestan reacción cruzada con otros AINEs;^{6,5,24} el paracetamol es el AINE que tiene menor reacción cruzada.^{5,24} En pacientes alérgicos a la aspirina puede llevarse a cabo un proceso de desensibilización.^{2,5,23} El manejo de los pacientes con sensibilidad se realiza mediante la educación acerca de las

posibles reacciones, para evitar su uso.^{5,23} El tratamiento con esteroides tópicos tiene mayor efectividad que el observado con el uso de antihistamínicos o descongestionantes nasales.²³ Los antagonistas de los receptores de leucotrienos pueden ser útiles en ciertos pacientes.^{5,23} En algunos casos es necesario el tratamiento quirúrgico, para aliviar la sinusitis crónica y remover los pólipos nasales.²³

Otros efectos adversos

Los pacientes con insuficiencia renal o con radioterapia son susceptibles a las alteraciones hepáticas y en la médula ósea. Se ha reportado daño pulmonar, oftalmopatías, pancreatitis, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.⁶

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se recomienda utilizar aspirina junto con otros AINEs, ya que se intensifican los efectos adversos. Los efectos adversos gastrointestinales se incrementan con la administración conjunta de alcohol, anticoagulantes orales y corticoesteroides. El riesgo de sangrado aumenta si se coadministra con vasodilatadores o con cualquier anticoagulante, incluida la heparina. Los problemas renales son más frecuentes si se utiliza junto con inhibidores de la ECA o con otros medicamentos nefrotóxicos, como: ciclosporina, vancomicina y tacrolimus. Existen compuestos que contienen cafeína, la cual potencia y acelera la actividad analgésica. La metoclopramida aumenta la absorción de la aspirina, lo cual es útil en pacientes con migraña. La colestiramina altera su absorción. La administración conjunta con morfina puede incrementar la incidencia de mioclonías inducidas por opioides. Los antiácidos producen pérdida del efecto terapéutico. Si se administra con compuestos ácidos, como la vitamina C, éstos disminuyen su eliminación.⁶ Es necesario realizar ajustes de las dosis cuando se utiliza con otros fármacos que se unen altamente a proteínas plasmáticas, como: fenilbutazona, warfarina, sulfonilureas y metotrexato.¹

CONTRAINDICACIONES

Su uso está contraindicado durante el embarazo, salvo en el manejo de la preeclampsia y la lactancia,^{1,6} ya que

incrementa el riesgo de sangrado en el neonato. Su administración durante el mismo se vincula con cierre prematuro del conducto arterioso y con daño pulmonar fetal. Al ser un compuesto altamente unido a proteínas plasmáticas puede desplazar a la bilirrubina de las mismas y ocasionar kernicterus en el neonato. Está contraindicada en niños menores de 12 años, debido a su asociación con el síndrome de Reye, en pacientes con gota, con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (en quienes puede causar hemólisis) y en individuos con insuficiencia renal leve a moderada. Debe evitarse en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal o con riesgo de sangrado, como en quienes padecen insuficiencia hepática, trombocitopenia, deficiencia de vitamina K o C, úlcera péptica o enfermedad cerebrovascular hemorrágica. Debe usarse con precaución en personas con hipersensibilidad, como los asmáticos.⁶

SUGERENCIAS PARA ELABORAR UNA ASPIRINA MÁS INOCUA

Los preparados de liberación prolongada y las formulaciones tópicas han demostrado tener relativa inhibición selectiva de la producción de TXA₂ en las plaquetas, con mínimos efectos en la vasculatura y el estómago.²

La aspirina con cubierta entérica se asocia con significativa toxicidad gastrointestinal y tiene un riesgo similar al de la aspirina regular en cuanto a su capacidad de producir sangrado gastrointestinal. A diferencia de la aspirina regular, la que tiene cubierta entérica llega a liberarse en el medio alcalino del intestino delgado, donde se hidroliza, por lo que su biodisponibilidad es menor que la de la aspirina regular. No se ha establecido con claridad la eficacia de la aspirina con cubierta entérica a dosis bajas (menores de 100 mg), dosis a la cual quizá resulte inadecuada la inhibición plaquetaria, por lo que podrían ser necesarias dosis mayores para alcanzar el efecto antiplaquetario deseado.^{2,6}

En pacientes con alto riesgo de sangrado gastrointestinal puede ser útil el uso de misoprostol (análogo de la PGE₁), el cual reduce el riesgo de úlcera gástrica, pero puede ocasionar diarrea y cólico abdominal. Está contraindicado durante el embarazo.^{2,6}

Los inhibidores selectivos de la COX-2 inhiben las prostaglandinas inflamatorias y mantienen intactas a las prostaglandinas homeostáticas, por lo que se asocian con menos efectos adversos en el aparato gastrointestinal.^{2,4}

El óxido nítrico desempeña un papel importante en el mantenimiento de la integridad de la mucosa gastroduodenal y produce los mismos efectos que las prostaglandinas endógenas. Está demostrado que estimula las ciclooxigenasas.⁴ Debido a este mecanismo, la administración de derivados de la aspirina que liberan óxido nítrico (flurbiprofeno) parece proteger la mucosa gástrica; sin embargo, la inocuidad y eficacia de estos agentes no está aún bien definida.^{2,4}

CONCLUSIÓN

La aspirina es un medicamento cuyo uso no se ha perdido con el tiempo. Se utiliza con bastante frecuencia y ha demostrado ser muy efectiva. Se ha descrito su actividad analgésica, antiinflamatoria, antipirética, antiplaquetaria y en la actualidad se propone un efecto antioxidante. Su actividad antiinflamatoria se ha relacionado con la posible reducción del riesgo de manifestar ciertos cánceres y enfermedades neurodegenerativas. Ha demostrado clara utilidad en la prevención de enfermedades cardiovasculares, en cuyos casos es importante valorar el riesgo-beneficio en forma individual. Sus efectos adversos pueden limitar su uso, por lo que se han elaborado nuevos compuestos, que son menos tóxicos y tienen actividad más selectiva.

REFERENCIAS

1. Goodman Gilman A, Ruddon R, Molinoff P, et al. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1996;pp:661-76.
2. Awtry E, Loscalzo JA. Aspirin. *Circulation* 2000;101(10):1206-18.
3. Vane J. Aspirin and other anti-inflammatory drugs. *Thorax* 2000;55(Suppl 2):S3-S9.
4. Wolfe M, Lichtenstein D, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;340:1888-98.
5. Suresh B, Sundeep S. Aspirin and asthma. *Chest* 2000;118(5):1470-6.
6. Jordan S, White J. Nonsteroidal antiinflammatory drugs: clinical issues. *Nurs Stand* 2001;15(23):45-54.
7. Weisman S, Graham D. Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of

- cardiovascular and cerebrovascular events. *Arch Intern Med* 2002;162:2197-202.
8. Lauer M. Aspirin for primary prevention of coronary events. *N Engl J Med* 2002;346(19):1468-74.
 9. Eidelman R, Hebert P, Weisman S, et al. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163:2006-10.
 10. Bhatt D, Chew D, Hirsch A, et al. Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery. *Circulation* 2001;103:363-8.
 11. Lefkowitz J, Plow E, Topol E. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N Engl J Med* 1995;332(23):1553-9.
 12. Boltri J, Akerson M, Vogel R. Aspirin prophylaxis in patients at low risk for cardiovascular disease: a systemic review of all-cause mortality. *J Fam Pract* 2002;51(8):700-4.
 13. Collins R, Peto R, Baigent C, et al. Aspirin, heparin, and fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336(12):847-60.
 14. Hart R, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131(7):492-501.
 15. Golzari H, Cebul R, Bahler R. Atrial fibrillation: restoration and maintenance of sinus rhythm and indications for anticoagulation therapy. *Ann Intern Med* 1996;125(4):311-23.
 16. Taylor F, Cohen H, Ebrahim S. Systematic review of long term anticoagulation or antiplatelet treatment in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *BMJ* 2001;322:321-6.
 17. He J, Whelton P, Vu B, et al. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1998;280(22):1930-5.
 18. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal hemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000;321:1883-7.
 19. Shris P, Cannon C, Loscalzo J. The antiplatelet effects of ticlopidine and clopidogrel. *Ann Intern Med* 1998;129(5):394-405.
 20. Gorelick P, Born G, D'Agostino R, et al. Therapeutic benefit: aspirin revisited in light of the introduction of clopidogrel. *Stroke* 1999;30(8):1716-21.
 21. Rauch U, Osende J, Fuster V, et al. Thrombus formation on atherosclerotic plaques: pathogenesis and clinical consequences. *Ann Intern Med* 2001;134:224-38.
 22. Plaisance K, Mackowiak P. Antipyretic therapy: physiologic rationale, diagnostic implications, and clinical consequences. *Arch Intern Med* 2000;160(4):449-56.
 23. Kowalski M. Rhinosinusitis and nasal polyposis in aspirin sensitive and aspirin tolerant patients: are they different? *Thorax* 2000;55(Suppl 2):S84-S86.
 24. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004;328:434.
 25. Chow E, Cherry J, Harrison R, et al. Reassessing Reye syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:1241-2.
 26. Glasgow JFT, Middleton B. Reye syndrome: insights on causation and prognosis. *Arch Dis Child* 2001;85:351-3.
 27. Duley L, Henderson-Smart D, Knight M, et al. Antiplatelet drugs for preventions of pre-eclampsia and its consequences: systematic review. *BMJ* 2001;322(7282):329-33.
 28. Etminan M, Gill S, Samii A. Effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on risk of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2003;327:327-30.
 29. Schiess M. Nonsteroidal antiinflammatory drugs protect against Parkinson neurodegeneration: can an NSAID a day keep Parkinson disease away? *Arch Neurol* 2003;60:1043-4.
 30. Paterson JR, Lawrence JR. Salicylic acid: a link between aspirin, diet and the prevention of colorectal cancer. *QJM* 2001;94(8):445-8.
 31. Chan EL, Giovannucci ES, Schernhammer GA, et al. A prospective study of aspirin use and the risk for colorectal adenoma. *Ann Intern Med* 2004;140:157-66.
 32. Ladabaum U, Chopra CL, Huang G, et al. Aspirin as an adjunct to screening for prevention of sporadic colorectal cancer: a cost effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2001;136:769-81.
 33. Basler JW, Piazza GA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective inhibitors of prostate cancer chemoprevention. *J Urol* 2004;171:S59-S63.