

Introducción

No existe medicamento de prescripción libre que dé tanto que hablar como la aspirina. Los estudios y pruebas controladas realizados durante los últimos veinte años sugieren que la aspirina puede ser útil para casi todo, desde la prevención de ataques cardiacos hasta la del cáncer de colon. Pero para que cualquiera de estas múltiples aplicaciones pudiera ser aprobada y expresada como indicación médica en la publicidad o en el prospecto de su tubo, cajita o sobre de aspirinas, sería necesario realizar investigaciones clínicas más amplias y costosas.

Pero resulta que la patente industrial de la aspirina ha expirado ya. Y que, en consecuencia, lo que cualquier laboratorio farmacéutico descubriera a propósito de la aspirina podría ser empleado libremente por las demás empresas farmacéuticas. En estas condiciones, los laboratorios que la producen no tienen especial interés económico en invertir cientos de millones en esas pruebas que tal vez permitirían añadir nuevas indicaciones a las ya mencionadas expresamente en el prospecto.

Antes de que usted lea este libro y se entusiasme con las virtudes de la aspirina, debo prevenirle de que, aunque quizá todas las personas sean iguales ante la ley, ciertamente no son iguales desde el punto de vista médico. Así, mientras que a la mayoría de ustedes no les causa ningún daño tomar su chocolatina preferida, hay personas que, si la tomaran, sufrirían una tremenda urticaria o los insoportables dolores de la jaqueca. Por la misma regla de tres, aunque la mayoría de ustedes pueden tomar una aspirina sin experimentar ningún efecto adverso, tal vez alguno pertenezca al reducido grupo de personas a las que no se les debería administrar aspirina.

No todos los médicos están de acuerdo en considerar la aspirina un medicamento prodigioso. Esto depende a menudo de la especialidad a que se dedican. A los gastroenterólogos, por ejemplo, la aspirina suele hacerles menos gracia que a los cardiólogos. Y a la hora de tratar un proceso febril o inflamatorio, los pediatras son menos proclive s a recetar aspirina que los internistas que han de tratar los mismos síntomas en un adulto.

Este libro se ha escrito para que usted conozca las virtudes de la aspirina, no sólo para aliviar el dolor, la inflamación y la fiebre, sino para servir también como un

medicamento preventivo que acaso pueda salvarle la vida. Si, después de leerlo, le atrae la posibilidad de emplear la aspirina con este propósito preventivo, tendría que consultarlo antes con su médico de cabecera y con cualquier especialista que pudiera estarle tratando de algún problema médico previo.

Por mi parte, si se me pidiera hacer una lista brevísima de productos farmacéuticos que cumplieran con las condiciones de ser baratos, de larga conservación y útiles para el tratamiento de una gran variedad de problemas médicos, ciertamente no dejaría de incluir la aspirina.

DOCTOR RONALD S. MUKAMAL Carolina del Norte, 1993

Dedicatoria

Dedicado a Ethel S. Persky y Benjamin Persky, que hubieran preferido que sus dos hijos eligieran la carrera de medicina, pero que están más que satisfechos de que el doctor Alan D. Persky, asesor de los autores del presente libro, se graduara en la Harvard Medical School.

Advertencia

Este libro no está concebido para ocupar el lugar de los consejos de su médico. La medicina es una ciencia en constante desarrollo y sus conocimientos están sujetos a cambios. Los estudios en que se han apoyado los autores pueden verse superados en cualquier momento por nuevos hallazgos que los modifiquen o contradigan.

Declaración de independencia

Ni los autores ni el editor de este libro han recibido, directa ni indirectamente, ninguna subvención o pago por parte de personas o empresas relacionadas con la producción, envasado o venta de aspirina o de productos que contengan ácido acetilsalicílico.

Capítulo 1

Casi centenaria y cada vez más fuerte

En los años 1898 y 1899, a punto de alborear el siglo XX, una empresa química alemana presentó dos especialidades farmacéuticas. Ninguna de las dos era nueva, pues ya habían sido sintetizadas antes. Pero los procesos de producción adoptados por la compañía habían sido objeto de importantes mejoras y permitían elaborar grandes cantidades a costos moderados. La dirección de la empresa tenía buen olfato para el marketing y dio a cada una de las dos sustancias un nombre que ha persistido hasta nuestros días. Entre los profesionales de la medicina ambas consiguieron una rápida y amplia aceptación. Sin embargo, por razones que en seguida se comprenderán, el uso de la primera fue abandonado pronto. La segunda, en cambio, sigue siendo recomendada por los médicos; a escala mundial es, probablemente, el medicamento que más personas toman en el mundo. El nombre de la empresa era Bayer, A. G.

Aunque dejada de utilizar por la comunidad médica, aquella primera sustancia ha sobrevivido también y continúa acaparando titulares periodísticos por sucesos relacionados con su uso ilícito. Sin duda les resultará familiar por su original nombre comercial: heroína.

La segunda es, como ya se habrá adivinado, la aspirina. Hoy este término es ya de dominio público en Estados Unidos y en unos pocos países, pero en gran parte del mundo sigue siendo una marca registrada que sólo pueden utilizar las empresas descendientes de la Bayer, A. G.

Son muchos los expertos que opinan que, de haber sido descubierto en fechas recientes, el medicamento llamado comúnmente «aspirina» hubiera pasado a engrosar, por determinación legal, la lista de los que se dispensan exclusivamente con receta médica, puesto que la aspirina es una sustancia muy potente y versátil. Pero, por otra parte, la mayoría de la gente lo considera como «el más inofensivo, suave y barato de entre los comprimidos blancos de que dispone el arsenal médico».

La aspirina ha vivido su edad de oro en los últimos treinta años de su ya casi centenaria historia. Médicos y científicos de todo el mundo se han dedicado a estudiar sus efectos en seres humanos y animales enfermos y sanos, y han discutido largamente los resultados de sus estudios. Unos resultados que, si bien han tenido cierta influencia en las ventas y comercialización de este fármaco, no las han afectado tan notablemente como era previsible a partir de las conclusiones de los investigadores.

Mientras usted está leyendo este libro prosigue la investigación para descubrir nuevas aplicaciones de la aspirina. Y en todas las revistas médicas de los pasados treinta años se han publicado numerosos estudios cuyo común denominador viene a ser el reconocimiento de que la aspirina es ciertamente un fármaco asombroso.

¿Cuál es la razón de que la aspirina haya sido y siga siendo objeto de tan singular interés? El proceso de su elaboración es, comparado con el de otros medicamentos, muy simple y barato. Su uso, si la emplea con discreción y con el previo consejo de su médico, no entraña ningún riesgo, a diferencia de lo que ocurre con la mayoría de los medicamentos que se dispensan con receta. Este libro le ayudará a entender estas y otras muchas maravillas relativas a la aspirina.

Desde hace mucho tiempo se conoce la eficacia de la aspirina para aliviar el dolor y bajar la fiebre, así como sus propiedades antiartríticas. Pero las investigaciones recientes prueban o sugieren que, además, puede ser eficaz para prevenir los ataques cardiacos, la apoplejía o accidente cerebrovascular, las crisis de migraña y la formación de cataratas; así como que es valiosa en el tratamiento de la angina de pecho inestable, para detener el desarrollo del cáncer de colon, para reducir los riesgos asociados con la hipertensión posparto y para fortalecer o activar el sistema inmunitario. ¡Y esta lista aumenta a medida que van siendo descubiertos nuevos efectos beneficiosos de la aspirina en el cuerpo!

Sólo en Estados Unidos se consumen anualmente 16.000 toneladas de aspirina; una cifra que, por sí sola, da buena cuenta de esos 80 millones de píldoras que ingieren cada día los estadounidenses en conjunto, así como su gasto de 2.000 millones de dólares al año en analgésicos de libre dispensación, muchos de los cuales contienen aspirina.

Un vistazo a la historia

Los conocimientos relativos a la aspirina y a los compuestos que la contienen integran un acervo científico desarrollado a través de un larguísimo periodo de tiempo: casi 2.400 años. La historia se inicia en la antigua Grecia, donde Hipócrates, el Padre de la Medicina, recomendaba a sus discípulos que dieran a masticar hojas de sauce para aliviar el dolor, en especial a las mujeres durante el parto. Las hojas de sauce mostraban ser eficaces y no contravenían su norma terapéutica fundamental: «ser útil o, por lo menos, no dañar». Gran parte del efecto observado se atribuía al hecho de morder las hojas; pero, indudablemente, la salicina contenida en ellas tenía mucho que ver en las virtudes analgésicas del remedio. Pues bien, la salicina es una forma natural del compuesto químico que llamamos hoy aspirina.

En el año 30 de nuestra era, Aulo Cornelio Celso describía los cuatro síntomas de inflamación -enrojecimiento, calor, dolor e hinchazón- y afirmaba que, para aliviar el dolor del parto y otros dolores, resultaba útil tomar una poción a base de extracto de hojas de sauce disuelto y hervido en vinagre. Plinio el Viejo (23-79 de nuestra era), un escritor romano de conocimientos enciclopédicos, cita como analgésicas las hojas de sauce y recomendaba, para eliminar durezas y callos, una pasta hecha a base de cenizas de corteza de sauce. Más tarde, en el siglo II, el médico romano Galeno, formado en Grecia, escribió una enciclopedia en treinta volúmenes en la que mencionaba el dolor, la fiebre y la inflamación como síntomas que podían controlarse mediante hojas de sauce. ¡Unos síntomas que todavía hoy constituyen las indicaciones más habituales de la aspirina!

Las hojas de sauce mencionadas por griegos y romanos contienen compuestos químicos pertenecientes al grupo de los denominados salicilatos. Todos los salicilatos se forman a partir del ácido salicílico, que en la actual terminología química se denomina propiamente ácido ortohidroxibenzoico.

Dioscórides, un cirujano griego que sirvió en las legiones romanas entre los años 60 y 70 de nuestra era, elaboró una lista de las propiedades medicinales de las plantas, en la que las hojas de sauce, majadas y tomadas con pimienta y vino, se proponían como tratamiento para quienes padecían dolores de estómago. Sugería asimismo que esas hojas eran útiles para aliviar la gota (una dolencia caracterizada por

dolorosos ataques de artritis), para sanar enfermedades de la piel, eliminar callosidades y tratar el dolor de oídos.

En los textos medievales y renacentistas encontramos frecuentes referencias a las plantas y cortezas que contienen salicilatos. En el siglo XV, los emplastos a base de hojas y corteza de sauce quemadas y mezcladas con vinagre, y una pasta de hojas de sauce trituradas o reducidas a polvo con granos de pimienta, disuelta en agua «quemada» (probablemente alcohol), se indicaban como muy eficaces para sanar, aquéllos, heridas y úlceras, y combatir con ésta la diarrea. También se recomendaba tomar jugo de hojas de sauce rebajado con agua para los trastornos del periodo menstrual y en casos de disentería. Otros autores mencionaban asimismo diluciones en alcohol o extractos de hojas de gaulteria y de otras plantas con alto contenido en salicilatos para uso interno y externo como agentes antiinflamatorios.

En resumen: desde el siglo II al XIX, no hubo ningún avance real en la comprensión de las razones que explicaran las virtudes terapéuticas de las hojas de sauce; habría que esperar para ello hasta el siglo pasado. Aun así, estas hojas, y las de otras especies vegetales que contenían salicilatos, se emplearon ininterrumpida-mente para fines médicos durante más de 1.700 años.

Y no sólo en Europa. Los indígenas norteamericanos, para bajar la fiebre, bebían un líquido que contenía jugo de corteza de sauce. Fue tal vez siguiendo sus consejos como los primeros pobladores de Pennsylvania, de origen alemán, emplearon extractos de la planta llamada zurrón de pastor, que contiene salicina, para combatir la fiebre causada por la disentería, una infección del tracto intestinal que cursa con severa diarrea.

En el siglo XVIII comenzó a acelerarse el ritmo de los descubrimientos médicos y farmacéuticos. Fue el inicio de la época en que se adoptó de manera generalizada el método científico, basado en el estudio de las relaciones causa-efecto.

Una de las primeras ocasiones en que dicho método se aplicó fue en la investigación de las terapias para bajar la fiebre. Desde que la introdujera en Europa sir Thomas Sydenham en 1676, la corteza de Perú (llamada también quina) se había empleado para tratar las fiebres y las dolencias que provocaban inflamaciones y dolores en las articulaciones y músculos. La escasez y el elevado costo de esta sustancia en Gran

Bretaña impulsaron los esfuerzos por encontrar un sustitutivo local con idénticas propiedades.

Fue así como se atribuyó al reverendo Edmund Stone de Chipping-Norton, en el Oxfordshire, el «descubrimiento» de que la corteza de sauce podía reemplazar a aquella rara corteza peruana. Hacia 1757 probó por primera vez la corteza de sauce y advirtió que tenía un sabor parecido al de la quina. No se trató, sin embargo, según explicó él mismo, de un hallazgo fortuito: la «teoría de las afinidades», muy popular en su época, lo guió en la búsqueda de ese sustituto. Aquella teoría, en efecto, afirmaba que muchas enfermedades naturales llevaban consigo el principio de su curación; en otras palabras, que los remedios para tales enfermedades no estaban lejos de sus causas. Lo cual lo llevó a razonar que, si las enfermedades caracterizadas por fiebres eran muy comunes en las regiones húmedas y pantanosas, debía ser precisamente en estas regiones donde creciera también su remedio.

Por espacio de seis años, Stone estudió pacientemente los efectos de la corteza de sauce sobre los espasmos, convulsiones y fiebres de la malaria, que era a la sazón una enfermedad corriente en las islas Británicas. Basó sus trabajos en el seguimiento de unos cincuenta pacientes, con lo que realizó, en definitiva, el primer estudio clínico de la historia sobre un preparado a base de salicilatos. Informó de su descubrimiento a la Royal Society de Londres en 1763, y lo divulgó mediante un artículo publicado en la revista Philosophical Transactions, en abril de aquel mismo año. Explicaba en él que, tras administrar a sus pacientes cada cuatro horas polvo de corteza de sauce disuelto en cerveza, té o agua, sólo en muy pocos casos no había desaparecido la fiebre. Y añadía que, hasta donde podía desprenderse de sus observaciones, el polvo de sauce era un medicamento seguro, pues jamás había encontrado efectos secundarios dañinos asociados a su ingestión. Aquella sustitución de la quina por la corteza de sauce fue, realmente, un éxito: era eficaz y mucho menos cara que la corteza peruana importada.

A comienzos del siglo XIX, la ciencia médica comienza abandonar las zonas rurales y las boticas para instalarse en los laboratorios. Hacia 1829 había sido aislado ya el ingrediente activo del sauce, la salicina, a partir de la planta. Y seis años más tarde, en 1835, el químico alemán Karl Jakob Lowig obtuvo ácido salicílico a partir de la

salicina; sólo que entonces lo llamó Spirsaure, por el nombre de la familia botánica de cuyas especies había obtenido la salicina.

El ácido salicílico, en ocasiones abreviado como SA, es la sustancia de que se parte aún hoy para sintetizar la aspirina. Antes de llegarse a su descubrimiento, se habían llevado a cabo numerosos experimentos con dicho ácido. Pero la experimentación requería grandes cantidades de producto y extraerlo de las plantas resultaba un proceso poco productivo y sumamente laborioso y lento. Por ello, el descubrimiento de Herman Kolbe en 1874, que permitía realizar la síntesis completa de ácido salicílico en condiciones ventajosas, tanto prácticas como comerciales, fue un importantísimo paso adelante.

Herman Kolbe y su colaborador E. Lautemann Ilevaban trabajando en el laboratorio para conseguir esta síntesis desde 1860. Por aquel entonces, el ácido salicílico se empleaba como antiséptico y para la conservación de alimentos y de cerveza. Pero, en 1875, un joven ayudante médico suizo, C. E. Buss, comenzó a estudiar también el potencial terapéutico de la sustancia para bajar la fiebre, esto es, como antipirético. Buss llevó a cabo los que posiblemente fueron los primeros experimentos detallados sobre animales y seres humanos afectados de fiebre, que demostraron la eficacia antipirética del ácido salicílico. Realizó también minuciosas observaciones y experimentos para describir los efectos colaterales de la administración de este ácido por vía oral.

Buss se contó asimismo entre los primeros investigadores que señalaron la utilidad del ácido salicílico en el tratamiento del reumatismo y de las fiebres reumáticas (véase el capítulo 10).

Hacia 1880, la terapia a base de salicilatos conoció un gran auge en Estados Unidos. Estas sustancias eran importadas de Europa, y el principal abastecedor era un laboratorio de la ciudad alemana de Dresde, fundado por Friedrich van Heyden, quien había estudiado con Kolbe durante la década de 1860. El ácido salicílico sintetizado costaba diez veces menos que el extraído de las plantas. Su disponibilidad y bajo costo fomentaron una amplia experimentación, y así en 1877 un científico francés, Germain See, consiguió demostrar su eficacia para el tratamiento de la gota y de la artritis crónica.

La aspirina, el éster acético del ácido salicílico, había sido elaborada por primera vez en 1853 por el químico alsaciano Charles Frédéric van Gerhardt; fue fruto de sus experimentos con el ácido extraído de plantas. Pero aún habrían de pasar varios años para que fueran estudiados sus efectos. La sustancia pues, denominada ácido acetilsalicílico fue durante algún tiempo una simple curiosidad de laboratorio, sobre la que no se realizarían investigaciones exhaustivas en el curso de los cuarenta años posteriores a su descubrimiento.

Mientras los laboratorios de Heyden en Dresde trabajaban a pleno rendimiento en la producción de ácido salicílico, los químicos de otra empresa alemana, la Friedrich Bayer y Compañía, radicada en Elberfeld, se esforzaban en sintetizar un compuesto que pudiera competir ventajosamente con el citado ácido, superando en particular algunos de sus desagradables efectos colaterales: tenía mal sabor y producía una sensación de quemazón en la boca, la garganta y el estómago.

Uno de los químicos que tenían encomendada esta tarea era Felix Hoffman. Además de las instrucciones recibidas en este sentido, Hoffman estaba muy motivado también por el hecho de que su padre padecía una artritis reumatoidea. Y el organismo del viejo Hoffman era incapaz de tolerar ninguno de los salicilatos ya descubiertos y empleados hasta entonces.

El primer paso que dio Hoffman fue estudiar detenidamente todo cuanto se había publicado acerca del ácido salicílico y de sus derivados. Tras probar con diversos compuestos, Decidió que las mayores posibilidades estaban a favor del ácido acetilsalicílico, y empezó a trabajar tenazmente con él. El método de síntesis de esta sustancia que había ideado Von Gerhardt era muy complicado y no cabía pensar en él para una producción industrial. Hoffman lo simplificó y mejoró notablemente, y al final logró obtener un polvo blanco de aspecto sedoso y sabor amargo. Lo probó primero consigo mismo y vio que no tenía efectos dañinos. Se lo administró luego a su padre, que experimentó un alivio de sus dolores sin ninguna de las molestias que le impedían ingerir ácido salicílico. En resumen, la nueva sustancia era tan eficaz como este ácido, pero estaba completamente libre de sus efectos negativos.

En 1897, Hoffman llevó unas muestras del ácido acetilsalicílico obtenido a su inmediato superior, quien, impresionado, las hizo llegar al entonces director de

investigación farmacéutica de la Bayer, el doctor Heinrich Dreser. La actitud inicial de Dreser acerca de aquel polvillo blanco fue un tanto escéptica: su atención, por entonces, estaba totalmente absorbida por la comercialización de la sustancia llamada «heroína», que la Bayer acababa de presentar.

No tardó, sin embargo, en reconocer la importancia del trabajo realizado por Hoffman y, una vez convencido de su, valor, se lanzó en cuerpo y alma a promocionar el nuevo fármaco, enviando muestras a los médicos alemanes. Y así, en 1899, en el mismo número de una revista en que Dreser publicaba un artículo describiendo el proceso que había llevado a su descubrimiento, aparecieron también los informes de dos médicos que daban cuenta de la eficacia del nuevo producto, la «aspirina», para aliviar el dolor y la fiebre.

Antes de esta publicación, en efecto, Dreser y Hoffman se habían mostrado de acuerdo en que la denominación química de aquella sustancia, ácido acetilsalicílico, era difícil de pronunciar y tenía el inconveniente de parecerse demasiado al ácido salicílico, al que se trataba de reemplazar. Por otra parte, una denominación química no podía ser objeto de protección frente a los competidores: sólo podían registrarse las marcas comerciales. En consecuencia, crearon entre los dos el nombre de «Aspirin», y lo registraron en todo el mundo en 1898. Hofffman y Dreser mantuvieron en él la sílaba «spir» para indicar la presencia de ácido salicílico, derivado de la familia botánica Spiraea; el acetil quedó reducido al prefijo «a», y se añadió el sufijo «in» para crear una palabra que pudiera deletrearse de la misma manera en alemán y en inglés. Así acuñó la Bayer el término Aspirin. ¿Recuerdan el nombre dado por Karl Lowig el ácido salicílico, Spirsaure? Posteriormente se introducirían mínimas variantes para acomodar el término a otras lenguas: Aspirina, Aspirine, etc.; por eso, en lo que sigue, nos referiremos a Aspirina, que es la denominación registrada para una serie de países entre los que se cuenta España. La marca Aspirina, combinada con la patente de protección en Alemania y en Estados Unidos, permitió a Bayer disfrutar de un completo monopolio sobre el medicamento por espacio de diecisiete años. Ahora bien, mientras que en Estados

Unidos la palabra Aspirina carece de protección legal desde 1921, en Canadá y en distintos países de Europa el nombre sigue siendo aún una marca registrada y sólo puede ser empleado por las sociedades que han heredado los derechos de Bayer.

Técnicamente, esa distinción se expresa con el uso del término sin la «A» inicial mayúscula allí donde no es ya una marca comercial registrada, como en Estados Unidos, y manteniendo la inicial mayúscula donde lo sigue siendo, como, por ejemplo, en España. Pero la popularidad de este medicamento es tan grande, que incluso en los países en que el nombre conserva aún su condición de marca, se emplea como nombre común y es frecuente encontrado escrito con la inicial minúscula e incluido en los diccionarios de la lengua como un término propio del idioma.

Originariamente, el ácido acetilsalicílico se presentaba en forma de polvo, que los farmacéuticos dispensaban en sobres o cápsulas y a menudo sólo con receta médica.

Cuando Bayer empezó a comercializar la aspirina, escogió voluntariamente que fuera distribuida a través de la comunidad médica. La presentación en tabletas no se introdujo en Estados Unidos hasta 1915.

Hasta 1917, Bayer fue la única empresa productora de aspirina. Pero durante la primera guerra mundial el gobierno de Estados Unidos se incautó las acciones de la filial neoyorquina de Bayer basándose en las disposiciones legales sobre propiedades de extranjeros enemigos. En 1918, el organismo oficial encargado de la custodia de dichas propiedades sacó a subasta pública las acciones incautadas y la marca comercial, que fueron adjudicadas a la empresa Sterling Products por un precio ligeramente superior a los 5 millones de dólares. La Sterling, que es en la actualidad una división de la Eastman Kodak Company, tiene hoy unas ventas anuales ¡por encima de los 5.000 millones de dólares! Comercializa el producto bajo el nombre de Bayer y es uno de los mayores productores de aspirina del mundo.

A medida que la aspirina fue popularizándose, otras empresas estadounidenses comenzaron a comercializar productos designados con el mismo nombre; frente a las demandas planteadas, una sentencia de los tribunales federales dio luz verde a esa práctica declarando que el término aspirina había pasado a ser de dominio público. En Canadá, sin embargo, la aspirina ha quedado como marca comercial de la Sterling Drug Ltd., puesto que fue registrada allí por primera vez el 12 de abril de 1899. Fuera de Estados Unidos y de Canadá, el productor exclusivo de aspirina

sigue siendo la empresa Bayer AG, que retiene la titularidad de la marca en más de 60 países.

Las empresas Sterling Drug Inc., Monsanto Co., Dow Chemical, Tenneco Chemicals Inc., Miles Laboratories y Norwich Co. son los principales productores norteamericanos de aspirina.

Las demás firmas que elaboran fármacos que contienen aspirina, o que comercializan este producto bajo su nombre propio con diferentes denominaciones registradas, no producen por sí mismas el ácido acetilsalicílico, sino que suelen adquirirlo en bruto a las grandes empresas antes mencionadas, ya sea en forma de polvo para mezclado con otros ingredientes, ya en forma de tabletas listas para ser comercializadas con su nombre. Las empresas Sterling (Bayer), Miles (Alka-Seltzer) y Norwich (Aspirina Norwich) producen ácido acetilsalicílico a partir de ácido salicílico que adquieren a otras empresas. La situación es, pues, un tanto compleja; y puesto que los laboratorios cambian a menudo los ingredientes de los medicamentos, manteniendo su nombre, siempre es aconsejable leer el prospecto de cada uno al adquirido.

Entre los años 1900 y 1950, la marca Bayer tuvo en Estados Unidos un auténtico monopolio en la venta de aspirinas. Pero a partir de 1950 y hasta mediados de la pasada década, la cuota de mercado de Bayer en lo relativo a analgésico s descendió del 25 % al 5 %. Este descenso se debió a las campañas comerciales de las demás marcas, que trataron de convencer a los consumidores de que sus respectivos productos eran algo diferentes y mejores que la aspirina.

Pero lo cierto es que la aspirina es, simplemente, aspirina. Todas las marcas contienen el mismo ingrediente activo: el ácido acetilsalicílico. A este respecto será bueno citar una declaración de la Arthritis Foundation estadounidense: «La aspirina genérica o sin marca suele ser más barata y tiene la misma eficacia que la presentada bajo marcas muy populares».

Capítulo 2 ¡No me impresionas!

En la edición de The New York Times correspondiente al 3 diciembre de 1992 se informaba de que un medicamento, el Cederase, empleado para combatir la enfermedad de Gaucher, venía a salir por un precio de 380.000 dólares para el primer año de tratamiento. Es, hoy por hoy, la medicina más cara del mundo. La aspirina, en cambio, puede ser adquirida a menos de 1 centavo por tableta. Pero no hace falta llegar al extremo del Cederase: podemos comparar el precio de venta al público de la aspirina con los de otros medicamentos de gran consumo, y encontraremos siempre que es uno de los productos farmacéuticos menos costosos. A título de ejemplo, y refiriéndonos a Estados Unidos donde la competencia entre las marcas crea mayores diferencias-, podemos decir que la tableta de la marca más cara de aspirina, en envases de 100 tabletas, viene a costar normalmente entre 3,5 y 5 centavos. Presentada bajo el nombre genérico de aspirina -y elaborada a menudo por el mismo laboratorio farmacéutico que la comercializa con aquella otra marca-, y adquirida en las grandes superficies, puede salir, como se ha dicho, a menos de 1 centavo. En otoño de 1992, uno de los autores de este libro adquirió un frasco de 300 tabletas de aspirina por 1,59 dólares, es decir, a poco más de medio centavo la tableta. Una de las razones por las que la aspirina no recibe la atención que merece es, sin duda, su mínimo costo.

Tenemos todos cierta tendencia a pensar que, cuanto más pagamos por algo, más valor tiene lo adquirido en calidad o en eficacia. Y damos por descontado que un medicamento que con frecuencia se adquiere por una cantidad irrisoria no puede servir para mucho más que para aliviar ligeros dolores de cabeza.

Parodiando aquí, por expresarlo de algún modo, la ocurrencia de Rodney Dangerfield, podríamos decir: «¡No me impresionas, aspirina!». Porque... ¿cabe pensar que un medicamento que cuesta tan poco dinero pueda ser un remedio milagroso? La respuesta es sí.

En la introducción a su libro *Aspirin Therapy*, el doctor William S. Fields aludía ya a esta falta de respeto por la aspirina. Observaba que la tradicional receta: «Váyase a casa, tome dos aspirinas, métase en la cama y llámeme mañana» había calado ya

tan hondo en la conciencia popular, que resultaba sumamente difícil para los médicos convencer a sus pacientes de las nuevas virtudes terapéuticas recién descubiertas para la aspirina de siempre. Este «recién descubiertas» apuntado por el doctor Fields se refería a la situación de hace quince años... Como pronto tendremos ocasión de explicarle, en los últimos quince años se han revelado muchas más virtudes.

En 1991, en un editorial del respetado *The New England Journal of Medicine*, escrito por el doctor John A. Mills, podía leerse lo siguiente: «A pesar de la legítima preocupación por las consecuencias de la difusión de su uso, la aspirina sigue siendo un fármaco notablemente seguro cuando se emplea con circunspección. Hasta cierto punto, su mala prensa se debe a los excesos que propicia un uso habitual e inconsciente. Por eso, independientemente de las nuevas ventajas que se encuentren para una terapia con dosis pequeñas, jamás debería llegarse a creer que la aspirina es un medicamento susceptible de ser tomado a la ligera».

Las páginas siguientes le harán ver que la aspirina es, en verdad, un medicamento milagroso. Quien lea sin prejuicios todo cuanto se ha escrito últimamente a propósito de las investigaciones sobre la aspirina, por fuerza ha de llegar a la conclusión de que tiene muchas más indicaciones médicas de las que hoy está permitido mencionar en el envase o en el prospecto que acompaña al producto.

Pero... ya lo dijimos: para ninguno de los laboratorios que producen aspirina puede ser económicamente interesante invertir los millones de dólares precisos para realizar las pruebas clínicas exigidas por los organismos oficiales (The Food and Drug Administration, The Federal Trade Commission) para dar el visto bueno a la inclusión de nuevas indicaciones médicas de un fármaco. Y estos organismos controlan la publicidad y los textos informativos de los medicamentos. Por eso, los experimentos clínicos que han de sancionar los resultados de las investigaciones llevadas a cabo hasta la fecha deberían ser financiados en gran parte con fondos públicos.

¿Tendría el gobierno algún incentivo para dedicar fondos a esos experimentos? ¿Estaría usted, como contribuyente, a favor de que el gobierno los financiara? La respuesta a ambas preguntas es un sonoro «sí». Los actuales líderes políticos, tanto demócratas como republicanos, están de acuerdo en considerar que los precios de

los medicamentos son demasiado altos; que los costos de los tratamientos médicos han alcanzado cotas opresivas.

La Asociación de Productores Farmacéuticos estadounidense ha estimado en un 7,2 % del total del gasto sanitario la cantidad invertida en fármaco s de prescripción facultativa en Estados Unidos. Y la cifra estimada por el gobierno federal para ese gasto sanitario ascendió en 1992 a 820.000 millones de dólares. Por consiguiente, el 7,2 % de esos 820.000 millones da 59.000 millones de dólares invertidos en fármacos de prescripción médica, esto es, con receta.

¿No parecería, pues, razonable destinar unos pocos cientos de millones de dólares a la investigación sobre las posibilidades terapéuticas de la aspirina en las dolencias para las que se emplean esos fármacos, aunque las perspectivas fueran ahorrar tan sólo un 2% -es decir, 1.200 millones de dólares- en la partida del gasto sanitario? Y el ahorro real puede ser incluso mucho mayor. Porque... ¡imagínese lo que supondría que el uso de la aspirina redujera notablemente el número de personas que sufren ataques de corazón o cáncer de colon!

Capítulo 3

El cómo y el porqué de la aspirina

Los diccionarios médicos definen la aspirina como un medicamento analgésico, antipirético y antiinflamatorio. Eso quiere decir, en lenguaje llano, que alivia el dolor y reduce la fiebre y la inflamación. Semejante triple poder es lo que hace que millones de personas empleen la aspirina para combatir una docena de dolencias comunes, entre las que se incluyen el dolor de cabeza, la artritis, la fiebre y la insolación. Una variante del texto de indicaciones médicas que las autoridades permiten incluir en el prospecto de su envase de aspirinas dice lo siguiente: «Para alivio temporal de dolores leves esporádicas molestias y dolor de cabeza, y para reducir la fiebre». Otra versión más amplia dice: «Para alivio temporal de dolores leves y molestias asociados con el resfriado, dolor de cabeza o dental, dolores musculares y de espalda, los periodos premenstrual y menstrual, para dolores moderados de la artritis y para reducir la fiebre». De forma semejante, en los prospectos españoles del producto, bajo el título «indicaciones», se lee: «Alivio del dolor leve o moderado, como dolores de cabeza, dolores dentales y dolores menstruales. Estados febriles».

Quienes solemos obtener buenos resultados del uso de la aspirina rara vez nos preocupamos de saber por qué es eficaz. Pero los médicos, los fisiólogos y los farmacéuticos se esfuerzan incesantemente en encontrar una explicación completa y satisfactoria de por qué y cómo produce sus efectos la aspirina.

Está fuera de duda el hecho de que, desde la época de los romanos, se han empleado para reducir el dolor ciertas plantas (en particular la corteza del sauce) que contenían sustancias químicas emparentadas con la aspirina. Como ya se explicó anteriormente, debemos a Hipócrates (h. 460-370 a. de C.) la primera mención conocida del valor terapéutico de las hojas, corteza y frutos de unas plantas que hoy sabemos que contienen salicilatos.

Pero tuvieron que pasar más de 2.000 años antes de que los científicos comenzaran a comprender cómo trabajaban la aspirina y sus afines botánicos. En realidad, hasta el último tercio del presente siglo no han empezado los investigadores a desentrañar ese cómo y ese porqué. Y hay que poner especial énfasis en la

expresión «han empezado», porque, a estas alturas, tras veintitantos siglos, itodavía carecemos de una explicación plena!

¿Qué es lo que sabemos?

A mediados de la década de 1970, la comunidad médica internacional estaba sustancialmente de acuerdo en que el resultado primario de la ingestión de aspirina es un descenso de la producción, por parte del cuerpo, de un grupo de sustancias conocidas como prostaglandinas.

Las prostaglandinas son unas hormonas locales producidas por la oxidación enzimática de un ácido graso contenido en las membranas celulares. Este ácido graso es el llamado ácido araquidónico. Las prostaglandinas se encuentran en muchas partes del cuerpo y afectan a gran número de órganos. Son extremadamente activas y, en general, desempeñan gran número de funciones reguladoras en el cuerpo, incluyendo la regulación del tono vascular y la agregación de las plaquetas. En las mujeres, controlan asimismo las contracciones uterinas. A diferencia de algunas hormonas como la insulina, que permanecen almacenadas dentro de las células, las prostaglandinas se producen el interior del cuerpo al resultar dañadas las células o estimuladas por otras hormonas. Pues bien: las prostaglandinas son las responsables inmediatas del calor, la hinchazón y el dolor que la aspirina «cura». La propiedad de la aspirina de disminuir la capacidad de coagulación de la sangre está también directamente relacionada con su efecto reductor de la producción de prostaglandinas.

En 1971, John R. Vane, del departamento de Farmacología del Institute of Basic Medical Sciences, perteneciente al Real Colegio de Cirujanos de Inglaterra, publicó el esclarecedor artículo que proponía por primera vez la hipótesis de que la aspirina conseguía muchos de sus efectos por inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Estudios posteriores confirmaron la teoría de Vane y ampliaron entre la comunidad médica los conocimientos acerca de la forma de acción de la aspirina. Vane recibió posteriormente el premio Nobel en el apartado de Fisiología y Medicina, y fue honrado con el título de «sir» por el gobierno de su nación.

La teoría de las prostaglandinas ofrece también una explicación al hecho de que, en algunos individuos, la aspirina tenga el efecto colateral de provocar irritación de

estómago. La razón es que el estómago produce prostaglandinas para regular la sobreproducción de ácido y para sintetizar la capa mucosa que le sirve de barrera e impide su autodigestión. En un pequeño número de individuos la aspirina reduce hasta tal punto la producción de prostaglandinas que acaba provocando su irritación. En el capítulo 14 explicaremos más cosas acerca de este posible efecto secundario e indicaremos algunas formas de evitado.

La aspirina que usted ingiere es absorbida y pasa al torrente circulatorio desde el estómago y desde los primeros tramos del intestino delgado. Entre los factores que pueden influir sobre la velocidad de absorción cuentan la mayor o menor facilidad con que puede deshacerse la tableta, la solubilidad, el tamaño de las partículas, el tiempo de vaciado gástrico, el estado psíquico, el estado de salud, y la naturaleza y cantidad del contenido del estómago. Hasta la temperatura del líquido que ayuda a tragar la tableta es un factor a considerar.

De forma aproximada puede decirse que, tras ingerir una aspirina de 500 miligramos, en el espacio de unos 30 minutos se habrá hidrolizado la mitad en ácido salicílico, y que el proceso se completará al cabo de 3 horas. La excreción se lleva a cabo principalmente por los riñones.

La capacidad de bajar la fiebre

Generalmente se toma como temperatura normal del cuerpo humano la de 37°C. Entre los usos aceptados de la aspirina se cuenta el de reducir a límites normales una temperatura corporal anormalmente alta. Casi todos hemos tomado en alguna ocasión aspirina, o un compuesto a base de aspirina, con este propósito. Y, si usted no lo ha hecho, puede estar prácticamente seguro de que su cónyuge, sus padres, sus hermanos o su mejor amigo han empleado con éxito alguna vez la aspirina para bajar la fiebre.

Experimentos realizados en 1919 demostraron que esta acción reductora de la temperatura propia de la aspirina se debía principalmente a que provocaba en el cuerpo una disipación de calor suplementaria. Cuando se administraba aspirina a personas en estado febril, su pérdida de calor corporal se incrementaba por término medio en un 38 %, con el consiguiente descenso de la temperatura. Pero lo más notable es que, cuando se administraba aspirina a una persona cuya temperatura

era normal, no se daba ese incremento de pérdida de calor. En otras palabras, que su temperatura seguía siendo normal.

El tratamiento del dolor

Se han elaborado diversas teorías para explicar cómo y dónde tiene lugar el efecto analgésico de la aspirina. Una de ellas venía a decir que la aspirina ejercía una acción depresora selectiva sobre el sistema nervioso central y que ésta se dirigía a la zona subcortical (es decir, la porción del cerebro situada bajo el córtex cerebral), donde bloquearía los centros del dolor existentes en el tálamo (la materia gris cuyas neuronas propagan los estímulos sensoriales). Otra teoría defendía que tal acción de aliviar el dolor era básicamente periférica, esto es, que modificaba la causa del dolor en su punto de origen; según ella, el alivio sería debido a una alteración del equilibrio del agua en los tejidos, que reduciría el edema o hinchazón resultante de un exceso de fluidos. Una variante de esta teoría sugería que el poder analgésico de la aspirina se debía, en parte, a su capacidad para provocar la producción de hormonas antiinflamatorias. Pero las voces más autorizadas apoyan la hipótesis ya comentada antes de que la supresión del dolor se obtiene porque la ingestión de aspirina bloquea la producción de prostaglandinas, las hormonas celulares implicadas en la sensación de dolor. Dicho en otras palabras: que, en lugar de actuar directamente sobre la fuente del dolor, suprimen lo que el cuerpo produce para causar la sensación de dolor.

Hasta hace poco se creía que la aspirina era solamente eficiente para el tratamiento de dolores leves o moderados, y que obtenía sus efectos actuando primariamente sobre la zona donde se originaba el dolor. Pero un estudio realizado por el doctor Tony Yaksh, profesor de anestesiología en la universidad de California en San Diego, publicado en la revista *Science*, revelaba que la inyección directa de aspirina en la columna vertebral aumentaba su potencia de 100 a 500 veces en comparación con la misma dosis administrada por vía oral. La conclusión que se desprendía de ello era que la aspirina alivia, el dolor- en parte, por lo menos- bloqueando la comunicación entre ciertos nervios de la médula espinal. Este trabajo del doctor Yaksh es interesante no sólo porque aumenta nuestros conocimientos acerca de la forma como actúa la aspirina, sino también porque demuestra que este

medicamento barato y que no crea adicción puede ser administrado de manera que los resultados sean igualmente eficaces que los de sustancias mucho más caras que, además, son peligrosas por producir adicción y por sus efectos secundarios dañinos.

Reducción de la inflamación

La capacidad de la aspirina para reducir la inflamación es una de las razones que la hacen tan eficaz para el tratamiento de la artritis (véase el capítulo 10). Como ocurre con las otras propiedades de la aspirina, aún no conocemos perfectamente los mecanismos en que se basa su eficacia. La teoría de su acción periférica, mencionada antes al referimos a sus propiedades analgésicas, sugería que el efecto antiinflamatorio era concomitante de la disminución de la hinchazón. Pero dado que, en ciertas circunstancias, la aspirina actúa de forma semejante a como lo hacen los esteroides antiinflamatorios corticales, hay algunos científicos que creen que su acción puede estar implicada de algún modo con una estimulación del córtex de las glándulas suprarrenales. Otros estudios han dado pie a diversas teorías, que destacan, entre otros aspectos, los cambios provocados por la aspirina en el equilibrio de agua y de electrólitos, en la capacidad de la aspirina para contrarrestar las sustancias naturales liberadas por el cuerpo que pueden producir hinchazón, y su poder para estimular la producción por el cuerpo de sustancias tendentes a reducida. También en este caso, los argumentos más sólidos parecen apoyar la teoría de que es la capacidad de la aspirina para bloquear la síntesis de prostaglandinas en el cuerpo lo que explica su poder antiinflamatorio.

En 1991, el doctor Gerald Weissmann escribía en la revista *Scientific American*: «Más recientemente se ha visto que la hipótesis de las prostaglandinas explica sólo algunos de los efectos de la aspirina y de otras sustancias afines a ella. Su singular poder antiinflamatorio parece derivar no sólo de esa inhibición de las prostaglandinas, sino también de su capacidad para bloquear ciertas interacciones dentro de las membranas celulares».

El artículo del doctor Weissmann, basado en investigaciones llevadas a cabo en su laboratorio del Centro Médico de la Universidad de Nueva York, concluía que la aspirina no era sólo una sustancia inhibidora de las prostaglandinas, sino que

actuaba también «impidiendo la activación de las células que intervienen en las primeras etapas de la inflamación aguda».

Dosificación

Buena parte de la investigación contemporánea acerca de la aspirina se ha centrado en el tema de su dosificación. La tableta de aspirina estándar contiene 325 miligramos de ácido acetilsalicílico (500 miligramos en España). Estudios recientes han llegado a la conclusión de que, en determinados casos, puede resultar más eficaz una dosis menor. Mientras que en otros los efectos óptimos se consiguen con la ingestión espaciada de la habitual dosis de dos tabletas. Volveremos a hablar de este tema en los próximos capítulos. Digamos, de momento, que la dosis eficaz varía según las personas, y que, para todo lo que no sea un simple dolor de cabeza, fiebre e inflamación, deberá consultarse con el médico.

En resumen

Si, por un lado, no hay ninguna duda acerca de la eficacia de la aspirina para combatir la fiebre, aliviar el dolor y reducir la inflamación, también es cierto que aún no conocemos perfectamente cuáles son los procesos bioquímicos que comienzan cuando la aspirina se incorpora al torrente sanguíneo. Para aprovechar aquellos efectos beneficiosos no es, en rigor, imprescindible que comprendamos hasta el último detalle lo que ocurre en nuestro cuerpo, pero esta investigación es de todo punto de vista necesaria si queremos sacar el máximo partido posible de este medicamento prodigioso y barato, añadiendo nuevas e importantísimas indicaciones a las que ya tiene.

Capítulo 4

Prevención del primer ataque cardíaco

El ataque de corazón o, expresado en términos médicos, el infarto de miocardio, es la enfermedad que causa más muertes en la mayoría de los países desarrollados. Las estadísticas realizadas por el gobierno de Estados Unidos revelan que cada año más de un millón de estadounidenses sufren un infarto. No todos estos ataques tienen consecuencias fatales. Para quienes sobreviven al primero, la prevención de un segundo ataque es vital (véase el capítulo 5). ¡Pero evidentemente es preferible prevenir el primer ataque!

La enfermedad de la arteria coronaria que desemboca en infarto de miocardio suele desarrollarse a lo largo de un proceso de varios años de duración, pero su resultado, en casi una tercera parte de los casos, es la muerte repentina sin previo aviso.

El ataque es consecuencia de una acumulación de materiales -consistentes, por lo general, en colesterol, tejidos dañados, calcio y otras sustancias- en las paredes de las arterias relativamente pequeñas que rodean el corazón. Estas arterias abastecen a los músculos del corazón del oxígeno y de las sustancias nutrientes que requieren. La citada acumulación provoca el estrechamiento de las arterias.

La acumulación de materiales, denominada placa ateromatosa, es la principal característica de la aterosclerosis. Sus efectos varían desde la angina de pecho (véase el capítulo 6) hasta el infarto y el fallo cardiaco por congestión.

El ataque se produce cuando un coágulo de sangre bloquea el flujo sanguíneo en una o varias arterias coronarias. Este bloqueo corta el suministro de oxígeno al músculo cardiaco. En la angina de pecho, el corte es temporal; en el ataque, el abastecimiento de sangre resulta completa o casi completamente interrumpido, y su consecuencia es el infarto, es decir, la muerte patológica de una parte del músculo cardiaco.

Las señales de emergencia y los síntomas de un ataque de corazón incluyen, pero no exclusivamente, los siguientes: un intenso y prolongado dolor pectoral (descrito a menudo como una sensación de presión o estrujamiento); un dolor que puede extenderse desde el pecho hasta el hombro y el brazo izquierdos, la espalda e

23

incluso dientes y mandíbula; un dolor prolongado en la zona superior del abdomen; respiración entre cortada; mareo; náuseas; vómitos; y sudoración. Un importante aviso de la amenaza de un ataque de corazón es la repetición frecuente de sensaciones de ahogo que no sean resultado de un esfuerzo físico (véase el capítulo 7).

El Estudio sobre la Salud de los Médicos

Los artículos que aparecen en *The New England Journal of Medicine*, una publicación de la Massachusetts Medical Society, tienen gran influencia y sirven como fuente de información y datos para los reportajes y noticias que luego se elaboran en las páginas científicas de los diarios y revistas de gran difusión. Pues bien, nos atreveríamos a decir sin temor a equivocarnos que ningún artículo publicado en aquel prestigioso medio ha alcanzado tanta notoriedad como el que apareció en su edición del 20 de julio de 1989 bajo el inocuo título: *Informe final sobre el factor aspirina en el Estudio en curso sobre la Salud de los Médicos*.

El mencionado Estudio sobre la Salud de los Médicos era excepcional por diversas razones. Entre ellas destacaban las siguientes: 1) que todos los participantes en el estudio eran médicos; 2) que participaron en él más de 22.000 personas, y 3) que la duración del experimento fue de cinco años. Todos los médicos participantes eran varones, de edad comprendida entre 40 y 84 años. Y ninguno de ellos tenía antecedentes médicos de enfermedad cardiaca o cerebrovascular.

La mitad de los participantes, seleccionada al azar, tomó una tableta estándar de aspirina (325 mg) un día sí y otro no. A la otra mitad se le administró un placebo (es decir, una sustancia inactiva que parecía aspirina, pero completamente inútil desde el punto de vista médico). Fue lo que se llama un «test a ciegas», lo que quiere decir que ninguno de los participantes sabía si estaba tomando aspirina o placebo. Cada uno recibía mensualmente la provisión para el mes siguiente, en un envase que servía a la vez de calendario (parecido al habitual para la píldora anticonceptiva).

El equipo de investigadores que dirigía el experimento eligió la tableta de aspirina de 325 mg por considerar que ésa era la mínima dosis que podía considerarse a la vez eficaz e inocua.

24

Una simple frase incluida en el sumario del artículo anunciaba un descubrimiento espectacular e importantísimo: «Se produjo un 44 % de reducción en el riesgo de infarto de miocardio [ataque de corazón] en el grupo que tomó aspirina». Las cifras concretas fueron 139 infartos entre los que recibieron aspirina y 239 entre los que recibieron el placebo.

El estudio añadía: «Se ha observado un ligero aumento del riesgo de accidente cerebrovascular en el grupo que tomó aspirina, pero no es significativo estadísticamente; este aumento se ha observado primariamente en el subgrupo de episodios de hemorragia cerebral». (Véanse los capítulos 9 y 14.)

Otra conclusión de la que no se hicieron eco los medios de comunicación generales era que, entre los diversos subgrupos de edad estudiados, la reducción del riesgo era «significativa sólo en el de 50 años de edad o mayores». Lo cual no quiere decir que la aspirina no produzca tales efectos en hombres más jóvenes sino tan sólo que este estudio no puede determinar si se produce o no.

Como justificación bioquímica de estos resultados, el estudio mencionaba la capacidad de la aspirina, tomada en pequeñas dosis, para inhibir los procesos bioquímicos que conducen formación de coágulos sanguíneos (recuérdese lo explicado en el capítulo 3 a propósito de las prostaglandinas).

El artículo concluía examinando los resultados de otro estudio más restringido realizado anteriormente por investigadores británicos, que no había mostrado diferencias significativas con respecto al riesgo de infarto entre personas que no tomaron aspirina y personas que sí la tomaron. Y llegaba a la conclusión de que los resultados dispares se debían al distinto planteamiento de uno y otro estudio y a la amplitud notablemente mayor de la muestra tomada en consideración por el estudio estadounidense, con el elevado número de médicos participantes en el experimento. Tal vez le interese saber cuál fue la reacción de los médicos que participaron en el estudio, una vez conocidos sus resultados con anterioridad a la publicación del informe final, se había redactado otro preliminar, dirigido a los médicos participantes, en el que se avanzaban aquellas mismas cifras. Pues bien, en el artículo mencionado puede leerse también esta reveladora frase: «Desde la publicación de nuestro informe preliminar, el 74 % de los médicos participantes que

habían recibido el placebo han solicitado que sus paquetes mensuales sean cambiados por otros con aspirina».

Aunque el Estudio de Salud de los Médicos se limitó voluntariamente a los hombres y renunciaba expresamente a aplicar sus conclusiones a las mujeres, la opinión generalizada entre los médicos es que no existe ninguna razón plausible para pensar que un estudio semejante en amplitud sobre las mujeres que ejercen la medicina, llevado a cabo en idénticas condiciones, fuera a dar resultados distintos. En favor de esa opinión, y corroborándola, podemos citar un artículo aparecido en *JAMA* (Journal of the American Medical Association), en su edición del 24 de julio de 1991, firmado por la doctora Joann E. Manson y otros, en el que, analizando los datos de un estudio sobre una muestra de mujeres, se llega a la conclusión de que «la ingestión de una a seis aspirinas por semana parece estar asociada con una reducción del riesgo de un primer infarto de miocardio entre las mujeres».

El objetivo de aquel informe del JAMA era urgir la realización de un amplio estudio al azar sobre las enfermeras tituladas, semejante en su planteamiento y metodología al llevado a cabo entre los médicos varones. Con anterioridad a dicho informe, las autoridades sanitarias federales habían rechazado en tres ocasiones el plan de realizar tal estudio sobre 45.000 enfermeras. Finalmente, al poco tiempo de aparecer publicado el informe, el director del National Heart Lung and Blood Institute, dio el visto bueno para la inversión de 10 millones de dólares que requería el proyecto.

Aunque se espera que el nuevo estudio sobre las enfermeras dé unos resultados similares a los del realizado con los médicos, se sabe ya que hay cierto número de importantes diferencias entre hombres y mujeres con relación al desarrollo y a la progresión de la enfermedad coronaria. Según el doctor Claude J. Lenfant, director del National Heart Lung and Blood Institute en la fecha en que fue autorizado el estudio, estas diferencias son:

- las mujeres tienden a desarrollar los primeros síntomas de una enfermedad coronaria a una edad diez años mayor que los hombres, y son, por término medio, unos veinte años mayores cuando sufren el primer ataque cardiaco;
- 2. a menudo las mujeres advierten que padecen una enfermedad de corazón cuando sufren los dolores pectorales de la angina, mientras que, en el caso

- de los hombres, es más frecuente que la primera señal sea precisamente un ataque cardiaco;
- el porcentaje de primeros ataques cardiacos con consecuencias fatales es más alto entre las mujeres que entre los varones, y también es más alta su mortalidad durante el año posterior a ese primer ataque;
- 4. entre las mujeres son más frecuentes que entre los hombres los ataques cardiacos indoloros;
- 5. los medicamentos que se inyectan en las horas inmediatamente posteriores a un ataque cardiaco para disolver el coágulo son eficaces por igual entre los hombres y entre las mujeres, pero éstas están más expuestas a sufrir hemorragias como una complicación de la terapia, y
- 6. las mujeres tienen mayor tendencia que los hombres a padecer accidentes cerebro-vasculares por hemorragia cerebral.

Con independencia de estas particularidades, el hecho es que el ataque cardiaco es también la primera causa de mortalidad entre las mujeres de países desarrollados. Sólo cuando se haya completado el estudio en curso será posible determinar con algún grado de certeza si los efectos de la aspirina disminuyendo el riesgo de primeros ataques de corazón en las mujeres son similares a los que tiene en los hombres.

Sería un grave simplismo extraer de los resultados del Estudio sobre la Salud de los Médicos una imprudente pauta de conducta. No se quede con la errónea idea de que puede comer lo que quiera, fumar, vivir con un exceso de peso, evitar el ejercicio físico..., a condición de tomar una tableta de aspirina un día sí y otro no. De la misma manera que el seguir punto por punto todas las indicaciones del ministro de Sanidad no le garantiza que podrá evitar un ataque de corazón, tampoco se lo asegura el tomar regularmente aspirina.

La eficacia anticoagulante de la aspirina está tan acreditada que es frecuente administrada por vía intravenosa tras las intervenciones de *bypass* en las arterias coronarias. Pocos pacientes se dan cuenta de que entre los fluidos que se les administran en el tratamiento postoperatorio está tal vez la aspirina.

Lo que sí es razonablemente cierto es que si usted no fuma, sigue una dieta equilibrada, practica ejercicio con moderación, vigila su peso y toma una tableta de aspirina cada dos días, reducirá notablemente el riesgo de sufrir un ataque cardiaco. Ahora bien, aunque es cierto que cada día toman aspirina millones de personas sin sufrir ningún efecto dañino, no decida por su cuenta iniciar un uso regular de este medicamento sin haberlo consultado antes con su médico.

Capítulo 5

La aspirina en el momento del ataque cardiaco

El tratamiento de un ataque de corazón puede incluir la administración de algún fármaco para disolver el coágulo que queda el flujo sanguíneo en la arteria coronaria. Los cardiólogos piensan que cuanto antes se administren esos fármacos, mayor es la probabilidad de que el paciente sobreviva. Por eso han llegado a sugerir en repetidas ocasiones que en los botiquines de los equipos médicos de emergencia se incluyeran tales medicamentos destinados a disolver eventuales coágulos. Esta sugerencia no ha encontrado un eco generalizado por dichos motivos, entre los que se cuenta, sin duda, el elevado costo de esas sustancias, conocidas por los médicos como agentes trombolíticos.

Otra de las razones que justifican las reticencias es que los fármacos empleados para disolver los coágulos son potencialmente peligrosos. Un peligro importante en su uso es que son susceptibles de provocar una hemorragia cerebral, a la par que disuelven los coágulos. Y, como ya se ha dicho, son extremadamente caros en comparación con la mayoría de los medicamentos.

Activase, nombre comercial de un activador plasminógeno tisular preparado por los laboratorios Gentech, es uno de estos medicamentos trombolíticos. La dosificación que se aconseja viene a costar una cifra próxima a los 2.000 dólares¹; su principal competidor en el mercado es la estreptocinasa, que cuesta alrededor de 200 dólares; la elabora principalmente la firma Behringwerke AG, una empresa farmacéutica alemana, que la comercializa con el nombre de Streptasa.

Cada cinco años se celebra un simposio internacional que congrega a un grupo de investigadores médicos bajo el pomposo título de Antiplatelet Trialists Collaboration (Colaboración de Investigadores en Anticoagulantes). Como sugiere dicho título, estos especialistas se reúnen para intercambiar descubrimientos y datos. Han llevado a cabo una serie de estudios agrupados bajo la denominación de International Study of Infarct Survival (ISIS) [Estudio internacional sobre sobrevivencia al infarto], que van numerados correlativamente. De ellos, el ISIS-2

¹ El principio activo de esta sustancia se encuentra en España en tres medicamentos de parecidas características (Altiplasa, Altaplasa, Actilyse). La dosificación recomendada para uno de ellos cuesta aproximadamente 280.000 pesetas; nos movemos, pues, en el mismo orden de cifras. (N. del T.)

es el que tiene mayor interés para nuestro tema. El propósito del estudio era investigar la eficacia de la estreptocinasa administrada como tratamiento a pacientes que acababan de sufrir un ataque de corazón. La inclusión de la aspirina entre los medicamentos sometidos a examen fue, en cierto modo, un añadido de última hora, en atención a sus conocidas propiedades anticoagulantes.

Para el ISIS-2, los pacientes ingresados en las unidades coronarias fueron divididos en cuatro grupos al azar (es decir, sin criterio de selección que el del orden en que iban llegando) y se les administró, según el grupo:

- 1. un placebo,
- 2. aspirina,
- 3. estreptocinasa o
- 4. aspirina y estreptocinasa.

El estudio se inició en 1985, y con el tiempo se extendió a una muestra de más de 17.000 pacientes ingresados en 400 hospitales.

Los resultados, que se dieron a conocer en 1988 en el congreso del American College of Cardiology, superaron todas las expectativas y proporcionaron conclusiones sorprendentes. La aspirina y la estreptocinasa, administradas por separado, se mostraron eficaces para reducir el índice de mortalidad: cada una lo rebajaron aproximadamente un 25% en comparación con la mortalidad de los pacientes que sólo recibieron el placebo.

Pero lo más llamativo fue el descubrimiento de que, entre los pacientes a los que se les administró la combinación de aspirina y estreptocinasa, la mortalidad se redujo en cerca de un 50%. ¡La combinación resultó, pues, dos veces más eficaz que cualquiera de ambos fármacos aislados!

Dicho en otras palabras: el estudio demostraba que la aspirina (y, mejor aún, la estreptocinasa administrada junto con la aspirina) podía reducir drásticamente la mortalidad en los casos de infarto de miocardio.

Tal vez recuerde usted una cubierta del *Newsweek* de agosto de 1988. Era la del número que apareció dos semanas después de haberse hecho públicos los resultados de ISIS-2. La cubierta reproducía una tableta de aspirina con el siguiente titular: «Miracle Drug», el medicamento prodigioso.

Después de ISIS-2, las ventas de estreptocinasa crecieron a expensas de las de Activase. Pero incluso al moderado precio de 200 dólares la dosis, el uso de la estreptocinasa no ha llegado a generalizarse en Estados Unidos en la misma medida que en Europa.

Un artículo publicado en el número de mayo de 1992 de la revista *Medical World News* afirmaba que, si los médicos norteamericanos fueran tan agresivos en el uso de los trombolíticos como lo son sus colegas europeos, podrían salvar a más pacientes de una muerte evitable tras sufrir un infarto. El artículo se basaba en las observaciones del profesor Peter Sleight, de la universidad de Oxford, expuestas en la reunión anual del American College of Cardiology. El profesor Sleight afirmaba que, según un estudio realizado en Londres, el 50 % de los pacientes aquejados de un infarto de miocardio recibieron allí, en los casos indicados, la terapia trombolítica adecuada; mientras que, en Minnesota, considerando un grupo de pacientes de las mismas características, sólo al 10 % de ellos se les administraron trombolíticos.

En la misma sesión, el doctor Charles Hennekens, profesor de medicina en la Harvard Medical School, decía llanamente: «En Estados Unidos infrautilizamos los agentes [terapéuticos]...: ni siquiera usamos la aspirina como debería ser empleada».

La conferencia concluyó con el unánime reconocimiento de que los trombolíticos combinados con aspirina pueden salvar vidas. Pero también se dijo que podía emplearse sólo la aspirina cuando no fuera posible disponer de alguno de los tres trombolíticos más conocidos, o si el tratamiento con éstos resultaba demasiado caro.

El doctor Hennekens explicaba que, de cada 1.000 personas que sufrían un ataque de corazón agudo, 100 morían a consecuencia de ese ataque si no recibían tratamiento médico. «Si les administran a todos aspirina, salvarán 23 vidas, sin provocar ninguna hemorragia cerebral añadida. Si les dan trombolíticos a todos, salvarán 27 vidas, corriendo el riesgo de provocar cierto número de hemorragias cerebrales no mortales: exactamente, 2,7 hemorragias: es decir, por cada 10 vidas que salven, causarán una hemorragia cerebral.»

En la misma línea de subrayar la importancia del empleo de la aspirina estuvo la comunicación del doctor Rory Collins, de Oxford, quien se unió a lo ya expuesto por

Hennekens, añadiendo: «Es posible administrar aspirina a todo el mundo. Es posible hacerlo en países como la India, Pakistán, los suramericanos..., en sitios donde no pueden disponer de una terapia trombolítica».

En septiembre de 1992, Peter Baume, profesor de medicina comunitaria en la universidad de Nueva Gales del Sur, en Australia, exponía los resultados de un amplio estudio sobre la aspirina recientemente completado bajo su dirección por un equipo de diez expertos. Éstas eran sus palabras: «Este medicamento es un pequeño tesoro... Si alguna vez yo mismo fuera a experimentar una sensación de dolor opresivo en el centro del pecho [revelador de un ataque cardiaco], tomaría media aspirina mientras aguardaba la llegada de la ambulancia».

Si usted sufre un infarto, no hay nada que pueda sustituir a la atención inmediata del médico y su traslado a un centro de atención coronaria. Pero, aun así, sepa que aumentará usted sus posibilidades de sobrevivir ¡tomando media aspirina lo antes posible!

Capítulo 6

La aspirina y los segundos ataques

El segundo ataque de corazón, o reinfarto, es consecuencia de las mismas condiciones que provocan el primero o inicial. Pero, a pesar de ello, las investigaciones se han desarrollado separadamente para determinar si la aspirina es o no útil para prevenir los segundos ataques.

Ya en 1953 el doctor Lawrence L. Craven, que ejercía medicina general en California, informaba haber venido prescribiendo aspirina desde 1950 a sus pacientes que convalecían de un primer infarto de miocardio. Y afirmaba que, hasta la fecha de su informe, los 18 pacientes que había tratado con aspirina seguían bien y no habían sufrido nuevos ataques. La dosis que prescribía era una tableta de 325 mg diaria, ¡la dosificación estándar que sigue recomendándose hoy!

Los artículos de Craven, publicados en una revista médica que no tenía el prestigio del *The New England Journal of Medicine* ni de *JAMA*, recibieron escasa atención. Tendrían que pasar veinte años para que las pruebas realizadas con poblaciones elegidas al azar y con grupos de control tratados con placebo confirmaran sus resultados.

Para quienes no estamos implicados en estas tareas, los descubrimientos de la investigación médica que pueden ser objeto de publicidad no siempre se ajustan a una secuencia lógica. El organismo competente en Estados Unidos, la Food and Drug Administration, por ejemplo, determinó en 1985 que la dosis de una aspirina diaria era la que podía prescribirse para pacientes que hubieran sufrido *previamente* un ataque cardiaco. En consecuencia, dio luz verde a la Bayer, que había presentado ya una solicitud para mencionar esta indicación médica en los prospectos y publicidad de la aspirina destinados al consumidor, para que pudiera incluida con ciertas limitaciones. Aun así, en el envase de las aspirinas que usted adquiere en la farmacia sigue sin mencionarse este uso: aparece I sólo en algunos envases especialmente etiquetados, que se distribuyen a los médicos.

Aquella decisión del mencionado organismo se produjo cuatro años antes de que fueran hechos públicos los resultados del Estudio sobre la Salud de los Médicos que comentamos en nuestro capítulo 4. Fundándose en la razonable creencia de: que la

Food and Drug Administration actuaría en 1989 como lo hizo en la anterior ocasión, y concedería un permiso limitado para dar a conocer a los consumidores los resultados de dicho estudio, las empresas estadounidenses productoras de aspirina prepararon la oportuna publicidad. Pero, sorprendentemente, el mencionado organismo denegó el permiso para difundirla.

Es decir, que la misma Food and Drug Administration que en 1985 había reconocido que la aspirina era un medicamento útil para prevenir segundos infartos, hizo saber en 1989 que se opondría a divulgar entre los consumidores, como publicidad, cualquier recomendación de la aspirina para prevenir primeros infartos. E hizo uso de todos sus poderes de persuasión para desalentar semejante publicidad, hasta el punto de que, de no haber sido por el gran interés suscitado en los medios periodísticos por aquel estudio, el público no habría tenido noticia de un hecho tan esencial. La razón alegada para esta censura publicitaria fue ¡que la información podría ser malinterpretada por el público! Es decir, según el mencionado organismo, los reportajes publicados en las páginas de periódicos y revistas, que no estaban sujetos a su aprobación previa, no desorientarían al público; pero sí lo haría, en cambio, una publicidad que, en fin de cuentas, debía ser revisada y aprobada por la propia Food and Drug Administration. El porqué de todo esto es uno de los misterios de la burocracia gubernamental. Pero el resultado es que ni en los anuncios ni en el prospecto de su envase de aspirinas encontrará usted ninguna alusión a la utilidad de la aspirina para prevenir primeros ni segundos ataques de corazón.

El etiquetado y los prospectos tienen distinta consideración que la publicidad. Aquéllos están directamente sometidos al control de la Food and Drug Administration; y la publicidad, técnicamente, cae bajo la jurisdicción de la Federal Trade Commission. Esta distinción, carente de sentido para la mayoría de los consumidores, se ha traducido históricamente en continuos piques entre ambos organismos. Pero en el caso de la aspirina, como mínimo, la Food and Drug Administration parece haber impuesto su jurisdicción, con aquiescencia de la Federal Trade Commission, tanto sobre el etiquetado y los prospectos como sobre la publicidad. Y el resultado, desde nuestro punto de vista, es que se ha negado al gran público información de suma importancia relativa a ese medicamento milagroso y barato que es la aspirina.

El doctor James E. Dalen escribía en 1991: «Revisando los informes de Craven al cabo de cuarenta años, y tras docenas de investigaciones clínicas, ¿qué podemos concluir? Pues, simplemente, que si su prescripción de "una aspirina diaria" hubiera sido adoptada por los norteamericanos en 1950, se habrían podido evitar centenares de miles de infartos de miocardio y hemorragias cerebrales».

Capítulo 7

La aspirina y la angina de pecho

La angina (angina pectoris) es un síntoma de una afección específica de la arteria coronaria llamada isquemia del miocardio. Se produce cuando el músculo del corazón (miocardio) no recibe suficiente sangre y se ve, en consecuencia, privado de oxígeno. Isquemia es el término médico correspondiente a la insuficiencia de riego sanguíneo.

La agina se da de ordinario si la circulación de la sangre basta para abastecer al corazón en su actividad normal, pero se torna inadecuada cuando se produce un esfuerzo derivado de la actividad física. Si usted echa a correr detrás de su nieto de cinco años de edad, pudiera tener un ataque..., que no sufriría tal vez si ambos estuvieran paseando tranquilamente por el parque. En algunos individuos la causa puede ser un trastorno emocional, incluyendo temor, frustración, ira, frío extremo o una comida demasiado copiosa.

Menos frecuente es una angina de pecho provocada por un espasmo de la arteria coronaria, que puede ocurrir incluso cuando uno está descansando.

No siempre la reducción del riego sanguíneo al corazón o la lesión del músculo cardiaco provocan dolor. Esta situación se denomina isquemia silenciosa y, para detectada, hay que recurrir al electrocardiograma o a otros medios de diagnóstico. Los síntomas de la angina, siempre que no se trate de una isquemia silenciosa, se describen como una sensación extensa de fuerte constricción u opresión, a menudo dolorosa y que produce ahogo, que parece centrarse habitualmente bajo el esternón y extenderse a menudo hacia la garganta y hacia un brazo o los dos; o puede ser una sensación de pesadez y opresión, sin llegar propiamente a dolor. Pueden darse otros síntomas menos claros. La denominación médica, *angina pectoralis* o *pectoris*, viene del latín: angina alude precisamente a la sensación de ahogo, de estrangulamiento; y *pectoris* a su localización en el pecho.

La duración del ataque suele ser de 1 a 2 minutos, pero en ocasiones se prolonga hasta 10 e incluso hasta 15 minutos. El dolor puede ser fuerte e ir acompañado de la sensación constrictiva bajo el esternón. La principal causa de la angina de pecho

es el depósito o placa que se forma en las paredes de las arterias coronarias, y que provoca la condición denominada aterosclerosis, ya descrita antes.

El tratamiento convencional prescribe el uso de nitroglicerina en píldoras, parches o pulverización. La nitroglicerina dilata las arterias coronarias y permite que afluya más sangre. El empleo de bloqueantes de conducción de calcio, un tratamiento más reciente, inhibe el flujo de calcio hacia las células, lo que hace que se recupere el músculo cardiaco y provoca la dilatación de las arterias coronarias. Para la angina también pueden prescribirse otro tipo de fármacos, los llamados «betabloqueantes». Se cree que estas sustancias reducen las necesidades de oxígeno del corazón ante un determinado nivel de esfuerzo. Si la angina no responde a la medicación, pueden estar indicados otros remedios, entre los que se cuentan el bypass quirúrgico y la angioplastia.

Dada la eficacia de la aspirina para impedir la formación de plaquetas por supresión de la actividad de las prostaglandinas (véase el capítulo 3), resulta útil para reducir o eliminar la acumulación de la placa en las paredes de las arterias. Con el resultado de que, al hacer menos probable la formación de la causa, el síntoma, la angina, se presenta en menor número de ocasiones.

Porque lo verdaderamente importante, si tenemos en cuenta que la angina es tan sólo un síntoma, es que la aspirina, al actuar sobre la causa subyacente, reduce notablemente la aparición de la peor eventualidad posible: la incidencia de un infarto de miocardio en un caso de angina. Este hecho quedó confirmado en la década de 1980 gracias a un estudio llevado a término por el Veterans Administration Center de Kansas City, Missouri. En el estudio participaron otros once centros de veteranos, además del de Kansas, con lo que la muestra se elevó a más de 1.250 hombres hospitalizados por angina de pecho inestable. La mitad de los pacientes recibieron un placebo, y a la otra mitad se les administró aspirina. Pues bien, durante el tiempo que duró la prueba, ¡entre los veteranos tratados con aspirina se produjeron un 43% menos de muertes relacionadas con el corazón que entre los que no recibieron más que el placebo!

Los efectos benéficos de la aspirina en pacientes con angina de pecho inestable se vieron confirmados y descritos como concluyentes en el informe de 1989 previo al Estudio sobre la Salud de los Médicos, a que nos referimos en el capítulo 4. Este

aspecto del informe, con todo, no recibió ni mucho menos el mismo tratamiento periodístico que la principal conclusión del estudio, relativa a la eficacia de la aspirina en la prevención de primeros ataques.

La aspirina no sustituye a la nitroglicerina, ni a los bloqueantes de calcio, ni a la consulta con su médico. Es útil para impedir que sus arterias coronarias se estrechen tanto, que un día pueda sufrir usted una angina de pecho. La misma pequeña dosis de aspirina que sirve para prevenir primeros y segundos infartos, jactúa para evitar la angina!

Capítulo 8

La aspirina y los ataques isquémicos transitorios

Los llamados ataques isquémicos transitorios son el resultado de una deficiencia temporal de riego sanguíneo en el cerebro. Los medios de difusión les prestan mucho menor atención que al infarto y a los accidentes cerebrovasculares, pero están relacionados con ellos porque en la mayoría de las ocasiones son un síntoma de nuestro ya mencionado enemigo, la arteriosclerosis, causada por la placa de sustancias que se deposita en las paredes interiores de las arterias.

Sin embargo, en el caso de los ataques isquémicos transitorios la culpa no la tiene la reducción del flujo sanguíneo determinada por la placa, sino el hecho de que un coágulo o fragmento de ella, abandonando su lugar en la arteria, vaya a parar al cerebro. Las personas con mayor riesgo de sufrir episodios de este tipo son aquellas que tienen una presión sanguínea elevada, sufren ciertas enfermedades cardiacas, padecen diabetes, y los fumadores.

Los síntomas suelen ser menos dolorosos que los de la angina de pecho, pero no deberían pasarse por alto. Pueden darse aisladamente, uno solo, o varios a la vez, y entre ellos cabe mencionar: repentinos accesos de debilidad, hormigueo o zumbidos, o entumecimiento que a menudo afecta sólo a un lado del cuerpo; pérdida de visión o visión borrosa; dificultad para hablar; mareos o vértigos; pérdida del equilibrio o deficiente coordinación de los miembros.

La aterosclerosis de la arteria carótida puede provocar también una isquemia cerebral, que sea la causa inmediata de uno de estos ataques isquémicos transitorios.

Un factor clave en el diagnóstico de estos ataques es la rapidez con que los mencionados síntomas aparecen y desaparecen. Ocurren, en efecto, muy rápidamente y su duración es breve. La víctima de un ataque isquémico transitorio se recupera en un espacio de tiempo relativamente corto. Pero a menudo estos ataques son el aviso de la amenaza de un accidente cerebrovascular, y deberían ser tratados.

Si usted los sufre y tiene alta la presión, el médico procederá a tratarle ante todo esta última. Pero si no presenta este problema, probablemente le recetará una

medicación indicada para reducir la tendencia de la sangre a coagularse. En algunos casos, pocos, pudiera ser necesario un procedimiento quirúrgico conocido como endareterectomía, destinado a eliminar la placa arterial.

El medicamento más común que se prescribe a los que han sufrido un ataque isquémico transitorio es... ¡aspirina! Y las personas que la emplean como terapia habitual reducen notablemente el riesgo de sufrir un ataque de éstos.

Capítulo 9

La aspirina y el accidente cerebrovascular

La apoplejía, como llamamos habitualmente al accidente cerebrovascular, afecta cada año a más de 300.000 estadounidenses. Para una cuarta parte de sus víctimas, se trata de una enfermedad fatal. Los ataques isquémicos transitorios que describimos en el capítulo 8 son la única señal de advertencia que la persona puede recibir antes de sufrir una apoplejía.

Sus síntomas y signos son semejantes a los de dichos ataques, pero duran más y pueden producir efectos permanentes. Entre éstos: parálisis del rostro, de un brazo o de una pierna; presentación repentina de un fuerte dolor de cabeza; y pérdida del conocimiento.

La causa de la apoplejía es también un deficiente riego sanguíneo, que a su vez determina una pérdida de capacidad del tejido nervioso irrigado por dicha arteria para desarrollar su función. Si el tejido se destruye, como a menudo ocurre, tenemos un infarto.

Una vez más nuestro viejo enemigo, la aterosclerosis, es la condición que está en la base de la mayoría de estos accidentes cerebrovasculares. Un coágulo de sangre se forma en el lugar donde la arteria está estrechada. Si el lugar de procedencia del coágulo está en el cerebro, se habla de una trombosis cerebral. Si procede de otro lugar y es transportado hasta el cerebro, hablamos entonces de una embolia cerebral.

Un fragmento de placa aterosclerótica o un coágulo formado en cualquier parte del cuerpo pueden desprenderse y formar un trombo, capaz de viajar hasta un vaso sanguíneo del cerebro o del corazón y provocar en él una trombosis coronaria o cerebral, respectivamente. La trombosis provoca un corte de afluencia de sangre a una zona del corazón o del cerebro, cuyos tejidos quedan privados de oxígeno. Dichos tejidos se infartan o mueren, y son incapaces de llevar a cabo por más tiempo sus funciones.

La apoplejía puede ocurrir también por rotura de una arteria y derrame de sangre en el cerebro. Este accidente, que se denomina hemorragia cerebral, es mucho menos frecuente que las trombosis y las embolias cerebrales. Una situación semejante se da en las hemorragias subaracnoídeas, cuando la rotura de un vaso sanguíneo en la superficie del cerebro provoca una acumulación de sangre entre el cerebro y el cráneo, pero no en el interior del propio cerebro.

El accidente cerebrovascular o apoplejía es una enfermedad grave, que requiere inmediata atención médica. Los daños producidos en los tejidos cerebrales no se curan, pero la medicación puede impedir que se extiendan. Medicación, por cierto, que ha de aplicarse con mucho cuidado, puesto que lo que resulta beneficioso para un enfermo puede estar gravemente contraindicado para otra víctima de apoplejía. Un anticoagulante, por ejemplo, recetado para impedir que resulten dañados los tejidos del cerebro podría no ser adecuado para un paciente que tuviera una presión sanguínea elevada y una lesión de los tejidos cerebrales extensa, puesto que aumentaría el riesgo de hemorragia.

Ya en 1956, el doctor Lawrence L. Craven, al informar de sus observaciones con la prescripción de aspirina a pacientes suyos, concluía, sin poder encontrar una explicación para ello, que la ingestión de una aspirina diaria actuaba como buen preventivo tanto del accidente cerebrovascular como del infarto al miocardio. Si su artículo, que apareció en las páginas del *Mississippi Valley Medical Journal*, se hubiera publicado en las de *The New England Journal of Medicine* o en las de *JAMA*, hubiera atraído mucho más la atención y tal vez las grandes investigaciones clínicas controladas se habrían iniciado dos décadas antes.

En 1988 el doctor James C. Grotta exponía en el mencionado *The New England Journal of Medicine* que, con la administración de aspirina tras un ataque isquémico transitorio, era posible reducir en un 25% ó 30% el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular. La aspirina, sin embargo, no debe prescribirse si el paciente tiene la presión alta y/o presenta riesgo de que la terapia con aspirina pudiera provocarle hemorragias cerebrales o nuevos episodios hemorrágicos.

Se acepta hoy de forma general que la ingestión de una dosis de aspirina tan mínima como una tableta un día sí y otro no disminuye sustancialmente el riesgo de padecer una trombosis cerebral.

Capítulo 10 La aspirina y la artritis

La artritis, o más precisamente la osteoartritis, es una afección que la mayoría de nosotros padeceremos probablemente al alcanzar la mediana edad. Puede presentarse sólo en una articulación. Muchos de nosotros ignoramos su presencia hasta que se detecta en una exploración rutinaria con rayos X.

La mayoría de las artritis resultan del simple deterioro de una articulación. Sus causas pueden ser una o varias de entre las siguientes: el desgaste por el uso, la dieta, la herencia, una lesión previa, y una patología. Comienza habitualmente en las articulaciones del cuerpo que soportan grandes pesos, como las rodillas, las caderas y la columna vertebral, pero a menudo aparece en los nudillos. Sus síntomas son dolor de cuando en cuando, rigidez y, ocasionalmente, hinchazón en la articulación. El dolor suele ser leve, pero en algunas personas es severa. Nuestra respuesta espontánea al dolor es mover con menos frecuencia la articulación afectada, con lo que la falta de uso reduce el tamaño y la fortaleza de los músculos de la zona. Con ello se desencadena un círculo vicioso destructivo, que puede acabar provocando una discapacidad funcional.

La osteoartritis es irreversible, pero sus efectos pueden ser mitigados perdiendo peso (y disminuyendo así el esfuerzo de las articulaciones), el ejercicio moderado y la fisioterapia. El régimen de ejercicio es importante para mantener el tono muscular, pero no ha de incluir actividades que pudieran dañar las articulaciones. Aunque la artritis no desaparece, el dolor puede disminuir y desaparecer incluso en el plazo de un año desde su aparición en la articulación. En casos extremos, muy pocos, llega a provocar su parálisis funcional.

La aspirina está médicamente reconocida como uno de los fármacos más eficaces para el tratamiento de la artritis.

A diferencia de la osteoartritis, la artritis reumatoidea no es consecuencia del uso y desgaste natural del propio cuerpo. Se cree hoy que es una enfermedad auto inmune (originada en los propios tejidos del individuo) que tal vez sea estimulada por un virus aún no identificado. Se da más en las mujeres que en los hombres, en

una proporción de 3 a 1. En Estados Unidos, se estima en 7.000.000 de personas las aquejadas de artritis reumatoidea.

Los síntomas de la artritis reumatoidea se diferencian de los de la osteoartritis en que el dolor es más severo y la inflamación lo acompaña siempre. Puede afectar también al corazón, pulmones y ojos. Estos síntomas incluyen bultos o nódulos bajo la piel en la zona de las orejas, codos, rodillas, nariz, en la parte trasera del cuero cabelludo o bajo los dedos de los pies. Es la forma más debilitador a de artritis.

La artritis reumatoidea es crónica, pero tiende a aparecer y desaparecer. En su tratamiento básico desempeñan un papel fundamental los medicamentos antiinflamatorios. Entre éstos, la aspirina suele ser el primero al que se recurre para tratar la artritis reumatoidea.

La Artritis Foundation afirma: «Hay más de 100 formas de artritis, cada una de las cuales tiene su propia pauta de síntomas y efectos. Algunas formas requieren un tratamiento más intensivo que otras. La aspirina se emplea comúnmente para tratar muchas formas de artritis». La misma Fundación previene que, aunque la aspirina juega un papel muy importante en el tratamiento de la artritis, su administración es sólo parte de la totalidad del programa terapéutico y aconseja vivamente que los aquejados de artritis consulten al médico.

La razón de la gran eficacia de la aspirina estriba en sus propiedades antiinflamatorias. Hoy se piensa que su capacidad para suprimir la elaboración de prostaglandinas (véase el capítulo 3) es la clave fundamental de estas propiedades antiinflamatorias. Pero, según un artículo de los doctores Steven B. Abramson y Gerald Weissmann, publicado en el número de enero de 1989 de *Arthritis & Rheumatism*, órgano oficial del American College of Rheumatology, se está investigando una segunda teoría, según la cual la aspirina actuaría también directamente inhibiendo otro grupo de células inflamatorias, con independencia de su efecto supresor de las prostaglandinas.

La importancia de este artículo de los doctores Abramson y Weissmann, titulado *The Mechanisms of Action of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (Los mecanismos de acción de los fármacos antiinflamatorios no esteroides*), ¡es que viene a demostrar el hecho de que los investigadores aún están intentando descubrir cómo funciona exactamente la aspirina!

La aspirina pertenece a un grupo de sustancias denominadas medicamentos antiinflamatorios no esteroides, para los que en inglés se ha acuñado el acrónimo NSAID. La Arthritis Foundation afirma: "Una ventaja de la aspirina frente a los demás NSAID es que la aspirina cuesta menos. Y, puesto que una persona enferma de artritis debe medicarse durante largo tiempo, el costo francamente inferior de la aspirina es a menudo un factor a tener muy en cuenta en la elección del medicamento».

Capítulo 11

La aspirina y el cáncer de colon y recto

El cáncer de colon y recto es responsable de unas 100.000 de las 500.000 muertes que se atribuyen anualmente al cáncer en Estados Unidos. Aunque hay muchas teorías al respecto, lo cierto es que carecemos de cualquier certeza médica respecto a la causa de esa forma de cáncer. El tratamiento más común es quirúrgico, a menudo acompañado de quimio y/o radioterapia.

No estamos diciendo, pues, que la aspirina sirva para el tratamiento del cáncer de colon, pero sí ¡que pudiera ser eficaz para prevenirlo! La palabra clave, en el momento en que se escribe este libro, es ésta: pudiera.

Un informe publicado en el número del 6 de marzo de 1991 del *Journal of the National Cancer Institute* indicaba que el riesgo de cáncer de colon y recto aparecía «reducido aproximadamente a la mitad entre personas que han empleado recientemente NSAID [medicamentos antiinflamatorios no esteroides] con regularidad. Casi todo el uso que se hizo de estos medicamentos fue de aspirina». Los autores del informe, los doctores Lynn Rosenberg, Julie R. Palmer, Ann G. Zauber, M. Ellen Warshauer, Paul Stolley y Samuel Shapiro se mostraban cautos en la presentación de sus hallazgos. Y ello ya desde la elección del título de su artículo: *A Hypothesis: Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Reduce the Incidence of Large-Bowel Cancer [Una hipótesis: los medicamentos antiinflamatorios no esteroides reducen la incidencia del cáncer de intestino grueso].*

Por nuestra parte encontramos significativo que los autores no pertenecieran todos a una sola institución. El grupo incluía personal de la facultad de Medicina de la universidad de Bastan, del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, del New York Hospital en el Centro Médico Cornell y de la facultad de Medicina de la universidad de Pennsylvania.

El informe llegaba a notar que «la reducción del riesgo se comprobó en los cánceres de colon y de recto, en pacientes de ambos sexos, y tanto en jóvenes como en personas de edad». A efectos del estudio, se definió como un uso frecuente y regular de la aspirina su administración, como mínimo, cuatro días por semana durante un espacio de tiempo no inferior a tres meses. En realidad, la mayoría de

los pacientes incluidos en el correspondiente grupo «regular» habían estado tomando una dosis diaria de aspirina.

En un escrito posterior publicado el 21 de agosto de 1991 en las páginas de la misma revista, los descubrimientos del grupo de Rosenberg fueron discutidos por cuatro médicos de la facultad de Medicina de la universidad de California, que dos años antes habían dado a conocer un informe titulado *Aspirin Use and Chronic Disease* [*Uso de la aspirina y enfermedad crónicas*]. El grupo de Rosenberg replicó que el estudio californiano no contemplaba su misma hipótesis, y que tampoco existía un paralelismo exacto entre sus estadísticas y las manejadas por el grupo de California para llegar a sus propios resultados. Ambos grupos se mostraron de acuerdo en que era menester encargar nuevos estudios para determinar si esta relación de la aspirina con la disminución del riesgo de cáncer era el resultado de una auténtica relación causal o se debía a la casualidad o a la forma de haber enfocado el estudio.

El 5 de diciembre de 1991, *The New England Journal of Medicine* dio a la luz pública un artículo titulado *Aspirin Use and Reduced Risk of Fatal Colon Cancer* [*El uso de la aspirina y la reducción del riesgo de cáncer de colon mortal*]. Sus autores, el doctor Michael J. Thun, Mohan J. Namboodiri, licenciado en Ciencias, y el también doctor Clark W. Heath Jr., afirmaban que la tasa de mortalidad a consecuencia de cáncer de colon disminuía a la mitad en personas que tomaban aspirina un día sí y otro no. En respuesta a los informes y cartas al respecto publicados en el *Journal of the National Cancer Institute*, los doctores John A. Baron y E. Robert Greenberg, de la facultad de Medicina de Dartmouth, decían: «Los NSAID, incluyendo la aspirina, pueden ser agentes particularmente útiles en la prevención del cáncer de colon. Una píldora, aunque haya de ser administrada de forma regular, resultaría más aceptable por parte del público que una dieta o un cambio del régimen de vida». Baron y Greenberg procedían seguidamente a perfilar su idea de un posible estudio con objeto de «ampliar tan intrigantes descubrimientos».

Unos resultados sustancialmente idénticos a los obtenidos por los mencionados Thun, Heath y Namboodiri fueron expuestos por investigadores de la Emory University de Atlanta en un simposio organizado por el American College of Gastroenterology. Según ellos, la ingestión de una tableta de aspirina a la semana,

si se prolonga en el tiempo, puede eliminar el riesgo de cáncer de colon y recto. El doctor C. Mel Wilcox, uno de los componentes del equipo investigador, afirmaba: «Las cifras son excelentes, pero necesitamos estudios más amplios para probar que funciona».

La teoría actual es que la aspirina actúa en la prevención de ciertos tipos de cáncer porque puede interferir en el crecimiento celular desordenado que conduce al desarrollo del cáncer.

Tal como están hoy las cosas, sería una insensatez fiarlo todo en la aspirina como medicamento preventivo. La dieta, entre otras cosas, puede ser un importante factor material. Pero, si la aspirina no está contraindicada para usted, una simple aspirina, tomada un día sí y otro no, ¡podría servirle para prevenir tanto los ataques de corazón y los accidentes cerebrovasculares como el cáncer de colon y recto!

Capítulo 12

Aspirina, demencia y enfermedad de Alzheimer

La demencia es un deterioro irreversible de las facultades intelectuales, con trastornos emocionales concomitantes, que resulta de una disfunción orgánica del cerebro. La forma de demencia causada por repetición de accidentes cerebrovasculares se denomina demencia vascular o con infarto múltiple. La padecen aproximadamente 400.000 estadounidenses, y viene a representar el 10% de todos los casos de demencia. Otro 10% se atribuye a una combinación de la enfermedad de Alzheimer con la demencia vascular. Por su parte, la enfermedad de Alzheimer, sola, suma del 50% al 60% de todos los casos de demencia. La enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular, solas o combinadas, dan cuenta, pues, del 70% al 80% de todas las demencias.

La demencia vascular o con infarto múltiple se caracteriza por una gradual pérdida de memoria, que suele referirse en primer lugar a los acontecimientos más recientes, marcada por una pérdida progresiva de las funciones mentales. Cada nueva pérdida es, de ordinario, el resultado de un nuevo accidente cerebrovascular. Otros síntomas pueden ser: desintegración de la personalidad, con una creciente depresión; súbitas e involuntarias crisis de llanto y risa; y parálisis parcial que afecta a un lado del cuerpo. Asimismo puede verse deteriorado cualquier otro aspecto de la actividad intelectual y del estado de ánimo.

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por una gradual pérdida de memoria de los hechos recientes y por la incapacidad para aprender nueva información; una creciente tendencia a repetirse a uno mismo, a colocar mallas objetos, a sentirse confuso, desorientado, perdido. Otros síntomas son una lenta disgregación de la personalidad, del juicio y de las cualidades sociales; creciente irritabilidad; ansiedad; depresión; confusión y desasosiego. Hasta cierto punto, los síntomas de la demencia vascular y de la enfermedad de Alzheimer son semejantes.

No se conoce aún la causa de la enfermedad de Alzheimer, pero se sabe que su resultado es una degeneración de las células del cerebro. Los accidentes cerebrovasculares que causan la demencia vascular dejan áreas de células cerebrales funcionalmente inservibles (infartadas).

Aunque no hay ninguna prueba de que sea una sola y la misma la causa de las dos enfermedades, sí hay algunas de que la aspirina es un medicamento útil para aliviar la demencia vascular y, todavía más, para prevenir ambas.

La prueba más sólida de que la aspirina es útil en el tratamiento de personas que padecen ya una demencia vascular suave aparece en un estudio piloto llevado a cabo durante tres años con un grupo de 70 pacientes. La dosis de aspirina recibida fue la de una tableta estándar (325 mg) diaria. La edad promedio de los pacientes estaba ligeramente por encima de los sesenta y siete años. Al grupo de control no se le administró aspirina.

En el número de junio de 1989 del *Journal of the American Geriatrics Society*, un artículo titulado *Randomized Clinical Trial of Daily Aspirin Therapy in Multiinfarct Dementia* [Estudio clínico aleatorio sobre la terapia de la administración diaria de aspirina en la demencia vascular] y escrito por John Stirling Meyer, Robert L. Rogers, Karen McClintic, Karl F. Mortel y Jamshid Lofti concluía que: «la terapia de administración diaria de aspirina, en dosis pequeñas de 325 mg, combinada con el control de los factores de riesgo para el accidente cerebrovascular, estabiliza o mejora la capacidad cognitiva y la perfusión cerebral en pacientes aquejados de una demencia vascular moderada». Por «cognitiva» se alude al proceso que nos permite aprender, y «perfusión cerebral» se refiere al riego sanguíneo en el cerebro.

Los resultados de este estudio piloto coinciden con lo que ya sabemos en cuanto a la eficacia de la aspirina corno medicamento para prevenir el accidente cerebrovascular (véase el capítulo 9). Basándose en él se ha propuesto un modelo muy completo de prueba, para realizar por el llamado sistema «de doble ciego», que es muy probable que esté ya aplicándose cuando llegue a sus manos este libro. En lo que se refiere a la enfermedad de Alzheimer, las pruebas de que podemos disponer se basan en lo que los científicos denominan *observación* en oposición al *experimento clínico*. De ordinario, a las observaciones no se les suele conceder mucho peso, puesto que la comunidad científica, y con razón, está prendada de los tests aleatorios controlados por el sistema «de doble ciego» cuando se trata de determinar la eficacia de los fármacos. Aun así, las observaciones son con frecuencia indicadores para el planteamiento de experimentos clínicos que conducen a la aceptación de sus conclusiones, ahora ya presentadas corno hechos

médicamente probados. Recuérdese, por ejemplo, que fueron las observaciones de un médico de cabecera, el doctor Lawrence L. Craven, sobre la incidencia del infarto de miocardio entre sus pacientes, las que lo llevaron a realizar sus propias pruebas en la década de 1950 y dieron pie, en definitiva, al informe de 1989 acerca del Estudio sobre la Salud de los Médicos.

Pues bien, unas importantes observaciones con respecto a la enfermedad de Alzheimer aparecieron expuestas por el doctor Patrick McGeer, de la universidad de Columbia Británica, en un número de la revista *The Lancet* correspondiente a 1990. Su estudio de 7.490 pacientes aquejados de artritis reumatoidea revelaba que sólo 29 de ellos sufrían también la enfermedad de Alzheimer. Ahora bien, ateniéndose a las estadísticas más fiables, la incidencia de esta enfermedad sobre dicho número de pacientes hubiera debido ser de 202 casos, es decir, ¡casi siete veces mayor! Pero todos aquellos pacientes estaban recibiendo una medicación antiinflamatoria: en la práctica, ¡tomando aspirina casi todos!

El mismo doctor McGeer declaraba en el número del 12 de febrero de 1990 de *Medical World News*: «Las posibilidades terapéuticas de actuar sobre la muerte celular son inmensas. Es posible que las mejores correspondan a la aspirina. Jamás he encontrado en una autopsia señales de la enfermedad de Alzheimer en un paciente aquejado de artritis reumatoidea».

No sería sensato que, basándose en las anteriores observaciones del doctor McGeer, alguien comenzara a tomar diariamente la dosis de 8 a 14 aspirinas que se prescribe a los que padecen artritis reumatoidea, con la esperanza de prevenir así b aparición de la enfermedad de Alzheimer... Los descubrimientos del doctor McGeer no sugieren que sean necesarias grandes dosis: registran sólo el hecho como un factor común en los casos estudiados.

Está claro, pues, que deben realizarse nuevos estudios al respecto. Los beneficios que se conseguirían si fuera posible demostrar la validez de las conclusiones apuntadas por el doctor McGeer, y determinar la dosificación adecuada, compensarían con creces la inversión que habría que hacer para completar las investigaciones.

En resumen: si está usted medicándose ya con aspirina por otras razones, tal vez esté obteniendo una protección suplementaria contra los riesgos de la demencia vascular y la enfermedad de Alzheimer.

Capítulo 13

Aspirina e hipertensión inducida por el embarazo

La presión sanguínea alta y la hipertensión son dos expresiones sinónimas que aluden a la situación que se da cuando la sangre circula por las arterias a una presión demasiado alta para la salud. La hipertensión es un problema corriente durante el embarazo. Y puede ser perjudicial tanto para la salud de la madre como para la del hijo.

Los hijos de madres hipertensas tienden a pesar menos de lo normal y tienen placentas pequeñas. El tamaño de la placenta es importante, porque a través de esta membrana recibe el feto las sustancias nutrientes y elimina los desechos. La tasa de muerte fetal es también más elevada entre las mujeres que padecen hipertensión.

Algunas mujeres afectadas de moderada hipertensión no tienen mayores problemas durante el embarazo. Pero en otras la presión sanguínea continúa aumentado; los fluidos se acumulan en sus cuerpos, y sus análisis de orina revelan la presencia de proteínas. Esta situación se denomina preclampsia y habitualmente se presenta después de la vigésima semana del embarazo. Puede cursar en convulsiones, en un estado que los médicos llaman eclampsia. De presentarse la eclampsia, debe tenerse en cuenta que es una extrema emergencia, puesto que encierra peligro de muerte para la madre y el hijo. Aproximadamente el 5,5% de las mujeres sufren preclampsia durante su primer embarazo. Este porcentaje baja espectacularmente en los embarazos posteriores.

Si ha leído usted alguna vez las advertencias incluidas en el prospecto que acompaña a sus aspirinas, habrá visto, entre otras, la siguiente, expresada de esta forma o en términos sustancialmente parecidos: «Si está usted embarazada o cree que pudiera estado, consulte a su médico antes de tomar este medicamento. El consumo de medicamentos durante el embarazo puede ser peligroso para el embrión o el feto y debe ser vigilado por su médico». De un modo más concreto, se dice en otros prospectos: «Es especialmente importante no emplear aspirina durante los últimos tres meses del embarazo, a menos que lo prescriba así específicamente el médico, porque puede causar problemas al feto o complicaciones

durante el parto». La razón de estas advertencias es que se piensa que la aspirina puede inducir hemorragias y provocar un aborto.

¡Tal vez le sorprenderá saber, pues, que los especialistas más autorizados afirman ahora que la preclampsia puede prevenirse con una terapia basada en la administración de pequeñas dosis de aspirina! El valor terapéutico de la aspirina para la preclampsia fue mencionado por primera vez en publicaciones especializadas británicas a mediados de la pasada década, pero los correspondientes artículos no empezaron a aparecer en las más acreditadas revistas médicas norteamericanas hasta 1987. Y aunque el *American Journal of Obstetrics & Gynecology* había abierto ya sus páginas desde ese año a diversos trabajos relativos al empleo de la aspirina para prevenir la hipertensión inducida por el embarazo, la aparición de un nuevo artículo en *The New England Journal of Medicine* del 10 de agosto de 1989 fue considerada un acontecimiento «apasionante» al menos por dos médicos.

Lo que motivaba este calificativo era un descubrimiento basado en un estudio aleatorio sobre una muestra de 791 mujeres, por el sistema de «doble ciego» y con un grupo de control al que se le administró simplemente placebo, cuya conclusión era la siguiente: «Se demuestra que la administración de pequeñas dosis diarias de aspirina durante el tercer trimestre del embarazo reducen significativamente la incidencia de la hipertensión inducida por el embarazo y la toxemia preeclámpsica en mujeres con alto riesgo de sufrir estos trastornos... ».

Y lo que ambos médicos estaban ansiosos por saber, a propósito del mencionado artículo, era si las mujeres del grupo tratado con aspirina que habían dado a luz mediante cesárea habían perdido o no más sangre que las mujeres del grupo de control que requirieron también esa intervención quirúrgica. Los autores del artículo, el doctor Eyal Schiff y otros doce colaboradores suyos, respondieron a su pregunta: «La ingestión de aspirina, en la dosis antiinflamatoria convencional, en los días anteriores al parto puede aumentar el riesgo de hemorragia en la madre antes y después del parto. En nuestro estudio, la dosis prescrita fue relativamente baja (100 mg diarios) [menos de una tercera parte de la tableta estándar de aspirina de 325 mg para adultos]. Sin embargo, puesto que el fundamento para el uso de una dosis baja de aspirina es disminuir selectivamente la producción de tromboxano de las plaquetas y, consiguientemente, reducir la tromba génesis, debe

preverse la posibilidad de una hemorragia materna o fetal cuando se administra aspirina a mujeres embarazadas». Ampliando posteriormente su respuesta a la cuestión planteada, los autores del estudio advertían que habían interrumpido el tratamiento con aspirina en la mayoría de las mujeres pocos días antes del parto. Decían asimismo que, aunque no habían medido el volumen de sangre perdido por las mujeres a las que se les había practicado la cesárea, un examen de los registros quirúrgicos de las mujeres intervenidas en los tres grupos (el tratado con aspirina, el que había recibido simplemente un placebo, y el de bajo riesgo) no revelaba ninguna incidencia de hemorragia anormal. Los médicos que participaron en el estudio pertenecían al departamento de Obstetricia y Ginecología y al Hypertension Research Institute de la facultad Sackler de Medicina de la universidad de Tel Aviv, Israel.

El número del 10 de julio de 1991 de la revista *JAMA* incluía un artículo de los doctores Thomas F. Imperiale y Alice Stollenwerk Petrulis que analizaba los resultados de anteriores estudios. Su conclusión era como sigue: «Este metaanálisis [un análisis estadístico conjunto de diferentes pruebas] sugiere que la dosis baja de aspirina reduce los riesgos de una hipertensión inducida por el embarazo y la pérdida de peso del niño, sin que se observe ningún peligro de efectos adversos para la madre ni para el hijo».

Un artículo publicado el 12 de mayo de 1992 en el *British fournal of Obstetrics and Gynaecology* daba cuenta de la administración de una dosis de 60 mg de aspirina a 18 mujeres embarazadas normales, por un lado, y a otras 16 embarazadas con problemas de hipertensión por el embarazo, por otro. Y concluía: «...no hemos sido capaces de detectar efectos colaterales de esta dosis baja de aspirina ni en la madre ni en el niño». El estudio fue llevado a cabo en el Reino Unido por un equipo de especialistas del hospital general de Plymouth, encabezado por K. A. Louden, secretario de investigación de la Trent Regional Health Authority.

La mayoría de las mujeres embarazadas deberían evitar la aspirina durante el último trimestre del embarazo. Sin embargo, es también cierto que una dosis pequeña de aspirina, tal vez presentada en cápsulas que faciliten su digestión y siempre administrada bajo la supervisión de un médico, ¡salvará las vidas de algunas mujeres embarazadas y de sus hijos!

Capítulo 14

La aspirina puede no ser para usted

La palabra riesgo, referida a algún fármaco, inspira a menudo un temor irracional. El recuerdo de la talidomida y los titulares de los periódicos de la década de 1960 asaltan nuestras mentes siempre que oímos decir que tomar determinado medicamento entraña algún riesgo.

Pero es importante recordar que no todos los riesgos son iguales. Lo que hacemos cada uno de nosotros cuando nos disponemos a comenzar cualquier actividad es, en efecto, consciente o inconscientemente, valorar *el grado de riesgo de esa actividad y si los resultados que esperamos obtener de esa actividad* merecen correr ese riesgo.

A diario nos lanzamos a actividades que implican riesgos mortales: cruzar calles, por ejemplo, hacer un viaje en automóvil, volar al lugar donde pasaremos las vacaciones. Cuando nos decidimos a hacer alguna de esas cosas, la mayoría de nosotros reducimos los riesgos inherentes aguardando a que la luz del semáforo nos dé paso, conduciendo dentro de los límites de velocidad establecidos o viajando con líneas aéreas comerciales reguladas por el gobierno. Rara vez se nos ocurrirá dejar de cruzar la calle, no metemos en el automóvil o no salir de vacaciones por temor al riesgo.

No existe probablemente ninguna sustancia, incluyendo el agua destilada, susceptible de ser ingerida por todo el mundo sin que haya algún porcentaje de personas a quienes les produzca efectos nocivos. Esto último puede afirmarse de todas: desde la leche hasta el más moderno producto farmacéutico. Lo que su médico y usted han de sopesar es si la enfermedad es peor que los posibles efectos secundarios del medicamento o del tratamiento a emplear para su prevención, alivio o cura.

Cuando en 1992 tropas estadounidenses embarcaron para Somalia con la misión de llevar alimentos a los somalíes, tomaron, según *The New York Times*, «...dosis diarias de un poderoso fármaco contra la malaria, que produce sarpullidos, náuseas y fatiga, y que deja su piel extremadamente sensible al abrasador sol somalí». Esos

efectos secundarios eran, sin lugar a dudas, un riesgo que valía la pena asumir con tal de protegerlos de la malaria.

Se calcula en un 5% de la población, como máximo, el porcentaje de personas a quienes la aspirina, por lo menos la aspirina ordinaria, puede provocar efectos secundarios indeseados. Estos efectos pueden ir desde una simple irritación de estómago hasta, en algunos niños, el llamado síndrome de Reye. En este capítulo trataremos de la mayoría de los efectos secundarios de la aspirina, pero es importante recordar que cada uno de nosotros es un caso distinto. Una vez más hemos de recordarle que no pretendemos que usted emplee este libro como sustituto de los consejos de su médico.

Cuando se trata de reducir riesgos, hay unas pocas reglas generales que no sólo son de aplicación a la aspirina, sino también a todos los productos farmacéuticos.

- 1. Si está usted tornando algún medicamento, tanto si es de venta libre corno si sólo se dispensa con receta médica, debería consultar con su médico antes de empezar a tornar un segundo fármaco, aunque se trata simplemente de aspirina. La razón es que no sólo puede darse el caso de que la aspirina y el primer medicamento sean incompatibles, sino que también puede ocurrir que el primero contenga ya aspirina. El prospecto de su envase de aspirina contiene una advertencia respecto a la posible interacción de medicamentos, que reproducimos más abajo.
- 2. Lea los textos del envase y los prospectos que acompañan al producto farmacéutico. Fíjese muy bien en la dosis recomendada y en las advertencias. A menudo se hace caso omiso de esa dosis recomendada, siguiendo la errónea teoría de que «cuanto más, mejor». La verdad es que ese más puede ser perjudicial, no sólo cuando se trata de la aspirina y de otros medicamentos, sino con casi todo, incluyendo el azúcar y la sal. Como ocurre con la mayoría de fármaco s potentes, juna sobredosis de aspirina puede tener consecuencias fatales!
- Mire la fecha de caducidad indicada en el envase, tanto al adquirirlo como en el momento de emplearlo. La aspirina tiene un periodo de conservación largo, de aproximadamente cinco años; pero algunos otros

58

medicamentos, y entre ellos las píldoras de nitroglicerina que emplean los pacientes de angina de pecho, caducan en unos pocos meses.

La eficacia de la aspirina para reducir el dolor y la fiebre podría hacer posible que su uso enmascarara una dolencia seria, en oposición a lo que llamaríamos una afección menor. Por esta razón, el prospecto de su envase de aspirinas contiene una nota de advertencia, habitualmente redactada en estos términos:

No tome este medicamento para el dolor durante más de 10 días (los adultos) ó 5 días (los niños), ni para bajar la fiebre durante más de 3 días, a menos que así se lo indique su médico. Si el dolor o la fiebre persisten o empeoran, así como si se produce la aparición de nuevos síntomas, o si advierte enrojecimiento o hinchazón, consulte a su médico, porque podrían ser señales de una enfermedad seria.

En atención a una eventual interacción de medicamentos, encontrará en el folleto de su envase de aspirina un párrafo que, en lo esencial, dirá lo siguiente:

No emplee este producto si está tomando, por prescripción médica, fármacos anticoagulantes (para aclarar la sangre), para combatir la diabetes, la gota o la artritis, salvo que así se lo indique su médico.

O bien, simplemente:

[Este medicamento] puede potenciar el efecto de los anticoagulantes orales y antidiabéticos orales.

En relación con el síndrome de Reye y los niños, el prospecto le advierte:

La ingesta de ácido acetilsalicílico, entre otros factores, se ha relacionado con el síndrome de Reye, enfermedad muy poco frecuente, pero grave. Es por ello que se recomienda consultar al

médico antes de administrado a niños y adolescentes en caso de procesos febriles, gripe o varicela. Si se presentaran vómitos o letargo debe interrumpirse el tratamiento y consultar inmediatamente al médico.

La singular construcción de la primera frase y ese «se ha relacionado con» obedecen a que ni siquiera la respetada National Reye's Syndrome Foundation habla de un efecto causal directo entre el síndrome y la ingestión de aspirina por niños durante las enfermedades que provocan fiebre. Deja constancia de que algunos niños desarrollan el síndrome de Reye sin tomar aspirina, pero afirma que «...el riesgo de desarrollar el síndrome de Reye puede reducirse si no se da aspirina a los niños y a los adolescentes para aliviar el dolor o la fiebre, sin consultar previamente con el médico para cada uso específico».

Puesto que existen medicamentos para bajar la fiebre infantil que no contienen aspirina, no es demasiado difícil seguir el anterior consejo. A mayor abundamiento, puesto que los niños no son candidatos de alto riesgo a sufrir infartos, accidentes cerebrovasculares o cáncer de colon, no cabe invocar la posibilidad de prevenir estas enfermedades para dejar de prevenir la aparición del síndrome de Reye. Otro capítulo de advertencias habitualmente incluido en el prospecto dice:

No emplee este producto si es usted alérgico a la aspirina (al ácido acetilsalicílico, a los salicilatos) o si sufre asma, a menos que se lo indique expresamente un médico. Si se le presenta zumbido de oídos o trastornos auditivos, consulte a un médico antes de volver a tomarlo.

La realidad es que son muy pocas las personas que sufren este efecto colateral de la aspirina, y no es una queja nada habitual.

Las mujeres embarazadas debieran prestar especial atención a un párrafo del prospecto que, habitualmente, está redactado en estos términos:

Como con cualquier otro medicamento, si está usted embarazada o criando a un bebé, pida consejo a su médico antes de tomar este producto. Es ESPECIALMENTE IMPORTANTE NO EMMPLEAR ASPIRINA DURANTE LOS TRES ÚLTIMOS MESES DEL EMBARAZO, A MENOS QUE LO PRESSCRIBA ASÍ ESPECÍFICAMENTE EL MÉDICO, PORQUE PUEDE CAUSAR PROBLEMAS AL FETO O COMPLICACIONES DURANTE EL PARTO.

Esta concreta advertencia resulta particularmente irónica pues, como vimos en el capítulo 13, la aspirina es con frecuencia el medicamento aconsejado para tratar la hipertensión inducida por el embarazo. Pero, aun así, desde 1990 es obligatorio incluida en los envases de aspirina.

La lección que cabe aprender de todo esto es que el prospecto de su envase de aspirina no sólo no le explica todos los resultados positivos que usted puede obtener de su empleo, sino que incluso llega a prevenir a las mujeres embarazadas de su uso, ¡cuando pudiera muy bien ser que fuera precisamente el medicamento que su médico les hubiera prescrito! Repitámoslo, pues, una vez más: ¡no hay nada que pueda sustituir el consejo de su médico!

La advertencia aplicable a la mayoría de las personas a las que la aspirina produce efectos secundarios, cuyo número es relativamente pequeño, se expresa más o menos así:

No tome este producto si tiene usted problemas de estómago (tales como ardores, pesadez o dolor de estómago) persistentes o recurrentes, o si padece úlceras o episodios hemorrágicos, a menos que así se lo indique su médico.

La razón de que la aspirina esté contraindicada, en algunos casos, para las personas que padecen problemas de estómago se basa en una de sus cualidades beneficiosas. Como vimos en el capítulo 3, uno de los efectos de la aspirina es suprimir la producción de prostaglandinas. En la mayoría de los casos esta supresión actúa en su beneficio. Pero, en el estómago, las prostaglandinas son

responsables de la producción de la capa mucosa que reviste la pared del estómago y lo protege de las sustancias irritante s que él mismo segrega. Si es usted demasiado sensible a la aspirina o tiene ya problemas relacionados con la producción de esa mucosa gástrica, el hecho de disminuir aún más la producción de esa capa mucosa provocará o agravará la patología de su estómago.

Dentro del grupo de personas que sufren problemas gástricos con la aspirina, la mayoría son capaces de soslayar la dificultad empleando aspirina tamponada o aspirina revestida con una protección entérica, que retarda la liberación de la aspirina en el estómago o la suspende hasta que llegue al intestino.

Puesto que los estudios relativos al papel preventivo de la aspirina ante el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular se han llevado a cabo, en general, con dosis de una aspirina un día sí y otro no, está claro que no es necesario consumir grandes dosis para recibir sus beneficios médicos. Recientemente se ha estado investigando para determinar la eficacia de dosis aún menores. Como dijimos ya, en los estudios acerca de la hipertensión inducida por el embarazo se administraron dosis de sólo 60 mg, es decir, menos de la quinta parte de una aspirina para adultos, según el estándar de Estados Unidos. En un artículo publicado en el número del 31 de octubre de 1991 del *The New England Journal of Medicine* se afirmaba que una dosis de 30 mg de aspirina (¡menos de la décima parte de la dosis considerada normal para un adulto!) era tan eficaz para lograr el restablecimiento de los pacientes que habían sufrido un ataque isquémico transitorio o un accidente cerebrovascular menor (ver el capítulo 8) como una dosis de 283 mg.

Un artículo poco comentado, que apareció en las páginas de la revista *JAMA*, en su número del 14 de noviembre de 1990, informaba de que las grandes dosis de aspirina incrementaban la concentración del alcohol en sangre después de haber ingerido etanol. Y al hablar de etanol, naturalmente, nos estamos refiriendo al alcohol contenido en su cerveza, vino o licor favoritos. El efecto era más espectacular aún en aquellos que habían comido antes o a la vez que bebieron, porque el alcohol permanecía durante más tiempo en su estómago. He ahí otra lección que hay que aprender, porque, si usted está tomando aspirina y bebe alcohol, ¡pudiera ser que su nivel de alcohol en sangre excediera el límite legal para

conducir! Si usted es una de esas personas inteligentes que no juntan el beber con el conducir, puede archivar tranquilamente este dato.

En un estudio se ha sugerido que el empleo de la aspirina para prevenir el cáncer de colon y otras enfermedades por parte de personas incluidas en ciertos grupos de edad pudiera estar contraindicado. En California, en efecto, un estudio sobre personas cuya media de edad se elevaba a setenta y tres años -veinte más, pues, que la edad promedio de los participantes en el Estudio sobre la Salud de los Médicos- ¡encontró que la aspirina podía aumentar el riesgo de cáncer de riñón y de colon, e incluso de infarto de miocardio! Ahora bien, este estudio, del que daba cuenta el *British Medical Journal* en su edición del 18 de noviembre de 1989, no controló qué pacientes tomaban aspirina. Y lo más significativo es que se realizó sobre un segmento de población de edad muy avanzada: 73 años frente a los 40-50 de los médicos que participaron en el Estudio sobre la Salud de los Médicos.

Otro estudio realizado en Australia y publicado en el número de diciembre de 1990 de *The Journal of Infectious Diseases* encontró que, entre los que tomaban aspirina o acetaminofeno (paracetamol) para tratar el resfriado común, se daba una supresión de suero que neutralizaba la respuesta inmune y aumentaba los síntomas nasales y otros. Dicho de otra manera, que la aspirina podía no ser útil para aliviar el resfriado, y agravar incluso sus síntomas. La muestra estudiada la compusieron 56 personas, que a su vez fueron divididas en cuatro grupos que recibieron, respectivamente, aspirina, paracetamol o acetaminofeno, ibuprofeno, y un placebo. Claro que usted probablemente querrá aguardar a que se realice un estudio más amplio antes de renunciar a tomar una aspirina cuando se sienta resfriado, con dolor de cabeza y con fiebre...

Siguen siendo realmente instructivas las palabras que escribió en 1982 el doctor Hershel Jick, del Boston Collaborative Drug Surveillance Program, acerca de la relativa seguridad en el uso de la aspirina: «...es importante recordar que, en un día cualquiera, decenas de millones de personas sólo en Estados Unidos toman ácido acetilsalicílico. Y aunque la mayoría de ellas emplean este medicamento durante un corto periodo de tiempo, hay millones que lo toman con regularidad, prácticamente a diario. A la vista de esto, debería considerarse evidente, incluso sin necesidad de pararse a acopiar datos estadísticos, que los efectos secundarios

serios... deben ser sumamente raros. Porque, si no fuera así, tendríamos que enfrentamos a una continua epidemia de intoxicación por ácido acetilsalicílico».

Para considerar desde otra perspectiva los riesgos de emplear la aspirina resultan sumamente valiosas las palabras del doctor John A. Mills, tal como aparecieron publicadas en el número del 31 de octubre de 1991 del *The New England Jourrnal of Medicine*, que ya hemos citado en otro lugar de este libro: «A pesar de la legítima preocupación por las consecuencias de la difusión de su uso, la aspirina sigue siendo un fármaco notablemente seguro cuando se emplea con circunspección. Hasta cierto punto, su mala prensa se debe a los excesos que propicia un uso habitual e inconsciente. Por eso, independientemente de las nuevas ventajas que se encuentren para una terapia con dosis pequeñas, jamás debería llegarse a creer que la aspirina es un medicamento susceptible de ser tomado a la ligera».

La aspirina es, realmente, un fármaco prodigioso. Es una medicina poderosa. Al igual que cualquier otro producto farmacéutico, ha de tener usted cuidado en no emplearlo indiscriminadamente. Sin embargo, su margen de seguridad es tan amplio que, para la abrumadora mayoría de nosotros, el uso de la aspirina no entraña ningún riesgo serio.

Capítulo 15 El futuro

Con su larga historia de utilización, la aspirina sigue siendo un poderoso medicamento en el arsenal con que cuenta hoy la medicina preventiva y curativa. Y promete ser un importante producto farmacéutico en la medicina del futuro. Pero casi cien años de investigación no han conseguido descubrir todos los secretos de la aspirina.

Así, por ejemplo, aunque sabemos que las prostaglandinas desempeñan un importante papel en la base del mecanismo de acción de la aspirina y de otros fármacos semejantes, las investigaciones recientes han mostrado que estos fármacos pueden producir sus efectos por otras vías, que a su vez se basan en la interacción entre los compuestos y los componentes clave de la célula (la membrana celular, por ejemplo). Estas interacciones entre la aspirina y los sistemas celulares podrían contribuir a explicar las propiedades antiinflamatorias asociadas a la aspirina.

Por desgracia, como ya se ha visto, el sector privado carece de incentivo económico para invertir los millones de dólares necesarios para la amplia investigación que la aspirina está pidiendo a voces.

Los hechos que le hemos expuesto son ya suficientes por sí solos para poner a la aspirina, ese medicamento prodigioso y barato, en un pedestal. Pero es altamente probable que la aspirina tenga más aplicaciones y mayor poder aún de cuanto hasta la fecha está demostrado.

Hay un viejo dicho, trasmitido de una generación de abogados forenses a otra, que dice que, a menudo, la verdad completa resulta menos creíble ante un jurado que una versión apañadita de ella. Y se aconseja no inventarla, pero sí presentar sólo los hechos imprescindibles para componer una explicación verosímil.

A pesar de esta advertencia llena de sentido común, pensamos que este libro no quedaría completo si no le habláramos de algunas de las áreas en que puede estar ahora investigándose o que han abierto nuevos caminos de investigación.

Reforzamiento del sistema inmunológico

Los trabajos que suscitan hoy mayor interés se basan en el hecho de que los investigadores han descubierto que, en los adultos normales, la aspirina estimula la producción de interferón e interleuquina-2. Son estas dos proteínas producidas por el propio cuerpo, que regulan el sistema inmunológico. Son eficaces para combatir los virus, pero su elaboración resulta cara. Y, cuando se administran como agentes quimioterápicos, muestran una alta toxicidad.

Si, como parecen indicar las investigaciones preliminares, la aspirina estimula la producción natural de interferón e innlerleuquina-2, podría entonces mejorar la eficacia de las vacunas antigripales. Podría servir también para reforzar el sistema inmunológico de los enfermos de SIDA y, consiguientemente, reducir las infecciones oportunistas (que se desarrollan en el organismo ya debilitado). Un proyecto de investigación dirigido por la doctora Judith Hsia en la facultad de Medicina de la universidad George Washington determinó que, en personas tratadas con aspirina, las cantidades de aquellas proteínas eran el doble de las producidas en circunstancias normales por el cuerpo. Nada sugiere que la aspirina sea un remedio para el SIDA; pero parece, sin embargo, que ayuda a prevenir las infecciones que acortan la esperanza de vida en aquellas personas cuyo sistema inmunológico ha resultado dañado.

En el Hospital Judío de Long Island se está llevando a cabo una investigación que emplea aspirina, esteroides y heparina (un anticoagulante sanguíneo) para remediar un problema causado por el sistema inmunológico de algunas futuras madres. En efecto: el sistema inmunológico de algunas mujeres elabora anticuerpo s que provocan la coagulación de la sangre del feto. Y esta coagulación acaba causando un aborto.

En Chicago, en el Rush Presbyterian St. Luke's Medical Center, se ha observado que los pacientes a quienes se les ha administrado aspirina muestran una evidente mejoría en la función de su sistema inmunológico. Los pacientes de cáncer que se recuperan de una quimioterapia tienen a menudo altos niveles de prostaglandinas. La aspirina, por lo visto, bloquea esa excesiva producción de prostaglandinas y acelera la recuperación.

Prevención de jaquecas y migrañas

La diferencia entre un dolor de cabeza corriente y una migraña es enorme. En cuanto a magnitud, podría describirse como la que hay entre una simple fractura ósea en el brazo y una fractura abierta, con fragmentos del hueso rompiendo la piel.

Los estudios preliminares indican que una dosis pequeña de aspirina, tomada con regularidad por las personas proclives a padecer migrañas, reduce en un 20% el número de ataques de esta dolencia. Se piensa que la razón es que, en algunas personas por lo menos, los ataques de migraña están provocados por una aglomeración de plaquetas, que liberan una sustancia química llamada serotonina, la cual, a su vez, provoca una constricción de los vasos sanguíneos de la cabeza de la víctima. La teoría sobre la que se trabaja es que la eficacia de la aspirina para inhibir la producción de prostaglandinas resulta clave para disminuir dicha aglomeración de plaquetas, con lo que se impide o reduce la producción de serotonina.

La diferencia en el uso de la aspirina en relación con la migraña y con el dolor de cabeza corriente es que, si bien resulta un medicamento muy eficaz para el alivio de este último, se estima que no causa ningún efecto para reducir el dolor cuando el ataque de migraña está en curso. Curiosamente, la investigación parece probar que, aunque no sirva para combatir los síntomas de la migraña, la aspirina puede hacer algo más asombroso aún: ¡impedir que se produzcan esos ataques!

Esta reducción de un 20 % en el número de ataques de migraña ha aparecido en varios estudios, el mayor de los cuales es nuestro ya conocido Estudio sobre la Salud de los Médicos. Aunque no figuraba entre los objetivos de la investigación, fue uno de los resultados obtenidos por añadidura. Cierto que todos los médicos que participaron en el estudio eran, como ya se dijo, varones; pero los médicos de la facultad de Medicina de la universidad Keio de Tokyo han encontrado resultados semejantes entre las mujeres. Una reducción mucho mayor aún, del orden del 50 %, es la determinada en otro estudio realizado sobre una pequeña muestra de pacientes por los doctores B. P. O'Neill, del Ann Arbor Veteran's Administration Hospital y el centro médico de la universidad de Michigan, y J. D. Mann, de la facultad de Medicina de la universidad de Carolina del Norte.

Las claves para aumentar la eficacia de la aspirina en la prevención de la migraña pueden estribar en la dosis, el momento de la ingestión y la velocidad de absorción. Nuevas investigaciones tal vez logren dar con la fórmula para que sea todavía mayor el porcentaje de personas a las que se les eviten esos ataques de migraña, que no sólo los sufren ahora, sino que, durante ellos, quedan prácticamente incapacitadas.

Investigaciones aún sin resultados

Se han realizado estudios encaminados a determinar la posibilidad de que la aspirina desempeñara algún papel en: 1) impedir la formación de cataratas; 2) prevenir la diabetes; 3) evitar la formación de cálculos biliares; 4) reducir los efectos de la abstinencia en los alcohólicos, y 5) impedir el accidente cardiovascular derivado de una endocarditis infecciosa.

Aunque de todos estos estudios se ha informado en las revistas médicas, debe decirse que, en general, no son concluyentes, ya sea porque se basan en el estudio de muestras de población demasiado pequeñas, o porque no se han llevado a cabo bajo las condiciones de control ideales. Habrá que esperar, pues, nuevas investigaciones en esos campos, que tal vez confirmarán los hallazgos positivos apuntados de manera provisional.

¿Qué tipo de estudios se requieren?

Hay que llevar a cabo estudios que amplíen al máximo la potencialidad del planteamiento experimental. En otras palabras, aunque los estudios realizados hasta la fecha han proporcionado suficientes pruebas en favor de las propiedades curativas o preventivas de la aspirina para una gran diversidad de dolencias, queda mucho que hacer para mejorar el propio diseño interior de tales investigaciones. Algunos cambios en el planteamiento experimental podrían proporcionamos estudios cuyos datos/resultados fueran todavía más convincentes, y ampliando suficientemente la muestra de población estudiada, sería posible introducir análisis más detallados de los distintos subgrupos, para averiguar si podrían obtener mucho o poco fruto del tratamiento con aspirina.

Por otra parte, hacen falta estudios más concluyentes acerca de los efectos de la aspirina en las mujeres. Las investigaciones más fiables y completas de que disponemos se realizaron sobre hombres, para estudiar los efectos de la aspirina sobre las enfermedades cardiacas, y algunos laboratorios han sugerido que su efecto en las mujeres difiere del que tiene en los hombres. Algo semejante se apunta en los estudios concernientes a la acción de la aspirina en los casos de migraña.

Otro campo que requiere mayor estudio es el relativo a la administración de la aspirina. Preguntas como: «¿Cuál es la dosis óptima para una persona de determinada edad?» y «¿Durante cuántos días debe seguirse el tratamiento?» están reclamando respuesta. Hasta la fecha, los distintos estudios realizados han sugerido dosis ideales diferentes. Es importante saber cuál es la dosificación mejor para una situación concreta, de manera que puedan conseguirse los máximos efectos terapéuticos minimizando al máximo los efectos secundarios indeseables. También ha de determinarse a qué hora u horas del día debe administrarse preferentemente el medicamento, puesto que el metabolismo de un fármaco (esto es, la forma como es descompuesto por el cuerpo) a menudo varía en función de los «ritmos» del cuerpo (circadianos u otros). Tales variaciones podrían tener efectos positivos o negativos en la prevención de los accidentes cardiovasculares.

Productos que contienen ácido acetilsalicílico

Se incluye a continuación una lista de algunos medicamentos de uso corriente en España que contienen ácido acetilsalicílico. No está completa ni, por supuesto, pretende ser una lista de productos recomendados.

Su inclusión responde, simplemente, al deseo de ilustrar el amplio uso del ácido acetilsalicílico como ingrediente en muchos productos farmacéuticos. Si su médico le aconseja que tome una aspirina un día sí y otro no, pudiera ser que usted estuviera ya ingiriendo esa dosis u otra mayor por estar tomando algún medicamento que ya contiene ácido acetilsalicílico. Por eso, cuando acuda a ver a su médico, vaya preparado con una lista de los medicamentos que toma.

Los laboratorios farmacéuticos están cambiando constantemente sus fórmulas e introduciendo nuevos productos. Lea siempre el prospecto de los que adquiera o utilice para confirmar que el ácido acetilsalicílico es su ingrediente principal, o al menos uno de ellos.

AAS AB FE Camps Actrón compuesto

Adiro Afipado Algho

Alka Seltzer Analgésico Pyre Analgésico Viviar

Antidoloroso Rudol Asasantin Asboi

ASL Normon Aspegic Aspinfantil
Aspirina C Aspirina infantil
Aspro Biontop Cafiaspirina

Calmante vitaminado P G Calmante vitaminado Rinver Calmantina

Calmo Yer Cafeína Casprium Retard Cerebrino Mandri

Codalgina Retard Couldina Desenfriol

Desenfriol C Desenfriol D Desenfriol infantil

DolmenDoloanaDolofarmaDolofarma infantilDolosartoDolviránDoscafisDulcipirinaElingrip

Eucalyptospirine Eucalyptospirine lact. Fiorinal Codeína

Fiorinal oral Fluxal Frialgina
Grippal Helver Sal Inyesprin

Mastia Mejoral Mejoral infantil
Meridol Miferén Neocibalena
Neurodif Forte Neurodif oral Neurogobens

Novo Cafeinol Okal Okal infantil

Orravina Propyre Rhonal
Robaxisal Salicilina Saspryl
Sedergine Solusprín Spaltina
Superaspidín Trornalyt Unidor

Veganín Vivín C

Bibliografía

- Abramson, Steven B., y Weissmann, Gerald, «The Mechanisms of Action of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs». Arthritis and Rheumatism, enero de 1989.
- Allen, James R., «Salicylate-Induced Musical Percepcions». *The New England Journal of Medicine*, 5 de septiembre de 1985.
- Altman, Lawrence K., «Little-Known Doctor Who Found New Use for Common Aspirin». The New York Times, 9 de julio de 1991.
- American Heart Association, «1992 Heart and Stroke Facts». Dallas, Texas, 1991. Folleto publicado privadamente.
- American Journal of Nursing, «Nurses' Drug Alert», septiembre de 1989.
 Appel, Lawrence J., «Preventing Heart Disease in Woman: Another Role for Aspirin?» Journal of the American Medical Association, 24/31 de julio de 1991.
- Barnett, H. J., Y otros, editores, Acetylsalicylic Acid: New Use for an Old Drug, Raven Press, Nueva York, 1982.
- Baron, John A., y Greenberg, E. Robert, «Could Aspirin Really Prevent Colon Cancer?» *The New England Journal of Medicine*, 5 de diciembre de 1991.
- Beaufils, M., y otros, «Prevention of Pre eclampsia by Early Antiplatelet Therapy». *The Lancet*, 13 de abril de 1985.
- Benigni, Ariela, y otros, «Effect of Low-Dose Aspirin on Fetal and Maternal Generation of Thromboxane by Platelets in Women at Risk for Pregnancy-Induced Hypertension». The New England Journal of Medicine, 10 de agosto de 1989.
- Buring, Julie E., y otros, «Low Dose Aspirin for Migraine Prophylaxis». Journal of the American Medical Association, 3 de octubre de 1990.
- Cebul, Randall D., «Aspirin and MID: Notes of Caution». *Journal of the American Geriatrics Society*, junio de 1989.
- Clark, Matthew, y otros, «What You Should Know About Heart Attacks».
 Newsweek, 8 de febrero de 1988.

- Clemenson, Neal, y Bisonni, Roberto, «Low Dose Aspirin to Prevent Pregnancy-Induced Hypertensive Disease». *Journal of the American Medical Association*, 11 de diciembre de 1991.
- Collins, Edith, y Turner, Gillian, «Maternal Effects of Regular Salicylate Ingestion in Pregnancy». The Lancet, 23 de agosto de 1975.
- Cornelissen, Germaine, y otros, «Prophylactic Aspirin Treatment: The Merits of Timing». Journal of the American Medical Association, 11 de diciembre de 1991.
- Cotlier, Edward, y Sharma, Yog Raj, «Aspirin and Senile Cataracts in Rheumatoid Arthritis». The Lancet, 7 de febrero de 1981.
- Craven, L. L., «Acetylsalicylic Acid, Possible Prevention of Coronary Thrombosis». Annals of Western Medicine and Surgery, 1950; 75:234.
 «Experiences with Aspirin in The Nonspecific Prophylaxis of Coronary Thrombosis». Mississippi Valley Medical Journal, 1953; 75:38. «Prevention of Coronary and Cerebral Thrombosis». Mississippi Valley Medical Journal, 1956; 78:213.
- Dalen, James E., «An Apple a Day or Aspirin a Day?». Archives of Internal Medicine, junio de 1991.
- Dalessio, Donald J., «Aspirin Prophylaxis for Migraine». Journal of the American Medical Association, 3 de octubre de 1990. «Migraine, Platelets, and Headache Prophylaxis». Journal of The American Medical Association, 2 de enero de 1978.
- Donahue, Peggy Jo, y otros, «Head Off a Stroke: A New Guide to Clotdissolving Drugs». Prevention, noviembre de 1988.
- Draper, Roger, «A Pharmaceutical Cinderella». The New Leader, 13-27, enero de 1992
- Dwyer, Augusta, «The Pain Killer Market». *Maclean's*, 16 de julio de 1990.
- Edelson, Edward, «Reye's Syndrome: Portrait of a Killer». *American Legion Magazine*, septiembre de 1986.
- Emond, Stephen, «Baby Aspirin». *Harvard Health Letter*, diciembre de 1990.

- Feinberg, William Mo, y otros, «Aspirin to Prevent Stroke in Nonrheumatic Atrial Fibrillation». *The New England Journal of Medicine*, 23 de julio de 1992.
- Ferris, Alice J., y Tainter, Maurice L., Aspirin in Modern Therapy, Sterling Drug, Nueva York, 1969.
- Fields, William S., y otros, «Who Should Have Prophylactic Aspirin?». Patien Care, 30 de abril de 1988.
- Findlay, Steven, «Everyday Drugs Safety Rules and Danger Signals» on Reader's Digest, septiembre de 1985.
- Freeman, Laurie, «Sales of Aspirin Soar After Study». Advertising Age, 28 de marzo de 1988.
- Goldman, Steven, y otros, «Starting Aspirin Therapy After Operation». *Circulation*, agosto de 1991.
- Graham, Neil M., y otros, «Adverse Effects of Aspirin, Acetaminophen, and Ibuprofen on Immune Function, Viral Shedding, and Clinical Status in Rhinovirus-Infected Volunteers». The Journal of Infectious Diseases, diciembre de 1990.
- Hale, R. L., Y otros, «Aspirin Pretreatment Reduces Ethanol Withdrawal Severity in a Mouse Model of Binge Drinking». *Pharmacolagy Biochemistry* and Behavior, vol. 43, pp. 1169-1173, 1992.
- Hennekens, Charles H., y otros, «Aspirin and Other Antiplatelet Agents in the Secondary and Primary Prevention of Cardiovascular Disease». Circulation, octubre de 1989. Y otros, «Final Report on the Aspirin Component of the Ongoing Physicians' Health Study». The New England Journal of Medicine, 20 de julio de 1989.
- Hurwitz, E. S., Y otros, «Public Hea1th Service Study of Reyes' Sindrome and Medications: Report of the Main Study». *Journal of the American Medical Association*, 10 de abril de 1987.
- Imperiale, Thomas F., y Petrilus, Alice S., «A Meta analysis of Low Dose Aspirin for the Prevention of Pregnancy-Induced Hypertensive Disease».

 Journal of the American Medical Association, 10 de julio de 1991.
- Kewitz, Helmut, y otros, «Aspirin and Cataract». *The Lancet*, 20 de septiembre de 1986.

- Lee, Tee-Kai, y otros, «Inhibitory Effect of Acetylsalicylic Acid on Platelet Function in Patiens with Completed Stroke or Reversible Ischemic Neurologic Deficit». Stroke, mayo de 1988.
- Lewis, H. D., Jr., y otros, «Protective Effects of Aspirin Against Acute Myocardial Infarction and Death in Men with Unstable Angina». The New England Journal of Medicine, 18 de abril de 1983.
- Louden, Keith A., «The Use of Low-Dose Aspirin in Pregnancy». Clinical Pharmacokinetics, febrero de 1992. Y otros, «A Randomized Placebo Controlled Study of the Effect of Low Dose Aspirin on Platelets Reactivity and Serum Thromboxane B₂ Production in a Non-Pregnant Woman in Normal Pregnancy, and in Gestational Hypertension». British Journal of Obstetrics and Gynaecology, mayo de 1992.
- Mann, Charles C., y Plummer, Mark L., The Aspirin Wars, Alfred A. Knopí, Nueva York, 1991.
- Manson, Joann E., y otros, «A Prospective Study of Aspirin Use and Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women». *Journal of The American Medical Association*, 24/31 de julio de 1991. Y otros, «The Primary Prevention of Myocardial Infarction». *The New England Journal of Medicine*, 21 de mayo de 1992.
- Mayo Clinic Health Letter, «Aspirin and Heart Attacks», abril de 1988.
 McParland, P., y otros, «Doppler Ultrasound and Aspirin in Recognition and Prevention of Pregnancy-Induced Hypertension». The Lancet, 30 de junio de 1990.
- Mellow, Craig, «Winning Hearts and Minds in the Aspirin Market». Across the Board, octubre de 1989.
- Merz, Beverly, «Why a Little Aspirin is Better Than a Lot». Journal of the American Medical Association, 24 de abril de 1987.
- Meyer, John S., y otros, «Randomized Clinical Trial of Daily Aspirin Therapy in Multi-Infarct Dementia». *Journal of the American Geriatrics Society*, junio de 1989.
- Mills, John A., «Aspirin, The Ageless Remedy?». The New England Journal of Medicine, 31 de octubre de 1991.

- Nyman, Ingvar, y otros, «Prevention of Serious Cardiac Events by Low-Dose Aspirin in Patiens with Silent Myocardial Ischaemia». The Lancet, 29 de agosto de 1992.
- O'Neill, B. P., Y Mann, J. D., «Aspirin Prophylaxis in Migraine». The Lancet,
 2 de diciembre de 1978.
- Orme, Michael, «Aspirin All Round?». British Medical Journal, 30 de enero de 1988.
- Pace, Jana. «Aspirin, Etc.». Consumers' Research Magazine, septiembre de 1985.
- Paddock, Richard C., «Aspirin Label to Warn of Danger in Late Pregnancy».
 The Los Angeles Times, 7 de abril de 1990.
- Paganini Hill, Annlia, y otros, «Aspirin Use and Chronic Diseases: A Cohort Study of the Elderly». British Medical Journal, 18 de noviembre de 1989. Y otros, «Aspirin Use and Incidence of Large-Bowel Cancer in a California Retirement Community». Journal of the National Cancer Institute, 21 de agosto de 1991.
- Stuart, Marie J., y otros, «Effects of Acetylsalicylic Acid Ingestion on Maternal and Neonatal Hemostasis». The New England Journal of Medicine, 7 de octubre de 1982.
- Peto, R., y otros, «Randomized Trial of Prophylactic Daily Aspirin in British Male Doctors». *British Medical Journal*, 30 de enero de 1988.
- Pinsky, Paul F., y otros, «Reye's Syndrome and Aspirin: Evidence for a Dose-Response Effect». Journal of the American Medical Association, 5 de agosto de 1988. Prevention, «Warning Follows Reyes / Aspirin Link in Teens», abril de 1986.
- Rados, William M., «Kids, Flu and Aspirin Don't Mix». FDA Consumer, noviembre de 1988.
- Rainsford, Kim D., Aspirin and the Salicylates. Butterworth & Co., Londres, 1984.
- Reinhardt, Uwe E., «One Headache After Another». *The New York Times Book Review*, 5 de enero de 1992.

- Rhodes, M., y otros, «Mucus Glycoprotein Biosynthesis in the Human Gall Bladder: Inhibition by Aspirin». British Medical Journal, 30 de diciembre de 1991.
- Ridker, Paul M., y otros, «Clinical Characteristics of Nonfatal Myocardial Infarction Among Individuals on Prophylactic Low-Dose Aspirin Therapy».
 Circulation, agosto de 1991.
- Rogers, June, «Delaying an ASA Warning». *Maclean's*, 14 de abril de 1986.
- Roine, Risto, y otros, «Aspirin Increases Blood Alcohol Concentrations in Humans After Ingestion Ethanol». Journal of the American Medical Association, 14 de noviembre de 1990.
- Rosenberg, Lynn, y otros, «A Hyphotesis: Nonsteroidal Antiinflammatory
 Drugs reduce the Incidence of Large-Bowel Cancer». Journal of the National
 Cancer Institute, 6 de marzo de 1991.
- Rovner, Sandy, «Aspirin: New Tricks for an Old Drug». The Washington Post, 25 de julio de 1989.
- Schiff, Eyal, y otros, «The Use of Aspirin to Prevent Pregnancy Induced Hypertension and Lower the Ratio of Thromboxane A₂ to Prostacyclin in Relatively High Risk Pregnancies». The New England Journal of Medicine, 10 de agosto de 1989.
- Schindler, Paul E., Aspirin Therapy. Walker and Co., Nueva York, 1978.
- Segal, Marian, «Should You Take Aspirin to Help Prevent a Heart Attack?».
 FDA Consumer, junio de 1988.
- Seigel, Daniel, y otros, «Is ASA Therapy for Cataracts Justified?». *Canadian Journal of Ophthalmology*, junio de 1982.
- Shapiro, Steven, «Aspirin: The Newest Wonder Drug». Science Digest, junio de 1986.
- Stehlin, Doris, «As Use of Kids' Aspirin Drops, So Do Cases of Reye Syndrome». *FDA Consumer*, octubre de 1987.
- Szczeklik, A., «Aspirin Induced Asthma: Pathogenesis and Clinical Presentation». Allergy Proceedings, julio-agosto de 1992.
- Tainter, Maurice L., y Ferris, Alice J., «Aspirin in Modern Therapy»,
 Sterling Drug Inc., Nueva York, 1969.

- The Physician's Desk Reference for Nonprescription Drugs. Montvale,
 Medical Economics Co., Nueva Jersey, 1992.
- Theroux, Pierre, y otros, «Aspirin, Heparin, or Both to Treat Acute Unstable Angina». *The New England Journal of Medicine*, 27 de octubre de 1988.
- Thun, Michael J., y otros, «Aspirin Use and Reduced Risk of Fatal Colon Cancer». *The New England Journal of Medicine*, 5 de diciembre de 1991.
- Tohgi, Hideo, y otros, «Effects of Low-to-High Doses of Aspirin on Platelet Aggregability and Metabolites of Thromboxane Az and Prostacyclin». Stroke, octubre de 1992.
- Trauner, Doris A., «Reye's Syndrome». Current Problems in Pediatrics, mayo de 1982. «Reye's Syndrome». The Westem Journal of Medicine, agosto de 1984.
- Van Gijn, Jan, y otros, «A comparison of Two Doses of Aspirin (30 mg. vs. 283 mg. a Day) in Patients After a Transient Ischemic Attack or Minar Ischemic Stroke». The New England Journal of Medicine, 31 de octubre de 1991.
- Van Heyningen, Ruth, y Harding, John J., «Do Aspirin Like Analgesics Protect Against Cataract?». The Lancet, 17 de mayo de 1986.
- Vane, J. R., «Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-like Drugs». Nature New Biology, 23 de junio de 1971
- Waldholz, Michael, «Super Aspirin's Promise Exemplifies Value of Biotech».
 The Wall Street Journal, 24 de febrero de 1992.
- Waldman, Ronald J., y otros, «Aspirin as a Risk Factor in Reye's Syndrome». Journal of the American Medical Association, 11 de junio de 1982.
- Weissmann, Gerald, «Aspirin». Scientific American, enero de 1991. Werler, Martha M., y otros, «The Relation of Aspirin Use During the First Trimester of Pregnancy to Congenital Cardiac Defects». The New England Journal of Medicine, 14 de diciembre de 1989.
- Wickens, Barbara, «Aspirin: What's In A Name?». Maclean's, 16 de julio de 1990.

• Wingate, P. J., «The Soviets' Big Aspirin Headache». *The Wall Street Journal*, 20 de agosto de 1990.