

## **AUTORES**

Dr. Cristóbal Pancorbo Sandoval (1)  
E-mail: [cristobalpancorbo.mtz@infomed.sld.cu](mailto:cristobalpancorbo.mtz@infomed.sld.cu)  
Dr. Ramón Madrigal Lomba (2)

(1) Especialista de I Grado en Angiología y Cirugía Vasculard.  
(2) Especialista de II Grado en Cirugía. Profesor Auxiliar.

## **RESUMEN**

El saber popular, empírico, desde tiempos inmemoriales incorporó a la "terapéutica" mèdica diversos productos vegetales de los que hoy son conocidos como salicáceas, muy útiles remedios para las fiebres y dolores, que el tiempo fue consagrando. Hoy es sorprendente, luego de siglos, de experiencias de triunfos, de fracasos y luego nuevos triunfos, la vigencia y ventajas de las propiedades terapéuticas de las salicilinas, o mejor dicho, de sus derivados sintéticos: primero el Ácido Salicílico y posteriormente el Ácido Acetil Salicílico y sorprende aún más la variedad de patologías médicas en las cuales estos fármacos pueden ser utilizados con éxito, no obstante conocidos efectos nocivos. El trabajo que se presenta intenta con brevedad ofrecer una visión de la evolución de los conocimientos, principalmente históricos y terapéuticos, del Ácido Acetil Salicílico.

**DeCS:**

**ASPIRINA/historia**  
**ASPIRINA/uso terapéutico**  
**FARMACOLOGÍA/historia**  
**HISTORIA DE LA MEDICINA**

## **INTRODUCCIÓN**

El vertiginoso progreso que la farmacología ha experimentado en las tres últimas décadas ha contribuido de forma decisiva a generar una profunda vigencia de continua renovación en la terapéutica clínica. Numerosos fármacos que comenzaban a utilizarse marcados por el sello de una llamativa novedad eran superados en corto tiempo por otros nuevos y más ventajosos que a su vez, en muchas ocasiones, eran relegados prontamente. Muy pocas medicinas han logrado sobrevivir a esta veloz evolución. Basta para ratificarlo con echar una mirada atrás y comprobar cuantos medicamentos se utilizan ahora de entre los que hace 30 años estaban en plena vigencia.(1)  
Por todo ello el Ácido Acetil Salicílico (ASA) cobra un especial relieve. Su perdurabilidad puede considerarse realmente excepcional, pues su tradición terapéutica se remonta a fines del siglo XIX. Pero, además, no es sólo que haya sobrevivido de una forma precaria, sino siendo en la práctica uno de los fármacos más utilizados en el mundo.

Más interesante aún es que desde hace pocos años se asiste a un continuo "redescubrimiento" de sus efectos terapéuticos, de propiedades farmacológicas que se multiplican y son objeto de profundas y renovadas investigaciones. Nos encontramos, por lo tanto, con un fármaco al mismo tiempo viejo y actual, que goza de numerosas indicaciones terapéuticas en diversos campos de la patología médica.

El A.S.A. tiene sus orígenes en el uso de diversos productos de plantas que contienen salicilatos. Hay varios tipos de salicilinas, alcohol salicílico y metil salicilato en las hojas, corteza y frutos de muchos árboles y plantas. Sólo en la familia de las salicáceas se encuentran más de 200 especies, entre ellas, chopos y sauces que contienen glucósidos, y entre éstos la salicilina; y en la familia de las ericáceas, de la *Gaultheria procumbens*, de la que se extrae la esencia de Wintergreen "precioso remedio antirreumático por su elevado contenido de salicilato de metilo (99 %). (2)

De las salicáceas la especie más conocida es el sauce blanco (*Salix alba*, L), árbol que puede alcanzar 20 metros de altura y crece al lado de ríos y arroyos. En Cuba existe la especie silvestre de sauce, la *Salix occidentalis* Bosc., conocida por *Clavellina*, "... que debe contener los mismos principios medicinales que los demás sauces". (3)

La familia salicáceas comprende dos grandes géneros, el *Populus* y el *Salix*.

<b>Salix (Sauces)</b>	<b>Salix alba</b>
	<b>Salix humboldtiana</b>
	<b>Salix capraea</b>
	<b>Salix babilónica (sauce llorón)</b>
	<b>Sauce de mimbre</b>

<b>Populus (Alamos)</b>	<b>Populus alba (álamo blanco)</b>
	<b>Populus trémula (álamo temblón)</b>
	<b>Populus balsámico</b>
	<b>Populus canadensis</b>
	<b>Populus nigra (chopo)</b>
	<b>Spirea ulmaria (Reina de los prados)</b>
	<b>Alamo alpino</b>
	<b>Álamo de Grecia</b>
	<b>Laurel de la India</b>

Estos tipos botánicos eran conocidos por Hipócrates, quien recomendaba el jugo del álamo para el tratamiento de enfermedades oculares y el jugo de la corteza del sauce, preparado como infusión, por decocción y extracto, para dolores y fiebre. También Galeno utilizó el sauce en el tratamiento de afecciones locales como úlceras, pústulas y erisipelas.

Plinio "el viejo" recomendaba cataplasmas de corteza de álamo remojadas en vinagre para el tratamiento de la gota e infusiones de la misma corteza para el dolor de ciática. En su recopilación también señaló la acción queratolítica de las preparaciones que contenían salicilatos y prescribió una pasta hecha de las cenizas de sauce blanco para eliminar durezas y callosidades.

En la "Materia Médica" de Dioscórides se dice que "...de las flores del álamo blanco se hace comúnmente el unguento llamado Populeon, el cual admirablemente refresca y mitiga todo dolor" y refiriéndose al sauce blanco dice

así: “el sauce es un árbol conocido de todos, del cual el fruto, las hojas, la corteza y el zumo tienen virtud estíptica. Las hojas mojadas con un poco de pimienta y bebidas con vino, valen contra el dolor ilíaco...” (...) “...Lo mismo hace también la corteza, la ceniza de la cual mezclada con vinagre sana las verrugas y los callos que se untasen con ella. El zumo de las hojas y de la corteza cocido con aceite rosado en una cáscara de granada al dolor de oídos es útil. La fomentación hecha con el cocimiento de entrambas cosas es muy recomendable a la gota y remueve la caspa de todo el cuerpo. Herida su corteza, cuando florece se coge del sauce un licor.....eficacísimo para quitar todos los impedimentos que oscurecen la vista”. (4)

Desde tiempos remotos eran conocidas en China las virtudes curativas de las plantas que contenían salicilatos, pues....“se usaban lociones de retoños de una variedad de sauce para el tratamiento de la fiebre reumática, resfriados, hemorragias, paperas y como tratamiento antiséptico general para abscesos y heridas”.

En la Edad Media y Renacimiento se utilizaron con profusión los remedios que contenían salicilatos, elaborados a partir de corteza, hojas y frutos; las mujeres dedicadas a la recolección de plantas y hierbas medicinales conocían de las propiedades del sauce blanco y de las flores de la *Spirea ulmaria*. También las mezclas de alcohol o extracto de Wintergreen y otras especies que contienen salicilatos fueron recomendadas ampliamente para uso externo e interno por W. H. Ryff en 1573.

Se asigna a Edward Stone de Inglaterra la primera comunicación sobre la propiedad antipirética de los salicilatos (Londres 1763), luego de ensayos con pacientes en los que utilizó extractos de la corteza del sauce como sustituto de la corteza del Peruvian o árbol de la quina o chinchona. Eran tiempos en que la quina comenzaba a escasear y se intensificaba la búsqueda de medicamentos antipiréticos.

Ya en el siglo XIX tienen lugar las investigaciones precisas para el aislamiento y purificación del ácido salicílico, su síntesis química y finalmente la síntesis del Ácido Acetil Salicílico.

Aislamiento del ácido salicílico. (5)

-JA. Buchner (Munich). En 1828 extrajo la corteza del sauce con agua precipitando los taninos y otras impurezas y evaporando la solución. Así obtuvo una sustancia amarilla que llamó salicilina.

-Leroux (Francia). Poco tiempo después aísla y purifica la salicilina.

-Rafaele Piria (Pisa). Descubre la naturaleza glucosídica de la salicilina y obtiene el ácido salicílico (1838).

-J Pagenstecher (Berna). Obtiene un aceite volátil que identificó como aldehído salicílico (1835).

-Karl J. Lowig (Berlín). Produce un ácido al que llamó ácido spírico por proceder de las flores de la *Spirea*.

-Dumas en 1839 señala que el ácido spírico y el ácido salicílico eran la misma sustancia.

-Cahours en 1845 identifica una rica fuente de ácido salicílico en la *Gaultheria procumbens*.

-Couper (Escocia). Logra también aislar el ácido salicílico en 1858.

### **Síntesis del ácido salicílico**

-Hermann Kolbe. Habló por primera vez de la composición química del ácido salicílico como ácido oxibenzoico. En 1859 por combinación del sodio y fenol pasándolos a través del ácido carbónico sintetizó el ácido salicílico.

Posteriormente, en 1874, trabajando con Von Heyden en Dresde, obtuvo la síntesis a gran escala desarrollando el método que aún hoy se utiliza.

Primeras experiencias clínicas con el ácido salicílico:

-Buss (Suiza) en 1875 llevó a cabo el primer experimento en animales y luego

en pacientes con fiebre reumática y otras patologías dirigido a demostrar el efecto antipirético del ácido salicílico. También fue el primero en establecer por medio de observaciones y experimentos la aparición de tinnitus y otras reacciones adversas como consecuencia de grandes dosis orales del ácido (superiores a 4 g). Además reconoció la irritación gástrica y su atenuación con la administración concomitante de bicarbonato de sodio; Buss observó la eficacia del ácido salicílico en el tratamiento del reumatismo poliarticular agudo.

-Riess y Stricker, ambos en Alemania, reportan los buenos resultados obtenidos con el ácido salicílico en el reumatismo articular y la fiebre reumática (1876).

-Myers (1876) señala que el ácido salicílico podía producir hemorragia en la mucosa gástrica.

-Germain Seé introduce el ácido salicílico en Francia utilizándolo en el reumatismo articular agudo y crónico y en la gota con buenos resultados (1877).

-Campbell lo utiliza en el tratamiento de la gota observando aumento en la excreción del ácido úrico (1879).

-Nencki (1886) introduce el fenil salicilato recomendándolo como antineurálgico y analgésico. (Rubio)

### **Síntesis del ácido acetil salicílico**

-C. Friedrich Von Gerhardt: El primero en sintetizarlo en 1853 tratando el salicilato de sodio con cloruro acético.

-Von Gilm obtiene el A.S.A puro utilizando el mismo método (1860).

-Kraut obtuvo el A.S.A. extrayendo con éter el producto de Gerhardt (1869).

El compuesto... "posteriormente fue relegado a la oscuridad", su origen en la química orgánica no preveía su uso en la terapéutica. "Era muy fácil de fabricar, pero difícil su obtención en estado puro y de forma estable" (5). Unos treinta años más tarde ... "una de las finalidades que perseguía el laboratorio de investigación química Bayer, era conseguir una sustancia con propiedades analgésicas que tuviera mejor tolerancia que el ácido salicílico".

En el laboratorio trabajaba el joven químico Félix Hoffman (1868-1946), quien en 1897, en una serie de estudios... "logró la síntesis de la sustancia lograda por Von Gerhardt por la interacción del ácido salicílico y el anhídrido acético. En esta ocasión logró la síntesis a partir del cloruro de acetilo, siendo el primero de los experimentos en que de forma satisfactoria se lograba una muestra pura de ASA".

Hoffmann además... "Parece ser el primer hombre que apreció el valor terapéutico en su descubrimiento", pues justamente lo investigó, lo buscó para solucionar las dolencias de su padre afecto de artritis e intolerante al ácido salicílico. Los salicilatos habían sido introducidos en el tratamiento de la enfermedad reumática en 1876, pero ninguna de las preparaciones era totalmente aceptable. Hoffmann señaló que el ácido salicílico tenía un efecto irritativo sobre la mucosa gástrica e intentó resolver el problema ... "tratando los grupos hidroxilados del ácido salicílico en una reacción con diferentes ácidos y radicales alcohólicos". (5) Posteriormente Heinrich Dreser, el farmacólogo que por primera vez probó el ASA y que erróneamente creyó que tenía mayor toxicidad que el ácido salicílico, propuso el nombre de Aspirin para el producto, luego en 1899 patentado por Bayer.

ASA y patologías cardiovasculares

"A pesar de que el A.S.A. se emplea desde hace más de 80 años, su aplicación en patologías cardiovasculares es muy reciente y se fundamenta principalmente en la propiedad antiagregante plaquetaria por lo que, en principio, puede ser útil en la mayoría de fenómenos tromboembólicos". (6) Actualmente la explicación de la propiedad antiagregante del A.S.A. se atribuye a una "acción sobre los neutrófilos que les hace producir óxido nítrico, el cual inhibe la agregación de las plaquetas" .(1) Sin dudas, las experiencias son promisorias, pero en muchos

aspectos no se han alcanzado conclusiones definitivas, además de sus inconvenientes como la irritación gastrointestinal, hemorragias digestivas, síndrome de Reye, etc.. Sus más comunes aplicaciones son en:

-Infarto agudo del miocardio: Asociado con Dipyridamol disminuye la mortalidad y reinfarto (1986).

-Angina de pecho: Disminuye la incidencia de infarto y muerte en enfermos con angina inestable y sin efectos colaterales.

-Bypass aortocoronario: En dosis bajas desde el primer día post-operatorio es eficaz para prevenir la oclusión de injertos.

-Cirugía cardíaca y prótesis: Aislado o asociado al Dipyridamol puede aconsejarse en enfermos con prótesis biológicas como tratamiento de elección si no existen otros factores de riesgo embolígeno. (6-10)

-En lesiones arteriales periféricas como:

Insuficiencia vascular periférica arteriosclerótica.

Bypass iliaco-femoral.

Endarterectomía.

Fístulas arteriovenosas.

Enfermedad de Takayasu.

Enfermedad de Kawasaki.

En otros campos disímiles de la prevención y terapéutica médicas se ha utilizado el A.S.A. con resultados variables, que suscitan a su vez nuevas investigaciones. Numerosos "...estudios permiten pensar que detiene la progresión de la retinopatía diabética y la frecuencia de las migrañas". En otros ensayos se ha apreciado la reducción de los trastornos hipertensivos en el embarazo, así como del retraso del crecimiento intrauterino y el parto prematuro también se ha reportado su efecto preventivo en la reducción de operaciones por cataratas y su efecto reductivo del riesgo de muerte en pacientes con diabetes mellitas. (1,11)

Datos curiosos acerca de la aspirina:

- A 72 años de que se descubriera la aspirina, ésta se proyectaba al espacio de mano de ARMSTRONG, ALDRIN Y COLLINS, en su viaje a la Luna.
- Se han fabricado más de 350 billones comprimidos desde 1899 que fue cuando se comenzó a comercializar
- En Argentina se consume más de la 4ta. parte de todas las aspirinas. En 1997 se vendieron 2.625 millones de comprimidos. En un año cada ciudadano toma una media de 80 comprimidos.
- La aspirina comenzó a comercializarse en forma de polvo en un pomo de cristal por la Industria Bayer. Invitamos a los lectores a visitar el importante y recién restaurado museo matancero. "Botica Francesa Dr.E.Triolet" (Fig.1)



**Fig.1.** Presentación inicial de la aspirina en envase de cristal y en granulado. Museo "Botica Francesa Dr. E. Triolet". Matanzas

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Flores L. A toda pastilla. Revista El Semanal. España. 1995. p.35-8.
2. Gola G, Negri G, Cappelletti C. Tratado de Botánica. La Habana: Revolucionaria; 1966. p. 897, 947, 948 y 977.
3. Roig Mesa JT. Plantas Medicinales, Aromáticas o Venenosas de Cuba. La Habana: Ministerio de Agricultura; 1945. p.621.
4. Honorato Pérez J. El ácido acetil salicílico: Farmacología clínica y terapéutica. Barcelona: Editado por Vila Sala Hermanos S.A; 1986.
5. Rubio González A y Honorato Pérez J. Historia del Ácido Acetil Salicílico (A.A.S.). En: Honorato Pérez "...Farmacología Clínica y Terapéutica. La Habana: MINSAP; 1999
6. López-Sendón J, Martín Jadraque L Y, Larrea J. El ácido acetil salicílico en la patología cardiovascular. Barcelona: Editado por Vila Sala Hermanos S.A.; 1986.
7. Schmidt A. Die industrielle Chemie in ihrer Bedeutung im Weltbild und Erinnerungen an ihren Aufbau. Berlin: De Greuter; 1934: 775.
8. Dreser H. Pharmakologisches über aspirin (Acetylsalicylsäure). Pflugers Arch 1899; 76: 306-18.
9. Bayer-Archiv. Pharmakologisches Labor Elberfeld. Prof Dreser. Die pharmakologische. Munich: Laboratorium der Farbenfabriken; 1097. p.103-21.
10. Dreser H. Das pharmakologische Laboratorium der Farbenfabriken. In: Geschichte und Entwicklung der Farbenfabriken vorm Friedr Bayer & Co,

- Elberfeld, in den ersten 50 Jahren. Munich: Meisenbach-Riffrath; 1918.p.419-24.
11. Bonhoeffer O. The manufacture or production of acetyl salicylic acids. British Patent March 1900;91(3)
  12. British Cardiac Society Guidelines and Medical Practice Committee, and Royal College of Physicians Clinical Effectiveness and Evaluation Unit. Guideline for the management of patients with acute coronary syndrome without persistent ECG ST segment elevation. Heart 2001;85:133-42
  13. OMS. The CAPTURE Investigators. Randomised placebo controlled trial of abciximab before and during intervention in refractory unstable angina: The capture study. Lancet 1997;349:1429-35.
  14. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, et al. A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease (ESSENCE). N Engl J Med 1997;337:447-52.

## SUMMARY

Popular, empiric knowledge, from immemorial times added to medical therapeutic different vegetable products known nowadays as salicaceas, very useful medications against fevers and pains that time has sanctioned. Nowadays, after centuries, after triumphal experiences, after failures, and successes again, it still surprises the effectiveness and advantages of the salicylins' therapeutic properties, or better, of their synthetic derivatives: firstly, the salicylic acid and the acetyl salicylic acid; it is still more surprising the variety of medical pathologies against which these drugs can be successfully used, even though some noxious effects are known. This work is aimed to briefly offer a vision of the evolution of the knowledge, mainly therapeutic and historical, of the acetyl salicylic acid.

## MeSH:

**ASPIRIN/history**  
**ASPIRIN/therapeutic use**  
**PHARMACOLOGY/history**  
**HISTORY OF MEDICINE**

## CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Pancorbo Sandoval C, Madrigal Lomba R. Evolución de los conocimientos sobre el Ácido Acetil Salicílico. Rev méd electrón[Seriada en línea] 2007; 29(4).

Disponible en

URL: <http://www.cpimtz.sld.cu/revista%20medica/ano%202007/vol4%202007/tema17.htm> [consulta: fecha de acceso]