

La verdadera historia de la Aspirina

MIGUEL F. BRAÑA¹, LUIS A. DEL RÍO², CARMEN TRIVES²
Y NURIA SALAZAR²

¹*Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia e Instituto Canario de Investigación del Cáncer (ICIC)*

²*Departamento de Farmacología, Tecnología y Desarrollo Farmacéutico*

Facultad de Farmacia

Universidad San Pablo-CEU- Montepríncipe

RESUMEN

Desde la mitad de los años treinta del siglo pasado, se ha considerado erróneamente que la Aspirina había sido descubierta por Felix Hoffmann, sin embargo recientes estudios reconocen a Arthur Eichengrün como el autor más importante. En este artículo se describe una breve historia del fármaco y cómo las pasiones políticas la modificaron.

Palabras clave: Aspirina.—Historia.—Eichengrün.—Ácido acetilsalicílico.—AAS.

ABSTRACT

The reliable history of Aspirin

From the thirties of last century, the Aspirin has been wrongly considered as a Felix Hoffmann discovering. Nevertheless, recent research has put in evidence that the true inventor of this drug has been Arthur Eichengrün. In this paper, a short history of the drug is described, as well as the political interferences on it.

Key words: Aspirin.—History.—Eichengrün.—Acetilsalicilic acid.—ASA.

INTRODUCCIÓN

La Aspirina es, prácticamente desde su introducción, el fármaco más popular del mundo. Constituye o ha constituido el «analgésico de bolsillo» genuino, siendo rara la casa donde no existe al menos un envase de alguna de las formas de dicho medicamento o de alguno de sus genéricos. Nuestro gran filósofo, José Ortega y Gasset sentía tal admiración por ella que denominó a nuestra época como la *Era de la Aspirina*.

El nombre de Aspirina está registrado para el producto de Laboratorios Bayer y el principio activo es el ácido acetilsalicílico **1** (Fig. 1). En las farmacopeas norteamericana y británica, e incluso en el Index Merck, no se emplea la Denominación Común Internacional (INN) para dicho principio activo, sino que aparece como Aspirin.

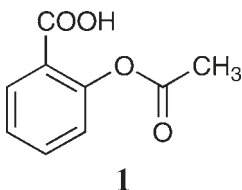


FIGURA 1. *Ácido acetilsalicílico.*

Los salicilatos poseen, entre otras, acción analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Estas actividades ya fueron conocidas entre los egipcios. En el año 1862, un arqueólogo y comerciante en antigüedades inglés Edwin Smith, adquirió unos rollos de papiro correspondientes al año 1534 a.C., que constituían un tratado de medicina de la época (actualmente se conserva en Nueva York con el nombre de *Papiro de Smith*). En dicho tratado se establecen principalmente una serie de tratamientos quirúrgicos, que se acompañan con algunos métodos curativos a base de plantas medicinales. Una de ellas, la corteza del *Tyeret*, o sauce blanco (*Salix alba L.*), que crecía salvaje en los humedales del Nilo. También en el famoso *Papiro de Ebers* se contempla el uso del sauce. En la antigua china era conocida la actividad de la madera de sauce para tratar a los enfermos reumá-

ticos. Precisamente, la observación de que dicho árbol habitaba en las zonas húmedas, con las raíces encharcadas sin padecer trastorno alguno, pudo ser el origen de que, a lo largo de los años, se relacionasen sus propiedades terapéuticas con la *enfermedad producida por la humedad en los pies*, nombre con el que se conocía a ciertas fiebres de carácter reumático, por lo que debió animar a su utilización entre los médicos de la época.

El libro de Dioscórides *Materia Médica* recoge en su primer tomo la actividad del sauce para tratar diversos estados patológicos relacionados con el dolor, describiendo el uso tanto de la corteza, como de las hojas, del zumo, de las semillas y del fruto.

Durante la Edad Media la corteza del sauce se utilizó como febrífugo en la medicina popular, en forma de infusión. En algunos países se prohibió su empleo para proteger a los artesanos de la industria manufacturera de artículos de mimbre, como rejillas, cestos, etc., alegando razones ecológicas.

En el año 1763, el médico y sacerdote inglés Edward Stone realizó un ensayo clínico con 50 feligreses enfermos de fiebres reumáticas a los que administró una infusión del polvo seco de la corteza del sauce. Stone presentó el resultado de su ensayo ante lo más granado de la sociedad de Londres, el 2 de junio de ese mismo año. El curioso argumento que convenció a los asistentes a la sesión era el sabor amargo de la infusión, lo que la asemejaba con las infusiones del polvo de la quina importado de Perú: a igualdad de amargor igualdad en la actividad febrífuga. Como además, las ramas del árbol son muy flexibles, la segunda indicación era el reumatismo.

El principio activo de la corteza del sauce, que también se encuentra en la de los árboles del género *Populus* y en la hierba conocida como «reina de los prados» (*Filipéndula* o *Spirea Ulmaria* M.) (1) está constituido por la salicina **2**, un glucósido del alcohol *o*-hidroxibencílico, que por hidrólisis con emulsina conduce al aglicón saligenina **3**, un profármaco del ácido salicílico (Fig. 2). La salicina fue aislada de la *Spirea* en el año 1826, por el químico italiano Ludovico Brugnatelli, precisamente el fundador de los *Annali di Chimica*. Tres años más tarde fue nuevamente obtenida de la corteza del sauce por el francés H. Leroux. Posteriormente A. A. T. Cahours, paisano del anterior y más conocido por haber preparado la nitrocumidina, un derivado de

la anilina de interés en la industria de los colorantes, oxidó la salicina al ácido salicílico. Parece ser que este último fue ensayado en humanos, pero que pronto se abandonó debido a la irritación que producía en el estómago. En el año 1853, ya en plena fiebre de la síntesis orgánica un químico de Estrasburgo, Charles von Gerhardt, acetiló el ácido e incluso demostró que el ácido acetilsalicílico AAS era mejor tolerado que ninguno de sus precursores u homólogos y que presentaba la misma actividad analgésica. A pesar de estos resultados, el nuevo producto quedó abandonado en el laboratorio, ya que Gerhardt no tenía interés en su comercialización. K. Kraut mejoró algo el procedimiento de éste en el año 1869, llegando a un ácido algo más puro.

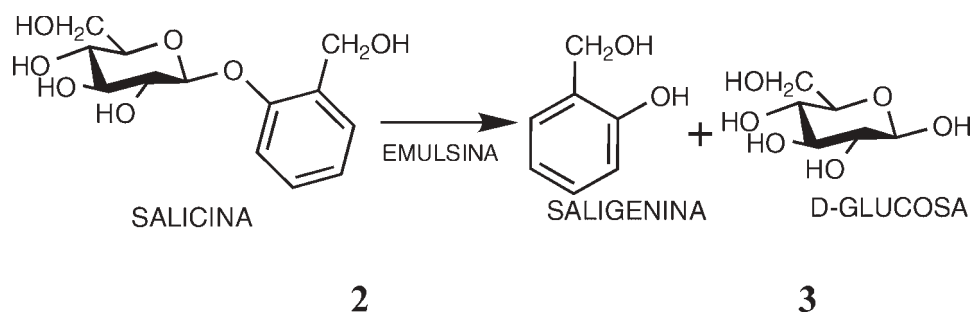


FIGURA 2. Hidrólisis de la salicina.

En el año 1859, H. Kolbe describió el método industrial para la obtención del ácido salicílico por calefacción del fenol, obtenido por F. F. Runge del alquitrán de hulla unos años antes, con anhídrido carbónico y sosa a presión y a temperaturas entre 120 y 140° C. Esta síntesis hizo económicamente accesible al precursor de la aspirina (2).

Friedrich Bayer fundó en la ciudad de Barmen en 1861, la que iba a ser la primera compañía química que realizara trabajos de investigación en Alemania. En la década de los ochenta decidió crear laboratorios con este objetivo, en sus nuevas instalaciones de Leverkusen, donde contrató a un discípulo de Adolf Baeyer, Carl Duisberg. En 1891 ya disponía de una docena de químicos en su laboratorio de investigación.

Arthur Eichengrün había nacido en Aachen (Aquisgrán) en el año 1867, hijo de un comerciante judío de telas, estudió química en la

universidad de su ciudad natal. Posteriormente viajó a Berlín y a Erlangen, doctorándose en esta última ciudad en 1890. Seis años más tarde Duisberg lo contrató, comenzando su trabajo en Bayer como director de la división química. Durante los doce años que permaneció en dicha compañía, dirigió la síntesis del ácido acetilsalicílico y de la diacetilmorfina o heroína.

Eichengrün abandonó Bayer en el año 1908, creando su propia empresa, la Cellon Werke, especializada en derivados del acetato de celulosa, con aplicación en la fabricación del «celuloide» no inflamable, películas fotográficas, lacas, etc., llegando a ser titular de casi 50 patentes (3).

Durante su estancia en Bayer, Eichengrün, animado por el conocimiento de que la acetilación disminuye la toxicidad de algunos productos, decidió encargar a Hoffmann, su ayudante de laboratorio, la síntesis de dos fármacos de interés, con problemas de tolerancia. El primero fue el ácido salicílico, que con un sabor amargo intenso y con su capacidad para producir vómitos, convertía en francamente molesta la toma del medicamento por el paciente reumático. El segundo, la morfina, con sus problemas de dependencia, siempre ha motivado la búsqueda de un opiáceo sin este efecto tóxico.

El 10 de octubre de 1897, Hoffmann preparó el AAS, conforme a las recetas de Gerhardt y Kraut, consiguiendo mejorar la pureza del producto terminado hasta la calidad farmacéutica. Dos semanas más tarde, preparó la heroína. Ambos productos fueron enviados a H. Dreser, el Jefe de Farmacología, que cuando probó ambos productos quedó tan impresionado con el segundo —¡como remedio para el resfriado común!— que rechazó el AAS, alegando que era cardiotóxico (probablemente fue la primera señal histórica de este tipo de toxicidad en un inhibidor de las COX). Profundamente disgustado por el rechazo, Eichengrün decidió ser el primero en probar el producto, por lo que comenzó a suministrárselo a sí mismo. Cuando comprobó que no le había afectado el corazón, repartió muestras del fármaco a varios médicos de Berlín, entre ellos varios odontólogos, que evaluaron muy positivamente el resultado clínico, a pesar de lo poco ortodoxo del ensayo. Uno de los médicos le comentó a Duisberg la validez del medicamento, por lo que éste llamó a Dreser

y le convenció de que iniciase la evaluación del AAS en animal de experimentación. El trabajo de laboratorio demostró el perfil farmacológico esperado y Dreser los publicó *como único autor* del descubrimiento (4). Se realizaron dos ensayos clínicos en Berlín y en Halle, que se publicaron en el mismo año y demostraron que el AAS era tan eficaz como el ácido salicílico, pero mucho mejor tolerado al carecer de los efectos indeseables de éste.

A la vista de los resultados clínicos, Bayer consideró la posibilidad de comercialización del AAS que al no poder ser patentado como producto, decidió solicitar una patente de procedimiento, donde se reivindicaba el método industrial de fabricación. La segunda decisión fue el registro de la marca, Aspirin[®], nombre derivado de la A de acetilo, spir de la planta de la que se extrajo inicialmente el AAS, la *Spirea ulmaria*, y la terminación in para muchos medicamentos de la época. En el año 1934, Bayer pone en la patente americana como único inventor a Hoffmann y como tal ha sido reconocido hasta nuestros días (5).

Dos fenómenos influyeron en la falta de reconocimiento del mérito de Eichengrün en el descubrimiento de la aspirina: su salida de Bayer y el hecho de ser judío, por lo que los nazis, a principio de los años treinta, decidieron cambiar la historia y dar todo el crédito del descubrimiento a su ayudante, el ario Hoffmann. Por si esto fuera poco, inventaron la historia sentimental del sufrimiento de un padre reumático que no toleraba los salicilatos, por lo que le pidió al *gran químico* de su hijo que resolviera el problema (algunas versiones hablan de un tío en vez de su padre).

Eichengrün fue un hombre rico cuya empresa colaboraba —estaba casado con una mujer aria— con el régimen nazi, hasta que en 1943 cayó en desgracia y le condenaron inicialmente a cuatro meses de prisión para, finalmente, ser recluido en el campo de concentración de Theresienstadt, donde sufrió catorce meses, hasta que fue liberado por las tropas soviéticas.

En el año 1949, publicó en la revista *Pharmazie* (6) un artículo donde describe la verdadera historia del fármaco y que Hoffmann se limitó a seguir sus instrucciones, sin incluso saber el objetivo del trabajo, y que desde luego el medicamento no hubiera salido al mercado en 1899, si él no se hubiera esforzado. Lamentablemente,

Eichengrün murió dos semanas más tarde de la publicación de su trabajo, por lo que éste pasó al olvido.

En el año 1999, W. Sneader presentó la verdadera historia de la aspirina durante un mitin de la Royal Society of Chemistry (7). La investigación de los cuadernos de laboratorio de Bayer ha demostrado que la historia es verdadera (8).

En conclusión, el descubrimiento de la aspirina se debe a Arthur Eichengrün. Una prueba adicional de que el mismo se consideraba el autor lo demuestra el hecho de que fue el primero en ensayar el fármaco y su lucha por la comercialización. Es triste el carácter olvidadizo de los logros de sus científicos por algunas empresas y que la manipulación política pueda llegar al extremo de negar el crédito de una invención tan importante como el medicamento más vendido de la historia.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) QUER, P. F. (2000): Plantas Medicinales. 2.^a Edición. Península, Barcelona.
- (2) BROCK, W. H. (1998): Historia de la Química. 1.^a Edición. Alianza Editorial, Madrid.
- (3) Biografía de Arthur Eichengrün (2005): www.wikipedia.com.
- (4) DRESER, H. (1899): Pharmakologisches uber aspirin (Acetylsalicylsäure). *Pfluger's Arch. Anat. Physiol.* 76: 306-18.
- (5) SNEADER, W. (1996): Drug Prototypes and their Exploitation. J. Wiley & Sons, Nueva York.
- (6) EICHENGRÜN, A. (1949): 50 Jahre Aspirin. *Pharmazie* 4: 582-4.
- (7) SNEADER, W. (1999): The RSC Annual Conference, Edinburgh.
- (8) TAUBER, S. J. (2005): Carta al Editor. *Chem, Ing. News*. Página 6 del número del 12 de septiembre.