

MEDICINA AL DIA

LA ASPIRINA COMO MEDICAMENTO ANTITROMBOTICO

Extraído del *New Journal of Medicine*, Vol. 309, No. 24, pág. 151, de Diciembre 15, 1983.

Traducción: Dr. Julio M. Rodríguez Grullón

En 1977 se reportó que la profilaxis con aspirina 600 mg. 2 veces al día era efectivo contra el desarrollo de Trombosis venosa postoperatoria y embolismo pulmonar en pacientes que habían sido sometidos a un reemplazo total de cadera. Trombosis venosa postoperatoria ocurrió en 23 de 51 pacientes a quienes se les dio un placebo pero en solamente 11 de 44 recibiendo aspirinas. El tratamiento fue iniciado un día antes de la cirugía y se continuó hasta que la flebografía radiográfica (el punto diagnóstico terminal) había sido completada, usualmente dos semanas.

El uso terapéutico de aspirinas en la trombosis venosa parecía unortodoxo, ya que el trombo venoso consiste principalmente de una masa heterogénea de fibrina y elementos de la sangre. Las plaquetas y por tanto la inhibición de su función, se pensaba que eran de una importancia secundaria en este tromboembolismo pero de importancia primaria en la trombosis arterial.

El estudio que hablamos fue subsecuentemente confirmado y extendido; la aspirina es de un beneficio definitivo en la prevención de la trombosis venosa postoperatoria en pacientes que han sido sometidos a cirugía ortopédica y es aún más efectiva en prevención de la embolia pulmonar fatal en estos pacientes.

Tratamiento de la enfermedad venosa es más fácilmente controlable en los estudios, que tratamiento de lesiones arteriales, ya que la enfermedad venosa es más prevalente, los métodos de diagnóstico para ella son sensitivos y el punto final es bastante preciso.

La evaluación de los trabajos mostró un hallazgo inesperado; la prevención de la trombosis por la aspirina era limitado a pacientes masculinos; diferencias de sexo comparables han sido reportadas en algunos pero no todos los estudios que se hacen sobre la aspirina en la trombosis arterial. Este fenómeno claramente requiere más estudio; los efectos beneficiosos de la aspirina en la prevención del embolismo pulmonar fatal no son diferentes entre hombres y mujeres.

El uso terapéutico de aspirina se ha basado en la hipótesis de que al aumentarse la interacción entre las plaquetas y la pared de los vasos y entre las plaquetas mismas, esto es causante del embolo arterial y venoso, así como de los fenómenos tromboembólicos; estas interacciones causan complicaciones postoperatorias. La aspirina puede servir para prevenir estos eventos tromboembólicos, ya que induce un defecto funcional en las plaquetas, demostrable clínicamente como una prolongación del tiempo de sangría; bioquímicamente esto se piensa es debido a una inactivación a través de la acetilación, de la enzima ciclooxigenasa, por tanto impidiendo la síntesis de tromboxane A₂. Este compuesto es un eicosanoide (derivado del ácido araquidónico), el cual

induce la agregación plaquetaria, principalmente a través de la liberación de cantidades moderadas de Adenosin Difosfato (ADP) que probablemente es la vía final común de activación en la agregación plaquetaria. El tromboxane A₂ liberado por las plaquetas y la serotonina, producen vasoconstricción, la cual es un evento importante en la respuesta de vasos sanguíneos a los daños o a las lesiones; cuando las plaquetas tratadas con aspirinas son estimuladas in vitro ellas no sintetizan el tromboxane A₂, pero pueden liberar ácido araquidónico y también ácido hidróxido 12-HETE (12 ácido hidroxieicosatetraenoico), el cual es un producto de la vía de la lipoxigenasa araquidonata. Así que las plaquetas de personas que han ingerido aspirina son aún capaces de producir lípidos que pueden interactuar con otras células en el microambiente, estas interacciones solamente han sido apreciadas recientemente.

Algunos estudios nuevos del metabolismo del ácido araquidónico han ocurrido, los cuales son pertinentes al uso de aspirina en enfermedad tromboembólica. Prostaciclina (Prostaglandina I₂), el principal producto de la ciclooxigenasa en el endotelio vascular fue descubierto y cuando se mostró que inhibía la agregación plaquetaria y que inducía vasodilatación, surgió un "dilema con aspirina". Inhibición de la Prostaciclina vascular por la aspirina se apreció como potencialmente indeseable; se recomendó una dosis baja de alrededor de 150 mg. diarios con la premisa de que la síntesis de la Prostaciclina por los vasos sanguíneos era menos sensible a la inhibición por la aspirina que lo era la producción de tromboxane A₂ por las plaquetas; como la enzima ciclooxigenasa puede ser resintetizada por el endotelio pero no por las plaquetas, las cuales no pueden sintetizar proteínas, la producción de la Prostaciclina puede reiniciarse entre las dosis de aspirina, por las células vasculares endoteliales.

Se han hecho esfuerzos para resolver el "dilema de la aspirina".

Estudios fueron diseñados para determinar una dosis de aspirina que inhibiera la producción de tromboxane A₂ pero que no interfiriera con la síntesis de Prostaciclina por las células vasculares; sin embargo, los resultados de pruebas clínicas recientes y de evaluaciones retrospectivas de casos en los cuales dosis altas de aspirina fueron administradas, han demostrado que la aspirina en grandes dosis (más de 1 G/día) es efectiva como un agente antitrombótico. Así que el concepto de un dilema de la Aspirina ya no es de importancia clínica; la relevancia clínica de un balance entre tromboxane A₂ y Prostaciclina como un factor gobernante en la trombosis, parece haber sido sobreestimado.

Nuestra comprensión del mecanismo de oxigenación y la transformación enzimática del ácido araquidónico en

eicosanoides con actividad biológica ha aumentado desde que los ensayos con aspirinas fueron iniciados; esto es particularmente cierto con respecto a las plaquetas, las células endoteliales y los leucocitos. Tenemos ahora por lo menos explicaciones posibles para algunas de las dificultades en interpretar los resultados de ensayos clínicos que se hacían con inhibidores del metabolismo de los eicosanoides; por ejemplo, ácido araquidónico liberado por plaquetas tratadas con aspirinas y estimuladas, pueden ser convertidos por los neutrófilos en leucotriene B₄, un compuesto que afecta la permeabilidad capilar, que induce la acumulación focal de neutrófilos y estimula la liberación de enzimas lisosómicas y la generación de radicales superóxidos. Araquidonato, liberado por las plaquetas tratadas con aspirinas en la ausencia de la formación de tromboxane A₂ es también un potencial precursor de la formación de la sustancia lenta de la anafilaxis y de leucotrienes C₄ y D₄; es posible que la formación del leucotriene, a través de los mecanismos citados, tenga un efecto beneficioso o protector, como un mecanismo regulador por retroalimentación, de la trombosis.

Las dificultades en evaluar los beneficios de los tratamientos con aspirinas se hacen obvias cuando uno examina análisis recientes de ensayos clínicos de inhibidores de las plaquetas en enfermedades vasculares; aspirinas, sulfpirazona y dipiridamol tienen efectos positivos en algunos ensayos, pero no hay beneficios o muestran inclinación hacia efectos detrimentes en otros; una forma altamente soluble de aspirina, el Acetilsalicilato de Sodio (Alka-Seltzer) fue recientemente reportado como protector contra el infarto del miocardio y muerte en hombres con Angina inestable.

Retrospectivamente, no es sorprendente que esos resultados hayan sido divergentes; los ensayos fueron iniciados sin un conocimiento completo de la bioquímica de los eicosanoides y el efecto de la aspirina sobre ellos. Por ejemplo,

el prejuicio del sexo en la protección permanece difícil de explicar en las bases de los aspectos conocidos del metabolismo del ácido araquidónico; también el papel de la trombina no ha sido debidamente considerado; este gran agonista de las plaquetas que se forma en los vasos lesionados es un factor contributorio importante en la formación del trombo y puede avasallar la inhibición por la aspirina, de la función plaquetaria.

Los mecanismos subyacentes en los efectos beneficiosos o indeseables de la Aspirina, de la Sulfpirazona y del Dipiridamol, no están completamente comprendidos; en el caso de la aspirina ellos pueden deberse no solamente a la acetilación de la cicloxigenasa. La molécula de Salicilato de la Aspirina, interfiere con la inhibición de las plaquetas y la cicloxigenasa de los vasos sanguíneos; la sulfpirazona puede tener un efecto protector sobre las células endoteliales y el dipiridamol puede aumentar los posibles efectos beneficiosos de la prostaciclina endógena.

En el presente mis colegas y yo recomendamos una sola dosis de aspirina diaria de 325 mg. acompañada de Dipiridamol 75 mg. 3 veces al día para pacientes a riesgo de enfermedad obstructiva arterial del cerebro o de las coronarias o de la circulación periférica, bien sea por una historia familiar fuertemente positiva o por casos con episodios previamente documentados.

Este manejo terapéutico es también útil, como ha sido recientemente demostrado, en el mantenimiento de la patencia de los traspasos por injertos coronarios. La profilaxis con aspirinas para el tromboembolismo venoso debe limitarse a pacientes masculinos que han sido sometidos a cirugía ortopédica.

Estas recomendaciones se han hecho en bases empíricas deducidas después de una revisión de la literatura actualmente disponible y que muestra una acumulación suficiente de experiencias positivas con estos compuestos.