

# Antiagregación y anticoagulación

## *Antiplatelet therapy and anticoagulation*

Hernán Bayona

El proceso de la coagulación ha llamado la atención a la humanidad desde tiempos tempranos, sobre todo por el hecho de que una sustancia líquida como la sangre fresca cambie con el tiempo a otra sólida, oscura y dura. La identificación de la fibrina por Müller, luego del fibrinógeno por Virchow, de la trombina por Schmidt y de la necesaria acción del calcio para la coagulación por Arthus hizo que finalmente Paul Morawitz redondeara todo esto en el primer modelo de coagulación, en el que un factor tisular (Factor III) en presencia del calcio (Factor IV) activaba la protrombina (Factor II), ésta a su vez a la trombina y ésta última responsable de paso de fibrinógeno a fibrina lo que formaba una malla y asiento del coágulo mismo (1).

Desde el siglo pasado se han venido usando en forma continua medicamentos que aún no han perdido su lugar en el tratamiento de las enfermedades vasculares. Si se revisa qué terapias tienen la mejor evidencia en el ataque cerebrovascular está la aspirina, en la que el uso temprano durante las primeras 48 horas le da una evidencia clase I grado A, sin lugar a dudas reduciendo eventos, morbilidad y mortalidad (2), a largo plazo el AAS reduce en un 13% la presentación de nuevos eventos (3). Si bien se ha usado desde la década de los 50, se comprobó su efectividad en el ACV con los ensayos de IST y CAST (4,5). El resultado de las terapias depende del tipo de trombo, si es uno rico en fibrina como sucede con los cardiacos, que son trombos rojos se tiene buen resultado con los anticoagulantes, mientras que si es uno rico en plaquetas o trombo blanco tendrán mejor resultado los antiplaquetarios, como sucede en las enfermedades arteriales (6).

La aparición de nuevos antiplaquetarios como el clopidogrel (CAPRIE) (7), la aspirina con dipiridamol de liberación sostenida (ESPS-2) (8), o la comparación entre ambos antiplaquetarios en el estudio PROFES (9) nos ha dado la guía para saber que en aquellos ACV recurrentes tenemos la opción de cambiar la aspirina por otro antiagregante mejor y seguro, pero con un costo mayor. Vienen en camino nuevos estudios con moléculas nuevas como Prasugrel (tienopiridina), ticagrelor (no tienopiridina), por eso la importancia de conocer la farmacología de los antiplaquetarios así como los receptores involucrados como el P2Y12 para ADP en el caso de tienopiridinas, el PAR (receptor activado por proteasa) para la trombina, o el receptor de prostanoide (PT) para tromboxano A2 (10). Es importante saber que aún la única combinación aceptada de dos antiplaquetarios es la aspirina con dipiridamol para la prevención secundaria del ACV. Se han hecho estudios previos a largo plazo en donde la combinación de AAS más clopidogrel no ha demostrado ser superior a la aspirina sola, pero si con mayor riesgo de sangrados (MATCH, CHARISMA) (11,12). Actualmente se esperan los resultados acerca de la combinación de éstos dos agentes en la fase aguda de la enfermedad que es el tiempo en el que se presenta mayor recurrencia de eventos (10,13).

Finalmente con respecto a los eventos embólicos cardiovasculares se ha recalcado la necesidad del conocimiento del nuevo sistema de la coagulación que se basa más en una teoría de coagulación sobre las superficies celulares que en una cascada como se ha enseñado hasta hace unos pocos años; el descubrimiento de la warfarina en 1936 cuando se vio que

Recibido: 22/03/10. Revisado: 03/05/10. Aceptado: 11/05/10.

Hernán Bayona, MD. Neurólogo, profesor de cátedra Universidad de los Andes, médico institucional Hospital Universitario Fundación Santa Fe

Correo electrónico: hebayona@uniandes.edu.co

---

algunas plantas que contenían coumarínicos como los tréboles ocasionaba sangrado en el ganado o en los pollos (1), luego se hizo patente como veneno para ratas y se le dio el nombre al medicamento por las siglas de la Wisconsin Alumni Research Foundation.

Es indudable el papel que tienen los antagonistas de la vitamina K (VKA) en el tratamiento del embolismo sobre todo en fibrilación auricular (FA) en donde se obtiene un beneficio cercano al 70%, con un riesgo de hemorragia cerebral de 0,38% anual, y sistémico 6 veces mayor; es indudable que éste medicamento es difícil de manejar, y que la respuesta es por momentos impredecible, pero ya se sabe que hay genes involucrados en el control de la coagulación como lo expone adecuadamente el doctor Torres en su artículo, sin embargo vienen estudios con tecarfarina (ATI-5923)(10) que es también VKA, pero el estudio más sobresaliente en éste campo es el relacionado con el de los inhibidores directos de la trombina (14), moléculas que actúan sobre la trombina directamente, bien sea soluble o insoluble, a diferencia de las heparinas que lo hacen sobre la trombina soluble que no se encuentra unida a la fibrina.

Los primeros estudios realizados en FA, con ximelagatrán mostraron que ésta droga era tan efectiva como la warfarina (15), pero por el deterioro de la función hepática no se aprobó su uso. El otro inhibidor directo de trombina el dabigatrán (RELY) (16) ha mostrado ser superior a la warfarina en la reducción de eventos, con menor sangrado cerebral y un poco más sistémico, es importantísimo conocer la farmacocinética de éstos nuevos medicamentos ya que su uso se irá haciendo cada vez más común.

Hay otros inhibidores de la trombina como argatrobán, hirudina, bivalirudina el primero ya se ha usado estudios de ECV, los dos últimos en cardiología.

El uso de heparina no fraccionada, así como las heparinas de bajo peso molecular aún no tienen una evidencia clara en la práctica clínica como medicamentos en la reducción de eventos (6), la heparina ejerce su efecto anticoagulante indirectamente al unirse a la antitrombina, dramáticamente aumentando la habilidad de que la proteína inhiba el factor

Xa y trombina (1), en el caso de la heparina no fraccionada es sólo una parte la que ejerce su efecto anticoagulante y es inhibida por el factor plaquetario número 4, es importante tener en cuenta la trombocitopenia inmunológica mediada por heparina (HIT), que es un fenómeno en el cual se generan anticuerpos dirigidos contra el mismo factor plaquetario 4, produciendo además un proceso de trombosis mediado inmunológicamente; en éstos casos se recomienda el uso de inhibidores de la trombina (14). Las heparinas de bajo peso molecular poseen una mejor farmacocinética al no unirse a las proteínas, se manejan de acuerdo a una dosis dependiente del peso, pero no hay forma de medir su efecto, en la actualidad se están estudiando inhibidores del factor Xa, en presentación oral o subcutánea como son el idraparinux, idrabiotaparinux, rivaroxabán, apixabán y edoxabán (13).

La oportunidad de ser el editor de éste suplemento para Acta Neurológica me ha hecho pensar que la mejor forma de llegar a los lectores es a través de un número abundante en ciencias básicas, idea que les transmití a los autores de los diferentes capítulos. Si bien la medicina colombiana es famosa en lo clínico, en el trato de los médicos con sus pacientes y por el acertado diagnóstico, me convenzo cada día más que debemos a la hora de transmitir conocimientos instruir más a nuestros alumnos e insistirles acerca de la importancia de la fisiología, la farmacología, de la biología molecular, ya que su adecuado entendimiento dará como fruto una mejor calidad en medicina.

Agradezco a mis queridos colegas y amigos que su esfuerzo de fin de año de 2009 haya producido como resultado este suplemento.

## REFERENCIAS

1. Shapiro S. Treating Thrombosis in the 21st Century. Editorial. *N Eng J Med* 2003;349: 1762-1764.
2. Albers G, Amarenco P, Donald Easton J, Sacco R, Teal P. Snthitrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:483S-512S.
3. Anthithrombotic Trialists` Collaboration. Collaborative Meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocar-

- 
- dial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
4. Internacional stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997; 349:1569-1581.
  5. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: a randomised placebo controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997; 349:1641-1649.
  6. Bayona H, Osuna E, Duarte M. Prevención de la Enfermedad Cerebrovascular y uso de la terapia antitrombótica. *Revista Colombiana de Cardiología* 2006;12(supl 1): 381-388.
  7. CAPRIE Steering committee. A randomised, blinded trial of Clopidogrel Versus aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348:1329-1339.
  8. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study-2. Dipyridamol and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143:1-13.
  9. Sacco RL, Diener H-C, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. The Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial. *N Engl J Med* 2008; 359: 1238-51.
  10. Hankey G, Eikelboom J. Antithrombotic drugs for patients with ischaemic stroke and transient ischaemic attack to prevent recurrent major vascular events. *Lancet Neurol* 2010;9:273-84.
  11. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ, MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:331-337.
  12. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-17.
  13. Platelet-Oriented Inhibition in New Transient Ischemic Attack (TIA) (POINT) trial. NCT00991029. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00991029> (accessed Dec 14, 2009).
  14. Nisio M, Middeldorp S, Büller H. Direct Thrombin Inhibitors. *N Engl J Med* 2005;353:1028-1040.
  15. Albers GW, Diener HC, Frison L, et al. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:690-8.
  16. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361: 1139-51.