

Las antiguas drogas antitrombóticas, ¿serán enviadas al museo? Old-fashioned antithrombotic drugs: will they be sent to a museum?

Luis Enrique G. Argumanis Sánchez* ¹

El desarrollo y prescripción de drogas que alteran el equilibrio del sistema de hemostasia ha constituido un gran avance en el tratamiento y la prevención de eventos tromboembólicos, que ha logrado disminuir de manera drástica la morbimortalidad asociada a ellos.

El descubrimiento de la heparina ^(1,2) y de los cumarínicos ⁽³⁾, así como la descripción de sus actividades trombóticas, abrió un nuevo panorama terapéutico.

En el caso del ácido acetilsalicílico, la historia es singular, pues, luego de aislarse de cortezas vegetales durante las primeras décadas del siglo XIX, consiguió ser sintetizada en el año 1852, aunque su uso fue limitado por la toxicidad gástrica. Tiempo después, la investigación permitió mejorar su perfil tóxico, y se consiguió distribuir a nivel mundial en el año 1899 al ofrecer los efectos analgésico, antipirético y antiinflamatorio con amplios márgenes de seguridad. Sin embargo, fue casi a finales de los cuarenta cuando se publicaron estudios que demostraron su efecto antitrombótico, vinculando a la inhibición de la agregación plaquetaria en pacientes ^(4,5).

El tratamiento anticoagulante con heparina (heparina no fraccionada: HNF) fue optimizado en el clásico estudio realizado por Salzman, en el cual se definió que la infusión continua de HNF era más segura en comparación con su aplicación en bolos endovenosos, así como tener como parámetro para regular la dosis de infusión el tiempo parcial de tromboplastina ⁽⁶⁾.

El uso de la HNF subcutánea como profilaxis perioperatoria fue publicado por Kakkar en los años 70, y demostró la disminución de eventos de trombosis venosa profunda (TVP) y de tromboembolismo pulmonar (TEP) comparado con placebo ^(7,8).

El desarrollo de la heparina de bajo peso molecular (HBPM), si bien evidenció ser tan efectivo y seguro como la HNF para el tratamiento de la TVP y la TEP, podía ser aplicada subcutáneamente, lo cual añadió la ventaja del manejo ambulatorio al paciente ⁽⁹⁾.

En el caso del uso de las HBPM como medida de tromboprofilaxis farmacológica, estas demostraron ser superiores en pacientes de alto riesgo como la cirugía ortopédica ^(10,11), con menores efectos colaterales ⁽¹²⁾ al compararse con la HNF.

Un avance fue la síntesis de la fracción pentasacárida de la HNF, que permitió obtener una droga superior a las HBPM. Esto ha quedado demostrado en múltiples ensayos y publicaciones ⁽¹³⁾, por lo cual, a la fecha, se le considera como la droga antitrombótica de mayor potencia.

En el caso de los cumarínicos, estos fueron comercializados en la década de 1940 para el tratamiento de eventos trombóticos ⁽¹⁴⁾ y también fueron expendidos como raticidas.

Los cumínicos (acenocumarol y warfarina), tanto por la necesidad de definir una dosis individualizada con control de laboratorio (INR), así como las interacciones con la dieta y algunos medicamentos, se asocian, usualmente, a un difícil control terapéutico. Esto obligó a que se investigaran y desarrollaran nuevas drogas: los antagonistas de la trombina y el factor Xa, con mayor simplicidad en su manejo (dosis fija, no requerimiento de dieta y controles de laboratorio) ⁽¹⁵⁾. Estas nuevas drogas anticoagulantes son conocidas como “anticoagulantes orales directos” (DOAC) o “no antivitamina K anticoagulantes” (NOAC).

Los DOAC se utilizan en el tratamiento y profilaxis del tromboembolismo, incluso en pacientes oncológicos, y han demostrado ser efectivos y seguros ⁽¹⁶⁾.

¹ Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Lima, Perú.

*Autor corresponsal.

El ácido acetilsalicílico es un efectivo antiagregante plaquetario por la inactivación de la ciclooxigenasa plaquetaria, sin embargo, con efectos secundarios gastrointestinales, lo cual impulsó al desarrollo de alternativas terapéuticas. Las tienopiridinas constituyeron un avance, con las moléculas clopidogrel y ticlopidina ampliamente empleadas, que utilizan una vía metabólica diferente al ácido acetilsalicílico, por la cual inhibe la unión del ADP a su receptor plaquetario. Posteriormente, se desarrollaron el ticagrelor, prasugrel y cangrelor, que son drogas que no están relacionadas con las tienopiridinas, pero que usan la misma vía metabólica ⁽¹⁷⁾.

La combinación de estas drogas antiagregantes plaquetarias como terapias duales (ácido acetilsalicílico y clopidogrel) y triples (dos antiagregantes plaquetarios y un anticoagulante) se limita a grupos de pacientes muy seleccionados ⁽¹⁸⁾.

Actualmente se encuentran prácticamente en desuso los inhibidores de las glicoproteínas IIb/IIIa plaquetarias, utilizados en eventos isquémicos coronarios agudos (abciximab, eptifibatide y tirofiban), y los inhibidores de la fosfodiesterasa (triflusal, dipiridamol).

Ante esta nueva generación de drogas inhibitorias de la agregación plaquetaria, no debemos olvidar que los resultados y complicaciones encontrados en los ensayos clínicos pueden diferir de los observados en el “mundo real”, una consideración que es común a todas las nuevas drogas antitrombóticas.

Con respecto a la HNF, aún es útil en pacientes con falla renal severa, en procedimientos que requieren circulación extracorpórea (con la ventaja de neutralizar su efecto con la aplicación de protamina) y como droga de elección para pacientes con trombosis asociada a coagulopatía de consumo (púrpura fulminans).

Los cumarínicos quedan reservados para pacientes con falla renal severa y con sobrepeso; sin embargo, todavía existen entidades clínicas en las cuales no hay evidencia de la efectividad de los DOAC, como es el caso del síndrome antifosfolípido o en los portadores de prótesis valvulares cardíacas ⁽¹⁹⁾.

En lo que concierne al ácido acetilsalicílico, este sigue siendo una droga efectiva, pero con limitaciones por los efectos gastrointestinales que obligan a usar otras alternativas. Sin embargo, como un consejo personal sugiero que se confirme, con pruebas de laboratorio, el efecto antiagregante del tratamiento, debido a la moderada prevalencia de resistencia a estas drogas en la población ⁽²⁰⁾.

En el caso de pacientes con riesgo de sangrado que requieran recibir un tratamiento con anticoagulantes, como los oncológicos o con cuadros de falla hepática, las drogas ideales son las HBPM ^(16,21).

A pesar de que aparecen nuevas drogas antitrombóticas, las drogas “pioneras” (cumarínicos, HNF, ácido acetilsalicílico) todavía tienen un espectro de pacientes en el cual pueden utilizarse, y difícilmente desaparecerán de nuestro arsenal terapéutico.

Para finalizar, la respuesta a la pregunta del título del presente editorial es la siguiente: “No las enviaremos al museo de la Medicina”.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McLean J. The thromboplastic action of cephalin. *Am J Physiol.* 1916.
2. McLean J. The discovery of heparin. *Circulation.* 1959; 19(1): 75-8.
3. Campbell HA, Smith WK, Roberts WL, Link KP. Studies on the hemorrhagic sweet clover disease: II. The bioassay of hemorrhagic concentrates by following the prothrombin level in the plasma of rabbit blood. *J Biol Chem.* 1941; 138(1): 1-20.
4. Gibson P. Salicylic acid for coronary thrombosis? *Lancet.* 1948; 1(6512): 965.
5. Gibson P. Aspirin in the treatment of vascular diseases. *Lancet.* 1949; 2(6591): 1172-4.
6. Salzman EW, Deykin D, Shapiro RM, Rosenberg R. Management of heparin therapy: controlled prospective trial. *N Engl J Med.* 1975; 292(20): 1046-50.
7. Kakkar VV, Corrigan T, Spindler J, Fossard DP, Flute PT, Crelling RQ, et al. Efficacy of low doses of heparin in prevention of deep-vein thrombosis after major surgery: a double-blind, randomised trial. *Lancet.* 1972; 2(7768): 101-6.
8. Kakkar VV, Corrigan TP, Fossard DP, Sutherland I, Thirwell J. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An international multicentre trial. *Lancet.* 1975; 2(7924): 45-51.
9. Columbus Investigators, Buller HR, Gent M, Gallus AS, Ginsberg J, Prins MH, et al. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 1997; 337(10): 657-62.
10. 4th American College of Chest Physicians Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. Tucson, Arizona, April 1995. *Proceedings. Chest.* 1995; 108(Suppl. 4): 312-34.

Las antiguas drogas antitrombóticas, ¿serán enviadas al museo?

11. Baumann MH, Strange C, Heffner JE, Light R, Kirby TJ, Klein J, et al. Management of spontaneous pneumothorax: an American College of Chest Physicians Delphi consensus statement. *Chest*. 2001; 119(2): 590-602.
12. Kakkar VV. Efficacy and safety of clivarin and other LMWHs in general surgery: a meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1993; 4(Suppl. 1): 23-7.
13. Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med*. 2002; 162(16): 1833-40.
14. Wright IS. Experiences with dicumarol (3,3'-methylene-bis[4-hydroxycoumarin]) in the treatment of coronary thrombosis with myocardial infarction; preliminary report. *Am Heart J*. 1946; 32(1): 20-31.
15. Bauer KA. Recent progress in anticoagulant therapy: oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa. *J Thromb Haemost*. 2011; 9(Suppl. 1): 12-9.
16. O'Connell C, Escalante CP, Goldhaber SZ, McBane R, Connors JM, Raskob GE. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin or direct oral anticoagulants: patient selection, controversies, and caveats. *Oncologist*. 2021; 26(1): e8-16.
17. Ruiz Mori E. Antiagregantes plaquetarios. *Rev Peru Cardiol*. 2006; XXXII(1): 29-38.
18. Lugo LM, Herrero JL. Tratamiento antitrombótico doble frente a triple. *Rev Esp Cardiol*. 2019; 18(Supl. A): 27-33.
19. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing G-J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. Second update of the CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2021; 160(6): e545-608.
20. Greer DM. Aspirin and antiplatelet agent resistance: implications for prevention of secondary stroke. *CNS Drugs*. 2010; 24(12): 1027-40.
21. Kraaijpoel N, Carrier M. How I treat cancer-associated venous thromboembolism. *Blood*. 2019; 133(4): 291-8.

Correspondencia:


Luis Enrique G. Argumanis Sánchez

Dirección: Av. Angamos 2520, Surquillo. Lima, Perú.

Teléfono: +51 999662448

Correo electrónico: eargumanis@hotmail.com

© La revista. Publicado por la Universidad de San Martín de Porres, Perú.

 Licencia de Creative Commons Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

ORCID iDs

Luis Enrique Argumanis Sánchez  <https://orcid.org/0000-0002-8048-8848>