

Acción de la aspirina en la hemostasia

Por:

Dr. JOSE E. FERNANDEZ MIRABAL,⁴ Téc. WALDINA ACOSTA,⁵ Dr. OSVALDO PRIETO,⁶ CESAR RODRIGUEZ GONZALEZ,⁷ ANTONIO MARRERO FIGUEROA,^{****} CARLOS VARGAS ORBEAL,^{****} ILEANA VILA DOPICO,^{****} LAZARO VIDAL CANTILLO^{****}

Fernández Mirabal, J. E. et al. *Acción de la aspirina en la hemostasia*. Rev Cub Med 15: 3, 1976. Se estudia el efecto de la aspirina sobre la función hemostática capilar y sobre el complejo de la protrombina en 70 personas, incluyendo tanto sanos como pacientes afectados de diferentes enfermedades. Se aconseja evitar el empleo de la aspirina en pacientes que potencialmente puedan sangrar. Como antiagregante plaquetario puede ser empleada en la prevención de los fenómenos tromboembólicos arteriales.

INTRODUCCION

Ha sido motivo de profundos estudios por varios investigadores el efecto de la aspirina en los fenómenos hemostáticos. Se sabe que el ADP es un potente agente agregante plaquetario. Una vez que las plaquetas se han agregado, liberan ADP endógeno, que perpetúa este proceso; la aspirina interfiere con la liberación del ADP, siendo por tanto un agente antiagregante.¹

La aspirina es capaz de prolongar el tiempo de sangramiento, habiendo propuesto *Quick* la prueba de tolerancia a la aspirina en pacientes que padecen de enfermedad de Von Willebrand.²

Hay autores que le confieren a la aspirina un papel anticoagulante y está proscripto su empleo en pacientes portadores de diátesis hemorrágicas, como son los hemofílicos.³

Se ha visto que la acción anticoagulante de los cumarínicos y de la heparina, se potencializa cuando se administra conjuntamente la aspirina, a la cual se le ha señalado también un efecto hipoprotrombinémico.⁴

Hay pacientes aparentemente sanos, que sangran por las mucosas cuando ingieren grandes dosis de este fármaco.

Por último, en la prevención de los fenómenos tromboembólicos arteriales se han usado antiagregantes plaquetarios a largo plazo con un efecto prometedor.⁶⁻⁷

Todo esto nos ha motivado para hacer un estudio tanto desde el punto de vista clínico como de laboratorio sobre la acción de la aspirina en la hemostasia.

MATERIAL Y METODO

Nuestra investigación duró dos años, en el curso de los cuales comprobamos

⁴ Profesor y jefe del servicio de medicina "Clínica Altos" del hospital docente "Gral. Calixto García".

⁵ Técnico de laboratorio del hospital docente "Gral. Calixto García".

⁶ Residente del hospital docente "Gral. Calixto García".

⁷ Alumno del 5to. año de medicina. Escuela de Medicina de la Universidad de La Habana.

CUADRO I	
RESULTADOS PACIENTES NO PATOLOGICOS ANTES DE LA INGESTION DE LA ASPIRINA	
TOTAL DE CASOS: 20	RESULTADOS
Mét. Duke	Normal 100%
Tiempo de sang.	
Mét. Ivy	Normal 100%
Tiempo de coagulación	Normal 100%
Retracción del coágulo	Normal 100%
Tiempo de protrombina	Normal 100%
Conteo de plaquetas	Normal 100%

el efecto de la aspirina en 70 personas, tanto sanos, como pacientes afectados de diferentes patologías.

Año 1974. Estudiamos los efectos de la aspirina en personas aparentemente sanas y en pacientes portadores de diátesis hemorrágicas que asisten a nuestra consulta especializada en el policlínico "Asclepios", así como en pacientes ingresados en nuestro servicio de medicina "Clínica Altos" del hospital docente "General Calixto García".

Se estudiaron en total 30 pacientes; se les practicó coagulogramas a cinco personas sanas y a cinco pacientes afectados de otras patologías ajenas a las diátesis hemorrágicas, antes y una semana después de la ingestión de 1 g de aspirina.

Observamos las alteraciones del tiempo de sangramiento tanto por la técnica de Duke como por la de Ivy en 8 pacientes afectados de púrpura y en 4 sanos, a las 2 horas después de la ingestión de 1 g de aspirina.

Como se le ha señalado un efecto retardado, estudiamos también el tiempo de sangramiento en 2 pacientes con púrpura y en uno sano a las 24 horas, y en 3 pacientes con púrpura y 1 sano a las 48 horas de haber ingerido 1 g de aspirina. Administramos este fármaco en dosis diaria de 1,5 g a 2 pacientes que estaban tomando anticoagulantes cumarínicos.

Utilizamos el ácido acetilsalicílico puro en dosis de 1 g y estudiamos su efecto sobre el tiempo de sangramiento 2 horas después.

Por último, observamos en la clínica los efectos de la aspirina en pacientes portadores de diátesis hemorrágicas.

Año 1975. A un grupo de 20 personas aparentemente saludables, se les practicó un coagulograma mínimo, antes y 3 días después de la ingestión diaria de 1 g de aspirina. A 3 de estos pacientes se les repitió el coagulograma una semana después (cuadro I).

A 15 pacientes portadores de distintas patologías, entre ellas hepatopatías, diátesis hemorrágicas y sicklemlia, se les practicó un coagulograma antes y una semana después de la ingestión diaria de 1 g de aspirina.

Estudiamos el efecto potencializador de la aspirina en 5 pacientes que tomaban anticoagulantes cumarínicos.

RESULTADOS

En el grupo de pacientes que tomó aspirina durante una semana en dosis de 1 g diario se observó:

1. Prolongación del tiempo de sangramiento en 2 pacientes (técnica de Duke).

2. Prolongación del Lee White en 6 pacientes (a esta prueba no le damos valor).
3. No modificación de la prueba del ADP (agregación plaquetaria).

En los pacientes que tomaron 1 g de aspirina y estudiamos sus efectos 2 horas después, comprobamos:

1. Prolongación del tiempo de sangramiento en el 50% de los pacientes que padecían de púrpura.
2. No modificación de la prueba del ADP.

Se prolongó el tiempo de sangramiento por la técnica de Ivy en el 100% de los pacientes a las 24 y 48 horas después de la ingestión de 1 g de aspirina. Nosotros damos más valor a la técnica de Ivy que a la de Duke.

Los 2 pacientes sometidos a terapéutica anticoagulante, necesitaron menos dosis de tromexan o warfarina para mantener el tiempo de protrombina en niveles óptimos cuando se administraba conjuntamente 1,5 g diarios de aspirina. Uno de ellos presentó una hematuria importante que obligó a suspender el tratamiento.

No se modificaron las pruebas a las 2 horas en el paciente al cual se le administró ácido acetilsalicílico puro.

Dos hemofílicos empeoraron su he-

martrosis y sangraron por las encías después de la administración de 1,5 g diarios de aspirina durante 3 días.

Se observó la aparición de sangramientos gingivales en 2 pacientes, con fenómenos purpúricos, que no sangraban por las cumosas después de la ingestión de 1 g diario de aspirina durante una semana.

El tiempo de sangramiento por el método de Duke se prolongó en 3 pacientes, y por el método de Ivy en 18 de los 20 pacientes que tomaron aspirina en dosis de 1 g diario durante 3 días (cuadro II).

Observamos además la prolongación del tiempo de protrombina en 19 de estos pacientes.

El Ivy y el tiempo de protrombina continuaron alterados en 3 de esos pacientes, una semana después del inicio del tratamiento (cuadro III).

El tiempo de sangramiento y el tiempo de protrombina se prolongaron en los pacientes ingresados por las diferentes patologías señaladas cuando se les administró el ácido acetilsalicílico (cuadro IV).

Fue necesario suspender el ASA a un paciente con hepatitis y a otro que tomaba anticoagulantes debido a la aparición de sangramientos, que fueron controlados rápidamente.

CUADRO II	
RESULTADOS DESPUES DE LA INGESTION DE LA ASPIRINA A LAS 72 HORAS	
TOTAL DE CASOS: 20	RESULTADOS
Tiempo de sang. Mét. Duke	Prolongado en 3 pacientes
Tiempo de sang. Mét. Ivy	Prolongado en 18 pacientes
Tiempo de coagulación	Normal 100%
Retracción del coágulo	Normal 100%
Tiempo de protrombina	Prolongado en 19 pacientes
Conteo de plaquetas	Normal 100%

Nota: Dos pacientes tuvieron manifestaciones purpúricas durante el tratamiento.

CUADRO III

RESULTADOS DESPUES DE LA INGESTION DE LA ASPIRINA A LOS 7 DIAS EN PACIENTES APARENTEMENTE NO PATOLOGICOS

TOTAL DE CASOS: 3		RESULTADOS
Tiempo de sang.	Mét. Duke	Normal 100%
	Mét. Ivy	Prolongado 100%
Tiempo de coagulación		Normal 100%
Retracción del coágulo		Normal 100%
Tiempo de protrombina		Prolongado 100%
Conteo de plaquetas		Normal 100%

CUADRO IV

RESULTADOS OBTENIDOS EN EL TRATAMIENTO CON ASPIRINA EN PACIENTES CON DIFERENTES PATOLOGIAS: (TOTAL DE PACIENTES 15)

Patolog.	No. casos	T. sang.		T. coag.	Ret. coag.	T. prot.	Cteo. Plaq
		Duke	Ivy				
Hepatop.	6	P (1)	P (6)	Norm.	Norm.	P (6)	Norm.
Hemofilic.	4	P (1)	P (3)	P (4)	Norm.	P (4)	Norm.
Sicklémicos	3	Norm.	P (3)	Norm.	Norm.	P (3)	Norm.
Otras diátesis hemorrág.	2	P (1)	P (2)	Norm.	Norm.	P (2)	Norm.

Observación clínica:

Los pacientes hemofílicos empeoraron su hemartrosis y comenzaron a sangrar por las encías.

Legenda:

Norm. Significa normal el 100%.

P significa prolongado y en el paréntesis el No. de casos en el que se observó.

Los cinco pacientes que tomaban cumarínicos, necesitaron menor dosificación de los mismos para mantener el tiempo de protrombina en los niveles deseados, cuando se les administró el ASA en dosis de 1 g diario.

DISCUSION

Los resultados obtenidos demuestran una indudable acción de la aspirina en la

hemostasia. El efecto sobre el tiempo de sangramiento se evidencia mejor con la prueba de Ivy que con la Duke.⁸

Es posible que la aspirina tenga una acción hipotrombinémica, la cual ya ha sido informada y, en nuestra experiencia, potencializa el efecto de los anticoagulantes.

No creemos que una prueba tan poco sensible como la del tiempo de coagulación

tenga valor para estudiar los efectos de la aspirina, a pesar de los resultados por nosotros obtenidos. No nos extraña la negatividad de la prueba del ADP puesto que sólo sería positiva en pacientes con trombocitopatías o tromboastenias.

El efecto de la aspirina en la agregación plaquetaria se estudia con el agregómetro.

El método se basa en la observación de que el grado de aglomeración que tiene lugar en una muestra de plasma rico en plaquetas, se refleja por aumentos proporcionales en la trasmisión de la luz a través del plasma. Los cambios en dicha trasmisión pueden inscribirse mediante un registrador. La agregación puede inducirse por colágena, ADP, adrenalina y otros productos.

La adición de ADP al plasma rico en plaquetas produce 2 ondas de aglomeración. La onda inicial fue provocada por el ADP exógeno, mientras la segunda onda depende de la liberación de ADP endógeno por las plaquetas; a esta liberación se opone la aspirina.⁹

El aumento de los fenómenos hemorrágicos que hemos observado en pacientes portadores de discrasias sanguíneas, cuando ingieren este fármaco, nos obliga a evitar terminantemente la ingestión de aspirina en este tipo de pacientes.

Por otra parte, se ha utilizado la acción antiagregante de la aspirina como argumento para ser considerada como un medicamento que pudiera utilizarse a largo plazo en la profilaxis de los fenómenos tromboembólicos arteriales.

Se sabe que la heparina y los cumarínicos tienen mejor indicación en las trombosis venosas, y que la fibrinolisis en altas dosis pudiera utilizarse en el tratamiento de urgencia de ciertas obliteraciones arteriales o venosas graves (embolias pulmonares masivas). Como planteamos anteriormente

los antiagregantes se han comenzado a utilizar para la prevención a largo plazo de las trombosis arteriales.

Un antiagregante es un medicamento que inhibe la agregación plaquetaria.

En el estado actual de nuestros conocimientos, solamente la prostaglandina E_i (PGE_i) responde a ese criterio, pero se extiende la definición a toda droga capaz de interferir con el metabolismo plaquetario, inhibiendo la reacción de liberación como lo hace la aspirina, o modificando el metabolismo del AMP cíclico (como el dipiridamol). No existe medicamento cuyo punto de acción sea solamente sobre las plaquetas.

La PGE_i tiene una acción antitrombótica marcada, pero su toxicidad y la rapidez de su degradación no permite su utilización en la clínica humana.¹¹ El breve tiempo de semivida biológica de las prostaglandinas, y la carencia de prostaglandinas modificadas que pudieran influir sobre la función trombocitaria tras su administración oral, restringe la utilidad de esta terapéutica.¹¹

Se sabe que la plaqueta participa en los primeros estadios de la trombosis arterial, y que existe una hiperfunción plaquetaria en la ateromatosis.¹⁵ Se ha visto que el trombo mural plaquetario puede participar en la formación de la placa de ateroma. Por todo esto, se ha empleado la aspirina en la prevención de las recidivas trombóticas de las ateromatosis, siendo recomendado su uso por algunos autores en el tratamiento de las isquemias cerebrales transitorias.

La plaqueta interviene además en los conflictos inmunitarios, y también se adhiere a superficies extrañas (membrana de diálisis, prótesis y válvulas cardíacas).

La aspirina es la droga más utilizada dentro del grupo de los salicilatos. El

dipiridamol se usaría mejor en prótesis cardíacas, nefropatías de rechazo, retinopatías y arteritis de miembros inferiores.

Los antiagregantes plaquetarios han sido indicados también en el tratamiento de las trombocitemias, eritromelalgias, enfermedad de Raynaud, angéitís y otras patologías vasculares.

No actuarían en enfermedad tromboembólica posoperatoria; solamente en la trombocitosis posesplenectomía, donde se ha demostrado que la hipercoagulabilidad registrada en el tromboelastograma se debe a un aumento de las plaquetas.

La lista de los antiagregantes plaquetarios es muy extensa, e incluye además de los señalados, al dextrán, la heparina, el clofibrate, las xantinas, glucósidos cardíacos, diuréticos, bloqueadores adrenérgicos, antidepresores, etc., pero los más usados siguen siendo la aspirina y el dipiridamol, que con frecuencia se administran

conjuntamente.^{13,14}

CONCLUSIONES

1. Hemos informado nuestras experiencias con el empleo de la aspirina en personas sanas, en pacientes portadores de diátesis hemorrágicas y en otro tipo de pacientes. Se demuestra una evidente acción sobre la hemostasia tanto clínicamente como desde el punto de vista de laboratorio.
2. Aconsejamos evitar el empleo de la aspirina en pacientes que potencialmente puedan sangrar:
 - a) portadores de discrasias sanguíneas;
 - b) pacientes que van a someterse a una intervención quirúrgica, los cuales no deben tomar aspirina durante la semana anterior a la operación.
 - c) pacientes que estén sometidos a terapéutica anticoagulante.
3. Hemos señalado el papel de la aspirina como agente antiagregante plaquetario y su posible acción en la prevención de los fenómenos trombóticos arteriales.

SUMMARY

Fernández Mirabal, J. E. et al. *The action of aspirin on hemostasis*. Rev Cub Med 15: 3, 1976.

The action of aspirin on capillary hemostatic function as well as on prothrombin complex is studied in 70 healthy individuals and patients with different diseases. The administration of aspirin should be avoided in patients with potential hazards of bleeding. As a platelet antiagglutinating agent it can be used in preventing arterial thrombo-embolic phenomena.

RESUME

Fernández Mirabal, J. E. et al. *Action de l'aspirine dans l'hémostase*. Rev Cub Med 15: 3 1976.

L'effet de l'aspirine sur la fonction hémostatique capillaire et sur le complexe de la pro-thrombine chez 70 personnes (aussi bien des individus en bon état de santé que des patients souffrant de différentes maladies) a été étudié. On conseille d'éviter l'emploi de l'aspirine chez des patients qui puissent saigner. En tant qu'agent antiagglutinant plaquettaire elle peut être employée à la prévention des phénomènes thromboemboliques artériels.

FE3KME

Septiembre 1976. Mzpatiaji X. 3., 0, np. JleñcTBze acimpima npH reM0CTa3. Rev Cub Med 15:3,1976.

Msy'Duni fletcTBira acniipjiHa Ha reMocTaTiraecKOü.H KanmüiipHOÉ (Whkiih H Ha KOMTUI6KC iipOTpOMCIMHll y70 JIHQ, BKJIOTaH T3K3fl0p0BUX JOOfieB KaKHJim pa3HHMH öojie3HHMH .CoBeTyeTCH H3deraTB npimeHeHH acniipHa y Tex nagHeHTOB KOTopue cymecTBeHHO MoryT nycKaTt kpoebb naneeTBe nporaBO apjnoTHHzpucnoix öjianmax mokho npmeHTB ero juñ npewnpeatfleHaa tdom-- 003Md0JIHHeCKHX apT6 pHajIBHHX HBjieHHS.

BIBLIOGRAFIA

1. Fernández *Mirabal, E.* La coagulación de la sangre. Centro Nac Inf C Med. 1970.
2. *Quick, A. J.* Acetyl-salicylic acid as a diagnostic aid in hemostasis. AM J Med Sci 254: 392-297, 1967.
3. *Mieke, C. H., Jr., Britten. A. F.* Use of aspirin or acetaminophen in hemophilia. N Engl J Med 282: 1270, 1970.
4. *Rapport, S. et al.* Hipoprothrombinemia after salicylate administration in man and rabbits. Proc Soc Exp Biol Med 53: 40, 4243.
5. *Editorial.* Br Med J Jun. 1974.
6. *Boneu, B. et al.* Traitement anti-agrégant plaquettaire par l'aspirine. Bases biologiques, applications aux accidents vasculaires cérébraux. Nouv Presse Med 1: 863-868, 1972.
7. *Boneu, B. et al.* Anomalies de l'agrégation plaquettaire au cours des thrombocytémies essentielles. Effets de l'aspirine sur les érythromélagies. Nouv Presse Med 1: 2383- 2388, 1972.
8. *Bentegeat, M. J.* (Moderateur de la table ronde). Interet et limites de l'agrégation plaquettaire dans les applications cliniques actuelles à la conception pathogenique des risques thrombotiques et leur prévention par les anticoagulants. Bord pag. 421, 4, Fev. 1974.
9. *Rossi, E., Green, D.* Trastornos de la función plaquetaria. Clin Med North Am 35, enero 1972.
10. *Bousser, M. G.* Contribution a l'étude des thromboses arterielles expérimentales. Effet préventif de l'aspirine et de la prostaglandine. Thèse doctoral en médecine, Paris 1972.
11. *Vergroesen, A. J., ten Hoor, F.* Aplicaciones clínicas actuales y posibles de las prostaglandinas. Documenta Geigy, 1975.
12. *Baungartner, H. R.* Adhäsion der plättchen an das subendotheliale gewebe. Bull Schweiz. Akad Med Wiss 29: fase. 4-6, Basel, Nov. 1973.
13. *Bounameaux, Y.* Emploi en clinique des agents antiagregants. Bull Schweiz. Akad Med Wiss 29: fase. 4-6, Basel, Nov. 1973.
14. *Gascón, G. et al.* Plaquettes, ADP AMP (c) et drogues antiplaquettaires. Union Med Can 103: 6, 1974.