

Ácido acetilsalicílico: inhibición de la agregación plaquetaria Sus consecuencias en la consulta dental

Albrecht Ziegler, Prof. Dr. rer. nat.

El ácido acetilsalicílico es un medicamento de uso frecuente en la prevención del infarto de miocardio debido a su efecto antiagregante plaquetario a dosis bajas. Este tratamiento preventivo se traduce en la consulta dental por un aumento del tiempo de sangría y debe ser tenido en cuenta en el momento de prescribir un analgésico del grupo de los inhibidores de la ciclooxigenasa. Desde el punto de vista farmacológico no está justificado interrumpir el tratamiento preventivo por una intervención quirúrgica odontológica. Para un posible tratamiento analgésico se dispone de alternativas como el paracetamol y el tramadol que no interfieren en el efecto anti-trombótico del ácido acetilsalicílico.

(*Quintessenz*. 2009;60(12):1459-64)

Comentario preliminar

La adhesión de las plaquetas a áreas dañadas del endotelio vascular (disfunción endotelial) y la agregación plaquetaria son los procesos patológicos fundamentales en el infarto de miocardio. La adhesividad y la agregabilidad vienen determinadas, entre otros factores, por la concentración del tromboxano A₂ que posee un efecto proagregante y de la prostaciclina con efecto antiagregante. Las dos sustancias antagónicas se forman curiosamente a partir del ácido araquidónico mediante reacciones catalizadas por la ciclooxigenasa: el tromboxano A₂ se sintetiza sobre todo en las plaquetas por acción de la tromboxano

sintetasa y la prostaciclina por acción de la prostaglandina sintetasa sobre todo en las células del endotelio vascular (fig. 1, parte A). La finalidad del tratamiento antiagregante es inhibir con la máxima selectividad posible la tromboxano sintetasa proagregante y no influir en la medida de lo posible en la prostaglandina sintetasa antiagregante (fig. 1, parte B).

Los inhibidores de la ciclooxigenasa inhiben tanto la síntesis de tromboxano A₂ como la síntesis de prostaciclina. Por lo tanto, no son adecuados para inhibir la adhesión y la agregación plaquetaria. Sin embargo, el inhibidor de la ciclooxigenasa ácido acetilsalicílico es una excepción si se administra a dosis bajas (50 a 100 mg/día). Este comportamiento especial del ácido acetilsalicílico se debe a dos características:

- El ácido acetilsalicílico provoca una inhibición irreversible de la ciclooxigenasa. La irreversibilidad se debe a una acetilación de la ciclooxigenasa. Por lo tanto, la actividad de la ciclooxigenasa queda inhibida en las células del organismo como, por ejemplo, en las células del endotelio vascular, hasta que se produzca enzima nueva mediante una neosíntesis (semivida de algunas horas). Las plaquetas como células anucleadas, formadas en el proceso de descomposición de los megacariocitos, no son capaces de neosintetizar proteínas. Por lo tanto, la actividad de la ciclooxigenasa queda inhibida por lo que resta de su ciclo vital que varía entre 7 y 10 días.

- Después de la absorción intestinal, el ácido acetilsalicílico es inactivado rápidamente en la sangre mediante una hidrólisis del grupo éster, es decir, pierde su capacidad acetiladora, inhibidora de la ciclooxigenasa (eliminación presistémica). Sólo una mínima parte supera el paso por el hígado en forma inalterada y se convierte en

Correspondencia: A. Ziegler.
Richterstraße 18a, 24159 Kiel, Alemania
Correo electrónico: aziegler@pharmakologie.uni-kiel.de

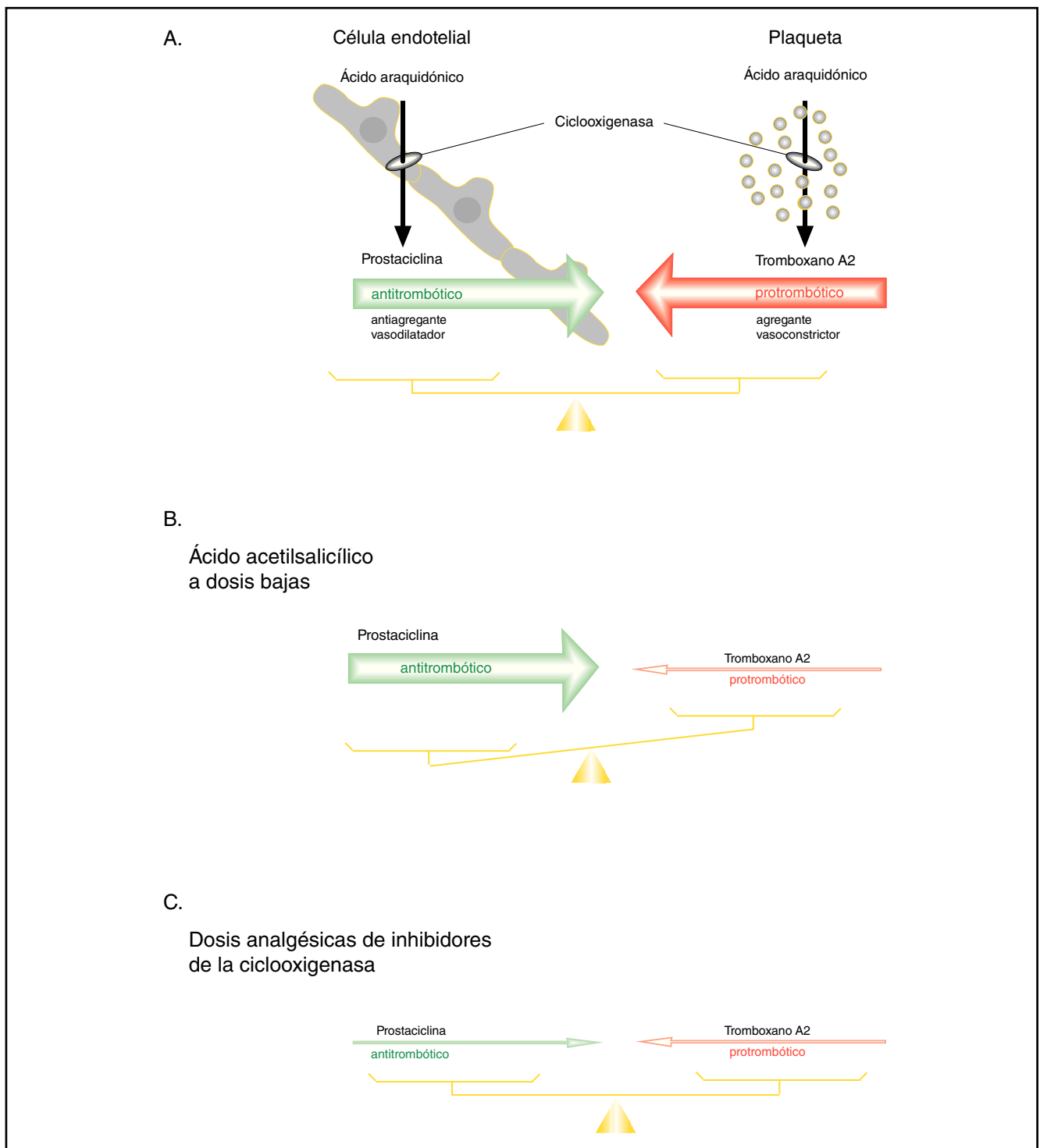


Figura 1. En las células endoteliales se produce prostaciclina con efecto antitrombótico a partir de ácido araquidónico por acción de la ciclooxigenasa, mientras que en las plaquetas se sintetiza tromboxano A₂ protrombótico a través del mismo proceso. Una relación equilibrada entre ambas sustancias evita la formación de trombos, es decir, de agregados plaquetarios, pero asegura el inicio rápido de la hemostasia primaria en caso de lesión (parte A). Mediante la administración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico se consigue inhibir selectivamente la ciclooxigenasa en las plaquetas. En este caso predomina el componente antitrombótico (parte B). Esta es la finalidad de la prevención de acontecimientos cardiovasculares con ácido acetilsalicílico. A concentraciones con efecto sistémico, los inhibidores de la ciclooxigenasa inhiben la actividad enzimática en todos los tejidos. Disminuyen en la misma medida la actividad protrombótica y la actividad antitrombótica (parte C).

biodisponible. Las concentraciones más altas de ácido acetilsalicílico inalterado se encuentran en sangre portal. Es allí donde se inhibe la ciclooxigenasa de las células sanguíneas y de los elementos formes de la sangre, es decir, también la de las plaquetas. De forma análoga a la eliminación presistémica existe también una inhibición presistémica de la ciclooxigenasa plaquetaria, es decir, de la tromboxano sintetasa.

La administración continuada de ácido acetilsalicílico a dosis bajas provoca que, con cada nueva dosis, se inhiba la tromboxano sintetasa de una parte de las plaquetas. Esta inhibición es cumulativa debido a su irreversibilidad, a diferencia de la inhibición parcial de la prostaglandina sintetasa en las células endoteliales que desaparece totalmente en el intervalo de administración entre dos dosis (fig. 2).

La combinación de la inhibición irreversible y de las propiedades farmacocinéticas del ácido acetilsalicílico hace posible una inhibición casi selectiva de la actividad de la ciclooxigenasa en las plaquetas. Se logra una inhibición eficaz del tromboxano A₂ proagregante con una producción en gran medida inalterada de la prostaciclina antiagregante. El efecto terapéutico se basa, como ya se ha dicho, en una inhibición selectiva de la tromboxano sintetasa y en una síntesis en gran medida inalterada de la prostaciclina. La limitación expresada con el término «en gran medida» es necesaria, dado que el ácido acetilsalicílico, aún a dosis bajas, puede ser ulcerógena en individuos sensibles. Este efecto adverso se puede explicar por la inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa en las células de la pared gástrica por ácido acetilsalicílico biodisponible.

Interacciones con los analgésicos prescritos en la consulta dental

Si un paciente necesita inhibidores de la ciclooxigenasa a dosis analgésicas (como ácido acetilsalicílico a dosis de 500 mg y superiores), es decir, si se aspira a conseguir unos resultados para los que hace falta un efecto sistémico de los inhibidores de la ciclooxigenasa, provocamos forzosamente una inhibición de la prostaciclina antiagregante. Con ello neutralizamos el efecto antiagregante de un posible tratamiento preventivo del infarto de miocardio con ácido acetilsalicílico a dosis bajas. Esta interacción se refleja por un aumento observado de acontecimientos cardiovasculares en pacientes sometidos a tratamiento crónico con inhibidores de la ciclooxigenasa (por ejemplo, en pacientes con dolor artrítico o dolor artrósico, si es que no se excluyó de la población de estudio a los pacientes tratados con ácido acetilsalicílico

para la prevención del infarto de miocardio). Este aumento se observó inicialmente sólo en estudios con inhibidores selectivos de la COX-2 (rofecoxib, celecoxib, entre otros)^{4,5}, pero en este momento se atribuye también a los inhibidores de la ciclooxigenasa clásicos no selectivos³.

¿Qué consecuencias se derivan de este hecho para la dispensación de inhibidores de la ciclooxigenasa (ácido acetilsalicílico 500 a 1.000 mg, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno u otros) en el paciente odontológico? Si la anamnesis farmacológica recoge que el paciente recibe un tratamiento preventivo del infarto de miocardio con ácido acetilsalicílico a dosis bajas se puede optar por un analgésico no perteneciente al grupo de los inhibidores de la ciclooxigenasa como paracetamol, metamizol o tramadol. Si a pesar de ello se prescribe un inhibidor de la ciclooxigenasa se asume conscientemente la pérdida transitoria del efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico a dosis bajas. Se puede justificar esta decisión aduciendo que la función protectora sólo se pierde durante un período corto de tiempo (algunos días), el mismo que hace falta para obtener el efecto analgésico deseado, y que la función protectora sólo disminuye el riesgo, pero no lo elimina. El NNT (número necesario a tratar) para el ácido acetilsalicílico ilustra el alcance de la función protectora. El NNT es de 187 si pretendemos evitar un fallecimiento y de 125 si se pretende evitar un reinfarto^{2,7}. Es decir, hace falta tratar a 187 y 125 pacientes durante 1 año con ácido acetilsalicílico para evitar un acontecimiento. Esto permite deducir que la interrupción pasajera de la profilaxis con ácido acetilsalicílico a dosis bajas como resultado de la prescripción de inhibidores de la ciclooxigenasa a dosis analgésicas sólo aumenta levemente el riesgo de un infarto o reinfarto.

Riesgo de hemorragia en el paciente odontológico

La distinción clara entre los términos agregación plaquetaria y coagulación no es una cuestión puramente semántica. Es importante para el tratamiento distinguir entre trombos arteriales y trombos venosos. Se puede poner como ejemplo típico de trombo arterial el que se forma a partir de la agregación de plaquetas sobre un endotelio coronario dañado que evoluciona a un infarto. En cambio, el trombo venoso (por ejemplo, el trombo formado a partir de una trombosis venosa profunda en una extremidad inferior o una fibrilación auricular) es el resultado de una serie de condiciones que favorecen una estasis del flujo sanguíneo con activación de la cascada de la coagulación, la conversión del fibrinógeno en fibrina y la formación de un coágulo.

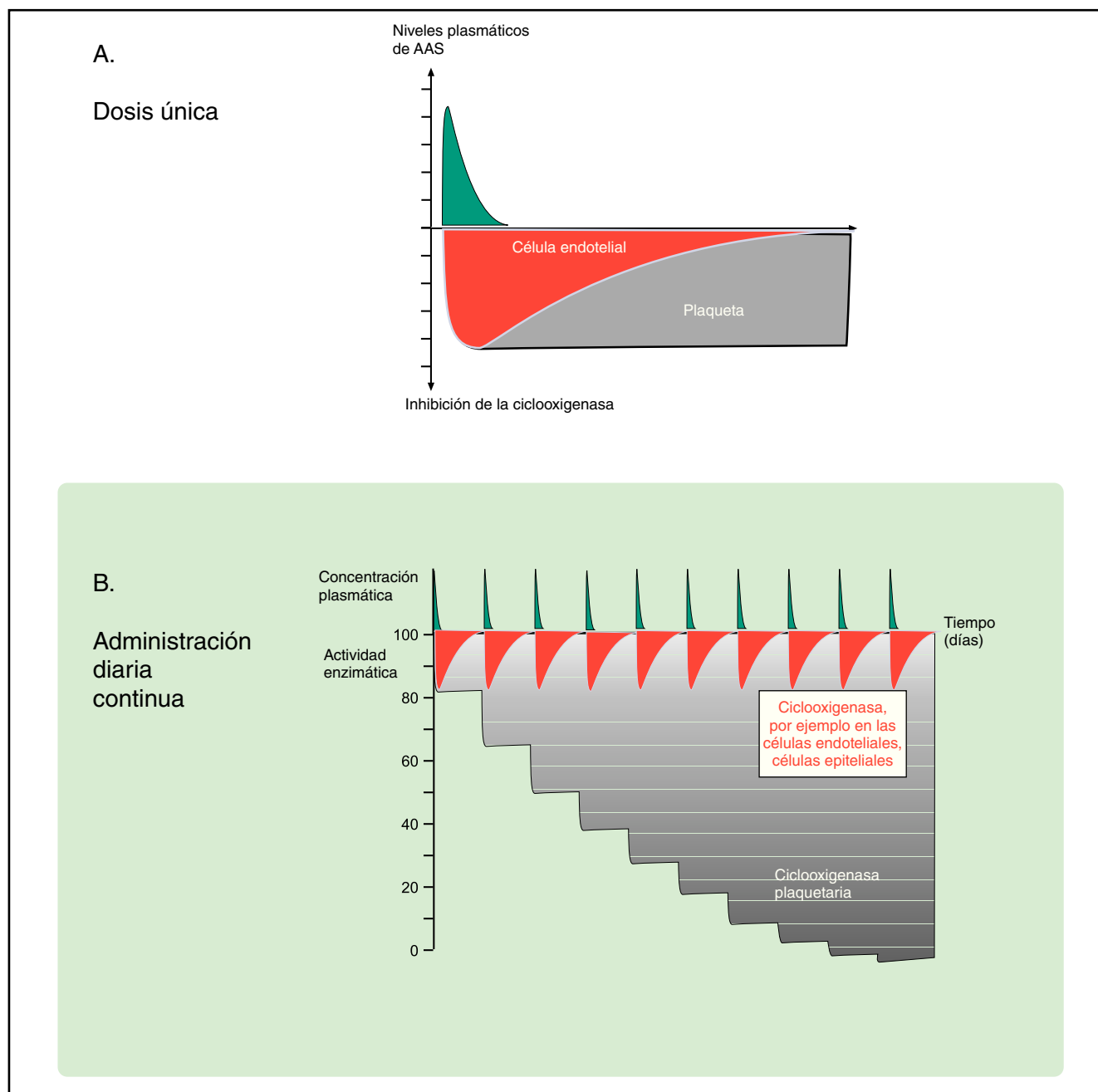


Figura 2. Parte A: representación esquemática de la curva de concentración plasmática de ácido acetilsalicílico (ordenada hacia arriba, curva que engloba el área de color verde), de la curva de inhibición de la ciclooxigenasa en las células endoteliales (ordenada hacia abajo, curva que engloba la superficie de color rojo) y en las plaquetas (ordenada hacia abajo, curva que engloba el área de color gris). La velocidad con la que declina la inhibición de la actividad enzimática en las células endoteliales no viene determinada por la disminución de la concentración plasmática, sino por la neosíntesis de la enzima en las células endoteliales. La actividad enzimática en las plaquetas permanece inhibida durante el período de observación representado. Esta actividad no se recupera o lo hace muy lentamente debido a que el ácido acetilsalicílico inhibe la ciclooxigenasa de forma irreversible y las plaquetas, a diferencia de las células endoteliales, carecen de la capacidad de sintetizar enzima nueva. La recuperación en las plaquetas se da a la velocidad a la que se forman plaquetas nuevas. Parte B: la administración continuada de ácido acetilsalicílico a dosis bajas provoca sólo un aumento pasajero de la concentración plasmática (semivida de eliminación plasmática del ácido acetilsalicílico < 30 min). La ciclooxigenasa de las células endoteliales experimenta una inhibición parcial transitoria, mientras que en las plaquetas la inhibición de la enzima es aditiva en caso de administración continuada. La irreversibilidad de la inhibición de la enzima condiciona el papel especial del ácido acetilsalicílico en el grupo de los inhibidores de la ciclooxigenasa. La dotación diferente de las plaquetas y de las células endoteliales permite influir selectivamente en la función plaquetaria.

El ácido acetilsalicílico y los inhibidores de la ciclooxigenasa, administrados a dosis terapéuticas, no influyen en la cascada de la coagulación. Sólo a dosis muy elevadas, el metabolito del ácido acetilsalicílico, ácido salicílico, puede afectar la síntesis de los factores de la coagulación^{6,8}. Además, tampoco parece admisible extrapolar una interacción medicamentosa entre un fármaco obsoleto como es la fenilbutazona (Butazolidin) y la fenprocumona (Marcumar) a los inhibidores de la ciclooxigenasa autorizados actualmente¹¹. Hasta ahora no se han comunicado casos de aumento del efecto de la fenprocumona en relación con los inhibidores de la ciclooxigenasa. La observación de que los inhibidores de la ciclooxigenasa aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal no contradice esta constatación. El riesgo elevado de hemorragia gastrointestinal se debe al efecto ulcerogénico de los inhibidores de la ciclooxigenasa y no a una afectación de la hemostasia primaria o secundaria.

Los pacientes tratados con dosis bajas de ácido acetilsalicílico muestran forzosamente un aumento del tiempo de sangría y, con ello, un riesgo leve de hemorragia¹. Sin embargo, no se trata de una inhibición completa de la hemostasia primaria, es decir, de la activación y de la agregación plaquetaria después de la inhibición de la tromboxano sintetasa. Además del tromboxano existe una multitud de otros estímulos que activan las plaquetas como el contacto con superficies dañadas o con colágeno. Por lo tanto, no hay nada que impida la realización de intervenciones odontológicas en pacientes que reciben dosis bajas de ácido acetilsalicílico, aunque en estos casos está indicado un período de seguimiento algo más largo. Un caso aparte, por su complejidad, lo constituyen los pacientes tratados con una combinación de los antiagregantes plaquetarios ácido acetilsalicílico y clopidogrel (un derivado de la tienopiridina). Este tipo de combinación farmacológica se administra después de una angioplastia coronaria para prevenir la reoclusión. En este caso existe un aumento marcado del riesgo de hemorragia y hemorragia secundaria. Sin embargo, la prescripción de esta combinación está plenamente justificada desde el punto de vista cardiológico, por lo que se trata de evaluar si el riesgo de interrumpir el tratamiento preventivo no es mayor que el riesgo derivado de un aumento del tiempo de sangría y de una probabilidad mayor de sufrir una hemorragia.

Es razonable que se interrumpa el tratamiento preventivo de acontecimientos cardiovasculares con ácido acetilsalicílico antes de intervenciones oftalmológicas, uroló-

gicas, neuroquirúrgicas u ortopédicas programadas. Las secuelas de una hemorragia o de una hemorragia secundaria pueden ser irreversibles y/o suponer un riesgo vital en estos casos, una situación que no se da en las intervenciones odontológicas. De ahí que las recomendaciones para otras especialidades quirúrgicas no se puedan trasladar sin más a las intervenciones quirúrgicas odontológicas.

Resumen

De todas estas reflexiones relativas al riesgo de hemorragia en pacientes odontológicos tratados con ácido acetilsalicílico a dosis bajas igual que en pacientes odontológicos que reciben fenprocumona (Marcumar)^{9,10} se puede concluir que, en general, la intervención odontológica no justifica la interrupción del tratamiento anti-trombótico.

Bibliografía

1. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *Br Med J* 1988; 296:320-331.
2. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy – I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994;308:81-106.
3. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Neubewertung herkömmlicher Schmerz- und Rheumamittel wegen möglicher kardiovaskulärer Nebenwirkungen. Erstellt: 01.10.2005. Internet: www.bfarm.de/cfn_012/nn_1095580/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2005/schmerz-rheumamittel-neubewertung.html__nnn=true. Zugriff: November 2009.
4. Caldwell B, Aldington S, Weatherall M, Shirtcliffe P, Beasley R. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med* 2006;99:132-140.
5. Kerr DJ, Dunn JA, Langman MJ et al. Rofecoxib and cardiovascular adverse events in adjuvant treatment of colorectal cancer. *New Engl J Med* 2007;357:360-369.
6. Loew D, Vinazzer H. Dose-dependent influence of acetylsalicylic acid on platelet functions and plasmatoc coagulation factors. *Hæmostasis* 1976;5:239-249.
7. Number needed to treat – Eine Hilfe für Therapieentscheidungen. *arznei-telegramm* 1998;5:47-50.
8. Roncaglioni MC, Ulrich MM, Muller AD, Soute BA, de Boer-van den Berg MA, Vermeer C. The vitamin K-antagonism of salicylate and warfarin. *Thromb Res* 1986; 42:727-736.
9. Schmelzeisen R. Zahnärztliche Chirurgie bei Patienten mit Antikoagulationstherapie. Wissenschaftliche Stellungnahme der DGZMK. Stand: 7/2001. Internet: www.dgzmk.de/uploads/tx_sdzgmkdocuments/Zahnarztliche_Chirurgie_bei_Patienten_mit_Antikoagulationstherapie.pdf. Zugriff: November 2009.
10. Wahl MJ. Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Intern Med* 1998;158:1610-1616.
11. Weinblatt ME. Drug interactions with non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Scand J Rheumatol Suppl* 1989;83:7-10.