Profilaxis farmacológica para la prevención de la enfermedad tromboembólica en paciente con enfermedad cerebrovascular.

Pharmacological prophylaxis for the prevention of thromboembolic disease in patients with cerebrovascular disease.

Ezequiel Garcia B.¹, Andrés Cabarcas M.², Abigail Castilla M.¹, Loraine Quintana P.³, William Florez P.⁴, Luis R. Moscote S.⁵

Introduction: Cerebrovascular disease is a group of alterations attributed to acute and focal lesions in the central nervous system, mostly secondary to atherosclerosis.

Development: In the prevention of cerebrovascular disease, there are two major pharmacological groups, antithrombotics and antiplatelet drugs, which impact the quality of life of these patients, improving their prognosis. **Conclusions:** Cerebrovascular disease shares risk factors for thromboembolic disease, so it is recommended to start prophylaxis.

Key words: Stroke; Atherosclerosis, thromboembolic disease; Prevention; Embolism
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2021; 59 (3): 218-224

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Aceptado: 2021/03/06

Recibido: 2020/06/05

- ¹ Estudiante de Medicina. Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia. Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), línea Cartagena Neurotrauma Research Group, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.
- ² Médico Interno. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia. Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), línea Cartagena Neurotrauma Research Group, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.
- ³ Médico. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia. Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), línea Cartagena Neurotrauma Research Group, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.
- ⁴ Médico, facultad de medicina. Universidad Surcolombiana, Neiva-Huila. Medico investigador, Consejo Latinoamericano de neurointensivismo, Colombia
- ⁵ Médico. Especialista en Neurocirugía. Facultad de Medicina – Universidad de Cartagena. Cartagena de Indias, Bolívar. Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.

INTRODUCCION

La enfermedad cerebrovascular (ECV) se define como un conjunto de alteraciones neurológicas atribuidas a una lesión aguda y focalizada del sistema nervioso central de causa vascular⁽¹⁾. La ECV es la segunda causa de muerte a nivel mundial, después del infarto agudo de miocardio, según la OMS. En Colombia, la ECV resta en promedio de 5 a 9 años de vida saludable de la población, considerándole un problema de salud pública⁽²⁾. La aterosclerosis y subsecuente aterotrombosis es la principal causa de muerte a nivel mundial⁽³⁾, pues conduce a infarto agudo de miocardio, enfermedad arterial periférica y a ECV isquémica⁽⁴⁾. La ECV puede ser hemorrágica e isquémica. La variedad isquémica es categorizada etiológicamente de diferentes maneras, sin embargo, la clasificación TOAST, ha tomado mayor protagonismo a nivel mundial por su simplicidad de uso. Esta identifica posibles factores etiológicos como son: aterosclerosis (de grandes vasos), lacunar (de pequeños vasos), cardioembólicos, otras causas determinadas y criptogénico⁽⁵⁾. La aterosclerosis es una condición patológica crónica definida como el estrechamiento de una arteria de calibre considerable causado por una placa ateromatosa que puede erosionar o romperse y complicarse en forma de trombosis y conducir a un evento isquémico⁽⁴⁾, además, enfermedad arterial periférica en relación a las placas encontradas en miembros inferiores.⁽⁶⁻⁸⁾ Esta constituye la causa más frecuente de ECV isquémica^(4,6), por lo que su prevención es punto clave en el manejo temprano de esta enfermedad^(4,9).

Aterotrombosis

Se define aterotrombosis como un evento trombótico producto de la ruptura de una lesión aterosclerótica^(3,10). La trombosis oclusiva conlleva a infarto agudo de miocardio o a

un evento cerebral isquémico (3)

Fisiopatología

La aterosclerosis es caracterizada por disfunción endotelial e inflamación crónica. El proceso de aterogénesis consiste en la infiltración de lipoproteínas, cuya oxidación será factor quimiotáctico de monocitos que al infiltrar el endotelio se transforman en macrófagos e internalizan estas lipoproteínas oxidadas previamente, resultando así la célula espumosa, que continuara oxidando estos metabolitos lipídicos para crear un círculo vicioso que conducirá a mayor inflamación crónica y disfunción endotelial⁽³⁾.

La interacción de plaquetas (activadas por el colágeno) y el factor tisular con estas lesiones ateroscleróticas es capaz de producir un estado procoagulante^(3,6,10). Las plaquetas y la fibrina son factores de progresión para las placas ateroscleróticas. El ADP, el factor de Von Willebrand y el colágeno expuesto por la lesión endotelial son agonistas de los receptores plaquetarios $\alpha\text{IIb}\beta_3$, al activarse producen un movimiento masivo de calcio desde el compartimiento intracelular (almacenado) y el extracelular. Entre diversos procesos, la oxidación de ácido araquidónico mediante la activación de la ciclooxigenasa II que conlleva a la síntesis de tromboxano A₂ que finalmente potencia la activación de la agregación plaquetaria⁽¹¹⁾. Hasta este punto se habla de hemostasia primaria, la secundaria inicia cuando al activarse la plaqueta, proyecta en su membrana el factor plaquetario 3 que promueve la formación de fibrina, además en esta membrana existen lípidos ligandos de diferentes factores de coagulación. En la fase de iniciación de la hemostasia factores de coagulación como el VII y Xa protagonizan y este último forma un complejo con el Va para producir una ligera cantidad de trombina. Después esta última sustancia potencia la activación de plaquetas por medio del receptor PAR (fase de amplificación) y se propaga (fase de propagación))

la activación a un número considerable de plaquetas para formar un coágulo⁽¹²⁾.

Prevención Farmacológica

Para la prevención de la ECV se tienen en cuenta medidas no farmacológicas como el ejercicio activo y dieta saludable y balanceada. Cuando esta terapia ha fracasado se recurre a medidas farmacológicas para prevención de la enfermedad. Existen dos grandes grupos considerados en este apartado, y el factor etiológico determina qué tipo de fármaco Antitrombótico debe ser utilizado. Los antiplaquetarios se usan principalmente para prevención ante la concomitancia de aterosclerosis que puede producir un ictus isquémico y los anticoagulantes para cardiopatías embolígenas⁽¹²⁾.

Antiplaquetarios

Ácido acetil-salicílico

Fue el primer agente antiplaquetario usado en la prevención secundaria de la ECV, conservando aun destacada vigencia, aunque permanezca controvertido su uso en prevención primaria^(9,13,14). Es un inhibidor irreversible no selectivo de la ciclooxigenasa que bloquea la producción de tromboxano A₂ desde el ácido araquidónico en plaquetas, y así inhibe su agregación. Además bloquea la síntesis de prostaglandinas hacia el endotelio, causando vasodilatación, mantenimiento de la función renal y reducción de agregación plaquetaria^(4,15). Un estudio de gran escala concluyó que la aspirina reduce significativamente la aparición de un evento cerebrovascular en pacientes con terapia a un plazo determinado (29 meses)⁽¹⁶⁾, además la discontinuación del tratamiento ha sido reportada con incrementos en la aparición de eventos cardiovasculares⁽¹³⁾. Otro estudio comparó la eficacia de la aspirina a diferentes dosis, concluyendo que la terapia a bajas dosis fue tan efectiva como la terapia a dosis más altas, la cual tuvo mayor incidencia de eventos adversos^(17,18). La aspirina no

ha mostrado diferencias respecto al sexo en los pacientes. El ácido acetilsalicílico tiene una recomendación clase I con respecto a la prevención secundaria de la enfermedad aterotrombótica y eventos tromboembólicos en distintas manifestaciones de las enfermedades cardiovasculares⁽¹³⁾. Por otra parte, altas dosis de aspirina se han asociado también con efectos gastrointestinales. Es por ello que las dosis bajas de aspirina es una opción mucho más recomendable que las dosis más altas de aspirina usadas en la prevención secundaria de rutina a largo plazo.⁽¹⁷⁾

Clopidogrel

El clopidogrel es un derivado de la familia química de tienopiridina. Este requiere biotransformación hepática en metabolitos activos, que se cree que actúan a través de la modificación irreversible del receptor de adenosina difosfato (ADP) P2Y₁₂, evitando la unión y su activación por ADP. La activación de ADP del receptor P2Y₁₂ acoplado a proteína G. Es un importante potenciador de secreción de gránulos de plaquetas, actividad procoagulante y de agregación⁽¹⁴⁾, un estudio reveló que entre todos los pacientes con manifestaciones cerebrovasculares, hubo beneficio estadísticamente significativo para clopidogrel sobre aspirina; Clopidogrel fue generalmente bien tolerado, con un perfil de efectos secundarios similar a la aspirina⁽¹⁴⁾. El Tratamiento con ácido acetilsalicílico 75-162 mg y clopidogrel 75 mg diarios pueden ser razonables en pacientes seleccionados de alto riesgo con cardiopatía isquémica estable (clase IIb, nivel de evidencia)⁽¹³⁾. Un aumento del 1.3% el riesgo de hemorragia mayor se asoció con Clopidogrel más aspirina.⁽¹⁸⁾

Dipiridamol

El dipiridamol inhibe principalmente la enzima fosfodiesterasa en plaquetas, y posteriormente aumenta los niveles intraplaquetarios de cAMP y cGMP, inhibiendo así la agregación plaquetaria y potenciando las acciones

inhibidoras de plaquetas de la prostaciclina (PGI₂). Además, inhibe la captación celular y el metabolismo de la adenosina, que también juegan un papel en la inhibición de la agregación plaquetaria⁽¹⁹⁾. Niu et al., realizaron un metaanálisis en el año 2016, donde encontraron que usando una terapia combinada junto con aspirina y dipiridamol resultaba más favorable que usar tienopiridinas o aspirina en monoterapia en la prevención secundaria de eventos vasculares graves después de TIA o accidente cerebrovascular isquémico⁽¹⁷⁾.

Cilostazol

El efecto protector del cilostazol puede ser atribuido no solo al efecto antiplaquetario, sino también a efectos sobre otros factores que están asociados con la formación del trombo⁽¹⁵⁾. El Cilostazol puede aumentar la producción de óxido nítrico en las células endoteliales vasculares humanas, produciendo vasodilatación. Además, inhibe la proliferación de células musculares lisas, reduce las concentraciones de iones calcio intracelulares, aumenta los niveles de colesterol de lipoproteína de alta densidad en plasma (HDL), reduce los niveles plasmáticos de triglicéridos, potencia la angiogénesis y reduce la inflamación. Todas estas propiedades podrían potencialmente contribuir a la prevención secundaria de eventos vasculares graves. Se han demostrado como los principales efectos adversos, además de la hemorragia, el dolor de cabeza, palpitaciones, mareos y taquicardia⁽¹³⁾. Estos eventos adversos puede estar relacionado con la relajación del músculo liso vascular^(4,13). Por otro lado, el cilostazol fue asociado significativamente con una menor incidencia de recurrencia de manifestaciones cerebrovasculares⁽⁴⁾.

Anticoagulantes

Warfarina

La warfarina sigue siendo el anticoagulante

oral más prescrito en la mayoría de los procesos cerebrovasculares⁽²⁰⁾. Se caracteriza por la inhibición hepática de la vitamina K y la de factores de coagulación dependientes de vitamina K (II, VII, IX y X). El uso de warfarina requiere un control periódico del tiempo de protrombina (PT) e índice internacional normalizado (INR). Tradicionalmente, el PT ha sido la prueba utilizada con mayor frecuencia para monitorear el tratamiento con warfarina, pero tromboplastinas usadas durante el ensayo de PT tienden a variar en su respuesta a la warfarina y pueden llevar a inconsistencias en los resultados^(20,21).

Inhibidores del factor Xa

Los inhibidores del factor Xa se unen directamente al sitio activo del factor Xa, bloqueando así la actividad del factor de coagulación⁽²²⁾. El Rivaroxaban se administra vía oral, y produce una inhibición reversible, tiene una vida media estimada de 8-10 horas. Apixaban, a su vez, tiene una vida media plasmática de 8-15 horas. Betrixaban, tiene una vida media de 15 horas. Y Edoxaban cuenta con una vida media de 9- 11 horas, además un tercio es eliminado vía renal.⁽²³⁾ Rivaroxaban es un sustrato para la P-glucoproteína, por lo tanto, la administración conjunta con otros inhibidores de P- glucoproteína y CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) da como resultado una mayor concentraciones farmacológicas de rivaroxaban y por ello, estaría contraindicado su uso⁽²²⁾.

Enfermedades Asociadas Con Enfermedad Cerebrovascular

La enfermedad cerebrovascular, se encuentra asociada a otros trastornos que tienen en común el desarrollo de enfermedad tromboembólica, estableciéndose como factores de riesgo para padecerla, entre estos se pueden nombrar la aterosclerosis, el síndrome antifosfolípidos, hipertensión arterial, y varios tipos de cáncer.⁽²⁴⁾

Es bien sabido la relación que existe entre eventos isquémicos cerebrales y émbolos ateroscleróticos, estableciendo el riesgo de ocurrencia de estos entre valores de 15 y 20% asociados principalmente a ateromas carotídeos.^(25,26) La severidad de un evento isquémico tromboembólico, depende de la irrigación sanguínea comprometida y por ende de la región anatómicamente involucrada.⁽²⁷⁾ Siendo las consecuencias más frecuentemente citadas la discapacidad permanente entre un 15 a 30%⁽⁶⁾

Ahora bien, la aterosclerosis es además considerada una enfermedad multifactorial, en la cual además de definirse procesos endoteliales, inflamatorios, de lípidos extracelulares y procoagulantes, se suman factores genéticos.^(6,28) Es el caso de los asociados a colesterol LDL, HDL y triglicéridos, asociados a polimorfismos de nucleótidos únicos (SNP) que llevan a que genes como los ABCG5, ABCG8, PCSK9, SORT1, Grupo sanguíneo ABO, LDLR, APOE y LPA, se vean involucrados en la patogenia de la enfermedad.⁽²⁸⁾

Otro aspecto importante sobre la ECV por aterosclerosis, son los factores externos, teniendo en cuenta que dichos factores son los hallados en pacientes con riesgo de enfermedad coronaria o enfermedad vascular periférica.⁽⁶⁾ Así pues, la hipertensión, la dislipidemia, la obesidad, la diabetes mellitus y el hábito de fumar agrupan los trastornos con los que más frecuentemente se han asociado los eventos tromboembólicos cerebrales y o periféricos, dado que ocasionan daño endo-

telial asociado a óxido nítrico, especies reactivas de oxígeno y endotelina.^(6,7,26) Sumado a factores propios del individuo en cuestión como son la edad, el sexo, la raza, y la predisposición genética-herencia⁽²⁶⁾

Por último, el pronóstico de la ECV dependerá del acceso a la salud, debido a los altos costos en atención, tratamientos y servicios a los que con expuestos los pacientes, y que conllevan a largo plazo a la aparición de déficits nerviosos.⁽²⁶⁾

El síndrome antifosfolípidos se define como una enfermedad autoinmune que cursa con eventos tromboembólicos, siendo los más frecuentes la trombosis venosa profunda y la trombosis pulmonar.^(29,30) Además, la manifestación más frecuente de éste es el accidente cerebrovascular de tipo isquémico, cuyo riesgo se ha establecido en seis veces más en las personas con anticuerpos positivos, como son el anticuerpo anticardiolipina y anticuerpo contra 2-glicoproteína I.^(29,30)

CONCLUSIÓN

La enfermedad cerebrovascular es una condición asociada a múltiples patologías que cursan con hipercoagulabilidad como enfermedades autoinmunes como Síndrome antifosfolípido, lupus eritematosos sistémico, entre otros, y con daño del endotelio vascular como aterosclerosis y diabetes mellitus, estos son un factor de riesgo importante para enfermedad tromboembólica. Por esto se recomienda prevención farmacológica y de las alteraciones tromboembólica.

Resumen

Introducción: La enfermedad cerebrovascular es un conjunto de alteraciones atribuidas a lesiones agudas y focales en el sistema nervioso central, en su mayoría secundaria a aterosclerosis. **Desarrollo:** En la prevención de la enfermedad cerebrovascular, existen dos grandes grupos farmacológicos, los antitrombóticos y los antiplaquetarios, los cuales impactan en la calidad de vida de estos pacientes mejorando el pronóstico de los mismos. **Conclusiones:**

La enfermedad cerebrovascular comparte factores de riesgo de enfermedad tromboembólica, por lo que se recomienda iniciar profilaxis.

Palabras claves: Accidente Cerebrovascular; Aterosclerosis, enfermedad tromboembólica; Prevención; Embolismo

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stroke--1989. Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. Report of the WHO Task Force on Stroke and other Cerebrovascular Disorders. *Stroke*. 1989 Oct;20(10):1407–31.
2. WHO. WHO | The Atlas of Heart Disease and Stroke. WHO. 2010;
3. Tatsumi K, Mackman N. Tissue Factor and Atherothrombosis. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(6):543–9.
4. Capodanno D, Alberts M, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy for secondary prevention of atherothrombotic events in cerebrovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2016 Oct;13(10):609–22.
5. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):35–41.
6. Alexandrov A V, Alagona P. Stroke and atherothrombosis: An Update on the Role of Antiplatelet Therapy. *Int J Stroke*. 2008;3(3):175–81.
7. Thiruvoipati T, Kielhorn CE, Armstrong EJ, Thiruvoipati T, Kielhorn CE, Armstrong EJ. Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. 2015;6(7):961–9.
8. Conway AE, Reddick WE, Li Y, Yuan Y, Glass JO, Justin N, et al. NIH Public Access. 2015;56(5):405–12.
9. Ntalas I V., Milionis HJ, Kei AA, Kalantzi KI, Goudevenos JA. Antiplatelet Treatment in the Secondary Prevention of Coronary and Cerebrovascular Disease. *Angiology*. 2014 Jul;65(6):473–90.
10. Olie RH, van der Meijden PEJ, Ten Cate H. The coagulation system in atherothrombosis: Implications for new therapeutic strategies. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018 Apr;2(2):188–98.
11. Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nat Med*. 2002 Nov;8(11):1227–34.
12. Iván Flores-Rivera O, Karina Ramírez-Morales D, Martín Meza-Márquez J, Arturo Nava-López J. *Revista Mexicana de Anestesiología Fisiología de la coagulación*. Vol. 37. 2014.
13. Capodanno D, Mehran R, Valgimigli M, Baber U, Windecker S, Vranckx P, et al. Aspirin-free strategies in cardiovascular disease and cardioembolic stroke prevention. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(8):480–96.
14. Jamieson DG, Parekh A, Ezekowitz MD. Review of Antiplatelet Therapy in Secondary Prevention of Cerebrovascular Events: A Need for Direct Comparisons Between Antiplatelet Agents. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2005 Jul;10(3):153–61.
15. Cleland JGF. Is aspirin useful in primary prevention? *Eur Heart J*. 2013 Nov;34(44):3412–8.
16. Toyoda K. Pharmacotherapy for the Secondary Prevention of Stroke. *Drugs*. 2009;69(6):633–47.
17. Niu P-P, Guo Z-N, Jin H, Xing Y-Q, Yang

- Y. Antiplatelet regimens in the long-term secondary prevention of transient ischaemic attack and ischaemic stroke: an updated network meta-analysis. *BMJ Open*. 2016 Mar;6(3):e009013.
18. Fintel DJ. Antiplatelet Therapy in Cerebrovascular Disease: Implications of MATCH and CHARISMA Results for Cardiologists. *Clin Cardiol*. 2007;30(12):604–14.
19. Balakumar P, Nyo YH, Renushia R, Raaginey D, Oh AN, Varatharajan R, et al. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: Not enough light to illuminate the dark tunnel? *Pharmacol Res*. 2014 Sep;87:144–50.
20. Zirlik A, Bode C. Vitamin K antagonists: relative strengths and weaknesses vs. direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis*. 2017 Apr;43(3):365–79.
21. Norwood DA, Parke CK, Rappa LR. A Comprehensive Review of Potential Warfarin-Fruit Interactions. *J Pharm Pract*. 2015 Dec;28(6):561–71.
22. Jalota A, Scarabelli TM, Saravolatz L, Bakhsh MU, Agrawal P, Jalota R, et al. Novel Anticoagulants for Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2014 Jun;28(3):247–62.
23. Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun;
24. Ganau M, Prisco L, Cebula H, Todeschi J, Abid H, Ligarotti G, et al. Risk of Deep vein thrombosis in neurosurgery: State of the art on prophylaxis protocols and best clinical practices. *J Clin Neurosci*. 2017;45(2017):60–6.
25. Amlie-lefond C. Childhood stroke : the devil is in the details Hypertension : the most important preventable risk factor for cerebrovascular disease. *Lancet Neurol*. 2018;10(7):606–7.
26. Castillo J, Luna A, Ugarriza I, Zarranz JJ. 16 - Enfermedades vasculares cerebrales. Sixth Edition. *Neurología*. Elsevier España; 2018. 301-357 p.
27. The M. Vascular disease and infarcts. 2018;
28. Montagnana M, Danese E, Lippi G. Genetic risk factors of atherothrombosis. 2014;124(9).
29. Miesbach W, Gilzinger A, Gökpınar B, Claus D, Scharrer I. Prevalence of antiphospholipid antibodies in patients with neurological symptoms. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006;108(2):135–42.
30. Pahor A. Immunobiology Antiphospholipid antibodies and atherosclerosis : Insights from Rheumatoid arthritis – A five-year follow-up study ~ zi. 2018;216(2011):1331–7.

Correspondencia:

William Florez-Perdomo

William-florez@hotmail.com

Carrera 14#10-49, Sahagún, Córdoba,
Colombia

Código postal: 232540

+57 301-241-4389