

Historia del descubrimiento de los agentes antitrombóticos clásicos: aspirina, heparina y anticoagulantes orales. Una serendipia con perseverancia.



HISTORIA

**"The history of the discovery of classic antithrombotic drugs: aspirin, heparin and oral anticoagulants".
A serendipitous event, with perseverance.**

Grand B.

Hospital Juan A Fernández CABA.

beatrizgrand@arnet.com.ar

Fecha recepción: 11/04/2018

Fecha aprobación: 20/04/2018

HEMATOLOGÍA

Volumen 22 nº 1: 95-102

Enero - Abril 2018

Palabras claves: aspirina,
heparina,
antitrombóticos clásicos,
descubrimiento.

Keywords: aspirin,
heparin,
classic antithrombotic drugs,
discovery.

Introducción

El manejo convencional de los procesos trombóticos y de los desórdenes cardiovasculares ha tenido por muchos años a la aspirina, heparina y anticoagulantes anti-vitamina K como drogas de elección. La historia del descubrimiento y desarrollo de los agentes antitrombóticos clásicos es rica por sus lecciones de historia de la ciencia. Cada uno ha tenido su propio escenario, con numerosas dificultades, intereses económicos y la participación de personalidades de diferentes países y disciplinas. Su descubrimiento ha aportado elementos valiosos para la comprensión de la biología vascular y la fisiología de la hemostasia y la trombosis⁽¹⁾. El proceso de coagulación de la sangre ha fascinado a los observadores. Hipó-

crates en "De Carnibus" y Aristóteles en "Meteorology"⁽²⁻⁴⁾ postularon que el fenómeno se debía al enfriamiento. En 1832 Johannes Müller identificó la "fibrina" y Rudolph Virchow nombró "fibrinógeno" a su precursor. Alexander Schmidt demostró que la transformación de fibrinógeno en fibrina era un proceso "fermentativo" (enzimático) y este "fermento" fue denominado trombina. Arthus (1890) descubrió el requerimiento de los iones de calcio en la coagulación⁽⁴⁾, postulándose la primera formulación de la bioquímica de la coagulación sanguínea. Se sabía que los tejidos y las células sanguíneas contenían sustancias capaces de desafiar la coagulación sanguínea, esta proteína sería conocida más tarde como

factor tisular. Las bases farmacológicas del tratamiento antitrombótico se establecieron en la primera mitad del siglo XX cuando se aisló la “heparina”, luego se descubrieron los anticoagulantes orales que, junto con la aspirina, constituyeron por más de 50 años los primeros agentes antitrombóticos^(1,5-6).

Historia del descubrimiento de la aspirina

La aspirina es una de las drogas más usadas en el mundo y la más antigua entre los antitrombóticos^(1,2). Su descubrimiento lleva más de 2000 años, pero su uso como antitrombótico por su acción antiplaquetaria, menos de 100. Para hablar de la aspirina debemos remontarnos a la misma como antipirético, antinflamatorio y analgésico^(1,5-6). Hipócrates hace referencia a los efectos beneficiosos de la corteza de sauce y de otras plantas fuentes de salicilatos y recomendaba masticar hojas de sauce para lograr analgesia durante el trabajo de parto. Galeno también describió este efecto analgésico. En la Edad Media los diferentes escritos médicos describen el uso de remedios caseros destacando el valor medicinal de las hojas de sauce y del álamo y de otras fuentes de salicilatos.



Figura 1. Variedad blanca del sauce “*Salix alba vulgaris*”.

La historia moderna de los salicilatos se inicia en 1757 con el reverendo Edward Stone quien sabía del uso de la corteza del sauce y se dirigió a la zona de *Marshy* donde crecía la variedad blanca del sauce “*salix alba vulgaris*” (**Figura 1**). Stone realizó estudios clínicos en 50 pacientes con fiebre y otras enfermedades inflamatorias y lo reportó en forma de una carta a la *Royal Society*, logrando darle un enfoque científico^(1,2). La fase para lograr el aislamiento y purificación del principio activo duró medio siglo. En Italia, Fontana y Brugnatelli hicieron los primeros intentos y lograron obtener pequeñas cantidades de un glucósido: la salicilina. Buchne (1828-Múnich) también aisló salicilina; Leroux (1829-París) mostró su efecto antipirético y Merck (1833-Darmstadt) la aisló a partir de la corteza de sauce. Lowig (1835-Químico suizo) fue el primero que preparó

ácido salicílico y lo llamó “*Spirsaure*”, “*Spir*” por el género *Spiraea*, y “*sauere*” por ser el término alemán de ácido (**Figura 1**). Se descubrió que los arbustos del género “*Spiraea*”, relacionados con las rosas, contenían mayores cantidades de salicilatos que el sauce. A partir de aquí se detectaron diversas fuentes de salicilatos, como el álamo, el haya, el abedul y varias especies de arbustos y pastos.



Figura 2. Comprimidos de aspirina

La etapa de la síntesis del producto se inicia en Alemania y fue Gerland el primero en sintetizar ácido salicílico en 1852. En Francia Charles Gerhart sintetizó en forma cruda la aspirina, pero este descubrimiento y su autor quedaron en el anonimato. Kolbe y Lautemann, de la Universidad de Marburgo, fueron quienes desarrollaron un método práctico para preparar ácido salicílico. Kolbe se unió más tarde a la compañía Bayer y un alumno, von Heyden, instaló en Dresde la primera fábrica de producción sintética de salicilato. Los primeros usos comerciales fueron como antiséptico en cirugía y para preservar comidas, leche y cerveza. Varios reportes sobre el uso clínico surgieron a partir de esta época. Sin embargo, el uso de salicilatos, salicilato sódico, fenilsalicilato y metilsalicilato creció asociado con una severa toxicidad gástrica.

Finalmente, todos estos descubrimientos, llevaron a la fundación por el químico Friedrich Bayer (1863) de la Compañía Bayer. Luego de la muerte de Bayer, la división de drogas fue encabezada por Carl Duisberg y dividida en una rama farmacéutica a cargo de Arthur Eichengrun y una rama farmacológica a cargo de Heinrich Dreser. Eichengrun se dedicó a desarrollar una forma menos tóxica del ácido salicílico y encomendó este trabajo a un joven químico Félix Hoffman. Cuenta la leyenda que el padre de Hoffman sufrió una artritis invalidante y su hijo, luego de conseguir una fórmula sintética con mejor perfil tóxico, la probó en su padre con éxito. Eichengrun pasó esta fórmula a Dresser quién la rechazó por el concepto erróneo de que la misma era cardiotóxica y la aspirina fue dejada de lado nuevamen-

te. Dresser estaba dedicado a un nuevo antitusivo para Bayer: heroína. Si bien Eichengrun probó en sí mismo la aspirina y descartó la cardiotoxicidad, Dresser seguía rechazándola. La droga fue enviada para ser evaluada en forma independiente y fue Dresser quien hizo los informes sobre los hallazgos y promovió el uso de la aspirina, siendo los trabajos de Hoffman y Eichengrun ignorados. Dresser en 1899 introdujo el nombre “aspirina” (“a” por acetil, “spir” por *Spirsaure* o el género *Spiraea* e “in” por ser un sufijo que se usaba en ese momento para las drogas). Se introdujo en el mercado mundial vendiéndose toneladas de aspirina en todo el mundo por sus efectos antipiréticos, antiinflamatorios y analgésicos (**Figura 2**)^(5,6).

Uso de aspirina como antitrombótico y su efecto sobre la hemostasia.

A partir de fines del siglo XIX se empiezan a reportar otros efectos de la aspirina, entre ellos una tendencia al aumento del sangrado abdominal en pacientes tratados con aspirina. Recién en 1940 resurge el interés por sus efectos antitrombóticos. Fue Karl Link, descubridor de anticoagulantes orales, quien reportó efectos anticoagulantes leves de la aspirina y publicó estos datos en 1943, pero con el carácter de ser un efecto adverso. Gibson (1948) propuso el uso de aspirina para el tratamiento de enfermedades vasculares⁽⁷⁾ y lo publicó en el *Lancet* en 1949^(8,9). Laurence Craven^(10,11), un otorrinolaringólogo de Glendale, California, observó que aquellos pacientes que recibían una goma llamada “aspergum” (contenía ácido acetil salicílico: AAS) como analgésico durante las amigdalectomías sangraban en forma excesiva. En 1948 trató a un grupo de hombres mayores con AAS para prevenir el infarto agudo de miocardio (IAM)^(10,11). En 1950 reportó sus hallazgos en forma de carta al editor, sobre el tratamiento de 400 pacientes con AAS que no desarrollaron IAM^(11,12). Posteriormente efectuó un reporte sobre 8000 enfermos con resultados extraordinarios^(10,11) y su beneficio en accidentes cerebrovasculares (ACV)⁽¹²⁾. Los datos de Craven se ignoraron considerando oscuras aquellas revistas en las cuales fueron publicadas⁽⁵⁾.

La segunda parte de esta historia de la aspirina está ya dirigida a su efecto sobre la hemostasia. Armand Quick reportó una prolongación del tiempo de sangría en enfermos que tomaban AAS⁽¹³⁾. En 1967 Weiss y col.⁽¹⁴⁾ comprobaron que la aspirina inhibía

la activación plaquetaria⁽¹⁴⁾. En 1972 John Vane y col. descubrieron que la aspirina inhibía la prostaglandinsintetasa⁽¹⁵⁾, hallazgo que explicó sus efectos antipiréticos, antiinflamatorios y antiplaquetarios. Sir John Vane recibió en 1982 el premio Nobel de Fisiología o Medicina por el descubrimiento de la prostaciclina en 1976, sus efectos vasodilatadores que inhiben la función plaquetaria y sus trabajos sobre la aspirina. La elegante ciencia básica comenzó a avanzar hacia la realización de estudios clínicos y empiezan a aparecer publicaciones en ACV y accidentes isquémicos transitorios (AIT)⁽¹⁶⁾. Entre los años 1970 y 1980 se demostró la eficacia de AAS en la enfermedad cerebrovascular y surgieron varios proyectos que confirmaron su utilización como profilaxis secundaria del IAM⁽¹⁷⁾. El “Boston Collaborative Drug Surveillance Group”⁽¹⁸⁾ reportó el uso en IAM en 1974, uso que fue aprobado luego del estudio multicéntrico internacional el ISSIS-2⁽¹⁹⁾. El ISSIS-2 probó el uso del AAS en la fase aguda del IAM y el “Veterans Administration Cooperative Study” sobre el beneficio en angina inestable. Un dato interesante es que los usos de la aspirina como analgésico, antiinflamatorio y antipirético no fueron sometidos a la aprobación de la FDA (*Food and Drug Administration*) porque la misma fue patentada antes de 1938, fecha en la cual esta agencia fue establecida. El efecto antitrombótico fue evaluado por la FDA: en 1980 para su uso en AIT y en 1985 para prevención secundaria del IAM y angina inestable.

Historia del descubrimiento de la heparina



Foto 1. Jay Mc Lean (1890-1957). Descubridor de la heparina siendo estudiante en la Universidad John Hopkins (Baltimore, EE. UU.)

y en forma independiente en el año 1911 por Doyon y en 1916 por Mc Lean^(1,2,20).

Sin embargo, su efecto anticoagulante había sido observado varios años antes a raíz de la aparición de un anticoagulante en la sangre de perros que habían recibido peptonas por vía endovenosa. Las peptonas se definieron como proteínas derivadas o una mezcla de productos clivados originados por la hidrolisis parcial de una proteína nativa por un ácido o una enzima. La peptona comercialmente usada en estudios con caninos fue la “*Witte peptone*” que surgió de la digestión de la fibrina. En 1880 Schmidt-Mülheim reportó que la administración endovenosa de la peptona *Witte* a perros destruía la capacidad de coagular la sangre y que, a su vez, esta incoagulabilidad mejoraba si se daba sangre fresca de caninos y no si se agregaba a la sangre *in vitro*. Algunos autores consideraban que era una antitrombina, dado que el agregado de trombina a la sangre de perro no corregía la incoagulabilidad. A partir de estos hallazgos surgió el debate sobre el origen de la incoagulabilidad de las peptonas: si era una peptona modificada luego del pasaje por hígado o una sustancia aún no identificada. Delezenne (1896) pensó que el anticoagulante era la peptona modificada a través del pasaje por hígado, pero la mayoría de los investigadores pensaban que era una sustancia nueva diferente, originada en el hígado. Morawitz (1905) presentó numerosos estudios que mostraron que el hígado de perro podía producir este anticoagulante luego de la inyección de varias sustancias aparte de las peptonas (extractos de cangrejos, víboras, productos vegetales etc.). En Lyon, Doyon se encargaría de aislar el anticoagulante del hígado de perro, le sigue a este hallazgo los estudios de William Howell (1860-1945) quien era en ese momento un experto en coagulación en la Universidad de John Hopkins. Mc Lean era un joven estudiante proveniente de San Francisco que concurría al John Hopkins para planear su carrera de cirugía, pero como su admisión fue denegada se ofreció trabajar en un laboratorio de investigación esperando la nueva admisión al año siguiente. Mc Lean le pidió a Howell trabajar en su laboratorio y se incorporó a un proyecto sobre el estudio de tromboplastinas tisulares. Se le encargó el estudio de la actividad tromboplástica de la cefalina, lecitina y esfingomielina en varios órganos. El objetivo de la investigación de Mc Lean era la caracterización de un procoagulante natural y no de un anticoagulante⁽²⁰⁻²²⁾. En febrero de 1916 descubrió que la cefalina y el heparanfosfátilo envejecido

perdían su capacidad procoagulante y se transformaban en anticoagulantes activos. Mc Lean había descubierto la heparina⁽²⁰⁻²²⁾ (Foto 1). Se lo informó a Howell, quien lo comunicó en una conferencia en Pennsylvania. Mc Lean lo escribió en 1916 en un artículo que al cual tituló “Efectos tromboplásticos de la cefalina”⁽²²⁾. Mc Lean se dedicó luego a la cirugía en Pennsylvania y fue invitado a Nueva York en el año 1957 por Irving Wright (un pionero en el uso clínico de heparina y warfarina) a participar de un simposio histórico sobre el descubrimiento de los anticoagulantes. Mc Lean escribió a varios miembros de instituciones académicas contándoles su papel en el descubrimiento de la heparina y comenzó a escribir su historia, que quedó incompleta porque falleció en 1957. La misma se publicó bajo el título “El descubrimiento de la heparina”^(6,21). A la “nueva heparina” de Howell (1911), soluble en agua, se la llamó “heparina” sobre la base de la palabra griega para hígado, “hepar”, por su alta concentración en hígado de perro. Purificaciones posteriores revelaron que la heparina no era un lípido sino un carbohidrato sulfatado. Técnicamente el descubrimiento fue atribuido a Mc Lean (Foto 3), quien fue el primero que aisló el fosfátido del hígado de perro. Las conclusiones de McLean influenciaron probablemente el trabajo de Howell y de las personas que llevaron a cabo nuevas investigaciones. Ni Mc Lean ni Howell se preocuparon por el patentamiento de la heparina y Howell dio sin costo sus técnicas a la firma farmacéutica de Baltimore, *Hyson, Westcott, Dunning*. La firma fue incapaz de producir heparina de hígado de perro con una pureza superior al 1 ó 2%, era muy tóxico y la heparina llegó rápidamente a su fin en Baltimore.

En la etapa siguiente tres grupos de diferentes ciudades, Toronto, Estocolmo y Copenhague, iniciaron los trabajos para lograr una purificación adecuada de la heparina. En 1920 Charles Best, médico canadiense, inició el desarrollo de la heparina no fraccionada (HNF), extrayéndola de hígado de buey. En 1933 Arthur Charles y David Scott, de la Universidad de Toronto, estandarizaron un método de purificación para lograr mejor pureza a partir del tejido pulmonar de vacuno. Crafoord⁽²³⁾ inició el uso de heparina endovenosa en el postoperatorio para prevenir trombosis. A partir de aquí la heparina fue bien tolerada en humanos y su uso como anticoagulante quedó establecido. Los primeros reportes se refe-

rían a la profilaxis, posteriormente pasaron a aparecer reportes de usos aislados en el tratamiento de trombosis establecidas. En Estados Unidos Irving Wright trató a su primer paciente, Arthur Schulte, con tromboflebitis recurrente maligna⁽²⁴⁾. Gordon Murray, juntamente con Charles Best, empezaron en 1936 a realizar los primeros ensayos clínicos en pacientes en prevención y tratamiento del TEV. Un paso importante para el uso clínico era poder contar con un antídoto para neutralizar su efecto, y fue Waters quien descubrió la inhibición del efecto de la heparina por el sulfato de protamina, y en 1937 Erwin Chargaff y Kent Olson demostraron que la protamina tenía un papel como antídoto de la heparina⁽²⁰⁾.

Brinkhous y col. en 1939 reportaron la necesidad de un cofactor para que la heparina actuara, y en 1963 fue Abilgaard quien descubrió al mismo: la antitrombina III⁽²⁰⁾. A partir de 1939, tanto en Estados Unidos como en Suecia, se aprueban distintas preparaciones de HNF y a partir de 1940 numerosos ensayos estudiaron los efectos de la heparina para el tratamiento y prevención de la trombosis⁽²⁵⁾. Taylor y Moloney descubrieron un método más económico para obtener la heparina del intestino de cerdo. La prueba del tiempo de tromboplastina parcial activada, descubierta por Langdell, Wagner y Brinkhous, permitió dosificar la heparina y fue un paso importante para generalizar su uso. En 1960 Barrit y Jordan publican en el Lancet el primer estudio aleatorizado de heparina en el tratamiento del TEV, siendo tan alta la mortalidad en el grupo no tratado que el ensayo se suspendió por motivos éticos. El origen de la heparina sigue siendo natural: pulmón bovino o intestino de cerdo. La antitrombina actualmente es recombinante y se utiliza para tratar su déficit. Si bien la heparina fue descubierta en 1916, antes de que la FDA fuera establecida en los Estados Unidos, la misma no incorporó juicios clínicos hasta 1935. A finales de la década del 60 se empezó en Francia la síntesis de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) a cargo del Instituto Choay, quienes hallaron que una parte de la molécula de la heparina era necesaria para la inhibición del Factor Xa. Las HBPM se comercializaron 20 años más tarde⁽²⁰⁾. Este tipo de heparina se obtiene mediante varias técnicas, en el caso de la enoxaparina es por despolimerización de la heparina sódica. Kakkar las utilizó por primera vez en 1982 en la profilaxis del

TEV. Esto fue seguido de varios ensayos clínicos y finalmente fue aprobada por la FDA en 1993 el fragmento enoxaparina para Rhone Poulenc Rorer^(1,20). Las heparinas tienen varias funciones aparte de las anticoagulantes como: suprimir respuestas inflamatorias, angiogénesis, incremento de la función endotelial, modulación de proteasas, etc.⁽²⁰⁾.

Historia de los anticoagulantes orales anti-vitamina K

A principios del siglo XX, agricultores de las praderas del norte de Estados Unidos comenzaron a plantar *melilotus* o falso trébol dulce (*Melilotus alba*, *M. officinalis*) (Figura 3) importado de Europa para proveer de abundante forraje para la alimentación del ganado. Estas plantas trajeron durante dos décadas una enfermedad hemorrágica que afectaba al ganado y preocupaba a los agricultores. Un veterinario de Dakota, Schofield⁽²⁶⁾ reportó esta enfermedad en 1922 y 1924 y observó que la misma se debía a la ingesta de los fardos de trébol dulce (“*Melilotus officinalis*”) echados a perder. Observó que los tiempos de coagulación se prolongaban y la enfermedad se curaba sacando este alimento a los animales y transfundiéndolos⁽²⁷⁾.



Figura 3. *Melilotus alba* y *Melilotus officinalis*. Esta planta, en la que está parado el pájaro, es la que causó la enfermedad en las vacas, conocida como “la enfermedad del trébol de olor”. A partir de los estudios sobre esta enfermedad, se descubrieron los anticoagulantes anti-vitamina K.

En otra parte del mundo Dam describió una enfermedad que afectaba a los pollos que eran alimentados con un alimento al cual se le extraían los esteroles. Estos pollos tenían deficiencia de protrombina y postuló la existencia de un esterol “vitamina K” que prevenía la hemorragia. Dam, junto con Almquist y Stohstad, aislaron la vitamina K en 1935. Doisy describió su estructura y junto a Dam ganaron el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1943⁽²⁸⁾.

La enfermedad hemorrágica del ganado seguía su curso sin encontrarse solución. El agrónomo Karl Paul Link recibió el ofrecimiento en la Universidad de Wisconsin de trabajar en el tema del trébol dulce, desconociendo el problema de la hemorragia. Ed Carlson, un campesino cuyo ganado murió por la enfermedad hemorrágica, fue enviado a la estación de experimentación de agricultura donde trabajaba Link para recibir asesoramiento. Link le indicó que no les diera más forraje y los transfundiera.

Campbell, quien trabajaba con Link, detectó el origen del agente hemorrágico al microscopio, el cual fue aislado del trébol rancio o echado a perder. Era la 3,3-metilen-4-hydroxicumarina o dicumarol. Ambos reportaron al mundo estos hallazgos en 1940. El compuesto fue luego sintetizado y se conoce como dicumarol, nombre que fue usado en Estados Unidos como genérico y comercial. El misterio por el cual sólo el trébol rancio producía la enfermedad fue revelado. Link observó que ninguna cumarina era patógena, sin embargo, en el forraje mohoso la cumarina se oxidaba a 4-hidroxicumarina la cual luego, junto con el formaldehído y otra cumarina (catalizado por el moho del forraje Aspergillus), formaba dicumarol. Link estableció luego una relación entre la cumarina y la vitamina K observando que esta última revertía su efecto^(1,5,6). Link dio la licencia al grupo benefactor de la investigación de Wisconsin "Wisconsin Alumni Research Foundation" quien la consiguió en 1941 (**Foto 2**). La fundación asignó la licencia a tres firmas: Squibb, Lilly y Abbott. Meyer fue el primero en usarlo en voluntarios sanos y Wright el primero en usarlo en forma terapéutica en 1942 tratando a su paciente Schulte. Wright condujo en 1946 el ensayo clínico sobre el uso de dicumarínicos en IAM⁽³⁰⁾.



Foto 2. Karl Paul Link.
Descubridor del dicumarol y warfarina. Sus estudios fueron financiados por la Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF).

Link encontró la fórmula para usar la hidroxicumarina como un potente raticida (3-fenacetil etil, 4-hidroxicumarina) y cedió nuevamente la licencia a la fundación Alumni de investigación. Tomaron las letras de la "Wisconsin Alumni Research Founda-

tion" y llamó a la sustancia WARFARINA, la cual se patentó en 1948 como un potente raticida (**Figura 4**). Link propuso a Meyer y a Shapiro que la usaran en humanos. Primero dudaron, pero luego de un caso clínico que involucró a un marino que quiso suicidarse con warfarina y se recuperó, se animaron a indicarla en voluntarios humanos. La warfarina fue considerada superior al dicumarol y se introdujo para su uso clínico en 1955. El presidente Eisenhower que sufrió un infarto de miocardio ese año fue tratado con warfarina⁽⁵⁾.

Figura 4. Warfarina comercializada como potente raticida.

Comentarios finales

Los antitrombóticos clásicos como la aspirina, heparina y anticoagulantes anti-vitamina K son drogas sumamente familiares para quienes trabajamos en hemostasia y trombosis. No todos los fármacos merecen un capítulo en cuanto a la historia de su descubrimiento, sin embargo estos antitrombóticos se caracterizan por una historia que involucra la perseverancia de varios actores de diferentes profesiones y variadas actividades provenientes de diversas partes del mundo. A su vez su descubrimiento tuvo la particularidad de estar caracterizado por una serie de hallazgos que los ingleses denominan "serendipitous", término que se podría definir como una serie de hechos que desembocaron por casualidad en otro hallazgo. En el caso de la heparina quienes la descubrieron estaban buscando una sustancia con efectos procoagulantes y descubrieron un potente antitrombótico. La aspirina, que era una droga apreciada por sus efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios, es actualmente utilizada universal-

mente como un potente agente antitrombótico luego del descubrimiento que su administración crónica reducía en un 25% el IAM. La forma en la cual se descubrieron los inhibidores de la vitamina K comprende un relato folclórico que incluyó la participación de campesinos preocupados por una enfermedad hemorrágica que mataba a su ganado en época de suma pobreza.

Por último, debemos destacar que, si bien en la actualidad estas drogas siguen utilizándose, sus efectos adversos como la trombocitopenia por heparina, la resistencia a la aspirina, la hemorragia o la necesidad de monitorear a los pacientes con warfarina y acenocumarol, han abierto caminos para la búsqueda de nuevos fármacos. Sin embargo, el aporte de los clásicos antitrombóticos, tanto al conocimiento de la trombosis como al de la fisiología de la coagulación, es incuestionable⁽³⁰⁾.

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara que no posee conflictos de interés

Bibliografía

1. Mueller RL and Scheidt S. History of drugs for thrombotic disease. Circulation. 1994;89:432-449.
2. Owren Ch A. A History of Blood Coagulation. Rochester, Minnesota. Mayo Foundation for Medical Education and Research. 2001.
3. Los Griegos. HD Kito. Editorial EUDEBA. Edición 19.2004.
4. Aristotle. Meteorology. <http://classics.mit.edu/Aristotle/meteorology.html>
5. Handin RI. The History of Antithrombotic Therapy: The Discovery of Heparin, the Vitamin K Antagonists, and the Utility of Aspirin. Hematol Oncol Clin North Am. 2016 Oct;30(5):987-93.
6. Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Calvo-Rojas G, Lecumberri R, Rocha E, Pozo-Hernández C, Terleira-Fernández AI, Vargas-Castrillón E. Discovery of anticoagulant drugs: a historical perspective. Curr Drug Discov Technol. 2012 Jun 1;9(2):83-104.
7. Shapiro S. Treating Thrombosis in the 21th Century. N Engl J Med. 2003;1762-64.
8. Gibson PC. Salicylic acid for coronary thrombosis? Lancet. 1948; 1:965.
9. Gibson PC. Aspirin in the treatment of vascular diseases. Lancet.1949;2:1172-1174.
10. Craven LL. Acetylsalicylic acid, possible preventive of coronary thrombosis. Ann West Med Surg. 1950; 4:95.
11. Craven LL. Experiences with aspirin in the nonspecific prophylaxis of coronary thrombosis. Miss Valley Med J. 1953; 75:38-40.
12. Craven LL. Prevention of coronary and cerebral thrombosis. Miss Valley Med J. 1956; 78:213-215.
13. Quick AJ. Bleeding time after aspirin injection. Lancet.1968;1:50.
14. Weiss HJ, Aledort LM, Kochwa S. The effect of salicylates on the hemostatic properties of platelets on man. J Clin Invest. 1968; 47:2169-2180.
15. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin like drugs. Nature. 1971; 231:232-235.
16. Harrison MJG, Marshall J, Meadows JC. Effect of aspirin in amaurosis fugax. Lancet. 1971; 231:232-235.
17. The Coronary Drug Project Research Group. Aspirin in coronary heart disease. J Chronic Dis. 1976;29b:625-642.
18. Boston Collaborative Drug Surveillance Group. Regular aspirin intake and acute myocardial infarction. BMJ. 1974;1:440-443.
19. ISIS-2 Collaborative Group. Lancet. 1988;2:349-360.
20. Hernando ER. Historia de la heparina. Angiología. 2014;66(5):277-278.
21. Mc Lean J. The discovery of heparin. Circulation. 1959; 19:75-78.
22. Mc Lean J. The thromboplastic action of cephalin. Am J Physiol. 1918;47:328-341.
23. Crafoord C. Preliminary report on post-operative treatment with heparin as a preventive of thrombosis. Acta Chir Scand. 1937; 79:407-426.

24. Wright IS. Experience with anticoagulants. *Circulation.* 1959;19:110-113.
25. Hirsh, Jack. Critical decisions in Thrombosis and Hemostasis. London, B.C.Decker, 1998.
26. Schofield FW. Hemorrhagic sweet clover disease in cattle. *Can Vet Rec.* 1922; 3:74-75.
27. Schipper IA. Sweet Clover Poisoning. North Dakota State University, Acts May 1914.
28. Dam H. Antihemorrhagic vitamin of the chick: occurrence and chemical nature. *Nature.* 1935; 135:652-653.29.
29. Wright IS. Experience with dicumarol in the treatment of coronary thrombosis with myocardial infarction. *Am Heart J.* 1946; 36:801-815.
30. Fareed J, Hoppensteadt DA, Fareed D, Demir M, Wahi R, Clarke M, Adiguzel C, Bick R. Survival of heparins, oral anticoagulants, and aspirin after the year 2010. *Semin Thromb Hemost.* 2008 Feb;34(1):58-73.