
Antiagregantes plaquetarios en el tratamiento de vasculopatías

J. Honorato - Belén Montes-Jovellar*

* Unidad de Farmacología Clínica.
Centro de Investigación en Farmacobiología Aplicada.
Universidad de Navarra, Pamplona (España)

RESUMEN

Se presenta un extenso y completo estudio sobre los antiagregantes plaquetarios, solos o asociados a otros fármacos. La primera parte se ocupa de dichos medicamentos, para pasar en la segunda a su uso clínico: isquemia cerebral, infarto agudo de miocardio, angina de pecho, cirugía de revascularización coronaria, angioplastia transluminal percutánea coronaria, prótesis valvulares, valvuloplastias, injertos protésicos vasculares y otros.

SUMMARY

A complete and vast study about platelet antiaggregants, alone or associated to other drugs, is presented. Studying firstly these drugs, and afterwards its clinical use: cerebral ischemia, myocardium acute infarct, angor pectoris, revascularization coronary surgery, coronary percutaneous transluminal angioplasty, valvular prosthesis, valvulopathies, vascular prosthesis grafts, and others.

La trombosis constituye en nuestros días uno de los problemas sanitarios de más envergadura, no sólo por su creciente incidencia sino porque el elevado índice de secuelas a que da lugar produce un notable coste social.

Los fármacos utilizados en el tratamiento de los fenómenos trombóticos, refiriéndonos fundamentalmente a anticoagulantes y fibrinolíticos, no son fáciles de manejar, producen un importante número de

efectos secundarios y exigen un control biológico bastante estricto que no siempre es posible llevar a cabo.

La aparición de los primeros fármacos antiagregantes supuso un avance importante en este sentido. Su eficacia, sobre todo en el terreno de la prevención, que ha sido ya suficientemente contrastada y su manejo menos complejo que el de otros fármacos de margen terapéutico estrecho, constituyen dos

aspectos que han conducido a una utilización cada día más amplia.

El fundamento del empleo de los antiagregantes plaquetarios en la prevención de los fenómenos trombóticos reside en que básicamente no existe una diferencia esencial entre la sucesión de hechos que llevan a la producción de un clavo hemostático y los que desembocan en la producción de una trombosis.

Las plaquetas juegan un papel preponderante no sólo en estos dos procesos sino en la génesis de la arteriosclerosis y en el espasmo arterial (1).

Cuando se lesiona el endotelio las plaquetas recubren y se adhieren al colágeno subendotelial.

El adenosin-difosfato (ADP) liberado por las plaquetas induce una modificación en su configuración que facilita la formación de microagregados, mientras que el tromboxano A₂ derivado de las plaquetas estimula todavía más la agregación. A través de las interacciones entre las plaquetas y las proteínas de la coagulación se genera trombina sobre la superficie de las plaquetas, iniciándose la formación de fibrina y la estabilización de los coágulos de fibrina.

El mediador final de esta agregación es el ión calcio, liberado de sus depósitos en el retículo sarcoplásmico denso. Cuando las plaquetas son estimuladas por colágeno, trombina, ADP o adrenalina, se activan las fosfolipasas de la membrana que liberan el ácido araquí-

dónico a partir de los fosfolípidos de la membrana plaquetaria. El ácido araquidónico (2) se convierte por la acción de la cicloxigenasa en endoperóxidos cíclicos PGG₂ y PGH₂, el último de los cuales se transforman en Tromboxano A₂ merced a la acción de la tromboxanosintetasa liberada por los microsomas. El tromboxano A₂, además de ser un potente vasoconstrictor, induce la liberación del contenido de los gránulos plaquetares y da lugar a la segunda fase de la agregación, que ya es irreversible.

Otra vía de inducción de la agregación plaquetar, poco conocida, es la relacionada con la acción de los receptores adrenérgicos de la membrana que modulan la respuesta de ésta a diversos estímulos y que provocan la liberación del «factor activador de las plaquetas» (PAF) «platelet activating factor», responsable directo de la agregación plaquetar.

Entre los factores moduladores de la agregación plaquetar el más importante es la concentración de AMPc, que posee acción antiagregante por disminuir la concentración del calcio en el citosol al reintroducirlo en sus depósitos del retículo denso. A su vez, el mecanismo más importante para la activación del AMPc es la prostaciclina PGI₂, producida en las células endoteliales a partir de los endoperóxidos cíclicos por acción de la prostaciclinsintetasa, que activa la adenilciclase, enzima que cataliza el paso de AMP a AMPc.

La prostaciclina PGI₂ y la proteína C activada, que se forman cuando la trombina interactúa con las células endoteliales, se oponen a estas acciones con objeto de limitar el tamaño del coágulo de fibrina. La prostaciclina inhibe la agregación plaquetaria y la proteína C activada inhibe la formación de fibrina. Los activadores del plasminógeno que también se liberan a

partir de las células endoteliales facilitan la formación de plasmina y la lisis del coágulo.

También parece importante recordar que las plaquetas desempeñan un papel fundamental en el desarrollo precoz de la arteriosclerosis a través de la producción de un factor mitogénico capaz de inducir la proliferación de las células mus-

culares lisas a nivel de la íntima arterial.

I. Medicamentos antiagregantes plaquetares

De acuerdo con su principal mecanismo de acción, los fármacos antiagregantes pueden clasificarse de la siguiente manera (3):

Fármacos antiagregantes plaquetarios:

<u>Mecanismo de acción</u>	<u>Fármacos</u>
1. Disminución Ca citosólico	Verapamil Diltiazem Perhexilina Nifedipina Dilacep Papaverina Trimetaquinol Ticlopidina
2. Modificación de la función de la membrana plaquetar	Alfa-tocoferol Clofibrato Halofenato
3. Acción sobre el sistema adenilciclase fosfodiesterasa	Ticlopidina Dipiridamol Pentoxifilina Trifusal
4. Inhibición de la ciclooxigenasa	AAS AINE Trifusal Sulfpirazona Aceite de pescado
5. Inhibición de la tromboxanosintetasa	Imidazólicos Acido nicotínico Dazoxiben
6. Análogos de la prostaciclina	Prostaciclina Carbaciolina
7. Estimulantes de producción de prostaciclina	Nitroglicerina Nafatrazom Bendroflumetiazida
8. Otros	Corticosteroides Betabloqueantes

1. *Fármacos que disminuyen el Ca citosólico*

El calcio, como hemos señalado, es un elemento fundamental en el proceso de la agregación. Por ello no es de extrañar que se hayan descrito efectos antiagregantes producidos por fármacos bloqueantes de los canales del calcio. Su mecanismo de acción consiste en la inmovilización del calcio en sus depósitos intracelulares o en el bloqueo de los canales lentos que permiten el acceso del Ca extracelular al interior de la plaqueta. Es posible que además tengan un efecto potenciador de la PGI₂. La Perhexilina y la Nifedipina son algo más potentes que el Verapamil y el Diltiazem en este sentido, pues producen una mayor disminución del Ca citosólico.

El Dilacep es un fármaco vasodilatador coronario al que se han atribuido varios mecanismos de acción como antiagregante, siendo el más probable, por razones de similitud estructural con los calcioantagonistas anteriores, la de bloquear la liberación del calcio.

Otros fármacos de este grupo son la Papaverina y el Trimetoquinol. La primera se ha revelado como uno de los más potentes antiagregantes. En un principio, se atribuyó su acción a la inhibición de la fosfodiesterasa, acción que sólo débilmente posee el Trimetoquinol, de estructura química similar. Actualmente se atribuye a ambos compuestos una acción bloqueante de la liberación del calcio.

La Ticlopidina (4, 5, 6) es un derivado del núcleo pirimidina relacionado químicamente con el Trimetoquinol. Aunque se le han atribuido diversos mecanismos de acción, parece que el más importante reside en su acción sobre la membrana de la plaqueta, inhibiendo la fijación del fibrinógeno en el complejo glucoproteico IIb-IIa de dicha membrana. Como consecuencia

del bloqueo del calcio que produce, es un potente inhibidor de la agregación y produce un alargamiento del tiempo de hemorragia, pero apenas tiene actividad «in vitro». La inhibición máxima se observa cuando se administra ticlopidina por vía oral, después de varias dosis, y el efecto persiste de 7 a 10 días después de la supresión del tratamiento. Estos resultados sugieren la existencia de uno o varios metabolitos que intervienen en el «marcado» irreversible de las plaquetas.

Entre los fármacos de este grupo únicamente la Ticlopidina es utilizada en clínica como antiagregante plaquetario.

2. *Compuestos que modifican la función de la membrana plaquetar*

El Alfa-tocoferol actúa sobre la membrana de la plaqueta formando un complejo estable con los fosfolípidos de ésta. En la hipercolesterolemia se altera el movimiento rotacional de las cadenas hidrocarbonadas de los fosfolípidos de la membrana, favoreciendo la capacidad agregante de las plaquetas; la vitamina E es capaz de restaurar la normalidad.

Del mismo modo, el Clofibrato y el Halofenato (7) normalizan la actividad en la membrana en las plaquetas de pacientes con hipercolesterolemia. El Clofibrato reduce y el Halofenato inhibe la agregación inducida por adrenalina de las plaquetas ricas en colesterol.

Otros fármacos con capacidad para actuar sobre la membrana son la Amantadina, las Fenotiazinas y algunos anestésicos locales.

La aplicación clínica de los fármacos de este grupo con indicación principal como antiagregantes plaquetarios es muy limitada. Sin embargo, es importante conocer su actividad en este sentido ya que algunos de ellos, como es el caso

de los que tienen efecto hipolipemiante, se utilizan con frecuencia en pacientes en los que puede haber una cierta hiperactividad proagregante, y de esta manera contribuyen por dos mecanismos diferentes a mejorar las perspectivas del paciente.

3. *Fármacos que actúan sobre el sistema adenilciclasa-fosfodiesterasa*

Con la activación de la adenilciclasa, la inhibición de la fosfodiesterasa o a través de ambas acciones, aumentan el AMPc intracelular, se reduce el calcio del citosol y por lo tanto se dificulta su acceso a los receptores de la membrana plaquetar.

El Dipiridamol es un conocido vasodilatador coronario y periférico que produce una marcada caída de la tensión arterial tras su administración endovenosa. Por vía oral este efecto es mucho menos intenso y es bien tolerado. Su acción antiagregante consiste en la inhibición de la fosfodiesterasa, aumentando así la concentración de AMPc plaquetar, lo cual potencia la producción de PGI₂. La antiagregación con Dipiridamol plantea, sin embargo, algunos problemas teóricos. Por ejemplo, el aumento de la PGI₂ intracelular podría producir una retroalimentación negativa para la producción de más PGI₂; además, el aumento del AMPc intracelular puede bloquear la respuesta de la pared a los estímulos trombogénicos.

Por un mecanismo idéntico al anterior actúa la Pentoxifilina. Se ha intentado sintetizar moléculas derivadas del Dipiridamol que conservando sus propiedades carezcan del efecto hipotensor.

Parece interesante señalar que algunos fármacos habitualmente utilizados en Clínica tienen propiedades proagregantes por un meca-

nismo antagónico a los fármacos de este grupo.

4. *Inhibidores de la ciclooxigenasa*

De todos los antiagregantes, el Ácido acetilsalicílico (AAS) es el más estudiado. Los inhibidores de la ciclooxigenasa, y el AAS al frente de ellos, bloquean tanto la enzima plaquetar, impidiendo la formación de TXA₂, como la de la pared vascular, inhibiendo la producción de PGI₂. El que el AAS bloquee dos sustancias con efectos antagónicos sobre la agregación es lo que se ha dado en llamar el «dilema de la aspirina».

Sin embargo, la ciclooxigenasa plaquetar es más sensible al bloqueo salicílico que su homóloga de la lámina endotelial, de forma que empleando dosis suficientemente bajas de AAS sería posible inhibir la producción del TXA₂ plaquetar sin afectar a la ciclooxigenasa de la lámina endotelial. Experimentalmente se ha comprobado que una dosis de 20 mg/día de AAS disminuye el TXB₂, metabolito del TXA₂, sin afectar la excreción urinaria de la 6-keto-PGF₁, metabolito de la PGI₂. De igual modo se ha demostrado que 0,45 mg/kg/día de AAS disminuyen en un 95% la actividad del TXA₂ sin alterar la acción de la PGI₂.

Por otro lado, el AAS produce una acetilación irreversible de la ciclooxigenasa. Las plaquetas son células anucleadas que son capaces de sintetizar proteínas; por ello, cuando el AAS inactiva la ciclooxigenasa plaquetaria, la producción de endoperóxidos y tromboxano en la plaqueta queda completamente bloqueada para el resto de su ciclo vital. Solamente las nuevas plaquetas que aparezcan en el torrente circulatorio, tras haberse aclorado el AAS, podrán sintetizar tromboxano.

Sin embargo, en la célula endo-

telial vascular las cosas suceden de forma diferente ya que la ciclooxigenasa endotelial es una isoenzima menos sensible a la transacetilación que la ciclooxigenasa plaquetaria y la célula endotelial puede sintetizar rápidamente nueva ciclooxigenasa, recuperando su capacidad de producir prostaciclina.

La asociación AAS-Dipiridamol tiene una buena aceptación por parte de diversos autores. El AAS y el Dipiridamol actúan a diferentes niveles, potenciándose mutuamente su efecto antiagregante. La asociación debe hacerse utilizando dosis mínimas de AAS, ya que las dosis elevadas bloquearían la producción de PGI₂ e inhibirían el efecto del Dipiridamol.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en general tienen propiedades antiagregantes. La Indometacina inhibe la oxidación del ácido araquidónico en la que interviene la ciclooxigenasa, que está mediada por el ión Fe, obstruyendo el paso de Fe⁺⁺ a Fe⁺⁺⁺. El Ibuprofen y el Tolmetin tienen un mecanismo de acción similar.

Merece comentario el esfuerzo realizado por algunos investigadores para obtener derivados del AAS. Este es el caso del Trifusal, que parece poseer mejor actividad antiagregante que el AAS, pues inhibe a la ciclooxigenasa con mayor selectividad por el enzima plaquetario que por el vascular, por lo que su inhibición de la prostaciclina es prácticamente despreciable. Además, también inhibe la fosfodiesterasa de la plaqueta con lo que se consigue un aumento del AMPc intraplaquetario.

Por otro lado, el metabolito principal del Trifusal, el ácido-2-hidroxi-4-trifluorometil benzoico, tiene un efecto inhibitor importante sobre la agregación plaquetaria, mientras que el ácido salicílico, metabolito principal del AAS, carece de esta propiedad.

Introducida como uricosúrico, la Sulfinpirazona fue uno de los primeros fármacos en los que se observó efecto antiagregante. Dosis de 800 mg/día producen un bloqueo de la ciclooxigenasa plaquetar menos intenso que el del AAS, aumentando ligeramente la producción de PGI₂ de la pared. Se piensa que actúa a través de un metabolito activo, ya que necesita un tiempo de latencia para producir su efecto antiagregante y porque sus niveles en plasma no se correlacionan con el grado de antiagregación. La asociación con AAS disminuye su efectividad, a pesar de que teóricamente aumentaría la secreción de PGI₂ de la pared.

Dyerberg cols. (8, 9) comprobaron la escasa incidencia de aterosclerosis e infarto de miocardio entre los esquimales y lo atribuyen a la dieta que habitualmente siguen en su medio, muy abundante en aceite de pescado. Comparada con la occidental, esta dieta contiene gran cantidad de ácido eicosapentanoico y escaso ácido araquidónico. Al contrario que el araquidónico, el eicosapentanoico no produce agregación del plasma rico en plaquetas; además, el ácido araquidónico conduce a la formación de TXA₂ y PGI₂, mientras que los metabolitos finales del ácido eicosapentanoico son el TXA₃ y la PGI₃. Esta última tiene los mismos efectos vasodilatadores y antiagregantes que la PGI₂, mientras que el TXA₃ no tiene efecto agregante. De esta manera, se altera favorablemente el balance entre factores proagregantes y antiagregantes.

Varios estudios experimentales han confirmado estos supuestos teóricos. En perros alimentados con aceite de pescado en los que se produjo infarto agudo de miocardio, se observó un menor tamaño de la necrosis y una menor incidencia de arritmias que en los controles. En la aorta de ratas alimentadas con

aceite de pescado se ha observado una disminución del efecto vasoconstrictor de la noradrenalina, que desapareció tras bloquear la ciclooxigenasa con Indometacina. Diversos trabajos prospectivos muestran cómo la ingesta de pescado tiene una relación inversa con la morbimortalidad por cardiopatía isquémica, que aunque puede estar relacionado con otros factores es muy posible que tenga mucho que ver con su acción sobre la agregación plaquetaria.

5. *Inhibidores de la tromboxano-sintetasa*

Son fármacos bloqueadores selectivos de la producción de TXA₂ derivando los endoperóxidos hacia la síntesis de PGI₂. El inconveniente principal que presenta su aplicación práctica radica en que su margen terapéutico de la dosis eficaz es muy estrecho, ya que a dosis bajas el acúmulo de endoperóxidos favorece la agregación y a dosis elevadas estos compuestos inhiben la ciclooxigenasa.

Entre ellos se hallan el Imidazol y sus derivados, el Acido nicotínico, la Hidralazina, el Diazóxido, el OKY-1581 y el Dazoxibén. Hasta el momento no se dispone de muchos trabajos experimentales sobre su efecto antiagregante. Administrando OKY-1581 a perros en los que se produjo infarto agudo de miocardio, se observó una disminución del tamaño del infarto, un aumento del flujo coronario y un menor tamaño de los trombos intracoronarios con respecto al grupo control. El Dazoxibén se encuentra en fase de experimentación clínica actualmente y todavía no se conocen resultados demasiado concretos.

6. *Análogos de la Prostaciclina*

En estudios experimentales, la PGI₂ ha demostrado ser un fármaco útil en la cardiopatía isquémica. Además de inhibir la agregación

plaquetar, disminuye el tamaño del infarto agudo de miocardio cuantificado por la liberación de creatinofosfoquinasa, aumenta el flujo coronario y colateral y reduce la incidencia de arritmias. Su efecto antiagregante se obtiene a dosis de 10 mg/kg/min, en 60 minutos de perfusión, ó 4 mg/kg/min en 24 horas de perfusión. Dosis mayores son mal toleradas por producir cefaleas, náuseas y vómitos.

Se ha obtenido un compuesto estable derivado de la PGI₂, la Carbaciclina, que iguala e incluso supera en efecto antiagregante a la PGI₂ y que se encuentra actualmente en desarrollo. Otros derivados, como la Carboprostaciclina, se encuentran en fases más tempranas de investigación.

7. *Estimulante de la producción de Prostaciclina*

El Nafatrazom potencia los efectos de la PGI₂ al bloquear el enzima que la degrada, la lipooxigenasa. La Teofilina inhibe la fosfodiesterasa. La Nitroglicerina posee un efecto vasodilatador coronario que se interrumpe por el bloqueo de la síntesis de PGI₂, por lo que se cree que actúan a través de la liberación de esta última.

8. *Otros*

Existen más sustancias con propiedades antiagregantes que son difíciles de clasificar, bien porque su mecanismo de acción permanece oscuro o bien porque se les atribuye más de un mecanismo de acción.

Los corticosteroides, especialmente la Hidrocortisona y la Metilprednisolona, bloquean la fosfolipasa A₂. El Propanolol parece tener una acción similar. Además se atribuyen propiedades antiagregantes a la Furosemda, Penicilina, Nitrofuratoína y Nitroprusiato sódico.

En todo caso, la utilidad clínica como antiagregantes de estos dos

últimos grupos de fármacos se sitúa en un segundo plano, detrás de sus indicaciones principales.

II. **Uso clínico de los antiagregantes plaquetares en el tratamiento de las vasculopatías**

Numerosos estudios demuestran el importante papel que desempeñan las plaquetas en los estadios iniciales de la arteriosclerosis. Pequeñas lesiones endoteliales provocan la adhesión de plaquetas a las estructuras subendoteliales, produciendo como resultado una proliferación de las fibras musculares típicas de las lesiones arterioscleróticas iniciales.

Desde hace tiempo se sabe que los antiagregantes plaquetarios reducen la incidencia de fenómenos tromboembólicos en las vasculopatías en general, sin embargo, no están todavía sentadas sus indicaciones precisas en cada entidad patológica en particular. Hay una numerosísima investigación básica. Sin embargo, por objeciones en la metodología, por el avance paralelo en los conocimientos de la agregación o por la carencia de un fármaco realmente eficaz, la mayoría de los resultados de los trabajos clínicos son controvertidos.

1. *Isquemia cerebral transitoria*

El infarto cerebral constituye, junto con las hemorragias intracraniales, la tercera causa de muerte en los países desarrollados; si bien, en los últimos años ha ido descendiendo el número de muertes por accidentes cerebrovasculares (ACV), debido en buena parte a la profilaxis antihipertensiva (10).

En la etiopatogenia de la isquemia cerebral puede afirmarse que la arteriosclerosis es la causa fundamental en los sujetos mayores de 50 años. Según **Wu** (11, 12),

existen al menos 4 mecanismos por los que las plaquetas pueden ocluir un vaso y dar lugar a un AIT (accidente isquémico transitorio) o un infarto cerebral.

- a) Embolos fibrino-plaquetares.
- b) Agregados plaquetares intravasculares.
- c) Estados de hiperagregabilidad, con disminución de la vida media plaquetar e incremento de agregados plaquetares.
- d) Liberación de sustancias endógenas plaquetares con potente acción agregante y vasoconstrictora.

Hay numerosos estudios que demuestran que existe una alteración de la función plaquetar en los pacientes con AIT e infarto cerebral durante la fase aguda de la isquemia cerebral, **Yamazaqui** et al. (13) demostraron la progresiva normalización de la función plaquetar alterada, a partir de los 15-16 días del episodio agudo. La necrosis tisular que sigue a la isquemia cerebral puede explicar la intensa, aunque transitoria, alteración de la coagulación y agregación plaquetar al liberarse en la fase aguda tromboplastina y diversas sustancias proagregantes. Esta hipótesis, válida para el infarto cerebral, es más dudosa en el caso de los AIT, al no existir muerte cerebral.

Sabemos que aproximadamente de un 25 a un 40% de los pacientes que presentan un AIT sufrirán infarto cerebral en los 5 años siguientes. El período de máximo riesgo es el primer año, ya que la mitad de los infartos cerebrales se presentan en ese plazo y especialmente en los primeros 30 días tras el AIT. En la mayoría de estos pacientes la muerte se producirá por una enfermedad vascular, un tercio de ellos por ACV y los otros 2/3 por otras enfermedades vasculares, fundamentalmente infarto agudo de miocardio. Son numerosos los ensayos clínicos realizados con antia-

gregantes plaquetares en pacientes con AIT o ACV.

La conclusión que se puede extraer de estos ensayos es que el AAS ha demostrado ser eficaz en la prevención de los procesos vasculares cerebrales en hombres y, posiblemente, lo sea también en mujeres. No conocemos todavía la dosis exacta a emplear. La asociación con Dipyridamol no aporta ningún beneficio al empleo de AAS aislado; la Sulfinpirazona tampoco ha demostrado ser eficaz en la prevención de los ACV.

2. *Infarto agudo de miocardio (IAM)*

La coronarografía realizada en fase aguda permite comprobar que la mayoría de los infartos transmuculares se acompañan de una obstrucción de origen trombotico de la arteria coronaria correspondiente. Aunque existen varias vías por las que se puede producir la obstrucción coronaria, la elevada frecuencia de reperfusión conseguida con los fibrinolíticos sugiere que la ulceración de la placa aterosclerótica es el mecanismo más probable. El espasmo arterial coronario está también implicado en la patogénesis del IAM. Aunque en pocos casos es la causa de la necrosis, siempre existe un componente vasoespástico en la arteria afectada por la trombosis. En este sentido es necesario recordar el efecto vasoconstrictor de varias de las sustancias implicadas en la agregación, como el TXA₂ y los leucotrienos.

Sin embargo, demostrar el efecto beneficioso de los antiagregantes en el IAM presenta algunas dificultades. En primer lugar, la incidencia de IAM es relativamente baja. Y en segundo lugar, el IAM es un proceso muy grave en el que es difícil modificar la evolución natural.

Hasta el momento se han realizado ocho grandes estudios sobre

la prevención secundaria en el IAM, utilizando tres agentes antiagregantes: el AAS, el Dipyridamol y la Sulfinpirazona.

En el primero de ellos, **Elwood** y cols. (14) administraron 300 mg/día de AAS durante un año en un estudio doble ciego (ensayo Cardiff I) que incluyó 1239 pacientes. Pudo demostrarse una reducción de la mortalidad, aunque no significativa, en el grupo de AAS (12%) con respecto al de placebo (18,5%). El Coronary Drug Project Research Group (15) publicó en 1976 los resultados de un ensayo sobre 1529 varones con antecedentes de IAM. Se comparó el efecto del AAS (972 mg/día) con un placebo, apreciando una reducción de la mortalidad de un 30%, que tampoco fue estadísticamente significativa.

En 1977, **Breddin** y cols. (16) llevaron a cabo el llamado estudio GAMIS sobre 946 pacientes, de los que el 80% eran hombres. El criterio de inclusión fue haber padecido un IAM en las 6 semanas anteriores y el fármaco elegido fue también el AAS (1500 mg/día). A los dos años de seguimiento no se apreciaron diferencias en la mortalidad global entre los dos grandes grupos, aunque hubo una reducción no significativa en la mortalidad de causa coronaria. De nuevo **Elwood** y **Sweetnam** (17) en 1979 estudiaron los efectos de 900 mg/día de AAS en 1682 pacientes con IAM en la semana anterior a su inclusión en el ensayo (Cardiff II). Se consiguió una reducción del 17% en la mortalidad global, un 28% en la incidencia de IAM no fatal y un 22% en mortalidad por causa coronaria al año. Ningún resultado fue estadísticamente significativo.

El trabajo bautizado como AMIS (Aspirin Myocardial Infarction Study) (18), publicado en 1980, incluyó 4524 pacientes con IAM previo (2

a 60 meses) tratados con 1.000 mg de AAS durante 3 años. Sorprendentemente, la mortalidad total fue mayor en el grupo tratado con AAS (10,8%) que en el grupo control (9,7%). La mortalidad por cardiopatía isquémica más la incidencia de complicaciones de estirpe coronaria fue ligeramente menor en el grupo tratado (14,1% vs-14,8%). Este resultado tan pobre se atribuyó a una mayor incidencia de factores de riesgo coronario en el grupo tratado con AAS.

También en 1980 se publicaron los resultados del PARIS (Persantin Aspirin Reinfarction Study) (19). Un total de 3.128 pacientes con IAM solo (972 mg/día), AAS más Dipiridamol (225 mg/día) o placebo. El seguimiento duró 23 meses, arrojando una importante disminución de la mortalidad total y por cardiopatía isquémica en los grupos tratados, aunque esta reducción no fue significativa. El efecto protector era especialmente importante en el subgrupo con mayor riesgo, que son pacientes con IAM en los 6 meses anteriores, en los que la reducción fue similar para el AAS (51%) y para su asociación con Dipiridamol (44%). En los sujetos con IAM de más de 6 meses de su inclusión en el estudio no se registraron diferencias importantes entre los tres grupos.

En resumen, de los 6 estudios citados, 5 muestran cierta eficacia del AAS en la prevención secundaria del IAM, pero el estudio con resultado negativo, el AMIS, resulta ser el más extenso y definitivo estadísticamente. Se estima que son necesarios de 5.000 a 10.000 pacientes para obtener una reducción significativa de la mortalidad. A falta de ese gran trabajo y, aunque no sea del todo ortodoxo, la suma de los resultados de los seis trabajos muestra una reducción de la mortalidad por cardiopatía isquémica del 16% ($p < 0,01$) y de la in-

cidencia de reinfarto del 21% ($p < 0,001$). Por último, hay que añadir a esta recopilación de trabajos la segunda parte del estudio PARIS (PARIS II) (20), que emplea la misma dosis de AAS y Dipiridamol e incluye a pacientes entre el primero y el cuarto mes tras un infarto de miocardio agudo. Los resultados de este trabajo muestran una reducción no significativa de la mortalidad y la de causa coronaria. Sin embargo, sí se observó una reducción significativa de la incidencia de complicaciones coronarias, de la IAM no fatal, en la de sospecha de IAM y en la de AIT. Podemos concluir, pues, que aunque existen indicios bien fundados de su efecto protector, actualmente no está definitivamente probada la eficacia del AAS en la prevención secundaria del IAM.

Ultimamente ha sido publicado un nuevo trabajo, el ISIS-2 (21), en el que se compara la supervivencia tras la sospecha de un IAM. Se han estudiado 17.187 tratados en grupos con placebo. Estreptocinasa (1.5 MU/hora) y AAS (160 mg/día), la única condición era que el cuadro doloroso sospechosos de IAM hubiera comenzado menos de 24 horas antes de su ingreso al hospital. De todo ello se desprende que la mortalidad disminuye a las 5 semanas tras la administración de estreptocinasa, variando algo esta disminución dependiendo del intervalo entre el comienzo del dolor y el comienzo del tratamiento (mortalidad total del 10,4%). Con el AAS ocurre algo similar, su mortalidad total fue del 10,7%. Es importante resaltar que a mayor dosis de AAS no se mejora la supervivencia y aumenta los efectos gastrotóxicos.

En el grupo que reciben estreptocinasa y AAS, la reducción de la mortalidad fue superior a los otros 2 grupos (mortalidad total 8%).

En el grupo placebo la mortalidad total fue del 13,2%.

3. Angina de pecho

No parece claro el papel que desempeñan las plaquetas en la angina típica, variante o inestable. Sin embargo, se ha podido demostrar experimentalmente una relación entre los episodios de isquemia miocárdica y los niveles de TXB_2 (un metabolito del TXA_2) medidos en el seno coronario. Además, la capacidad del AAS de reducir la frecuencia del IAM en pacientes con angina inestable concuerda con la teoría de que este fármaco actúa bloqueando la producción de TXA_2 . De esta forma, no haríamos más que trasladar a las arterias coronarias el mecanismo fisiopatológico que pensamos es el responsable de los episodios de isquemia cerebral transitoria. Es más atractivo el papel que se asigna a las plaquetas en la patogenia de la angina variante. Se piensa que la agregación plaquetar y su correspondiente liberación de TXA_2 provocan el espasmo coronario. Aunque también en este caso se afirma que se elevan los niveles de TXA_2 en el seno coronario, los ensayos clínicos no muestran ninguna mejoría clínica ni electrocardiográfica de los pacientes tratados con inhibidores de la síntesis del tromboxano.

Lewis y cols. (22) realizaron un estudio doble ciego administrando 324 mg diarios de AAS durante 12 semanas a 26 varones con angina inestable. La incidencia de muerte e IAM se redujo en un 51% en el grupo tratado ($p < 0,0005$) y la mortalidad total, considerada aisladamente, se redujo también en un 51% ($p = 0,054$).

Estos resultados tan favorables han sido confirmados por un trabajo más reciente en el que se comparan el AAS (1.300 mg/día) y la Sulfinilirazona (23) (800 mg/día), solas o en combinación, en relación con la incidencia de IAM o muerte por cardiopatía isquémica. Los pacientes incluidos fueron seguidos

hasta 2 años (media 19 meses), no apreciando mejoría en el grupo tratado con Sulfinpirazona. Sin embargo, los tratados con AAS presentaron una reducción del 55% en la incidencia de IAM o muerte de causa cardíaca ($p = 0,004$). La mortalidad total descendió un 70% ($p = 0,005$). El efecto protector fue igual para ambos sexos (23, 24).

No existen suficientes datos sobre la prevención del espasmo arterial coronario por otros antiagregantes, aunque en algún trabajo se afirma que la Ticlopidina reduce el número de crisis isquémicas de los pacientes con angina variante. Actualmente está en curso un ensayo multicéntrico español, controlado, randomizado y doble ciego con Trifusal en pacientes con angina inestable, que tanto por su metodología como por la casuística que está recogiendo promete llegar a resultados concluyentes.

4. Cirugía de revascularización coronaria

Los índices de permeabilidad aceptados universalmente para las anastomosis aortocoronarias con safena son del 90% a las 2 semanas, y del 65% al año de la intervención. Las dos causas fundamentales de obstrucción del injerto son la trombosis y la hiperplasia de la íntima de la propia vena. Actualmente no se pone en duda que la obstrucción tardía del injerto se debe por lo común a la hiperplasia de la íntima. Esta se desarrolla habitualmente de forma progresiva y está causada por la exposición permanente de la vena a las presiones arteriales, que provocan una proliferación de las células musculares lisas a nivel de la íntima, mediada por la acción de las plaquetas.

Los trabajos más antiguos no consiguieron demostrar una mayor permeabilidad de los injertos en los pacientes bajo tratamiento antiagregante ni anticoagulante, atribuyéndose a que el tratamiento se iniciaba a los 3 días de la operación, cuando ya se habían producido obstrucciones trombóticas en los injertos más vulnerables.

En 1981 ya se comenzaron a observar resultados favorables con AAS (75 mg/día) y con Dipiridamol (225 mg/día). Desde entonces son varios los trabajos que demuestran la eficacia de los antiagregantes en el mantenimiento de la permeabilidad de los injertos aorto-coronarios a corto y largo plazo (25, 26).

Queda por resolver la cuestión de cuáles son el fármaco y las dosis ideales. En este sentido se ha planteado el ensayo de la Veterans Administration que seguirá durante un año a pacientes tratados alternativamente con dosis únicas de 325 mg de AAS, 325 mg de AAS tres veces al día, AAS (325 mg) más Dipiridamol (75 mg) tres veces por día, Sulfinpirazona (267 mg) tres veces por día o placebo, tres veces por día; los grupos con AAS comenzarán el tratamiento 12 horas antes de la intervención. Probablemente los resultados de este ensayo clarifiquen definitivamente el tema.

5. Angioplastia coronaria transluminal percutánea

La angioplastia coronaria transluminal percutánea es una técnica de tratamiento de las estenosis coronarias que, por sus mismas características, supone un daño importante de la íntima de las arterias coronarias. Por ello, no es de extrañar que durante los primeros días haya un aumento de la agregación plaquetar, que podría ser en gran parte responsable de las frecuentes reoclusiones precoces.

No existen ensayos clínicos fiables sobre la eficacia de los antiagregantes plaquetarios en la prevención de las reoclusiones. Mientras no dispongamos de aquéllos, parece prudente utilizar una pauta

similar a la de los injertos venosos aorto-coronarios, es decir, 225 mg/día de Dipiridamol+1 mg/kg/día de AAS, comenzando desde el día anterior al procedimiento.

6. Prótesis valvulares

Las superficies protésicas activan la agregación plaquetar y la coagulación. Se ha observado el depósito de plaquetas en la misma prótesis y en los tejidos dañados por la sutura, de forma que cuanto mayor sea la superficie protésica mayor será el riesgo de trombosis y menor el tiempo medio de vida de las plaquetas. Por ello, el tromboembolismo continúa siendo el mayor problema de las prótesis valvulares, a pesar de que su incidencia ha disminuido mucho en los últimos años gracias a los nuevos diseños de las prótesis, que producen un flujo menos turbulento, y al uso de materiales con menor trombogenicidad.

Los pacientes portadores de prótesis mecánicas deben tomar anti-coagulantes orales, por lo que los antiagregantes plaquetares son de menor utilidad. Sin embargo, se han realizado estudios prospectivos para evaluar el efecto de los antiagregantes en la prevención del tromboembolismo en pacientes portadores de prótesis valvulares (26).

Sullivan y cols. (27) compararon el efecto de añadir o no Dipiridamol (400 mg/día) al tratamiento anticoagulante en 163 portadores de prótesis de Starr-Edwards del modelo antiguo. Los pacientes tratados sólo con anticoagulantes presentaron embolismo en un 14%, mientras que sólo aparecieron en un 1,3% de los tratados con Dipiridamol. Otros dos ensayos más confirman la eficacia del Dipiridamol asociado a anticoagulantes en estos pacientes.

La asociación AAS más anticoagulación también ha sido eficaz.

Dale y cols. (28) observaron una disminución de las complicaciones tromboembólicas al añadir 1.000 mg diarios de AAS al tratamiento anticoagulante oral. Sin embargo, los tratados con AAS también presentaron una mayor incidencia de hemorragias gastrointestinales. **Altman** y cols. (29), por su parte, asociaron 500 mg de AAS al tratamiento anticoagulante, reduciendo los accidentes embólicos sin aumentar la incidencia de hemorragias.

Sin embargo, el único antiagregante indicado actualmente en los pacientes con prótesis valvulares es el Dipyridamol a dosis de 400 mg diarios, asociado siempre a anticoagulantes.

7. Valvulopatías

Steele y **Rainwater** (30) obtuvieron una disminución significativa de tromboembolismo en pacientes con estenosis mitral tratados con Sulfinpirazona. A pesar de ello, el número de pacientes de este ensayo fue insuficiente para extraer conclusiones válidas. Por ello, es aconsejable que los pacientes con estenosis mitral con riesgo o antecedentes embólicos sigan tratamiento anticoagulante.

8. Injertos protésicos vasculares

Los injertos vasculares se vienen utilizando durante años con bastante éxito. La mayoría de las obstrucciones que aparecen en los mismos se deben al depósito de plaquetas en su luz, en especial en la anastomosis del injerto con el vaso y en los injertos cuyo diámetro interno sea menor de 5 mm.

Hasta el momento, se ha comprobado que la asociación de AAS y Dipyridamol reduce (31) el depósito de plaquetas en los injertos femoropoplíteos, pero no conocemos el resultado de los tratamientos antiagregantes a largo plazo, por lo que no se puede recomendar nin-

gún fármaco en este apartado por el momento.

Los pacientes con insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis presentan una elevada incidencia de obstrucciones tromboembólicas de las cánulas arteriovenosas de silicona, concretamente a nivel de su unión con la vena. Se piensa que la hemodiálisis altera la función plaquetar produciendo una mayor adherencia de plaquetas a la superficie protésica. La administración de 600 mg diarios de Sulfinpirazona es suficiente para reducir de forma significativa el número de trombosis en las cánulas arteriovenosas. **Harter** y cols. obtuvieron también resultados favorables con AAS a dosis bajas.

9. Otros

Existen otras cardiopatías capaces de producir tromboembolismo, como el aneurisma de ventrículo izquierdo, la miocardiopatía dilatada, la endocarditis, el mixoma auricular o el prolapso mitral. No se ha estudiado suficientemente si la antiagregación es eficaz en estos procesos, por lo que en la actualidad no hay recomendaciones específicas para ninguno de ellos.

BIBLIOGRAFIA

- GERRARD, J. M.: Regulación celular y mecanismos fisiológicos. «Hosp. Prac.», 3: 55-69, 1988.
- MONCADA, S.; VANE, J. R.: Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood vessels walls. «N. Engl. J. Med.», 300: 1142-1147, 1979.
- MERINO, A., et al.: (En prensa). Antiagregantes plaquetarios en patología cardiovascular. «Departamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Clínica Universitaria, Universidad de Navarra».
- HASS, W. K.; KAMM, B.: The North American Ticlopidine Aspirin Stroke Study: structure, stratification variables, and patient characteristics. «Agents and Actions Supplements», 15: 273-309, 1984.
- PANSACK, E., et al.: Ticlopidina: Una promesa en la prevención y el tratamiento de la trombosis y sus complicaciones. «Haemostasis», 13 (sup. 2): 1-54, 1984.
- MAFFRAND, J. P., et al.: Reviewed pharmacology of ticlopidine. «Act. Med. Int. Angiol.», 77 (supl. 5): 6-13, 1988.
- PACKHAM, M. A.; MUSTARD, J. F.: Pharmacology of platelet affecting Drugs. «Circulation», 62 (supl. V): V26-V41, 1980.
- DYERBERG, J., et al.: Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis atherosclerosis. «The Lancet», 2: 217-219, 1978.
- DYERBERG, J.; BAND, H. O.: Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in iski-mos. «The Lancet», 2: 433-435, 1978.
- HONORATO, J. (Coordinador): «El ácido acetilsalicílico: Farmacología clínica y terapéutica», 1986. Editorial Vila Sala Hermanos, S. A.
- WU, K. H.: Hyperactive platelets in thrombotic cerebrovascular disease: Implication for antiplatelet therapy. In: «Drug treatment and prevention in cerebrovascular disorders». G. Tognoni, S. Garantini (eds). Elsevier North-Holland Biomedical Press. Amsterdam, 1979, pp. 359-367.
- WU, K. K.; BARNES, R. W.; HOAK, J. C. X.: Platelet hyperaggregability in recurrent deep vein thrombosis. «Circulation», 53: 687-691, 1976.
- YAMAKAZY, H.; TAKAHASHI, T.; SANO, T.: Hyperaggregability of platelets in thromboembolic disorders. «Thromb. Diath. Haemorrh.», 34: 94-105, 1975.
- ELWOOD, P. C.; COCHRANE, A. L.; BUTT, M. L., et al.: A randomized controlled trial of acetyl salicylic acid in the secondary prevention of mortality from myocardial infarction. «Br. Med. J.», 1: 436-440, 1974.
- The coronary drug project research group. Aspirin in coronary heart disease. «J. Chronic. Dis.», 29: 625-642, 1976.
- BREEDIN, K, et al.: Secondary prevention of myocardial infarction: a comparison of acetylsalicylic acid, placebo and phenprocoumon. «Haemostasis», 9 (6): 325-344, 1980.
- ELWOOD, P. C., SWEETMAN, P. M.: Aspirin and secondary mortality after myocardial infarction. «Lancet», 2: 1313-1315, 1979.

18. Aspirin myocardial infarction study research group. A randomized controlled trial of aspirin in persons recovered from myocardial infarction. «J. A. M. A.», 243: 661-669, 1980
 19. Persatin-aspirin reinfarction Study Research Group. Persantin and aspirin in coronary heart disease. «Circulation», 62: 449-461, 1980.
 20. KLIMT, C. R.; KNATTERUD, G.; STAMLER, J.; MEIER, P.: Persantin-aspirin Reinfarction Study. Part II. Secondary coronary prevention with persantin and aspirin. «J. Am. Coll. Cardiol.», 7: 251-269, 1986.
 21. Grupo cooperativo ISIS: 2. Ensayo aleatorio con estreptocinasa e. v., AAS oral, ambos fármacos o ninguno en 17.187 pacientes con sospecha de IAM: ISIS:2. «The Lancet», (Ed. esp.), Vol. 13, 6: 370-384.
 22. LEWIS, H. D. Jr.; DAVIS, J. W.; ARCHIBALD, D. J., et al.: Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. «N. Engl. J. Med.», 309: 396-403, 1983.
 23. BAUR, H. R.; VAN TESSEL, R. A.; PIERACH, C. A.; GOBEL, F. L.: Effects of sulfinpirazone on early graft closure after myocardial revascularization. «Am. J. Cardiol», 49: 420-424, 1982.
 24. CAIRNS, J.; GENT, M.; SINGER, J., et al.: A study of aspirin (AAS) and/or sulfinpyrazone (S) in unstable angina (U.A.). «Circulation», 70: 4 Pt. II-415 (Abstract), 1984.
 25. LORENZ, R. L.; WEBER, M.; KOTZUR, J.: Improved aortocoronary bypass patency by low-dose aspirin (100 mg daily). «The Lancet», 1261-1264, 1984.
 26. CHESEBRO, J. H.; CLEMENTS, I. P.; FUSTER, V., et al.: A drug platelet-inhibitor drug trial in coronary artery bypass operations. Benefit of perioperative dipyridamole and aspirin therapy on early postoperative vein graft patency. «N. Engl. J. Med.», 307: 73-78, 1982.
 27. SULLIVAN, J. M.; HARKEN, D. E.; GORLIN, R.: Pharmacologic control of thromboembolic complications of cardiac valve replacement. «N. Engl. J. Med.», 284: 1391-1394, 1971.
 28. DALE, J.; MYHRE, E.; STORSTIEN, O.; STORMORKEN, H.; EFSKIND, L.: Prevention of arterial thromboembolism with acetilsalicylic acid. A controlled clinical study in patients with aortic ball valves. «Am. Heart. J.», 94: 101-111, 1977.
 29. ALTMAN, R.; BOULLON, F.; ROUVIER, J.; DE LA FUENTE, L.; FAVALORO, R.: Aspirin and prophylaxis of thromboembolic complications in patients with substitute valves. «J. Thorac. Cardiovas. Surg.», 72: 127-129, 1976.
 30. STEELE, P.; RAINWATER, J.: Favorable effect of sulfinpyrazone on thromboembolism in patients with rheumatic heart disease. «Circulation», 62: 462-465, 1980.
 31. MAYER, J. E.; LINDSAY, W. G.; CASTANEDA, W. NICOLOFF, D. M.: Influence of aspirin and dipyridamole on patency of coronary artery bypass grafts. «Ann. Thorc. Surg.», 31: 204-209, 1981.
-