

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

Dr. Enrique Ruiz Mori*

Una de las complicaciones más serias de la enfermedad coronaria isquémica son los denominados síndromes coronarios agudos (Angina inestable e infarto agudo del miocardio con/sin ST elevado), en donde el trombo arterial secundario a la aterosclerosis, juega un rol fundamental en su fisiopatología¹. Podemos mencionar sin lugar a dudas que aprendemos a vivir con la Aterosclerosis pero la Trombosis es la que nos quita la vida.

Para la formación de un Trombo Arterial se necesitan tres momentos fundamentales²:

- a) En primer lugar la sangre debe quedar expuesta a una superficie trombogénica (como sucede cuando el endotelio vascular es lesionado),
- b) Luego la participación de las plaquetas, primero **ADHIRIENDO** ellas sobre la superficie lesionada, luego **ACTIVANDO**SE y finalmente **AGREGANDO**SE unas con otras, formando el denominado Trombo Blanco o plaquetario³,
- c) Finalmente el sistema de coagulación, que se activa tanto por la vía intrínseca como por la vía extrínseca, generando la Fibrina que se deposita sobre el Trombo Blanco, transformándolo en un Trombo Rojo, a base de la Cascada de Coagulación.

Las plaquetas no son estrictamente "células", son fragmentos citoplasmáticos, con una vida media de 7 a 10 días, que circulan entre 200,000 a 400,000 en forma inactiva a través del torrente circulatorio. Son carentes de núcleo, por tanto sin capacidad de reproducirse y lo que es más importante son incapaces de sintetizar nuevas proteínas. Sin embargo las plaquetas son metabólicamente muy activas, con intensa actividad enzimática a nivel de su membrana, mientras que en el citoplasma contienen una diversidad de vesículas que participan con su contenido en los procesos de hemostasia cuando ellas son activadas.

ADHESIVIDAD PLAQUETARIA

El endotelio es una superficie tromboresistente que permite que las plaquetas circulantes no se adhieran al endotelio normal, para ello ejerce su efecto por dos mecanismos: 1) las plaquetas y el endotelio tienen cargas eléctricas negativas en su exterior y son mutuamente repulsivas⁴, y 2) el endotelio sano sintetiza Oxido Nítrico (NO), Prostaciclina (PGI₂), entre otros mediadores, evitando que la plaqueta interactúe con el endotelio. Sin embargo por debajo del endotelio tenemos la matriz subendotelial, que es una superficie totalmente trombogénica, debido a la presencia de varios elementos o estructuras, entre los que destacan las fibrillas de colágeno tipo I y III, las miofibrillas no colágenas asociadas con elastina y el factor von Willebrand. Por su parte las plaquetas tienen receptores a nivel de su membrana celular que son Glicoproteínas (GP) y que son de varios subtipos: GP Ia-IIa, que inicialmente interactúa con el colágeno de la matriz subendotelial y que se expresa constitutivamente en la superficie de la plaqueta; el GP Ib-IX que actúa con el factor von Willebrand, que es un multímero plasmático que está unido a la matriz o que deriva de la síntesis del endotelio; el GP IIa cuyo ligando viene a ser la Trombina; estas tres Glicoproteínas se encuentran tanto en la plaqueta inactiva como en la activa, son GP constitutivas de la membrana plaquetaria; sin embargo hay otras GP que necesitan que la plaqueta se active para que puedan expresarse en la superficie de la plaqueta y que cumpla con su función, así tenemos a la GP IIb-IIIa que interactúa con el fibrinógeno soluble del plasma, logrando finalmente que una plaqueta se una a otra (agregación plaquetaria)⁵. (Figura N° 1).

(*): Vicepresidente de la SPC.
Jefe del Servicio de Cardiología INEN.
Profesor de la Facultad de Medicina: Universidad de San Martín de Porres.

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

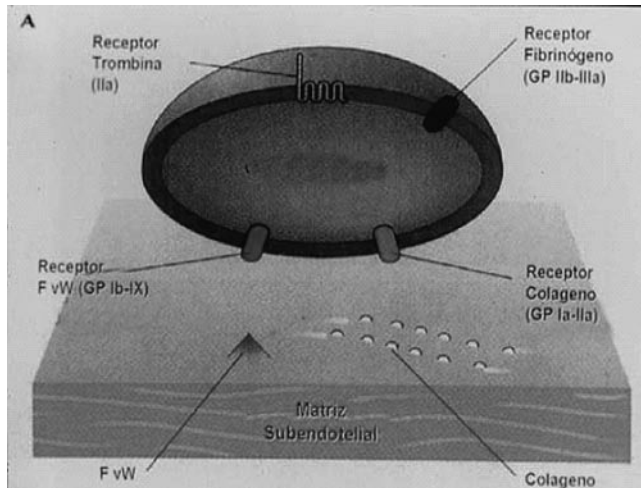


Fig N° 1: Adherencia Plaquetaria y Receptores Plaquetarios

Un factor físico importante involucrado en la adhesividad plaquetaria es la velocidad de deslizamiento de la sangre, así a alta velocidad de deslizamiento como sucede en los capilares y la microcirculación, el principal mecanismo de adhesividad depende del factor von Willebrand, las microfibrillas subendoteliales asociadas con la elastina y fibrillas de colágeno y el receptor GP Ia de la membrana plaquetaria. En cambio, cuando hay una baja velocidad de deslizamiento, como sucede en los grandes vasos, intervienen las fibrillas del colágeno I y III del subendotelio y el receptor GP Ia.⁶ Finalmente se puede concluir que la primera superficie de plaquetas adherentes se forma sobre una superficie trombogénica, este fenómeno es muy complejo, participando estructuras del subendotelio, receptores de la plaqueta, proteínas plasmáticas y factores físicos; luego de esta primera etapa, el trombo crece dependiendo de la activación plaquetaria lo que determina una serie de cambios tanto en la forma como en la función de las plaquetas.

ACTIVACION PLAQUETARIA

Una serie de estímulos pueden generar la activación plaquetaria (Tabla N° 1) y reaccionan mediante tres respuestas características: cambia de forma, secreta sustancias y se agregan.

Tabla N° 1: Factores de activación plaquetaria

Colágeno	Adenosina Difosfato (ADP)
Trombina	Adrenalina
Serotonina	Shear stress
Factor de activación plaquetario (PAF)	

La mayoría de los agonistas de la Activación Plaquetaria actúan a través de una vía en común el de la Fosfolipasa C. A nivel de la membrana plaquetaria el complejo Agonista-Receptor activa a las proteínas G (en las subfamilias Gq y Gi) lo que estimula al sistema enzimático de Fosfolipasa C, induciendo la formación de dos mensajeros: el Inositol Trifosfato (IP3) y el Diacilglicerol (DAG). El IP3 permite la movilización del calcio de las membranas del sistema tubular denso plaquetario hacia el citosol; mientras que el DAG activa a la Proteinkinasa C (PK-C). El incremento del calcio plaquetario genera diversas respuestas, siendo las más importantes tres: a) contracción plaquetaria, b) secreción del contenido de los gránulos plaquetarios, gracias a la relación calcio y de la Proteinkinasa C; c) activación de la Fosfolipasa A2 de la membrana lo que promueve la cascada del Acido Araquidónico, en el cual por efecto de la Ciclooxygenasa termina formando el Tromboxano A2 (TX A2). El TX A2 es un producto muy lábil (vida media de 30 segundos a pH normal) pero es un potente agente de la agregación plaquetaria y de la vasoconstricción. (Fig N° 2)

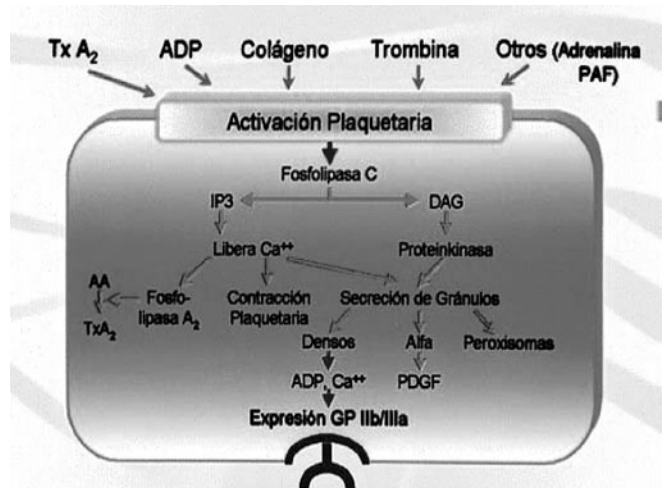


Fig N° 2: Mecanismos intraplaquetarios de la Activación de la Plaqueta.

Cuando la Plaqueta se activa suceden tres fenómenos: 1) la plaqueta se contrae y cambia de forma, 2) secreta el contenido de sus gránulos y 3) activa el receptor IIb/IIIa con el cual una plaqueta activada se une a otra plaqueta activa generando la Agregación Plaquetaria. 1) La Contracción plaquetaria: el calcio liberado en presencia de calmodulina, activa la kinasa de la miosina, fosforilando así a la miosina, que es la única forma para que la miosina se una a la actina, lo que se denomina actomiosina plaquetaria o "Trombostenina". Esta reacción determina la contracción de la plaqueta, transformándola de su forma discoidea (plaqueta

inactiva) en una con presencia de proyecciones citoplasmáticas o pseudópodos (plaqueta activada).

2) El calcio y la Proteinkinasa C (PK-C) actúan en forma sinérgica para promover la degranulación plaquetaria (Tabla N° 2). Los gránulos densos contienen Adenosin Difosfato (ADP), mediador que interviene en los fenómenos de hemostasia como un potente inductor de la agregación plaquetaria; el ADP promueve a que el calcio facilite la activación del receptor GP IIb/IIIa de la membrana, paso importante para la agregación plaquetaria, y en segundo lugar el ADP ejerce un efecto de activación de otras plaquetas, promoviendo una cascada de activación de plaquetas, denominando a esta reacción Reclutamiento. El TX A2 amplifica el proceso de degranulación y liberación de ADP.^{7,8}

Tabla N° 2. Contenido de los Gránulos Plaquetarios

A. Gránulos densos:

Adenosina Difosfato (ADP), serotonina, calcio, fosfatos

B. Gránulos alfa:

Proteínas no presentes en el plasma: Factor 4 plaquetario, factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), beta-tromboglobulina.

Proteínas presentes en el plasma: fibrinógeno, factor von Willebrand, fibronectina, Factor 5 plaquetario.

C. Lisosomas:

Hidrolasas ácidas, catepsina D y E

D. Peroxisomas

Catalasas

3) El Receptor GP IIb/IIIa: este receptor interactúa con el fibrinógeno del plasma o con el factor von Willebrand inmovilizado, actuando el fibrinógeno como puente a otro receptor GP IIb/IIIa de otra plaqueta activada, formando el denominado Trombo Blanco o Plaquetario. La agregación plaquetaria es facilitada debido a moléculas solubles en el plasma de fibrinógeno.^{9,10}

AGREGACION PLAQUETARIA

Didácticamente podemos considerar tres vías de agregación plaquetaria (Fig N° 3):

1. La Primera vía: a través del colágeno y trombina, producto de la injuria vascular, el endotelio dañado expone al subendotelio a la sangre.

2. La segunda vía: mediada por el ADP y la serotonina, liberados de los gránulos densos de las plaquetas. En zonas de estenosis o en ramificaciones arteriales se pueden promover lisis de plaquetas, con la consiguiente liberación de ADP, que activa a las plaquetas y promueve su agregación, siempre y cuando estén en presencia de TX A2.

3. La tercera vía: en la que interviene el ácido araquidónico generando TX A2, poderoso activador plaquetario. La activación Plaquetaria por el TX A2 es antagonizado en presencia de un endotelio intacto por la Prostaciclina, la cual es sintetizada a nivel endotelial ejerciendo dos funciones: antiagregante plaquetario y vasodilatador.

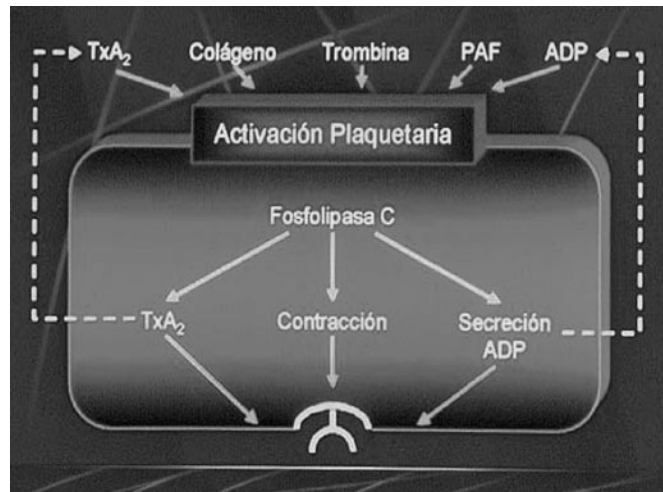


Fig N° 3: Mecanismos de Agregación Plaquetaria

ACTIVIDADES PROCOAGULANTES PLAQUETARIAS

Además de adherirse a la pared vascular lesionada y formar trombos plaquetarios (agregación plaquetaria), las plaquetas juegan un rol importante en la activación del sistema de coagulación.

En la membrana plaquetaria podemos encontrar al Factor 3 Plaquetario (F3P), el cual propicia la activación del Factor X de la coagulación y posteriormente el Xa convierte a la Protrombina (Factor II) en Trombina (IIa). Esta reacción resulta adicionalmente acelerada por la degranulación alfa plaquetario, que contienen al factor V que promueve la activación del Factor X.

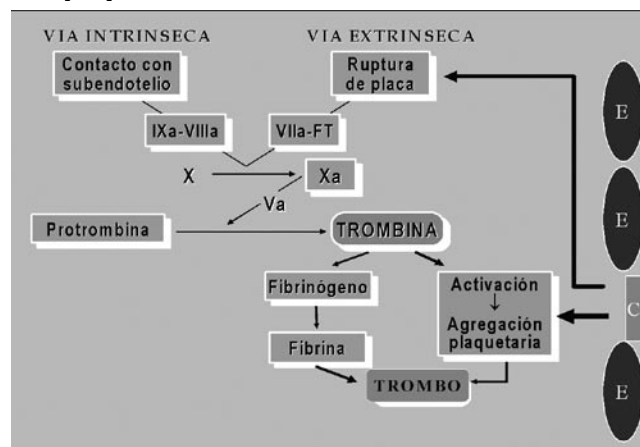


Fig N° 4: Actividades Procoagulantes Plaquetarias.

el Triflusal, el Ditazol y el Indobufeno.

ASPIRINA:

La Aspirina es uno de los fármacos más maduros del arsenal terapéutico, ya Hipócrates de Cos, el padre de la profesión médica, que hace 2500 años prescribía un remedio natural cuyo componente principal era una versión antigua, químicamente no refinada, de la Aspirina, y es en 1897 cuando un químico de Bayer llamado Felix Hoffmann transformó el ácido salicílico que generaba marcados y severos efectos irritantes gástricos, en Acido Acetilsalicílico, generando así una molécula que tiene más de cien años de uso y que sigue asombrando con nuevas aplicaciones e innovaciones.

El farmacólogo británico Sir John R. Vane en 1971 describe el mecanismo de acción de la Aspirina al inhibir la producción de las prostaglandinas intensificadoras del dolor. Posteriormente investigadores norteamericanos demostraron que la Aspirina en la sangre inhibe la Agregación Plaquetaria evitando la formación de trombos, que eran los responsables del infarto agudo del miocardio o del ictus. En 1978, un neurólogo canadiense, el profesor Henry J.M. Barnett, demostró que la Aspirina a dosis elevadas reduce notablemente la frecuencia de los trastornos circulatorios temporales en el cerebro, así como el riesgo de sufrir un segundo ictus o incluso de fallecer a causa de un ictus. En 1995 la American Food and Drug Administration (FDA), dio a conocer públicamente que, en pacientes que ya habían sufrido un ataque cardíaco y que tomaban Aspirina a diario, el riesgo de un segundo ataque cardíaco se reducía un 20 %, y que en pacientes con angina de pecho inestable la reducción del riesgo era todavía mayor, superior al 50 %. Tres años más tarde se tuvo que suspender prematuramente el Physicians' Health Study¹³, en el que participaban más de 22.000 médicos, debido a que los hallazgos señalaban sin lugar a dudas la existencia de un efecto beneficioso de la Aspirina, por lo que se consideró éticamente injustificable continuar privando de este fármaco a los participantes del estudio que estaban tomando placebo. El número de ataques cardíacos en los médicos que tomaban Aspirina fue un 44 % menor. El 13 de junio de 1996, la FDA aprobó la recomendación de administrar de Aspirina como fármaco de elección en los casos de sospecha de ataque cardíaco agudo. Los epidemiólogos han calculado que, sólo con esto, se puede evitar la muerte de unos 50.000 estadounidenses todos los años.¹⁴

Farmacocinética: la Aspirina se absorbe una pequeña parte en el estómago y el resto en el intestino delgado, alcanzando concentraciones plasmáticas a los 20 a 30 minutos de su ingesta y son máximas a los 60 a 120 minutos. Se une a la albúmina para su transporte y se

metaboliza en el hígado y se excreta por vía renal tanto por filtración glomerular como por secreción tubular.

Mecanismo de Acción: La Aspirina inhibe irreversiblemente la actividad de la Ciclooxygenasa por acetilación del grupo hidroxilo de dicha enzima, por lo tanto no se puede producir Tromboxano A₂. Una dosis única de 325mg logra una tasa de inactivación enzimática cercana al 90%. Las plaquetas al ser anucleadas no tienen la capacidad de reponer la actividad enzimática, por tanto el efecto de la Aspirina se mantiene durante toda la vida de la plaqueta (de 4 a 7 días). Una dosis de 50 mgs de Aspirina mantiene su efecto inhibitorio enzimático hasta 3 días después. La Aspirina a mayores dosis puede inhibir a la COX-1 del endotelio vascular evitando la formación de Prostaciclina, sin embargo las células endoteliales a diferencia de las plaquetas, pueden recuperar su función en un corto período de tiempo.¹⁵ La Aspirina inhibe la producción de Diacilglicerol plaquetario, de tal forma que puede inhibir la agregación secundaria inducida por la trombina, colágeno o ADP, aunque este efecto es menos duradero y dependiente de dosis. También otro efecto menos importante es que evita la secreción de los gránulos densos plaquetarios. El ácido salicílico, metabolito de la Aspirina, tiene cierto efecto fibrinolítico, debido a su interacción con los neutrófilos y monocitos con liberación de enzimas proteolíticas (catepsina G y elastasa). En el Physicians' Health Study se observó que el beneficio de la Aspirina en la prevención del infarto de miocardio era casi exclusivamente en personas con niveles elevados de Proteína C-reactiva, sugiriendo que las ventajas clínicas de la Aspirina pueden deberse al menos en parte a sus efectos antiinflamatorios.¹⁶⁻¹⁷ (Fig N° 6).

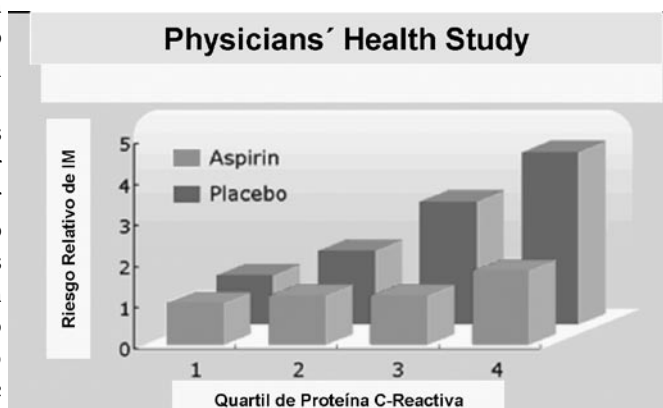


Fig N° 6: Relación de Aspirina y nivel de Proteína C Reactiva.

Indicaciones:

1. Tratamiento de la fase aguda de los síndromes coronarios agudos y del accidente cerebrovascular agudo (ACVA) isquémicos.
2. En prevención secundaria de los pacientes con

cardiopatía isquémica y de aquellos que han sufrido un ACVA o un TIA.

3. En prevención primaria en los pacientes con alto riesgo de enfermedad coronaria, especialmente diabéticos

4. En fibrilación auricular y que no pueden recibir anticoagulantes.

5. En enfermedad de Kawasaki

Dosificación: las dosis de Aspirina en pacientes con enfermedad cardiovascular varía desde 30 mg/ días hasta 325 mg/día, dependiendo del paciente y su estado clínico.(Tabla N° 2)

Indicación Clínica	Dosis Recomendada
Tratamiento de:	
IAM	Terapia inicial: 160-325 mg
ACV Tromboembólico Agudo	Continuar: 75-160 mg/día
Angina Inestable	
Prevención Secundaria Post:	Dosis diaria: 160 – 325 mg / día
IAM	
ACV / AIT	
Angina Estable	
Prevención Primaria	No esta claro.
Pacientes de alto riesgo	Recomienda 75–160 mg / día

Tabla N° 2: Dosis de Aspirina en Enfermedad Cardiovascular

Estudios Clínicos con Aspirina: En prevención secundaria estudios clínicos con más de 200,000 pacientes han demostrado la eficacia de Aspirina es este grupo de riesgo cardiovascular. Los dos estudios mayores fueron el Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2), el cual incluyó a más de 17,000 pacientes; y el metaanálisis Antiplatelet Trialists' Collaboration (ATC) que incluyó a más de 100,000 pacientes de 145 estudios clínicos, la terapia con Aspirina fue asociado con un amplio beneficio en pacientes con riesgo de complicaciones de enfermedad vascular¹⁸. Entre los pacientes con infarto la incidencia de un evento vascular fue reducido desde un 14% en el grupo placebo a 10% en el grupo de Aspirina. La terapia con Aspirina redujo significativamente el Infarto miocárdico no fatal en un 34% (2p<0.00001), y en los pacientes con historia previa de IM, la terapia antiplaquetaria redujo el riesgo de sufrir otro evento vascular en un 25% (2p<0.00001).

En prevención primaria no hay evidencia que indique que la Aspirina sea beneficiosa en pacientes de bajo riesgo. La mayoría de los estudios fueron con dosis de 165 a 325 mg/d de Aspirina, hay pocos estudios con 81 mg/d. En un reciente metaanálisis de estudios en prevención primaria mostró que la Aspirina reduce el riesgo de IM pero incrementa el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Los autores concluyen que el beneficio neto de la Aspirina en prevención primaria deberá basarse en los factores de riesgo de un paciente en particular.¹⁹

En el 2005 se publicó el Estudio de la Salud de las Mujeres (WHS), que fue diseñado para evaluar si el tratamiento con Aspirina a dosis baja reducía la incidencia de eventos CV importantes en mujeres ≥ 45 años de edad, con un seguimiento de 10 años, en el que se incluyeron a 39,876 mujeres, la dosis de Aspirina fue de 100 mg cada tercer día o día de por medio versus placebo. El estudio mostró una reducción significativa (26%) en la presentación de eventos CV importantes por primera vez en mujeres de ≥ 65 años de edad. Sin embargo no alcanzó significancia para el primer evento mayor cuando se consideró a la población mayor de 45 años.^{20,21}

Efectos Adversos: los más comunes son los gastrointestinales y suelen ser dosis dependiente, y el espectro incluye desde dispepsia, dolor epigástrico, hasta gastritis erosiva o ulceración. Además por la prolongación del tiempo de sangría puede ocasionar hemorragias, la más frecuente la hemorragia digestiva alta con una incidencia de 4%, en segundo lugar la hemorragia intracraneal (0.8 a 1.6% de incidencia).^{22,23}

Resistencia a la Aspirina: Del estudio HOPE (Herat Outcomes Prevention Evaluation), Eikelboom midió un metabolito del Tromboxano A2, lo cual servía para evaluar la generación del Tromboxano y se determinó que aquellos que tenían niveles altos de este metabolito en orina su riesgo de un infarto al miocardio se elevaba al doble en relación a aquellos que tenían valores bajos. Los investigadores concluyeron que la Aspirina generaba una supresión incompleta del COX y denominaron a esto Resistencia por Aspirina.²⁴ Hay que considerar que debido al complejo mecanismo fisiopatológico de los eventos isquémicos, en donde intervienen procesos múltiples: inflamatorios, trombosis, cambios de la biología vascular, etc.; no es tan simple determinar si un agente farmacológico fracasa en su uso. La presencia de fallas en el tratamiento con Aspirina ha llevado a buscar hacia algunos posibles mecanismos: dosis inadecuada, tabaco, interacción con otros fármacos, variaciones de la estructura de la COX-1, presencia de tromboxano producido por células no plaquetarias. Están pendientes diversas investigaciones al respecto.^{25,26,27}

Interacciones Farmacológicas: El uso concomitante con warfarina aumenta el riesgo de hemorragia. Los inhibidores de la ECA tienen efectos opuestos sobre la hemodinamia renal: la Aspirina inhibe y los IECA promueven la formación de prostaglandinas vasodilatadoras. En relación a los antidiabéticos orales e insulina, ellos pueden aumentar la acción de la Aspirina.

SULFINPIRAZONA:

Estructuralmente está relacionado a la Fenilbutazona, pero su actividad antiinflamatoria es mínima. La

inhibición de la COX-1 es competitiva, es una inhibición débil y de forma reversible. Su mayor beneficio es sobre superficies protésicas o artificiales más que en superficies biológicas. No ha demostrado utilidad en angina inestable o en stroke. La Sulfinpirazona incrementa la sensibilidad a la warfarina, favorece la hipoglicemia cuando se combina con sulfonilureas, exacerba la úlcera péptica y precipita cuadros clínicos de litiasis por ácido úrico. Es poco relevante su uso como antiplaquetario, no ofrece ventajas a los pacientes que ya se encuentran recibiendo Aspirina.²⁸

TRIFLUSAL:

Es un agente antiplaquetario relacionado estructuralmente a los salicilatos, inhibe irreversiblemente a la COX-1 plaquetaria, y con mínimo efecto sobre la endotelial, de tal forma que la síntesis de la Prostaciclina no se altera. Un segundo mecanismo de Triflusal es que inhibe a la fosfodiesterasa plaquetaria lo que favorece un mayor tiempo de acción del AMPc, el cual es un poderoso mediador que inhibe la agregación plaquetaria. Hay diversos estudios que se están desarrollando en pacientes coronarios a fin de ser una alternativa a la Aspirina.^{29,30}

2.b. Antagonistas del receptor de ADP TICLOPIDINA

Es una tienopiridina que inhibe selectivamente y de forma irreversible al receptor plaquetario del ADP: P2Y. A dosis habituales comienza su acción a las 24 a 48 hrs de su administración, pero tarda entre 5 a 8 días para ejercer un efecto clínico, por ello no debe ser usado cuando se necesita una acción rápida antiagregante. Así mismo su efecto desaparece lentamente, entre 4 a 6 días luego de suspender la medicación ya que se requiere una nueva renovación plaquetaria. Los efectos adversos incluyendo rash dérmico (descrito hasta en un 15%) y sobre todo neutropenia (2.4%) que se presenta en los primeros tres meses de tratamiento, también se ha descrito toxicidad hepática (4%) reversibles; todo ello ha limitado el uso de Ticlopidina.^{31,32}

CLOPIDOGREL

Mecanismo de Acción: Es un antagonista de los receptores de ADP plaquetarios, interfiere con la activación plaquetaria, la degranulación y evita la activación del receptor GP IIb/IIIa. Su acción es similar al de la Ticlopidina, pero teniendo una mayor potencia (es 100 veces más potente).

Farmacocinética: El Clopidogrel es una prodroga, pues necesita activarse a nivel hepático a través del sistema de la citocromo P-450. La absorción del Clopidogrel es rápida, una hora después de su administración por vía oral alcanza niveles sanguíneos. La cinética del

clopidogrel es no lineal, con una marcada disminución del aclaramiento luego de la dosificación repetida.³³

Indicaciones:

Indicado en la reducción de episodios ateroscleróticos (infarto al miocardio, ictus, muerte vascular) en pacientes con aterosclerosis documentada por un ictus reciente, infarto de miocardio reciente o con enfermedad arterial periférica establecida.

En síndromes coronarios agudos tanto si se realiza como si no una IPC, con o sin endoprótesis o injerto de derivación coronaria.

Dosificación: La dosis de 75 mg diarios ejerce un efecto sostenido a los 4 a 7 días. Por ello cuando se requiere un inicio de acción rápida se usa una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel con la cual se alcanza la inhibición máxima en 2 hrs, mientras que una dosis de carga de 300 mg no alcanza la inhibición hasta pasadas 24 a 48 hrs. No se necesita ajustar la dosis de clopidogrel en ancianos ni en enfermos renales^{34,35}.

Estudios Clínicos con Clopidogrel:

Clopidogrel ha sido comparado con Aspirina en el estudio CAPRIE en 19185 pacientes con enfermedad vascular (infarto al miocardio, stroke o enfermedad arterial periférica) y se encontró una reducción de eventos vasculares en un 8.7% (aunque la significancia estadística favorecía al Clopidogrel, ésta era marginal: $p = 0.045$)(Fig. N° 7)³⁶.

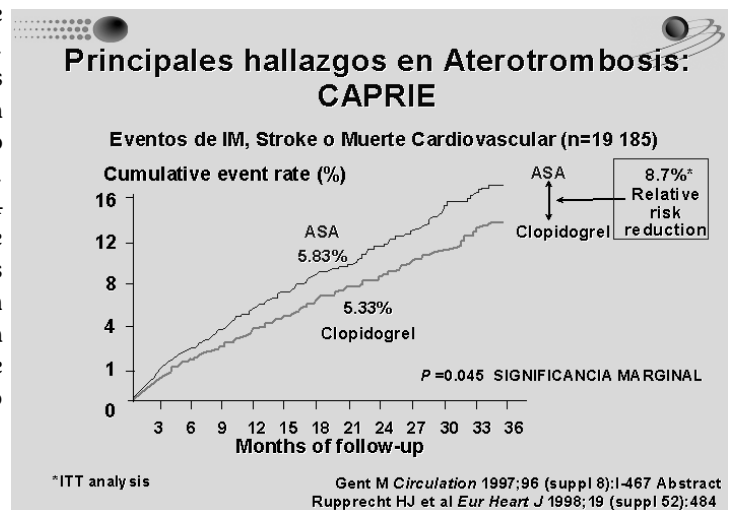


Fig N°7: Estudio CAPRIE

El Clopidogrel ha sido evaluado en combinación con Aspirina en el estudio CURE, en pacientes con angina inestable o IMA sin elevación segmento ST, y se observó que el Clopidogrel además de la terapia estándar (incluyendo Aspirina) demuestra un efecto temprano (en horas) y un beneficio a largo plazo que se mantiene durante todo el período de 12 meses del estudio.³⁷

En el estudio CREDO se evaluó los efectos de una dosis de

carga de 300 mg de clopidogrel antes de una angioplastia (PCI) seguido de una dosis de mantenimiento versus sólo un tratamiento de mantenimiento. Los resultados al día 28 mostraron una tendencia favorable para el pretratamiento con clopidogrel RRR= 18.5%; p=0.23, y en segundo lugar los datos sugirieron la importancia del tiempo para PCI (>6h y < 24h); dosis de carga tan temprano como sea posible. Los resultados a largo plazo al primer año demostraron un 27 % RRR (p=0.02) en el punto final combinado de IM, ACV, y muerte en el grupo de clopidogrel.³⁸

Efectos Adversos: Es más seguro que la Ticlopidina, tiene un índice bajo de mielotoxicidad (0.8%) y una incidencia de complicaciones gastrointestinales similares a la Aspirina.

Resistencia al Clopidogrel: Varios mecanismos de resistencia al clopidogrel se han planteado: Mecanismos extrínsecos como dosis inapropiada, interacción farmacológica, incluyendo una posible interacción entre clopidogrel y atorvastatina^{39,40}; Mecanismos intrínsecos mencionan a variaciones del receptor P2Y, un incremento del número de receptores, incremento de la liberación del ADP, entre otros.^{41,42}

2.c. Inhibidores de la Fosfodiesterasa

DIPIRIDAMOL:

Es un derivado pirimidínico, que actúa inhibiendo a la fosfodiesterasa plaquetaria, la cual degrada al AMPc. Inicialmente se usó como vasodilatador coronario al tener propiedades similares a la papaverina. La presencia del AMPc asegura un efecto antiagregante plaquetario pues desactiva el calcio, facilitando su depósito, al disminuir el calcio en el citosol plaquetario disminuye la activación plaquetaria y hay una menor degranulación de mediadores. Sin embargo para que exista este efecto antiplaquetario es necesario usar dosis muy superiores a las dosis terapéuticas, por ello el dipiridamol tiene una acción muy débil como antiagregante plaquetario. Su uso se recomienda en pacientes de alto riesgo con prótesis valvular cardiaca o injerto vascular protésico que desarrollan embolismo sistémico a pesar de tomar cumarínicos, la dosis recomendada es de 225 mg/día.⁴³

3. Bloqueadores del Receptor IIb/IIIa

La activación del receptor GP IIb/IIIa, hace que sea capaz de unirse al fibrinógeno o al factor von Willebrand generando el fenómeno de Agregación Plaquetaria para luego formarse el Trombo Blanco que determina la isquemia en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST⁴⁴. Un grupo nuevo de fármacos que bloquean a dicho receptor y evitan el desarrollo del trombo se ha incorporado a la terapia

antiplaquetaria. El beneficio es para los pacientes que van a ser sometidos a una PCI y en pacientes con IM sin elevación del segmento ST.

Si bien los bloqueadores IIb/IIIa (Tabla N° 3) actúan sobre este receptor, no todos lo hacen en el mismo segmento del receptor, así el lugar de acción de Abciximab no interfiere con la acción de Tirofiban o de Eptifibatide. Abciximab tiene una vida media muy corta en el plasma y una duración de acción prolongada en el receptor, mientras que Tirofiban y Eptofibatide tienen una vida media muy prolongada en plasma y corta en el receptor. Abciximab ha demostrado, a diferencia de los otros bloqueadores, alta afinidad por el CD11b/18 (MAC-1) y los receptores de Vitronectina en las células endoteliales, dándole ciertas ventajas en su eficacia clínica. Hasta la fecha sólo tres de estos bloqueadores IIb/IIIa han sido aprobados por la FDA en USA. **(45,46)**

Tabla N° 3: Bloqueadores IIb/IIIa

Droga	Tipo	Caract. Farmacol.	Vía y Dosis
Abciximab	Anticuerpo Monoclonal	Baja especificidad, alta afinidad Vida Media: 8-12 h	I.V. 0.25 mg/k bolo 0.125 ug/k/min x 12 h
Eptifibatide	Péptido Sintético	Alta especificidad Baja afinidad Vida Media: 2-3 h	I.V. 135 ug/k bolo 0.5 ug/k/min x 24 h
Tirofiban	No peptídico	Alta especificidad Baja afinidad Vida Media: 2 h	I.V. 0.4 ug/k/min por 30min 0.10 ug/k/min x > 48h
Lamifiban	No peptídico	Alta especificidad Baja afinidad Vida Media: 2 h	Usó no aprobado
Xemilofiban	No peptídico	Alta especificidad Baja afinidad Vida Media: 4-14 h	Oral: Usó no aprobado

Los Bloqueadores de las glicoproteínas IIb/IIIa deberían usarse en los pacientes que van a ser sometidos a intervencionismo coronario, particularmente aquellos con síndrome coronario agudo de riesgo alto (angina inestable o cualquier variedad de infarto) y siempre que exista una anatomía de riesgo a juicio del experto en hemodinámica.

Los Bloqueadores IIb/IIIa están indicados para reducir la incidencia de complicaciones isquémicas en enfermos sometidos a angioplastia o stent. El uso de troponinas puede delimitar un grupo especial de pacientes de alto riesgo que podrían beneficiarse sustancialmente más del uso de estos fármacos, junto con una estrategia invasiva que incluya la angiografía coronaria temprana.^{47,48}

El uso de los bloqueadores IIb/IIIa se puede graficar de la siguiente forma: (Fig N° 8)

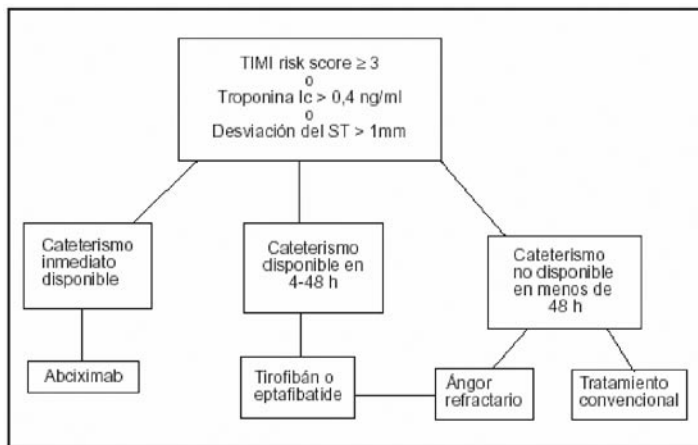


Fig No 8. Estrategia de manejo de los bloqueadores GP IIb/IIIa en SCA e NSTEMI

1. Se debe identificar rápidamente a los pacientes de alto riesgo. Siguiendo el planteamiento del estudio TACTICS (49) podemos utilizar para definir a estos pacientes un TIMI score de riesgo ≥ 3 y/o Tn positiva/desviación del ST > 1 mm).
2. En los pacientes que cumplan los criterios del punto anterior en que se vaya a poder realizar un cateterismo en las próximas 48 h, se puede proceder como sigue: Si existe disponibilidad de cateterismo inmediato: a) realizar angiografía (con revascularización si procede) bajo tratamiento con Abciximab, y b) mantener Abciximab durante 12 h tras el procedimiento. Si el cateterismo se va a realizar entre 4 y 48 h después del inicio del tratamiento: a) iniciar tirofiban o eptifibatide junto con aspirina y heparina (fraccionada o no); b) realizar coronariografía, y c) mantener los anti-IIb/IIIa durante 12 h.
3. También puede considerarse su empleo en los casos de angina refractario al tratamiento convencional en los que por cualquier motivo no puede realizarse un cateterismo inmediato.⁵⁰

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Knight C.J. New insights into the pathophysiology of acute coronary occlusion. *Eur Heart J Suppl* 1999; 1 (Suppl F): F3-F6
2. Batlouni M. Activacao Plaquetaria e Trombose Arterial. *Arq Bras Cardiol* 1993;60, 6: 425-431
3. Schafer A. Antiplatelet Therapy. *Am J Med* 1996; 101: 199-209
4. Sawyer PN, Srinivasan S. The role of electrochemical surface properties in thrombosis at vascular surfaces. *Bull NY Acad Med*; 1972: 48; 235-256
5. Schneider D., Tracy P, Sobel B. Acute Coronary Syndromes: The platelet's role. *Hosp. Pract.* 1998; 33:3: 171-185
6. Carreras L.O. Mechanism of Platelet Inhibitor Drugs. *Blood* 1988; 33(6); 505-521.
7. Stein B, Fuster V. Israel D et al. Platelet inhibitor agents in cardiovascular disease: an up-date. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:813-836.
8. Nylander S. et al The relative importance of the ADP receptors, P2Y12 y P2Y1, in thrombin induced platelet activation. *Thromb Res* 2003;111;65-73
9. Lefkovits J, Plow E, Topol E. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in cardiovascular medicine. *New Engl J Med.* 1995;332:1553-1559
10. Brown DL Deaths associated with platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor treatment. *Heart* 2003; 89:535-537
11. McNicol A. Israels S. Platelets and anti-platelet therapy. *J Pharmacol Sci* 2003;93:381-396
12. Topol EJ, Byzova TV, Plow EF. Platelet GP IIb/IIIa blockers. *Lancet* 1999;353:227-231
13. Antiadhesion palquetaria Steering Comité of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989; 321:129-135
14. Lowe G. Who should take aspirin for primary prophylaxis of coronary heart disease? *Heart* 2001;85:245-246
15. Bhatt DL, Topol EJ. Antiplatelet and anticoagulant therapy in the secondary prevention of ischemic heart disease. *Med Clin North Am.* 2000;84:163-179.
16. Ridker P. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-979
17. Kennon S, Price C., Mills P: The effect of aspirin on C-reactive protein as a marker of risk in unstable angina. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 37:1266-1270.
18. Antiplatelets Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. *Br Med J* 1994; 308:81-106
19. Hayden M. Pignone M. Phillips C, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: A summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Br Med J* 2002;136:161
20. Ridker P, Cook N, Lee I, et al. A randomized trial of low dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293-1304
21. Levin, R. I. The Puzzle of Aspirin and Sex. *NEJM* 2005;352: 1366-1368
22. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000;321:1183-1187
23. Sanmuganathan PS, Gharamani P, Jackson PR, et al. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2001;85: 265-271
24. Eikelboom J, Hirsh J, Weitz J et al. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002;105:1650-1655
25. McKee S. Sane D. Deliangryris E. Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review of prevalence, mechanisms and clinical significance. *Thromb Haemost.* 2002;88:711-715
26. Zimmermann N, Wenk A, Kim U, et al. Functional and biochemical evaluation of platelet aspirin resistance after coronary artery bypass surgery. *Circulation.* 2003;108:542-547
27. Macchi L, Christiaens L, Brabant S, et al. Resistance in vitro to low-dose aspirin is associated with platelet PIA1 (GP IIIa) polymorphism but not with C807T (GP Ia/IIa) and C-5T Kozak (GP Ib-alpha) polymorphisms. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1115-1119
28. Giugliano RP, Cannon CP. Tratamiento antiplaquetario. Animan EM, editor. *Terapéutica cardiovascular. Complemento del Braunwald's Heart Disease.* 2º edición. Barcelona. 2003;601-654
29. McNeely W, Goa KL. Triflusal. *Drugs* 1998;55:823-833.
30. Dalla-Volta S. Pharmacological basis of antiplatelet drugs in

- acute myocardial infarction: focus on triflusal. *Eur Heart J Suppl* 1999;1(Suppl F) F 7-F11.
31. Gent M The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989;1:1215-1220.
 32. Bhatt DL Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting- *JACC* 2002;39:9-14
 33. Choussat R, Montalescot G. Blocking platelets more: are we skating on thin ice?. *Heart* 1998;79:5-6.
 34. Muller I, Besta F, Schultz C et al. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2003;89:783-787
 35. Müller I. Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. *Heart* 2001;85:92-93
 36. CAPRIE steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic event. *Lancet* 1996;348:1329-39
 37. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Eng J Med* 2001;345:494-502
 38. Steinhubl S, Berger P, Mann JT et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411 – 2420
 39. Saw J, Steinhubl S, Berger P et al. Lack of adverse clopidogrel-atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo controlled clopidogrel trial. *Circulation* 2003;108:921-924
 40. Lau W, Waskell L, Watkins P et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003;107:32-37.
 41. Wiviott S, Antman E. Clopidogrel resistance: a new chapter in a fast-moving story. *Circulation*. 2004;109:3064-3067.
 42. Wang, T. H., Bhatt, D. L., Topol, E. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart Journal* : 2006;27: 647-654
 43. Antithrombotic trialists' collaboration. Collaborative metaanalysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002;324:71-86
 44. Seshiah P, Kerejakes D, Goldschmidt P. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockers. *Cardiology* 2001;7:41-48
 45. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van de Werf F, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;359:189-98.
 46. Seshiah P, Kerejakes D, Goldschmidt P. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockers. *Cardiology* 2001; 7:41-48
 47. Antman EM, Cohen M, Bernink P, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835-42.
 48. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. *Circulation* 2000;102:1193-209.
 49. Canon C, Weintraub W, Demopoulos L et al. Treat angina with aggrastat and determine cost of therapy with an invasive or conservative strategy-thrombolysis in myocardial infarction. TACTIS-TIMI 18. *N Engl J Med* 2001;344:1879-1887
 50. Bosch X, Marrugat J. Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockers for percutaneous coronary revascularization, and unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library* 4,2001.