

AGENTES ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS EN LA ENFERMEDAD ATEROSCLEROTICA

José R. Fuchs C. (Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica.
Servicio de Medicina Interna, Hospital México. San José, Costa Rica)

RESUMEN

Se describen los mecanismos de agregación plaquetaria y se discuten los mecanismos de acción de los principales agentes antiagregantes plaquetarios: el ácido acetilsalicílico (AAS), el dipiridamol y el hidrocloreuro de ticlopidina. Se relaciona su eficacia, tanto en la prevención primaria como en la secundaria de las manifestaciones de la enfermedad aterosclerótica, de acuerdo con lo reportado en la literatura.

Se concluye que el AAS es tan eficaz como cualquier otro agente antiagregante plaquetario, sólo o en combinación. En algunos casos, el hidrocloreuro de ticlopidina parece tener una indicación específica. Se recomienda el uso de 100 mg de AAS al día en la prevención primaria y de 200 mgs de AAS al día en la prevención secundaria. (Rev. Cost. Cienc. Méd. 1990; 11 (1):).

INTRODUCCION

Es un hecho bien conocido que la adherencia plaquetaria al endotelio arterial es un factor fundamental en la trombogénesis e importante en la aterogénesis (1); es lógico suponer que cualquier medicamento que inhiba la adhesividad plaquetaria debiera ser capaz de prevenirlos fenómenos tromboembólicos, y en cierta medida, retardar la aterogénesis. Por lo tanto, serían eficaces tanto en la prevención primaria como en la secundaria de las manifestaciones de la

enfermedad aterosclerótica, como el infarto del miocardio (IM), el accidente vascular cerebral trombótico (AVC) y los fenómenos oclusivos arteriales.

En esta revisión se pretende definir la eficacia de los antiagregantes plaquetarios, tanto en la prevención primaria como en la secundaria; hacer una comparación entre los más conocidos, discutir las dosis terapéuticas y finalmente hacer recomendaciones generales para su uso.

REVISION Y DISCUSION DE LA LITERATURA

La agregación y la adherencia plaquetaria están mediadas por prostaglandinas (2). Diversos estímulos activan los fosfolípidos de la membrana plaquetaria, convirtiéndolos en ácido araquidónico, que a su vez, por acción de la ciclooxigenasa, se convierte en endoperóxidos cíclicos. Por sí solos o mediante la síntesis de tromboxano A₂ (TBXA₂) que es mediada por la acción de la enzima tromboxano sintetasa, los endoperóxidos cíclicos permeabilizan la membrana plaquetaria al calcio, y junto con el ATP, activan el sistema contráctil de la plaqueta liberando éntre otras sustancias, ADP-Ca que actúa como nexo de unión interplaquetario. A este mecanismo se opone otro con actividad antiagregante, que está mediado por adenosina monofosfato cíclico (c-AMP), el cual frena la fosfolipasa y desactiva el calcio; el c-AMP se forma por la acción catalítica de la adenil-ciclasa sobre el ATP(2). Esta enzima es estimulada por la acción de

la PGE1 e inhibida por a PGE2, que se forma de los endoperóxidos por acción de a prostaglandina sintetasa. Existe también un factor antiagregante plaquetario originado en el endotelio, que es la prostraciclina PGI2, cuya síntesis también está mediada por la ciclooxigenasa. Las prostaglandinas proagregantes son los endoperóxidos cíclicos el TBXA2 y la PGE1; las enzima responsables de su síntesis son la fosfolipasa A2, la tromboxano sintetasa y la prostaglandina sintetasa (2). Las prostaglandinas antiagregantes son la PGE1, el c-AMP y la PGI2; la principal enzima es la adenilciclase (1).

Hace alrededor de 20 años se descubrió que el ácido acetilsalicílico (AAS) inhibe la adhesividad plaquetaria (3), al bloquear la ciclooxigenasa en forma irreversible por toda la vida de la plaqueta (4-6); también inhibe la ciclooxigenasa en los megacariocitos que están a punto de formar nuevas plaquetas y ser liberados a la circulación (4,7,8,2). La vida media plaquetaria es de 10 días; aproximadamente el 10 por ciento de las plaquetas se reponen cada 24 horas (4). Sin embargo, la inhibición de la síntesis de TBXA2 persiste alrededor de 48 horas después de una dosis única de 300 mgs de AAS, debido a que las plaquetas liberadas a la circulación ya tienen el sistema de síntesis de TBXA2 inhibido desde su estado de megacariocito (6,9). Después de 5 a 6 días, sólo el 50 por ciento de las plaquetas funciona adecuadamente; esto ha abierto la posibilidad de que la administración del AAS posiblemente pueda ser a intervalos mayores a las 24 horas, lo cual está en investigación (10). La ciclooxigenasa plaquetaria es más sensible a los efectos inhibidores del AAS que la de la pared vascular, por lo que la síntesis de PGI2 en la pared vascular se restablece más rápidamente que el de TBXA2 plaquetario (11,12). Es por esto que el efecto final es antitrombótico y no trombogénico.

En cuanto a prevención secundaria existe mucha evidencia. LANCET publicó en 1980

(12) una recopilación de seis estudios que reunían a más de 10.000 pacientes con IM, a quienes se les administró 1000 mg de AAS al día. Se demostró una reducción significativa de la morbimortalidad por causas cardiovasculares. Se han hecho muchos otros; sin embargo, entre los más representativos está el realizado en Inglaterra en 24.000 pacientes con isquemia cerebral transitoria (UK-TIA) (14); a estos pacientes se les administró 300 a 600 mg de AAS al día durante 7 años. Se encontró una reducción significativa de los IM y AVC no fatales y de un 18 por ciento en las muertes por causas cardiovasculares. Otro aporte valioso para la prevención secundaria se encuentra en la recopilación de 25 estudios estandarizados, en los que se reúnen 29.000 pacientes con isquemia cerebral transitoria, AVC trombótico, angina inestable e infarto del miocardio previo, el cual demuestra una reducción significativa del 15 por ciento en las muertes por causas vasculares y en los episodios cardiovasculares no fatales (AVC e IM) (1).

En cuanto a prevención primaria, hay pocos estudios relevantes; dos de ellos son los mejor diseñados y sus resultados son opuestos. Uno fue realizado en Inglaterra en 5000 médicos hombres, a quienes se les administró 500 mg diarios de AAS durante 6 años, y en quienes no se encontró una reducción significativa de los AVC e IM no fatales (15). El otro estudio realizado en los Estados Unidos (US-PHS) en 22.071 médicos hombres quienes recibieron 325 mg de AAS en días alternos y betacaroteno 50 mg al día, se inició en 1982 y estaba programado para finalizar en 1990; sin embargo, fue suspendido con anterioridad por haberse encontrado una reducción de un 47 por ciento en la incidencia de IM fatal y no fatal, (de 18 a 5 los fatales y de 171 a 99 los no fatales) lo cual fue altamente significativa ($p < 0,00001$); por esta razón se consideró que no era ético continuarlo (16). Los dos trabajos no son totalmente comparables; el estudio inglés fue abierto, el tamaño de la muestra era diferente, lo mismo que

las dosis de AAS; además se administró betacaroteno concomitantemente en el estadounidense. Sin embargo, al hacer el análisis de los resultados de ambos estudios, se encontró que hubo una reducción de un 33 por ciento en los IM no fatales, lo cual es altamente significativo ($p < 0,0002$) (17). Se puede afirmar que en la prevención primaria, el AAS definitivamente reduce la incidencia de IM, pero todavía no queda claro el efecto sobre el AVC y las muertes por causas cardiovasculares (14,16).

Entre otros agentes antitrombóticos se encuentra el dipiridamol, que inhibe la fosfodiesterasa, aumentando el c-AMP (18,20). No hay evidencia de que el dipiridamol por sí solo, o en combinación con el AAS, sea superior al AAS como antitrombótico (18,19). El hidrocloreuro de ticlopidina actúa activando la adenilciclasa de varias formas, promoviendo así el paso del ATP a c-AMP; no inhibe la síntesis de TBXA₂ ni de PGI₂, pero altera, como el AAS, la adhesividad plaquetaria durante toda la vida de la plaqueta (20). En el caso de la ticlopidina, por ser un medicamento nuevo, todavía no hay suficiente evidencia clínica para sacar conclusiones definitivas. Recientemente se han publicado dos estudios (15,21). En uno se evalúa la eficacia de la ticlopidina en la prevención secundaria del AVC trombótico, en 1072 pacientes con AVC trombótico a quienes se les administró 250 mg de ticlopidina dos veces al día. Se encontró una reducción significativa en la recurrencia del AVC, lo cual no se ha demostrado aún con el AAS; fue también efectiva en la reducción de la incidencia de IM y muertes cardiovasculares. La eficacia de la ticlopidina fue consistente tanto en los hombres como en las mujeres; los efectos secundarios fueron considerablemente mayores en el grupo al que se le administró ticlopidina (8,2%), y principalmente fueron diarrea, urticaria y neutropenia (15). El otro trabajo fue realizado en 56 centros en los Estados Unidos, y compara el efecto de la ticlopidina con la aspirina para la prevención del AVC en pacientes de alto riesgo (TASS) (21). En

este trabajo, se encuentra que la ticlopidina fue más eficaz que el AAS para reducir las muertes por cualquier causa y del riesgo de AVC fatal y no fatal; aunque la diferencia entre los dos medicamentos fue pequeña, fue estadísticamente significativa. Los efectos secundarios fueron más frecuentes en el grupo que recibió ticlopidina, especialmente la neutropenia, que aunque no es frecuente, resultó ser la causa indirecta de muerte en un paciente (21). Se afirma que la ticlopidina fue igualmente efectiva en ambos sexos; sin embargo, no se menciona cuál fue la respuesta al AAS en las mujeres. En otras publicaciones, se ha establecido la eficiencia del AAS en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular, tanto en los hombres como en las mujeres (1,15), contrario a lo que se creía con anterioridad (22,23). No existe hasta ahora evidencia directa del efecto del AAS en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en la mujer; sin embargo, tampoco existe evidencia que demuestre lo contrario. Con respecto a la dosis eficaz del AAS, no se encontró diferencia entre dosis de 300 y 1.200 mg al día (18). Se ha demostrado que dosis de 160mg al día de AAS son eficaces para la prevención del AVC, el reinfarcto y la muerte por causas vasculares (24). El AAS es un agente antitrombótico efectivo a dosis de 100 a 1200 mg al día (18); no se ha demostrado que dosis mayores sean más efectivas, pero se ha establecido que los efectos secundarios dependen de la dosis, siendo más frecuentes a dosis mayores (24,18).

Existen otros agentes antiplaquetarios que están aún en la fase de investigación primaria, tales como los inhibidores de la tromboxano sintetasa, los antagonistas de los receptores de TBXA₂, sustancias que aumentan la síntesis de la PGI₂ (nafazatrom, defibrotide) o análogos a la PGI₂ (epopostenol), agentes trombolíticos más específicos (PTA) o activadores de la fibrinólisis (defibrotide), agentes quelantes, radicales libres oxigenados del tipo catalasa, dismutasas y peroxidasas, inhibidores

de la xantinoxidasa y muchos otros más (25). Hasta ahora no hay estudios clínicos con estos agentes, por lo que aún no se puede definir su utilidad terapéutica.

CONCLUSIONES

El AAS ha demostrado ser tan eficaz como cualquier otro agente antiplaquetario o combinación de ellos. No hay diferencia en la efectividad de dosis de 300 mg a 1500 mg diarios de AAS (y aún a dosis menores de 100 y 60 mg diarios), pero sí ha quedado establecido que la incidencia del SDA, el efecto secundario más frecuente, depende de la dosis, siendo prácticamente insignificante a dosis bajas (<300 mg).

La ticlopidina parece tener cierta ventaja sobre el AAS para la prevención del AVC fatal y no fatal; sin embargo, el precio y la mayor incidencia de efectos secundarios con este medicamento hacen que su uso esté restringido a un grupo selecto de pacientes.

Se recomienda usar 100 mg de AAS diarios para la prevención primaria, en todos los pacientes con riesgo de enfermedad aterosclerótica, y 200 mg al día para la prevención secundaria en los pacientes con IM, AVC, isquemia cerebral transitoria (ICT) y fenómenos trombóticos arteriales en otros territorios.

Para la prevención secundaria no existe todavía suficiente evidencia para creer que las mujeres respondan a la AAS en forma diferente a los hombres.

ABSTRACT

The mechanisms of platelet aggregation are described. The mechanisms of action of the principal anti-platelet drugs and their effects on primary and secondary prevention of cardiovascular disease are reviewed.

ASA is as effective as any other antiplatelet drug, alone or in combination; in some cases, ticlopidine hydrochloride could be indicated.

We recommend the use of 100 mg per day of ASA for primary prevention and 200 mg per day of ASA in secondary prevention.

BIBLIOGRAFIA

1. Anti-platelet Trialist Collaboration: Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet therapy. Br Med J 1988 296: 320-331.
2. Burch JW, Majerus PW. The role of prostaglandins in platelet function. Semin Hematol 1979; 16:196-207.
3. Weiss HJ, Aledort LM, Impaired platelet /connective-tissue reaction in man after aspirin ingestion. Lancet 1967; ii :495-497.
4. Burch JW, Stanford PW, Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by oral aspirin. J Clin Invest 1979;61 :314-319.
5. Majerus PW, Arachidonate metabolism in vascular disorders. J Clin Invest 1983; 72:1 521-1527.
6. Roth GJ, Majerus Pw. The mechanism of the effect of aspirin on human platelets: Acetylation of a particulate fraction protein. J Clin Invest 1975;56:624-632.
7. Demers LM, Budín R, Shaikh B. The effects of aspirin on

- megakaryocyte prostaglandin production. Blood 1977;50(suppl):239-241.
8. Burch JW, Baenziger NL, Stanford N. Sensitivity of fatty acid cyclo-oxygenase from human aorta to acetylation by aspirin. Proc Natl Acad Sci USA 1978;75:55181-5184.
 9. O'Brien JR, Effects of salicylates on human platelets. Lancet 1968;1 :779-783.
 10. Hirsh J, Salzman EW, Harker L, et al. Aspirin and other platelet active drugs. Relationship among dose effectiveness, and side effects. Chest 1982;95:12-18.
 11. Jaffe EA, Weksler BB. Recovery of endothelial cell prostacyclin production after inhibition by low doses of aspirin. J Clin Invest 1979;63:532-535.
 12. Buchanan MR, Dejana E, Cazenave JP, et al. Differences inhibition of PG12 production by aspirin in rabbit artery and vein segments. Thromb Res 1980;20:447-451.
 13. Anonymous. Aspirin after myocardial infarction. (Editorial) Lancet 1980;i:1172-1173.
 14. The United Kingdom transient ischaemic attacks. (UK-TIA). Br. Med J 1988; 296:316-320.
 15. Gent M, Blakely JA, Easton Jd, et al. The Canadian American ticlopidine study (CATS) in thromboembolic stroke. Lancet 1989;1 :1215-1 220.
 16. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Preliminary report: findings from the aspirin component on the ongoing physicians health study. N Engl J Med 1988;318:262-264.
 17. Hennekens CH, Buring JE, Sandercock P, Collins R, Peto R. Aspirin and other antiplatelet agents in the secondary and primary prevention of cardiovascular disease. Circulation 1989;80:749-756.
 18. UK-TIA Study Group. The UK TIA aspirin trial: interim results. Br Med J 1988; 296:316-321.
 19. Fitzgerald GA. Dipyridamole. N Engl J Med 1987;316:1247-1252.
 20. Feliste R, Delebassee D, Simon MF. Broad spectrum antiplatelet activity of ticlopidine and PCR 4099 involves the suppression of the effects of released ADP. Thromb Res 1987;48:403-415.
 21. Hass WK, Easton JD, Adams HP, et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in highrisk patients. N Engl J Med 1989;321 :501-507.
 22. Aspirin for heart patients. FDA Drug Bull 1985;15:34-36.
 23. Aspirin for TIA's. FDA Drug Bull 1980;10:2-4.
 24. ISIS-2 Collaborative group. Randomized trial of intrave-

nous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17.187 cases of suspected acute myocardial infarction ISIS-2. Lancet 1988;2:349-360.

25. Gaetano G, Cerletti C, Dejana E, Vermeylen J. Current issues in thrombosis prevention with antiplatelet drugs. Drugs 1986;31 :517-549.
