

Archivos de Cardiología de México

Volumen **72**
Volume

Suplemento **1**
Supplement

Enero-Marzo **2002**
January-March

Artículo:

Utilización de los antiagregantes plaquetarios en los síndromes coronarios agudos

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



medigraphic.com

Utilización de los antiagregantes plaquetarios en los síndromes coronarios agudos

María de Lourdes Torres Peláez,* Catalina Santiago Arana*

Resumen

Hoy en día sabemos que las plaquetas son el protagonista central en la patógena de los síndromes coronarios agudos, el hecho de que la aspirina sea un débil antiplaquetario, a pesar de su demostrada eficiencia han llevado en estos últimos años a realizar una intensa investigación de los agentes antiplaquetarios. La bibliografía de la última década contiene múltiples estudios sobre el uso de los bloqueadores de los receptores IIb/IIIa plaquetarios en diferentes contextos clínicos, los cuales han demostrado ser eficaces en mejorar el pronóstico de los enfermos con síndrome coronarios agudos (SCA), especialmente en los estudios de intervencionismo coronario. Sin embargo su potencial riesgo hemorrágico y su elevado costo han impedido que su aplicación sea universal y rutinaria. Existen aún aspectos como son: La correcta dosificación, la duración óptima del tratamiento y la comparación directa con la eficacia de distintos tipos de antagonistas que a la fecha no han sido resueltos. Por otro, lado su administración oral no ha logrado superar la eficacia de la aspirina. Finalmente es necesario identificar qué enfermos se benefician más con este tratamiento para evitar riesgos y costos innecesarios. Todo lo anterior que se ha mencionado exige que la enfermera tenga el conocimiento sobre los efectos terapéuticos y colaterales que conlleva el uso de esta terapia antiplaquetaria, con el fin de que sus intervenciones le permitan identificar en forma oportuna cualquier complicación que ponga en peligro la vida del enfermo.

Palabras clave: Antiagregantes plaquetarios. Síndromes coronarios agudos. Intervencionismo coronario.
Key words: Antiplatelets drugs. Acute coronary syndromes. Percutaneous coronary revascularization procedures (coronary angioplasty).

Summary

USE OF PLATELET ANTIAGGREGATING AGENTS IN ACUTE CORONARY SYNDROMES

Nowadays, it is known that platelets are the main agents involved in the pathogenesis of acute coronary syndromes, and the fact that aspirin is a weak antiplatelet agent has led to an intensive research in antiplatelet drugs in the last years. The medical literature from the last decade contains many studies on the use of platelet IIb/IIIa receptor blockers in different clinical settings. Agents that block the IIb/IIIa platelet receptor have shown to be useful in improving prognosis of patients with acute coronary syndromes (ACS), especially in those studies of percutaneous coronary revascularization procedures. However, their potential risk of causing bleeding and high cost have prevented applied universal and routine application. There are some aspects, such as correct dosage, optimal duration of treatment, and direct comparison of the efficacy of different types of IIb/IIIa blockers, that not have not been resolved yet. On the other hand, oral IIb/IIIa antagonists have not exceeded the efficacy of aspirin. Finally, it is necessary to identify those patients that will obtain the most benefit from this treatment to avoid unnecessary risks and costs. Therefore, it is very important, for the nurse to have the necessary knowledge on the therapeutic effect and use of this antiplatelets therapy, to be able to identify in time any complication that might increase the risk and in danger the patient's life.

* Unidad Coronaria.

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH, Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080 México, D. F.).
Tel: 555732911 Ext. 1159.

Introducción

Las plaquetas tienen un papel fundamental en la patogenia de los síndromes coronarios agudos, de allí surge la importancia de establecer una terapia antiplaquetaria eficaz, que diversos estudios multicéntricos han fundamentado ampliamente la disminución de la mortalidad tras un infarto agudo del miocardio con la utilización de fármacos antiplaquetarios.

Las limitaciones de la aspirina al ser un inhibidor plaquetario relativamente débil ha dado lugar a profundas investigaciones en el campo de los antitrombóticos y antiplaquetarios.

En la década de los 90 se han desarrollado agentes que bloquean las glicoproteínas IIb/IIIa de las plaquetas, cuya acción ha demostrado ser eficaz en mejorar el pronóstico en pacientes con SCA especialmente en estudios de intervencionismo coronario. Sin embargo, su potencial riesgo hemorrágico y su elevado costo han influido para que su aplicación no sea universal ni rutinaria.

Marco teórico

La aterosclerosis es una enfermedad que se desarrolla a lo largo de varias décadas, la presencia de factores de riesgo como son: Tabaquismo, hipertensión arterial, hiperlipidemia y la diabetes mellitus, generalmente conducen al desarrollo de estrías grasas y placas fibrosas en las arterias durante la tercera y cuarta década de la vida. Los síntomas iniciales aparecen sobre el lecho vascular en donde el proceso aterosclerótico se encuentra más avanzado, la presencia de estos síntomas suele indicar la existencia de enfermedad extensa, con un alto riesgo de episodios sistémicos.

Activación plaquetaria: Las plaquetas reconocen la superficie subendotelial vascular lesionada e inician el proceso de adhesión. El factor Von Willebran actúa ligando en el proceso de adhesión al unirse a receptores plaquetarios específicos localizados en las glicoproteínas de la membrana tipo Ib. Tras la adhesión se produce la activación.

Estimulantes plaquetarios, como la colágena, trombina, epinefrina, serotonina, vasopresina, angiotensina, pueden unirse a sus receptores específicos dando lugar a la activación y agregación plaquetarias. Las plaquetas una vez activadas secretan sustancias que se encuentran acumuladas en sus lisosomas, algunas de estas sustancias tienen actividad estimuladora de la agregación plaquetaria como la adenosina difosfato (ADP).

En el proceso de activación plaquetaria la fosfolipasa A2 promueve la liberación de ácido araquidónico de la membrana fosfolipídica el cual a través de la ciclooxigenasa (COX) se convierte en prostaglandina G2 y H2 las cuales por tromboxano sintetizado se transforman en tromboxano A2 (TXA2) el cual es un potente vasoconstrictor que aumenta el proceso de agregación plaquetaria.

Finalmente, las plaquetas se agregan y forman el trombo. Como ligados en la agregación plaquetaria actúan principalmente el fibrinógeno y el factor Von de Willebran al interaccionar con receptores de las glicoproteínas IIb/IIIa del subendotelio, a través de un tripéctido arginina-lisina-ácido aspártico conocido como RGD.

El proceso de agregación plaquetaria se inhibe por varias sustancias naturales principalmente prostaglandinas, producidas en el endotelio vascular. Las prostaglandinas y el óxido nítrico son los 2 inhibidores derivados del endotelio caracterizado, que actúan aumentando los niveles intraplaquetarios de AMPC y GMPC respectivamente.

Los agentes antiplaquetarios son fármacos adicionales necesarios en el tratamiento del infarto agudo del miocardio (IAM) porque han demostrado un beneficio indudable en términos de mortalidad, sus objetivos principales son mantener permeable la arteria responsable del infarto para preservar la función ventricular y evitar su deterioro, esto se basa en resultados de múltiples estudios clínicos. Por lo tanto podemos decir que los fármacos antiagregantes plaquetarios se pueden clasificar por su mecanismo de acción, según en que fase de la activación plaquetaria actúan.

Inhibidores de la producción tromboxano como el ácido acetilsalicílico

Antagonistas de los receptores del ADP entre los que se encuentran la ticlopidina y el clopidogrel. Agentes que actúan sobre el AMPC como lo es el dipiridamol.

Antagonistas de los receptores GP IIb/IIIa entre los que se encuentran el abciximab y el tirofiban.¹⁻³

Análogos de inhibidores naturales de la agregación como el eprostenoil.

La aspirina: cuyo efecto es la inhibición del tromboxano A2 que es un potente agonista de la agregación plaquetaria con actividad vasoconstrictora, sin embargo el bloque del tromboxano A2 no impide la agregación plaquetaria inducida por otros agonistas capaces de inducir la activación plaquetaria como con la trombina y el colágena. Además la inactivación de la ciclooxi-

genasa conlleva a la disminución de la síntesis de prostaciclina. Potente inhibidor plaquetario y vasodilatador por parte de la célula endotelial. El estudio ISIS-2 fundamenta que la aspirina sola al compararla contra placebo, demostró una reducción del 23% en la mortalidad a cinco semanas. Cuando la aspirina se administró con estreptoquinasa, redujo la mortalidad en un 42%. Por lo tanto, el tratamiento antiplaquetario se asocia a una reducción en la recurrencia del infarto y tiene un papel importante en el tratamiento de la prevención secundaria así como mejoría en la supervivencia posterior al infarto agudo del miocardio. Estudios multicéntricos con antiagregantes plaquetarios han demostrado la reducción de eventos vasculares o muerte por causas vasculares, razón por la que el uso de aspirina durante y después del infarto tienen un lugar importante en la terapéutica antitrombótica. Sin embargo son bien conocidos sus efectos secundarios gastrointestinales y su capacidad alérgica a pesar de ser utilizadas en dosis bajas.

Tienopiridina y clopidogrel: Son inhibidores de la función plaquetaria en vivo, cuyo modo de acción no ha sido definido, pero parecen requerir de su conversión a metabolitos que no han sido identificados y que actúan como antagonistas no competitivos del receptor ADP plaquetario. La ticlopidina ha demostrado ser eficaz en la angina inestable y en combinación con aspirina en enfermos que reciben Stents coronarios aunque no haya información sólida en el postinfarto es probable que sean tan eficaz como la aspirina, sin embargo tienen el inconveniente de que se asocia a neutropenia 2.1% de los enfermos, y a púrpura trombocitopénica trombótica en 1 de cada 1600 a 5000 enfermos. El clopidogrel tiene un perfil de efectos colaterales más favorable ya que son raros los casos de neutropenia y de púrpura trombocitopénica trombótica. Este tipo de medicamentos son una excelente segunda opción para los enfermos con intolerancia o alergia a la aspirina.

Las limitaciones de la aspirina como antiplaquetario han llevado a la comunidad científica a reconocer la necesidad de una terapia antiplaquetaria específica que en paralelo al avance logrado en el conocimiento de la patogenia de los síndromes coronarios agudos, ha dado lugar a una intensa investigación en el campo de los antitrombóticos y antiplaquetarios.

En la década de los 90 se han desarrollado fármacos que bloquean las glicoproteínas IIb/IIIa

(GPIIb/IIIa) de las plaquetas, múltiples ensayos clínicos se han realizado cuyos resultados han sido equívocos en algunas ocasiones y confusos en otros.⁴⁻⁵

¿Cómo actúan los bloqueadores GPIIb/IIIa?

Una vez que ocurre la ruptura de una placa en el endotelio coronario, ésta es seguida de agregación plaquetaria y trombosis, esta nueva clase de antiagregantes plaquetarios representan la vía final del proceso trombótico sea cual fuere el mecanismo o sustancia que inicialmente lo activarán, es de este modo que al inhibir la unión del fibrinógeno con las plaquetas activadas a través de estos receptores se evita la formación del trombo que tiene lugar tras la ruptura de la placa aterosclerosa. Esto convierte a estos receptores en el punto vulnerable para el tratamiento de los síndromes coronarios agudos.

Actualmente estos fármacos están siendo utilizados en el Instituto Nacional de Cardiología como el tratamiento adjunto del infarto agudo del miocardio ya sea en pacientes que son sometidos a estudios de intervencionismo coronario o como coadyuvante en la terapia trombolítica.

Por su mecanismo de acción se pueden considerar 2 tipos de fármacos antagonistas de las GPIIb/IIIa.

1. Los que bloquean de forma permanente los receptores plaquetarios y
2. Los que inhiben de forma competitiva y reversible, siendo su efecto dependiente de la concentración plasmática.

Los anticuerpos monoclonales que corresponden al grupo uno fueron los primeros en desarrollarse como el abciximab, que siendo un potente inhibidor de los receptores pueden inducir trombocitopenia severa por su capacidad inmunogénica y por su prolongada acción. Producen una inhibición plaquetaria dosis dependiente prácticamente completa cuando el 80% de los receptores se encuentran ocupados.

Las moléculas sintéticas que inhiben a los receptores uniéndose a la secuencia de unión RGD como el tirofiban que corresponde al grupo 2 tiene un inicio de acción rápida, bloqueando a los 30 minutos de su administración un 90% de la agregación plaquetaria.

Por lo que podemos decir que el abciximab tiene una cinética que conlleva a una recuperación gradual de la función plaquetaria, esto es una venta-

ja en cuanto a su eficacia puesto que la inhibición plaquetaria es sostenida, pero por otro lado la lenta capacidad de revertir su efecto implica un mayor riesgo hemorrágico, por el contrario el tirofiban posee un tiempo de vida corto que permite que su efecto sea rápido y reversible al suspender su administración confiriéndole un perfil de seguridad más ventajoso.

Recomendaciones actuales para el uso de abciximab

Está autorizado para la prevención de la obstrucción vascular tras angioplastia en tratamiento aditivo al ácido acetilsalicílico y heparina.

Administrar bolo intravenoso inicial de 0.5 mg/kg durante 5 minutos, mínimo 10 minutos antes del procedimiento y continuar con infusión de 0.12 ug/kg minuto sin exceder 10 ug minuto durante 12 horas. No es necesario suspender la infusión cuando se lleva a cabo el retiro de introductores, la presentación es de frasco de 5 mg en 5 mL, para la infusión mezcle 4.5 mg ó 4.5 mL en solución fisiológica. Una característica de este fármaco es que la recuperación de la función plaquetaria después de interrumpir la infusión es gradual y tiene lugar en los 4 a 6 días posteriores, su vida media es larga entre 6 y 12 horas, entre los efectos secundarios de este fármaco además de riesgo hemorrágico destaca su capacidad inmunogénica, se pueden encontrar otros efectos secundarios más inusuales como es la hipotensión, náuseas, vómito, bradicardia y fiebre.

Tirofiban: En combinación con heparina, está indicada en enfermos con angina inestable o infarto agudo del miocardio sin onda Q, para prevenir trastornos cardiacos isquémicos, otra indicación es en enfermos con síndromes de isquemia coronaria que van a ser sometidos ha intervencionismo coronario, con el fin de prevenir complicaciones cardiacas isquémicas. La dosis para bolo inicial en angioplastia coronaria transluminal percutánea es de 10 mg/kg de peso para obtener el bolo inicial en mL. Ejemplo si el enfermo pesa 85 kg el bolo inicial será de $85 \times 0.2 = 17$ mL ó $85 \text{ kg} \times 10 \text{ mg} = 850 \text{ mg}$ en bolo, para la dosis de mantenimiento peso en kg \times 0.180 mL hora (equivalente a $0.15 \text{ mg} \times \text{kg minuto}$) siguiendo en el ejemplo en el enfermo de 85 kg de peso la dosis será de 15 mL hora, la recomendación para el retiro de introductores es similar a lo mencionado para el abciximab. El tirofiban tiene una vida media corta 2-3 horas, su eliminación se realiza por vía renal, la fun-

ción plaquetaria se recupera rápidamente tras interrumpir la infusión del fármaco alrededor de 4 horas posteriores, a diferencia del abciximab, su acción depende de las concentraciones plasmáticas del fármaco por lo que su acción queda revertida al detener la administración.⁶⁻⁹

Intervenciones de enfermería en pacientes con terapia antiplaquetaria

- Llevará a cabo una minuciosa evaluación de la relación riesgo beneficio antes de instituir el tratamiento antiplaquetario establecido.
- Deberán ser administrados por personal altamente especializado.
- Valoración previa del control de laboratorio como son: BH, QS, TCSA, TP, pruebas transfuncionales.
- La enfermera deberá de monitorear de forma permanente el tratamiento antiplaquetario y tendrá el conocimiento para suspenderlo en el momento que la vida del enfermo esté en peligro, en caso de hemorragia severa o necesidad de cirugía.
- Evitar la práctica innecesaria de punciones arteriales y venosas, inyecciones intramusculares, uso sistemático de catéteres.
- En caso de ser necesario puncionar al enfermo, deberá vigilarse hasta que ceda el sangrado.
- Evitar colocar de forma permanente el brazalete del esfigmomanómetro para evitar la formación de zonas de equimosis por presión.
- Ministras el producto sanguíneo que requiera el enfermo previa indicación médica sin olvidar aplicar la regla de oro durante su ministración.
- Vigilar reacciones de hipersensibilidad, suspender el tratamiento en forma oportuna y proporcionar los cuidados y tratamiento pertinente.
- Educación al enfermo sobre los efectos, cuidados personales y signos de alarma en el uso de antiagregantes plaquetarios.⁷

Conclusiones

Actualmente los antiagregantes plaquetarios representan una terapia eficaz en los enfermos con síndromes coronarios agudos, sin embargo, los diferentes efectos colaterales han exigido la búsqueda y descubrimientos de nuevas sustancias que representan mayor seguridad y beneficio para el enfermo, esto significa un reto para el cuidado enfermero, ya que el conocimiento de la farmacodinamia y farmacocinética asegura una correcta utilización y vigilancia de los efectos colaterales, con la intervención oportuna.

Referencias

1. ROSS R: *The pathogenesis of atherosclerosis*. In: Braunwald E (ED): *Heart Disease: a Textbook of cardiovascular Medicine*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1992; 1106-24.
2. COOCCHERI S, PALARETI G, FORTUNATO G: *Antithrombotic Drugs in peripheral obliterative arterial disease*. *Haemostasis* 1994; 24: 118-27.
3. DYKE CM: *Safety of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: A heart surgeon's perspective*. *Am Heart J* 1999; 138(4 Pt 2): 307-16.
4. JURAN NB: *Minimizing Bleeding complications of percutaneous coronary intervention and glycoprotein IIb/IIIa antiplatelet therapy*. *Am Heart J* 1999; 138 (4pt 2): 297-306.
5. HARRINGTON RA: *Overview of clinical trials of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes*. *Am Heart J* 1999; 138(4 pt 2): 297-306.
6. CAPRIE Steering Committee: *A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE)*. *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
7. F RAMIER RN; THOMAS RPT: *Anticoagulantes "Como utilizarlos de forma segura y eficaz"*. *Nursing* 1995; 13(8):17-20.
8. SCHAFER AI: *Antiplatelet therapy*. *Am J Med* 1996; 101: 199-209.
9. *Antiagregantes plaquetarios*. *PAM* 1998; 22(218): 704-707.