

Revista Mexicana de Cardiología

Volumen
Volume 10

Número
Number 2

Abril-Junio
April-June 1999

Artículo:

Factores trombogénicos

Derechos reservados, Copyright © 1999:
Asociación Nacional de Cardiólogos de México, AC

**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](#)



www.medigraphic.com

Factores trombogénicos

Juan Carlos Necoechea Alva*

RESUMEN

La hemostasia del sistema circulatorio es primariamente una función de interacción entre endotelio vascular, constituyentes subendoteliales, plaquetas y factores solubles en el plasma. La ruptura mínima de la placa aterosclerosa se asocia usualmente con la formación de un trombo plaquetario relativamente pequeño en la íntima vascular, que no se extiende hacia la luz vascular y no induce eventos isquémicos clínicamente evidentes, pero contribuyen a mayor progresión de la placa. Sin embargo, la disfunción endotelial, la trombogénicidad local y sistémica aumentadas pueden dar lugar a trombo oclusivo, aún en ausencia de ruptura franca de la placa. El potencial trombogénico de la placa es modulado por su estructura constitutiva donde el contenido de lípidos y macrófagos que expresan factor tisular inducen activación del sistema de coagulación, que resulta en generación de trombina que promueve el crecimiento del trombo, activa factores de coagulación, induce activación plaquetaria, estimula la proliferación de músculo liso vascular y síntesis de citocinas inflamatorias que contribuyen al proceso inflamatorio y trombogénicidad. Los síndromes isquémicos agudos representan una gama amplia de expresión clínica, con un sustrato fisiopatológico común, la oclusión u obstrucción de la circulación por ruptura e inestabilidad de la placa aterosclerosa, o en un menor número de casos por denudación y disfunción endotelial. Ambos mecanismos que favorecen la formación de un trombo obstructivo rico en plaquetas. De ahí que uno de los objetivos terapéuticos sea la recanalización y restitución del flujo vascular distal a la obstrucción. El presente artículo analiza los beneficios y limitaciones de los diferentes enfoques terapéuticos para inhibir o disminuir la oclusión trombótica vascular, no sólo en el contexto de los síndromes isquémicos agudos, sino también su papel en prevenir eventos isquémicos futuros.

Palabras clave: Hemostasia, placa aterosclerosa, trombogénicidad, trombo plaquetario, tratamiento antotrombótico.

Avances en técnicas de investigación bioquímica, genética molecular y clínica han aportado un mejor y más detallado conocimiento de las estructuras y función de los mecanismos involucrados en el sistema de coagulación, elementos celulares, proteínas

ABSTRACT

The hemostasia of circulatory system is primarily an interaction between vascular endothelium, subendothelial constituents, platelets and free factors in plasma. The minimal rupture of atherosclerotic plaque usually is associated with the formation of a relatively small thrombus in the vascular intima that not made protrusion in vascular lumen, without clinical ischemic events, but participate in the progression of plaque. Wherever, the endothelial dysfunction, the local and systemic thrombogenicity can give an occlusive thrombus, without rupture of plaque. The thrombogenic potential of plaque is modulated for its constitution, as the lipidic and macrophages contents, that express the tisular factor and facilitate the activation of coagulation, thrombin formation, that promote more grown of the thrombus, platelet activation, proliferation of smooth muscle and synthesis of cytokines, that contribute in inflammatory process and thrombogenicity. The acute ischemic syndromes have a wide clinical expression with common physiopathologic substrate: obstruction of circulation secondary to rupture or unstability of atherosclerotic plaque, or in less situations is due to denudation and endothelial dysfunction. Both mechanisms facilitate the formation of a thrombus rich in platelets. For this reason, one of the therapeutics goals is the recanalization and restitution of vascular flow, distal to obstruction. This work treats about the benefits and limitations of the different therapeutic options with the aim to inhibit or diminish the vascular occlusion, not only in the contest of acute coronary syndromes, but also for the prevention of futures ischemic events.

Key words: Hemostasia, atherosclerotic plaque, thrombogenicity, thrombus of platelets, antithrombotic treatment.

plasmáticas, receptores y su interacción con el endotelio y pared vascular. Información que ha permitido conocer el papel del estado de hipercoagulabilidad en los síndromes isquémicos agudos y conducir al desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de la trombosis intracoronaria, inestabilidad de la placa aterosclerosa y su potencial progresión o reestenosis después de procedimientos de terapia endovascular.

* Hospital de Cardiología. Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

El prototipo de transformación de los mecanismos de coagulación incluye un precursor enzimático o zimógeno que habitualmente está presente en la sangre, mismo que es transformado en una proteasa, sea por una modificación en su conformación o por acción de una enzima convertidora que rompe uniones peptídicas. Esta reacción puede ser acelerada por cofactores no enzimáticos que son capaces de alterar la conformación del zimógeno o de favorecer la unión de la enzima convertidora con su zimógeno en un medio ambiente propicio. Una vez generada la proteasa, actúa como una enzima sobre sus sustratos naturales y los transforma en factores biológicamente activos. Sin embargo, como en todos los sistemas biológicos existen componentes plasmáticos que neutralizan la actividad de la proteasa o inhibe su generación, sustancias inhibitorias que al unirse a la proteasa previene su acción hidrolítica y genera complejos de enzima inactiva-inhibidor enzimático. La activación de una serie de reacciones encadenadas en serie, en la cual el zimógeno es convertido en una proteasa que a su vez cataliza al precursor subsecuente a su transformación en proteasa, establece un sistema escalonado que permite la amplificación y modulación del estímulo inicial que induce la activación del sistema de coagulación (Figura 1).

Todos estos factores de la cadena de coagulación, zimógenos, enzimas de conversión, cofactores, factores promotores e inhibidores o sustratos como el fibrinógeno, están presentes en exceso en la sangre, sin embargo sólo un pequeño porcentaje de ellos son convertidos a su forma activa, complejo inhibidor-enzima o sustrato modificado, lo que limita la utilidad de su determinación, en un intento de determinar los estados de hipercoagulabilidad. De frente a estos obstáculos se han desarrollado técnicas de inmunoanálisis para péptidos liberados de zimógenos durante su conversión a péptidos activos, para complejos enzima-inhibidor, o para péptidos que son liberados de fibrinógeno por trombina durante su transición a fibrina.

Diferentes investigaciones demostraron que los mecanismos hemostáticos están activados durante la fase inicial de los eventos isquémicos agudos. Los niveles plasmáticos de fibrinopéptido A, proteínas liberadas de plaquetas y productos de degradación de fibrinógeno-fibrina están elevados en la fase aguda de la angina inestable e infarto del miocardio, indicando producción y lisis de trombo intracoronario fibrino-plaquetario. Sin embargo, los niveles de estos marcadores rápidamente retornan a la normalidad, sugiriendo que la activación de los mecanismos de coagulación puede coincidir sólo con un episodio

trombótico agudo. La normalización del fibrinopéptido A, a los pocos días del evento agudo ha sido interpretada como una demostración de desaparición de la hiperactividad del sistema de coagulación, sin embargo la persistencia de niveles elevados del fragmento F1+2, (polipéptido liberado de la terminal amino de la protrombina durante su conversión a trombina), que monitoriza un paso más temprano de la cascada de coagulación, revela que las anomalías de los mecanismos hemostáticos persisten después de la estabilización clínica. Por otra parte, los niveles normales de F1+2 y fibrinopéptido A en un número reducido de pacientes con síndromes coronarios agudos pudiesen reflejar que la trombosis intracoronaria es un proceso intermitente y vida media corta del fibrinopéptido A y del polipéptido F1+2 o bien que los síntomas resultan de una reserva coro-

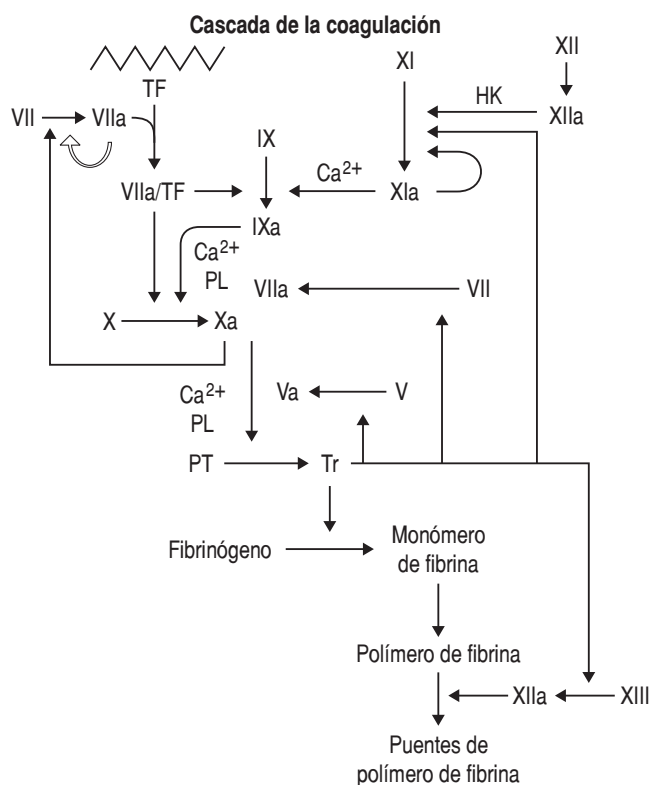
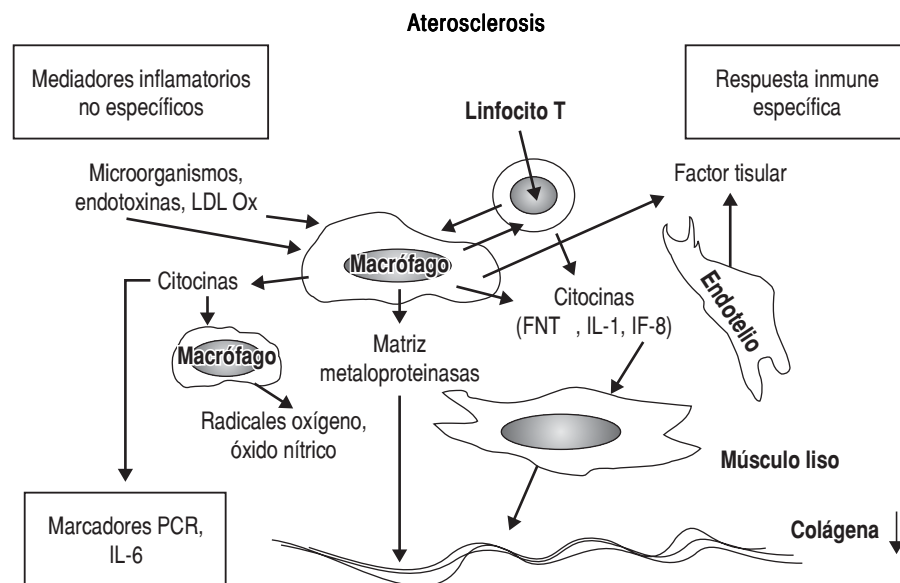


Figura 1. La activación de los diferentes factores de la coagulación, que permite la amplificación del estímulo inicial. Destaca el papel del factor tisular en iniciar y promover la coagulación, favoreciendo la interacción entre los diferentes factores involucrados en las vías intrínseca y extrínseca, y el papel de la trombina en mantener y amplificar la activación de la coagulación por mecanismos de retroalimentación.

Abreviaturas: TF = Factor tisular. HK = Cininógeno de alto peso molecular. PL = Fosfolípido. PT = Protrombina. Tr = Trombina.

**Figura 2.**

En la aterosclerosis, diferentes grupos celulares y factores quimiotácticos y de crecimiento favorecen no sólo la formación y progresión de la placa aterosclerosa, sino también modulan la resistencia de la misma, su trombogenicidad y en su expresión clínica funcional. El componente inflamatorio, macrófagos y linfocitos localizados en la intimidad de la pared vascular, además de la liberación de factores que favorecen la migración y proliferación celular, liberan metaloproteinasas que degradan la matriz extracelular de colágena, debilitando la resistencia de la placa a la ruptura.

Abreviaturas: LDL Ox = Lipoproteína de baja densidad oxidada. PCR = Proteína C activada. FNT α = Factor de necrosis tumoral alfa. IF-8 = Interferón. IL = Interleucina.

naria muy limitada por placas de ateroma obstructivas, no complicadas.

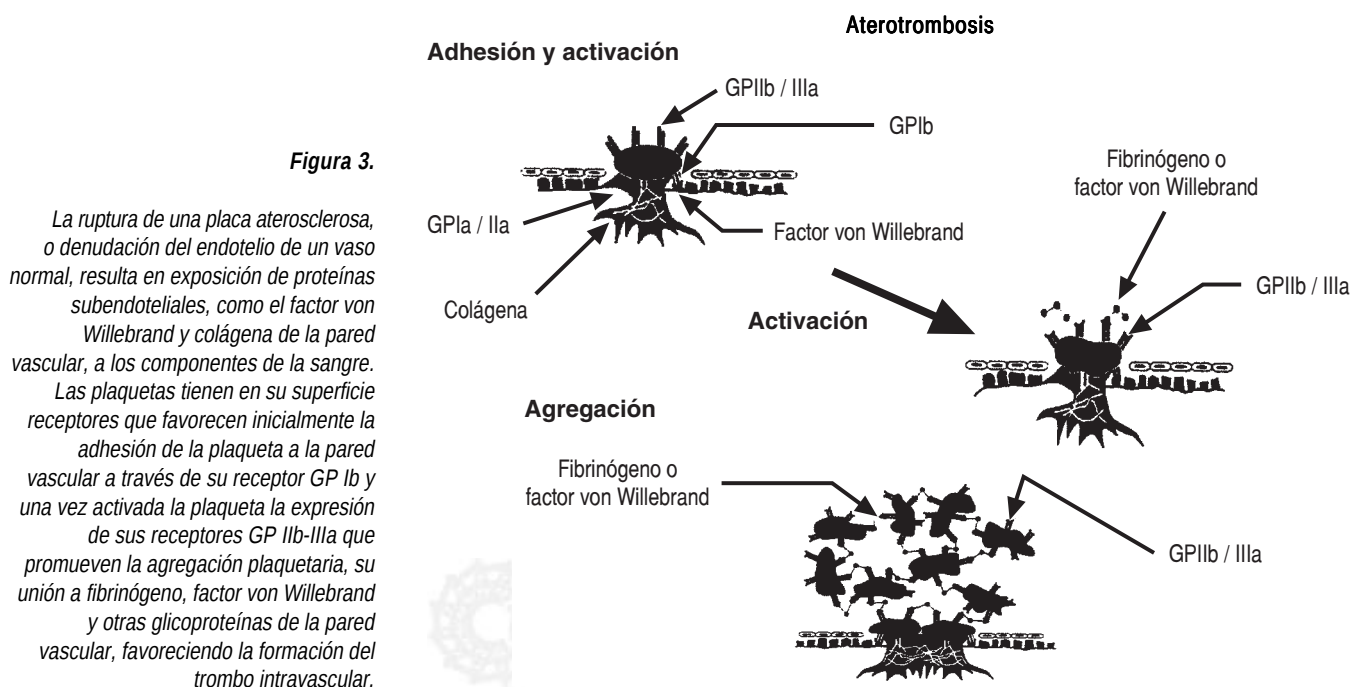
Los síndromes coronarios agudos incluyen a la angina inestable, el infarto del miocardio con o sin onda "q" y la muerte súbita, y constituyen la principal causa de mortalidad en diferentes países, entre ellos México. En análisis recientes la mortalidad hospitalaria por infarto agudo del miocardio oscila alrededor del 14%, sin embargo de los 1.5 millones de pacientes que anualmente tienen infarto del miocardio en Estados Unidos, fallecen aproximadamente la tercera parte de ellos, de éstos, la mitad muere antes de llegar al hospital.¹ El número de ingresos al hospital por angina inestable supera los tres millones de internamientos por año, la mortalidad hospitalaria en este grupo es de 5% y la frecuencia de infarto antes del alta del hospital oscila entre el 2 y 10%.² Los síndromes coronarios agudos representan una gama amplia de expresión clínica con un sustrato fisiopatológico común, la oclusión u obstrucción de la circulación coronaria por ruptura e inestabilidad de la placa de ateroma o en un menor número de casos por denudación y disfunción endotelial, ambos mecanismos que favorecen la formación de un trombo obstructivo rico en plaquetas. De ahí que uno de los objetivos terapéuticos en estos síndromes coronarios agudos, sea la recanalización y restitución del flujo coronario distal a la obstrucción. Esta recanalización puede obtenerse por lisis del coágulo con tratamiento farmacológico o bien con métodos mecánicos, de éstos, los más comunes son la angioplastia o el implante de puentes aortocoronarios.

La trombólisis farmacológica en infarto agudo del miocardio es eficaz en inducir lisis del trombo intravascular y recanalizar la arteria responsable y ha demostrado claramente que disminuye la mortalidad. Este grupo de fármacos tiene limitaciones significativas, entre ellas el tiempo relativamente prolongado para obtener la permeabilidad vascular y la proporción de pacientes en los que se obtiene permeabilidad del vaso y con un buen flujo coronario distal a la obstrucción. En el estudio GUSTO I, el 54% de los pacientes obtuvo un flujo distal TIMI III a los 90 minutos. Asimismo, los trombolíticos tienen un efecto protrombótico, responsable de una elevada tasa de reoclusión vascular e isquemia recurrente. Los beneficios del tratamiento antitrombótico concomitante con aspirina y heparina han sido documentados en diferentes estudios, sin embargo la eficacia de estos fármacos en prevenir la formación de un trombo rico en plaquetas es limitada, dado su mecanismo de acción que sólo inhiben a dos de los múltiples factores que favorecen la activación y agregación plaquetaria. Por otro lado, aquellos pacientes tratados con angioplastia, un número significativo de ellos desarrollan oclusión aguda del vaso o reestenosis tardía, complicaciones que han dado lugar al desarrollo de las férulas intracoronarias o stents que han permitido resolver el problema de la disección y oclusión aguda del vaso. Cuando la aplicación del stent se asocia a terapia antitrombótica se limita la oclusión aguda de la férula intracoronaria por trombosis intravascular, sin embargo la reestenosis tardía constituye aún un problema por resolver.

La hemostasia del sistema circulatorio es primariamente una función de interacción entre endotelio vascular, constituyentes subendoteliales, plaquetas y factores solubles del plasma. El endotelio vascular inhibe la formación de trombos por unir, sintetizar y regular diferentes moléculas antitrombóticas, incluyendo trombomodulina, proteína S, prostaciclina, óxido nítrico y activador tisular de plasminógeno. Bajo condiciones fisiológicas normales, una capa intacta de células endoteliales previene el acceso y adhesión de plaquetas al subendotelio. En aterosclerosis, la barrera endotelial altera su función y permite la adhesión de lípidos y monocitos, que migran a la íntima vascular y promueven la formación y progresión de la placa aterosclerosa (*Figura 2*). La ruptura o ulceración de la placa de ateroma expone algunas moléculas de adhesión del subendotelio, colágena, fibronectina y laminina, todas ellas capaces de unir receptores plaquetarios, sin embargo estas interacciones son relativamente débiles y no soportan la adhesión plaquetaria. El factor molecular primario más importante de la adhesión plaquetaria es la unión del receptor glicoproteína Ib (GPIb) plaquetario a la forma subendotelial del factor von Willebrand (*Figura 3*). Ambos, el subendotelio y las plaquetas contienen abundante colágena que juega un papel importante en la adhesión y activación plaquetaria. Los macrófagos cargados de lípidos situados en la intimidad de la placa aterosclerosa, producen cantidades signifi-

cativas de factor tisular, el cual estimula la conversión de protrombina a trombina. La trombina y la colágena son dos potentes estimulantes de las plaquetas, cuya activación induce cambios en su forma, activación de receptores, liberación extracelular del contenido de los gránulos plaquetarios y agregación plaquetaria. Los productos de secreción plaquetaria incluyen agonistas de la plaqueta (ADP, serotonina, tromboxano A2) y glicoproteínas de adhesión (fibrinógeno, factor von Willebrand). El resultado de la activación plaquetaria por los diversos agonistas resulta en la conversión del receptor glicoproteína IIb-IIIa (GP IIb-IIIa) a su forma activa, y establecer puentes entre ellas por moléculas bivalentes de fibrinógeno y factor von Willebrand, dos proteínas de adhesión en el plasma. El resultado final de agregación plaquetaria, la formación de un trombo rico en plaquetas (*Figura 3*).

La isquemia del miocardio responsable de los síndromes coronarios agudos, obedece fundamentalmente a inestabilidad de la placa de ateroma y la formación de trombo intravascular rico en plaquetas que comprometen el flujo sanguíneo, más que a incremento en las demandas de oxígeno por el miocardio. Los factores que determinan la probabilidad de fractura o inestabilidad de la placa incluyen aquéllos relacionados a la placa misma y a factores relacionados a la circulación local. La composición de la placa es uno de los mayores determinantes de suscepti-



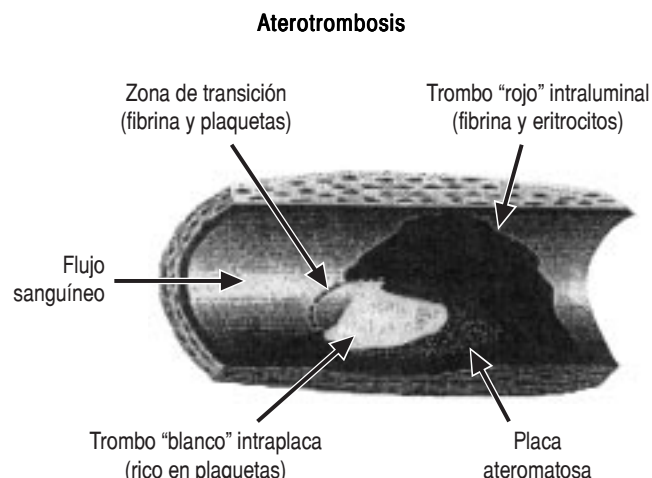


Figura 4. La composición de la placa aterosclerosa es uno de los determinantes mayores de susceptibilidad de la placa a fisurarse o fracturarse. Las placas fibrosas compuestas por abundante tejido colágeno son más resistentes que las placas con un componente lipídico e inflamatorio abundante, que promueve la degradación y adelgazamiento de la capa fibrosa, que le torna más vulnerable a la fractura, bajo las fuerzas de tensión que ejerce el flujo sanguíneo. La formación del trombo plaquetario es el paso inicial en el desarrollo de un trombo oclusivo rico en fibrina y elementos formes de la sangre.

bilidad de la placa a fisurarse. Las placas fibrosas compuestas principalmente de colágena son firmes y relativamente estables, las lesiones ricas en lípidos son más suaves y propensas a inestabilidad, sin embargo esta propensión puede variar ampliamente, dependiendo del contenido de colágena y grosor de la capa fibrosa que separa los elementos subendoteliales y lípidos de la luz vascular. Las propiedades de la circulación local pueden también afectar la susceptibilidad de la placa, el incremento en las fuerzas de rozamiento puede promover la fisura o fractura de la placa, especialmente cuando ésta es suave y rica en lípidos y con importante componente inflamatorio (macrófagos y un número variable de linfocitos T) (Figura 2). Cambios en el tono de la musculatura vascular pueden afectar el grado de obstrucción y estrés de rozamiento, al igual que el grado de angulación o acodamiento del vaso coronario con relación a la contracción del corazón y favorecer la fisura de la placa. La ruptura mínima de la placa se asocia usualmente con la formación de un trombo plaquetario relativamente pequeño en la íntima vascular que no se extiende a la luz vascular, mismo que no induce eventos isquémicos clínicamente evidentes, pero contribuye a mayor progresión de la placa. Sin embargo, la disfunción endotelial y la

trombogenicidad local y sistémica aumentadas, pueden dar lugar a trombo oclusivo, aun en ausencia de una ruptura franca de la placa aterosclerosa. Los mayores constituyentes del trombo intra intimal y mural son plaquetas y fibrina. Lesiones vasculares más profundas exponen a las plaquetas a cantidades crecientes de colágena y componentes del cuerpo lipídico de la placa, estos últimos con mayor potencial trombogénico que la colágena, presumiblemente por liberación de factor tisular por los macrófagos activados y que resulta en trombos más grandes y obstructivos (Figura 4). La formación del trombo plaquetario es un paso inicial de la formación del trombo oclusivo, cuyos principales componentes son: glóbulos rojos, fibrina y proporcionalmente una menor cantidad de plaquetas, pero que forman parte fundamental y base para la formación del trombo oclusivo (Figura 2).

Los mecanismos trombogénicos no sólo están involucrados en la génesis de los diferentes síndromes coronarios y vasculares agudos en conjunto con la inestabilidad de la placa de ateroma, sino también en el crecimiento y desarrollo de la misma. La extensión de la lesión de la pared vascular, la trombosis residual, grado de estenosis, vasoconstricción e inflamación de la pared vascular, son los determinantes mayores de la respuesta local trombogénica a la ruptura de la placa. La trombogenicidad de la placa en sí misma es modulada por su estructura constitutiva, donde el contenido de lípidos y de los macrófagos que expresan factor tisular y tromboxano son los factores que modulan más acción procoagulante que cualquiera de los otros sustratos tisulares. Por tanto la propensión de la placa vulnerable a inducir síndromes vasculares agudos puede no estar únicamente con relación a su riesgo de ruptura, sino también a su trombogenicidad aumentada.³⁻⁵

Además de la activación del camino extrínseco del sistema de la coagulación por expresión del factor tisular, la ruptura de la placa y trombosis asociada, también se asocia con activación de la fase de contacto y de los sistemas factor XII-kalicleína, cinina y fibrinolítico, que interactúan entre sí y resultan en la generación de trombina, que favorece por un lado el crecimiento del trombo por la exquisita sensibilidad de las plaquetas a la trombina y por otro estimula la proliferación de músculo liso vascular y síntesis de citocinas inflamatorias que contribuyen al proceso inflamatorio por su acción quimiotáctica que atraen a las células mononucleares a estas áreas (Figura 1). La generación de trombina constituye un factor muy importante, tanto en la progresión crónica de la enfermedad

aterosclerosa, como en la génesis de eventos vasculares agudos.^{6,7}

Diferentes factores hemostáticos, incluyendo fibrinógeno, factor von Willebrand y factor VII activado han sido asociados con incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular, sin embargo la elevación del fibrinógeno es la más importante y consistente, relación que tiene peso específico independiente de la coexistencia de otros factores de riesgo para enfermedad coronaria y cerebrovascular.^{4,8-10} El incremento en el número de plaquetas y especialmente de su capacidad de agregación, la activación de trombina y la reducción de la actividad fibrinolítica, se han asociado con mayor riesgo de eventos cardiovasculares subsecuentes y progresión de la enfermedad.^{11,12} En este contexto se ha observado que los pacientes con síndromes coronarios agudos pueden continuar con un nivel basal de activación del sistema de coagulación aumentado, una vez que se han estabilizado clínicamente. Un estudio de Merlini,¹³ indica que el aumento en la generación de trombina ocurre incluso seis meses después de un episodio de angina inestable o infarto del miocardio. Esto sugiere que tal activación puede servir como un factor gatillo de eventos primarios o recurrentes. Si esta actividad trombogénica refleja lo que ocurre en el sitio de la lesión culpable, o en forma más universal, refleja el incremento de la actividad del proceso ateroscleroso subyacente, en comparación con aquéllos con enfermedad vascular clínicamente estable, queda aún por definir.⁷ Esta actividad procoagulante más allá de la fase aguda, incrementa indefectiblemente el riesgo para trombosis, en respuesta incluso a agresiones menores de la pared arterial, que se traduce clínicamente en un mayor riesgo de infarto en los primeros seis meses posterior a un evento coronario agudo.

El incremento en el antígeno del activador de plasminógeno tisular, que refleja muy probablemente la disfunción endotelial, está asociado con un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares. El aumento en la actividad del activador tisular del plasminógeno por el contrario, correlaciona con una disminución del riesgo.¹⁴ El incremento en la concentración de lipoproteína (a), particularmente en presencia de lipoproteínas de baja densidad elevadas, reviste un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, si bien éste no ha sido adecuadamente caracterizado. La lipoproteína (a) está formada de una molécula LDL cuya apoproteína más importante es apoB100, unida a apoproteína (a), esta última

es estructuralmente homóloga del plasminógeno, lo que le confiere a esta lipoproteína efectos antitrombóticos, y puede promover la trombosis y aterosclerosis por inhibir competitivamente la fibrinólisis.¹⁵ La Lp(a) bloquea la activación por la plasmína del factor beta transformador de crecimiento, que normalmente atenúa la proliferación de músculo liso vascular. Los niveles séricos de Lp(a) son determinados genéticamente, con un carácter autosómico dominante y son independientes de los niveles de otros lípidos y de la dieta. Aproximadamente 15-20% de los pacientes con enfermedad coronaria prematura, tienen elevación de los niveles de Lp(a), sin embargo, la evidencia clínica que Lp(a) es un factor de riesgo, es controversial y no se cuenta con un estudio de intervención que permita aclarar su trascendencia.¹⁶⁻¹⁸

Por otro lado, otras alteraciones en el sistema fibrinolítico pueden estar vinculadas con incremento directo de la aterogénesis. La generación de plasmína por acción del activador del plasminógeno sobre el plasminógeno lleva no sólo a la respuesta fibri-

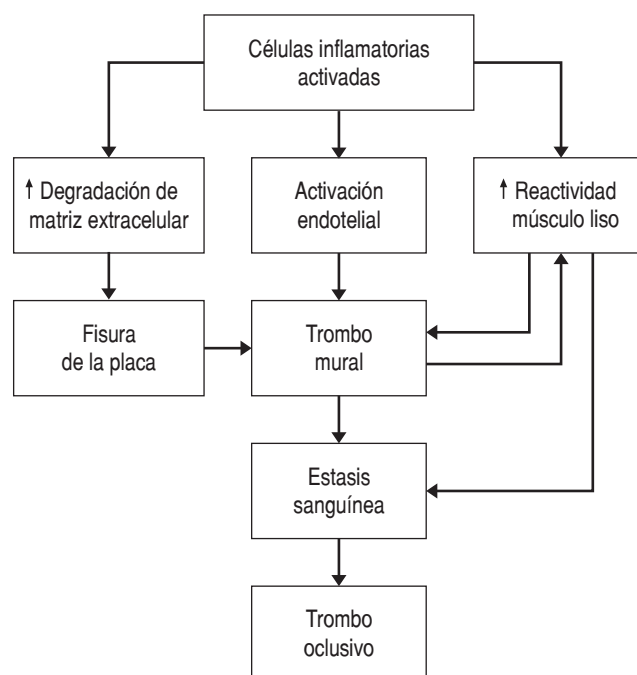


Figura 5. El componente inflamatorio de la placa aterosclerosa juega un papel fundamental no sólo en el desarrollo de la misma, sino también en su progresión y expresión funcional. La disfunción endotelial y degradación de la matriz de colágena por citocinas y metaloproteinasas derivadas de los macrófagos, favorece no sólo una mayor vulnerabilidad de la placa para su ruptura, además induce una mayor propensión a la trombosis intravascular.

nolítica, sino también puede en la intimidad de la placa de ateroma, favorecer la aterogénesis. La plasmina y activador de plasminógeno unidos a receptores específicos sobre los macrófagos, células de músculo liso y endoteliales, facilitan la migración de estas células durante el desarrollo de la placa de ateroma, amén de contribuir a la activación de la placa por proteólisis de la colágena en las áreas del ateroma, ricas en macrófagos (Figura 5).¹⁹ La hipertrigliceridemia y las lipoproteínas ricas en triglicéridos, también modifican la función fibrinolítica y actividad del factor VII, promoviendo un estado hipercoagulante, por alteración de la función endotelial. Reaven GM, describió el síndrome X, caracterizado por diabetes no insulínica dependiente, hipertensión y enfermedad coronaria, que se expresa metabólicamente por aumento de triglicéridos, disminución de lipoproteínas de alta densidad, hiperinsulinemia, reducción de la actividad fibrinolítica y aumento del factor VII.²⁰

La importancia de los factores trombogénicos se aprecia no sólo en la participación de trombosis en la génesis de los diferentes síndromes coronarios agudos, sino también se ve reflejada por observar que en algunos pacientes, el infarto agudo del miocardio puede obedecer a otros factores de

riesgo, aunado a la evidencia que una amplia variedad de condiciones clínicas que afectan la coagulación se acompañan de un incremento en el riesgo de trombosis vascular.²¹ En algunas de ellas, estas condiciones están asociadas a la producción de sustancias protrombóticas específicas, tales como anticuerpos antifosfolípidos en el lupus eritematoso sistémico u homocisteína en homocistinuria homocigótica. La deficiencia de inhibidores de la coagulación séricos, tales como antitrombina III, proteína C y proteína S, también predicen eventos trombóticos, si bien esta correlación se observa para oclusión fundamentalmente venosa. El tratamiento de estas anomalías específicas, generalmente disminuye el riesgo de eventos vasculares trombóticos.

Los últimos años han sido testigos de una transición epidemiológica en diferentes países del mundo. Mientras que en algunos se observa una disminución de la mortalidad por enfermedad cardiovascular, en otros existe un incremento en dichas tasas. En los primeros, se estima que aproximadamente la mitad de esta reducción obedece a disminución del hábito de fumar, de los niveles séricos de colesterol y control de la hipertensión arterial sistémica. En los segundos, los cambios de estilo de vida e influencias ambientales, aunado a programas no óptimos de control e información insuficiente han permitido el incremento de enfermedades cardiovasculares. Con las reservas que establece la práctica clínica en la que frecuentemente coexisten diferentes factores de riesgo, la intervención sobre uno de ellos, permite analizar su fuerza potencial de causalidad. Los estudios han mostrado que la intervención sobre el hábito de fumar, niveles de colesterol sérico, control de hipertensión arterial y de factores trombogénicos han permitido reducir la incidencia de eventos cardiovasculares.

El efecto benéfico del tratamiento antitrombótico en los síndromes coronarios agudos (angina inestable e infarto del miocardio con y sin onda Q), se refleja en la superioridad del tratamiento combinado con heparina y aspirina, sin embargo, ninguna de ellas sola o en combinación previene completamente la formación de trombos y nuevos eventos vasculares, limitación que obedece a que estos fármacos actúan sobre sólo dos de los más de 90 agonistas plaquetarios conocidos. El mecanismo de acción de la heparina involucra su unión a antitrombina III y estimulación de su actividad inhibitoria hacia trombina y otros factores de coagulación, en presencia de antitrombina III inhibe la activación

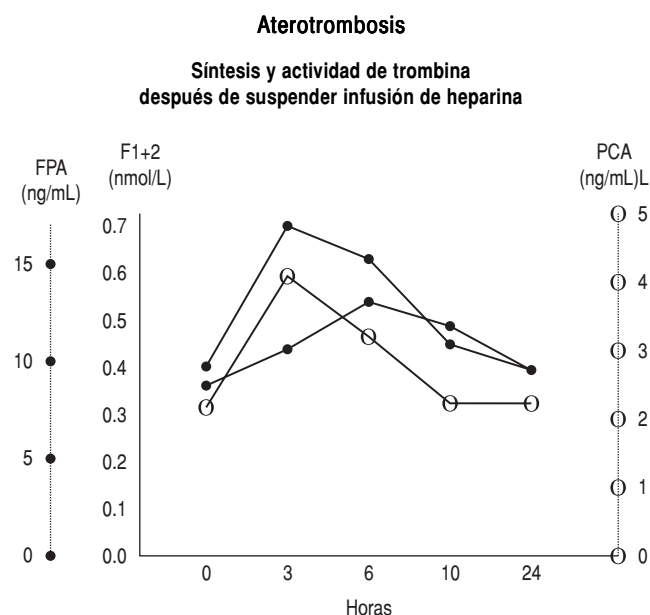


Figura 6. Actividad de la generación de trombina, analizada por fragmento de protrombina 1 + 2 (F1+2), fibrinopéptido A (FPA) y por determinación de proteína C activada (PCA). Cuando la infusión de heparina es suspendida, la trombina liberada del material trombótico residual, induce un retorno a un estado procoagulante.

plaquetaria, sin embargo, tiene limitaciones inherentes a sus propiedades farmacológicas. La heparina se une a proteínas plasmáticas que compiten con su unión a antitrombina III y contribuye a la variabilidad en la dosis respuesta y desarrollo de resistencia a la heparina. Asimismo, su unión a las células endoteliales y macrófagos es responsable de su mecanismo de depuración dosis dependiente. La trombina unida a fibrina y factor Xa en el complejo de protrombina sobre la superficie de la plaqueta es relativamente resistente a inactivación por la combinación de heparina y antitrombina III, que reduce su eficacia antitrombótica. En diferentes estudios se ha observado un incremento transitorio de la frecuencia de eventos al suspender la heparina, no obstante continuar con aspirina (*Figura 6*). Esta actividad procoagulante transitoria temporal puede obedecer a consumo de antitrombina y liberación de la inhibición de la vía extrínseca del factor tisular durante la terapia con heparina. Aunado a lo anterior, la trombina unida a fibrina dentro del trombo no es inactivada por la heparina; una vez que esta última es eliminada de la circulación, la trombina liberada del material trombótico residual induce retorno al estado procoagulante. La utilización de fármacos cuya acción inhibitoria de trombina se extiende a la integrada al trombo, (hirudina, argatroban e inogatran), no parecen prevenir la hipercoagulabilidad al suspender el tratamiento (*Figura 7*). Esto sugiere que la generación de novo de trombina parece ser responsable de este estado hipercoagulabilidad a largo plazo.⁷

La heparina estándar consiste de glicosaminoglicanos con masa molecular de 2,000 a 30,000 Daltons (Da), misma que puede ser fraccionada física o químicamente en varios componentes. Las fracciones con masa molecular de 2,000 a 6,000 Da (heparinas de bajo peso molecular) se unen menos a las proteínas plasmáticas y a las células endoteliales que les brinda una dosis respuesta mucho más predecible, la depuración es independiente de la dosis y su vida media es significativamente más prolongada. Se unen menos a las plaquetas y producen menos tendencia a sangrados microvasculares y tienen un efecto antitrombótico equivalente a la heparina estándar no fraccionada. La heparina de bajo peso molecular en combinación con aspirina en pacientes con angina inestable o infarto del miocardio sin onda "Q" demostró disminución de mortalidad e infarto del miocardio, cuando fue comparada con placebo. Cuando comparada con heparina estándar la frecuencia de mortalidad, infarto o angina recurrente fue similar a

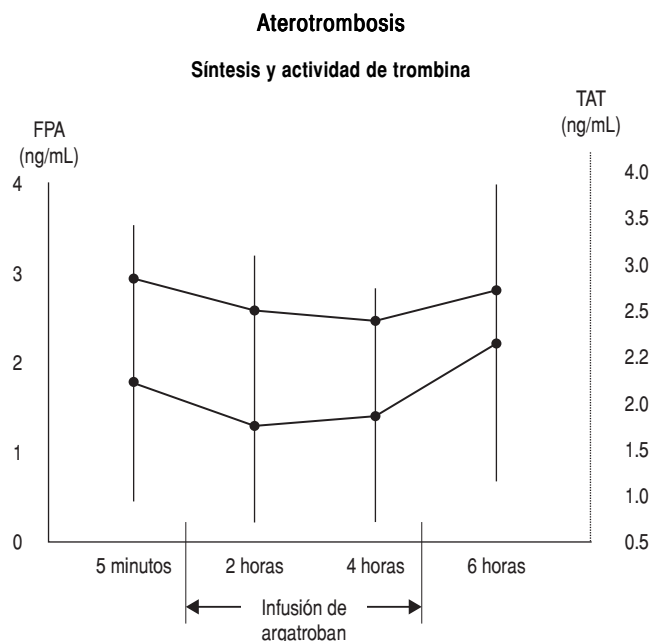


Figura 7. Actividad de la generación de trombina medida por el complejo trombina/antitrombina (TAT) y fibrinopéptido A (FPA), la infusión de argatroban, tiene efectos inhibitorios directos sobre la trombina incluyendo aquella integrada al trombo. Al igual a lo observado con heparina, al suspender la infusión de argatroban en pacientes con angina inestable, se observa un retorno al estado de hipercoagulabilidad, en las siguientes horas.

los seis días. Cuando la heparina de bajo peso molecular se administra una vez al día durante 6 a 45 días, la frecuencia de eventos a largo plazo fue similar que cuando fue comparada contra placebo, estos datos no apoyan que el tratamiento prolongado con heparina de bajo peso molecular confiera un beneficio adicional sobre la aspirina sola.²²

Estudios *in vitro* y preliminares en pacientes demostraron que fármacos como la hirudina y argatroban tienen efecto antitrombótico directo y más potente que la heparina. En el estudio TIMI 9 en pacientes que recibían tratamiento fibrinolítico no se observaron diferencias significativas globales entre hirudina y heparina, de hecho existió una tendencia no significativa en contra, en los pacientes tratados con hirudina.²³ En el estudio GUSTO IIb, los pacientes con síndrome coronario agudo, fueron tratados con un bolo de hirudina o heparina intravenosa y posteriormente ambos grupos con infusión continua de heparina por 72 horas. Los pacientes tratados con hirudina presentaron un riesgo significativamente menor de muerte o infarto del miocardio a las 24 y 48 horas, en comparación con heparina. A los 30 días el 8.9% de los pacientes tratados

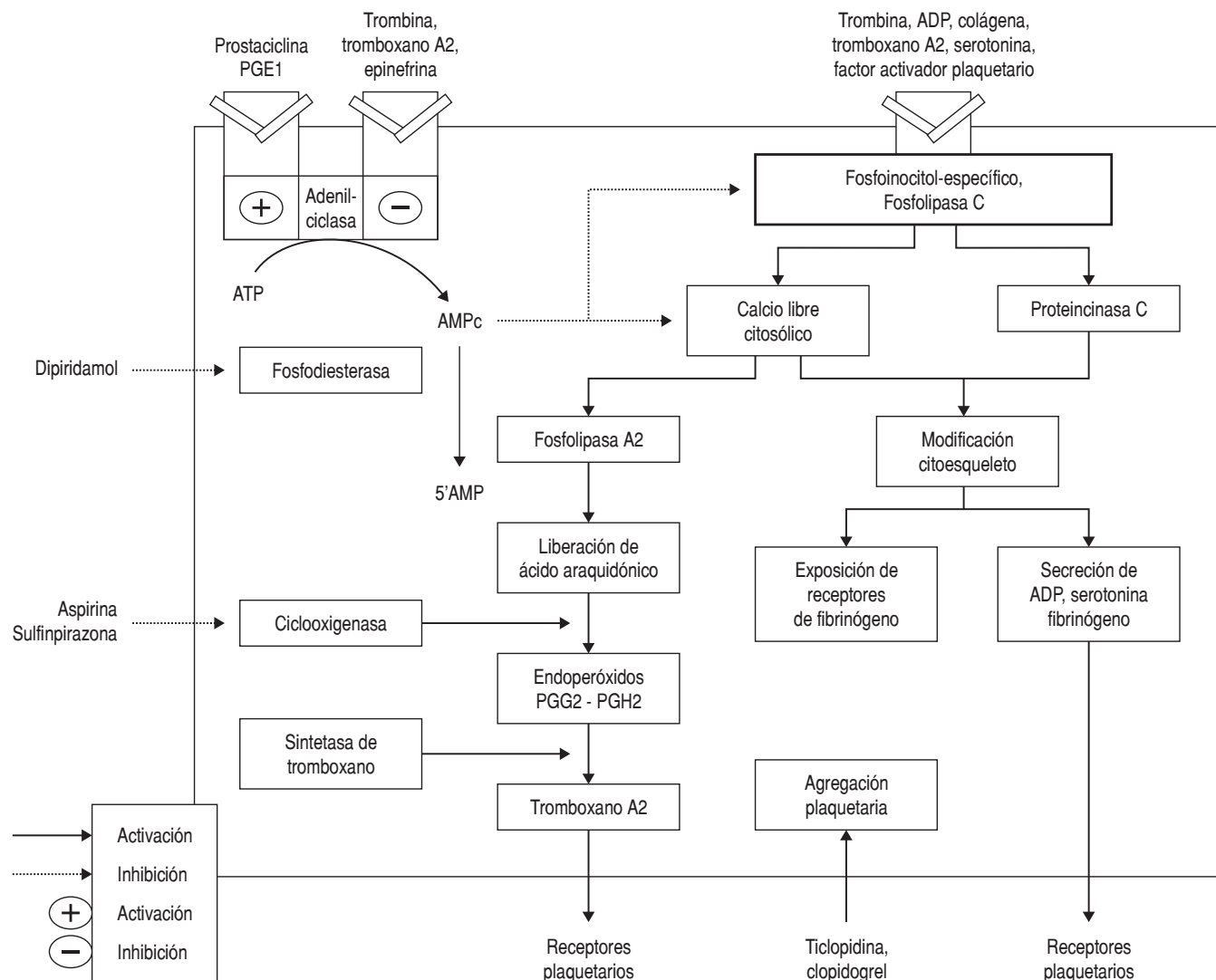


Figura 8. Sitios de acción de fármacos antiplaquetarios, factores agonistas y mecanismos asociados de activación plaquetaria.

con hirudina y el 9.8% de los que recibieron heparina, presentaron infarto del miocardio no mortal, reinfarto o muerte. El riesgo de sangrado moderado fue mayor en el grupo de hirudina. El modesto beneficio de la hirudina con relación a la heparina puede ser explicado posiblemente por la dosis utilizada de hirudina, si bien estudios previos remarcaron la estrecha ventana terapéutica, que a dosis elevadas se asocia con un incremento en el riesgo de hemorragia grave.²⁴

Diferentes estudios se han enfocado a valorar la respuesta al tratamiento antitrombótico en prevención primaria y secundaria. La inhibición de la agregación plaquetaria con ácido acetilsalicílico es

mediada por acetilar selectivamente la sintetasa-1 de prostaglandina H plaquetaria que causa la pérdida irreversible de su actividad ciclooxygenasa, que resulta en bloqueo de la conversión de araquidonato a prostaglandina H2 (PGH2), un paso necesario en el camino de síntesis de tromboxano A2 (TxA2).²¹ Su efecto inhibitorio se inicia a los pocos minutos, incluso antes de la aparición del fármaco en la circulación sistémica, probablemente como resultado de acetilación presistémica de la enzima plaquetaria, en la circulación portal. Dada la característica de la plaqueta de ser anucleada tiene incapacidad para sintetizar nuevamente la ciclooxygenasa, de esta forma la inhibición es permanente e irre-

versible durante la vida media de 7-10 días de las plaquetas. Por inactivar la ciclooxigenasa la aspirina bloquea también la producción de prostaciclina (PGI₂), que inhibe la activación plaquetaria, sin embargo, la PGI₂ también se produce en el endotelio vascular (*Figura 8*). Los estudios de prevención secundaria con aspirina, han mostrado disminución de mortalidad cardiovascular, disminución de eventos vasculares cerebrales y en menor magnitud, de mortalidad. La dosis de aspirina de 85 a 325 mg al día mostró ser más eficaz que dosis mayores. Esta saturabilidad de dosis bajas es consistente con la hipótesis de que el mecanismo de acción es enteramente dependiente de la acetilación de la sintetasa-1 de prostaglandina H plaquetaria.

The Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2) analizó la eficacia de 162.5 mg al día de aspirina iniciada dentro de las primeras 24 horas de inicio de síntomas de infarto del miocardio en 17,187 pacientes comparado con estreptoquinasa, aspirina o ambos fármacos. La estreptoquinasa y aspirina redujeron en forma similar la mortalidad a 5 semanas (25% y 23%), la combinación de ambos fue significativamente más efectiva, con una reducción de 45%. La frecuencia de reinfarto y evento vascular cerebral no fatal disminuyó con la aspirina en un 50%.²⁵ The Research Group on Instability in Coronary Artery Disease (RISC) analizó los efectos de 75 mg al día de aspirina, en pacientes con angina inestable o infarto del miocardio sin onda "q". Después de tres meses de tratamiento, la aspirina disminuyó la incidencia de infarto y muerte por 64% comparado con placebo.²⁶ La sulfipirazona, un inhibidor débil de la ciclooxigenasa, que sólo limita parcialmente la síntesis plaquetaria de tromboxano A₂, ha demostrado poca efectividad clínica. El Antiplatelet Trialist Collaboration, un meta-análisis que incluyó 18,000 pacientes, reveló que la aspirina redujo la mortalidad cardiovascular en 13%; infarto del miocardio no fatal 31% y de evento vascular cerebral 42%. La aspirina sola mostró eficacia similar a la combinación con dipyridamol y fue superior a sulfipirazona. En términos de reducción absoluta de riesgo, el tratamiento de 1,000 pacientes con infarto agudo del miocardio con aspirina durante un mes previene 38 eventos vasculares fatales y no fatales.²⁷ Estudios en pacientes con angina estable han mostrado disminución en la frecuencia de infarto del miocardio y en menor magnitud de disminución de mortalidad, así como una disminución en la progresión angiográfica de la lesión aterosclerosa.

Otros agentes antiplaquetarios que han sido evaluados, incluyen inhibidores de activación plaquetaria inducidos por difosfato de adenosina (ticlopidina y clopidogrel) o por tromboxano A₂ (ridogrel). Semejante a los inhibidores de trombina y aspirina, estos fármacos inhiben la agregación plaquetaria en respuesta a un solo agonista plaquetario. El mecanismo de acción de la ticlopidina no está plenamente definido, se considera que actúa en la transducción de la señal inducida por difosfato de adenosina y trombina y en la interacción de los receptores GP IIb-IIIa con sus ligandos. Los resultados en el Studio della Ticlopidina nell' Angina Instabile (STAI), fueron similares a aquellos estudios con aspirina sola. La reducción de infarto y muerte a los seis meses, fue del 50%. En este estudio se observa que la ticlopidina no ofrece protección en las primeras dos semanas, lo cual concuerda con la evidencia farmacodinámica y farmacocinética de acumulación lenta de la ticlopidina en el plasma.²⁸

El entusiasmo temprano para el uso de férulas intracoronarias para resolver el problema de la oclusión temprana y reestenosis posangioplastia, se vio ensombrecido por la elevada frecuencia de trombosis, el tratamiento intensivo con anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios redujo la frecuencia de trombosis en el sitio de la férula intracoronaria, pero se asoció con incremento en la frecuencia de complicaciones hemorrágicas, además de prolongar la estancia hospitalaria. Colombo A, demostró que la aplicación óptima de la férula intracoronaria, bien adosada a la pared con insuflación del balón a alta presión y tratamiento combinado con aspirina y ticlopidina, redujo la frecuencia de complicaciones.^{28,29} En el estudio STARS se compararon tres diferentes estrategias posterior a implante de férula intracoronaria: aspirina sola, aspirina con anticoagulante oral y aspirina más ticlopidina. La frecuencia de oclusión del stent fue significativamente más baja con aspirina más ticlopidina (0.6%) que con anticoagulación convencional (2.5%) o aspirina sola (3.6%).³⁰ El tratamiento antiplaquetario combinado después del implante de férula intracoronaria se asocia con reducción en la frecuencia de complicaciones de sangrado y de oclusión subaguda del stent cuando es comparada con anticoagulación oral. Sin embargo, la frecuencia de mortalidad total e infarto del miocardio no fatal no difiere significativamente.^{30,31} La oclusión del stent en las primeras 24 horas después de su colocación fue más alta cuando fue comparada a anticoagulación oral, el tratamiento antiplaquetario previo a la colocación de la

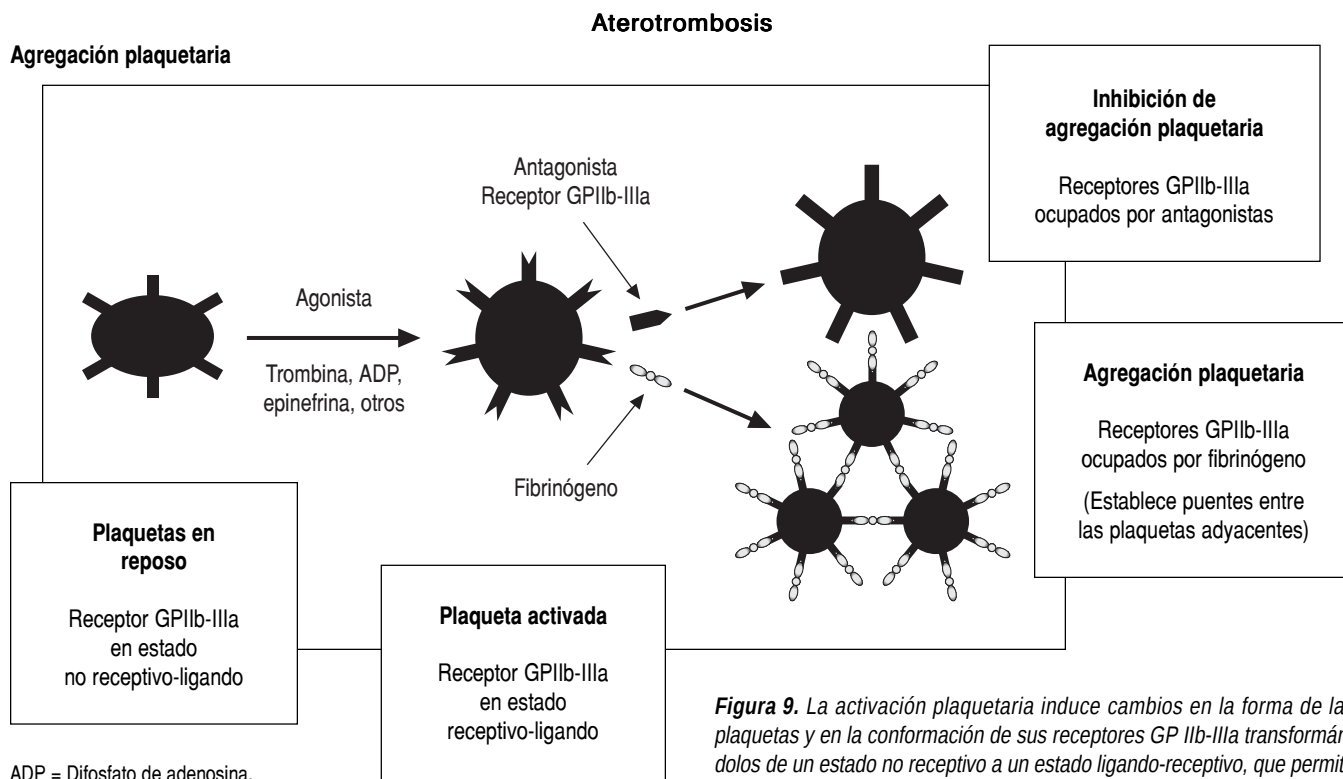
férula intracoronaria o los inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa, representan aspectos potenciales que pueden ayudar a reducir la morbilidad y mortalidad de los stents intracoronarios. La demostración de esta asociación es bien tolerada, abre camino para la investigación de su aplicación en otros síndromes coronarios y extracoronarios, en los cuales el tratamiento con aspirina brinda resultados favorables, pero limitados.²¹

Se han ensayado diferentes estudios de prevención secundaria, con anticoagulantes cumarínicos, éstos han demostrado una disminución en la frecuencia de reinfarcto, de infarto y evento cerebrovascular no fatal y en menor magnitud de mortalidad cardiovascular, cuando son comparados contra tratamiento placebo. La similitud de respuesta en el mismo sentido de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios en prevención secundaria, llevó al diseño de protocolos que comparan ambas estrategias de tratamiento, dentro de ellos destacan el estudio GAMIS (German-Austrian Myocardial Infarction Study) y el EPSIM (French Enquete de Prevention Secondaire de l'Infarctus de Myocarde), ambos en pacientes posterior a infarto del miocardio y que mostraron resultados similares en cuanto a mortalidad y reinfarcto, pero con mayor frecuencia de molestias gastrointestinales en el grupo de aspirina y de hemorragias graves en el grupo con anticoagulante cumarínico.^{32,33} En los pacientes que reciben terapia trombolítica durante la fase aguda del infarto del miocardio el estudio APRICOT (Aspirin vs Coumadin in Prevention of Reocclusion and Recurrent Ischemia After Successful Thrombolysis), demostró que la terapia con 325 mg de aspirina al día versus heparina seguida de warfarin sódico (INR 2.8 a 4.0), después de documentar la permeabilidad temprana de la arteria coronaria, no evidenció diferencias en mortalidad o reoclusión coronaria a los tres meses.³⁴ Si la asociación de terapia anticoagulante y antiagregante plaquetario brindara un mayor beneficio en pacientes que han presentado un evento coronario, es la interrogante de dos estudios que se encuentran actualmente en proceso (Estudios CARS, CHAMP). Las investigaciones sobre el tratamiento con aspirina y anticoagulantes en prevención secundaria posterior a infarto del miocardio o enfermedad coronaria estable indican que estos fármacos otorgan protección al reducir las tasas de infarto del miocardio o muerte cardiovascular. La ventaja de la primera no está con relación a una mayor efectividad, sino con relación a facilidad de manejo, costo y vigilancia. Los segundos tienen su

mayor indicación en pacientes con embolismo sistémico, trombosis intracavitaria, aneurisma ventricular o daño miocárdico, ectasia coronaria y fibrilación auricular.

En prevención primaria, el papel de la terapia antitrombótica con aspirina se ha analizado en dos estudios, el US Physicians' Health Study que incluyó 22,000 médicos varones de 40 a 84 años, quienes recibieron 325 mg de aspirina al día o placebo, durante cinco años. Se observó en el grupo tratado con aspirina, disminución de 44% de infarto del miocardio en aquellos mayores de 50 años, (de 0.4% a 0.2% por año); la mortalidad cardiovascular fue similar en ambos grupos, con incremento no significativo de 0.1% a 0.2% en hemorragia cerebral y de 0.3% a 0.5% de hemorragia gastrointestinal que requirió transfusión en el grupo tratado con aspirina.³⁵ El estudio británico de médicos varones de 50 a 78 años, compara tratamiento con 500 mg al día de aspirina con ausencia de tratamiento. A seis años no se observó diferencia en la frecuencia de infarto del miocardio o muerte cardiovascular, con incremento no significativo en la frecuencia de eventos cerebrales en el grupo con aspirina.³⁶ En ambos estudios la prevalencia de eventos cardiovasculares fue muy baja y la reducción absoluta de riesgo muy pequeña, por tanto la recomendación de tratamiento antitrombótico en prevención primaria es discutible. Sin embargo, la frecuencia de infarto es consistentemente más elevada entre aquéllos con factores de riesgo con incrementos de 1.4 veces, en aquéllos con historia familiar de enfermedad coronaria a 5 veces, en aquellos con diabetes y con riesgo intermedio cuando asociado a tabaquismo, dislipidemia e hipertensión arterial.³⁷ Por tanto, la aspirina debe considerarse en la prevención primaria en varones mayores de 50 años, quienes tienen factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. El papel de la aspirina en mujeres es controversial, al respecto los resultados del *Women's Health Study* en 45,000 enfermeras de 45 años o mayores actualmente en desarrollo brindará información adicional al respecto.

Cuando la integridad del endotelio vascular se interrumpe, la matriz subendotelial es expuesta a las plaquetas circulantes y factores plasmáticos de coagulación. Las principales glicoproteínas subendoteliales involucradas en la adhesión plaquetaria son el factor von Willebrand, colágena y posiblemente fibronectina y vitronectina. La adhesión plaquetaria a su ligando el factor von Willebrand está mediado por el receptor de la plaqueta glicoproteí-



ADP = Difosfato de adenosina.

Figura 9. La activación plaquetaria induce cambios en la forma de las plaquetas y en la conformación de sus receptores GP IIb-IIIa transformándolos de un estado no receptivo a un estado ligando-receptivo, que permite que estos receptores se unan a moléculas de fibrinógeno, creando puentes de fibrinógeno entre las plaquetas adyacentes y facilitando y promoviendo la agregación plaquetaria.

na Ib (GP-Ib), mismo que está expuesto sobre la superficie de las plaquetas no activadas y es el receptor más importante para la adhesión plaquetaria. El proceso de adhesión de las plaquetas en hemostasia es único, ya que ocurre sin activación previa de las plaquetas. Después de que se forma una monocapa de plaquetas sobre la lesión endotelial, factores específicos inducen la activación de las plaquetas (Figura 3). Agonistas que provienen de la sangre y de la pared vascular y son reconocidos por los numerosos receptores de la pared plaquetaria, cuya resultante es aumento en las concentraciones de calcio intraplaquetario, contracción del citoesqueleto y cambio de su forma a esferas espinosas que permiten la interacción de receptores capaces de reconocer al fibrinógeno y otras proteínas de adhesión e inducir a los gránulos internos a liberar sus constituyentes, difosfato de adenosina (ADP), serotonina, proteínas de adhesión, factores de coagulación y factores quimiotácticos y promotores de crecimiento, que amplifican las señales intravasculares procoagulantes y proliferativas. La multitud de proteínas de adhesión en la matriz subendotelial que interactúan con los receptores de la plaqueta indica un mecanismo de unión amplio para mediar la interacción de plaquetas con la pared vascular lesionada.

Algunos receptores interactúan con múltiples ligandos, en tanto que la inhibición de la plaqueta está mediada por AMPc y GMPc inducidos por prostaciclina u óxido nítrico respectivamente. La eficacia limitada de la aspirina en reducir en alrededor del 50% la frecuencia de eventos vasculares cardíacos y cerebrales, puede ser explicada por no ser suficiente el bloqueo de la ciclooxygenasa para suprimir la formación del trombo intravascular. Por otro lado, el hecho de que independientemente del agonista que estimula las plaquetas, el común denominador es la activación de un receptor específico y responsable de la agregación plaquetaria. Este receptor glicoproteína IIb-IIIa (GP IIb-IIIa), a diferencia del receptor GP Ib, se activa únicamente después que la plaqueta ha sido estimulada y el calcio citosólico ha aumentado. Este receptor tiene una alta afinidad por la secuencia arginina-glicina-ácido aspártico (RGD), la cual se encuentra en el fibrinógeno, factor von Willebrand, fibronectina, vitronectina y trombopondina. El fibrinógeno, principalmente por sus elevadas concentraciones en el plasma es el polipéptido primariamente involucrado en la agregación plaque-

taria. La característica de ser un dímero bivalente le permite al fibrinógeno establecer puentes entre las plaquetas adyacentes y promover la agregación plaquetaria (Figura 9).

La expresión de la integrina GP IIb-IIIa sólo se observa en las plaquetas, donde se encuentra ampliamente distribuida sobre su superficie, (aproximadamente 50,000 por cada célula). Algunos péptidos derivados de venenos de serpiente contienen la misma secuencia RGD y tienen la capacidad de bloquear los receptores GP IIb-IIIa, sin embargo un problema de estos péptidos también llamados desintegrinas es que no son específicas para los receptores GP IIb-IIIa e inducen bloqueo de otras proteínas adherentes a células endoteliales y leucocitos. El veneno de la serpiente *Sistrurus M barbouri* expresa especificidad por el receptor GP IIb-IIIa, esto parece obedecer a la sustitución de lisina (K) en lugar de arginina (R) en la secuencia RDG dando lugar a una secuencia KGD cuya acción es más específica y reversible sobre el receptor GP IIb-IIIa. Información que ha dado lugar al desarrollo de diferentes fármacos tanto naturales (anticuerpos monoclonales) como sintéticos que bloquean el receptor glicoproteína IIb-IIIa. Al bloquear el 80% de los receptores, la agregación plaquetaria es prácticamente eliminada, pero el tiempo de sangrado sólo ligeramente prolongado, esto obedece a que la adhesión plaquetaria está respetada y puede contribuir a la hemostasia (Figura 9).

El anticuerpo monoclonal tiene una alta afinidad por el receptor GP IIb-IIIa y dependiendo de la dosis puede resultar en bloqueo de más del 80% de los receptores y reducir la agregación plaquetaria en menos del 20%. Inhibición de la agregación plaquetaria que no es reversible y puede durar varios días, situación que puede limitar su utilidad en condiciones inestables que pueden requerir procedimientos invasivos no planeados. Por otro lado, el uso de grandes dosis puede estimular la proliferación de anticuerpos neutralizantes y limitar su eficacia en dosis subsecuentes. Esta inmunogenicidad se previene al remover el fragmento Fc del anticuerpo monoclonal 7E3 y unir los fragmentos Fab a inmunoglobulina humana, formando un compuesto quimérico llamado abciximab ó c7E3, aprobado por la Food and Drug Administration para uso clínico en 1994. Utilizando la secuencia RGD de los ligandos naturales, se han sintetizado diferentes bloqueadores de estos receptores que se caracterizan por competir por el receptor, a diferencia del abciximab que se une al receptor, bloquean mayor nú-

mero de receptores a mayor concentración y revierten rápidamente al suspender la administración. Con ellos la frecuencia y riesgo de hemorragia es menor y su reversibilidad permite su utilización en situaciones inestables. Con la sustitución de arginina por lisina en la secuencia RGD, se crea un péptido con secuencia KGD, que tiene mayor especificidad por el receptor GP IIb-IIIa.

Los antagonistas parenterales de los receptores GP IIb-IIIa plaquetarios han mostrado su eficacia en reducir las complicaciones isquémicas después de una intervención intracoronaria por vía percutánea y en el tratamiento de síndromes isquémicos agudos (38,39). Excepto el abciximab, éstos tienen una corta duración de acción y los beneficios clínicos tempranos observados en las primeras 24 a 72 horas de infusión intravenosa, no se han mantenido en forma consistente a los 30 días de seguimiento. Esta observación sugiere la necesidad de una inhibición más prolongada de la agregación plaquetaria. En este contexto la aspirina, ticlopidina y clopidogrel son eficaces en prevención secundaria de eventos isquémicos. El desarrollo de inhibidores de estos receptores activos por vía oral, ofrece el potencial para inhibir la agregación plaquetaria en forma sostenida.

Este grupo de fármacos se ha estudiado principalmente en pacientes con procedimientos de intervención intracoronaria, donde la ruptura y actividad de la placa aterosclerosa y formación de trombo plaquetario son elementos críticos en la expresión del espectro isquémico por trombo y tono vascular en la fase aguda y reestenosis a largo plazo. Los estudios EPIC, EPILOG y CAPTURE⁴⁰⁻⁴³ con anticuerpos monoclonales (abciximab), en pacientes con bajo y alto riesgo posterior a angioplastia, el análisis a 30 días mostró disminución conjunta del 30% en mortalidad, infarto del miocardio o revascularización. A los seis meses de seguimiento en número de eventos isquémicos, especialmente la necesidad de una segunda revascularización, fue reducida por 26% en los pacientes que recibieron abciximab.⁴¹ La frecuencia de hemorragia es mayor comparada con placebo, principalmente cuando se administra en pacientes con angioplastia de rescate, posterior a trombólisis farmacológica fallida. La frecuencia y riesgo de hemorragia es menor con inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa que a diferencia del abciximab, que se une al receptor, éstos compiten por el receptor (eptifibatide, tirofiban, lamifiban), y se caracterizan por bloquear mayor número de receptores a mayor concentración y cuya acción revierte rápidamente al suspender la administración.⁴⁴

En el estudio TIMI 12 se analiza al sibráfiban, un antagonista selectivo de los receptores GP IIb-IIIa por vía oral y comparado con aspirina, administrados durante 28 días en pacientes con síndrome coronario agudo (angina inestable, infarto del miocardio con o sin onda "q"). El grado de inhibición de la agregación plaquetaria varió con relación directa a la dosis. La presencia de hemorragias mayores fue rara y similar a la aspirina, pero la frecuencia de hemorragias menores fue más común en el grupo con sibráfiban. No se observaron diferencias en la frecuencia de eventos clínicos.⁴⁵ El estudio ORBIT mostró que el xemilofiban, antagonista de naturaleza no peptídica administrado por vía oral durante cuatro semanas más aspirina, en pacientes tratados con angioplastia o angioplastia más stent intracoronario, induce inhibición de la agregación plaquetaria en forma sostenida. Se observó asimismo una tendencia no significativa a reducir los eventos clínicos isquémicos en los pacientes que no recibieron abciximab durante el procedimiento intervencionista.⁴⁶

Surgen diferentes interrogantes por definir con relación a este grupo de fármacos. ¿Cuál es el nivel óptimo de inhibición plaquetaria y la duración del tratamiento, para lograr la estabilización vascular y obtener el máximo beneficio clínico? ¿El tratamiento por tiempo indefinido, otorga mayor beneficio clínico? Aún por definirse el papel potencial de este grupo de fármacos en prevenir la reestenosis en pacientes con angioplastia y férula intracoronaria, al igual que en aquellos pacientes con angina inestable o infarto del miocardio en quienes no se realiza revascularización quirúrgica o angioplastia temprana.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Heart Association. *Heart and Stroke Facts*. Dallas, Texas. American Heart Association National Center, 1996.
2. Landau C, Lange RA, Hillis LD. Percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 981-993.
3. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 310-318.
4. Fuster V. Mechanisms leading to myocardial infarction: Insights success of vascular biology. *Circulation* 1994; 90: 2126-2146.
5. Bogarty P, Hackett D, Davies G et al. Vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation* 1994; 90: 5-11.
6. Hoffmeister HM, Jor M, Wendel HP et al. Alterations of coagulation and fibrinolytic and kallikrein-kinin systems in acute and postacute phases in patients with unstable angina pectoris. *Circulation* 1995; 91: 2520-2527.
7. Kontny F. Reactivation of the coagulation system: Rationale for long-term antithrombotic treatment. *Am J Cardiol* 1997, 80 (Suppl E): 55-60.
8. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson et al. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 311: 505.
9. Fowkes FG. Fibrinogen and cardiovascular disease in clinical practice. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl A): 60-63.
10. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor. An analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993; 118: 956.
11. Lam JY, Latour JG, Lesperance J et al. Platelet aggregation, coronary artery disease, progression and future coronary events. *Am J Cardiol* 1994; 73: 333-338.
12. Trip MD, Manger CV, Van Capelle FJL et al. Platelet hyperactivity and prognosis in survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 322: 1549-1554.
13. Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L et al. Persistent activation of coagulation mechanisms in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 61-68.
14. Meade TW, Ruddock V, Stirling et al. Fibrinolytic activity, clotting factors and long-term incidence of ischemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1993; 342: 1076-1079.
15. Scano AM, Lawn RM, Berg K. Lipoprotein (a) and atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 209-218.
16. Genest JJ, Jenner JL, McNamara JR et al. Prevalence of lipoprotein (a) excess in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1039-1045.
17. Ridker PM, Hennekens CH, Stamfer MJ. A prospective study of lipoprotein (a) and the risk of myocardial infarction. *JAMA* 1993; 270: 2195-2199.
18. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Jenner JL et al. Lipoprotein (a) levels and risk of coronary heart disease in men. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *JAMA* 1994; 271: 999-1003.
19. Hamsten A. Coagulation factors and hyperlipidemia. *Curr Opin Lipidol* 1991; 2: 266-271.
20. Daae LN, Kierulf P, Lanndaas S et al. Cardiovascular risk factors: Interactive effects of lipids, coagulation and fibrinolysis. *Scand J Clin Lab Invest* 1993; 7: 385-388.
21. Patrono C, Renda G. Platelet activation and inhibition in unstable coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1997; 80: 17E- 20E.
22. Klein W, Buchwald A, Hillis S et al. Fragmin in unstable angina pectoris or in non-Q-wave acute myocardial infarction (The FRISC Study). *Am J Cardiol* 1997; 80: 30E-34E.
23. Antman EM. Heparin in acute myocardial infarction. Safety report from the thrombolysis and thrombin inhibition in myocardial infarction. (TIMI) 9th Trial. *Circulation* 1994; 90: 1624-1630.
24. Topol EJ. Global use of strategies to open occluded coronary arteries (GUSTO IIb). *N Engl J Med* 1996; 335: 775-782.
25. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival). Collaborative Group. Randomized Trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither, among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-2. *Lancet* 1988; 311: 349-360.
26. The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336: 827-830.
27. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. Prevention of death, myocardial infarction and stroke by antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialist Collaboration. *Br Med J* 1994; 308: 81-106.
28. Balsano F, Rizzon P, Violi F et al. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. A controlled multicenter clinical trial. The Studio della Ticlopidina nell' Angina Instabile Group. *Circulation* 1990; 82: 17-26.

29. Colombo A, Hall P, Nakamura S et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995; 91: 1676-1688.
29. Lablanche JM, McFadden EP, Bonnet JL et al. Combined antiplatelet therapy with ticlopidine and aspirin. *Eur Heart J* 1996; 17: 1373-1380.
30. Leon MB, Baim DS, Gordon P et al. Clinical and angiographic results from the Stent Anticoagulation Regimen Study (STARS). *Circulation* 1996; 94: (Suppl I) 685.
31. Bertrand ME, Legrand V, Boland J et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine. (FANTASTIC) study. *Circulation* 1998; 98: 1597-1603.
32. Breddin D, Loew D, Lechner K et al. The German-Austrian Aspirin Trial: A comparison of aspirin, placebo and phenprocoumon in secondary prevention of myocardial infarction. *Circulation* 1980; 62: 63.
33. The EPSIM Research Group. A controlled comparison of aspirin and oral anticoagulation in prevention of death after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1982; 307: 701.
34. Meijer A, Verheug F, Werter C. Aspirin versus coumadin in the prevention of reocclusion and recurrent ischemia after successful thrombolysis. A prospective placebo-controlled angiographic study. Results of the APRICOT study. *Circulation* 1993; 87: 1524.
35. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Preliminary report. Findings from the aspirin components of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1988; 318: 262-264.
36. Peto R, Gray R, Collins R et al. Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J* 1988; 296: 313-316.
37. Cairns JA, Lewis HD, Meade TW et al. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest* 1995; 108 (Suppl 4): 380-400.
38. Schulman SP, Goldschmidt-Clemon PJ, Topol EJ et al. Effects of integrilin, a platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist, in unstable angina: A randomized multicenter trial. *Circulation* 1996; 94: 2083-2089.
39. The RESTORE Investigators. The effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997; 96: 1445-1453.
40. Lefkowitz J, Ivanhoe R, Califf R et al. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade by chimeric monoclonal antibody (Abciximab) on acute and six months outcomes after percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1045-1051.
41. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb-IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-961.
42. The CAPTURE Investigators. Randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during intervention in refractory unstable angina. The CAPTURE study. *Lancet* 1997; 349: 1429-1435.
43. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb-IIIa receptor blockade and low dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997; 336: 1689-1696.
44. Tcheng JE. Impact of eptifibatide on early ischemic events in acute ischemic coronary syndromes: A review of the IMPACT II Trial. *Am J Cardiol* 1997; 80: 218-228.
45. Cannon CP, McCabe CH, Borzak S et al. Randomized trial of an oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist, sibrifiban, in patients after an acute coronary syndrome. Results of the TIMI 12 trial. *Circulation* 1998; 97: 340-349.
46. Kereiakes DJ, Kleiman NS, Ferguson JJ et al. Pharmacodynamic efficacy, clinical safety, and outcomes after prolonged platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with oral ximelofiban. Results of a multicenter, placebo controlled, randomized trial. *Circulation* 1998; 98: 1268-1278.

Dirección para correspondencia:

Dr. Juan Carlos Necoechea Alva
 Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS
 Av. Cuauhtémoc 330
 Col. Doctores
 06725 México, D.F.