

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

Facultad de Microbiología



Revisión bibliográfica para optar por el título de
Licenciatura en Microbiología y Química Clínica

**Resistencia al ácido acetilsalicílico como antiagregante
plaquetario en pacientes con enfermedad trombótica**

Estudiante

Hazell López Cardoza

Carné 982012

Tutora

Dra. Lizbeth Salazar Sánchez

2005



**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
VICERRECTORÍA DE DOCENCIA**

**FACULTAD DE MICROBIOLOGÍA
CIUDAD UNIVERSITARIA RODRIGO FACIO**

Acta de presentación de Requisito Final de Graduación

Sesión del Tribunal Examinador celebrada el once de julio del año 2005, con el objeto de recibir el informe oral de la estudiante **HAZELL LOPEZ CARDOZA**, carné **982012**, quien se acoge al Reglamento de Trabajos Finales de Graduación bajo la modalidad de **PRACTICA DE GRADUACIÓN**, para optar por el grado académico de **LICENCIADA EN MICROBIOLOGÍA Y QUÍMICA CLÍNICA** y el título profesional de **DOCTORA EN MICROBIOLOGÍA Y QUÍMICA CLÍNICA**.

Están presentes los siguientes miembros del tribunal:

Dr. Mario Chaves Villalobos **PRESIDENTE**
Dra. Ileana Holst Schumacher
Dra. Lisbeth Salazar Sánchez
Dra. Melissa Carazo Gutiérrez
Dr. Walter Rodríguez Romero

ARTICULO 1

El presidente informa que el expediente de **HAZELL LOPEZ CARDOZA**, contiene todos los documentos de rigor, incluyendo el recibo de pago de los derechos de graduación. Declara que la postulante cumplió con todos los demás requisitos del plan de estudios correspondientes, y por lo tanto, se solicita que proceda a hacer la exposición.

ARTICULO 2

La postulante **HAZELL LOPEZ CARDOZA**, hace la exposición oral de su trabajo de graduación título "Resistencia al ácido acetilsalicílico como antiagregante plaquetario en pacientes con enfermedad trombótica."

ARTICULO 3

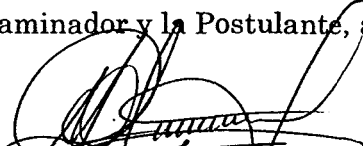
Terminada la disertación, los miembros del Tribunal Examinador interrogan a la Postulante durante el tiempo reglamentario y, una vez concluido el interrogatorio, el Tribunal se retira a deliberar.

El tribunal considera el trabajo final de graduación satisfactorio y le confiere la calificación de: 9.5


ARTICULO 5

El presidente del Tribunal comunica a la Postulante el resultado de la deliberación y la declara acreedora al grado de Licenciada en Microbiología y Química Clínica y al título profesional de Doctora en Microbiología y Química Clínica.

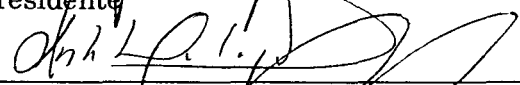
Se le indica la obligación de presentarse al acto público de juramentación al que será oportunamente convocada. Se da lectura al acta que firman los Miembros del Tribunal Examinador y la Postulante, a las 12:45 horas.



Dr. Mario Chaves Villalobos
Presidente



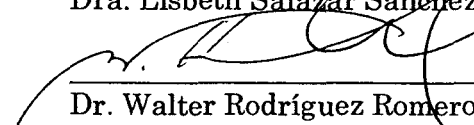
Dra. Ileana Holst Schumacher



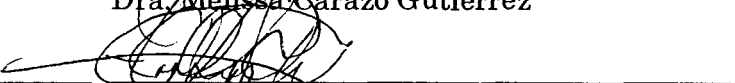
Dra. Lisbeth Salazar Sánchez



Dra. Melissa Carazo Gutiérrez



Dr. Walter Rodríguez Romero



Hazell Lopez Cardoza
Postulante

Dedicatoria

A mis padres, Aarón y Ligia Cristina por que sin duda alguna de no haber sido por su arduo empeño, gran comprensión, tolerancia y cariño no hubiese sido capaz jamás de salir adelante hasta llegar finalmente a concluir mis estudios y por que aún más importante, siempre se han preocupado por tratar de enseñarnos de que se trata este mundo y cual es el mejor camino a seguir.

Agradecimientos

En primer lugar a Dios por que a lo largo de todos estos años ha puesto de manifiesto su presencia en mi vida a cada instante, especialmente cuando más lo he necesitado. En segundo lugar, a mi familia por que siempre se han encontrado a mi lado. A mis profesores por brindarme los conocimientos necesarios para desempeñar la profesión, pero principalmente a aquellos que con su humanidad expresada de una u otra forma, me recordaron las cosas realmente importantes; de forma especial, a la Dra. Salazar que me dio la oportunidad de realizar este trabajo. A mis compañeros por el soporte que brindaron de tantas formas diferentes y que en conjunto, ayudaron a que cumpliera esta meta. A todas las personas con las que tuve contacto y me brindaron su simpatía, apoyo, amistad o que de alguna otra forma han dejado una enseñanza en mí.

Índice

Hoja de aprobación	ii
Dedicatoria	iv
Agradecimientos	v
Índice	vi
Índice de ilustraciones	vii
Índice de cuadros	viii
Resumen en inglés	ix
Resumen en español	x
Justificación	1
Objetivo General	2
Objetivos Específicos	2
Introducción	3
Metodología	5
Capítulo 1. Generalidades de la aspirina	6
Capítulo 2. Eventos cardiovasculares y antiagregantes plaquetarios	18
Capítulo 3. Resistencia a la aspirina	30
Capítulo 4. Otras opciones en caso de resistencia a la aspirina	40
Conclusiones	46
Referencias	48

Índice de ilustraciones

Figura 1. Estructura química del Ácido acetilsalicílico.

Figura 2. Estructura química del Ácido araquidónico.

Figura 3. Representación esquemática de la vía cíclica de eicosanoides, sus productos y la acción de la aspirina.

Figura 4. Estructura química del Tromboxano A_2 .

Figura 5. Representación gráfica del proceso de acetilación por parte del ácido acetilsalicílico.

Figura 6. Clasificación y patrón de frecuencia de los síndromes coronarios agudos.

Figura 7. Estrategias terapéuticas en individuos con síndrome coronario agudo.

Figura 8. Degradación de tromboxano A_2 .

Índice de cuadros

Cuadro 1. Comparación entre efectos adversos causados por inhibidores no selectivos de COX e inhibidores selectivos de COX-2.

Cuadro 2. Distintos tipos de trastornos en que se utilizan antiagregantes como tratamiento.

Abstract

Acetylsalicylic acid or aspirin is one of anti-inflammatory non-steroidal drugs which antipyretic, analgesic and anti-inflammatory properties are possible because it irreversibly inhibits cyclooxygenase. This enzyme has two different isoforms, the first is constitutively found by natural form in several kinds of tissues and cells. The second one is going to be induced in presence of pro-inflammatory or mitogenic stimulus.

Aspirin has been used as antiplatelet drug in people with cardiovascular disease during last decades.

Anti-inflammatory effects are possible by COX-2 inhibition when high doses are used. However, affinity for COX-1 is 50 to 100 times bigger and it is responsible for the aspirin's antiplatelet properties.

Lastly, 45% of patients in antiplatelet therapy have suffered recurrent vascular events that indicate development of aspirin resistance in some persons. For the moment, the cause is unknown but a number of possible explanations have been raised.

Resumen

El ácido acetilsalicílico o aspirina forma parte de las drogas antiinflamatorias no esteroideas cuya actividad como antipirético, analgésico y antiinflamatorio es obtenida por medio de su capacidad de inhibir irreversiblemente la ciclooxigenasa, enzima que presenta dos isoformas siendo la primera constituyente en gran cantidad de tejidos y células mientras que la segunda es inducida por estímulos proinflamatorios o mitogénicos.

Durante las últimas décadas se ha iniciado la utilización de la aspirina como antiagregante plaquetario utilizado en cuadros relacionados con enfermedad cardiovascular.

El consumo de dosis altas es lo que lleva a producir los efectos antiinflamatorios por inhibición de la COX-2. Sin embargo, este fármaco es de 50 a 100 veces más afin a la COX-1 y es su inhibición la relacionada con las propiedades antiagregantes a nivel de plaquetas.

Un 45% de los pacientes con esquemas de aspirina como antiagregante plaquetario ha presentado eventos vasculares recurrentes, es decir que se están produciendo fenómenos de resistencia en algunos individuos. Aún cuando la causa no se ha definido, se han planteado una serie de posibles razones para explicar el comportamiento observado.

Justificación

Las enfermedades cardiovasculares afectan a toda la población mundial y se localizan dentro de cualquier tipo de sociedad. Hasta hace unos años se consideraba que este grupo de trastornos afectaba principalmente a la población de los países desarrollados cuyo estilo de vida propiciaba dicho patrón epidemiológico. Actualmente, se habla de que más del 60% de los cuadros de enfermedad coronaria ocurren en países subdesarrollados.

La aspirina ha demostrado jugar un papel importante tanto en la prevención secundaria como en el tratamiento de cuadros agudos de estos padecimientos e incluso se ha comprobado que funciona en la prevención primaria de ellos dentro de ciertos grupos. En otras palabras es una herramienta muy útil para el tratamiento y prevención.

Es una gran pérdida no poder utilizar los beneficios brindados por el ácido acetilsalicílico en cierto número de casos debido al fenómeno de resistencia que se ha presentado contra su efecto antiplaquetario.

La presente revisión pretende exponer en la forma más actualizada posible el conocimiento que se tiene hasta el momento sobre la resistencia a la aspirina como antiagregante con el fin de brindar apoyo posteriormente a cualquier persona o centro que desee informarse acerca de dicho tema.

Objetivo General

Realizar una revisión sobre las implicaciones, consecuencias y posibles causas de la resistencia a la aspirina como antiagregante plaquetario.

Objetivos Específicos

1. Presentar una visión general de las propiedades de la aspirina como fármaco, su origen, mecanismo de acción, usos, efectos adversos y otras generalidades de ésta.
2. Definir los casos en que se puede utilizar la aspirina como agente antiagregante de plaquetas.
3. Definir el concepto de resistencia a la aspirina.
4. Establecer los posibles motivos por los que se desarrolla la resistencia.
5. Presentar las posibles alternativas a utilizar en caso de fallo terapéutico debido a la resistencia a la aspirina.

Introducción

En la actualidad, las enfermedades cardiovasculares se han convertido en uno de los males que afecta a más personas alrededor del mundo. Se dice que este grupo de enfermedades está produciendo unos 17 millones de muertes al año lo que corresponde a un tercio del total de muertes acontecidas alrededor del mundo y que representa el 10% de enfermedades reportadas globalmente.¹

Estas enfermedades no solo modifican el estilo de vida del afectado sino que además disminuye su calidad de vida en forma significativa. De sus siglas en inglés, el DALYs (Disability adjusted life years) es una medida de los años de vida saludable perdidos a causa de una enfermedad; las enfermedades cardiovasculares causan el 10% de pérdida de DALYs en países sub-desarrollados y el 18% en países desarrollados, lo que las coloca en segundo lugar de pérdida, tan solo superado por el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en hombres y en mujeres luego de los desórdenes depresivos y el SIDA.¹

La enfermedad coronaria es la forma más común de estos males y culmina con un infarto de miocardio. Este tipo de afección provoca 7,2 millones de decesos al año lo que le coloca en primer lugar como causa de muerte principalmente en población de más de 60 años. Entre estas defunciones, dos tercios de las ocurridas dentro de los primeros 28 días luego del evento suceden antes de llegar al hospital.¹

Las personas que sufren de un accidente vascular cerebral o AVC anualmente ascienden a 15 millones, de las cuales 5 millones mueren y otras 5 millones quedan permanentemente discapacitadas, es decir, más del 60% de los individuos van a sufrir consecuencias graves. Además, el costo del tratamiento en estos casos es muy alto.¹

Es fácil de entender por que es tan importante la prevención de estos cuadros y no solo su tratamiento.

La utilidad de los antiagregantes plaquetarios en la prevención secundaria de este grupo de enfermedades está más que comprobada y se utiliza en los pacientes que ya poseen o han sufrido alteraciones vasculares de riesgo. La aspirina forma parte de este tipo de medicamentos y es el que se maneja como primera opción por sus beneficios ampliamente comprobados tanto en la prevención secundaria como en el tratamiento de urgencias, además de por su bajo costo económico. Se ha reportado una reducción del 20% en la tasa de mortalidad a 35 días luego de infarto de miocardio (ISIS-2) y una reducción del 50% en la probabilidad de muerte y de infarto de miocardio al sufrir de angina inestable con el uso del ácido acetilsalicílico.²

Sin embargo se ha demostrado que existe un fenómeno de heterogenicidad en la respuesta de cada individuo al tratamiento con este antiagregante lo que ha generado el concepto de **resistencia a la aspirina**. No se conoce el mecanismo ni se encuentra definido con claridad y tampoco se conoce el por que se produce pero se han realizado una serie de estudios dentro de diferentes poblaciones en las que se utiliza rutinariamente este tipo de terapia, para tratar de definir la extensión del problema y entender su origen.

Metodología

Se realizó este trabajo por medio de una recopilación de literatura que incluyó 20 publicaciones de diversos proyectos de investigación, revisiones acerca del tema a tratar y otros afines publicados desde 1997 hasta el 2004. Se consultaron además diversas obras especializadas en farmacología, bioquímica, fisiología y medicina interna con el fin de obtener datos teóricos plenamente demostrados y con buen fundamento.

I. Generalidades de la aspirina

La aspirina es en la actualidad el analgésico más comúnmente utilizado alrededor del mundo en los hogares, llegando su consumo tan solo en Estados Unidos a alcanzar de 10 000 a 20 000 toneladas por año. Su extensa distribución se debe a sus propiedades antipiréticas, analgésicas y antiinflamatorias y gracias a hallazgos más recientes es que se utiliza hoy en día como antitrombótico.

Origen del ácido acetilsalicílico

A mediados del siglo XVIII, el reverendo Edmund Stone de Inglaterra fue el primero en describir las propiedades de la corteza del sauce blanco *Salix alba* en la cura de la fiebre y los dolores pero fue hasta 1829 que el alemán Leroux logró aislar el componente activo de la corteza del sauce y de la ulmaria *Spirae ulmaria*, el analgésico y antipirético natural Salicina, un glucósido amargo a partir del cual se podía obtener ácido salicílico. Los buenos resultados obtenidos con la salicina como antipirético llevó a la búsqueda de nuevas opciones en este apartado y es así como Hoffman de la compañía farmacéutica Bayer, haciendo uso de las investigaciones realizadas por Gerhardt en el año 1853, se dedica a la producción masiva del innovador ácido acetilsalicílico (AAS) obtenido al introducir un grupo acetil al fármaco original y denominado aspirina por la especie de la planta de la cuál era obtenido. A inicios del siglo XX, su uso se extendió rápidamente como analgésico, incluso desplazando a los compuestos naturales del cual se había producido, por ser más costosos.^{3,4}

El ácido salicílico es tan corrosivo que solo permite su uso externo. Los derivados obtenidos a partir de este, conocidos como salicilatos van a corregir esta desventaja y estarán divididos en dos grandes grupos de acuerdo a como se derivan a partir de éste: los ésteres del ácido salicílico, los cuales van a tener una sustitución en el grupo carboxilo original y, los ésteres de salicilato de ácidos orgánicos en los que la sustitución se da en el grupo hidroxilo. El ácido acetilsalicílico pertenece a esta última clase pues posee un éster de ácido acético donde el ácido salicílico tiene su grupo hidroxilo (Fig. 1).³

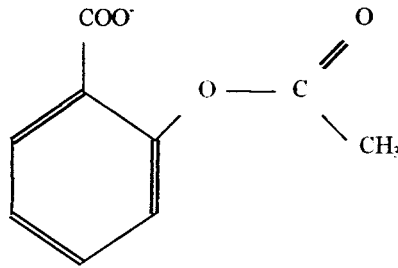


Figura 1. Estructura química del Ácido acetilsalicílico.⁵

La familia de los eicosanoides

Los eicosanoides conforman una familia de moléculas importantes en la señalización de procesos biológicos actuando como mensajeros derivados de ácidos grasos cuyos efectos van a ser diversos e involucran la regulación de la inflamación, la fiebre, el dolor, la función reproductora, la coagulación, la presión sanguínea y otros procesos importantes para los seres vivos. Su mecanismo de acción es de tipo paracrino, es decir, su sitio blanco se encuentra cercano al sitio de síntesis de la sustancia sin necesidad de viajar por torrente sanguíneo. Están agrupados dentro de tres grupos distintos: prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos.^{3,5}

Su síntesis se da a partir de ácidos grasos esenciales poliinsaturados de 20 carbonos dentro de los cuales el más abundante en el ser humano es conocido como ácido araquidónico (Fig. 2), tomado directamente de la dieta o derivado del ácido linoleico consumido en los alimentos.³

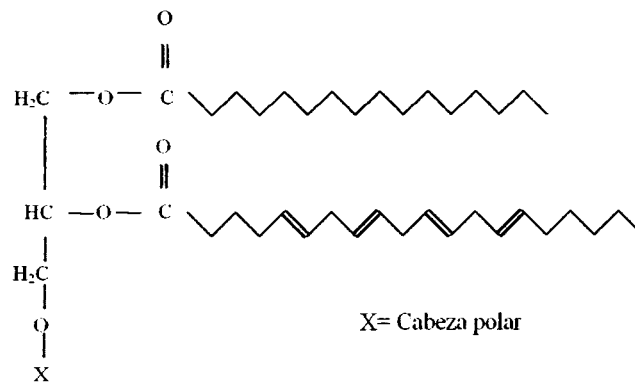


FIGURA 2. Estructura química del Ácido araquidónico.⁵

En respuesta a un estímulo hormonal o de alguna otra naturaleza se activa la enzima fosfolipasa A₂ presente en la mayoría de los tejidos, la cual ataca los fosfolípidos de membrana obteniéndose el araquidonato ya citado. Sobre esta molécula actúa una enzima bifuncional presente generalmente en el retículo endoplasmático liso conocida como prostaglandina H₂ sintasa y más comúnmente referida como ciclooxigenasa (COX) que cataliza en primer lugar, la entrada de dos moléculas de oxígeno por medio de su actividad ciclooxigenasa transformando el araquidonato en prostaglandina G₂ (PGG₂) y actúa nuevamente sobre esta nueva molécula en una peroxidación formando la prostaglandina H₂ (PGH₂) el cual es un precursor inmediato, dada su gran inestabilidad química, para otras prostaglandinas y los tromboxanos dentro de la vía cíclica de los eicosanoides (Fig. 3) –llamada así para diferenciarla de la vía lineal por la que se sintetizan los leucotrienos, los cuales poseen una estructura lineal–.³

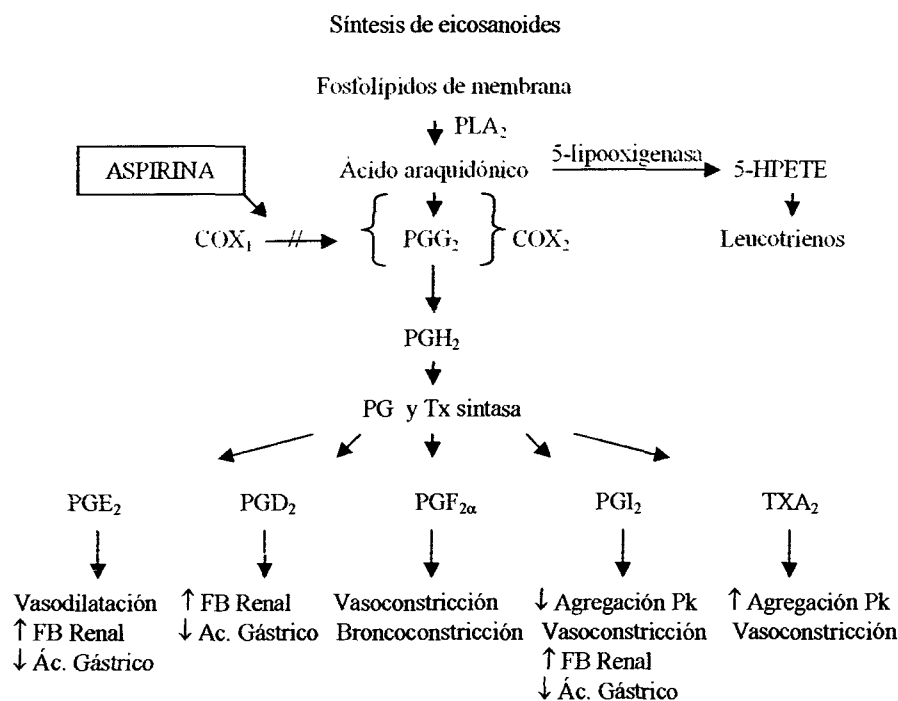


Figura 3. Representación esquemática de la vía cíclica de eicosanoides, sus productos y la acción de la aspirina.⁴

Clave: PLA₂, fosfolipasa A₂; 5-HPETE, ácido 5-hidroperoxieicosatetraenoico; PGG₂, prostaglandina G₂; COX₁, ciclooxigenasa 1; COX₂, ciclooxigenasa 2; PGH₂, prostaglandina H₂; PG, prostaglandina; Tx sintasa, tromboxano sintasa; PGE₂, prostaglandina E₂; PGD₂, prostaglandina D₂; PGF_{2α}, prostaglandina F_{2α}; PGI₂, prostaglandina I₂; TXA₂; FB, filtración basal; Ác., ácido; Pk, plaquetas.

El tromboxano A₂

Cuando se produce una lesión a nivel de vasos sanguíneos, tres procesos se van a activar espontáneamente: la vasoconstricción, la agregación plaquetaria y por último, la coagulación sanguínea. Apenas se detecta alguna agresión en los vasos se produce una respuesta contráctil del músculo que tiene como fin el estrechamiento de la luz vascular en un intento de disminuir o detener el flujo sanguíneo, lo que corresponde a la vasoconstricción. Posteriormente, las plaquetas van a adherirse en la región lesionada; esta adhesión va a inducir la activación de sus fosfolipasas de membrana y consecuentemente la liberación de ácido araquidónico, el cual se va a transformar en endoperóxido de prostaglandina y tromboxano A₂, siendo esta última liberada por las plaquetas ya adheridas para inducir la agregación de más plaquetas, acelerando el proceso de producción del coágulo en una forma de retroalimentación positiva. Para concluir con el proceso, se da la activación de las vías de la coagulación que culminan con la formación de un coágulo de fibrina.⁶

El tromboxano A₂ juega un papel muy importante en la formación del coágulo sanguíneo y en la reducción del flujo sanguíneo en el sitio de la coagulación, por lo que resulta de importancia en el desarrollo de los procesos trombóticos que podrían desencadenar algún accidente vascular que provoque isquemia e infarto (Fig. 4).

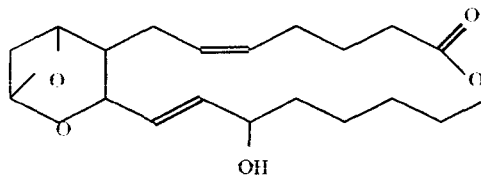


FIGURA 4. Estructura química del Tromboxano A₂.⁵

En general, la estructura de los tromboxanos posee un anillo de 6 carbonos que contiene un grupo éter; casi todos los tejidos tienen la capacidad de sintetizar los intermediarios PGG₂ y PGH₂ a partir de ácido araquidónico libre pero la transformación posterior que sufren va a ser diferente para cada tejido y dependerá del conjunto de enzimas que posea y su cantidad relativa en éste. De esta forma, las plaquetas contienen sintasa de tromboxano como enzima principal en la vía de los eicosanoides, por medio de la cual se transforma PGH₂ a

tromboxano A₂ para ser liberado durante la agregación plaquetaria como ya se explicó anteriormente. Más tarde, este último sirve de precursor para otra serie de tromboxanos. La inactivación de la vía del tromboxano A₂ es lograda mediante el uso de antiagregantes plaquetarios y ha sido utilizada en las últimas décadas como parte del tratamiento antitrombótico brindado a personas con síndrome coronario agudo; sin embargo se necesita una inhibición mayor al 95% para que se produzca el efecto deseado.^{4,7}

La enzima Ciclooxygenasa

La ciclooxygenasa, referida en alguna literatura³ como endoperóxido de prostaglandina sintasa, es una enzima dimérica conformada por monómeros iguales, cada uno de ellos con tres dominios. El primero de estos dominios está formado por cuatro hélices anfipáticas que penetran la membrana del retículo endoplásmico sin atravesarla, propiedad que le permite anclar la enzima en el lado luminal de esta organela. El segundo dominio posee un gran parecido a uno de los dominios del factor de crecimiento epidermal. La última sección es la catalítica que contiene las actividades de ciclooxygenasa y peroxidasa de la enzima.

La enzima posee dos isoformas, la 1 y la 2. Éstas poseen funciones distintas pero por otra parte, sus secuencias de aminoácidos están muy relacionadas (60% a 65% es compartida por ambas) al igual que los mecanismos de acción de sus sitios catalíticos. La primera isoenzima (COX-1) es expresada constitutivamente en casi todas las células y tejidos normales del organismo, especialmente en plaquetas, riñón, tracto gastrointestinal y tiene como función producir distintos eicosanoides citoprotectores con funciones importantes en la regulación del flujo de sangre normal, el control de la hemostasis por la modulación plaquetaria y algunas otras (por ejemplo en tracto gastrointestinal es responsables de producir la prostaglandina que regula la secreción de mucina gástrica); por otra parte está la COX-2, que no se encuentra en condiciones normales (excepto en algunas zonas de riñón y cerebro) pero puede ser inducida por estímulos pro inflamatorios o mitogénicos que pueden ser citoquinas, endotoxinas y factores de crecimiento para producir las prostaglandinas que median los fenómenos de inflamación, dolor y fiebre, por lo que es la que se encuentra en mayor cantidad en los sitios de inflamación.

Ambas isoformas son virtualmente idénticas en su estructura terciaria y cuaternaria, pero difieren sutilmente en un canal hidrofóbico de forma larga y fina que corre de la membrana

interior del retículo endoplásmico a la superficie luminal del mismo. Se postula que este canal, además de poseer ambos sitios catalíticos, va a ser el sitio de unión para el sustrato de la enzima. Por último, se habla de una tercera isoenzima derivada de la COX-1 cuya existencia se debe a una variante genética y que hasta el momento se ha encontrado solo en cerebro y corazón humano, posteriormente a su descubrimiento en el cerebro de un canino.^{3,4}

Mecanismo de acción de la aspirina

Hasta el año 1971, se conocían muy bien las propiedades de la aspirina pero el mecanismo por el cual trabajaba era una incógnita. Fue en esta fecha cuando John Vane y sus colaboradores descubren el efecto inhibitorio que produce sobre la ciclooxigenasa, debido a una acetilación en uno de sus segmentos de serina.³ (Fig. 5)

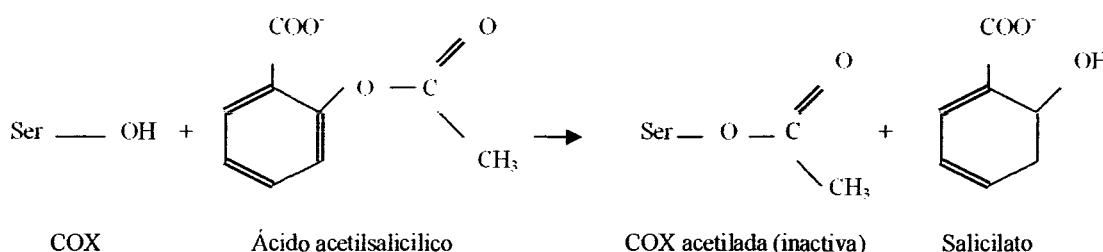


Figura 5. Representación gráfica del proceso de acetilación por parte del ácido acetilsalicílico.⁵

Los salicilatos suelen actuar gracias a su contenido de ácido salicílico, sin embargo algunos de los efectos propios de la aspirina se deben a su capacidad de acetilar proteínas.

Ya se explicó el papel protagonista que desempeña la ciclooxigenasa en la síntesis de los eicosanoides, no obstante es necesario extender lo expuesto acerca de esta enzima para comprender los diversos efectos observados debido a su uso.

El ácido acetilsalicílico modifica de manera covalente las dos isoenzimas de la ciclooxigenasa, logrando una inhibición irreversible de las mismas. El mecanismo de acción, como se mencionó anteriormente, está mediado por una sustitución de grupos entre el fármaco y un residuo de serina en la enzima. La acetilación se producirá en la serina en

posición 530 para la COX-1 y la serina en posición 516 para la COX-2. La acetilación producida va a producir un cambio conformacional a nivel del sitio activo: en la primera isoenzima se observará una reducción del 25% en el tamaño del canal hidrofóbico que sirve para la unión del sustrato, mientras que en la segunda se formará una cavidad lateral en el canal. Los cambios sufridos por el canal hidrofóbico van a causar una inhibición de tipo estérico en la unión del ácido araquidónico con la ciclooxigenasa y de esta forma es que se bloquea la producción de los precursores PGG₂ y PGH₂. Un fenómeno provocado únicamente en la COX-2, con la acetilación es que adquiere función de 15-lipooxigenasa con la que podrá sintetizar el ácido 15 hidroxí-eicosatetraenoico.^{5,8}

Inicialmente el uso de la aspirina se generalizó a lo largo del siglo pasado debido a su capacidad para disminuir síntomas como dolor, fiebre e inflamación. Se puede deducir la mayor importancia de la modificación de la segunda isoforma por parte de este antiagregante en los procesos inflamatorios debido a que es la forma predominante en los sitios donde se desarrollan dichos cuadros y por otra parte, el producto ácido inducido por el fármaco -debido a la actividad de lipooxigenasa que esta isoforma adquiere- puede ser metabolizado transcelularmente por la enzima 5-epilipoxina hasta generar 15-epilipoxina A₄, la cual tiene notables cualidades antiinflamatorias, potenciándose el efecto total de la aspirina. Además, esta afirmación se corrobora por los excelentes resultados logrados con los inhibidores selectivos de COX-2, una familia de sustancias recientemente elaboradas que incluyen el rofecoxib y el celecoxib.³

Efectos adversos de la aspirina³

La aspirina que no posee selectividad por la COX-2, es de 50 a 100 veces más afín a la primera isoenzima, mayor responsable de lo que por mucho tiempo se vieron como efectos secundarios adversos. Dentro de la lista de limitaciones significativas debida a su utilización se incluye intolerancia, alergia, resistencia, ulceración péptica y hemorragia intracraneal. Se demuestra la importancia que tiene la inhibición de la COX-1 en el desarrollo de algunas secuelas al examinar las diferencias con respecto al uso de inhibidores selectivos de COX-2 expuestas en el siguiente cuadro.

CUADRO 1. Comparación entre efectos adversos causados por inhibidores no selectivos de COX e inhibidores selectivos de COX-2.³

EFEECTO	INHIBIDORES NO SELECTIVOS DE COX	INHIBIDORES SELECTIVOS DE COX-2
Úlceras de estómago e intolerancia	Sí	No
Inhibición de la función plaquetaria	Sí	No
Inhibición de inducción de trabajo de parto	Sí	Sí
Alteración en función renal	Sí	Sí
Reacciones de hipersensibilidad	Sí	Se desconoce

La formación de úlceras gástricas o intestinales es el más propenso a aparecer y muchas veces va a estar asociada a anemia debida a la pérdida hemática consecuente. El consumo de inhibidores no selectivos durante períodos largos de tiempo va a triplicar la posibilidad de sufrir estos padecimientos en comparación con personas que no toman tratamiento. El intermediario PGE₂ o prostaglandina E₂ activa al EP₃ en condiciones normales, un receptor de prostaglandinas ligado a proteína G y ubicado en la mucosa gástrica, lo que causa una inhibición en la secreción de ácido y un incremento en la formación de moco en tracto digestivo; es por esto que al suprimirse la síntesis de PGE₂ debido a la inhibición de la COX-1, el estómago se vuelve más sensible a sufrir daños. Se dice que la toxicidad gastrointestinal es dosis dependiente, aunque se han reportado casos en que una dosis mínima ha provocado sangrado gastrointestinal.

La alteración en la función renal se da debido a la depleción de prostaglandina I₂ –a diferencia de lo visto con el cuadro gástrico-. En individuos con función renal normal, el efecto que se presenta por la disminución en las prostaglandinas vasodilatadores va a ser mínimo pues hay suficiente cantidad de sodio. Sin embargo, en individuos con enfermedad renal establecida como nefropatías crónicas, insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática y ascitis, cuadros hipovolémicos y en ancianos se puede disminuir el flujo sanguíneo renal y consecuentemente, la filtración glomerular debido al uso crónico de aspirina. Las prostaglandinas se encargan de ayudar a la perfusión renal disminuyendo la resistencia vascular y facilitando la natriuresis pero al disminuir la síntesis de éstas, no se presenta el efecto vasodilatador que contrarresta la vasoconstricción inducida por la

noradrenalina y la angiotensina II y por otra parte, se aumenta la resorción de cloruro pues el efecto inhibitorio de las prostaglandinas y la hormona antidiurética disminuye lo que por consecuencia estimula la retención de sodio y agua; por este motivo podría afectar regímenes antihipertensivos.

En ciertos individuos se tiene una tolerancia disminuida a la aspirina presentando síntomas que incluyen rinitis con rinorrea, edema angioneurótico, urticaria generalizada, asma bronquial y pudiendo evolucionar hasta un cuadro de edema laríngeo con broncoconstricción, hipotensión y choque, lo cual se ha visto relacionado con personas que sufren de asma, pólipos nasales o urticaria crónica (entre el 10 y 25 % de las personas con cualquiera de éstos). La hipersensibilidad es cruzada con el resto de fármacos que pertenecen a la familia de los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) y aunque no se conoce el mecanismo por el que se produce se cree que es por la desviación que sigue el ácido araquidónico en exceso que al no poder ser procesado por la vía cíclica de los eicosanoides, sigue la vía lineal produciendo un exceso de leucotrienos.

Entre los productos finales de la vía de la ciclooxigenasa se encuentran las prostaglandinas de la serie E y la F. Estas moléculas poseen propiedades uterotrópicas y su síntesis dada por la COX-2 en el útero tiene un incremento notable durante el parto, por lo que se cree intervienen de forma importante en la evolución de éste. A partir de esto se deduce el por que se prolonga el trabajo de parto por medio de NSAID. Los fetos pueden verse también afectados pues su conducto arterial puede cerrarse prematuramente.

El consumo excesivo también se ha visto relacionado con sangrados debido a que la agregación plaquetaria está siendo inhibida como ya se ilustró anteriormente. Aún cuando el tromboxano A₂ no es la única molécula cuya síntesis se ve interrumpida, pues como ya se vio otras sustancias de la familia de las prostaglandinas también se verán afectadas, la relevancia de ésta radica en ser la única con propiedades pro-trombóticas y capacidad de detener la función plaquetaria, característica que durante años se vio solo como un molesto efecto secundario, actualmente es visto por muchos como uno de los avances más importantes en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos, debido a que retrasa la producción del coágulo causante de obstrucción coronaria e isquemia, lo que reduce notablemente la mortalidad y la morbilidad en pacientes con enfermedad isquémica cardíaca establecida. La inhibición de la primera ciclooxigenasa tendrá relación con los

efectos observados a nivel de antiagregación al ser prescrita la aspirina en bajas dosis, mientras que el consumo de dosis más altas es lo que lleva a producir los efectos antiinflamatorios por inhibición de la COX-2⁹. La incapacidad de las plaquetas para regenerar la enzima inhibida, a diferencia de otros tejidos, es lo que permite el uso de este tipo de terapia pues no es hasta que estos fragmentos celulares sufren su recambio (vida media de 8 a 11 días) que se cuenta nuevamente con la enzima. Es por esto que es posible utilizar dosis bajas.

Se cree que las bajas dosis del medicamento también suprimen la inflamación vascular y por consecuencia incrementa la estabilidad de la placa aterogénica. Además se están investigando otras propiedades atribuidas al analgésico que podrían influenciar por otros mecanismos distintos al ya conocido, el progreso contra la enfermedad coronaria aterosclerótica y la reducción en la inactivación del óxido nítrico. Entre estos se incluye la reducción de radicales libres, la inhibición en la oxidación de proteínas y la atenuación de la modificación oxidativa de las lipoproteínas de baja densidad o LDL.⁴

Efectos beneficiosos de la aspirina bajo investigación

Otros efectos benéficos que siguen en estudio es la capacidad de influenciar la expresión de ciertos genes: a niveles farmacológicos, la aspirina inhibe selectivamente al C/EBP β , relacionada con la transcripción del COX-2 y con otras proteínas entre las que destaca la interleuquina 4. Por otra parte se ha observado una disminución en el riesgo de sufrir de ciertos tipos de cáncer por medio del consumo de este fármaco (estudios epidemiológicos). Se cree que es por la inhibición producida a ambas isoenzimas COX, pues anteriormente se ha relacionado a la COX-1 con la formación de tumores y a la inhibición de la COX-2 con la reducción en el tamaño de pólipos pre-cancerosos y la reducción del carcinoma de intestino grueso. Estas afirmaciones se han corroborado con ciertos estudios realizados en ratones knockout en los que se ha visto una reducción de la tumorigénesis.⁴

Limitación de la utilización de aspirina en niños y adolescentes¹⁰

En la actualidad, se ha asociado el uso de la aspirina en niños para el tratamiento de los síntomas de varios cuadros producidos por agentes virales, con el desarrollo de una entidad de origen desconocido llamada Síndrome de Reye.

Se cree que el desarrollo de este cuadro está ligado a una predisposición genética y no siempre se asocia con la toma de salicilatos. Sin embargo, la frecuencia de la aparición de éste se ve aumentada al menos 30 veces cuando el afectado ha tomado aspirina. Puede afectar a niños de cualquier edad y jóvenes de menos de 18 años.

Patogénicamente, se trata de una encefalopatía y una hepatopatía, cuya aparición se da cerca de una semana antes del inicio de un cuadro infeccioso de nariz, garganta, varicela o gripe, debido a que como ya se mencionó, existe una asociación con diversos virus. Los síntomas que se presentan a continuación van a incluir:

- Inicio abrupto de náusea y vómitos continuados.
- Cambios de comportamiento.
- Alteraciones visuales, auditivas y del habla.
- Adormecimiento y pérdida del conocimiento.
- Pérdida de fuerza muscular
- Aparición de posturas extrañas (brazos muy extendidos, rectos y girados sobre el cuerpo, piernas rectas y dedos del pie estirados sobre la planta del pie).

Este conjunto puede llegar a evolucionar hasta un cuadro de coma y puede tener como desenlace la muerte.

Entre los signos encontrados se tiene una glicemia baja, transaminasas hepáticas elevadas e igualmente, niveles altos de amonio en suero.

Por lo anterior, se recomienda que no se haga uso de ácido acetilsalicílico ni otros salicilatos en niños ni adolescentes, para no correr el riesgo de sufrir estas secuelas posteriores a su administración.

II. Eventos cardiovasculares y antiagregantes plaquetarios

En 1912, James Eric reportó un hallazgo hecho mientras practicaba una autopsia a uno de sus pacientes cuyo deceso se produjo por un infarto de miocardio: habían trombos en las arterias coronarias. Esto lo llevó a pensar que probablemente había encontrado la causa de la repentina muerte de su paciente. Pasaron poco menos de siete décadas y aún cuando ya varias personas habían hecho investigaciones e incluso habían empezado a utilizar terapia antitrombótica, no se tenía aún la seguridad de si la formación del trombo era la causa del deceso o si este se formaba luego de la muerte del individuo. Pero en 1980, se logró desvanecer toda duda sobre su origen al ser reportado el hallazgo de éstos en personas que se sometían a cirugía de corazón, pocas horas después de iniciado el infarto; por lo tanto, la producción no era post-mortem.¹¹

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cerca de 16,7 millones de personas mueren al año debido a algún tipo de enfermedad cardiovascular (ECV) lo cual representa un tercio de todas las muertes reportadas alrededor del mundo. Dentro de este grupo se incluyen las enfermedades en las que se produce daño al corazón o al sistema de vasos sanguíneos; dos de las más relevantes son la enfermedad coronaria y el AVC (también conocido como ictus) debido a su alta prevalencia actual, pues producen entre las dos el 76% de los eventos cardiovasculares. Ambos procesos tienen como causa más frecuente una trombosis coronaria secundaria a un accidente de placa ateromatosa lo que hace que formen parte de los eventos vasculares oclusivos.¹ A partir de esto se puede deducir que la activación de la coagulación y la agregación plaquetaria, factores fundamentales en la formación del trombo van a desempeñar un papel importante.

Principal mecanismo de origen de ECV

La aterosclerosis es un desorden inflamatorio crónico producido por la obstrucción gradual de las arterias coronarias al formarse depósitos gruesos de colesterol en las paredes de las arterias en forma de placas conocidas como ateromas. La enfermedad va a irse desarrollando en forma gradual e inicia a partir de la niñez, momento en el que se

desarrolla la lesión inicial en el vaso denominada estría grasa, que debe su aparición a la acumulación localizada de lipoproteínas en ciertas regiones de la capa íntima arterial, principalmente cuando sus niveles se encuentran aumentados. Tanto las lipoproteínas como los componentes de la matriz del vaso sufren modificaciones entre ellas la unión de ambos elementos y la oxidación de las lipoproteínas siendo esto último lo que va a inducir una reacción inflamatoria debido a la que prosigue el desarrollo de la lesión. El avance de la estría grasa continúa con el reclutamiento de leucocitos de estirpe mononuclear, es decir monocitos y linfocitos, atraídos por quimiotaxis producida por las LDL oxidadas y por citoquinas. Los monocitos se convierten en macrófagos que captan las partículas lipoproteicas por medio de una endocitosis mediada por receptor con lo que pasa a ser una célula espumosa. Algunas de estas células salen de la lesión limpiándola un poco, mientras que otras permanecen ahí y mueren, se cree que por apoptosis originando un núcleo apoptótico. Hasta aquí aún se está ante el desarrollo de una estría grasa. La llegada de células de músculo liso desde la capa media del vaso es la pauta que señala el inicio de la formación de la placa aterosclerótica avanzada pues éstas inician la formación de tejido fibroso; se producen además episodios de calcificación y neovascularización que complican aún más la situación.¹²

Al engrosarse la placa se produce un estrechamiento en la luz de la arteria y disminuye el flujo sanguíneo; la súbita ruptura del casquete fibroso de la placa expone proteínas trombogénicas del tejido y de las células espumosas lo que lleva a la formación de un coágulo o trombo que si no es oclusivo puede no provocar síntomas o tan solo una angina de pecho sin evolucionar a más, mientras que si produce un bloqueo de la circulación a través del vaso el órgano que recibe sangre de la arteria afectada va a perder su suministro de oxígeno o energía y se produce muerte celular.

Principales factores de riesgo

Se han identificado más de 300 factores de riesgo asociados al desarrollo de enfermedad coronaria y AVC. Los más importantes comparten tres criterios principales que los hacen verse especialmente implicados en el proceso. En primer lugar, deben poseer una alta prevalencia dentro de varias poblaciones; deben tener un impacto independiente y

significativo sobre el riesgo de sufrir de ECV; por último, su tratamiento y control reduce de forma significativa el riesgo medido.¹

Dentro de los factores más importantes encontrados hasta el momento se incluyen la inactividad física (es decir una vida sedentaria) y una dieta inadecuada que conduce a sufrir de obesidad y tener niveles de grasas elevadas en sangre (colesterol, LDL y triglicéridos). Además, un número sustancial de afectados debe ser atribuido al uso del tabaco, ya que se sabe en este momento que incrementa el riesgo de muerte por una enfermedad coronaria o cerebrovascular de 2 a 3 veces. Varios mecanismos se han descubierto por los que el tabaco causa este impresionante aumento de las enfermedades cardiovasculares: produce un daño en la capa endotelial de los vasos sanguíneos, incrementa el depósito de colesterol en las arterias y el proceso de coagulación, aumenta el nivel de LDL colesterol y disminuye el de HDL, promueve el espasmo de las arterias coronarias; la nicotina por si sola aumenta la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea.¹

La diabetes tipo 2 también va a causar una elevación del riesgo cardiovascular. Aunque no se conoce la causa exacta se cree que puede estar relacionada con la dislipidemia diabética, un perfil anormal de las lipoproteínas asociado a la resistencia a la insulina que sufren estos pacientes. En este cuadro se observa que aún con niveles normales de LDL, el tamaño y densidad de cada una de las partículas es mayor. Además hay una disminución en niveles de HDL y elevación en los niveles de triglicéridos, siendo esta última característica de especial riesgo en mujeres más que en varones aún dentro de la población que no sufre de diabetes. En definitiva, es tan importante el papel que juega la diabetes en la enfermedad aterosclerótica que coloca a los afectados por ésta en la misma categoría de riesgo a que pertenecen los individuos con aterosclerosis establecida.

La hipertensión arterial que es el aumento de la presión diastólica sanguínea sobre 90 mmHg o de la presión sistólica sobre 140 mmHg ha sido asociada mediante estudios epidemiológicos con un aumento en el riesgo cardiovascular dentro de la población mayor de 50 años y se sabe que la presión sistólica es un predictor más importante del riesgo de sufrir aterosclerosis que la diastólica.¹

El estrés emocional, la edad y la historia familiar son otros factores de riesgo.

Por último, el sexo masculino y las mujeres en post-menopausia tienen mayor riesgo pues ninguno posee la protección brindada por los estrógenos. Sin embargo, en ciertos casos específicos las mujeres pueden sufrir un incremento considerable en su tasa de riesgo. La OMS ha informado que tratamientos farmacológicos a los que se someten las mujeres en ciertas etapas aumentan el riesgo: durante la menopausia las terapias de reemplazo hormonal, mientras que en mujeres con edad reproductiva las de anticonceptivos orales. Además el uso de tabaco como ya se dijo y los niveles sanguíneos altos de triglicéridos son especialmente determinantes en el sexo femenino.

Antiagregantes plaquetarios

Los antiagregantes plaquetarios conforman un grupo de fármacos que actúan sobre la capacidad de agregación de las plaquetas, inhibiendo las vías de activación plaquetaria, estimulando las de inhibición o más idealmente haciendo ambas cosas a la vez, para lograr impedir la formación del tapón hemostático por las mismas. Por eso son utilizados como un recurso terapéutico decisivo en el tratamiento de enfermedades vasculares arteriales y tromboembólicas. El uso terapéutico de los antiagregantes plaquetarios está orientado a lograr la prevención de fenómenos isquémicos a tres distintos niveles que son los coronarios, los cerebrales y los periféricos (Cuadro 2).

Se ha establecido un rol en la prevención secundaria del evento cardiovascular logrando una disminución significativa en el riesgo de infarto agudo de miocardio, muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular y otros procesos importantes: los antiagregantes se han asociado a una disminución de cerca del 25% en el desarrollo de eventos cardiovasculares serios en pacientes de alto riesgo que incluyen aquellos que han sufrido de infarto de miocardio, accidente cardiovascular isquémico, personas con angina estable o inestable, enfermedad arterial periférica oclusiva, fibrilación atrial incluida la reducción de un sexto en infarto de miocardio, un cuarto en AVC y de un sexto en muerte cardiovascular.⁹

CUADRO 2. Distintos tipos de trastornos en que se utilizan antiagregantes como tratamiento.

ORIGEN	TRASTORNO
Trastornos cardíacos	Infarto agudo de miocardio
	Angor inestable
	Angor estable
	Tras una angioplastia o un by-pass aortocoronario
	Fibrilación auricular en el caso de contraindicación del Acenocumarol ó la Warfarina
	Prótesis valvular cardíaca mecánica en asociación con Acenocumarol ó la Warfarina
	Pacientes con edad inferior a 65 años sin otros factores de riesgo cardíaco
Trastornos cerebrovasculares	Tras un accidente isquémico transitorio o una AVC constituido
	Tras una endarterectomía carotídea
	Afectación carotídea (ateromatosis)
Trastornos vasculares periféricos de origen arterial	Claudicación intermitente
	Reoclusión tras un by-pass
	Cualquier enfermedad vascular arterial periférica

Distintos estudios han sido realizados por varios grupos con el fin de demostrar la eficacia del tratamiento antiplaquetario en pacientes con alguno de los cuadros anteriores. El estudio de la Antiplatelet Trialists' Collaboration realizado en 1994 evaluó aproximadamente unos 100 000 individuos de los cuales el 70% formaba parte de la categoría de alto riesgo en enfermedad vascular. Lo que se encontró fue una reducción del 25% en la muerte por infarto de miocardio, AVC y muerte súbita. También se observó una reducción del 34% en infarto de miocardio, 25% en accidente cerebro vascular y 17% en la tasa por muerte vascular. Un análisis realizado por el Antithrombotic Trialists' Collaboration incluyó 287 estudios que envolvían pacientes con infarto de miocardio agudo y previo, AVC isquémico agudo y previo, enfermedad coronaria, enfermedad periférica arterial, riesgo de embolismo y de grupos de alto riesgo como diabéticos, personas hemodializadas o con enfermedad de carótida. A partir de estos demostraron la disminución en un 22% de eventos vasculares serios en personas bajo tratamiento antiplaquetario en comparación con la población control, observando mayor beneficio en pacientes con infarto de miocardio agudo que en AVC agudo, con disminución de 30% y

11% respectivamente. En este mismo estudio se obtuvo además un 34% de reducción en infarto de miocardio, un 25% en AVC y 15% en muerte vascular. Se concluyó que una dosis de 75 a 150 mg de aspirina por día resulta suficiente como terapia en la prevención secundaria de los eventos ya citados.¹³

En algunos estudios se han reportado resultados que hacen creer pueden ser eficaces para prevenir la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar, pero no se ha comparado su eficacia con la de los anticoagulantes, que es el tratamiento estándar para estas patologías.

El fármaco antiplaquetario ideal debería ser efectivo por vía oral, tener buena potencia antitrombótica y estar desprovisto de toxicidad sistémica y de riesgo de hemorragia significativo. Ninguno de los inhibidores plaquetarios disponibles satisface esos requisitos. Existen varios agentes desarrollados en la actualidad; no todos actúan de la misma forma pues hay varios procesos por los que se logra la agregación plaquetaria y esto permite realizar la elección del antiagregante que mejor se ajuste a las necesidades de cada individuo. Los mecanismos de activación incluyen los siguientes:

- contacto con el colágeno de la pared vascular (adhesión plaquetaria)
- activación plaquetaria y secreción de ADP y tromboxano A₂ (liberación)
- ADP, tromboxano A₂ y trombina aumentan el calcio citosólico y producen agregación y contracción de las plaquetas (retracción del coágulo)
- aparición de lugares de unión para fibrinógeno y factor de von Willebrand (glicoproteína IIb/IIIa): aumenta la agregación
- prostaciclina (PGI₂) y óxido nítrico endoteliales aumentan el AMP cíclico e inhiben la agregación.

Utilización de la aspirina como antiagregante plaquetario

La aspirina como ya se explicó es un inhibidor de la ciclooxigenasa y bloquea la liberación de tromboxano A₂ por parte de las plaquetas.

El inicio de la investigación de sus funciones como tratamiento antiagregante posterior a infarto de miocardio inició en el año de 1974, año en que fue publicado el primer trabajo referido al tema. El uso del antiplaquetario luego de un infarto de miocardio fue permitido hasta el año de 1985 por la US Food and Drugs Administration y hasta 1996 bajo sospecha

de infarto. Es recomendada como droga de primera opción sobre el resto de antiagregantes ya que por ser el más ampliamente estudiado es el mejor conocido, además de que su uso supone un beneficio terapéutico claro, es el más tolerado e igualmente el más económico. Durante el análisis realizado en el Antiplatelet Trialists' Collaboration se comparó la eficacia de la dosificación tradicional de aspirina (de 75 a 325 mg) con dosis mayores de la misma y con otros agentes plaquetarios sin encontrarse ventaja alguna con este cambio.⁹ La dosificación de aspirina adecuada se encuentra en un rango de 75 a 150 mg diarios como se explicó anteriormente. Dosis de 150 a 325 mg son utilizados en casos donde se requiere un efecto antitrombótico inmediato como ocurre en el caso de síndrome coronario agudo, por ejemplo.¹³

Enfermedad coronaria.

La enfermedad coronaria o cardiopatía coronaria que incluye la angina de pecho, el infarto agudo al miocardio (IAM) y el síndrome de muerte súbita, por su parte causa 7,2 millones de las muertes reportadas por la OMS ubicándose en el segundo lugar de las causas de muerte en la población de 15 a 59 años (tan solo después del SIDA) y en el primero entre las personas mayores de 60 años.¹

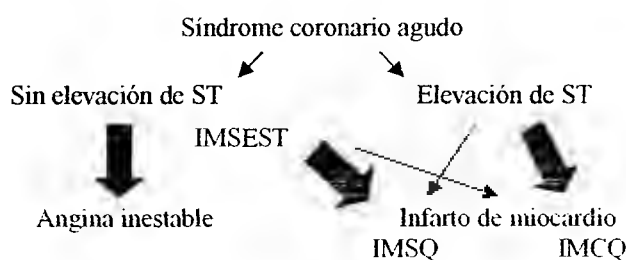


Figura 6. Clasificación y patrón de frecuencia de los síndromes coronarios agudos.¹¹

Clave: ST, segmento ST; IMSEST, infarto de miocardio sin elevación de segmento ST; IMSQ, infarto de miocardio sin onda Q; IMCQ, infarto de miocardio con onda Q.

Cuando se presenta un episodio isquémico en un individuo se debe evaluar si hay o no elevación del segmento ST en el electrocardiograma. Como se ilustra en la figura anterior, la elevación ST desemboca mayoritariamente en un infarto de miocardio con onda Q y

apenas una pequeña parte en un infarto sin onda Q. Si por el contrario el electrocardiograma no presenta elevación de ST, el diagnóstico más frecuente de estos pacientes será angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q (este último si se detecta CPK-MB en suero) y apenas una pequeña se califica como infarto de miocardio con onda Q.¹¹

La importancia de esta clasificación no se debe a las diferencias fisiopatológicas y anatómicas entre los dos subgrupos de pacientes, las cuales ciertamente existen, sino que principalmente se debe a la discrepancia en las medidas terapéuticas a seguir, especialmente en los pacientes con sospecha de infarto y elevación del segmento ST o bloqueo completo de rama izquierda en los que se utiliza una terapia de reperfusión inmediata, mientras que en los demás casos no debe hacerse.¹⁴

Las salas de urgencias deben tener un protocolo para el manejo de infarto agudo del miocardio, con el cual se obtenga un examen físico completo y un electrocardiograma de 12 derivaciones durante los 10 primeros minutos de la admisión y proponerse lograr un tiempo menor de 30 minutos entre la llegada del paciente y el inicio de los procedimientos terapéuticos que se determinarán por el resultado de las pruebas realizadas.¹⁴

Sin importar el tipo de cuadro que esté sufriendo el paciente se le administrará ácido acetilsalicílico pues se ha asociado la administración de aspirina en dosis establecidas a una disminución en la mortalidad, independientemente de si es o no sometido a otros tratamientos como la terapia de reperfusión. Por eso es que actualmente se utiliza de rutina los antiagregantes plaquetarios en el manejo inicial de un paciente con enfermedad coronaria. (Fig. 7)

El paciente debe recibir durante el primer día una dosis de 160 a 325 mg de ASA. Si existe alergia a ASA puede utilizarse otro antiagregante plaquetario como dipiridamol o ticlopidina¹⁴. Las pautas americanas y europeas estipulan brindar terapia antiplaquetaria a pacientes con enfermedad coronaria establecida⁴. Se recomienda continuar con una dosis de mantenimiento como mínimo durante dos años entre el rango de 75 a 325 mg al día, aunque más ideal aún es mantenerla de forma indefinida especialmente en ancianos y en pacientes de alto riesgo, siempre que no aparezcan efectos adversos o exista alguna contraindicación¹⁵.

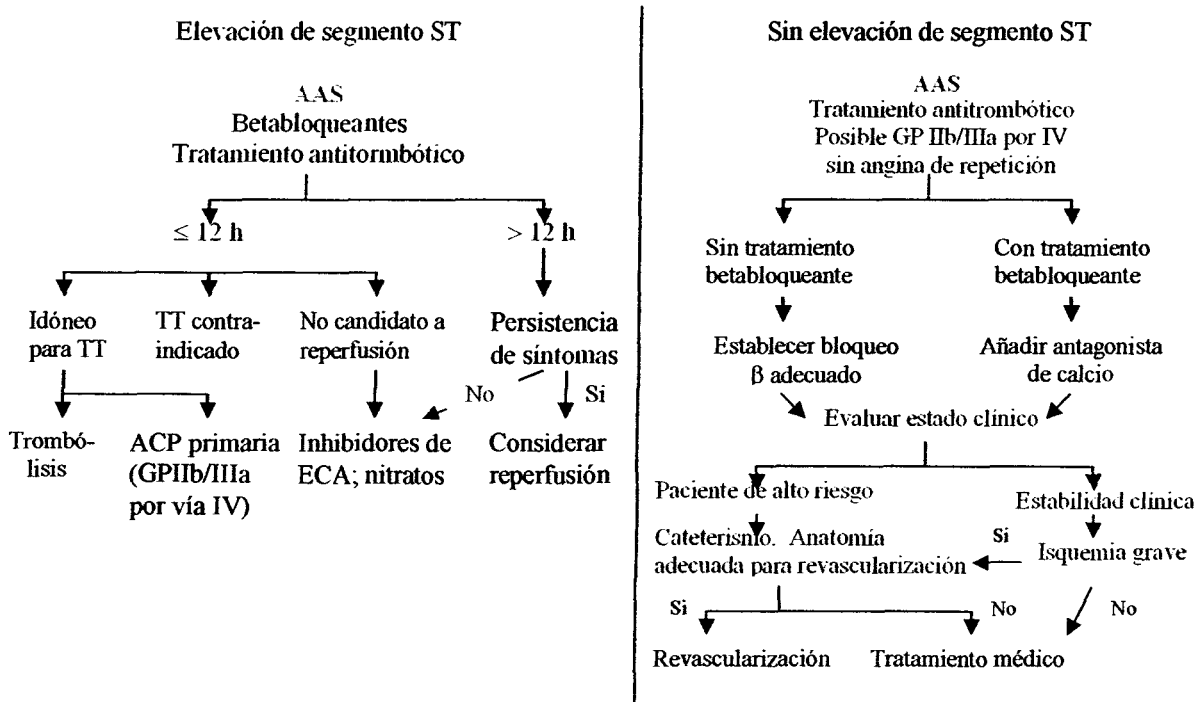


Figura 7. Estrategias terapéuticas en individuos con síndrome coronario agudo.¹²

Clave: AAS, ácido acetilsalicílico; h, horas; TT, terapia trombolítica; ACP, angioplastia coronaria transluminal percutánea primaria; ECA, enzima convertidora de la angiotensina; GP IIb/IIIa, glicoproteína IIb/IIIa; IV, intravenoso.

Durante un infarto con elevación del segmento ST el principal objetivo terapéutico es inducir e inhibir con efectividad y rapidez la fibrinólisis, actividad plaquetaria y producción de trombina. La terapia fibrinolítica es considerada actualmente como el tratamiento estándar por su accesibilidad y efectividad para disminuir el daño al miocardio y la mortalidad, sin embargo un porcentaje considerable de fracaso terapéutico y fenómenos de resistencia y reoclusión llevó a la búsqueda de nuevas estrategias y esto trajo consigo el desarrollo del tratamiento trombolítico dentro del que se incluye un antiagregante plaquetario, un antitrombótico indirecto y un fibrinolítico. El estudio ISIS-2 demostró que la aspirina asociada a heparina es eficaz como tratamiento del infarto agudo del miocardio, con una reducción de la mortalidad de 23%. Cuando se combina con estreptoquinasa la reducción es de 42%. La terapia fibrinolítica asociada al ácido acetilsalicílico puede considerarse como el avance más importante en el tratamiento del infarto con elevación del segmento ST.²

Ya se hizo referencia a la enorme efectividad de la terapia antiagregante con aspirina en el tratamiento de enfermedad cardiovascular en personas que ya han sufrido algún evento cardiovascular, es decir en la prevención secundaria, pero no es el único beneficio obtenido con su uso.

Se ha demostrado la capacidad de la aspirina en la prevención primaria de eventos cardiovasculares (es decir, en individuos que no sufren aún de enfermedad cardiovascular) dentro de ciertos grupos definidos que incluyen personas sobre los 65 años, con hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, obesidad o historia familiar de infarto temprano. Los resultados obtenidos hasta ahora son más contundentes para individuos del sexo masculino pues de cinco grandes estudios realizados hasta el momento solo dos incluyen mujeres.⁹

El estudio British Male Doctors' es el único que indicó la ausencia de beneficios en 5 139 varones al consumir el fármaco para evitar enfermedad cardiovascular, pues no encontró diferencia alguna luego de 6 años consumiendo 500 mg al día. En cambio, el Physicians' Health Study que contó con la participación de 22 701 hombres y utilizó una dosificación de 325 mg en días alternos, concluyó antes de tiempo pues demostró en forma definitiva una reducción de 44% en el riesgo de sufrir un primer infarto de miocardio principalmente en hombres sobre los 50 años (no se observó beneficios con respecto a mortalidad cardiovascular ni AVC). El Thrombosis Prevention Trial reportó por su parte una reducción de 20% en muerte coronaria e infarto de miocardio no fatal entre individuos de sexo masculino con alto riesgo. El Hypertension Optimal Treatment Trial que incluyó tanto mujeres como hombres (18 790 personas) reveló una disminución de 15% en eventos vasculares y de 36% en infarto de miocardio tras el consumo de 75 mg diarios pero sin cambio en la tasa de mortalidad cardiovascular. El Nurses' Health Study fue dedicado especialmente a observar el comportamiento en mujeres; lo que se obtuvo con una dosis de 1 a 6 tabletas semanales de aspirina durante 6 años, fue una reducción en el riesgo de sufrir un infarto de miocardio de 25% y que se incrementó en las mujeres mayores de 50 años hasta un 32%.^{9,13}

Accidente vasculocerebral.¹

Ocurre cuando el flujo sanguíneo dirigido hacia cerebro se ve interrumpido, por lo que se pierden las fuentes de energía causando daño a tejido cerebral.

Anualmente, 15 millones de personas sufren un AVC y de éstas unas 5 millones mueren, mientras que otras 5 millones quedan incapacitadas permanentemente. Tiene una de las incidencias más altas de enfermedad alrededor del mundo, siguiendo después de la enfermedad coronaria y al menos, en países del primer mundo es la tercera causa de muerte.

El ictus puede tener su origen en un estrechamiento in situ del vaso o puede deberse a un coágulo movido por el flujo sanguíneo a través de los vasos hasta llegar a cerebro. El desarrollo de un AVC se encuentra bastante relacionado con la activación de la coagulación y la agregación plaquetaria. Lo referido acerca del desarrollo de infarto de miocardio resulta ser bastante similar al proceso de un accidente cerebrovascular.

La aspirina es la primera droga de elección en la mayoría de los pacientes con AVC. La ticlopidina ha presentado una efectividad moderadamente mayor pero tanto su costo superior como la incidencia de complicaciones graves como la leucopenia hace que se descarte como opción en la mayoría de los casos. Otro antiplaquetario que ha demostrado efectividad en ensayos realizados es el clopidogrel.

Lo referido en cuanto a distintas aplicaciones del ácido acetilsalicílico se encuentra esquematizado en la cuadro 2, expuesto anteriormente

III. Resistencia a la aspirina

El uso del ácido acetilsalicílico como antiagregante plaquetario se ha extendido notablemente y es debido a su gran efectividad en la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares.

Su enorme efectividad en prevención secundaria, tratamiento de cuadro agudo e incluso en la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares ha quedado plenamente demostrada. Sin embargo presenta una serie de limitaciones las cuales podrían explicar en parte los casos de fallo terapéutico observados²:

- a. Débil inhibición plaquetaria.
- b. No evita la adhesión plaquetaria inicial en el daño endotelial.
- c. No impide la unión del fibrinógeno a su receptor.
- d. No evita la inhibición de la síntesis de prostaciclina.
- e. Su actividad puede ser atenuada por las catecolaminas.
- f. No inhibe agregación plaquetaria en áreas de alta fricción y estenosis.
- g. Efectos adversos como la gastritis o la hemorragia.
- h. Interacción adversa con otros medicamentos.
- i. Falta de respuesta y resistencia.

La resistencia a la aspirina es un problema cada vez más investigado. Recientemente se ha reportado una heterogenicidad en la respuesta de algunos individuos a la inhibición de la ciclooxigenasa. Se está observando que una proporción tan alta como 45% de pacientes no está presentando la respuesta esperada en la inhibición de la función plaquetaria tras seguir esquemas de tratamientos del antiagregante plaquetario, lo que repercute en el desarrollo de eventos vasculares recurrentes.

De un 6 a un 24% de los pacientes con enfermedad de arteria coronaria estable no están respondiendo a la terapia con aspirina lo que conduce a un efecto perjudicial con respecto a eventos cardiovasculares y queda demostrado en las cifras de pacientes bajo tratamiento que han sufrido un evento vascular recurrente: del 10 al 20% de pacientes que sufrieron trombosis arterial tienen algún tipo de recurrencia a pesar del tratamiento con aspirina.¹⁶

Definición de resistencia al ácido acetilsalicílico

Para empezar sería importante definir exactamente lo que actualmente se conoce como resistencia a la aspirina. En este momento, se dice que el fenómeno involucra además de la formación de tromboxano, una fallida inhibición en la agregación plaquetaria y un incremento en la expresión de P-selectina (un marcador de secreción de α -gránulos asociado con la progresión de aterosclerosis) estando bajo terapia con el antiagregante. Sin embargo, es necesaria una definición más concreta si se planea realizar labores investigativas acerca de ésta.¹³

Algunas personas consideran que el término 'resistencia' no es el mejor para definir lo observado en este caso, pues con éste más bien se hace relación a una disminución en la respuesta o tolerancia a una droga después de la administración inicial como ocurre en el caso de los antibióticos cuando debido al sobreuso o uso inapropiado de la sustancia las bacterias no sufren daño alguno. Con la aspirina el proceso es distinto pues involucra el hecho de que distintas personas por diferentes razones, pueden responder de forma variada a un tratamiento con el fármaco. Por lo tanto, una "respuesta variable" puede ser un término más apropiado para describir estas diferencias individuales en la respuesta a la antiagregación.

Medición de la respuesta disminuida en el laboratorio

La resistencia al antiplaquetario debe enfocar dos puntos distintos e importantes, una medida de respuesta al tratamiento ausente o atenuada por alguna técnica de laboratorio y por otra parte, una correlación de esta disminución encontrada con el efecto en los eventos coronarios vistos en el paciente los cuales se pretendían contrarrestar.

Varios criterios han sido utilizados para definir resistencia, incluyendo estudios de agregación plaquetaria, marcadores bioquímicos y productos clínicos¹⁷.

La medición óptica de la agregación plaquetaria se presenta como el estándar de oro entre los métodos utilizados para la determinación de resistencia en este caso particular¹⁸. En este tipo de ensayos se detectan fotoeléctricamente los cambios que se dan en la densidad óptica cuando inicia la agregación. La adenosina difosfato promueve la liberación de ADP y tromboxano A₂ endógeno cuando se agrega a plasma rico en plaquetas; si la persona

evaluada está utilizando aspirina va a tener una prueba anormal. Aún más específica resulta la prueba si se adiciona ácido araquidónico al plasma con plaquetas pues se induce la producción de tromboxano A_2 . Es importante saber que a parte del uso de aspirina sin fenómenos de resistencia, ambas pruebas pueden ser anormales en caso de defectos propios similares a la acción de la aspirina, trombostenia de Glanzmann y afibrinogemia. En base a esta prueba, la resistencia a la aspirina ha sido definida de la siguiente forma:

- a. Agregación mayor o igual a 70% con adición de 10 μ M de ADP.
- b. Agregación mayor o igual a 20% con adición de 0,5 mg/mL de ácido araquidónico.

Se han buscado nuevas alternativas y se ha utilizado en algunos ensayos el Platelet Function Analyzer (PFA-100) que como ventaja sobre el método estándar tiene el hecho de utilizar sangre completa en lugar de plasma rico en plaquetas. Sin embargo, se requieren más pruebas para lograr una correlación ideal y obtener resultados más precisos por medio de este sistema.¹⁹

Por otra parte, se está utilizando un producto del metabolismo del tromboxano A_2 en la determinación de éste: el 11-Dihidrotromboxano B_2 . El tromboxano A_2 sufre una serie de modificaciones por medio de las que se degrada y logra ser eliminado por orina. Al final de su vía de degradación se obtienen cerca de 20 metabolitos detectables en la orina, donde dos son especialmente abundantes, el 2,3-dinortromboxano B_2 y el 11-dihidrotromboxano B_2 . La degradación inicia cuando el tromboxano A_2 es modificado por medios no enzimáticos a tromboxano B_2 , compuesto estable pero inactivo. Posteriormente, esta nueva molécula sufre una β oxidación y por medio de este proceso se obtienen las moléculas que finalmente serán eliminadas³. El 11-dihidrotromboxano B_2 es un metabolito estable que puede ser detectado tanto en sangre como orina y refleja la activación plaquetaria *in vivo*; se han relacionado niveles altos en su concentración con eventos cardiovasculares y se está tratando de implementar en la predicción de infarto al miocardio, AVC y muerte cardiovascular. (Fig. 8)

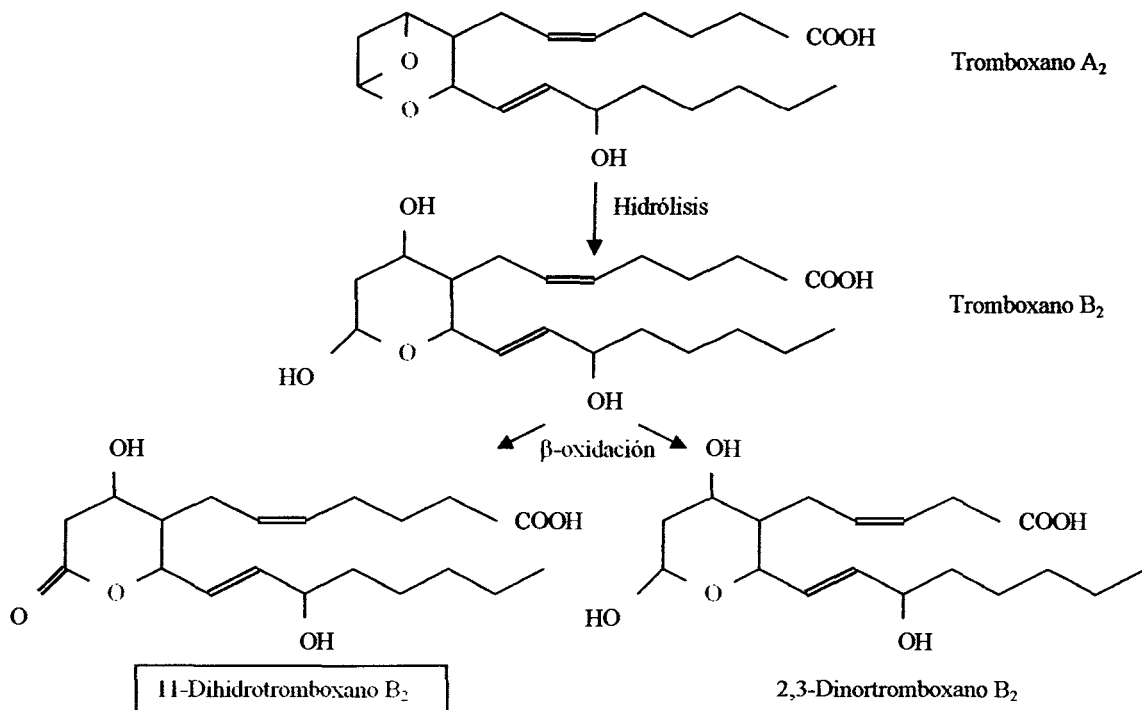


Figura 8. Degradación de tromboxano A₂.³

Efectos producidos por la resistencia en poblaciones especiales

Varios ensayos se han realizado en poblaciones específicas para conocer la incidencia y efecto de la resistencia a la aspirina dentro de éstas. Gum *et al*¹⁸ evaluó a 326 pacientes con enfermedad cardiovascular estable. El 5,2% del grupo en estudio (17 individuos) resultó resistente; entre éstos, la mayoría fueron mujeres y con niveles de hemoglobina ligeramente menores a lo normal. La incidencia de eventos adversos (infarto de miocardio, ictus o muerte fulminante) fue mayor en la población resistente: 4 de 17 sujetos resistentes (24%) contra 30 de 309 sujetos sensibles a la acción de la aspirina (10%). Aún cuando los resultados no son estadísticamente significativos del todo, se ve claramente el incremento del riesgo de sufrir eventos clínicos adversos en personas que no responden al tratamiento con aspirina.

Existen ciertos grupos especiales en los que las consecuencias debido a la resistencia a la aspirina han sido especialmente tangibles. Chen *et al*²⁰ estudió la incidencia de necrosis en músculo cardíaco luego de una intervención coronaria percutánea (PCI) entre individuos de

grupo étnico asiático. Las complicaciones posteriores a un PCI se deben a trombosis arterial pero son evitadas por medio de terapia con aspirina más alguna tienopiridina; por desgracia, la población de pacientes resistentes a esta terapia va de 8% a 45%. Se comparó el comportamiento de 151 individuos sometidos al procedimiento entre los cuales 29% eran resistentes. La mionecrosis posterior a la intervención fue más frecuente en los pacientes resistentes: la elevación de troponina I ocurrió en 65,5% de los pacientes resistentes con un valor medio de 6,3 ng/mL y la de CK-MB en 51,7% con un promedio de 20 UI/L, mientras que en el resto de sujetos los resultados fueron menores obteniéndose para la troponina elevación en 38,5% y un promedio de 0,85 ng/mL mientras que para CK-MB un 24,6% con 17 UI/L.

Existe una población de pacientes con una incidencia excepcionalmente alta de resistencia: al someterse a un injerto de bypass coronario se desarrolla en la mayoría de las personas una resistencia que se extiende durante cerca de los primeros 10 días luego de la cirugía. Muestras de los pacientes tomadas previamente a la operación, fueron estimuladas con ácido araquidónico y colágeno para lograr la formación de tromboxano y se sometieron a la acción de dos dosis de aspirina, 30 y 100 $\mu\text{mol} / \text{L}$ con lo que se inhibió la síntesis del eicosanoide a $25\pm 5\%$ y $5\pm 1\%$, respectivamente. Muestras tomadas 5 días después de colocado el bypass y sometidas a las mismas concentraciones del antiagregante mostraron un comportamiento distinto, la producción evaluada apenas disminuyó a $75\pm 7\%$ y $45\pm 8\%$. La prueba realizada con sangre de 10 días posteriores a la intervención muestra recuperación de la función normal. Se ha observado que luego del procedimiento inicia un alto recambio plaquetario por lo que se cuenta con una alta disposición de enzima no desactivada. Además, estas plaquetas tienen la característica especial de poseer una cantidad aumentada de COX-2, la cual es responsable de la actividad aumentada en la diferenciación de los megacariocitos. Como se explica más adelante, la disposición de isoforma 2 podría ser vista como la causa de la respuesta disminuida a la aspirina dado que su inhibición es limitada pero dentro de este grupo en particular se concluyó que no se encuentra involucrada con el desarrollo del problema, luego de someter las plaquetas de los pacientes a un tratamiento con celecoxib –un potente inhibidor selectivo de COX 2– y no observar gran cambio en la producción de tromboxano.¹⁶

Posibles causas

La causa por la que se produce la resistencia a la acción antiagregante de la aspirina en ciertas personas como ocurre en los ejemplos mencionados, aún no es conocida pero se han propuesto varias explicaciones a fin de dilucidar el origen de este fenómeno.

Existe la posibilidad de que por algún motivo lo que se esté viendo afectado sea la farmacocinética del medicamento y no se observe respuesta a la aspirina simplemente por que la dosis que llega al organismo es menor a la esperada. Dependiendo del tipo de formulación de aspirina utilizada en el tratamiento, la biodisponibilidad podría ser sub-óptima; ciertos preparados con cubierta entérica, útil en la protección del tracto digestivo y en disminuir la producción de efectos adversos a nivel gastrointestinal, podrían tener una absorción disminuida, causando una reducción en la captación de ácido acetilsalicílico por parte del organismo. Otros preparados pueden ser propensos a sufrir desactivación enzimática por parte de las esterasas intestinales o bien, química provocada por el alto pH presente en el intestino delgado.⁴

Otro factor que podría afectar la farmacocinética del fármaco es la obesidad. Algunos investigadores plantean que el uso de las dosis utilizadas en la población estándar, no debería ser el mismo en personas con problemas de obesidad pues la respuesta puede ser menor.⁴

La ciclooxigenasa 1 es inhibida por la molécula de ácido acetilsalicílico de forma bastante específica, atestiguado en el hecho de encontrar una mucha menor respuesta cuando se evalúa la acción antiagregante contra la segunda isoenzima, que en realidad es bastante similar a su análoga. Una mutación en el gen de la COX-1 o formas polimórficas de ésta podrían ser traducidas en una resistencia a la inhibición por parte de la aspirina, puesto que el reconocimiento no sería ideal y la afinidad disminuiría. Sin embargo, hasta el momento no se han identificado mutaciones a este nivel aunque existe la posibilidad de que se dé el caso y sea causa de resistencia.²¹

Se ha especulado que la insuficiente respuesta a la aspirina puede ser causa de la formación de tromboxano por parte de COX-2 plaquetaria; la principal forma isoenzimática encontrada en las plaquetas es la COX-1, sin embargo se sabe ahora que existe una cantidad variable de la segunda isoenzima en estas estructuras celulares, la cual ya se explicó es menos sensible a la acción de la aspirina en cerca de dos órdenes de magnitud. Es probable

entonces que individuos con una mayor cantidad de la isoenzima 2 continúen una síntesis normal de tromboxano A₂ luego de inhibida la COX-1, pues se necesita una inhibición en la producción de tromboxano A₂ mayor al 90% para observar el efecto antiagregante de la aspirina^{7, 16}. La inhibición de la COX-2 necesitaría dosis de aspirina mayores a 500 mg diarios.²¹

Es posible también que se dé producción de tromboxano por parte de células nucleadas como monocitos o células endoteliales que son capaces de esto pues poseen tromboxano sintasa. La inhibición producida a la COX-1 no les afectaría como a las plaquetas por que al tener núcleo serían capaces de realizar síntesis *de novo* de la enzima cuando lo necesitaran. Además, de ser esta hipótesis correcta tendría que pensarse en el papel que desempeñaría durante un evento pro-inflamatorio la COX-2, pues se vería inducida y aumentaría su cantidad en estas células nucleadas de 10 a 20 veces obteniendo como resultado final una respuesta aún menor a la aspirina. Se debe recordar que la aterosclerosis es un ejemplo de estos fenómenos inflamatorios que antecede un alto porcentaje de los accidentes cardiovasculares y por otra parte, está demostrado que el aumento de la isoenzima mencionada es un hecho durante un cuadro aterosclerótico. Conjuntamente, se ha observado que células endoteliales y monocitos pueden transferir prostaglandina H₂ a las plaquetas que es utilizada en síntesis de tromboxano A₂; esta transferencia puede aumentar en el sitio de un evento aterosclerótico, creando un sobreestímulo sobre la COX-1 activada disminuyendo su sensibilidad al efecto de la aspirina.²¹

Los isoprostanoides son sustancias generadas por una vía de conversión no enzimática del ácido araquidónico; la sustancia precursora sufre una peroxidación directa obtenida por acción de radicales libres. Los isoprostanos son bastante similares a las prostaglandinas obtenidas por medio de la ciclooxigenasa y tienen la capacidad de imitar la función del tromboxano dentro del organismo, sin ser afectados por la acción de la aspirina, así que es otra causa probable de resistencia.^{3,4}

Las interacciones con otros medicamentos puede ser otra razón por la que no se logre el efecto deseado de la aspirina. El ibuprofeno es uno de los antiinflamatorios no esteroideos de mayor uso en la actualidad. Se ha planteado la posibilidad de que la utilización de este fármaco en combinación con la aspirina pueda bloquear la unión de la aspirina a la ciclooxigenasa por lo que se desarrolla la resistencia. El ibuprofeno actúa sobre la COX en

- c. Tipo 3 o pseudoresistencia. La activación de las plaquetas se da por medios distintos al tromboxano.

Hasta el momento se ha hablado de posibles causas de resistencia de tipo 1 y 2. La tercera posibilidad que resta es la activación de la agregación sin requerir de tromboxano. Las células sanguíneas son las encargadas de coordinar la acción de las plaquetas y hay un conjunto de sustancia que junto con el tromboxano van a ayudar a inducir la activación de las plaquetas. En este contexto, se cuenta principalmente con el colágeno, el ADP, la trombina, la epinefrina y la serotonina.⁴

Resistencia antiplaquetaria

Se ha observado que pacientes con una pobre inhibición plaquetaria por parte de terapia con aspirina, presentan igualmente una pobre inhibición bajo tratamiento con otros antiplaquetarios. Esto ha llevado a pensar que es muy probable que la variación observada en la respuesta hacia antiagregantes sea de tipo multifactorial e incluya diferencias en la absorción, interacción droga-receptor, señalización interna, la sensibilidad de los receptores plaquetarios al estímulo, entre otras cosas. Un grupo de investigadores propuso el concepto de resistencia plaquetaria por que es posible que la falta de respuesta no se deba tanto al fármaco utilizado como a las plaquetas del paciente en sí. Por supuesto, esto es algo que requiere aún de posterior investigación.⁴

IV. Segundas opciones en caso de fallo terapéutico

Cuando ocurre fallo terapéutico con la aspirina como antiagregante plaquetario, el cambio a otro tipo de antiplaquetario no garantiza que el nuevo fármaco tenga mayor éxito en el tratamiento; sin embargo hasta que se conozcan las circunstancias por las que se da el fenómeno de resistencia, resulta necesario continuar tratando al paciente con otras alternativas de acuerdo a sus necesidades. A continuación se presentan una serie de opciones utilizadas tras el fracaso de la terapia con ácido acetilsalicílico.

Fármacos que inhiben la síntesis de tromboxano

A. Inhibidores de la ciclooxigenasa

1. Sulfinpirazona

Es un inhibidor competitivo de la ciclooxigenasa antagonizando. A altas dosis inhibe la agregación y secreción plaquetaria. Además bloquea la formación de trombina en el subendotelio y protege al endotelio de lesión química. Es útil en pacientes con prótesis valvulares pues normaliza el acortamiento de la supervivencia plaquetaria e inhibe la trombosis en cánulas arteriovenosas en humanos y en modelos experimentales animales.

2. Triflusal

El mecanismo de acción es la inhibición irreversible de la ciclooxigenasa plaquetaria con mínima acción sobre la del endotelio vascular. También inhibe la fosfodiesterasa plaquetaria. su efecto se potencia por medio de su principal metabolito, el HTB, que resulta ser hasta diez veces más potente que el propio triflusal al inhibir a la fosfodiesterasa.

3. Ditazol

Actúa sobre la ciclooxigenasa, pero esta acción es dosis dependiente, relacionada con los niveles plasmáticos del fármaco, desapareciendo a las pocas horas de su administración.²³

B. Inhibidores de la tromboxano-sintasa

1. Ridogrel

En pacientes con infarto de miocardio y tras angioplastia coronaria se está empezando a utilizar este potente inhibidor de la tromboxano-sintasa. Lo que hace es eliminar la

formación de tromboxano A_2 por medio de la inhibición de la enzima encargada de su formación, pero además antagoniza al receptor del TxA_2 a dosis altas, lo que aumenta la respuesta.²³

2. Picotamida

Utilizado en pacientes con enfermedad vascular periférica, es un débil inhibidor de la tromboxano-sintetasa y antagonista del receptor. No se puede asegurar la inhibición adecuada de la tromboxano-sintetasa ni un bloqueo importante del receptor de TxA_2 .²³

Fármacos que incrementan el AMP cíclico

A. Activadores de la adenil-ciclasa

1. Prostaciclina

La prostaciclina actúa como un eficaz vasodilatador y un potente inhibidor de la agregación plaquetaria. Suprime de forma indirecta distintos mecanismos de la activación plaquetaria dependientes del calcio, que incluye la agregación, la reacción de liberación inducida por la agregación e incluso tal vez, la adhesión plaquetaria. Al unirse esta sustancia a receptores específicos de la superficie de las plaquetas, activa la adenilciclasa plaquetaria unida a la membrana lo que produce una elevación de la concentración de AMP cíclico y esto es lo que finalmente suprime los mecanismos ya mencionados.²³

B. Inhibidores de la fosfodiesterasa

1. Dipyridamol

Es un derivado pirimidínico que actúa inhibiendo la nucleótido fosfodiesterasa cíclica o bloqueando la captación de adenosina con lo que logra incrementar la concentración de AMP cíclico interfiriendo de esta forma la función plaquetaria. Prolonga la vida media plaquetaria en pacientes con patologías que cursan con destrucción acelerada de estas células, como son trombosis venosas y arteriales o prótesis valvulares cardíacas. El beneficio logrado cuando se utiliza solo es poco, pero su utilización es especialmente valorada en pacientes con prótesis valvular cardíaca usando junto con la warfarina o en combinación con la aspirina en pacientes con enfermedad trombótica.^{3,23}

2. Metilxantinas

La mayoría de sustancias en esta familia no son útiles como fármacos antiagregantes en clínica ya que solo producen su efecto a concentraciones muy altas. No obstante, potencian la acción de los estimulantes de la adenilciclasa. La pentoxifilina es una excepción ya que tiene acción antiagregante sola o en asociación con la aspirina, cuya acción es potenciada por la prostaciclina. Actualmente se utiliza para el tratamiento sintomático de la claudicación intermitente por enfermedad arterial periférica oclusiva.^{3,23}

Fármacos que actúan a otros niveles

A. Inhibidores de la activación plaquetaria mediada por ADP

A. Ticlopidina

La ticlopidina es una tienopiridina que produce inhibición irreversible de la función plaquetaria. Su mecanismo de acción se asocia principalmente al bloqueo de los receptores purinérgicos P2Y plaquetarios del ADP y a la interferencia de la unión del fibrinógeno a la glicoproteína IIb/IIIa de la membrana plaquetaria. El efecto inhibitorio de la ticlopidina es todavía detectable varios días después de ser interrumpida su administración, probablemente por que lo que se consume es un profármaco que requiere conversión en un metabolito activo y por eso el efecto máximo se observa de 8 a 11 días después de iniciado el consumo. Por eso no debe ser usada cuando se necesita de una rápida antiagregación plaquetaria. Su aplicación se da en la prevención secundaria de apoplejía en lo que es tan efectiva como la aspirina. Por otra parte, tiene aplicación en pacientes con angina inestable para prevenir accidentes cardíacos mayores. Se ha utilizado junto con la aspirina en pacientes a los que se les ha practicado una angioplastia y se ha colocado una endoprótesis para arteriopatía coronaria. Un efecto adverso de gran importancia es la neutropenia grave que causa en al menos el 1% de los pacientes.^{3,23}

B. Clopidogrel

Está íntimamente relacionada con la anterior. Una ventaja de suma importancia respecto a la ticlopidina es su inicio mucho más rápido de acción y además el perfil de toxicidad más favorable. Se han realizado estudios comparativos de la efectividad del clopidogrel ante la

aspirina en pacientes con ictus isquémico, infarto de miocardio o enfermedad vascular periférica y lo que se obtuvo fue reducción del riesgo relativo a favor del clopidogrel especialmente en enfermedad vascular periférica y con una menor aparición de efectos adversos graves.^{3,23}

B. Inhibidores de la unión de los receptores plaquetarios al fibrinógeno

1. Anticuerpos monoclonales (Abciximab)

Estos anticuerpos se encuentran dirigidos contra el receptor glicoproteína IIb/IIIa; inhiben la unión del fibrinógeno a las plaquetas y por tanto la agregación plaquetaria. El primer anticuerpo monoclonal fue obtenido de la rata y recibió el nombre de 7E3. Posteriormente, se realizó su humanización para evitar efectos de antigenicidad por el que se mantiene únicamente el fragmento Fab de origen murino y la región constante es de origen humano al cual se llamó c7E3. Principalmente se ha utilizado en angioplastia percutánea para trombosis coronaria y al utilizarlo junto a aspirina o heparina es bastante eficaz en prevenir reaparición de estenosis, infarto de miocardio recurrente y muerte.^{3,23}

2. Desintegrinas

El principal es el Trigramin que actúa inhibiendo la unión al receptor glicoproteína IIa/IIIb. Otros péptidos del mismo grupo incluyen la bitistatina, la eclistatina y la kistrina, aislados del veneno de víbora lo que las hace ser altamente antigénicas.^{3,23}

3. Péptidos sintéticos

El compuesto prototipo es la eptifibatida. Son usadas en el tratamiento de angina inestable y de angioplastia coronaria. Se cree que el beneficio obtenido es un poco menor al compararse con la abciximab probablemente porque tiene menos reactividad cruzada con el receptor de vitronectina que se encuentra en la célula endotelial al interactuar con el receptor glicoproteína IIb/IIIa. Ventajas demostradas sobre sus antecesores son (la familia de anticuerpos monoclonales) una vida media más corta y una mucho menor antigenicidad.^{3,23}

4. Inhibidores no peptídicos

Este grupo incluye al lamifiban y tirofiban y produce respuestas similares a los péptidos sintéticos. Estos agentes son más selectivos para la glicoproteína IIb/IIIa que los anticuerpos monoclonales. La duración de su acción es corta y ha mostrado eficacia en infarto de miocardio sin onda Q y angina inestable. Además son fármacos que pueden ser administrados oralmente.^{3,23}

C. Inhibidores de la adhesión plaquetaria

Aún bajo investigación, se están elaborando anticuerpos monoclonales dirigidos contra el factor de von Willebrand o la glicoproteína Ib/IX que suprimen la adhesión plaquetaria e inhiben la formación del trombo. El colágeno y el factor von Willebrand del subendotelio vascular interactúan con la glicoproteína Ia/IIa y la glicoproteína Ib/IX, respectivamente y median la adhesión de las plaquetas al endotelio vascular.²³

D. Inhibidores selectivos de la trombina

La pentoxifilina es la primera droga aprobada en EE.UU. para el tratamiento sintomático de la claudicación intermitente por enfermedad arterial periférica oclusiva es un derivado de acción prolongada que presenta acción antiagregante sola o en asociación con la aspirina, cuya acción es potenciada por la prostaciclina.²³

Conclusiones y recomendaciones

El uso de la aspirina como antiagregante plaquetario dentro de la enfermedad cardiovascular es de enorme utilidad, especialmente para los pacientes con enfermedad coronaria.

Ciertamente existen otros agentes antiagregantes con capacidad tan buena o incluso mejor que la de la aspirina, pero en la mayoría de los casos ésta es la que se tiene como primera elección por ser más económica y presentar efectos colaterales de menor severidad.

Se ha demostrado plenamente el rol tan importante que desempeña la aspirina en pacientes durante el desarrollo inmediato de un cuadro cardiovascular agudo. Sin embargo, es necesario que se evalúe eficazmente al paciente antes de someterlo al tratamiento dado que las consecuencias a partir de someter a un individuo no apto (en el caso del ictus hemorrágico, por ejemplo) a terapia trombolítica pueden ser muy graves.

El uso de la aspirina como prevención primaria debería continuar siendo investigada en otras poblaciones distintas a las ya conocidas. Aún cuando esta utilidad es bastante importante, el beneficio más importante de la aspirina es en la prevención secundaria.

Para obtener el mayor provecho en aras de beneficiar al paciente es recomendable ubicar a aquellas personas que tienen una respuesta menor a la aspirina. Actualmente, existen varios métodos por los que se puede hacer pero hasta obtener resultados aún más contundentes se puede afirmar que el mejor sigue siendo la medición óptica de la agregación plaquetaria, conocida ya como el estándar de oro.

Es importante que se investiguen las posibles causas por las que los individuos que se están reconociendo como resistentes, se encuentran en esta situación, especialmente en Costa Rica.

Existen algunas acciones simples que se pueden realizar con el fin de tratar de modificar la respuesta del paciente, entre ellas cambiar el tipo de preparado utilizado en el tratamiento y verificar la adherencia del paciente al esquema planteado.

El cambio en la dosificación del paciente no tiene gran repercusión sobre el comportamiento del organismo hacia el efecto antiagregante, pues para observar un cambio el aumento en la dosis tendría que ser tan grande que más bien la nueva cantidad podría causar efectos adversos.

Podría ser importante evitar prescribir otros medicamentos junto con la aspirina para evitar interacciones entre medicamentos.

Aún no se conoce la causa exacta por la que se da el fenómeno de resistencia a la aspirina y por tanto, no existe un método apropiado para evaluar su origen. Es probable que en muchos casos sea de tipo multifactorial e incluso determinada genéticamente.

El agente antiplaquetario utilizado por un paciente puede cambiarse pero con esto no se garantiza que la resistencia deje de observarse, pues es probable que el principio del asunto no este en el agente sino en el organismo del individuo.

En Costa Rica por el momento no se conoce la prevalencia de este problema ni se ha realizado la evaluación estadística o física de los pacientes que se someten a este tipo de terapia, aún cuando su uso se encuentra bastante generalizado. Resulta de gran importancia por todos los motivos expuestos a lo largo de este trabajo que se realice un cambio en este panorama.

Se recomienda realizar la identificación de los pacientes resistentes a la aspirina entre aquellos que deben ser sometidos a terapia antiagregante posterior a un evento cardiovascular para realizar las modificaciones que estén al alcance de los clínicos con el objetivo de lograr el mayor bienestar posible para el individuo.

Referencias

1. www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/
2. Jerjes-Sánchez C, Sosa del Angel E, García Sosa A, Reyes Cerezo E, Garza Ruiz A. Estrategias para mejorar la reperfusión con terapia fibrinolítica en infarto con elevación del ST-T. *Arch Cardiol Mex.* 2003; 73: 46-58.
3. Goodman LS, Gilman A. *Las bases farmacológicas de la terapéutica.* 10a edición. Editorial McGraw-Hill.
4. Maree AO, Fitzgerald DJ. Aspirin and coronary artery disease. *Thromb Haemost.* 2004; 92: 1175-1181.
5. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger principles of biochemistry.* 3a edición. Editorial Worth. Estados Unidos. 2000.
6. Berne RM, Levy MN. *Fisiología.* 2a edición. Editorial Farcourt Brace. España. 1998
7. Weber AA, Zimmermann KC, Meyer-Kirchrath J, Schrör K. Cyclooxygenase-2 in human platelets as a possible factor in aspirin resistance. *Lancet.* 1999; 353: 900.
8. Cheema AA. Should people on aspirin avoid Ibuprofen? A review of the literature. *Cardiol Rev.* 2004; 12: 174-176.
9. Tendera M, Wojakowski W. Role of antiplatelet drugs in the prevention of cardiovascular events. *Thromb Res.* 2003; 110: 355-359.
10. www.tuotromedico.com/temas/sindrome_de_reye.htm
11. White HD, Van de Werf FJ. Thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation.* 1998; 97: 1632-1646.

12. Harrison TR. *Principios de medicina interna*. 15a edición. Editorial McGraw-Hill. México. 2003
13. Jneid H, Bhatt DL, Corti R, Badimon JJ, Fuster V, Francis GS. Aspirin and clopidogrel in acute coronary syndromes: therapeutic insights from the CURE study. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 1145-1153.
14. Arango JJ, Nassif M, Narváez JV, Rentarías M, Rivas LF. Enfermedad coronaria: Infarto agudo del miocardio. Guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Proyecto ISS, Asociación colombiana de facultades de medicina. Colombia. (www.ascofame.org.co/guiasmbe/enferm~4.pdf)
15. Escuela Andaluza de Salud Pública. ¿AINEs como antiagregantes plaquetarios?: ácido acetilsalicílico. *Boletín terapéutico andaluz*. 1997; 13.
16. Zimmerman N, Wenk A, Kim U, Kienzle P, Weber AA, Gams E, Schror K, Hohlfeld T. Functional and biochemical evaluation of platelet aspirin resistance after coronary artery bypass surgery. *Circulation*. 2003; 108: 542-547.
17. Bruno A, McConell Jp, Cohen SN, Tietjen GE, Wallis RA, Gorelick PB, Bang NU. Serial urinary 11-dehydrothromboxane B₂, aspirin dose and vascular events in blacks after recent cerebral infarction. *Stroke*. 2004; 35: 727-730.
18. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 961-965.
19. Jilma B. Therapeutic failure or resistance to aspirin. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 1332.
20. Chen WH, Lee PY, Ng W, Tse HF, Lau CP. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 1122-1126.

21. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation*. 2002; 105: 1650-1655.
22. Cotter G, Shemesh E, Zehavi M, Dinur I, Rudnick A, Milo O, Vered Z, Krakover R, Kaluski E, Komberg A. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? *Am Heart J*. 2004; 147: 293-300
23. <http://umeet.uninet.edu/tratado/indice.html>