

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Uso Clínico de Drogas Antiplaquetarias

*Dr. Diego Mezzano A.

Las plaquetas tienen un papel principal en la iniciación del trombo que se desarrolla en vasos de flujo rápido, especialmente cuando la superficie vascular es anormal (placas ateromatosas ulceradas, prótesis vasculares). En las intersecciones arteriales, la turbulencia del flujo puede dañar el endotelio, favoreciendo el contacto de las plaquetas con las estructuras subendoteliales expuestas e iniciando, el desarrollo del trombo (1, 2).

En ambas situaciones, las plaquetas sólo cumplirían una función fisiológica para la cual están adaptadas. Sin embargo, en los últimos años han surgido evidencias que indican que en diversas situaciones patológicas existiría una función exagerada de las plaquetas (hiperfunción plaquetaria). Es decir, su participación en la hemostasia excedería los canales fisiológicos y ellas serían en sí mismas vehículos de patología (3,4,5,6).

El bloqueo farmacológico de la función plaquetaria pretende prevenir la presencia o aposición de plaquetas sobre la superficie vascular, detener la progresión del trombo y eventualmente impedir o limitar su desprendimiento como émbolo.

En la mayoría de los casos el sustrato patológico sobre el cual progresa el trombo es una lesión arterioesclerótica. Diversas evidencias acusan a las plaquetas de participar en la génesis de esta lesión. En efecto, las plaquetas contienen un factor de crecimiento (factor mitogénico) en sus gránulos alfa. Durante la interacción plaqueta-subendotelio, este factor es secretado e induciría la proliferación del músculo liso sub-intimal, que sería capaz de migrar a través de la lámina elástica interna, formando la llamada "placa fibrosa", primera manifestación histopatológica de la lesión arterioesclerótica. Además, se ha

observado que el bloqueo farmacológico de la función plaquetaria en animales sometidos a desendotelización arterial logra evitar la aparición y/o progresión de estas lesiones (7,8). ¿Será posible impedir, detener o retardar el proceso arterioesclerótico en la especie humana mediante el simple procedimiento de bloquear la interacción de las plaquetas con la pared vascular?

La trombosis arterial y sus complicaciones constituyen la primera causa de muerte en los países desarrollados y en muchos países en desarrollo. Por ello, cualquier eventual disminución de su incidencia determinará una mejoría significativa en los indicadores de salud pública.

De las consideraciones etiopatogénicas y de salud pública anteriores emana el creciente interés en los últimos años por el empleo de drogas que, interfiriendo la función plaquetaria, pueden prevenir efectivamente la trombosis y eventualmente la enfermedad arterioesclerótica. Revisaremos los fundamentos del empleo de drogas con efecto antiplaquetario, sus mecanismos de acción e indicaciones a la luz de las más importantes experiencias clínicas publicadas a la fecha.

FUNCION PLAQUETARIA EN RELACION A LA TROMBOSIS. EVALUACION DE LA HIPERFUNCION PLAQUETARIA

El daño o desprendimiento endotelial, la ulceración de una placa ateromatosa o la presencia de una placa ateromatosa o la presencia de una superficie extraña induce a las plaquetas a contactarse con estas estructuras anormales. Esta es la función de adhesividad plaquetaria. Las plaquetas se extienden sobre la superficie expuesta, tratando de cubrirla y emiten prolongaciones pseudopódicas, iniciándose su activación. Si el daño endotelial es extenso, el consumo de plaquetas producido a este nivel puede ser cuantificable en un acorta-

* Departamento de Enfermedades Hematológicas, Oncológicas y Banco de Sangre.

miento de la vida media de las plaquetas en la circulación. La reducción de la sobrevivencia plaquetaria es un signo de hiperfunción, que puede ser influido favorablemente (prolongando su vida promedio) mediante el uso de drogas antiplaquetarias (9).

La activación de las plaquetas supone una serie de procesos bioquímicos complejos, cuya influencia permite que las plaquetas se agreguen (es decir, que una plaqueta se contacte con otra plaqueta) y secreten el contenido de sus gránulos densos y alfa. Los gránulos alfa, entre otras sustancias, contienen betatromboglobulina (BTG) y factor plaquetario 4 (FP4), proteínas con actividad anti-heparínica, que difieren levemente entre sí, y que son sintetizadas sólo en el eje megacariocito-plaqueta. Por tanto ellos son marcadores específicos de las plaquetas que se liberan durante el proceso de secreción. Como normalmente su concentración plasmática es muy baja, su elevación refleja un proceso de hiperfunción plaquetaria. Valores elevados de BTG y FP4 se han descrito en infarto del miocardio, vasculitis, tromboembolismo y microangiopatía diabética (10, 11, 12).

Junto a la secreción de BTG y FP4 se activan dos fosfolipasas (A₂ y C), que escinden el ácido araquidónico (AA) de ciertos fosfolípidos (FL) de membrana (13,14). La enzima ciclo-oxigenasa (CO) es responsable de la conversión del AA en endoperóxidos (PGG₂ y PGH₂). Una tromboxano sintetasa convierte la PGH₂ en tromboxano A₂ (TxA₂), potente estimulador de la agregación y secreción plaquetarias y poderoso vasoconstrictor, aunque su vida media es muy corta (alrededor de 30 segundos). Este es convertido en un metabolito inactivo, pero estable, el TxB₂. Tanto el TxA₂ como el TxB₂ son productos exclusivos de las plaquetas y por lo tanto marcadores específicos de su activación (15, 16). En condiciones normales el

TxB₂ es indetectable en el plasma, pero sus niveles se elevan en procesos trombóticos y en el vasoespasma coronario, revelando así un proceso de hiperactividad plaquetaria (17, 18, 19, 20).

Fragmentos de un trombo plaquetario pueden desprenderse y ser arrastrados por la corriente sanguínea, impactándose transitoriamente en la circulación distal. Se estima que ésta es la patogenia de los accidentes de amaurosis fugaz y de episodios de insuficiencia cerebrovascular transitoria (ICVT) (21, 22); la demostración de agregados plaquetarios en la circulación sería evidencia de una activación "in vivo" de las plaquetas y por lo tanto, otro indicador de hiperfunción (23, 24, 25, 26).

También en diabetes, trombosis, tabaquismo, dislipoproteinemias y trombocitosis se observa una tendencia a la agregación espontánea de las plaquetas cuando se agitan "in vitro" o una agregabilidad exagerada con dosis subumbrales de agonistas, fenómenos que también se han asociado a una hiperfunción plaquetaria (23, 27, 28, 29, 30).

Por último, la membrana plaquetaria posee una serie de propiedades pro-coagulantes que facilitan la generación de trombina y permiten circunscribir el depósito de fibrina alrededor del trombo plaquetario. Esta actividad pro-coagulante plaquetaria puede ser cuantificable y se ha observado aumentada en patologías con tendencia a la trombosis (31).

DROGAS ANTIPLAQUETARIAS

Numerosos fármacos interfieren la función plaquetaria a distintos niveles, "in vivo" o "in vitro", y su número y variedad crece continuamente.

1. Drogas que inhiben las vías de las prostaglandinas

A. Inhibidores de fosfolipasas: Mepacri-

na o Quinacrine (anti malárico) y algunos esteroides anti inflamatorios (hidrocortisona, metilprednisona). Este tipo de drogas interferiría en la liberación del AA desde el FL, pero no existen estudios clínicos que demuestren su actividad antitrombótica (32, 33).

B. Inhibidores de la tromboxano-sintetasa: Imidazol y sus derivados, por ejemplo el levamisole. Selectivamente bloquearían la síntesis de tromboxano A₂, pero no hay aún estudios clínicos que avalen el supuesto efecto antitrombótico (34).

C. Inhibidores de la ciclo oxigenasa (CO): Anti inflamatorios no esteroidales (aspirina, indometacina, fenilbutazona, ibuprofen y uricosúricos como sulfipirazona). Bloquean la oxidación del AA (35, 36, 37).

2. Drogas que aumentan el AMP cíclico (cAMP) en las plaquetas.

A diferencia de otras células, muchas de las funciones plaquetarias son inhibidas cuando los niveles de cAMP aumentan en las plaquetas (38, 39). Este aumento puede producirse por dos mecanismos (38, 39):

A. Estimulación de la adenil ciclasa, que es el mecanismo de acción de la prostaciclina (PG I₂), prostaglandinas D₂ y E₁ (38, 39, 40).

B. Inhibición de la fosfodiesterasa, bloqueando la conversión del cAMP en AMP. Los compuestos pirimido-pirimidinos, como el dipiridamol, actúan, entre otros, por este mecanismo (38, 41, 42, 43).

3. Misceláneos

A. Propranolol y betabloqueadores (44, 45).

B. Clofibrato y halofenato (46, 47).

Estas drogas reducen la sensibilidad plaquetaria a los agentes agregantes por mecanismos aún desconocidos.

C. Ticlopidina: promisorio agente inhibidor de diversas funciones plaquetarias, pero cuyo mecanismo de acción aún es poco conocido (48, 49).

D. Vitamina E: inhibe la agregación secundaria (50).

E. Penicilina, antihistamínicos y antiserotonérgicos, furosemide, derivados tricíclicos, nitrofurantoína, nitroprusiato, alcohol, bloqueadores del calcio (51).

De este conjunto de drogas sólo tres han sido evaluadas en grandes experiencias clínicas y demostrado su efectividad: el ácido acetil salicílico (Aspirina)^R, la sulfipirazona (Anturidín)^R y el dipiridamol (Persantín)^R.

Aspirina

El ácido acetil salicílico (ASA) acetila, bloqueando irreversiblemente la enzima ciclo-oxigenasa plaquetaria (35, 52), impidiendo la generación de tromboxano A₂ y la consiguiente secreción y agregación irreversible de las plaquetas (53, 54). El efecto del ASA persiste por toda la vida de las plaquetas (8-10 días), ya que siendo éstas elementos anucleados, su capacidad de síntesis de proteínas, y por tanto de regenerar sus enzimas, es casi nula. Incluso parece existir cierto efecto de ASA a nivel del megacariocito de forma tal que las plaquetas desprendidas de esta célula 24-48 horas después de la ingestión de ASA aún tienen su ciclo-oxigenasa bloqueada (55).

Sin embargo, la acción farmacológica del ASA debe considerar, además, su efecto sobre la CO de la célula endotelial; algunos estímulos comunes a las plaquetas

también activan el ciclo del AA, pero el producto terminal no es el TxA₂, sino la prostaciclina (PGI₂), sustancia vasodilatadora y el más poderoso inhibidor plaquetario que se conoce. Se postula que la generación de PGI₂ por el endotelio es un mecanismo fisiológico que impide la deposición de plaquetas y explica la condición no-trombogénica del endotelio vascular. Pareciera, entonces, existir un balance fisiológico entre TxA₂ y PGI₂ con sus efectos contrapuestos; la perturbación de este balance en favor del TxA₂ podría precipitar la trombosis (16, 56).

En vista de lo anterior, el objetivo del empleo de ASA es impedir la formación de TxA₂ sin alterar la formación de PGI₂, aprovechando las diferencias en sensibilidad y duración del ASA sobre las CO plaquetaria y endotelial. La célula endotelial, en efecto, tiene núcleo y sintetiza proteínas, pudiendo, por tanto, regenerar la enzima bloqueada. Además, el bloqueo de la CO endotelial requiere una dosis mayor de ASA que el bloqueo de la CO plaquetaria.

La aspirina prolonga el tiempo de sangría (57), inhibe la onda de agregación secundaria o bloquea total o parcialmente la secreción "in vitro" según sea el agonista usado (53, 54, 58). La adhesividad plaquetaria no se altera (59), como tampoco se prolonga la vida media plaquetaria (60).

Sulfinpirazona

Esta droga también bloquea la CO, pero a diferencia del ASA, su efecto es reversible y de menor intensidad (61). También, a diferencia del ASA, los metabolitos de la sulfinpirazona son activos y por ende el efecto de la droga persiste más allá de la vida de la plaqueta en la circulación (37, 62). La sulfinpirazona, además, casi no afecta la producción de PGI₂ por el endotelio (63) y, curiosamente, parece ejercer

un efecto protector sobre él (64), aunque su mecanismo se desconoce. Es dudoso que además tenga un efecto antiarrítmico sobre el miocardio (65).

Aún cuando en dosis habituales presenta un escaso efecto sobre la función plaquetaria "in vivo" y "ex vivo" (66, 67), su uso prolonga la vida media plaquetaria (68). Este efecto no está aún bien explicado y parece algo paradójico, pues la sulfinpirazona -en las dosis usadas- no interferiría la adhesividad al colágeno subendotelial (67).

Dipiridamol

Los compuestos pirimido-pirimidinos, como el dipiridamol, actúan inhibiendo la fosfodiesterasa, aumentando los niveles de cAMP y así estabilizando la plaqueta (38, 39, 41). Esta droga tiene efecto vasodilatador y parte de su efecto antitrombótico puede explicarse por esta propiedad. En una publicación se demuestra que el dipiridamol estimula la producción de PGI₂ por el endotelio, lo que explicaría en parte el efecto antiplaquetario de la droga (69). Se discute si el dipiridamol inhibe la generación de TxA₂ plaquetario (42, 70).

Cuando se administra en dosis habituales, la función plaquetaria evaluada "ex vivo" no se modifica mayormente; sin embargo, disminuye su capacidad de adherirse al colágeno, al subendotelio o a superficies protésicas (71, 72). Cuando el dipiridamol se usa en conjunto con otra droga (por ejemplo anticoagulantes o ASA) prolonga la vida media de las plaquetas. La administración asociada a ASA potencia el efecto del dipiridamol, porque aumenta su concentración y vida media en la circulación (73).

EXPERIENCIAS CLINICAS CON DROGAS ANTIPLAQUETARIAS

Aún antes que se definieran los mecanismos de acción de cada una de estas

drogas y se conociera sus dosis óptimas, se inició una serie de experiencias clínicas cooperativas, prospectivas, randomizadas, muchas con doble ciego, en patologías trombóticas o con riesgo de enfermedad tromboembólica (ETE). Algunos de estos estudios se analizan a continuación.

Prótesis valvulares cardíacas

En pacientes con prótesis valvular, la ETE es una complicación importante, a pesar de los progresos logrados con la introducción de las válvulas de material biológico (74). En estos pacientes se ha usado rutinariamente el tratamiento anticoagulante con cumarínicos, que se ha demostrado beneficioso, pero que no previene totalmente la incidencia de trombo-embolismo. Mejores resultados se han obtenido al añadir una droga antiplaquetaria al tratamiento anticoagulante tradicional. El dipiridamol (Tabla N° 1) asociada al tratamiento AC disminuye significativamente la incidencia de ETE en tres de cuatro estudios (75, 76, 77). En el estudio francés se observó una menor incidencia, aunque no significativa, de embolías (78).

La administración de ASA (Tabla N° 2) asociado a anticoagulante también disminuye significativamente la aparición de complicaciones embólicas en estos pacientes (79, 80). Es importante señalar que el efecto de ASA administrado sin AC, es peor que el de AC solo, por lo que debiera emplearse ASA acompañan al tratamiento AC.

Insuficiencia cerebrovascular transitoria (ICVT)

En esta patología la cuantificación de la efectividad de las drogas es difícil, porque se requiere una muestra de gran tamaño para obtener resultados con significación estadística. Además, la evaluación del tratamiento no sólo se realiza por la medi-

ción o constatación de fenómenos objetivos; por ejemplo, es difícil cuantificar la reducción de la frecuencia de episodios de ICVT durante el tratamiento.

Esta terapia se ha evaluado en dos estudios randomizados, doble ciego, empleando ASA en dosis de 1300 mg/día (Tabla N° 3). El estudio multicéntrico americano (81) reveló un efecto favorable de la ASA en la reducción de la mortalidad, de la incidencia de accidente vascular encefálico (AVE) e infarto retiniano y en la frecuencia de los episodios de ICVT. Si bien los porcentajes de reducción de accidentes parecen convincentes, en la muestra examinada el número de accidentes evaluados en cada caso no supera la decena, por lo que cualquier variación con tratamiento será porcentualmente alta, aunque estadísticamente puede no ser significativa. En este estudio, cuando se mide el efecto de la aspirina sobre la mortalidad, infarto e ICVT combinados, se obtiene, sin embargo, significancia estadística.

La muestra del grupo canadiense (82) (Tabla N° 3) es mucho mayor e incluyó un grupo que recibió sulfinpirazona sin beneficio alguno, por lo que no se considera en la tabla. En este estudio se evalúan simultáneamente el efecto de la droga sobre mortalidad y aparición de AVE, obteniéndose una significativa reducción (31%) de estos accidentes. El porcentaje sube a 48% cuando se considera el efecto sobre los hombres y baja a 0% en las mujeres. El beneficio del ASA, por razones aún desconocidas pero que se investigan activamente, se limita sólo al sexo masculino. El análisis retrospectivo de otras casuísticas ha confirmado esta tendencia.

Prevención del pre-infarto del miocardio

Los estudios que se presentan en las Tablas N° 4 y 5 tienen como base común la administración de ASA o sulfinpirazona a pacientes en el período post-infarto, con-

signando como eventos terminales la aparición de un nuevo infarto, la muerte del paciente y la condición específica de "muerte súbita", con seguimientos mínimos de doce meses. Todos estos estudios han experimentado variadas críticas desde el punto de vista del diseño, dosis, criterios de inclusión y exclusión de enfermos y análisis estadístico. Ellas si bien no invalidan los resultados, han justificado el inicio de nuevas experiencias diseñadas para responder a las interrogantes y sus resultados se irán conociendo en el futuro.

En seis estudios con ASA (Tabla N° 4) se ha seguido a más de 12.000 pacientes y aún los resultados no son concluyentes (83, 84, 85, 86, 87, 88). En todos ellos se observa un efecto favorable para prevenir el reinfarto, pero en sólo dos éste es estadísticamente significativo (86, 87). La ASA parece también demostrar una acción favorable en la disminución de la mortalidad post-infarto o la muerte súbita, aunque en un estudio los pacientes tratados con ASA tienen un aumento de estos accidentes en comparación con el grupo placebo (86).

Si bien en ninguno de estos estudios el efecto de ASA sobre mortalidad, muerte súbita y reinfarto es estadísticamente significativo, cuando se analiza el conjunto de los 12.000 pacientes mediante un procesamiento estadístico técnicamente correcto, la ASA es de utilidad con alta probabilidad estadística (89). La razón por la que en estudios individuales con más de 1.000 pacientes no se obtenga resultados significativos, es que los accidentes o eventos terminales que se evalúan tienen una incidencia porcentualmente baja en la población control. Por ejemplo, en los 5.524 casos del estudio AMIS, el porcentaje de reinfarto en el grupo con placebo fue de 8.1% y en el grupo con ASA de 6.3%. Esta reducción representa el 22%, que se muestra en la Tabla, y que es esta-

dísticamente significativo sólo porque en el estudio se evaluó ese alto número de pacientes (86).

Con respecto a la dosis, esta fluctuó entre 300 y 1.500 mg/día, lo que aparentemente no influyó en los resultados. Esto indicaría que desde el punto de vista práctico una baja dosis es recomendable, por su menor incidencia de efectos secundarios (gastritis, hemorragia digestiva).

Dos estudios han evaluado el efecto de la sulfipirazona en el período post-infarto del miocardio (Tabla N° 5). En el trabajo del grupo italiano (90) se observa un efecto favorable de la droga en la reducción del reinfarto y que es altamente significativo. Este efecto no se obtiene en la experiencia americana (91) de 1.629 pacientes, donde se observó una significativa reducción de la muerte súbita. Este efecto, sin embargo, parece favorecer a los pacientes sólo durante los primeros siete meses del período post-infarto, pues posteriormente las diferencias de mortalidad acumulativa entre tratados y no tratados no son significativas.

En todos estos estudios se han evaluado pacientes en el período post-infarto; de tanto o mayor interés sería estudiar el efecto de la aspirina o sulfipirazona en la prevención del primer infarto en pacientes con o sin insuficiencia coronaria o en aquel sub-grupo con angina inestable. Al menos existen siete experiencias con estos pacientes y están en su fase final de evaluación o en el período final de reclutamiento. Sus resultados se conocerán en el futuro próximo.

Prevención de trombosis en fístulas arterio-venosas

En las experiencias presentadas en la Tabla N° 6 se observa que tanto la sulfipirazona como el ASA, en las dosis empleadas, previenen efectivamente la complicación trombótica de la fístula A-V en

pacientes sometidos a hemodiálisis (92, 93).

La dosis empleada de ASA en el segundo protocolo es de sólo 160 mg/día y previene efectivamente la trombosis. Esto cuestiona las dosis de ASA utilizadas en estudios previos y plantea la interrogante de cuál es la dosis mínima eficaz como agente antitrombótico. Numerosos estudios han abordado esta pregunta mediante diseños experimentales para definir la dosis de ASA que inhiba selectivamente la generación de TxA₂ sin afectar la producción de PGI₂ por la pared vascular. Los resultados que se observan en la Tabla Nº 7 indican que dosis de 40 mg/día y hasta de 25 mg/día de ASA actúan acumulativamente y a lo largo de algunos días bloquean más del 90% del TxA₂ plaquetario sin afectar la producción de PGI₂ (94, 95). No se sabe, sin embargo, si dosis tan bajas serán realmente eficaces cuando se utilicen en estudios clínicos prospectivos en la prevención de infarto, ICVT, etc. También debe aclararse si ASA ejerce sus efectos por otros mecanismos que no sean sólo el bloqueo del TxA₂, para lo cual dosis tan bajas podrían ser insuficientes (96).

Del análisis de las experiencias anteriores pareciera que muchos de los resultados son a primera vista frustrantes, tanto para los investigadores como para los clínicos que necesitan utilizar esta información en el tratamiento de los pacientes; debe considerarse que cada una de estas grandes experiencias clínicas requiere de un período de seguimiento de los enfermos por varios años; esto significa que la mayoría de los estudios fueron iniciados cuando el conocimiento sobre la fisiopatología de los fenómenos conducentes al infarto del miocardio, al AVE, a la trombosis sobre superficies protésicas, etc., era más rudimentaria que el que hoy poseemos. Si a esto se agrega una insuficiente comprensión de la farmacología de las drogas usa-

das, se explica el cierto escepticismo que el análisis de estos resultados puede provocar. Sin embargo, el enfoque de estos estudios desde un punto de vista de salud pública revela conclusiones más optimistas. En efecto, en Estados Unidos mueren anualmente 650.000 personas de "ataques al corazón" (97); si un estudio clínico demuestra una reducción de la mortalidad en 2-3%, se estaría evitando 13.000-20.000 muertes/año por esta causa, lo que justifica sobradamente el esfuerzo y el costo del proyecto. Este razonamiento, aplicado a Chile, podría salvar sobre 450 vidas al año.

La Tabla Nº 8 resume las numerosas experiencias clínicas analizadas. Se puede concluir que ASA es de utilidad en el tratamiento de la ICVT, en la prevención de embolía a partir de prótesis valvulares y en la prevención de la trombosis en fístulas A-V. En el período post-infarto del miocardio, si bien cada uno de los estudios no resulta estadísticamente significativo, la mayoría revela una tendencia que justificaría el empleo de ASA. En la prevención de trombosis en el período post-operatorio y específicamente en la cirugía de cadera, que tiene una alta incidencia de trombosis post-quirúrgica, su utilidad no está clara. La sulfipirazona tendría su indicación preferente en el período post-infarto del miocardio, con dos estudios que avalan su utilidad, y en la prevención de trombosis en fístula A-V. El dipiridamol sólo se ha demostrado efectivo junto a los AC en la prevención de embolías a partir de prótesis valvulares.

Existen aún muchas preguntas por contestar respecto al mecanismo de acción de las drogas y la dosis óptima de ellas; si su uso modifica la evolución de la insuficiencia coronaria, si empleadas profilácticamente pueden prevenir la aparición de insuficiencia coronaria en la población general y si -como se ha sugerido con insistencia en los últimos años- su empleo es útil

en la prevención de la arterioesclerosis.

Muchos de los estudios presentados han sido criticados en lo que se refiere a diseño experimental, normas de aceptación de pacientes, criterios de exclusión de pacientes, puntos de término del estudio o análisis estadístico de los resultados. Esto ha

motivado la iniciación de nuevos estudios prospectivos, multicéntricos; sus resultados resolverán muchas de las dudas anteriores y seguramente mejorarán las perspectivas de tratamiento de muchos pacientes con tan diversas patologías.

Tabla 1 **DIPIRIDAMOL EN PROTESIS VALVULAR CARDIACA**

AUTOR	TRATAMIENTO		No PACIENTES	o/o EMBOLIAS
	DROGA	mg/día		
Sullivan et al, 1971	A/C + Placebo		84	14
	A/C + D	400	79	1.3+
Arrants et al, 1972	A/C + Placebo		20	40.0
	A/C + D	200	39	2.5+
Kasahara et al, 1977	A/C		39	21.0
	A/C + D	400	40	5+
Groupe PACTE, 1978	A/C		154	5
	A/C + D	375	136	3

+ estadísticamente significativo

A/C: anticoagulantes

D : dipyridamol

Tabla 2 **ASPIRINA EN PROTESIS VALVULAR CARDIACA**

AUTOR	TRATAMIENTO		No PACIENTES	o/o EMBOLIAS
	DROGA	mg/día		
Altman et al, 1976	A/C		65	20
	A/C + ASA	500	57	5+
Dale et al, 1977	A/C + Placebo		38	9
	A/C + ASA	1000	39	2+
	ASA	1000	77	15

+ : estadísticamente significativo

A/C: anticoagulantes

Tabla 3

ASPIRINA EN INSUFICIENCIA CEREBRO-VASCULAR TRANSITORIA (ICVT)

AUTOR	DROGA	mg/día	Nº PACIENTES	ACCIDENTES CONTROLADOS	°/o REDUCCION ACCIDENTES
Fields et al, 1978	ASA	1300	88	MORTALIDAD INFARTO ICVT	66
	PLACEBO		90		38
CCSG, 1978	ASA	1300	144	MORTALIDAD	31+ (48 + en d)
	ASA + SULFIN. PLACEBO	1300+800	146	INFARTO	
			139	ICVT	

+ : estadísticamente significativo

Tabla 4

ASPIRINA EN POST-INFARTO DEL MIOCARDIO

AUTOR	DOSIS mg/día	Nº PACIENTES	°/o REDUCCION (TRATADOS vs. CONTROL)		
			MORTALIDAD	MUERTE SUBITA	RE-INFARTO
Elwood I (1974)	300	1239	24	—	—
CDPA (1976)	972	1529	30	19	5
Ger-Aust (1979)	1500	1060	18	36	27
AMIS (1980)	1000	4524	11 ^{xx}	35 ^{xx}	22+
Elwood II (1980)	900	1725	17	—	35+
PARIS (1980)	972	2026	18	27 ^{xx}	29

+ : Estadísticamente significativo

xx : Accidente más frecuente en tratados que en controles

D : Dipyridamol

Tabla 5

SULFINPIRAZONE EN POST-INFARTO DEL MIOCARDIO

AUTOR	DOSIS mg/día	Nº PACIENTES	°/o REDUCCION (TRATADOS vs. CONTROL)		
			MORTALIDAD	MUERTE SUBITA	RE-INFARTO
ART, 1980	800	1629	30	43+	25
ARIS, 1982	800	694	26	0	60+

+ : estadísticamente significativo

Tabla 6

DROGAS ANTIPLAQUETARIAS EN FISTULAS A-V

AUTOR	DROGA	DOSIS (mg/día)	TROMBOSIS %	
			TRATADOS	CONTROL
Kaegi et al (1974)	Sulfinp.	600	50+	86
Harter et al (1979)	Aspir.	160	32+	72

+ : estadísticamente significativo

Tabla 7

ASPIRINA. RELACION DOSIS - EFECTO

DOSIS DE ASPIRINA

AUTOR	REF.	Inhibición de TxA ₂	Inhibición de PGI ₂
Harter et al	(1979) (93)	160 mg/día	—
Masotti et al	(1979) (100)	150 mg/día	600 mg/día
Huijgens et al	(1980) (98)	80 mg/c/12 h.	—
Patrono et al	(1980) (101)	200 mg/c/3 ds.	—
Viinikka et al	(1981) (103)	160 mg/día	> 330 mg/día
Lorenz et al	(1981) (99)	100 mg/día	—
Preston et al	(1981) (102)	150 mg/día	150 mg/día
Hanley et al	(1981) (94)	40 mg/día	300 mg/día
Patrignani et al	(1981) (95)	25 mg/día	—

Tabla 8

EFFECTIVIDAD DE LAS DROGAS ANTIPLAQUETARIAS

PATOLOGIAS	ASPIRINA	SULFINPIR.	DIPIRIDAMOL
ICVT	+	—	—
Infarto Miocardio	?	+	—
Protesis Valvular	+	—	+
Fístulas A-V	+	+	—
By-pass Ao-Coronario	—	—	—
Cirugía de Cadera	?	—	—

REFERENCIAS

1. White A.M., Heptinstall S.: Contribution of platelets to thrombus formation. *Brit Med Bull* 34: 123, 1978.
2. Forbes C.D., Prentice C.R.: Thrombus formation and artificial surfaces. *Brit Med Bull* 34: 201, 1978.
3. O'Brien J.R.: The prethrombotic state. *Recent Adv. in Blood Coag.* (ed. L. Poller), p. 241, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1981.
4. Chen Y.C., Wu K.K.: A comparison of methods for the study of platelet hyperfunction in thromboembolic disorders. *Brit J. Haematol* 46: 263, 1980.
5. Lowe G.D.: Laboratory evaluation of hypercoagulability. *Clin in Hematol* 10: 407, 1981.
6. De Gaetano G.: Platelets, prostaglandins and thrombotic disorders. *Clin in Hematol* 10: 297, 1981.
7. Ross R., Harker L.: Hyperlipidemia and atherosclerosis. Chronic hyperlipidemia initiates and maintains lesions by endothelial cell desquamation and lipid accumulation. *Science* 193: 1094, 1976.
8. Ross R., Harker L.: The pathogenesis of atherosclerosis. *N Eng J Med* 295: 369, 1976.
9. Harker L.: Platelet survival time: its measurement and use. *Prog Hemost Thrombos* 4: 321, 1978.
10. Niewiarowsky S., Rucinsky B., Millman M., Hawiger J.: Immunoassay of human platelet factor 4 and its significance for evaluation of the platelet function. *Platelet Function Test* (ed. H. J. Day, H. Holmsen, M.B. Zucker) p. 244. DHEW Publication N^o (NIH) 78-1087, Washington, 1978.
11. Ludlam C.A.: Evidence for the platelet specificity of betathromboglobulin and studies on its plasma concentration in healthy individuals. *Brit J. Haematol* 41: 271, 1979.
12. Kaplan K.L., Owen J.: Plasma levels of betathromboglobulin and platelet factor 4 as indices of platelet activation in vivo. *Blood* 57: 199, 1981.
13. Bell R.L., Kennerly D.A., Stanford N., Majerus P.W.: Dylglyceride lipase: a pathway for arachidonate release from human platelets. *Proc Nat Acad Sci* 76: 3238, 1979.
14. Billah M.M., Lapetina E.G., Cuatrecasas P.: Phospholipase A₂ and phospholipase C activities of platelets. Differential substrate specificity, Ca⁺⁺ requirement, pH dependence and cellular localization. *J. Biol Chem* 255: 10227, 1980.
15. Marcus A. J.: The role of lipids in platelet function: with particular reference to the arachidonic acid pathway. *J Lipid Res* 19: 793, 1978.
16. Burch J.W., Majerus P.W.: The role of prostaglandins in platelet function. *Sem Hematol* 16: 196, 1979.
17. Lewy R.I., Smith J.B., Silver M.J. et al: Detection of thromboxane B₂ in peripheral blood of patients with Prinzmetal's angina. *Prostag and Medic* 5: 243, 1979.
18. Robertson R.M., Robertson D., Roberts L.J. et al: Thromboxane A₂ in vasotonic angina pectoris. Evidence from direct measurements and inhibitor trials. *N Eng J Med* 304: 998, 1981.
19. Hirsh P.D., Hillis L.D., Campbell W.B. et al: Release of prostaglandins and thromboxane into the coronary circulation in patients with ischemic heart disease. *N Eng J Med* 304: 685, 1981.
20. Rubenstein M.D., Wall R.T., Baim D.S., Harrison D.C.: Platelet activation in clinical coronary artery disease and spasm. *Am Heart J* 102: 363, 1981.
21. Gunning A.J., Pickering G.W., Robb-Smith A.H., Russel R. W.: Mural thrombosis of the internal carotid artery and subsequent embolism. *Quart J Med* 33: 155, 1964.
22. Fisher C.M.: Observation of fundus oculi in transient monocular blindness. *Neurology* 9: 333, 1959.
23. Packham M.A.: Methods for detection of hypersensitive platelets. *Thrombos Haemostas* 40: 175, 1978.

-
24. Wu K.K., Hoak J.C.: A new method for the quantitative detection of platelet aggregates in patients with arterial insufficiency. *Lancet* 2: 924, 1974.
 25. Doherty J.H., Levy D.E., Weksler B.B.: Platelet activation in acute cerebral ischemia. Serial measurements of platelet function in cerebral vascular disease. *Lancet* 1:821, 1977.
 26. Prazisch J.A., Rapaport S.I., Samples J.R., Engler R.: Platelet aggregate ratios-standarization of technique and test results in patients with myocardial ischemia and patients with cerebrovascular disease. *Thrombos Haemostas* 38: 597, 1977.
 27. Levine P.H.: An acute effect of cigarette smoking on platelet function. A possible link between smoking and arterial thrombosis. *Circulation* 48: 619, 1973.
 28. Wu K.K.: Platelet hyperaggregability and thrombosis in patients with thrombocytopenia. *Ann Int Med* 88: 7, 1978.
 29. Colwell J.A., Halushka P.V.: Platelet function in diabetes Mellitus. *Brit J Haematol* 44: 521, 1980.
 30. Colman R.W.: Platelet function in hyperbetalipoproteinemia. *Thrombos Haemostas* 39: 284, 1978.
 31. Walsh P.N.: The significance of platelet coagulant activities in hemostasis and thrombosis. *Platelet Function Tests* (Ed. H.J. Day, H. Holmsen, M.B. Zucker) p. 436 DHEW Publication NO (NIH) 78-1087, Washington DC, 1978.
 32. Winocour P.D., Kinlough-Rathbone R.L., Mustard J.F.: Effect of the phospholipase A₂ inhibitor mepacrine on aggregation of washed rabbit platelets. *Fed Proc* 38: 1271, 1979.
 33. Flower R.: Steroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of phospholipase A₂. *Adv. in Prostaglandin and Thromboxane Res.*, Vol. 3 (Ed. C. Gally, G. Porcellati) p. 105, Raven Press, N.Y., 1978.
 34. Tai H.H., Yuan B.: On the inhibitory potency of imidazole and its derivatives on thromboxane synthetase. *Biochem Biophys Res Comm* 80: 236, 1978.
 35. Roth G.J., Majerus P.W.: The mechanism of the effect of Aspirin on human platelets. *J Clin Invest* 56: 624, 1975.
 36. Ali M., McDonald J.W.: Reversible and irreversible inhibition on platelet cyclooxygenase and serotonin release by non-steroidal antiinflammatory drugs. *Thrombos Res* 13: 1057, 1978.
 37. Butler K.D., Dieterle W., Maguire E.D. et al: Sustained effects of sulfinpyrazone. *Cardiovascular Actions of Sulfinpyrazone: Basic and Clinical Research* (Ed. M. McGregor, J.F. Mustard, M. F. Oliver, S. Sherry) p. 19, Symposia Specialists, Miami, 1980.
 38. Mills D.C., Smith J.B.: The influence on platelet aggregation of drugs that affect the accumulation of adenosine 3'5'-cyclic AMP in platelets. *Biochem J* 121: 185, 1971. (a)
 39. Mills D.C., Smith J.B.: The influence on platelet aggregation of drugs that affect the accumulation of adenosine 3'5'-cyclic monophosphate in platelets. *Biochem J* 121: 185, 1971. (b)
 40. Gorman R.R., Bunting S., Miller O.V.: Modulation of human platelet adenylate cyclase by prostacyclin. *Prostaglandins* 13: 377, 1977.
 41. Vigdahl R.L., Mongin J., Marquis N.R.: Platelet aggregation. IV. Platelet phosphodiesterase and its inhibition by vasodilators. *Biochem Biophys Res Commun* 42: 1088, 1971.
 42. Horrobin D.F., Ally A.I., Manku M.S.: Dipyridamole and platelet aggregation. *Lancet* 2: 270, 1978.
 43. Best L.C., McGuire M.B., Jones P.B. et al: Mode of action of dipyridamole on human platelets. *Thrombos Res* 16: 367, 1979.
 44. Weksler B.B., Gillick M., Pink J.: Effect of propranolol on platelet function. *Blood* 49: 185, 1977.
 45. Vanderhoek J.Y., Feinstein M.B.: Local anesthetics, chlorpromazine and propranolol inhibit stimulus-activation of phospholipase A₂ in human platelets. *Mol Pharmacol* 16: 171, 1979.
 46. Lin C.Y., Smith S.: The effect of halofenate and clofibrate on aggregation and release of serotonin by human platelets. *Life Sci* 18: 563, 1976.

47. Carvalho A.C., Colman R.W.: Clofibrate reversal of platelet hypersensitivity in hyperbetalipoproteinemia. *Circulation* 50: 570, 1974.
48. O'Brien J.R., Etherington M.D., Shuttleworth R.D.: Ticlopidine an antiplatelet drug: effect in human volunteers. *Thrombos Res* 13: 245, 1978.
49. Ashida S.I., Abiko Y.: Mode of action of ticlopidine in inhibition of platelet aggregation in the rat. *Thrombos Haemostas* 41: 436, 1979.
50. Butler A.M., Gerrard J.M., Peller J. et al: Vitamin E inhibits the release of calcium from a platelet membrane fraction "in vitro". *Prostaglandins Med* 2: 203, 1979.
51. Packham M.A., Mustard J.F.: Pharmacology of platelet affecting drugs. *Circulation* 62: 26, 1980.
52. Smith J.B., Willis A.L.: Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nature* 231: 235, 1971.
53. O'Brien J.R.: Effects of salicylates on human platelets. *Lancet* 1: 779, 1968.
54. Weiss H.J., Aledort L.M., Kochwa S.: The effect of salicylates on the hemostatic properties of platelets in man. *J Clin Invest* 47: 2169, 1968.
55. Catalano P.M., Smith J.B., Murphy S.: Platelet recovery from Aspirin inhibition in vivo; differing patterns under various assay conditions. *Blood* 57: 99, 1981.
56. Moncada S., Vane J.R.: Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood-vessel walls. *N Eng J Med* 300: 1142, 1979.
57. Mielke C.H., Kaneshiro M.M., Maher I.A. et al: The standardized normal Ivy bleeding time and its prolongation by Aspirin. *Blood* 34: 204, 1969.
58. Stuart R.K.: Platelet function studies in human beings receiving 300 mg of Aspirin per day. *J. Lab Clin Med* 75: 463, 1970.
59. Malmgren R., Olsson P., Tornling G.: Uptake and release of serotonin in adhering platelets. Relationship to time and effect of acetylsalicylic acid. *Thrombos Res* 15: 803, 1979.
60. Ritchie J.L., Harker L.A.: Platelet and fibrinogen survival in coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* 39: 595, 1977.
61. Ali M., McDonald J.W.: Effects of sulfinpyrazone on platelet prostaglandin synthesis and platelet release of serotonin. *J Lab Clin Med* 89: 868, 1977.
62. Buchanan M.R., Rosenfeld J., Hirsh J.: The prolonged effect of sulfinpyrazone on collagen-induced platelet aggregation "in vivo". *Thrombos Res* 13: 883, 1978.
63. Gordon J.L., Pearson J.D.: Effects of sulfinpyrazone and Aspirin on prostacyclin synthesis by endothelial cells. *Br J Pharmacol* 64: 481, 1978.
64. Harker L.A., Wall R.T., Harlan J.M., Ross R.: Sulfinpyrazone prevention of hemocysteine-induced endothelial cell injury and arteriosclerosis. *Clin Res* 26: 554, 1978.
65. Vik-Mo H.: Platelet accumulation in the myocardium during acute nonthrombotic coronary artery occlusion in dogs. *Scand J Haematol* 21: 225, 1978.
66. Wylie J.S., Chesterman C.N., Morgan C.N., Castaldi P.A.: The effect of sulfinpyrazone on the aggregation and release reactions of human platelets. *Thrombos. Res.* 14: 23, 1979.
67. Davies J.A., Essien E., Cazenave J.P. et al: The influence of red blood cells on the effects of aspirin or sulfinpyrazone on platelet adherence to damaged rabbit aorta. *Brit J Haematol* 42: 283, 1979.
68. Genton E., Steele P.: Platelet survival time-alteration with disease and drug treatment. *Thromboembolism, a New Approach to Therapy* (ed. J.R. Mitchell, J. G. Domenet) p. 104, Academic Press, N. York, 1977.
69. Blass K.E., Block H.U., Förster W., Pönicke K.: Dipyridamole: a potent stimulator of PG I₂ biosynthesis. *Br J Pharmacol* 68: 71, 1980.
70. Moncada S., Flower R.J., Russell-Smith N.: Dipyridamole and platelet function. *Lancet* 2: 1257, 1978.
71. Kinlough-Rathbone R.L., Groves H.M., Cazenave J.P. et al: Effect of dipyridamole and Aspirin on platelet adherence to damaged rabbit aortas in vitro and in vivo. *Fed Proc* 37: 260, 1978.

-
72. Harker L.A., Hanson S.R., Kirkman T.R.: Experimental arterial thromboembolism in baboons. Mechanism, quantitation and pharmacologic prevention. *J Clin Invest* 64: 559, 1979.
 73. Buchanan M.R., Rosenfeld J., Gent M.: Increased dipyridamole plasma concentration associated with salicylate administration. Relationship to effects on platelet aggregation in vivo. *Thrombos Res* 15: 813, 1979.
 74. Copans H., Lakier J.B., Kinsley R.H. et al: Thrombosed Björk-Shiley mitral prostheses. *Circulation* 61: 169, 1980.
 75. Sullivan J.M., Harken D.E., Govlin R.: Pharmacologic control of thromboembolic complications of cardiac-valve replacement. *N. Eng. J. Med.* 284: 1391, 1971.
 76. Arrants J.E., Hairston P.: Use of Persantin in preventing thromboembolism following valve replacement. *Ann Surg* 38: 432, 1972.
 77. Kasahara T.: Clinical effect of dipyridamole ingestion after prosthetic heart valve replacement specially on the blood coagulation system. *J Jpn Assoc Thorac Surg* 25: 1007, 1977.
 78. Groupe de Recherche PACTE: Prévention des accidents thromboemboliques systémiques chez les porteurs de prothèses valvulaires artificielles: essai coopératif contrôlé du dipyridamole. *Coeur* 9: 915, 1978.
 79. Altman R., Bouillon F., Rouvier J. et al: Aspirin and prophylaxis of thromboembolic complications in patients with substitute heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 72: 127, 1976.
 80. Dale J., Myhre E., Storstein O. et al: Prevention of thromboembolism with acetylsalicylic acid. *Am Heart J* 94: 101, 1977.
 81. Fields W.S., Lemak N.A., Frankowsky R.F., Hardy R.J.: Controlled trials of Aspirin in cerebral ischemia. *Stroke* 8: 301, 1977.
 82. CCSG, The Canadian Cooperative Study Group: A randomized trial of Aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke. *N Eng J Med* 299: 53, 1978.
 83. Elwood P.C., Cochrane A.L., Burr M.L. et al: A randomized controlled trial of acetylsalicylic acid in the secondary prevention of mortality from myocardial infarction. *Brit Med J* 1: 436, 1974.
 84. CDPA, Coronary Drug Project Research Group: Aspirin in coronary heart disease. *J Chronic Dis* 29: 625, 1976.
 85. Breddin K., Loew D., Lechner K. et al: Secondary prevention of myocardial infarction. Comparison of acetylsalicylic acid, phenprocoumon and placebo. A multicenter two-year prospective study. *Thrombos Haemostas* 40: 225, 1979.
 86. AMIS, Aspirin Myocardial Infarction Study Research Group: A randomized controlled trial of Aspirin in persons recovered from myocardial infarction. *JAMA* 243: 661, 1980.
 87. Elwood P.C., Sweetman P.M.: Aspirin and secondary mortality after myocardial infarction. *Circulation* 62 (Suppl. V): V-53, 1980.
 88. Paris: The Persantine-Aspirin reinfarction study. *Circulation* 62 (Suppl. V): V-85, 1980.
 89. Editorial: Aspirin after myocardial infarction. *Lancet* 1: 1172, 1980.
 90. ARIS (Anturan Reinfarction Italian Study): Sulphynpyrazone in post-myocardial infarction. *Lancet* 1: 237, 1982.
 91. ART (Anturan Reinfarction Trial Research Group): Sulfinpyrazone in the prevention of sudden death after myocardial infarction. *N Eng J Med* 302: 250, 1980.
 92. Kaegi A., Pinco G.F., Shimizu A. et al: Arteriovenous shunt thrombosis: prevention by sulfinpyrazone. *N. Eng. J. Med.* 290: 304, 1974.
 93. Harter H.R., Burch J.W., Majerus P.W. et al: Prevention of thrombosis in patients on hemodialysis by low dose aspirin. *N. Eng. J. Med.* 301: 577, 1979.
 94. Hanley S.P., Bevan J., Cockbill S.R., Heptinstall S.: Differential inhibition by low-dose Aspirin of human venous prostacyclin synthesis and platelet thromboxane synthesis. *Lancet* 1: 969, 1981.
 95. Patrignani P., Cattani P., Minuz P., Patrono C.: Low dose Aspirin: how low, how often? *Clin Res* 29: 343, 1981.