

Antiagregantes plaquetares en patología cardiovascular

A. Merino* / E. Alegría* / R. Castelló* / D. Lorente* / R. Hidalgo* / D. Martínez Caro*

Introducción

La aterosclerosis y sus complicaciones causan más de la mitad de los fallecimientos en los países industrializados¹. Los principales factores de riesgo —tabaquismo, dislipemia e hipertensión arterial— y los efectos que poseen sobre la función plaquetar juegan un papel importante en la génesis y desarrollo de la lesión aterosclerótica vascular².

Existen diversas situaciones y enfermedades cardiovasculares en las que puede demostrarse una alteración funcional de las plaquetas o en las que, por el contrario, interesa deprimir la función hemostática de éstas. Por ello, se utilizan con frecuencia creciente medicamentos que inhiben la agregación plaquetar, que se denominan genéricamente antiagregantes plaquetares. Dado el gran número y la diversidad de tales medicamentos, nos ha parecido de interés revisar brevemente los aspectos farmacológicos y prácticos de los más utilizados de entre ellos.

Fisiología de la agregación plaquetar

Las plaquetas proceden de la fragmentación del citoplasma de los megacariocitos, que a su vez son producidos por la médula ósea. Su vida útil oscila entre los 7 y 10 días y son eliminadas de la circulación sanguínea por el sistema mononuclear fagocítico. Su papel fisiológico se refiere principalmente a la hemostasia, al mantenimiento de la integridad de los endotelios y a la respuesta inflamatoria³.

La agregación plaquetar es un fenómeno complejo y aún no completamente conocido. Comienza en la llamada "fase de adhesión", desencadenada fundamentalmente por la exposición de las plaquetas al colágeno subendotelial, aunque también puedan activarla otras sustancias. Posteriormente, las plaquetas se fusionan unas a otras en la llamada "fase de agregación", liberando el contenido de sus

gránulos³. El mediador final de esta agregación es el ión calcio, liberado de sus depósitos en el retículo sarcoplásmico denso por dos mecanismos diferentes. El más importante de ellos es el del tromboxano A₂ (TXA₂). Cuando las plaquetas son estimuladas por colágeno, trombina, ADP o adrenalina, se activan las fosfolipasas de la membrana, que liberan ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos de la

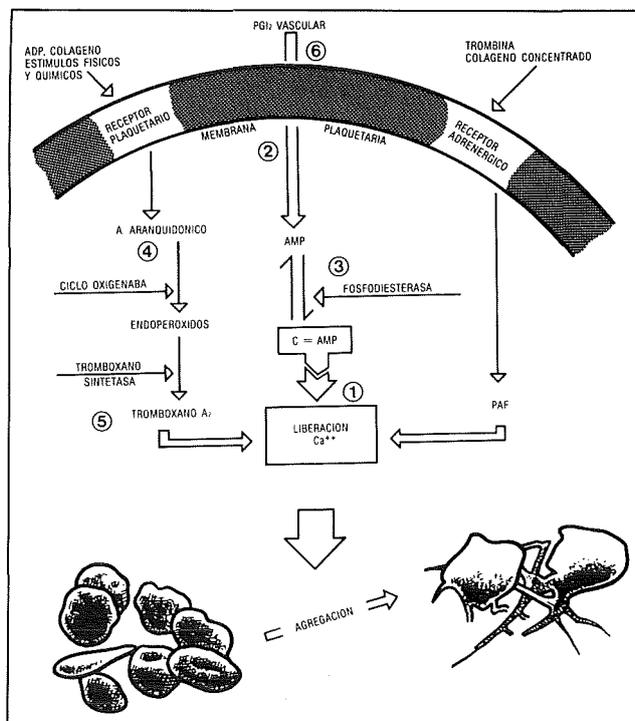


Fig. 1.—Esquema del mecanismo de agregación plaquetaria. Los números se refieren al lugar de acción de los distintos grupos de antiagregantes plaquetares (ver texto) (activación, inhibición).

* Dpto. de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

misma membrana plaquetar⁴. El ácido araquidónico se convierte, por la acción de la ciclooxigenasa, en los endoperóxidos cíclicos PGG₂ y PGH₂, el último de los cuales se transforma en TXA₂ merced a la acción de la tromboxanosintetasa liberada por los microsomas. El TXA₂, además de ser un potente vasoconstrictor, induce la liberación del contenido de los gránulos plaquetares y da lugar a la segunda fase de la agregación, que ya es irreversible⁵.

Otra vía de inducción de la agregación plaquetar poco conocida es la relacionada con la acción de los receptores adrenérgicos de la membrana, que modulan la respuesta de ésta a diversos estímulos y que provocan la liberación del "factor activador de las plaquetas" (PAF-"platelet activating factor"), responsable directo de la agregación plaquetar⁶.

Entre los factores moduladores de este mecanismo de la agregación plaquetar, el más importante es la concentración de AMP cíclico (cAMP), que posee acción antiagregante por disminuir la concentración de calcio en el citosol al reintroducirlo en sus depósitos del retículo denso⁷. A su vez, el mecanismo más importante para la activación del cAMP es la prostaciclina (PGI₂), producida en las células endoteliales a partir de los endoperóxidos cíclicos por acción de la prostaciclinsintetasa, que activa la adenilciclase, enzima que cataliza el paso de AMP a cAMP⁸.

En la figura 1 se esquematiza el proceso de la agregación plaquetar normal. Además, se indica el lugar de acción de los distintos grupos de fármacos con poder antiagregante que más adelante se estudiarán.

Aunque no conocemos bien la naturaleza de los estímulos responsables de la mayor parte de los procesos trombóticos, sabemos que las plaquetas tienen un importante papel en ellos. La lámina endotelial es tromborresistente, debido a su alto contenido en PGI₂, mientras que el colágeno subendotelial es trombogénico. Si este endotelio se lesiona, las plaquetas se adhieren a dicho colágeno subendotelial, se agregan y liberan potentes sustancias con actividad trombogénica.

También se ha señalado el papel que juegan las plaquetas en el desarrollo precoz de la aterosclerosis, ya que se conoce un factor de crecimiento plaquetar capaz de inducir la proliferación de las células musculares lisas a nivel de la íntima arterial². En una reciente revisión, Mehta afirma que en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular existen alteraciones de la función plaquetar, tales como aumento de la agregación y acortamiento del tiempo medio de vida de las plaquetas³. El mismo autor refiere que en los sujetos con angina, ya sea primaria o secundaria, o con infarto de miocardio existe además secuestro de las plaquetas y aumento de la producción de TXA₂ en las arterias coronarias ateroscleróticas. Efectivamente, en la aterosclerosis coronaria está disminuida la producción de PGI₂ en los vasos lesionados, que son incapaces de producir suficiente prostaciclinsintetasa, enzima responsable de la síntesis de prostaciclina².

Medicamentos antiagregantes plaquetares

A continuación se describen los medicamentos con acción antiagregante plaquetar más conocidos y utilizados. Se han clasificado en grupos atendiendo a su mecanismo de acción principal, tal y como muestra la tabla I.

Fármacos que bloquean la liberación del calcio plaquetar

El calcio, como acabamos de ver, es un elemento fundamental para la agregación. Por ello, no es de extrañar que se hayan descrito efectos antiagregantes de los blo-

Tabla I. SUSTANCIAS CON ACCION ANTIAGREGANTE PLAQUETAR

Mecanismo	Fármacos
1. Bloqueo de la liberación del calcio plaquetar	Verapamil Diltiazem Perhexilina Nifedipina Dilacep Papaverina Trimetoquinol Ticlopidina Clorpromazina
2. Modificación de la función de la membrana plaquetar	Alfa-tocoferol Clofibrato Halofenato Halotano
3. Acción sobre el sistema adenilciclase-fosfodiesterasa	Dipiridamol Pentoxifilina
4. Inhibición de la ciclooxigenasa	AAS ANE Triflusal Sulfinpirazona Aceite de pescado
5. Inhibición de la tromboxanosintetasa	Imidazólicos Acido nicotínico Dazoxiben
6. Análogo de la prostaciclina	Prostaciclina Carbaciolina
7. Otros	Corticoesteroides Betabloqueantes Nafatrazom Nitroglicerina

queantes de los canales del calcio más conocidos. Su mecanismo de acción consiste en la inmovilización del calcio de sus depósitos. Es posible que además tengan un efecto potenciador de la PGI₂⁹. Parece ser que la perhexilina y la nifedipina son algo más potentes que el verapamil y el diltiazem en este sentido, pues producen una mayor inmovilización del Ca⁺⁺¹⁰.

El dilacep es un fármaco vasodilatador coronario al que se han atribuido varios mecanismos de acción como antiagregante, siendo el más probable, por razones de similitud estructural con los calcioantagonistas anteriores, la de bloquear la liberación del calcio¹¹.

Entre los fármacos más destacados de este grupo se encuentran la papaverina y el trimetoquinol. La primera se ha revelado como uno de los más potentes antiagregantes. Se atribuyó su acción, en un principio, a la inhibición de la fosfodiesterasa, acción que sólo débilmente posee el trimetoquinol, de estructura química similar. Actualmente se atribuye a ambos compuestos una acción bloqueante de la liberación del calcio¹².

La ticlopidina es un derivado del núcleo pirimidina relacionado químicamente con el trimetoquinol. Aunque se le han atribuido diversos mecanismos de acción, parece que actúa sobre la membrana de la plaqueta, lo que se piensa es consecuencia del bloqueo del calcio¹³. Es un potente inhibidor de la agregación y produce un alargamiento del tiempo de hemorragia, pero apenas tiene actividad "in vitro". Es importante conocer que tiene un período de latencia antes de actuar, por lo que se cree que posee un metabolito activo¹⁴. También tienen transcendencia los efectos adversos que produce. Altera la función hepática y puede producir discrasias sanguíneas, por lo que se recomienda realizar hemogramas de control y analítica hepática durante el primer mes de la administración de este fármaco¹⁵.

La clorpromazina también tiene acción antiagregante, inicialmente atribuida a efectos sobre la membrana plaquetar, pero más tarde se ha demostrado que su mecanismo de acción es a través de la alteración de la función del calcio ¹⁶.

Otros fármacos que bloquean la liberación del calcio plaquetar son la metisergida, la reserpina, la imipramina, la amitriptilina, la lidocaina, la trifluperazina y la fenotiazina ¹⁷.

Compuestos que modifican la función de la membrana plaquetar

El compuesto más notable de este grupo es el alfa-tocoferol (vitamina E). Sus propiedades se atribuyeron a su efecto antioxidante, pero más tarde se pensó que afectaba a la membrana plaquetar y que formaba un complejo estable con los fosfolípidos de ésta. En la hipercolesterolemia se altera el movimiento rotacional de las cadenas hidrocarbonadas de los fosfolípidos de la membrana, favoreciendo la capacidad agregante de las plaquetas; la vitamina E es capaz de restaurar la normalidad ¹⁸.

Del mismo modo, el clofibrato y el halofenato normalizan la actividad en la membrana en las plaquetas de pacientes con hipercolesterolemia. El cloribrato reduce y el halofenato inhibe completamente la agregación inducida por adrenalina de las plaquetas ricas en colesterol ¹⁹.

El halotano, un conocido anestésico inhalatorio, inhibe también la agregación plaquetar. Aunque algunos autores le implican en otras vías de acción (estimulación de la adenilciclase), parece que actúa produciendo cambios estructurales en la membrana plaquetar ²⁰.

Otros fármacos con capacidad para actuar sobre la membrana son la amantadina, las fenotiazinas y ciertos anestésicos locales ²¹.

Fármacos que afectan al sistema adenilciclasafosfodiesterasa

Con la activación de la adenilciclase, la inhibición de la fosfodiesterasa o con ambas, aumenta el cAMP intracelular, con lo que reduce el calcio del citosol al reintroducirlo en sus depósitos y se dificulta su acceso a los receptores de la membrana plaquetar ²².

El dipiridamol es un conocido vasodilatador coronario y periférico que produce una marcada caída de la tensión arterial tras su administración endovenosa. Por vía oral, este efecto es mucho menos intenso y bien tolerado. Su acción antiagregante consiste en la inhibición de la fosfodiesterasa, aumentando así el cAMP plaquetar, lo cual potencia la producción de PGI₂ ²³. La antiagregación con dipiridamol, sin embargo, plantea algunos problemas teóricos. Por ejemplo, el aumento de la PGI₂ intracelular podría producir una retroalimentación negativa para la producción de más PGI₂; además, el aumento del cAMP intracelular puede bloquear la respuesta de la pared a los estímulos trombogénicos. Entre sus efectos adversos se encuentran la cefalea, la diarrea y la dispepsia. En individuos con estenosis coronarias severas no intervenidos puede desencadenar dolor precordial por "efecto robo".

Por un mecanismo idéntico al anterior actúa la pentoxifilina. También se han buscado derivados del dipiridamol que posean propiedades antitrombóticas pero sin su efecto hipotensor. El fármaco más prometedor de los que se encuentran en investigación es el RA-433, que presenta una buena relación entre su efecto antiagregante y el hipotensor ¹⁷.

Por otro lado, es importante conocer las propiedades proagregantes de algunos fármacos muy empleados en la clínica. El litio favorece la agregación bloqueando la

formación de cAMP por la adenilciclase, de forma que la administración de este medicamento es incompatible terapéuticamente con los antiagregantes de este grupo ²⁴. Un problema similar se produce con los anticonceptivos estrogénicos, habiéndose observado que las mujeres en tratamiento con ellos presentan una disminución de los niveles plasmáticos de PGI₂ ²⁵.

Inhibidores de la ciclooxigenasa

De todos los antiagregantes, el ácido acetilsalicílico (AAS) es el que más se ha estudiado. Los inhibidores de la ciclooxigenasa, y el AAS al frente de ellos, bloquean tanto la enzima plaquetar, impidiendo la formación de TXA₂, como la de la pared vascular, inhibiendo la producción de PGI₂. El que el AAS bloquee dos sustancias con efectos antagónicos sobre la agregación es lo que se ha dado en llamar el "dilema de la aspirina" ²⁶.

Sin embargo, la ciclooxigenasa plaquetar es más sensible al bloqueo salicílico que su homóloga de la lámina endotelial ²⁷, de forma que, empleando dosis suficientemente bajas de AAS, sería posible inhibir la producción del TXA₂ plaquetar sin afectar a la ciclooxigenasa de la lámina endotelial. Experimentalmente se ha comprobado que una dosis de 20 mg/día de AAS disminuye el TXB₂, metabolito del TXA₂, sin afectar la excreción urinaria de la 6-keto-PGF_{1α}, metabolito de la PGI₂ ²⁸; de igual modo, se ha demostrado que 0,45 mg/kg/día de AAS disminuyen en un 95 % la actividad del TXA₂ sin alterar la acción de la PGI₂ ²⁹.

Por otro lado, el AAS produce una acetilación irreversible de la ciclooxigenasa. Las plaquetas son células nucleadas que no son capaces de producir enzimas, por lo que se bloquea la actividad ciclooxigenasa hasta que entre una nueva generación de células en el torrente sanguíneo. Se piensa que por lo menos debe sustituirse un 10 % de las plaquetas para que se reanude la actividad enzimática. Sin embargo, las células de la pared pueden continuar sintetizando PGI₂. La actividad de la ciclooxigenasa se restablece en la pared vascular a las 6 horas de su interrupción, mientras que en la plaqueta tarda más de 24 horas ¹⁷.

Los salicilatos no tienen propiedades antiagregantes, pero por su amplia utilización clínica es interesante conocer sus efectos sobre la ciclooxigenasa. En primer lugar, se fijan a los receptores de la membrana plaquetar sobre los que actúa el AAS, por lo que teóricamente podrían tener cierta acción antagonista de éste. Por otro lado, se afirma que la unión de los salicilatos a los receptores de las células endoteliales es más duradera que en la membrana plaquetar, por lo que se especula que una combinación apropiada de AAS con un salicilato podría proteger a la ciclooxigenasa de la pared del efecto del AAS, dejando libres los receptores plaquetares.

No debemos olvidar los efectos adversos del AAS, que se refieren fundamentalmente al aparato digestivo, y que se manifiestan principalmente por hiperacidez gástrica, gastritis erosiva y úlcera gastroduodenal. Tales efectos son dosis-dependientes y pueden minimizarse utilizando compuestos de AAS de liberación entérica.

La asociación AAS-dipiridamol tiene una buena aceptación por parte de diversos autores ³⁰. El AAS y el dipiridamol actúan a diferentes niveles (ver fig. 1), potenciándose mutuamente su efecto antiagregante. La combinación debe hacerse utilizando dosis mínimas de AAS, ya que las dosis elevadas bloquearían la producción de PGI₂ e inhibirían el efecto del dipiridamol.

Los antiinflamatorios no esteroideos (ANE) también tienen propiedades antiagregantes. La indometacina inhibe la oxidación del ácido araquidónico en la que interviene la

ciclooxigenasa, que está mediada por el ión Fe, obstruyendo el paso de Fe^{++} a Fe^{+++} ³⁵. El ibuprofen y el tolmetin tienen un mecanismo de acción similar, que parece que es común a este tipo de fármacos. La indometacina es un inhibidor de la ciclooxigenasa plaquetar 22 veces más potente que el AAS. Sin embargo, al comparar la acción bloqueante en las plaquetas con la de la membrana sinovial, el AAS inhibía selectivamente la enzima plaquetar con 6 veces más potencia que la sinovial, mientras que la indometacina y sus derivados no mostraron selectividad³².

Merece comentario el esfuerzo realizado por algunos investigadores para obtener derivados del AAS. Este es el caso del triflusal, del que se afirma que posee mejor actividad antiagregante que la AAS pues, además de inhibir con más potencia a la ciclooxigenasa, es un inhibidor de la fosfodiesterasa. Sus efectos adversos son similares a los del AAS. Por desgracia, no existen estudios clínicos de suficiente envergadura que permitan confirmar sus prometidos efectos^{33, 34}.

Introducida como uricosúrico, la sulfpirazona fue una de las primeras drogas en las que se observó efecto antiagregante. Dosis de 800 mg/día producen un bloqueo de la ciclooxigenasa plaquetar menos intenso que el del AAS, aunque parece ser que aumenta ligeramente la producción de PGI_2 de la pared y, además, disminuye el consumo de plaquetas sin aumentar el tiempo de hemorragia³⁵. Se piensa que actúa a través de un metabolito activo, ya que necesita un tiempo de latencia para producir su efecto antiagregante y porque sus niveles en plasma no se correlacionan con el grado de antiagregación³⁶. La asociación con AAS disminuye su efectividad, a pesar de que teóricamente aumentaría la secreción de PGI_2 de la pared. Los efectos adversos de la sulfpirazona son fundamentalmente gastrointestinales; su severidad es dosis dependiente, pudiendo producir reagudización del úlcus gastroduodenal. También se han descrito reacciones de hipersensibilidad al fármaco, que se manifiestan por erupción cutánea y fiebre, discrasias sanguíneas y producción de litiasis renal por uratos.

Dyerberg y cols.³⁷ comprobaron la escasa incidencia de aterosclerosis e infarto de miocardio entre los esquimales, que atribuyeron a la dieta que habitualmente siguen en su medio, muy abundante en aceite de pescado. Comparada con la occidental, esta dieta contiene gran cantidad de ácido eicosapentanoico y escaso ácido araquidónico. Al contrario que el araquidónico, el ácido eicosapentanoico no produce agregación en el plasma rico en plaquetas; además el ácido araquidónico conduce a la formación de TXA_2 y PGI_2 mientras que los metabolitos finales del ácido eicosapentanoico son el TXA_3 y la PGI_3 . Esta última tiene los mismos efectos vasodilatadores y antiagregantes que la PGI_2 , mientras que el TXA_3 no tiene efecto agregante³⁸. De esta manera, se altera favorablemente el balance entre factores proagregantes y antiagregantes.

Varios estudios experimentales han confirmado estos supuestos teóricos. En perros alimentados con aceite de pescado en los que se produjo infarto agudo de miocardio, se observó un menor tamaño de la necrosis y una menor incidencia de arritmias que en los controles. Si bien hubo modificaciones significativas en la concentración de ácidos grasos libres, no se encontró relación entre el tamaño del trombo y la extensión de los ácidos grasos poliinsaturados, que disminuirían el efecto vasoconstrictor que ocurre tras la trombosis³⁹. En la aorta de ratas alimentadas con aceite de pescado se ha observado una disminución del efecto vasoconstrictor de la noradrenalina, que desapareció tras bloquear la ciclooxigenasa con indometacina⁴⁰. Además, diversos trabajos prospectivos muestran cómo la ingesta de pescado tiene una relación inversa con la morbimortalidad por cardiopatía isquémica⁴¹⁻⁴⁶.

Inhibidores de la tromboxanosintetasa

Hay poca información por el momento sobre estos compuestos. Se trata de bloqueadores selectivos de la producción de TXA_2 derivando los endoperóxidos hacia la síntesis de PGI_2 . Su inconveniente principal radica en que el margen de la dosis eficaz es muy estrecho, ya que a dosis bajas el acúmulo de endoperóxidos favorece la agregación y a dosis elevadas estos compuestos inhiben la ciclooxigenasa¹⁷.

Entre ellos se hallan el imidazol⁴⁷ y sus derivados, el ácido nicotínico, la hidralazina, el diazóxido, el OKY-1581 y el dazoxibén. Hasta el momento disponemos de pocos trabajos experimentales sobre su efecto antiagregante. Administrando OKY-1581 a perros en los que se produjo infarto agudo de miocardio, se observó una disminución del tamaño del infarto, un aumento del flujo coronario y un menor tamaño de los trombos intracoronarios con respecto al grupo control⁴⁸. El dazoxibén se encuentra en fase de experimentación clínica actualmente y todavía no disponemos de resultados⁴⁹.

Análogos de la prostaciclina

En estudios experimentales, la PGI_2 ha demostrado ser un fármaco útil en la cardiopatía isquémica. Además de inhibir la agregación plaquetar, disminuye el tamaño del infarto agudo de miocardio cuantificado por la liberación de creatinfosfoquinasa, aumenta el flujo coronario y colateral y reduce la incidencia de arritmias. Su efecto antiagregante se obtiene a dosis de 10 ng/kg/min, en 60 minutos de perfusión, o 4 ng/kg/min en 24 horas de perfusión⁵⁰. Dosis mayores son mal toleradas por producir cefaleas, náuseas y vómitos.

Se ha obtenido un compuesto estable derivado de la PGI_2 , la carbaciclina, que iguala e incluso supera en efecto antiagregante a la PGI_2 y que se encuentra actualmente en desarrollo⁵¹. Otros derivados, como la carboprostaciclina, se encuentran todavía en fase de investigación bioquímica⁵².

Otros

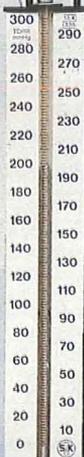
Existen más sustancias con propiedades antiagregantes que son difíciles de clasificar, bien porque su mecanismo de acción permanece oscuro o bien porque se les atribuye más de un mecanismo de acción.

Los corticosteroides, especialmente la hidrocortisona y la metilprednisolona, bloquean la fosfolipasa A_2 ⁵³. El propranolol parece tener una acción similar⁵⁴. El nafatrazom potencia los efectos de la PGI_2 al bloquear la enzima que la degrada, la lipooxigenasa⁵⁵. La teofilina inhibe la fosfodiesterasa⁵⁶. La nitroglicerina posee un efecto vasodilatador coronario que se interrumpe por el bloqueo de la síntesis de PGI_2 , por lo que se cree que actúa a través de la liberación de esta última⁵⁷. Además, se atribuyen propiedades antiagregantes a la furosemida, la penicilina, la nitrofurantoina y el nitroprusiato sódico¹⁷.

Uso clínico de los antiagregantes plaquetares en patología cardiovascular

Aunque los antiagregantes plaquetares reducen la incidencia de fenómenos tromboembólicos en las enfermedades cardiovasculares consideradas globalmente, no están todavía sentadas sus indicaciones precisas en cada entidad patológica en particular. Contamos con una extensísima

ALTA TENSION



PELIGRO CARDIOVASCULAR

sectral400®

1 COMPRIMIDO AL DIA

acebutolol

efecto antihipertensivo y cardioprotector con 1 comprimido al día

SECTRAL-400 (Clorhidrato de acebutolol). INDICACIONES: Hipertensión arterial. POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: La dosis media habitual es de 400 a 800 mg. en una toma única diaria por vía oral. En todos los casos la posología de un tratamiento con Sectral variará según el cuadro clínico y el criterio del médico, cuyas indicaciones deberán seguirse. EFECTOS SECUNDARIOS: Los efectos secundarios que se pueden presentar son los comunes a otros beta-adrenoinhibidores, como bradicardia, molestias gastrointestinales y astenia. CONTRAINDICACIONES: El producto está contraindicado en el shock cardiaco y en el bloqueo cardiaco (excepto el de primer grado). PRECAUCIONES: Deberá administrarse el producto con precaución aumentando la vigilancia del paciente y siempre a criterio del médico, en los siguientes casos: Enfermedades obstructivas de las vías respiratorias. Insuficiencia cardiaca sin digitalización previa. Acidosis metabólica, así como en los tratamientos simultáneos con productos depresores del nivel de las catecolaminas tipo reserpina. En pacientes diabéticos y en estados

de hipoglucemia, los beta-adrenoinhibidores pueden potenciar la acción hipoglucémica de los antidiabéticos. No debe administrarse Sectral durante el embarazo y la lactancia, salvo criterio médico en contra. En caso de intervención quirúrgica, se hará saber al anestesiista que el paciente está sometido a un tratamiento con beta-adrenoinhibidores. Generalmente, es suficiente la supresión de la medicación un día antes de la intervención. INCOMPATIBILIDADES: Se recomienda no emplear el medicamento asociado a los inhibidores de la MAO. INTOXICACION Y SU TRATAMIENTO: Cuando debido a una sobredosis de Sectral se presente una bradicardia o hipotensión acentuada, se intentará inmediatamente paliar la situación con la administración por vía endovenosa de 1 mg. de sulfato de atropina. Si la atropina resulta insuficiente se administrará isoprenalina por perfusión endovenosa (5 microgramos por minuto), bajo vigilancia continua hasta que se evidencie una respuesta favorable. PRESENTACION: Envase calendario de 28 comprimidos de 400 mg. de acebutolol. P.V.P. I.V.A. 1286 pts.

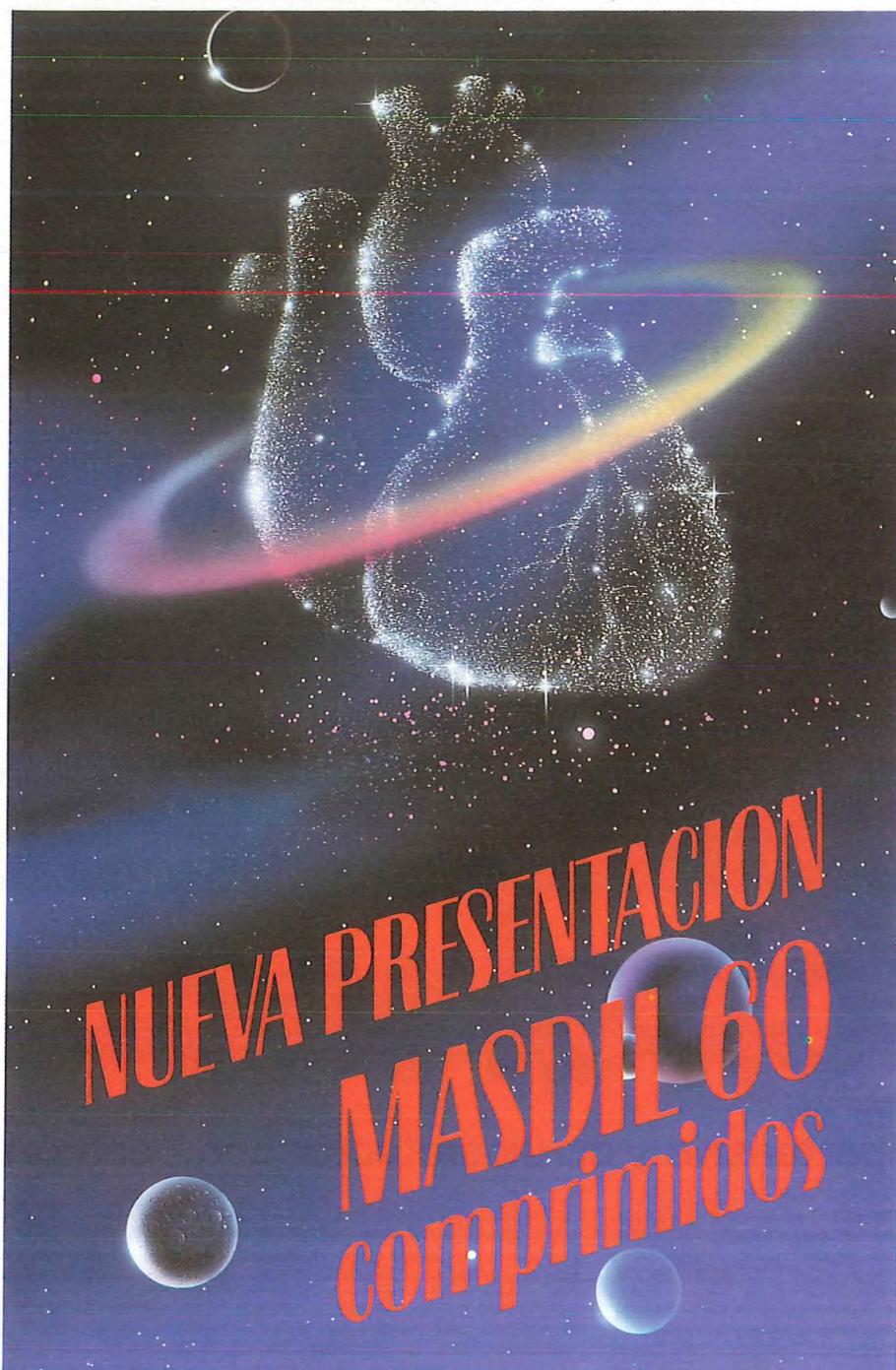


 **RHÔNE-POULENC**
R.P. FARMA

MASDIL[®]

Diltiazem ESTEVE

EL ANTAGONISTA DEL CALCIO QUE CONJUGA ARMONICAMENTE EFICACIA Y SEGURIDAD



Composición

Cada comprimido contiene:
Diltiazem clorhidrato (D.C.I.)
60 mg.
Excipiente, c.s.

Propiedades

El Diltiazem, principio activo de MASDIL, es un antagonista de los iones Ca^{2+} por los canales lentos de la célula muscular lisa. Su acción coronario-dilatadora y disminuidora de las resistencias periféricas hacen de MASDIL una terapia adecuada de las diversas formas clínicas de la cardiopatía isquémica.

Indicaciones

Angina de esfuerzo y decúbito. Insuficiencia coronaria. Profilaxis de la cardiopatía isquémica. Tratamiento de las secuelas anginosas postinfarto.

Posología

Un comprimido tres veces al día, después de las principales comidas.

Contraindicaciones

No se administrará a mujeres gestantes.

Precauciones

Se aconseja prudencia en pacientes que presenten bradicardia o trastornos nerviosos severos de la conducción.

Interacciones

Se aconseja prudencia al asociarlo con hipotensores y beta-bloqueantes, ya que pueden aumentarse sus efectos (hipotensión, bradicardia).

Efectos secundarios

Pueden presentarse discretas pirosis y malestar gástrico. Raras veces se registran rubor facial y cefaleas. Se ha informado sobre elevaciones pasajeras de GOT y GPT. Los síntomas mareo, astenia y bradicardia, que pueden raramente aparecer como consecuencia de una hipotensión ortostática, aconsejarán la reducción o interrupción del tratamiento.

Intoxicación y su tratamiento

En caso de ingestión masiva accidental se procederá al lavado de estómago y tratamiento sintomático.

Presentación

Envase de 30 comprimidos.
1.827,— ptas. (IVA incl.)
Envase de 60 comprimidos.
3.646,— ptas. (IVA incl.)



Laboratorios
Dr. ESTEVE, S. A.
Avda. Virgen de Montserrat, 221- 08026 - Barcelona

investigación básica y con no menos estudios sobre agregación y patología cardiovascular. Sin embargo, por objeciones metodológicas, por el avance paralelo de los conocimientos básicos sobre la agregación o por la carencia de un fármaco antiagregante realmente eficaz, los resultados de la mayoría de los trabajos clínicos son casi siempre controvertidos. No todos los fármacos analizados anteriormente son utilizados regularmente en terapéutica, y sólo unos cuantos han demostrado su eficacia en ensayos clínicos controlados. A continuación resumimos los resultados de estos trabajos agrupados según las indicaciones en diversas entidades patológicas.

Isquemia cerebral transitoria

Existen evidencias tanto clínicas como patológicas de que las plaquetas intervienen en los procesos isquémicos cerebrales. Los pacientes con ataques isquémicos cerebrales transitorios (AIT) presentan lesiones ateroscleróticas ulceradas en las arterias carótidas y del polígono de Willis que podrían inducir la formación de microagregados plaquetarios culpables de dichos ataques.

Aproximadamente de un 25 a un 40 % de los pacientes que presentan un AIT sufrirán un infarto cerebral en los 5 años siguientes⁵⁸. El período de máximo riesgo es el primer año, ya que la mitad de los infartos cerebrales se presentan en ese plazo, y especialmente en los primeros 30 días tras el AIT. En la mayoría de los pacientes con AIT, la muerte se producirá por una enfermedad vascular, un tercio de ellos por accidente vascular cerebral (ACV) y los dos tercios restantes por otras enfermedades vasculares, fundamentalmente infarto agudo de miocardio.

Son numerosos los ensayos clínicos realizados con antiagregantes plaquetarios en pacientes con AIT o ACV. En la tabla II se resumen las características y resultados de los principales.

Acheson y cols. realizaron un estudio doble ciego para comprobar los efectos del dipiridamol en pacientes con AIT o ACV. A los 14 meses de seguir un tratamiento con 400 mg/día no se apreció ningún descenso significativo en la incidencia de AIT, ACV o muerte. El estudio se prolongó 11 meses más con 800 mg/día del mismo fármaco sin que se pudiera probar su eficacia⁵⁹. Fields y cols. estudiaron el efecto protector del AAS en pacientes con AIT previo. El 81 % de los sujetos que tomaron 650 mg de AAS dos veces por día no presentaron AIT ni ACV en los 6 meses siguientes, frente a un 56 % del grupo control ($p < 0,01$). Sin embargo, el efecto protector frente a los ACV o muerte fue significativo únicamente en los hombres⁶⁰. El mismo grupo comprobó que el AAS reducía también la incidencia de ACV o muerte tras la endarterectomía carotídea⁶¹.

El estudio de un grupo multicéntrico canadiense confrontó los efectos del AAS, la sulfpirazona o su asociación en la prevención del AIT, ACV o muerte en 585 pacientes con antecedentes de accidentes isquémicos recientes. El período de seguimiento fue de 26 meses. El AAS a la dosis de 325 mg cuatro veces al día redujo en un 19 % la incidencia de AIT, ACV o muerte ($p < 0,05$). La sulfpirazona no modificó la evolución natural de estos pacientes. De nuevo, la reducción en los accidentes isquémicos se apreció únicamente en los hombres (48 % vs 0 %) ($p < 0,003$)⁶². Guiraud Chaumeil y cols. administraron 4,5 g/día de dihidroergocornina, 900 mg/día de AAS o 900 mg/día de AAS más 150 mg/día de dipiridamol a 440 sujetos divididos en los tres grupos citados. El grupo con dipiridamol no

Tabla II. ENSAYOS SOBRE ANTIAGREGANTES EN LA PREVENCIÓN DEL ATAQUE ISQUEMICO TRANSITORIO (AIT) Y ACCIDENTE CEREBRO-VASCULAR (ACV)

Ensayo	Año	Criterio de entrada	n	Seguimiento (meses)	Tratamiento	Resultado
Acheson ⁵⁹	1969	AIT o ACV previo	153	25	Dipiridamol (400 mg/d) Dipiridamol (800 mg/d)	No se redujo la incidencia de AIT, ACV o muerte.
Fields ⁶⁰	1977	AIT previo	178	6	AAS (1.300 mg/d)	Reducción significativa de la incidencia de AIT, ACV y muerte sólo en los varones.
Fields ⁶¹	1978	Endarterectomía carotídea	125	6	AAS (1.200 mg/d)	Reducción de la incidencia de ACV o muerte.
Canadian ⁶² Coop	1978	AIT previo	585	26	AAS (1.300 mg/d) y/o Sulfpirazona (800 mg/día)	Reducción significativa de la incidencia de ICT, ACV o muerte. La sulfpirazona no mejoró los resultados del AAS aislado.
Guiraud-Chaumeil ⁶³	1982	AIT previo	440	36	Dihidroergocornina (4,5 mg/d)-AAS (900 mg/d) AAS (900 mg/d) + dipiridamol (150 mg/d)	Reducción no significativa de AIT, ACV y muerte con AAS y nula con dihidroergocornina.
Sorensen ⁶⁴	1983	AIT en los 30 días anteriores	203	25	AAS (1.000 mg/d)	Reducción no significativa de AIT, ACV, IAM y muerte.
Bousser ⁶⁵	1983	AIT previo	604	36	AAS (975 mg/d) AAS (975 mg/d) + dipiridamol (225 mg/d)	Reducción no significativa de ACV o muerte. Reducción significativa de IAM.
Americano Canadiense ⁶⁶	1985	AIT previo	890	25	AAS (1.300 mg/d) AAS (1.300 mg/d) + dipiridamol (300 mg/d)	No beneficio por asociar dipiridamol.
Herzkovitz ⁶⁷	1985	AIT previo	36	6	AAS (1.059 mg) + dipiridamol (50 mg/d) Pentoxifilina (1.200 mg/d)	Reducción significativa de la incidencia de AIT con pentoxifilina.

n = número de pacientes; AIT = accidente isquémico transitorio; ACV = accidente cerebro-vascular; AAS = ácido acetilsalicílico; IAM = infarto agudo de miocardio.

mostró mejores resultados que el de AAS solo, pero los dos grupos con AAS redujeron más la incidencia de ACV o muerte que el de la dihidroergocornina⁶³.

Sorenson y cols. publicaron los resultados de un estudio en 148 hombres y 55 mujeres que habían sufrido un AIT en el mes anterior a su inclusión en el estudio. Se comparó el efecto de 1.000 mg diarios de AAS frente a placebo. La incidencia de ACV o muerte fue del 21 % en el grupo tratado frente al 17 % en el no tratado. También se redujeron la recurrencia de AIT durante el período de tratamiento con AAS y la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM), aunque de forma no significativa⁶⁴. El estudio cooperativo francés incluyó 604 pacientes con antecedentes isquémicos, a los que se dividió en tres grupos, uno con AAS (325 mg tres veces por día), otro con la misma dosis de AAS más dipiridamol (75 mg tres veces por día) y el tercero con placebo. El seguimiento fue de tres años. Al final del estudio, la frecuencia de ACV o muerte fue del 18 % en el grupo con placebo y del 10,5 % en los otros dos. No se registraron diferencias relacionadas con el sexo y no se apreció beneficio en el empleo del dipiridamol. Hay que resaltar que la incidencia de IAM fue significativamente menor ($p < 0,05$) en los dos grupos tratados⁶⁵.

El trabajo del grupo americano-canadiense, que comparó la combinación de AAS (1,3 g/día) más dipiridamol (300 mg/día) frente al AAS solo (1,3 g/día), estudió 890 pacientes con antecedentes de AIT por un período de 25 meses sin encontrar diferencias entre ambos grupos⁶⁶. Un estudio realizado en 1980 utilizando pentoxifilina (1.200 mg/día) frente a la asociación AAS (1.050 mg/día) + Dipiridamol (150 mg/día) mostró una reducción significativa de la incidencia de AIT (10 vs 28 %; $p < 0,05$) con el primero de los citados fármacos⁶⁷.

Actualmente hay en curso dos ensayos más sobre la prevención de los AIT. El estudio del Reino Unido incluye 3.000 pacientes a los que se administra AAS en dos pautas de dosificación (1.200 mg/día y 300 mg/día) con el fin de resolver la incógnita de cuál es la dosis ideal de este fármaco. Los resultados estarán disponibles para 1987⁶⁸.

Otro estudio en curso intenta probar la eficacia de la ticlopidina frente al AAS en 3.000 pacientes con AIT previo. Sus resultados se esperan para 1988⁶⁹.

La conclusión que podemos extraer de todo lo dicho es que el AAS ha demostrado ser eficaz en la prevención de los procesos vasculares cerebrales en hombres, y posiblemente lo sea también en mujeres. No conocemos todavía la dosis exacta a emplear, pero es de esperar que el trabajo del Reino Unido resuelva este punto. La asociación con dipiridamol no aporta ningún beneficio al empleo de AAS aislada; la sulfpirazona tampoco ha demostrado ser eficaz en la prevención de los procesos vasculares cerebrales.

Infarto agudo de miocardio

La coronariografía realizada en fase aguda permite comprobar que los infartos transmurales se acompañan de una obstrucción de origen trombótico de la arteria coronaria correspondiente. Aunque existen varias vías por las que se puede producir la obstrucción coronaria, la elevada frecuencia de reperfusión conseguida con los fibrinolíticos sugiere que la ulceración de la placa aterosclerótica es el mecanismo más probable⁷⁰. El espasmo arterial coronario está también implicado en la patogénesis del IAM⁷¹. Aunque en pocos casos es la causa de la necrosis, siempre existe un componente vasoespástico en la arteria afectada por la trombosis. En este sentido es necesario recordar el efecto vasoconstrictor de varias de las sustancias implicadas en la agregación, como el TXA₂ y los leucotrienos.

Sin embargo, demostrar el efecto beneficioso de los antiagregantes en el IAM presenta algunas dificultades. En primer lugar, tanto para la prevención primaria como para la secundaria, la incidencia de IAM es relativamente baja (1 % por año en la población general y 5 % por año en los pacientes con infarto previo), por lo que es necesario un elevado número de pacientes para que la reducción en la mortalidad alcance significación estadística. Y en segundo lugar, el IAM es un proceso muy grave en el que es difícil modificar la evolución natural. Así, un 20 % de los que lo padecen mueren antes de llegar al hospital, otro 20 % fallecerá antes del primer mes, especialmente en las 24 primeras horas de evolución y un 10 % más lo hará en el primer año.

Hasta el momento, se han realizado ocho grandes estudios sobre la prevención secundaria en el IAM utilizando tres agentes antiagregantes, el AAS, el dipiridamol y la sulfpirazona. Los resultados se resumen en la tabla III.

En el primero de ellos, Elwood y cols. administraron 300 mg/día de AAS durante un año en un estudio doble ciego (ensayo Cardiff I) que incluyó 1.239 pacientes. Obtuvieron una reducción en la mortalidad del 25 %, que no fue estadísticamente significativa. Cuando consideraron únicamente los pacientes que presentaron IAM en las 6 semanas anteriores a su inclusión en el estudio, la mortalidad disminuyó significativamente de un 13 % en el grupo con placebo frente al 7,8 % en el tratado⁷². El Coronary Drug Project Research Group publicó en 1976 los resultados de un ensayo sobre 1.529 varones con antecedentes de IAM. Se comparó el efecto del AAS (972 mg/día) con un placebo, apreciando una reducción de la mortalidad de un 30 %, que tampoco fue estadísticamente significativa⁷³.

En 1977, Breddin y cols. llevaron a cabo el llamado estudio GAMIS sobre 946 pacientes, de los que el 80 % eran hombres. El criterio de inclusión fue haber padecido un IAM en las 6 semanas anteriores y el fármaco elegido fue también el AAS (1.500 mg/día). A los dos años de seguimiento no se apreciaron diferencias en la mortalidad global entre los dos grupos, aunque hubo una reducción no significativa en la mortalidad de causa coronaria⁷⁴. De nuevo Elwood y Sweetnam en 1979 estudiaron los efectos de 900 mg/día de AAS en 1682 pacientes con IAM en la semana anterior a su inclusión en el ensayo Cardiff II. Se consiguió una reducción del 17 % en la mortalidad global, un 28 % en la incidencia de IAM no fatal y un 22 % en mortalidad por causa coronaria al año. Ningún resultado fue estadísticamente significativo⁷⁵.

El trabajo bautizado como AMIS (Aspirin Myocardial Infarction Study), publicado en 1980, incluyó 1.524 pacientes con IAM previo (2 a 60 meses) tratados con 1.000 mg de AAS durante 3 años. Sorprendentemente, la mortalidad total fue mayor en el grupo tratado con AAS (10,8 %) que en el grupo control (9,7 %). La mortalidad por cardiopatía isquémica más la incidencia de complicaciones de estirpe coronaria fue ligeramente menor en el grupo tratado (14,1 % vs 14,8 %). Este resultado tan pobre se atribuyó a una mayor incidencia de factores de riesgo coronario en el grupo tratado con AAS⁷⁶.

También en 1980 se publicaron los resultados del PARIS (Persantin Aspirin Reinfarction Study). Un total de 2.206 pacientes con IAM en los 2 a 60 meses anteriores a su inclusión fueron tratados con AAS solo (972 mg/día), AAS más dipiridamol (225 mg/día) o placebo. El seguimiento duró 41 meses, arrojando una importante disminución de la mortalidad total y por cardiopatía isquémica en los dos grupos tratados, aunque dicha reducción no fue significativa. El efecto protector era especialmente importante en el subgrupo con mayor riesgo, que son aquellos pacientes con IAM en los 6 meses anteriores, en los que la reducción fue similar para el AAS (51 %) y para su asociación con

Tabla III. ENSAYOS REALIZADOS SOBRE PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO (IAM) CON ANTIAGREGANTES

Ensayo	Año	Criterio de entrada	n	Seguimiento (meses)	Tratamiento	Resultado
Cardiff I ⁷²	1974	IAM previo	1.239	12	AAS (300 mg/d)	Reducción de mortalidad significativa sólo en pacientes con IAM previo de menos de 6 semanas.
CDPRG ⁷³	1976	IAM previo	1.529 varones	22	AAS (972 mg/d)	Reducción de mortalidad no significativa frente a placebo.
Gamis ⁷⁴	1977	IAM en las 6 semanas anteriores	946	24	AAS (1.500 mg/d)	Ningún efecto significativo frente a placebo.
Cardiff II ⁷⁵	1979	IAM agudo	1.682	12	AAS (900 mg/d)	Reducciones de mortalidad y de reinfarto no significativas.
AMIS ⁷⁶	1980	IAM previo	4.524	36	AAS (1.000 mg/d)	Ningún efecto significativo.
PARIS ⁷⁷	1980	IAM previo	2.206	41	AAS (972 mg/d) AAS (972 mg/d) + dipiridamol (225 mg/d)	Disminución no significativa de la mortalidad. Efecto protector en el grupo de mayor riesgo. No diferencias entre AAS sola o en combinación con dipiridamol.
PARIS II ⁷⁹	1986	IAM en los 1-4 meses anteriores	2.620	12	AAS (990 mg/d) + dipiridamol (225 mg/d)	Reducción no significativa de la mortalidad. Reducción no significativa de la incidencia de eventos coronarios y de IAM no fatal.
ART ⁸⁰	1978	IAM en los 23-35 días anteriores	1.558	12	Sulfpirazona (800 mg/d)	Reducción no significativa de la mortalidad. Reducción significativa en muerte súbita.
ARIS ⁸²	1982	IAM en los 15-25 días anteriores	727	19	Sulfpirazona (800 mg/d)	Reducción en la incidencia de reinfarto.

n = número de pacientes; V = varones; IAM = infarto de miocardio; AAS = ácido acetilsalicílico.

dipiridamol (44 %). En los sujetos con IAM de más de 6 meses antes de su inclusión en el estudio no se registraron diferencias importantes entre los tres grupos ⁷⁷.

En resumen, de los seis estudios citados, cinco muestran cierta eficacia del AAS en la prevención secundaria del IAM, pero el estudio con resultado negativo, el AMIS, resulta ser el más extenso y definitivo estadísticamente. Se estima que son necesarios de 5.000 a 10.000 pacientes para obtener una reducción significativa de la mortalidad. A falta de ese gran trabajo, y aunque no sea del todo ortodoxo, la suma de los resultados de los seis trabajos muestra una reducción de la mortalidad por cardiopatía isquémica del 16 % ($p < 0,01$) y de la incidencia de reinfarto del 21 % ($p < 0,001$) ⁷⁸. Por último, hay que añadir a esta recopilación de trabajos la segunda parte del estudio PARIS (PARIS II), que emplea la misma dosis de AAS y dipiridamol e incluye a pacientes entre el primero y el cuarto mes tras un infarto de miocardio agudo. Los resultados de este trabajo muestran una reducción no significativa de la mortalidad fatal y la de causa coronaria. Sin embargo, si se observó una reducción significativa de la incidencia de complicaciones coronarias, de la de IAM no fatal, en la de sospecha de IAM y en la de AIT ⁷⁹. Podemos concluir, pues, que actualmente, aunque existen indicios bien fundados de su efecto protector, no está definitivamente probada la eficacia del AAS en la prevención secundaria del IAM.

Esta decepcionante falta de efecto protector del AAS frente al IAM tiene algunas posibles explicaciones. En primer lugar, las plaquetas podrían no tener la importancia que se les atribuye en la patogenia de la obstrucción coronaria. Por otro lado, quizá el AAS sólo bloquea alguno de los múltiples mecanismos que inducen la agregación, o no se hayan empleado las dosis correctas. Por último, los diseños de los ensayos continúan siendo polémicos en lo que se refiere al fármaco y la dosis empleada. Así, por ejemplo, no hay estudios con AAS a bajas dosis, que algunos defienden como más eficaces que las altas.

Se ha vertido mucha tinta sobre los trabajos realizados con sulfpirazona, debido a la sorprendente reducción de la mortalidad por cardiopatía isquémica y de reinfarto que muestran. El más antiguo de los dos existentes, el ART (Anturane Reinfarction Trial) data de 1978 y comparaba el efecto de 800 mg de sulfpirazona frente a placebo en 1.558 pacientes con IAM en los 25 a 35 días anteriores a su inclusión seguidos durante un año ⁸⁰. La reducción de la mortalidad obtenida fue del 32 % ($p = 0,06$) a expensas de reducir la incidencia de muerte súbita en los 6 primeros meses un 75 % ($p < 0,003$). Sin embargo, se argumentó que se habían detectado anomalías a la hora de seleccionar a los pacientes y en la clasificación de las causas de muerte ⁸¹. Por ello, se revisaron nuevamente los resultados, obteniéndose una menor reducción de la mortalidad total ($p = 0,118$) y de la incidencia de muerte súbita (57 %) aunque también significativa ($p < 0,018$). El Anturane Reinfarction Italian Study incluyó 727 pacientes en los 15 a 25 días posteriores al IAM. Utilizando la misma dosis de sulfpirazona frente a un placebo no se apreció reducción de la incidencia de muerte súbita, pero sí disminuyó el número de reinfartos en el grupo tratado ($p < 0,005$) ⁸². A la vista de unos resultados tan dispares, no puede extraerse ninguna conclusión definitiva sobre el uso de la sulfpirazona en la prevención del IAM.

Angina de pecho

No parece claro el papel que desempeñan las plaquetas en la angina típica, variante o inestable. Sin embargo, se ha podido demostrar experimentalmente una relación entre los episodios de isquemia miocárdica y los niveles de TXB₂ (un metabolito del TXA₂) medidos en el seno coronario ⁸³. Además, la capacidad del AAS de reducir la frecuencia del IAM en pacientes con angina inestable concuerda con la teoría de que este fármaco actúa bloqueando la producción

de TXA₂⁸⁴. De esta forma, no haríamos más que trasladar a las arterias coronarias el mecanismo fisiopatológico que pensamos es el responsable de los episodios de isquemia cerebral transitoria⁶³. Es más atractivo el papel que se asigna a las plaquetas en la patogenia de la angina variante. Se piensa que la agregación plaquetar y su correspondiente liberación de TXA₂ provocan el espasmo coronario. Aunque también en este caso se afirma que se elevan los niveles de TXB₂ en el seno coronario, los ensayos clínicos no muestran ninguna mejoría clínica ni electrocardiográfica de los pacientes tratados con inhibidores de la síntesis del tromboxano.

Lewis y cols. realizaron un estudio doble ciego administrando 324 mg diarios de AAS durante 12 semanas a 1.266 varones con angina inestable. Esta se definió como la de reciente comienzo o de brusca agudización no producida por un aumento de la actividad física, manifestada por uno o más episodios diarios de dolor de más de 15 minutos de duración, o que aparecía en reposo o en relación con esfuerzos mínimos. La incidencia de muerte e IAM se redujo en un 51 % en el grupo tratado ($p < 0,0005$) y la mortalidad total, considerada aisladamente, se redujo también en un 51 % ($p = 0,054$)⁸⁴.

Estos resultados tan favorables han sido confirmados por un trabajo más reciente en el que se comparan el AAS (1.300 mg/día) y la sulfpirazona (800 mg/día), solas o en combinación en relación con la incidencia de IAM o muerte por cardiopatía isquémica. Los pacientes incluidos fueron seguidos hasta 2 años (media 19 meses), no apreciando mejoría en el grupo con sulfpirazona. Sin embargo, los tratados con AAS presentaron una reducción del 55 % en la incidencia de IAM o muerte de causa cardíaca ($p = 0,004$). La mortalidad total descendió un 70 % ($p = 0,005$). El efecto protector fue igual para ambos sexos⁸⁵.

No existen suficientes datos sobre la prevención del espasmo arterial coronario por otros antiagregantes, aunque en algún trabajo se afirma que la ticlopidina reduce el número de crisis isquémicas de los pacientes con angina variante⁸⁶. Actualmente está en curso un ensayo multicéntrico español con trifusal en pacientes con angina inestable.

Cirugía de revascularización coronaria

Los índices de permeabilidad aceptados universalmente para las anastomosis aortocoronarias con safena son del 90 % a las 2 semanas, y del 65 % al año de la intervención. Las dos causas fundamentales de obstrucción del injerto son la trombosis y la hiperplasia de la íntima de la propia vena. Actualmente no se pone en duda que la obstrucción precoz se debe a la trombosis desencadenada por la agregación plaquetar debida a lesiones en la pared endotelial o a alteraciones hemodinámicas severas⁸⁷. La obstrucción tardía del injerto habitualmente se debe a la hiperplasia de la íntima. Esta se desarrolla habitualmente de forma progresiva y está causada por la exposición permanente de la vena a las presiones arteriales, que provoca una proliferación de las células musculares lisas a nivel de la íntima, mediada por la acción de las plaquetas⁸⁸.

Los trabajos más antiguos no consiguieron demostrar una mayor permeabilidad de los injertos en los pacientes bajo tratamiento antiagregante ni anticoagulante, lo que se pensó que se debía a que el tratamiento se iniciaba a los 3 días de la operación, cuando ya se habían producido obstrucciones trombóticas en los injertos más vulnerables⁸⁹⁻⁹¹. En 1981 ya se comenzaron a observar resultados favorables en aquellos pontajes de suficiente diámetro y flujo con AAS (75 mg/día) y con dipiridamol (225 mg/día)⁹². Desde entonces son varios los trabajos que demuestran la eficacia de los antiagregantes en el mantenimiento de la permeabilidad de los injertos aorto-coronarios a corto y largo plazo.

Baur y cols., utilizando sulfpirazona (800 mg/día) observaron que el 96,2 % de los injertos era permeable a las dos semanas frente a un 90,9 % en el grupo control ($p < 0,05$)⁹³. Lorenz y cols., estudiaron la eficacia del AAS (100 mg/día desde las 24 horas de la intervención) frente a placebo en 60 pacientes en los que se practicaron injertos aortocoronarios. Cuando se realizó la coronariografía de control a los 4 meses, se apreció que el número de injertos obstruidos era notablemente menor en el grupo tratado (4/40 vs 17/53; $p = 0,12$)⁹⁴.

La asociación de AAS y dipiridamol también ha demostrado ser eficaz en este apartado. Chesebro y cols., administraron dipiridamol (225 mg/día) desde 2 días antes de la intervención añadiendo AAS (325 mg/día) a las 7 horas de finalizada ésta. Al primer mes se obstruyó sólo el 3 % de los injertos en el grupo tratado frente a un 10 % en el grupo control. La significación estadística de estos resultados es elevada ($p < 0,001$). El seguimiento de estos pacientes se prolongó de 6 a 18 meses, apreciando un 11 % de obstrucciones en los pacientes tratados frente a un 25 % en el grupo control (95,96). En resumen, parece que la combinación de AAS a dosis bajas y dipiridamol es eficaz para evitar la obstrucción precoz y tardía de los injertos aorto-coronarios. La diferencia entre el trabajo del grupo de Fuster y el de otros es el inicio del tratamiento con dipiridamol en el preoperatorio, y parece ser que este hecho es el que permite mejorar la tasa de permeabilidad precoz de dichos injertos.

Queda por resolver la cuestión de cuáles son el fármaco y las dosis ideales. En este sentido se ha planeado el ensayo de las Veterans Administration que seguirá durante un año a pacientes tratados con alternativamente una dosis única de 325 mg de AAS, 325 mg de AAS tres veces al día, AAS (325 mg) más dipiridamol (75 mg) tres veces por día, sulfpirazona (267 mg) tres veces por día o placebo, tres veces por día; los grupos con AAS comenzarán el tratamiento 12 horas antes de la intervención. Probablemente los resultados de este ensayo clarifiquen definitivamente el tema.

Angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP)

La angioplastia coronaria transluminal percutánea es una técnica de tratamiento de las estenosis coronarias que, por sus mismas características, supone un daño importante de la íntima de las arterias coronarias. Por ello, no es de extrañar que, durante los primeros días, haya un aumento de la agregación plaquetar⁹⁷, que podría ser en gran parte responsable de las frecuentes reoclusiones precoces.

No existen ensayos clínicos fiables sobre la eficacia de los antiagregantes plaquetares en la prevención de las reoclusiones. Mientras dispongamos de aquéllos, parece prudente utilizar una pauta similar a la de los injertos venosos aorto-coronarios, es decir, 225 mg/día de dipiridamol + 1 mg/kg/día de AAS comenzando desde el día anterior al procedimiento.

Prótesis valvulares

Mientras que el endotelio vascular es resistente a la trombosis, las superficies protésicas activan la agregación plaquetar y la coagulación. Se ha observado el depósito de plaquetas en la misma prótesis y en los tejidos adyacentes dañados por la sutura, de forma que cuanto mayor sea la superficie protésica expuesta mayor será el riesgo de trombosis y menor el tiempo medio de vida de las plaquetas¹⁰⁰. Por ello, el tromboembolismo continúa siendo el mayor problema de las prótesis valvulares, a pesar de que su

incidencia ha disminuido mucho en los últimos años gracias a los nuevos diseños de las prótesis, que producen un flujo menos turbulento, y al uso de materiales con menor trombogenicidad.

Los pacientes portadores de prótesis mecánicas deben tomar de por vida anticoagulantes orales, por lo que los antiagregantes plaquetares son de menor utilidad¹⁰¹. Sin embargo, se han realizado seis estudios prospectivos para evaluar el efecto de los antiagregantes en la prevención del tromboembolismo en pacientes portadores de prótesis valvulares.

Sullivan y cols., compararon el efecto de añadir o no dipiridamol (400 mg/día) al tratamiento anticoagulante en 163 portadores de prótesis de Starr-Edwards del modelo antiguo. Los pacientes tratados sólo con anticoagulantes presentaron embolismo en un 14 %, mientras que éste sólo apareció en un 1,3 % de los tratados con dipiridamol¹⁰². Otros dos ensayos más^{103, 104} confirman la eficacia del dipiridamol asociado a anticoagulantes en estos pacientes.

La asociación AAS más anticoagulación también ha sido eficaz. Dale y cols., observaron una disminución de las complicaciones tromboembólicas al añadir 1.000 mg diarios de AAS al tratamiento anticoagulante oral. Sin embargo, los tratados con AAS también presentaron una mayor incidencia de hemorragias gastrointestinales¹⁰⁵. Altman y cols., por su parte, asociaron 500 mg de AAS al tratamiento anticoagulante, reduciendo los accidentes embólicos sin aumentar la incidencia de hemorragias¹⁰⁶.

Sin embargo, actualmente el único antiagregante indicado en los pacientes con prótesis valvulares es el dipiridamol a dosis de 400 mg diarios asociado siempre a anticoagulantes. La sulfpirazona es un posible sustituto. El AAS no se recomienda debido a la alta incidencia de hemorragias gastrointestinales que presenta.

Los antiagregantes empleados de forma aislada no se han demostrado eficaces. Dale y cols., obtuvieron un 15 % de embolismo de origen cardíaco en los pacientes portadores de prótesis que sólo tomaban AAS, frente a un 8 % en los anticoagulados y a un 2 % en los que estaban en tratamiento con la asociación anticoagulantes más dipiridamol¹⁰⁵. De forma empírica, los pacientes en los que la anticoagulación esté contraindicada pueden ser tratados con dipiridamol (100 mg) y AAS (325 mg) cuatro veces al día¹⁰⁷.

Valvulopatías

La estenosis mitral presenta una incidencia de embolismo a los 5 años del 20 %, la insuficiencia mitral del 10 % y la estenosis aórtica del 4 %³⁰. Por ello, se ha prestado mayor atención a la primera de ellas. Existen datos relacionados con la fisiopatología de la propia enfermedad, como son la presencia de fibrilación auricular, el diámetro de la aurícula izquierda, el gasto cardíaco y el área valvular mitral, que determinan la aparición de fenómenos embólicos. Además, parece que existe también cierta disfunción plaquetar, consistente en una disminución de su tiempo medio de vida.

Steele y Rainwater, obtuvieron una disminución significativa de tromboembolismo en pacientes con estenosis mitral tratados con sulfpirazona¹⁰⁸. A pesar de ello, el número de pacientes tratados en este ensayo fue insuficiente para extraer conclusiones válidas. Por ello, es aconsejable que los pacientes con estenosis mitral con riesgo o antecedentes embólicos sigan tratamiento anticoagulante.

Injertos protésicos vasculares

Los injertos vasculares se vienen utilizando durante años con bastante éxito. La mayoría de las obstrucciones que

aparecen en los mismos se deben al depósito de plaquetas en su luz, especialmente en la anastomosis del injerto con el vaso y en los injertos cuyo diámetro interno sea menor de 5 mm.

Hasta el momento, se ha comprobado que la asociación de AAS y dipiridamol reduce el depósito de plaquetas en los injertos femoropoplíteos¹⁰⁹ pero no conocemos el resultado de los tratamientos antiagregantes a largo plazo¹¹⁰, por lo que no se puede recomendar ningún fármaco en este apartado por el momento.

Los pacientes con insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis presentan una elevada incidencia de obstrucciones trombóticas de las cánulas arteriovenosas de silicona, concretamente a nivel de la unión de éstas con la vena¹¹¹. Se piensa que la hemodiálisis altera la función plaquetar, produciendo una mayor adherencia de plaquetas a la superficie protésica¹¹². La administración de 600 mg diarios de sulfpirazona es suficiente para reducir de forma significativa el número de trombosis en las cánulas arteriovenosas¹¹³. Harter y cols., obtuvieron también resultados favorables con AAS a dosis bajas¹¹⁴.

Otros

Existen otras cardiopatías capaces de producir tromboembolismo, como el aneurisma de ventrículo izquierdo, la miocardiopatía dilatada, la endocarditis, el mixoma auricular o el prolapso mitral. No se ha estudiado suficientemente si la antiagregación es eficaz en estos procesos, por lo que actualmente no hay recomendaciones específicas para ninguno de ellos.

Bibliografía

1. Public Health in Europe. WHO Report 5, 1976.
2. Ross R y Glomset HN. Eng J Med 295: 369-377, 1976.
3. Mehta J. JAMA 249: 2.818-2.023, 1983.
4. Moncada S. N Engl J Med 300: 1.142, 1979.
5. Oates JA. Cecil Textbook of Medicine. Editado por Wyngaarden JB y Smith LH. WB Saunders Co, Filadelfia 1982, 17.ª ed., p. 1.160.
6. Rao GHR. Prostaglandins 6: 75-90, 1977.
7. Gerrard JM. Prostaglandins 14: 39-50, 1977.
8. Tateson JE. Prostaglandins 13: 389-397, 1977.
9. Ikeda Y. Thromb Haemost 45: 158-161, 1982.
10. Ono H y Kimura M. Arzn Forsch 31: 1.131-1.134, 1981.
11. Ponari O. Arzn Forsch 31: 97-101, 1981.
12. Shtacher G. Biochem Pharmacol 25: 2.209-2.210, 1976.
13. Rittenhouse-Simmons S. Biochim Biophys Acta 543: 409-422, 1978.
14. O'Brien JR. Thromb Res 13: 245-254, 1978.
15. Martínez M. Atherosclerosis. E. Panamericana, Madrid 1985, p. 239.
16. Seeman P. Biochem Pharmacol 26: 1.741-1.748, 1977.
17. Laszlo A y Quintana RP. Blood platelet function and medicinal chemistry. Editado por Laszlo A. Elsevier, Nueva York 1984, p. 231.
18. Steiner MJ. Biochim Biophys Acta 640: 100-105, 1981.
19. Packham MA y Mustard JF. Circulation 62 (Suppl V): V26-V41, 1980.
20. Dalsgaard-Nielsen. Thromb Haemost 19: 143-145, 1980.
21. Jain MK. Thromb Res 13: 1.067-1.075, 1978.
22. Ehrman M. Clin Res 27: 293A, 1979.
23. Moncada S. Lancet 1: 1.286-1.289, 1978.
24. Imandt L. Thromb Haemost 45: 142-145, 1981.
25. Ylikorkala O. Am J Obstet Gynecol 142: 572-576, 1982.
26. Marcus AJ. N Engl J Med 297: 1.284, 1977.
27. De Gaetano G. Lancet 2: 974-977, 1982.

28. Preston FE. *Lancet* 42: 425, 1979.
29. Patrignani P. *J Clin Invest* 69: 1.366-1.372, 1982.
30. Fuster V y Chesebro JH. *Mayo Clin Proc* 56: 265, 1981.
31. Peterson DA. *Prostaglandins Med* 2: 97, 1979.
32. Patrono C. *Advances in Prostaglandin and Thromboxane research*. Editado por Samuelson B y Paoletti R. Raven Press, Nueva York 1976, p. 125.
33. Garcia Rafanell J. *J Arch Int Pharmacodyn et Ther* 237: 343-350, 1979.
34. Garcia Rafanell J. 9 Ninth Cong on Pharmacology. Londres, julio-agosto 1984.
35. Margulies EH. *Drugs* 20: 179, 1980.
36. Pay GF. *Haemostasis* 10: 165-175, 1981.
37. Dyerberg J y Bang H. *Lancet* 2: 433, 1979.
38. Dyerberg J. *Lancet* 2: 117, 1978.
39. Culp BR. *Prostaglandins* 20: 1.021, 1980.
40. Lockette WE. *Prostaglandins* 24: 631, 1982.
41. Kromhout D. *N Engl J Med* 312: 1.205, 1984.
42. Keys A. *Circulation* 41: Supp I, 1970.
43. Seiss W. *Lancet* 1: 441, 1980.
44. Hirai A. *Lancet* 2: 1.132, 1980.
45. Siinger P. *Atherosclerosis* 49: 99, 1983.
46. Thorngren M, Gustafson A. *Lancet* 2: 1.190, 1981.
47. Tai HH, Yuan B. *Biochem Biophys Res Commun* 80: 236-242, 1978.
48. Pitt B. *Ann Int Med* 99: 83, 1983.
49. Randall MJ. *Thromb Res* 23: 145, 1981.
50. Bergman G. *Lancet* 1: 569, 1981.
51. Schror H. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 316: 252-255, 1981.
52. Karim SM. *Prostaglandin* 6: 521-527, 1981.
53. Jorgensen KA. *Pharmacol Res* 13: 579, 1981.
54. Campbell WB. *Lancet* 2: 1.382, 1981.
55. Wong PYK. *Pharmacol Exp Ther* 223: 757, 1982.
56. Gryglewski RS. *Prostaglandins* 15: 637, 1978.
57. Morcillo E. *Am J Cardiol* 45: 53, 1980.
58. Whisnant JP. *Mayo Clin Proc* 48: 194, 1973.
59. Acheson J. *Br Med J* 1: 614, 1969.
60. Fields WS. *Stroke* 8: 301, 1977.
61. Fields WS. *Stroke* 9: 309, 1978.
62. The Canadian Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 299: 53, 1978.
63. Guiraud-Chaumeil B. *Rev Neurol* 138: 367, 1982.
64. Sorensen PS. *Stroke* 14: 15, 1983.
65. Bousser MG. *Stroke* 14: 5, 1983.
66. The American-Canadian Cooperative Study Group. *Stroke* 16: 416, 1985.
67. Herzkovitz E. *Lancet* 1: 966-968, 1980.
68. The UK-TIA Study Group. *Drug treatment and prevention in cerebrovascular disorders, clinical pharmacology and drug epidemiology*. Elsevier, Nueva York 1979, vol. II, pp. 387-394.
69. Hass WK. *Agents Actions* 15 (suppl): 273, 1984.
70. Rentrop KP. *Circulation* 63: 307, 1981.
71. Maseri A. *N Engl J Med* 299: 1.271, 1978.
72. Elwood PC. *Br Med J* 1: 436, 1974.
73. The Coronary Drug Project Research Group. *J Chronic Dis* 29: 625, 1976.
74. Breddin K. *Haemostasis* 9: 325, 1980.
75. Elwood PC y Sweetnam PM. *Lancet* 2: 1.313, 1979.
76. Aspirin Myocardial Infarction Study Research Group. *JAMA* 243: 661, 1980.
77. The Persantin-Aspirin Reinfarction Study Research Group. *Circulation* 62: 449, 1980.
78. Peto I. *Lancet* 1: 1.172, 1980.
79. Paris II. *J Am Coll Cardiol* 7: 251-269, 1986.
80. The Anturane Reinfarction Trial Research Group. *N Engl J Med* 298: 289, 1978.
81. The Anturane Reinfarction Trial Policy Committee. *N Engl J Med* 306: 1.005, 1982.
82. Anturane Reinfarction Italian Study. *Lancet* 1: 347, 1982.
83. Lewy RJ. *Circulation* 61: 1.165, 1980.
84. Lewis HD. *N Engl J Med* 309: 396, 1983.
85. Cairns J. *Circulation* (abst) 70: 415, 1984.
86. Fox KM. *Lancet* 2: 727, 1982.
87. Harlan JM. The Upjohn Co., 1983.
88. Ross R. *Proc Natl Acad Sci USA* 71: 1.207, 1974.
89. Pantely GS. *N Engl J Med* 301: 962, 1979.
90. Mayer JE. *Ann Thorac Surg* 31: 204, 1981.
91. McEnany MT. *J Thorac Cardiovas Surg* 83: 81, 1982.
92. Brown BG. *Am J Cardiol* (abst) 47: 494, 1981.
93. Baur HS. *Am J Cardiol* 49: 420, 1982.
94. Lorenz RL. *Lancet* 1: 1.261, 1984.
95. Chesebro JH. *N Engl J Med* 307: 73, 1982.
96. Chesebro JH. *N Engl J Med* 310: 209, 1984.
97. Steele PM. *Circ Res* 57: 105, 1985.
98. Dewanjee MK. *Circulation* 62 (suppl): III-9, 1980.
99. Horstkotte D. *Circulation* 68 (suppl): II-175, 1983.
100. Sullivan JM. *N Engl J Med* 284: 1.391, 1971.
101. Kashara T. *J Jpn Assoc Thorac Surg* 25: 1.007, 1977.
102. Groupe PACTE, *Coeur* 9: 915, 1978.
103. Dale J. *Am Heart J* 94: 101, 1977.
104. Altman R. *J Thorac Cardiovasc Surg* 72: 127, 1976.
105. Chesebro JH. *Am J Cardiol* 51: 1.537, 1983.
106. Steele P. *Circulation* 62: 462, 1980.
107. Goldman MD. *Ann Surg* 198: 713, 1983.
108. Green RM. *Surgery* 92: 1.016, 1982.
109. Ritchie JL. *Nephron* 31: 333, 1982.
110. Christopher TG. *Trans Am Soc Artif Int Organs* 17: 92, 1971.
111. Kaegi A. *N Engl J Med* 290: 304, 1974.
112. Harter HR. *N Engl J Med* 301: 577, 1979.

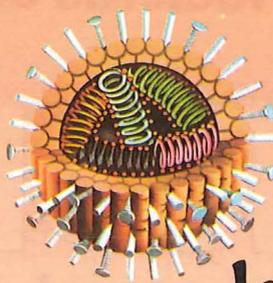
GRIPE
UN PELIGRO CIERTO...

**JERINGA
PRECARGADA
AGUJA INDOLORA**

Vacuna antigripal leti

NUEVA COMPOSICION VIRICA 87-88
Según normas O.M.S.

Composición: Virus gripales cultivados en embrión de pollo, inactivados, purificados, concentrados y dosificados a razón de 10 mcg de hemaglutinina de cada una de las siguientes cepas (temporada 87/88) por dosis: A / Taiwan / 1 / 86 (H₁N₁), [cepa análoga a A / Singapore / 6/86 (H₁N₁)] A / Leningrad / 360 / 86 (H₃N₂), B / Ann Arbor / 1 / 86. - Excipiente: solución salina tamponada c.s.p. 0,50 ml. No contiene penicilina, estreptomicina, ni trazas cuantificables de proteínas de huevo. **Propiedades farmacológicas:** Inmunización activa frente a la infección gripal. La protección frente a la gripe, gracias a la vacuna, se adquiere a las tres semanas de su administración y tiene una duración aproximada de 1 año. **Indicaciones:** Profilaxis de la gripe. La vacunación debe administrarse preferentemente en los casos en los que la enfermedad gripal presenta especial gravedad: cardiópatas, ancianos, tuberculosos, embarazadas, diabéticos, personas de constitución delicada, etc. Deben considerarse también, con atención especial, las personas que ocupan puestos clave, cuyo abandono en momentos de epidemia constituye un problema importante. **Efectos secundarios:** La vacuna antigripal es generalmente bien tolerada. Las reacciones locales o generales que pueden presentarse remiten rápidamente y carecen de importancia. **Dosificación:** Adultos: Jóvenes y adolescentes: una dosis por vía subcutánea. Niños de 3 a 12 años que no han pasado la enfermedad o que no han sido vacunados en los últimos cuatro años: dos dosis por vía subcutánea con un intervalo de cuatro semanas. Niños de 6 a 35 meses: dos dosis por vía subcutánea con la mitad de la dosis de la vacuna (0,25 ml) con un intervalo de 4 semanas. Queda a criterio médico, sobre todo en individuos en los que la gripe puede presentar una especial gravedad, la posibilidad de una segunda dosis de refuerzo a las 4 semanas de la primera. **Modo de empleo:** Roscar el vástago al émbolo de goma, separar la aguja del protector y fijarla a la jeringa después de retirar el capuchón. Agítese la jeringa antes de administrar la vacuna. **Contraindicaciones:** La vacunación antigripal está contraindicada en los sujetos sensibles a las proteínas del huevo. En los casos dudosos, en los que se quiera practicar la vacunación, es aconsejable realizar una prueba de intradermoreacción con 0,1 ml de vacuna diluida al 1:10. **Conservación:** La vacuna se debe guardar a +4 °C al abrigo de la luz. **Presentación y P.V.P.:** Jeringa precargada con 0,50 ml. P.V.P. IVA: 565 ptas.



que puede evitarse...



LABORATORIOS LETI, S.A.
Rosellón, 285 - 08037 Barcelona

Ca⁺⁺

¡NUEVO!

60 Grageas

Doble duración del envase.
Mayor comodidad.

Prevención en la isquemia cerebral

Reduce factores de riesgo del A.C.V.

NERDIPINA

Calcio antagonista del área cerebral

• **Composición** — Por gragea: Nicardipina clorhidrato, *20 mg.; Excipiente, c.s. • **Indicaciones** — Arteriosclerosis cerebral. Insuficiencia cerebro-vascular crónica y sus secuelas. Alteraciones orgánicas resultantes de una apoplejía cerebral (hemorragia cerebral; hemorragia subaracnoidea, infarto cerebral, etc.) especialmente en la fase de estabilización de la sintomatología aguda. • **Dosificación** — La dosis media recomendable es de 60 mg/día, que corresponde a una gragea cada 8 horas. • **Contraindicaciones** — No debe administrarse a pacientes con hemorragia cerebral persistente, apoplejía aguda con presión cerebral elevada. No se administrará durante el período de gestación ni el de lactancia. • **Efectos secundarios** — Ocasionalmente pueden aparecer ligeros trastornos como náuseas, pérdida del apetito, pirosis, estreñimiento, diarrea, erupciones cutáneas, cefaleas, sofocación, hipotensión, edema en miembros inferiores, palpitaciones, debilidad. En raros casos alteraciones de los parámetros de función hepática o renal (GOT, GPT, fosfatasa alcalina, creatinina sérica, BUN). • **Incompatibilidades** — Se tendrá precaución en administración junto a hipotensores. • **Precauciones** — Debe administrarse con precaución en pacientes hipotensos o con alteraciones hepáticas y/o renales y glaucoma. Es conveniente suspender el tratamiento si durante el mismo aparecen anomalías en los parámetros de función hepática y renal. • **Intoxicación y posible tratamiento** — A las dosis recomendadas no se prevé la intoxicación. Caso de producirse una intoxicación por extradosis accidental se administrará Atropina o Noradrenalina para combatir la bradicardia e hipotensión. La administración de gluconato cálcico por vía endovenosa puede ser beneficiosa. • **Presentación** — Envase con 30 grageas. P.V.P. (i.i): 1.519 pts. Código Nacional 960500



FERRER INTERNACIONAL
GRAN VIA CARLOS III 94 (EDIFICIOS TRADE) - 08028 BARCELONA