

## Empleo actual de los antihemostáticos en la cardiopatía isquémica

I. G. Bolao\* / E. Alegría\* / I. Iglesias\* / S. Velasco\* /  
M. L. Fidalgo\* / J. A. Gómez\* / A. Huelmos\*

### RESUMEN

Los antitrombóticos son fármacos utilizados en el tratamiento y prevención de la cardiopatía isquémica.

Los fibrinolíticos se emplean durante la fase aguda del infarto con el fin de disminuir su tamaño y mejorar el pronóstico del paciente. Su administración en la angina inestable se encuentra en fase de investigación.

Los anticoagulantes tienen utilidad demostrada en el infarto agudo, angina inestable y en ocasiones en la prevención primaria de la cardiopatía isquémica.

Por último, el campo más amplio corresponde a los antiagregantes. Se aplican como tratamiento durante el infarto agudo, angina estable e inestable y como prevención primaria en los pacientes de alto riesgo.

### Introducción

La demostración inequívoca del papel que juegan los fenómenos trombóticos en la patogenia y desarrollo de la cardiopatía isquémica (CI) y el reconocimiento de la trombosis y embolismo sistémico como uno de los principales mecanismos de mortalidad y morbilidad cardiovascular ha levantado un creciente interés en los últimos años por el estudio de los fármacos antitrombóticos y trombolíticos aplicados a la prevención y tratamiento de la cardiopatía isquémica. En esta revisión vamos a tratar de resumir las claves del empleo de los agentes fibrinolíticos, anticoagulantes y fármacos antiplaquetares en el espectro de la cardiopatía isquémica según el estado actual de conocimientos.

### Tratamiento fibrinolítico en la cardiopatía isquémica

#### 1. Fibrinólisis en el infarto agudo miocárdico

Las bases teóricas que justifican el empleo de fibrinolíticos durante la fase aguda del infarto agudo miocárdico (IAM) se orientan en los avances clínico-patológicos que han aclarado la patogenia del mismo y han demostrado el papel que juega el desarrollo de la trombosis coronaria desde el principio de este proceso<sup>1</sup>, en la evidencia del impacto pronóstico que tiene el tamaño del infarto en la supervivencia<sup>2,3</sup> y la demostración de que este tamaño puede ser modificado mediante técnicas intervencionistas<sup>4</sup>. Hoy en día, la trombolisis, junto con el pontaje aorto-coronario y la angioplastia coronaria son las tres estrategias fundamentales del tratamiento de reperusión del IAM, y todas ellas pretenden conseguir una reperusión precoz, en minutos u horas, de la arteria implicada en el infarto para así disminuir el tamaño del miocardio en riesgo, mejorando la función ventricular y de esta manera reducir la mortalidad en la fase aguda y crónica<sup>5,6</sup> (Tabla I).

La estreptoquinasa fue el primer fibrinolítico disponible para uso clínico y con el que más experiencia se posee. Desde entonces se han desarrollado nuevos agentes que intentan buscar una eficacia similar a la obtenida con la estreptoquinasa, menor incidencia de efectos secundarios y mayor comodidad y rapidez de administración. Las principales características de los agentes fibrinolíticos más extendidos se resumen en la tabla II.

**Estreptoquinasa:** Es una proteína producida por el estreptococo beta-hemolítico grupo C y por tanto, potencialmente inmunógena. Actúa directamente el sistema fibrinolítico formando un complejo 1:1 con el plasminógeno, con lo cual permite su conversión a plasmina. Esta unión es indiscriminada y por tanto provoca una activación sistémica de la fibrinólisis que analíticamente se traduce en un estado lítico con consumo de plasminógeno, disminución de la fibrinogenemia y elevación de títulos de productos de degradación del fibrinógeno. Esta activación sisté-

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

**Tabla I. FUNDAMENTOS DEL EMPLEO DE FIBRINOLITICOS EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO**

1. Reperusión precoz:
  - < Número miocitos necrosados.
  - Mejora función ventricular.
  - < Mortalidad aguda y crónica.
2. Mantenimiento permeabilidad arteria:
  - < Número miocitos necrosados.
  - Mejora cicatrización.
  - < Evolución a aneurisma.
  - Mejora sustrato eléctrico.
  - Mejor colateralización.

**Tabla II. PRINCIPALES CARACTERISTICAS DE LOS DISTINTOS AGENTES FIBRINOLITICOS**

Propiedades	SK		UK		rt-PA	APSAC
	i.c.	i.v.	i.c.	i.v.		
Reperusión (%)	71	42	78	60	75	68
Reoclusión (%)	15	18	4	4	21	7
Hemorragias	++	++	+	+	+	++
Alergia	++	+++	±	+	±	+++
Incomodidad uso	+++	++	+++	++	++	+
Precio	x1	x2	x4	x8	x12	x10

mica de la fibrinólisis es habitualmente bien tolerada; en el GISSI<sup>7</sup>, uno de los grandes estudios multicéntricos que ha evaluado la eficacia de este agente, la incidencia de episodios hemorrágicos fue del 4 %, de los que sólo se consideraron mayores, requiriendo transfusión, el 0,3 %. Otros efectos secundarios asociados al uso de estreptoquinasa comprenden reacciones alérgicas, en su mayor parte leves y con una incidencia menor del 5 % en la mayoría de las series<sup>8</sup>, y resistencia al fármaco, todo ello en relación a su potencial inmunógeno. Se ha informado la existencia de reacciones hipotensivas en un 2-15 %<sup>8,9</sup>, que pueden transformarse en un problema significativo al tratarse de pacientes con un compromiso hemodinámico.

La estreptoquinasa se puede administrar por vía intravenosa o intracoronaria. La administración por vía intracoronaria permite unas tasas de reperusión que oscilan entre el 50-90 % dependiendo de las series, con una eficacia más o menos relacionada con el momento del inicio del tratamiento<sup>10,11</sup>. Parece producirse una reobstrucción en el 10-25 % de los pacientes tras reperusión con estreptoquinasa<sup>12</sup>, tasa que resulta paradójica, al menos teóricamente, al considerar que el efecto lítico sistémico sostenido provocado por este agente debería promover una permeabilidad prolongada del vaso. La mayor parte de los estudios han demostrado una discreta mejoría de la función ventricular si el tratamiento es precoz<sup>13,14</sup> y hay una significativa reducción de la mortalidad, que paradójicamente no siempre está relacionada con la mejoría en la función ventricular<sup>15</sup>.

Con la administración endovenosa de estreptoquinasa, las tasas de reperusión oscilan según las series entre el 31 y 96 %<sup>16,17</sup>, dependiendo claramente tanto de la dosis administrada como del tiempo transcurrido desde el inicio del infarto. Rogers y cols.<sup>18</sup> ya demostraron la existencia de una clara relación dosis-respuesta cuando se valora el

porcentaje de reperusión usando estreptoquinasa intravenosa; así, hoy en día la mayoría de los regímenes incluyen dosis de más de 1.000.000 de unidades. Existen datos que indican la mejoría de la función ventricular en pacientes tratados con estreptoquinasa intravenosa durante las seis primeras horas siguientes al comienzo de los síntomas<sup>19</sup>. Respecto al impacto pronóstico, el GISSI<sup>7</sup>, un ensayo multicéntrico que estudió a 11.806 pacientes randomizados con estreptoquinasa intravenosa o tratamiento convencional, halló una mortalidad significativamente menor en el grupo tratado con el fibrinolítico (10,7 %) cuando se comparó con el grupo control (13 %). Esta reducción era especialmente importante en infartos anteriores, en pacientes menores de 65 años y en aquellos que se encontraban en clase I-II de Killip. El ISIS-2<sup>20</sup>, que estudió a 17.187 pacientes llegó a conclusiones similares, así como otros ensayos de menor repercusión<sup>21,22</sup>. La reducción de la mortalidad, igual que el porcentaje de reperusión, también parece presentar una clara relación temporal, siendo más evidente en aquellos pacientes tratados en las tres primeras horas desde el inicio de los síntomas<sup>7</sup>.

Respecto a la comparación de la eficacia entre las dos vías de administración, lo más destacable es la definitiva superioridad del tratamiento intracoronario, en lo que se refiere a porcentaje de reperusión, en pacientes tratados más allá de las cinco primeras horas tras el comienzo del infarto<sup>18</sup>.

**Uroquinasa:** Es un agente que activa directamente el sistema fibrinolítico convirtiendo el plasminógeno en plasmina. Con dosis equimolares de uroquinasa y estreptoquinasa se produce una activación sistémica del fibrinógeno levemente menor con la uroquinasa; sin embargo, con las dosis usadas actualmente, también se provoca un estado lítico sistémico, cayendo los valores basales de fibrinógeno en un 20 % después del tratamiento<sup>23</sup>.

Al igual que la estreptoquinasa, la uroquinasa se puede administrar por vía intracoronaria o endovenosa, siendo las pautas empleadas en la actualidad muy variables dependiendo de cada grupo. Pese a la relativa escasez de grandes estudios que evalúen la eficacia comparada de la uroquinasa, todo parece indicar que ésta puede ser mayor que la de la estreptoquinasa, encontrando cifras de reperusión mayores del 60 % tras administración endovenosa<sup>23,24</sup>. Otras ventajas importantes de la uroquinasa son la menor incidencia de efectos adversos como hipotensión, resistencia primaria y secundaria, puesto que no posee un potencial inmunogénico tan elevado como la estreptoquinasa<sup>25</sup>, además de la posibilidad de ser administrada en inyección directa<sup>23,24</sup>. De cualquier manera, su elevado precio ha limitado mucho el uso extensivo de este agente.

**t-PA:** El activador tisular del plasminógeno es una glicoproteína obtenida de una línea celular del melanoma (t-PA) o con técnicas de DNA recombinante (rt-PA) con actividad fibrinolítica, que presenta al menos tres ventajas teóricas sobre otros agentes fibrinolíticos. En primer lugar, el t-PA posee selectividad para el plasminógeno cuando la fibrina está presente, pero en ausencia del complejo plasminógeno-fibrina presenta escasa actividad fibrinolítica. Desde el punto de vista teórico, esta especificidad por el coágulo no debería de inducir lisis sistémica, como ocurre con la estreptoquinasa y la uroquinasa, disminuyendo el número de complicaciones hemorrágicas y sobre todo, aumentando su capacidad fibrinolítica. En la práctica esta selectividad parece ser dosis-dependiente<sup>26</sup> y en ocasiones, a pesar del empleo de dosis bajas puede haber una significativa deplección de fibrinógeno<sup>27</sup>. En segundo lugar, el t-PA es una sustancia endógena y su administración no da lugar a fenómenos alérgicos ni resistencia. Finalmen-

te, el t-PA tiene una vida media corta, de 2-3 minutos, lo que permite el control más rápido de posibles complicaciones hemorrágicas.

Desde el punto de vista clínico, el t-PA parece poseer mayor eficacia trombolítica que otros agentes no selectivos, como la uroquinasa o la estreptoquinasa. Su eficacia es comparable o superior a la de la estreptoquinasa intracoronaria, mayor que la de la estreptoquinasa intravenosa y respecto a esta última no es tan marcadamente tiempo-dependiente, como muestran los estudios en los que se compararon los dos agentes<sup>28, 29</sup>. Los porcentajes de reperfusión oscilan entre el 61 %<sup>27</sup> y el 87 %<sup>30</sup>, según los distintos ensayos. Sin embargo, aunque la reperfusión coronaria temprana es más alta, la permeabilidad final puede no ser diferente dada la importante tasa de reobstrucción (hasta un 30 %) que se ha observado en algunos estudios<sup>31</sup>. De cualquier manera, nuevos protocolos de infusión más prolongada están reduciendo la tasa de obstrucción temprana probablemente en menos del 15 %.

Respecto a la mejoría en la función ventricular, a pesar de la falta de estudios que componen con control de placebo, tanto el TAMI<sup>32</sup> como el TIMI<sup>31</sup>, dos grandes estudios multicéntricos, hallaron mejorías en la motilidad regional, similares a las halladas tras tratamiento con estreptoquinasa, aunque en ningún caso existió mejoría en la fracción de eyección global. Otros estudios sí han mostrado mejorías estadísticamente significativas en la fracción de eyección ventricular mediante angiografía<sup>33</sup>. Respecto a la eficacia de este agente en la reducción de la mortalidad, el ASSET<sup>34</sup> demostró una disminución de la mortalidad en un 28 % respecto a placebo, evaluada un mes después del infarto de miocardio, porcentaje similar al hallado en otros estudios con estreptoquinasa o APSAC.

**APSAC:** El derivado acilado de la estreptoquinasa es un agente con capacidad de unirse a la fibrina, de manera que la deacilación progresiva del compuesto libera la sustancia activa de forma prolongada. Así, una de las principales ventajas del APSAC es la posibilidad de ser administrado en inyección en 2 a 4 minutos.

La eficacia trombolítica del APSAC es similar a la de la estreptoquinasa intracoronaria según algunos estudios<sup>35</sup> y probablemente inferior a la del t-PA debido a su falta de selectividad por el trombo, aunque faltan estudios que comparen estos dos agentes. Respecto a su efecto sobre la mortalidad post-IAM, el ensayo AIMS<sup>36</sup> randomizó a 1.004 pacientes tratados con 30 unidades de APSAC o placebo hallando una reducción del 47 % en las cifras de mortalidad a los 30 días del infarto. Probablemente en este ensayo se sobreestimó el beneficio del APSAC al ser suspendido precozmente<sup>37</sup>. Otros ensayos menores han confirmado beneficios más modestos en las cifras de mortalidad<sup>38</sup>.

**Nuevos agentes fibrinolíticos:** El activador del plasminógeno de uroquinasa de cadena única es un agente fibrinolítico que presenta un grado de selectividad para la fibrina similar al del rt-PA y cuyas propiedades no han sido definitivamente establecidas aún. Estudios preliminares han demostrado una eficacia trombolítica situada en el rango del 65 al 75 %<sup>39</sup>, pero no se dispone todavía de grandes estudios que evalúen la efectividad de este agente. Existen también prometedoras esperanzas en el uso simultáneo de varios agentes trombolíticos, cuyo efecto sinérgico se ha demostrado, como es el caso de la asociación rt-PA + uroquinasa<sup>40</sup>. La creación de nuevas moléculas con capacidad fibrinolítica mediante ingeniería genética permitirá contar en el futuro con nuevos agentes de diferente afinidad por la fibrina, vida media, etc.; con posible aplicación clínica.

## 2. Fibrinólisis en la angina inestable

A falta de grandes estudios multicéntricos randomizados, se han realizado varios estudios no controlados acerca del empleo de agentes fibrinolíticos en la angina inestable con resultados que abarcan el rango de lo descoronador a lo dramáticamente beneficioso<sup>41, 42</sup>. Uno de los pocos estudios randomizados doble ciego que evaluó la eficacia del rt-PA en 40 individuos con angina inestable no halló ninguna tendencia positiva hacia el alivio del dolor o el desarrollo del infarto de miocardio<sup>43</sup>. Sin lugar a dudas, la angina inestable representa un campo de aplicación prometedor en el desarrollo clínico de la fibrinólisis, pero por el momento son necesarios estudios amplios para valorar su eficacia.

## Tratamientos anticoagulantes en la cardiopatía isquémica

### 1. Anticoagulación en el infarto agudo

El uso del tratamiento anticoagulante en el curso inmediato del infarto agudo miocárdico (IAM) se basa en los beneficios potenciales que se obtienen, a saber, reducción de la mortalidad, reducción de la extensión del infarto y del reinfarto, prevención de la trombosis mural del VI y prevención de la trombosis venosa profunda y embolia pulmonar<sup>44</sup>. El tratamiento anticoagulante tras el IAM data de los años 40, cuando se publicó el primer estudio que evaluó esta terapéutica en la fase aguda del IAM. Tras dos décadas de entusiasmo desmesurado, su uso empezó a perder popularidad coincidiendo con la publicación de varios estudios randomizados que pusieron en duda su eficacia. Hoy en día, la mayor parte de los estudios sugieren beneficios variables con el uso de anticoagulación durante el infarto<sup>45</sup>. Los resultados de un metaanálisis de todos los estudios randomizados publicados hasta la fecha que evalúan esta terapéutica fue publicado por Chalmers y cols<sup>46</sup> en 1977, evidenciando una significativa reducción en la incidencia de los eventos cardiovasculares principales tras infarto de miocardio, incluyendo muerte y sucesos tromboembólicos. La reducción de la mortalidad global se estimó en un 21 %. Estudios más recientes han corroborado estos datos<sup>47</sup>, y por esta razón hoy en día se recomienda la anticoagulación durante los primeros días de la fase hospitalaria del IAM.

Respecto al uso de anticoagulación oral indefinida después de la fase aguda del infarto, pese a existir estudios que sugieren una reducción en la mortalidad por eventos cardiovasculares de hasta el 20 %<sup>48</sup>, no se ha demostrado que los potenciales beneficios de la anticoagulación a largo plazo contrarresten el riesgo asociado al empleo prolongado de este tratamiento. Actualmente se recomienda el uso de anticoagulación prolongada, manteniendo un INR entre 2-3, en aquellos casos en los que se ha demostrado trombosis mural residual y alta incidencia de episodios embólicos: infartos anteriores extensos con o sin mala función residual, episodio embólico en la fase aguda, insuficiencia cardíaca congestiva y fibrilación auricular<sup>49</sup>. En estos casos el uso de anticoagulación oral durante 1 a 3 meses tras el infarto ha demostrado reducir la tasa de episodios embólicos en un 25-75 % y ha disminuido significativamente la incidencia de trombosis mural en el ventrículo izquierdo<sup>44</sup>. A pesar de estudios que sugieren que el uso continuado de anticoagulantes orales puede disminuir, además, la tasa de reinfartos<sup>50</sup> no se recomienda hoy en día el uso de anticoagulación prolongada más allá

de 3 meses excepto en el caso de presentar alto riesgo de tromboembolismo<sup>49</sup>. En el caso de aneurisma ventricular residual, la incidencia de embolismo es mucho menor, aproximadamente 0,35 % por año<sup>51</sup> probablemente porque no son trombos móviles y friables como en el caso de la trombosis mural postIAM, sino que están laminados y fuertemente adheridos al subendocardio en una zona que, además, carece de contractilidad para propulsarlo a la circulación sistémica. De esta manera, sólo se justifica la anticoagulación prolongada en estos casos si ha existido un episodio embólico en fase aguda<sup>52</sup>.

## 2. Anticoagulación en la angina inestable

Desde la década de los 60, a raíz de los trabajos de Wood<sup>53</sup>, se ha venido sugiriendo el efecto beneficioso de los anticoagulantes en el tratamiento de la angina inestable. En 1981, Telford y Wilson<sup>54</sup> condujeron un estudio randomizado comparando el efecto de la heparina más atenolol y el atenolol sólo en el tratamiento de la angina inestable, hallando una optimista reducción de hasta el 80 % en la incidencia de IAM durante los 14 primeros días tras la admisión hospitalaria. Aunque este trabajo ha sido criticado por varias deficiencias metodológicas, en 1988 se publicaron los resultados de un estudio randomizado llevado a cabo por Theroux y cols.<sup>55</sup> en dos hospitales canadienses, comparando los efectos de la aspirina, heparina, ambos o placebo en el tratamiento de la angina inestable y hallaron una sorprendente reducción del 89 % en la incidencia de infarto en los 239 pacientes tratados con heparina, con o sin aspirina, en relación al grupo placebo. Hubo incluso una tendencia favorable a la heparina respecto a la aspirina, aunque lo reducido de la muestra no permitió comparar entre sí los tres tratamientos. Aunque en otros trabajos han llegado a conclusiones opuestas<sup>56</sup>, parecen existir fuertes evidencias que justifican el uso de anticoagulación en el manejo de pacientes con angina inestable tan pronto como sea posible, asociada, como veremos más adelante, a antiagregantes plaquetarios puesto que es probable que esta combinación sea mejor que cualquiera de los dos agentes en la prevención del desarrollo del infarto.

Respecto al tratamiento de pacientes con enfermedad coronaria estable, no se ha demostrado efecto beneficioso del tratamiento con anticoagulantes orales a largo plazo en la evolución de estos pacientes<sup>49</sup>.

## 3. Prevención primaria con anticoagulantes orales

Existen pocos datos disponibles acerca del uso de dosis bajas de anticoagulantes orales en la prevención primaria de la cardiopatía isquémica; probablemente, como veremos en el caso de los antiagregantes plaquetarios, su efectividad se verá al menos disminuida por la alta incidencia de complicaciones y riesgo asociados al uso intensivo de esta terapéutica. Está en marcha un gran estudio randomizado y doble ciego que incluirá a 6.000 varones considerados de riesgo para padecer cardiopatía isquémica, que evaluará la efectividad de bajas dosis de aspirina y de warfarina (INR = 1,5) en la prevención primaria de esta enfermedad<sup>57</sup>.

## 4. Anticoagulación e intervencionismo coronario

La angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) es un procedimiento que se asocia a daño endotelial y exposición de elementos trombogénicos situados en el seno de la placa aterosclerótica, probablemente responsables de los casos de obstrucción trombótica aguda que ocasionalmente complican este procedimiento<sup>52</sup>. Aunque no existen estudios que prueben definitivamente el beneficio obtenido con anticoagulación con heparina, su uso está ampliamente extendido y datos preliminares sugieren que puede ser eficaz en la prevención de la oclusión trombótica aguda por ACTP<sup>52</sup>. La mayoría de los regímenes incluyen anticoagulación con heparina durante 12 horas, aunque si aparece evidencia angiográfica de disección o trombosis intracoronaria debe prolongarse la anticoagulación al menos durante 48 horas. Estudios preliminares han sugerido incluso que la infusión de heparina previa a la angioplastia puede reducir la incidencia de episodios oclusivos agudos durante y después del procedimiento<sup>58</sup>.

En el caso de implantación de endoprótesis coronaria, no existen estudios definitivos que nos indiquen los beneficios y el régimen más adecuado de anticoagulación. La mayoría de los centros emplean anticoagulación con heparina durante 72 horas, que se continúa con anticoagulantes orales (INR = 2-3) durante un mes<sup>59</sup>.

Respecto al mantenimiento de la permeabilidad a corto y largo plazo del injerto aorto-coronario, se han realizado al menos tres estudios para evaluar el efecto de los anticoagulantes orales a este respecto. En dos de ellos no hubo diferencias significativas frente a placebo a los 6 meses o 1-2 años, pero un grupo mayor<sup>62</sup> sí presentó diferencias significativas (permeabilidad del 90 % en los tratados, comparado con 85 % los no tratados) frente al grupo control. Sin embargo, y como comentaremos más adelante, la efectividad y seguridad de los antiagregantes plaquetarios no justifica el empleo de anticoagulación oral para este fin.

En el caso del tratamiento trombolítico después de un infarto de miocardio, el uso concomitante de anticoagulación con heparina se justifica, igual que en el caso de los antiagregantes, por la marcada trombogenicidad que provoca un índice de reoclusión temprana significativo. Muchos datos sugieren la presencia de trombo residual después de la trombolisis<sup>5</sup>, cuya lisis ocurre probablemente después, bajo cobertura anticoagulante. El ISIS-2<sup>20</sup>, único de los ensayos con trombolíticos que randomizó el uso de anticoagulación, mostró una tendencia a menor incidencia de reinfarcto con heparina. Aunque en la actualidad todavía no se dispone de los datos del GISSI-2 y del ISIS-3, que randomizarán y evaluarán la eficacia del uso de anticoagulantes durante e inmediatamente después de la trombolisis, parece razonable el uso de la heparina intravenosa asociado a este procedimiento<sup>5</sup>.

## Papel de los antiagregantes plaquetarios en la cardiopatía isquémica

Existe hoy experiencia inequívoca del papel que juegan la adhesividad y agregabilidad plaquetarias en la patogénesis de las manifestaciones agudas de la enfermedad coronaria: infarto de miocardio, angina inestable y muerte súbita, además de datos que sugieren que la adherencia y activación plaquetarias, sin que se produzca agregación, son fenómenos comunes en la iniciación y crecimiento de la placa aterosclerótica<sup>63</sup>. Estos datos experimentales y

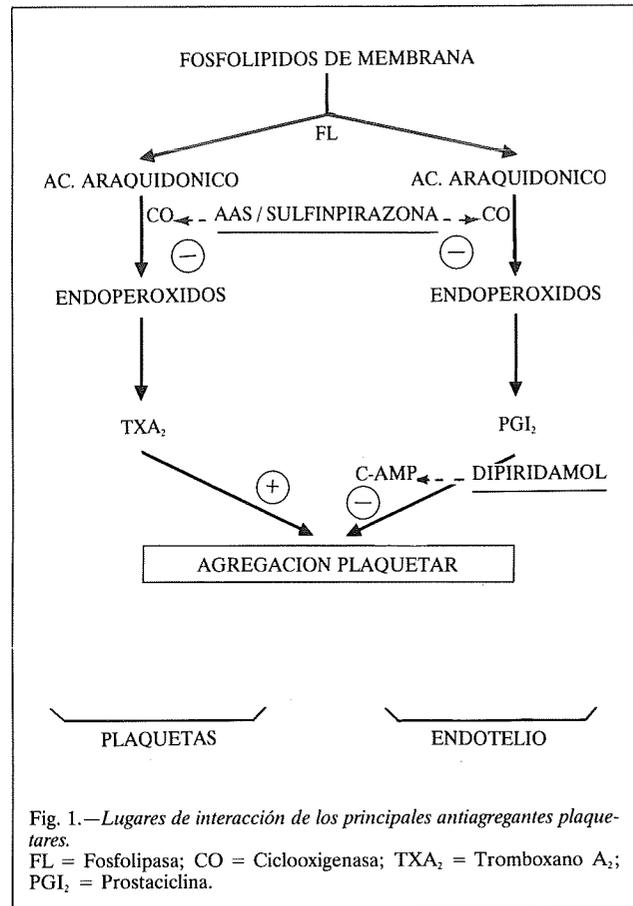
otros clínicos, de los que hablaremos más adelante, justifican el empleo del tratamiento con fármacos antiplaquetares en la cardiopatía isquémica (Tabla III).

Los tres fármacos más comúnmente usados como inhibidores de las plaquetas son el ácido acetil-salicílico, la sulfpirazona y el dipiridamol. Se están estudiando y desarrollando decenas de nuevos fármacos antiplaquetares, como la ticlopidina, la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) y los inhibidores de la tromboxano-sintetasa, pero hasta el momento no han probado su eficacia clínica.

El ácido acetil-salicílico (AAS) inhibe la enzima ciclooxigenasa que en las plaquetas es la responsable de la conversión de ácido araquidónico a tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) y a prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) en la pared vascular. El TXA<sub>2</sub> es un compuesto que provoca la activación del calcio plaquetar, dando como resultado vasoconstricción y agregación plaquetar. La acetilación de la ciclooxigenasa plaquetar es irreversible, porque es permanente y las plaquetas no tienen capacidad para sintetizar nuevo enzima. La inhibición de la PGI<sub>2</sub> es potencialmente trombogénica puesto que inhibe la agregación plaquetar e induce vasodilatación (Fig. 1). A este respecto, se ha sugerido que la ciclooxigenasa plaquetar es más sensible a los efectos del AAS que la endotelial<sup>64</sup>, que la célula endotelial es capaz de resintetizar el enzima en menos de 24 horas<sup>65</sup> y que el efecto inhibitorio sobre las plaquetas se realiza en la circulación portal, donde el efecto sobre la prostaciclina vascular es mínimo<sup>66</sup>. Experimentalmente, se ha demostrado que sólo a dosis muy altas (> 200 mg/kg), el AAS es trombogénico<sup>67</sup>; además, en pacientes con enfermedades reumáticas tratados con altas dosis de AAS no se ha demostrado un incremento de la trombogenicidad<sup>68</sup>. Pese a todo, queda claro que existen argumentos teóricos y prácticos para elegir la mínima dosis antiagregante efectiva, y ello constituye uno de los principales retos que nos encontramos hoy en día en este campo.

No se ha aclarado totalmente el mecanismo antiagregante de la sulfpirazona. Su efecto inhibitorio sobre la ciclooxigenasa es menor que el de la aspirina y parece ser reversible, por lo que se ha sugerido que este agente podría actuar sobre la pared de los vasos más que sobre las plaquetas<sup>69</sup>. Como ventajas sobre el AAS destaca la menor incidencia de efectos gastrointestinales y hemorragias gástricas que con la aspirina.

El dipiridamol es un vasodilatador coronario que ejerce su efecto antiplaquetario a través de un incremento en el nivel de adenosina en sangre mediado por una inhibición de captación vascular y eritrocítica de adenosina<sup>70</sup>. Esta mayor concentración de adenosina podría mediar la inhibición de la reactividad plaquetaria por estimulación del AMP-c plaquetario<sup>71</sup>. En contraste con la aspirina, el efecto antitrombótico experimental y clínico del dipirida-



mol se ejerce en materiales protésicos más que en superficies biológicas<sup>72</sup>.

### 1. Antiagregantes en angina inestable e infarto agudo miocárdico

Dos grandes estudios multicéntricos randomizados<sup>73,74</sup>, han demostrado la indiscutible eficacia de la AAS en la reducción, hasta en un 50 %, de la incidencia de IAM en la reducción, hasta en un 50 %, de la incidencia de IAM y muerte súbita en pacientes con angina inestable. El estudio de la Veterans Administration<sup>73</sup> halló una reducción del 51 % en la incidencia de IAM no fatal y en la mortalidad de 625 pacientes con angina inestable tratados con 325 mg/día de AAS durante 12 semanas frente a 641 que recibieron placebo. Otro gran estudio canadiense<sup>74</sup> llegó a idénticos resultados en este aspecto empleando 1.300 mg/d durante 18 meses, aunque la incidencia de efectos adversos, fundamentalmente gastrointestinales, fue mayor. En este estudio, no se evidenció beneficio adicional con la sulfpirazona en el tratamiento de la angina inestable. A la vista de estas evidencias, parece obligado el uso hoy en día de tratamiento antiagregante en la angina inestable tan pronto como sea posible. Probablemente, dosis de 325 mg/d sean suficientes, aunque son necesarios estudios para comprobar la eficacia de dosis menores.

El uso extensivo de antiagregantes en la fase aguda del IAM ha demostrado su eficacia en reducir la mortalidad debida a eventos cardiovasculares. En el segundo estudio internacional de supervivencia del IAM (ISIS-2)<sup>20</sup> que evaluó a 17.187 pacientes con sospecha de IAM, se halló

Tabla III. PRINCIPALES INDICACIONES DEL TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE EN CARDIOPATIA ISQUEMICA

1. Infarto de miocardio
2. Angina inestable
3. Angina estable
4. Prevención primaria
5. Maniobras intravasculares:
  - Angioplastia coronaria
  - Prótesis endocoronaria
  - Cirugía coronaria

una reducción del 23 % en la mortalidad a las 5 semanas de los 8.587 pacientes que recibieron 160 mg/d de aspirina durante un mes, en relación a los que recibieron placebo. La combinación de AAS y estreptoquinasa (SK) era significativamente mejor que cualquiera de las dos aisladamente, y sus efectos sobre la reducción en la mortalidad cardiovascular parecen aditivos (42 % respecto a placebo, comparado con 25 % en el grupo SK solo y 23 % con AAS solo). En este sentido, los pacientes que recibieron SK solo presentaron una tasa significativamente mayor de reinfartos, probablemente debido a reoclusión precoz, que se corregía casi totalmente con AAS. El uso de AAS en este estudio sólo se asoció a un pequeño incremento en la incidencia de sangrado menor, de 1,9 a 2,5 %.

Respecto al caso de los IAM no transmural, el estudio PARIS II<sup>75</sup> halló una significativa reducción hasta en un 53 % en la mortalidad cardiovascular de este grupo de pacientes cuando fueron tratados con 972 mg/día de AAS y 225 mg/día de dipiridamol. En este estudio no se incluyó ningún grupo tratado con AAS solo, por lo que no es posible evaluar el beneficio adicional del dipiridamol en estos pacientes.

Todavía no se ha definido inequívocamente el papel de los antiagregantes en la prevención secundaria después del IAM, aunque existen datos que sugieren un gran beneficio en este subgrupo de pacientes. En un meta-análisis<sup>76</sup> de los diez ensayos randomizados efectuados en pacientes con IAM previo que recibieron antiagregantes a largo plazo, se concluyó que los inhibidores plaquetares redujeron en un 31 % la incidencia de IAM no fatal y en un 13 % el total de la mortalidad cardiovascular. Sólo el AMIS<sup>77</sup> no demostró diferencias significativas con 1.000 mg/día de AAS, aunque se observó una tendencia decreciente en la recurrencia de IAM. La efectividad de la aspirina sola era comparable a la de la aspirina con dipiridamol y mayor que la de la sulfpirazona, por lo que en este grupo de pacientes no se recomienda actualmente otro agregante distinto a la aspirina.

## 2. Antiagregantes en la angina estable

No existen datos suficientemente contrastados que prueben la eficacia a largo plazo del tratamiento con aspirina u otros antiagregantes en pacientes con enfermedad coronaria estable. Existen evidencias angiográficas de que el uso de inhibidores plaquetares podría reducir la incidencia de IAM y la formación de nuevas lesiones arterioscleróticas, aunque no previene la progresión de la enfermedad preexistente<sup>78</sup>. Dado que la incidencia de eventos coronarios agudos en pacientes con enfermedad coronaria estable se sitúa en el rango medio (2,5-5 % por año)<sup>52</sup> y la relativa seguridad en el empleo de dosis bajas de AAS, se debe considerar su uso a la espera de grandes estudios randomizados que prueben su eficacia.

## 3. Antiagregantes en la prevención primaria de la CI

A la vista de los resultados de los dos grandes estudios<sup>79, 80</sup>, que han evaluado la efectividad del AAS en la prevención primaria cardiovascular en individuos sanos y en los que parece haber una reducción de los eventos coronarios al precio de un incremento en la incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico, el uso de antiagregantes plaquetares en individuos sanos ha de limitarse a aquellos con alto riesgo de padecer cardiopatía isquémica excluyendo a los hipertensos. En estos dos trabajos, la

dosis de AAS administrada era superior a 325 mg/d y en individuos no considerados de alto riesgo. Está en marcha un amplio estudio<sup>57</sup> que comparará la eficacia de dosis menores de AAS (75 mg/d) y warfarina en la prevención primaria en individuos de alto riesgo.

## 4. Antiagregantes e intervencionismo coronario

La angioplastia transluminal percutánea (ACTP) se complica con relativa frecuencia con una oclusión trombótica aguda y en un 20-30 % se produce una reestenosis, habitualmente en los 6 primeros meses siguientes al procedimiento. En ambos casos se ha demostrado depósito de plaquetas y trombos, y por este motivo se han usado fármacos antiplaquetares en un intento de disminuir la tasa de oclusión aguda y reestenosis a largo plazo. Varios estudios<sup>81, 82</sup> han demostrado la eficacia de la aspirina sola o con dipiridamol<sup>81</sup> y de la ticlopidina<sup>82</sup> en la reducción de la incidencia de complicaciones agudas post-ACTP, aunque todavía no se ha definido cuál es el régimen más ventajoso. Sin embargo, ningún régimen antiagregante ha demostrado ser eficaz en la reducción de reestenosis. El uso indefinido de AAS post-ACTP se justifica más por sus efectos beneficiosos en el campo de la prevención secundaria que en la prevención de reestenosis.

No existe tampoco consenso acerca del régimen antiagregante empleado en la implantación de prótesis endocoronarias<sup>59</sup>, aunque desde la naturaleza trombogénica de los mismos y la alta incidencia de oclusiones agudas se han utilizado regímenes muy agresivos asociando en ocasiones AAS, dipiridamol, sulfpirazona y dextrano.

El riesgo de oclusión de los injertos aortocoronarios después de cirugía de revascularización coronaria oscila entre el 8-18 % al mes y del 16-26 % al año postoperatorio<sup>83</sup>. Varios ensayos<sup>83, 84</sup> han demostrado la eficacia de la aspirina, con o sin dipiridamol, y de la ticlopidina en la reducción de las tasas de oclusión temprana del injerto, y dado que la obstrucción del injerto venoso en el primer mes postoperatorio es principalmente trombótico, no existe duda acerca del uso de inhibidores plaquetares en estos pacientes. En uno de los más relevantes estudios<sup>85</sup>, en los que se comparó la tasa de permeabilidad al año entre un grupo control y otro que recibió dipiridamol dos días antes de la cirugía y dipiridamol más AAS inmediatamente después, se halló una tasa de obstrucción del 10 % en el grupo control y 2 % en el grupo tratado. El empleo de dipiridamol preoperatoriamente se justifica por su efecto reductor de la activación plaquetar por la bomba extracorpórea más que por un efecto directo sobre el injerto venoso, dado que su efecto antitrombótico es mayor en materiales protésicos<sup>52, 72</sup>. El empleo de antiagregantes antes de la cirugía parece mejorar la tasa de obstrucción y en este sentido el dipiridamol presenta la ventaja de no incrementar el sangrado preoperatorio. Parece ser que el dipiridamol no ofrece ninguna ventaja sobre la aspirina sola en el período postoperatorio.

Como ya comentamos anteriormente, el uso de aspirina en casos de trombolisis postIAM se justifica plenamente de acuerdo con los resultados del estudio ISIS-2<sup>20</sup>. La asociación estreptoquinasa-aspirina (a dosis de 160 mg/día) se mostró muy eficaz para la disminución de la mortalidad durante el primer mes cuando se comparó a placebo y es posible que ese efecto beneficioso esté relacionado en parte con una menor tasa de reoclusión post-trombolisis debida a aspirina.

Nuevamente, aquí faltan estudios amplios que comparen el potencial efecto beneficioso de otros antiagregan-

tes, así como diferentes dosis de AAS; sin embargo, dada la relativa seguridad de la terapéutica con aspirina a 325 mg/día, se sugiere su uso indefinido desde la fase aguda de un IAM tratado con fibrinolíticos.

## Conclusión

Los últimos 20 años han sido testigos del rápido desarrollo en el tratamiento y prevención de los sucesos tromboembólicos en la cardiopatía isquémica. Varios agentes antiagregantes, fibrinolíticos o anticoagulantes han demostrado en consistentes estudios clínicos o experimentales su eficacia en este campo. Tal es el caso, a modo de ejemplo, de la eficacia de la aspirina en el tratamiento de la angina inestable, del beneficio obtenido por los agentes trombolíticos en el infarto de miocardio o de la prevención de accidentes tromboembólicos en pacientes con infarto de miocardio de alto riesgo. Sin embargo, otras potenciales indicaciones todavía no han sido inequívocamente probadas y no existe actualmente un consenso global sobre su régimen de uso. Con la identificación de los riesgos y el estudio de seguridad y eficacia de nuevos tratamientos, el progreso en este campo debe continuar acelerándose.

## Bibliografía

- Horie T, Sekiguchi M y Hirosawa K. *Coronary thrombosis in pathogenesis of acute myocardial infarction*. Br Heart J 40: 153-161, 1978.
- Bigger JT, Fleiss JL, Kleiger R et al. *The relationship among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction and mortality in the two years after myocardial infarction*. Circulation 69: 250-258, 1984.
- Hugenholz PG. *Acute coronary artery obstruction in myocardial infarction: Overview of thrombolytic therapy*. J Am Coll Cardiol 9: 1.375-1.384, 1987.
- Resenheck S, Hasin Y, Masseri M et al. *Improvement in left ventricular function following percutaneous transluminal coronary angioplasty performed several months post transmural myocardial infarction treated with streptokinase*. Circulation 74: 11-125, 1986.
- Chesebro JH, Badimon L y Fuster V. *New approaches to treatment of myocardial infarction*. Am J Cardiol 65: 12C-19C, 1990.
- Braunwald E. *The aggressive treatment of acute myocardial infarction*. N Engl J Med 313: 1.315-1.322, 1985.
- Gruppo Italiano per lo Studio Della Streptochinasi Nell'Infarto miocardico (GISSI). *Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction*. Lancet 1: 397-401, 1986.
- Smith B y Kennedy JW. *Thrombolysis in the treatment of acute myocardial infarction*. Ann Int Med 106: 414-420, 1987.
- Lew AS, Larance P, Cercerk B et al. *The hypotensive effect of intravenous streptokinase in patients with acute myocardial infarction*. Circulation 72: 1.321-1.326, 1985.
- Raizner AE, Tortoledo FA, Verni MS et al. *Intracoronary thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a prospective, randomized, controlled trial*. Am J Cardiol 55: 301-306, 1985.
- Timunis G, Gangadharan V y Hanser AM. *Intracoronary streptokinase in clinical practice*. Am Heart J 104: 925-930, 1982.
- Laggel G y Braunwald E. *Management of the residual stenosis following thrombolytic therapy of acute myocardial infarction*. Cardiology 73: 278-291, 1986.
- Anderson JL, Marshall HW, Bray BE et al. *A randomized trial of intracoronary streptokinase in the treatment of acute myocardial infarction*. N Engl J Med 308: 1.312-1.318, 1983.
- Leiboff RH, Katz RJ, Wasserman AG et al. *A randomized, angiographically controlled trial of coronary streptokinase in acute myocardial infarction*. Am J Cardiol 53: 404-407, 1984.
- Ritchie JL, Davis KB, Wilhains DL et al. *Global and regional left ventricular function and tomographic radionuclide perfusion: The Western Washington intracoronary streptokinase in myocardial infarction trial*. Circulation 70: 867-875, 1984.
- Saltaps A, Boxal J, Ho B et al. *Intracoronary versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol 3: 525-531, 1984.
- Ganz W, Geft I, Shah PK et al. *Intravenous streptokinase in evolving acute myocardial infarction*. Am J Cardiol 53: 1.209-1.216, 1984.
- Rogers WJ, Mantle JA, Hood WP Jr et al. *Prospective randomized trial of intravenous and intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction*. Circulation 68: 1.051-1.061, 1983.
- Kennedy JW, Martin GV, Davis KB et al. *The Western Washington intravenous streptokinase acute myocardial infarction randomized trial*. Circulation 77: 345-352, 1988.
- ISIS-2 Collaborative group. *Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17.817 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2* Lancet 2: 349-360, 1988.
- Simons ML, Serruys PW, Van de Brand M et al. *Early thrombolysis in acute myocardial infarction: limitation of infarct size and improved survival*. J Am Coll Cardiol 7: 717, 1986.
- White HD, Norris RM, Brown MA et al. *Effect of intravenous streptokinase on left ventricular function and early survival after acute myocardial infarction*. N Engl J Med 317: 850-857, 1987.
- Mathey DG, Schofer J, Sheehan FH et al. *Intravenous urokinase in acute myocardial infarction*. Am J Cardiol 55: 878-882, 1985.
- Nehaus KL. *Thrombolysis in acute myocardial infarction: Results of the German activator urokinase study (GAUS)*. Eur Heart J 8: 49, 1987.
- Genton E y Claman HN. *Urokinase: antigenic studies in patients following thrombolytic therapy*. J Lab Clin Med 75: 619, 1970.
- Sobel BE, Gross RW y Roberson AK. *Thrombolysis, clot selectivity and kinetics*. Circulation 70: 160-164, 1984.
- Verstraete M, Bleifield W, Brower RW et al. *Double-blind randomized trial of intravenous tissue-type plasminogen activator versus placebo in acute myocardial infarction*. Lancet 2: 965-969, 1985.
- TIMI study group. *The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial*. N Engl J Med 1: 312: 932-936, 1985.
- Verstraete M, Borg M, Collen D et al. *Randomized trial of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction*. Lancet 1: 842-847, 1985.
- Williams DO y Forman S. *Coronary angioplasty following rt-PA in acute myocardial infarction: a report from the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial*. J Am Coll Cardiol 9: 231A, 1987.
- Wilhaus DO, Bover J, Braunwald E et al. *Intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator in patients with acute myocardial infarction: A report from the NHLBI thrombolysis in myocardial infarction trial*. Circulation 73: 338-346, 1986.
- Topol EJ, Califf RM, George BS et al. *A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction*. N Engl J Med 317: 581-588, 1987.
- O'Rourke M, Baron D, Keogh A et al. *Limitation of myocardial infarction by early infusion of recombinant tissue-type plasminogen activator*. Circulation 77: 1.311-1.315, 1988.
- Wilcox RG, Van der Lippe G, Olsson CG et al. *Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction: Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET)*. Lancet 2: 525-530, 1988.
- Anderson JL, Rothbard RL, Hackworthy RA et al. *Randomized reperfusion trial of intravenous anisoylated plasminogen streptokinase activator complex (APSAC) versus intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction: Interim report*. Circulation (suppl II) 74: 11-16, 1986.
- AIMS Trial Study Group. *Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: Preliminary report of a placebo-controlled clinical trial*. Lancet 1: 545-549, 1988.
- Cairns JA, Collins R, Fuster V y Passamani ER. *Coronary thrombolysis*. Chest 2 (suppl): 73S-87S, 1989.
- Ikraum S, Lewis S, Bucknall C et al. *Treatment of acute myocardial infarction with anisoylated plasminogen streptokinase activator complex*. Br Med J 293: 786-789, 1986.
- Drefenbach C, Erbel R, Por T et al. *Recombinant single-chain urokinase-type plasminogen activator during myocardial infarction*. Am J Cardiol 61: 966-973, 1988.
- Collen D, Stump DC y Van de Werg F. *Coronary thrombolysis in patients with acute myocardial infarction by intravenous infusion of synergic thrombolytic agents*. Am Heart J 58: 1.083-1.084, 1986.
- Velnonec GW, Leinbach RC, Gold HR et al. *Intra coronary thrombolysis in syndromes of unstable ischemia: angiographic and clinical results*. Am Heart J 104: 946-952, 1982.
- De Zwann C, Vermeer F, Ban FW et al. *Thrombolytic therapy in unstable angina (abstract)*. Circulation 76 (Suppl IV): IV-451, 1987.
- Nicklas JM, Topol EJ, Kander N et al. *Randomized double-blind,*

- placebo controlled trial of recombinant human tissue type plasminogen activator in patients with unstable angina (abstract). *Circulation* 76 (Suppl IV): IV-452, 1987.
44. Torpie AGG. *Anticoagulant therapy after acute myocardial infarction*. *Am J Cardiol* 65: 20C-23C, 1990.
  45. Deykin D. *Antithrombotic therapy in historical perspective*. *Am J Cardiol* 65: 2C-6C, 1990.
  46. Chalmers TC, Matta RJ, Smith H Jr et al. *Evidence favoring the use of anticoagulants in the hospital phase of acute myocardial infarction*. *N Engl J Med* 297: 1.091-1.096, 1977.
  47. Drapkin A y Messkey C. *Anticoagulant therapy after acute myocardial infarction: relation of therapeutic benefit to patient's age, sex and severity of infarction*. *JAMA* 222: 541-548, 1972.
  48. International Anticoagulant Review Group Collaborative. *Analysis of long-term anticoagulant administration after acute myocardial infarction*. *Lancet* 1: 203-209, 1970.
  49. Resnekov L, Chedik J, Hirs J y Daniel Lewis H. *Antithrombotic agents in coronary artery disease*. *Chest* 2: 525-725, 1989.
  50. Report of the Sixty Plus Reinfarction Study Research Group: *A double blind trial to assess long-term oral anti-coagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction*. *Lancet* 2: 989-994, 1980.
  51. Lapeyre AC, Steele PP, Krazmier FJ, Chesebro JH, Vlietstra RE y Fuster V. *Systemic embolism in chronic left ventricular aneurism: Incidencia and role of anticoagulation*. *J Am Coll Cardiol* 6: 534-538, 1983.
  52. Stein B, Fuster V, Halpein JL y Chesebro JH. *Antithrombotic therapy in cardiac disease. An emerging approach based on pathogenesis and risk*. *Circulation* 80: 1.501-1.513, 1989.
  53. Wood P. *Acute and subacute coronary sufficiency*. *Br Med J* 1: 1.779-1.782, 1961.
  54. Telford Am y Wilson C. *Trials of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome*. *Lancet* 1: 1.225-1.228, 1981.
  55. Theroux P, Onimet H, McCaus J et al. *Aspirin, heparin of both during the acute phase of unstable angina*. *N Engl J Med* 319: 1.105-1.111, 1988.
  56. Zwerner PL, Gove JM, Corrao JM et al. *Heparin in the treatment of unstable angina: a randomized prospective trial (abstract)*. *Circulation* 76 (suppl IV): IV-180, 1987.
  57. Meade TW. *Low dose warfarin and low dose aspirin in the primary prevention of ischemic heart disease*. *Am J Cardiol* 65: 7C-11C, 1990.
  58. Pow TK, Varrichione TR, Jacobs AK et al. *Does pretreatment with heparin prevent abrupt closure following PTCA? (abstract)*. *J Am Coll Cardiol* 11: (suppl A): 238-A, 1988.
  59. Serruys PW, Beatt KJ y Van der Gressen WJ. *Stenting of coronary arteries. Are we the sorcerer's apprentice?* *Eur Heart J* 10: 774-782, 1989.
  60. Pantely GA, Goodnight SH, Rahimtoola SH et al. *Failure of antiplatelet and anticoagulant therapy to improve patency of grafts after coronary artery bypass: a controlled, randomized study*. *N Engl J Med* 301: 962-972, 1979.
  61. McEnany MT, Salzman EW, Mundth ED et al. *The effect of antithrombotic therapy on patency rates of saphenous vein coronary artery bypass grafts*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 83: 81-89, 1982.
  62. Gohlke H, Gohlke-Barwolf C, Sturzenhofecker P et al. *Improved graft patency with anticoagulant therapy after aortocoronary bypass surgery: a prospective, randomized study*. *Circulation* 64 (suppl II): II-22-27, 1981.
  63. Fuster V y Chesebro JH. *Current concepts of thrombogenesis: Role of platelets*. *Mayo Clin Proc* 56: 102-112, 1981.
  64. Burch JW y Stanford PW. *Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by oral aspirin*. *J Clin Invest* 61: 314-319, 1979.
  65. Jaffe WA y Weksler BB. *Recovery of endothelial cell prostacyclin production after inhibition by low doses of aspirin*. *J Clin Invest* 63: 532, 1979.
  66. Pedersen AK y Fitzgerald GA. *Dose-related kinetics of aspirin: presynthetic acetylation of platelet cyclo-oxygenase*. *N Engl J Med* 311: 1.206-1.211, 1984.
  67. Buchanan MR, Defana E y Gent M. *Enhanced platelet accumulation onto injured carotid arteries in rabbits following aspirin treatment*. *J Clin Invest* 67: 503-508, 1981.
  68. Linos A, Worthington JW, O'Fallon W et al. *Effect of aspirin on prevention of coronary and cerebrovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. A long-term follow-up study*. *Mayo Clin Proc* 53: 581-586, 1978.
  69. Hladovec J. *Is the antithrombotic activity of "antiplatelet" drugs based on protection of endothelium*. *Thromb Haemost* 41: 774-778, 1979.
  70. Klabunde RE. *Dipyridamole inhibition of adenosine metabolism in human blood*. *Eur J Pharmacol* 93: 21-26, 1983.
  71. Sattini A y Rall T. *The effect of adenosine and adenine nucleotides on the cyclic adenosine 3'-5' phosphate content of guinea pig cerebral cortex slices*. *Mol Pharmacol* 6: 12-23, 1970.
  72. Pumphrey CW, Fuster V, Dewanjee K et al. *Comparison of the antithrombotic action of calcium antagonist drug with dipyridamole in dogs*. *Am J Cardiol* 51: 591, 1983.
  73. Lewis MD Jr, Davis JW, Archibald DG et al. *Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study*. *N Engl J Med* 309: 396-403, 1983.
  74. Cairns JA, Gent M, Surger J et al. *Aspirin sulfipyrazone or both in unstable angina*. *N Engl J Med* 313: 1.369-1.375, 1985.
  75. Klint CR, Knatterund GL, Stamler J y Meier P. *Persantine-aspirin reinfarction study. Part II. Secondary prevention with persantine and aspirin*. *J Am Coll Cardiol* 7: 251, 1986.
  76. Antiplatelet Trialist's Collaboration. *Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment*. *Br Med J* 296: 320-321, 1988.
  77. Aspirin Myocardial Infarction Study Research Group. *A randomized controlled trial of aspirin in persons recovered from myocardial infarction*. *JAMA* 243: 661-669, 1980.
  78. Chesebro JH, Webster MWI, Smith HC et al. *Antiplatelet therapy in coronary disease progression: Reduced infarction and new lesion formation*. *Circulation* (Suppl II) 80: II-266, 1989.
  79. Steering Committee of the Physicians'Health Study Research Group: *Final report of the aspirin component of the ongoing Physicians'Health Study*. *N Engl J Med* 321: 129-135, 1989.
  80. Peto R, Gray R, Collins R et al. *A randomized trial by the effects of prophylactic daily aspirin among male British doctors*. *Br Med J* 246: 313-316, 1988.
  81. Schwrtz L, Bourassa MG, Lesperance J et al. *Aspirin and dipyridamole in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty*. *N Engl J Med* 318: 1.714-1.719, 1988.
  82. White CW, Chaitman B, Lassar TA et al. *Antiplatelet agents are effective in reducing the immediate complications of PTCA: Results from the ticlopidine multicenter trial (abstract)*. *Circulation* 76 (suppl IV): IV-400, 1987.
  83. Limet R, David JL, Magotteaux P, Larock MP y Rigo P. *Prevention of aorto-coronary bypass graft occlusion*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 94: 773-783, 1987.
  84. Goldman S, Copeland J, Moritz T et al. *Improvement in early saphenous vein graft patency after coronary artery bypass surgery with antiplatelet therapy: Results of a Veterans Administration Cooperative Study*. *Circulation* 77: 1.324-1.332, 1988.
  85. Chesebro JH, Clements IP, Fuster V et al. *Platelet-inhibitor drug trial in coronary artery bypass operation: Benefit of perioperative dipyridamole and aspirin therapy on early postoperative vein graft patency*. *N Engl J Med* 307: 73-78, 1982.

## ANTIHEMOSTATIC DRUGS IN ISCHEMIC HEART DISEASE: STATE-OF-THE-ART

### Summary

Antihemostatic drugs are widely used in the treatment and prevention of ischemic heart disease.

Fibrinolytic agents are prescribed in the early phase of acute myocardial infarction, to reduce its size and improve survival. Their use in unstable angina is still controversial.

Anticoagulants have substantial benefit in myocardial infarction, unstable angina and primary prevention of coronary disease. Finally, antiplatelet agents are used in stable and unstable angina, myocardial infarction and high risk patients.