

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE  
MÉXICO

---

100

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA  
IGNACIO CHAVEZ

USO DE ANTITROMBÓTICOS EN LA PREVENCIÓN  
SECUNDARIA DEL INFARTO DEL MIOCARDIO.

T E S I S  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN  
CARDIOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA  
DR JAIME RIVERA FIGUEROA

ASESOR DE TESIS  
RAÚL IZAGUIRRE ÁVILA

México, Distrito Federal

2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

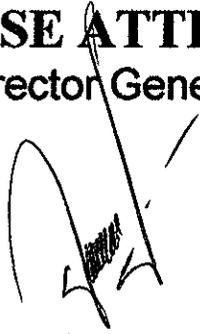
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

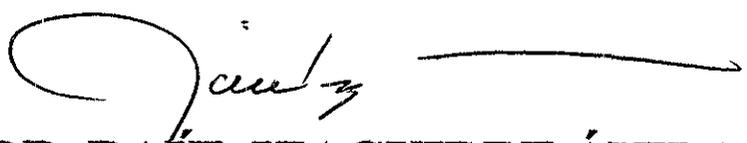
SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U. N. A. M.

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA  
IGNACIO CHAVEZ**

**DR FAUSE ATTIE CURY**  
Director General



**DR JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO**  
Director de Enseñanza.



**DR RAÚL IZAGUIRRE ÁVILA**  
Asesor de Tesis.

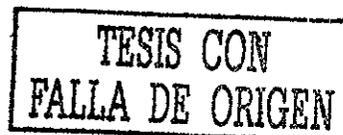
# USO DE ANTITROMBOTICOS EN LA PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL INFARTO DEL MIOCARDIO

## Resumen

Indudablemente el armamento terapéutico en la prevención primaria del infarto se ha multiplicado durante las dos últimas décadas. Las modificaciones al estilo de vida y el uso de medicamentos cardioprotectores, así como el advenimiento de medicamentos que alteran de manera positiva la fisiopatología de la aterosclerosis han disminuido la presencia de eventos cardiacos mayores y sus complicaciones. El objetivo de este artículo es hacer una revisión de lo que toca al papel de los medicamentos antitrombóticos o antiplaquetarios en cuanto a la prevención de recurrencia de necrosis miocárdica (prevención secundaria) a través de inhibir la formación de un trombo plaquetario y evitar las complicaciones que le siguen. Es un área que de manera muy importante ha mejorado con la disponibilidad de nuevos fármacos, con mecanismos de acción mejor conocidos, tolerabilidad aceptable y resultados equivalentes y muchas veces superiores a agentes antiplaquetarios previos. Después de la aparición de la aspirina y del mejor conocimiento de la trombosis coronaria, aumentó la búsqueda de nuevos medicamentos que actuaran mediante la inhibición a diferentes niveles de dicha formación. Es el caso de medicamentos como clopidogrel, ticlopidina. Existen otros con acción más específica como los inhibidores de los receptores GP IIb/IIIa que permiten el bloqueo de la etapa final de la agregación plaquetaria, sea cual sea el mecanismo o sustancia que inicialmente lo activara. Debe mencionarse las ventajas y usos de cada uno y su posible efectos sinérgico con otros medicamentos como las estatinas. A pesar de ello, el uso habitual de esta terapia está todavía lejos de ser una práctica rutinaria en todos los casos por lo que los esfuerzos en el futuro deberán estar encaminados a establecer las indicaciones más precisas, modo, duración y situaciones clínicas de la administración de estos agentes.

**Palabras clave:** Antiagregantes plaquetarios. Enfermedad arterial

Coronaria Plaquetas.



## **Abstract**

Undoubtedly, the therapeutic arsenal for the primary prevention of infarct has multiplied over the last two decades. The modifications in the lifestyle and the use of cardioprotective drugs, as well as the advent of medicaments that alter the physiopathology of atherosclerosis in a positive manner has decreased the presence of major cardiac events and their complications. The purpose of this article is to revise what concerns the role of Antithrombotic or Antiplatelet drugs.

Regarding the prevention of recurrent myocardial necrosis (secondary prevention) by means of inhibiting the formation of a platelet thrombus and avoiding the ensuing complications, this is an area that has very significantly improved the availability of new drugs, with better known mechanisms of action, acceptable tolerance and equivalent results, which are frequently superior to previous Antiplatelet agents. After the appearance of aspirin and a better knowledge of coronary thrombosis, the search for better drugs, that act through inhibition of such formation at different levels, has increased. Such is the case of drugs like clopidogrel and ticlopidina. There are other agents with a more specific action such as the inhibitors of the GP IIb/IIIa receptors, which allow the blockade of the final stage of platelet aggregation, regardless of the mechanism or substance that activated it in the first place. Mention should be made of the advantages and uses of each one, as well as pointing out those with a possible synergistic effect, such as that of the statins. In spite of it, the regular use of this therapy is still far from being a routine practice in all cases, therefore the future efforts should be directed to establish the instructions, manner, duration and clinical situations for the administration of these agents.

**Key words:** Antiplatelet drugs. Coronary arterial disease. Platelets

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **Introducción.**

La aterosclerosis es una enfermedad crónica degenerativa que afecta a millones de personas sobre todo en los países desarrollados y de manera importante también en los países en vías de desarrollo. El infarto del miocardio es usualmente el resultado de la oclusión coronaria súbita secundaria a la ruptura de una placa aterosclerótica vulnerable<sup>1</sup> (1). Tan sólo en los Estados Unidos de América y la Unión Europea se estima que la incidencia anual de infarto del miocardio y eventos vasculares cerebrales se aproxima a 1.75 millones. La tasa de recurrencia supera el 35% para los eventos cerebrales y 19% para el infarto del miocardio (IM)<sup>2, 3, 4</sup>. Por su elevado riesgo de recurrencia, ha motivado la realización de programas de prevención tanto primaria como secundaria desde el comienzo de los años sesenta<sup>(5)</sup>. Mucho se ha aprendido en relación a la fisiopatología de la aterosclerosis y sus consecuencias en todos los lechos vasculares. Ha sido evidente la mejoría en la supervivencia en pacientes que han sufrido un evento vascular cerebral o coronario, luego de haberse enriquecido el tratamiento preventivo secundario mediante el control de los factores de riesgo, como la mejoría en el estilo de vida y la dieta, la suspensión del hábito tabáquico, la recomendación de realizar actividad física y el control de otras entidades patológicas que elevan el riesgo de recurrencia de estos eventos, tales como hipercolesterolemia, hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus. Así mismo, se han implementado terapias farmacológicas con función cardioprotectora, como el uso de betabloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)<sup>5, 6</sup>.

Describiremos en este artículo la justificación, utilidad, resultados y nuevas direcciones del uso de antitrombóticos en la prevención secundaria del infarto del miocardio. Esta área ha mejorado con la disponibilidad de nuevos fármacos, con mecanismos de acción mejor conocidos y tolerabilidad más aceptable, con resultados equivalentes, y muchas veces superiores, a agentes antiplaquetarios previos.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **Formación de trombo.**

Las plaquetas participan en una secuencia de eventos que permiten la formación de un trombo plaquetario y finalmente la formación de un trombo estable de fibrina en un sitio donde hay pérdida de la integridad vascular (tal como ocurre en una fractura de placa

## **Introducción.**

La aterosclerosis es una enfermedad crónica degenerativa que afecta a millones de personas sobre todo en los países desarrollados y de manera importante también en los países en vías de desarrollo. El infarto del miocardio es usualmente el resultado de la oclusión coronaria súbita secundaria a la ruptura de una placa aterosclerótica vulnerable<sup>1</sup> (1). Tan sólo en los Estados Unidos de América y la Unión Europea se estima que la incidencia anual de infarto del miocardio y eventos vasculares cerebrales se aproxima a 1.75 millones. La tasa de recurrencia supera el 35% para los eventos cerebrales y 19% para el infarto del miocardio (IM)<sup>2, 3, 4</sup>. Por su elevado riesgo de recurrencia, ha motivado la realización de programas de prevención tanto primaria como secundaria desde el comienzo de los años sesenta<sup>(5)</sup>. Mucho se ha aprendido en relación a la fisiopatología de la aterosclerosis y sus consecuencias en todos los lechos vasculares. Ha sido evidente la mejoría en la supervivencia en pacientes que han sufrido un evento vascular cerebral o coronario, luego de haberse enriquecido el tratamiento preventivo secundario mediante el control de los factores de riesgo, como la mejoría en el estilo de vida y la dieta, la suspensión del hábito tabáquico, la recomendación de realizar actividad física y el control de otras entidades patológicas que elevan el riesgo de recurrencia de estos eventos, tales como hipercolesterolemia, hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus. Así mismo, se han implementado terapias farmacológicas con función cardioprotectora, como el uso de betabloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)<sup>5, 6</sup>.

Describiremos en este artículo la justificación, utilidad, resultados y nuevas direcciones del uso de antitrombóticos en la prevención secundaria del infarto del miocardio. Esta área ha mejorado con la disponibilidad de nuevos fármacos, con mecanismos de acción mejor conocidos y tolerabilidad más aceptable, con resultados equivalentes, y muchas veces superiores, a agentes antiplaquetarios previos.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **Formación de trombo.**

Las plaquetas participan en una secuencia de eventos que permiten la formación de un trombo plaquetario y finalmente la formación de un trombo estable de fibrina en un sitio donde hay pérdida de la integridad vascular (tal como ocurre en una fractura de placa

ateromatosa en el síndrome coronario agudo). También participan en la aterosclerosis y trombosis patológicas. Normalmente las plaquetas no se adhieren al endotelio vascular, al menos en parte por la acción de la prostaglandina I<sub>2</sub> producida por el endotelio. Existen constituyentes necesarios para la adhesión como la colágena contenida en el intersticio vascular y la membrana basal; glucoproteínas Ib y el complejo glucoproteico IIb-IIIa, el factor de von Willebrand, el factor tisular y otros más como la fibronectina y el calcio. La agregación plaquetaria se induce por exposición a varios estímulos como adenosín difosfato (ADP), colágena, trombina, epinefrina, fibrinógeno y fosfolipasas; estas últimas provocan la liberación de ácido araquidónico que se metaboliza a través de la enzima ciclooxigenasa en prostaglandinas PG G<sub>2</sub>, PG H<sub>2</sub> y finalmente a tromboxano A<sub>2</sub>, sustancias que potencializan la agregación plaquetaria.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Aspirina.

En 1988, el Antiplatelet Trialist Collaborative Group I analizó los resultados de al menos 25 estudios sobre antiagregantes plaquetarios; se demostró que dichos agentes reducían de manera significativa la mortalidad vascular en un 15% y los accidentes vasculares no fatales en un 30%, por lo que la recomendación final fue administrar, a pacientes de riesgo, aspirina (AAS) en dosis de 300 a 325 mg al día como tratamiento de elección <sup>7, 8</sup>. En 1994 este mismo grupo realizó una revisión similar, y para ese momento se tenían a 70 mil pacientes de alto riesgo con enfermedad vascular oclusiva y 30,000 sujetos con bajo riesgo entre la población general que fueron incluidos en múltiples ensayos de más de un mes de seguimiento. Nuevamente la aspirina fue la más estudiada, demostrando una reducción de riesgo de infarto del miocardio no fatal (IM) de 35% <sup>7, 9</sup>. En 1992 el American College of Chest Physicians (ACCP) recomendó que todos los pacientes después de haber sufrido un IM iniciaran lo antes posible aspirina de 160 a 325 mg/día, siendo este agente preferido antes que warfarina <sup>7, 10</sup>. El más reciente consenso del ACCP publicado en 2001, mantiene la recomendación del uso de aspirina en dosis de 75 a 162.5 mg en todas las indicaciones, administrada tan pronto como sea posible una vez sospechado el diagnóstico de IM, manteniendo la dosis diaria de manera indefinida <sup>7, 11</sup>.

La *aspirina* induce un defecto funcional irreversible en las plaquetas al inactivar por acetilación a la enzima ciclooxigenasa encargada de catalizar el primer paso en la formación de las prostaglandinas PG G<sub>2</sub>, PG H<sub>2</sub> y tromboxano A<sub>2</sub>, un potente agonista de

ateromatosa en el síndrome coronario agudo). También participan en la aterosclerosis y trombosis patológicas. Normalmente las plaquetas no se adhieren al endotelio vascular, al menos en parte por la acción de la prostaglandina I<sub>2</sub> producida por el endotelio. Existen constituyentes necesarios para la adhesión como la colágena contenida en el intersticio vascular y la membrana basal; glucoproteínas Ib y el complejo glucoproteico IIb-IIIa, el factor de von Willebrand, el factor tisular y otros más como la fibronectina y el calcio. La agregación plaquetaria se induce por exposición a varios estímulos como adenosín difosfato (ADP), colágena, trombina, epinefrina, fibrinógeno y fosfolipasas; estas últimas provocan la liberación de ácido araquidónico que se metaboliza a través de la enzima ciclooxigenasa en prostaglandinas PG G<sub>2</sub>, PG H<sub>2</sub> y finalmente a tromboxano A<sub>2</sub>, sustancias que potencializan la agregación plaquetaria.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Aspirina.

En 1988, el Antiplatelet Trialist Collaborative Group I analizó los resultados de al menos 25 estudios sobre antiagregantes plaquetarios; se demostró que dichos agentes reducían de manera significativa la mortalidad vascular en un 15% y los accidentes vasculares no fatales en un 30%, por lo que la recomendación final fue administrar, a pacientes de riesgo, aspirina (AAS) en dosis de 300 a 325 mg al día como tratamiento de elección <sup>7, 8</sup>. En 1994 este mismo grupo realizó una revisión similar, y para ese momento se tenían a 70 mil pacientes de alto riesgo con enfermedad vascular oclusiva y 30,000 sujetos con bajo riesgo entre la población general que fueron incluidos en múltiples ensayos de más de un mes de seguimiento. Nuevamente la aspirina fue la más estudiada, demostrando una reducción de riesgo de infarto del miocardio no fatal (IM) de 35% <sup>7, 9</sup>. En 1992 el American College of Chest Physicians (ACCP) recomendó que todos los pacientes después de haber sufrido un IM iniciaran lo antes posible aspirina de 160 a 325 mg/día, siendo este agente preferido antes que warfarina <sup>7, 10</sup>. El más reciente consenso del ACCP publicado en 2001, mantiene la recomendación del uso de aspirina en dosis de 75 a 162.5 mg en todas las indicaciones, administrada tan pronto como sea posible una vez sospechado el diagnóstico de IM, manteniendo la dosis diaria de manera indefinida <sup>7, 11</sup>.

La *aspirina* induce un defecto funcional irreversible en las plaquetas al inactivar por acetilación a la enzima ciclooxigenasa encargada de catalizar el primer paso en la formación de las prostaglandinas PG G<sub>2</sub>, PG H<sub>2</sub> y tromboxano A<sub>2</sub>, un potente agonista de

la agregación plaquetaria con actividad vasoconstrictora; sin embargo, no impide la agregación inducida por otros agonistas. En otros tejidos, la aspirina (AAS) reduce la formación de otros eicosanoides como PG E2 y la prostaciclina el cual es un potente inhibidor plaquetario y vasodilatador. El efecto inhibitorio de la aspirina es rápido, eficaz con dosis bajas ( 0.5- 10 mg/kg/día) y acumulable. Las dosis más altas están relacionadas con mayor riesgo de eventos indeseables, en particular la intolerancia gastrointestinal y eventos hemorrágicos<sup>12, 13, 14</sup>

Su uso clínico se establece en prevención primaria del infarto del miocardio, sobre todo en pacientes mayores de 40 años, tanto hombres como en mujeres, con aumento significativo del riesgo de infarto, diabéticos, aquellos con hipercolesterolemia y en quienes no existan contraindicaciones para su uso<sup>11, 15</sup>. De igual modo, es utilizada en la prevención secundaria al reducir el riesgo de infarto del miocardio recurrente y muerte. Cuando existe la necesidad de supresión plaquetaria inmediata (Infarto agudo del miocardio [IAM], angina inestable[AI], Angioplastia coronaria transluminal percutánea[ACTP] primaria e Isquemia cerebral transitoria[ICT]) la dosis inicial de AAS puede ser mayor de 300mg<sup>11, 14, 16</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### **Análogos de aspirina.**

El trifusal es un agente antiplaquetario estructuralmente relacionado a los salicilatos, pero no deriva de la aspirina; sus propiedades son mediadas por inhibición específica del metabolismo del ácido araquidónico a través de la inhibición reversible de la ciclooxigenasa y la falta de contribución agregante plaquetaria que ofrece el tromboxano A2, con vida media prolongada. Tiene además junto con su metabolito principal propiedades de inhibición de la fosfodiesterasa bloqueando el incremento en las concentraciones plaquetarias de adenosinmonofosfato cíclico (AMPc) limitando la movilización intracelular de calcio. Estudios experimentales han demostrado que tiene un efecto inhibitorio sobre mediadores inflamatorios cardiovasculares, lo que hace aparecer al trifusal como una alternativa a la aspirina en el manejo del IAM, en especial en pacientes con alto riesgo de hemorragia y aquellos con resistencia o intolerancia a la aspirina<sup>17, 18</sup>. Sin embargo, aún no aparece en las recomendaciones del ACCP.

**Sulfipirazona**, es un agente anti-inflamatorio no esteroideo que inhibe de manera reversible a la ciclooxigenasa, pero su mecanismo exacto de inhibición plaquetaria aún no

la agregación plaquetaria con actividad vasoconstrictora; sin embargo, no impide la agregación inducida por otros agonistas. En otros tejidos, la aspirina (AAS) reduce la formación de otros eicosanoides como PG E2 y la prostaciclina el cual es un potente inhibidor plaquetario y vasodilatador. El efecto inhibitorio de la aspirina es rápido, eficaz con dosis bajas ( 0.5- 10 mg/kg/día) y acumulable. Las dosis más altas están relacionadas con mayor riesgo de eventos indeseables, en particular la intolerancia gastrointestinal y eventos hemorrágicos<sup>12, 13, 14</sup>

Su uso clínico se establece en prevención primaria del infarto del miocardio, sobre todo en pacientes mayores de 40 años, tanto hombres como en mujeres, con aumento significativo del riesgo de infarto, diabéticos, aquellos con hipercolesterolemia y en quienes no existan contraindicaciones para su uso<sup>11, 15</sup>. De igual modo, es utilizada en la prevención secundaria al reducir el riesgo de infarto del miocardio recurrente y muerte. Cuando existe la necesidad de supresión plaquetaria inmediata (Infarto agudo del miocardio [IAM], angina inestable[AI], Angioplastia coronaria transluminal percutánea[ACTP] primaria e Isquemia cerebral transitoria[ICT]) la dosis inicial de AAS puede ser mayor de 300mg<sup>11, 14, 16</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### **Análogos de aspirina.**

El trifusal es un agente antiplaquetario estructuralmente relacionado a los salicilatos, pero no deriva de la aspirina; sus propiedades son mediadas por inhibición específica del metabolismo del ácido araquidónico a través de la inhibición reversible de la ciclooxigenasa y la falta de contribución agregante plaquetaria que ofrece el tromboxano A2, con vida media prolongada. Tiene además junto con su metabolito principal propiedades de inhibición de la fosfodiesterasa bloqueando el incremento en las concentraciones plaquetarias de adenosinmonofosfato cíclico (AMPc) limitando la movilización intracelular de calcio. Estudios experimentales han demostrado que tiene un efecto inhibitorio sobre mediadores inflamatorios cardiovasculares, lo que hace aparecer al trifusal como una alternativa a la aspirina en el manejo del IAM, en especial en pacientes con alto riesgo de hemorragia y aquellos con resistencia o intolerancia a la aspirina<sup>17, 18</sup>. Sin embargo, aún no aparece en las recomendaciones del ACCP.

**Sulfonpirazona**, es un agente anti-inflamatorio no esteroideo que inhibe de manera reversible a la ciclooxigenasa, pero su mecanismo exacto de inhibición plaquetaria aún no

se conoce; parece normalizar la sobrevida plaquetaria acortada en pacientes con válvulas cardiacas protésicas y su beneficio puede ser mayor en prótesis que en superficies naturales. Sus efectos adversos incluyen exacerbación de la enfermedad ácidopéptica, aumenta los efectos de la anticoagulación oral y eleva el ácido urico. La FDA no autorizó este medicamento al encontrar fallas en el análisis del ensayo Anturane Reinfarction donde se había encontrado una disminución de un 32% en la mortalidad cardiaca debida casi completamente a la reducción de muerte súbita<sup>11</sup>.

## **Dipiridamol.**

Son tres los posibles mecanismos por los cuales inhibe la agregación plaquetaria:

- 1 Inhibición de la fosfodiesterasa plaquetaria que resulta en un aumento intracelular de AMPc potenciando los efectos inhibitorios plaquetarios ocasionados por prostaciclina.
- 2 Estimulación directa de la liberación de su eicosanoide por endotelio vascular y
- 3 La inhibición celular de la captura y metabolismo de adenosina incrementando así su concentración en la interfase plaquetario-vascular<sup>19</sup>

Hoy en día su utilización se encuentra al margen de la terapéutica actual tras la integración de nuevos antiagregantes plaquetarios que han demostrado reducir la mortalidad en pacientes con cardiopatía isquémica<sup>11</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **Ticlopidina y Clopidogrel.**

Ambos fármacos prolongan el tiempo de hemorragia, inhiben la agregación plaquetaria y retardan la retracción del coágulo, al inhibir la liberación de gránulos plaquetarios y los efectos del ADP liberado por los eritrocitos, plaquetas activadas y células endoteliales dañadas; también inhiben la agregación plaquetaria inducida por otros agonistas, incluyendo análogos de tromboxano, factor liberador plaquetario, colágena y bajas concentraciones de trombina. El mecanismo preciso de los efectos inhibitorios plaquetarios no ha sido identificado. Los dos componentes tienen similitud estructural y es posible que produzcan el mismo metabolito activo. La inhibición plaquetaria es dosis y tiempo dependiente y es cercana al 40-60% después de 3 a 5 días de administrado. En el Instituto Nacional de Cardiología en México se demostró que la administración de 75 mg diarios de clopidogrel causa una reducción significativa de la agregación plaquetaria dependiente de ADP en pacientes con cardiopatía isquémica de

se conoce; parece normalizar la sobrevida plaquetaria acortada en pacientes con válvulas cardiacas protésicas y su beneficio puede ser mayor en prótesis que en superficies naturales. Sus efectos adversos incluyen exacerbación de la enfermedad ácidopéptica, aumenta los efectos de la anticoagulación oral y eleva el ácido urico. La FDA no autorizó este medicamento al encontrar fallas en el análisis del ensayo Anturane Reinfarction donde se había encontrado una disminución de un 32% en la mortalidad cardiaca debida casi completamente a la reducción de muerte súbita<sup>11</sup>.

## **Dipiridamol.**

Son tres los posibles mecanismos por los cuales inhibe la agregación plaquetaria:

- 1 Inhibición de la fosfodiesterasa plaquetaria que resulta en un aumento intracelular de AMPc potenciando los efectos inhibitorios plaquetarios ocasionados por prostaciclina.
- 2 Estimulación directa de la liberación de su eicosanoide por endotelio vascular y
- 3 La inhibición celular de la captura y metabolismo de adenosina incrementando así su concentración en la interfase plaquetario-vascular<sup>19</sup>

Hoy en día su utilización se encuentra al margen de la terapéutica actual tras la integración de nuevos antiagregantes plaquetarios que han demostrado reducir la mortalidad en pacientes con cardiopatía isquémica<sup>11</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **Ticlopidina y Clopidogrel.**

Ambos fármacos prolongan el tiempo de hemorragia, inhiben la agregación plaquetaria y retardan la retracción del coágulo, al inhibir la liberación de gránulos plaquetarios y los efectos del ADP liberado por los eritrocitos, plaquetas activadas y células endoteliales dañadas; también inhiben la agregación plaquetaria inducida por otros agonistas, incluyendo análogos de tromboxano, factor liberador plaquetario, colágena y bajas concentraciones de trombina. El mecanismo preciso de los efectos inhibitorios plaquetarios no ha sido identificado. Los dos componentes tienen similitud estructural y es posible que produzcan el mismo metabolito activo. La inhibición plaquetaria es dosis y tiempo dependiente y es cercana al 40-60% después de 3 a 5 días de administrado. En el Instituto Nacional de Cardiología en México se demostró que la administración de 75 mg diarios de clopidogrel causa una reducción significativa de la agregación plaquetaria dependiente de ADP en pacientes con cardiopatía isquémica de

se conoce; parece normalizar la sobrevida plaquetaria acortada en pacientes con válvulas cardiacas protésicas y su beneficio puede ser mayor en prótesis que en superficies naturales. Sus efectos adversos incluyen exacerbación de la enfermedad ácidopéptica, aumenta los efectos de la anticoagulación oral y eleva el ácido urico. La FDA no autorizó este medicamento al encontrar fallas en el análisis del ensayo Anturane Reinfarction donde se había encontrado una disminución de un 32% en la mortalidad cardiaca debida casi completamente a la reducción de muerte súbita<sup>11</sup>.

## **Dipiridamol.**

Son tres los posibles mecanismos por los cuales inhibe la agregación plaquetaria:

- 1 Inhibición de la fosfodiesterasa plaquetaria que resulta en un aumento intracelular de AMPc potenciando los efectos inhibitorios plaquetarios ocasionados por prostaciclina.
- 2 Estimulación directa de la liberación de su eicosanoide por endotelio vascular y
- 3 La inhibición celular de la captura y metabolismo de adenosina incrementando así su concentración en la interfase plaquetario-vascular<sup>19</sup>

Hoy en día su utilización se encuentra al margen de la terapéutica actual tras la integración de nuevos antiagregantes plaquetarios que han demostrado reducir la mortalidad en pacientes con cardiopatía isquémica<sup>11</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **Ticlopidina y Clopidogrel.**

Ambos fármacos prolongan el tiempo de hemorragia, inhiben la agregación plaquetaria y retardan la retracción del coágulo, al inhibir la liberación de gránulos plaquetarios y los efectos del ADP liberado por los eritrocitos, plaquetas activadas y células endoteliales dañadas; también inhiben la agregación plaquetaria inducida por otros agonistas, incluyendo análogos de tromboxano, factor liberador plaquetario, colágena y bajas concentraciones de trombina. El mecanismo preciso de los efectos inhibitorios plaquetarios no ha sido identificado. Los dos componentes tienen similitud estructural y es posible que produzcan el mismo metabolito activo. La inhibición plaquetaria es dosis y tiempo dependiente y es cercana al 40-60% después de 3 a 5 días de administrado. En el Instituto Nacional de Cardiología en México se demostró que la administración de 75 mg diarios de clopidogrel causa una reducción significativa de la agregación plaquetaria dependiente de ADP en pacientes con cardiopatía isquémica de

se realizó ACTP y se sostuvo a los seis meses de seguimiento. La eficacia de abciximab en pacientes con AI e IM no Q continúa en controversia<sup>25,26, 27, 28</sup>

En el infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST se han comenzado a utilizar como tratamiento asociado a trombolisis (reperusión combinada) o en el set de angioplastia primaria (ACTP facilitada)<sup>29, 30</sup>.

Abciximab en dosis crecientes y eptifibatide, cada uno combinado con tPA a dosis plenas (100mg) más heparina y AAS han mostrado mayor permeabilidad de la arteria responsable del infarto (ARI) y menos incidencia de isquemia recurrente sin aumentar los eventos hemorrágicos<sup>29</sup> *Lamifiban* también ha mostrado mejoría en la reperusión asociado a dosis plenas de estreptocinasa o de tPA, pero se ha asociado a mayores eventos hemorrágicos graves<sup>26</sup> **Ver Tabla 1.**

También los antagonistas de las GP IIb/IIIa se utilizan como adyuvantes de la angioplastia primaria o directa, demostrando reducción en tasas de muerte, IM, y revascularización, sobre todo con el uso de abciximab con variación en la tasa de complicaciones hemorrágicas en el grupo de abciximab (RAPPORT, GRAPE, ADMIRAL, EPIC)<sup>26</sup> La eficacia del eptifibatide y tirofiban en el contexto de estos pacientes no ha sido determinada, aún se investiga si la mejoría angiográfica puede traducirse en beneficios clínicos<sup>25 26 27</sup> **Ver Tabla 2.**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **Inhibidores de los receptores de GP IIb/IIIa de administración oral.**

*Xemilofiban*, *Orbofiban* y *Sibrafiban* han sido estudiados en el contexto de prevención secundaria del IM. El primero se administró antes de un procedimiento intervencionista coronario y de manera subsecuente por 6 meses. La presencia de muerte, IM o revascularización urgente fueron iguales con *Xemilofiban* 10 mg y placebo (8.1%) y ligeramente menor con 20 mg del medicamento (7.3%) en los primeros 30 días de seguimiento. A los 6 meses los puntos primarios fueron más frecuentes con el medicamento a altas dosis(14.1%) y de 12.6% y 13.6% con bajas dosis y placebo respectivamente<sup>11, 31</sup>. En el caso de *Orbofiban*, fue administrado en pacientes con síndrome coronario agudo con marcadores de alto riesgo durante las previas 72 hrs 100 mg/día, otro grupo de 100 mg/día por 30 días seguidos de 60 mg/día y a placebo . Y aunque el seguimiento fue planeado para un año, la incidencia de mortalidad y puntos primarios a los 30 días con este medicamento se consideraron excesivos para los dos grupos de *Orbofiban* (20%) comparado con placebo (1.4%). Los eventos primarios

se realizó ACTP y se sostuvo a los seis meses de seguimiento. La eficacia de abciximab en pacientes con AI e IM no Q continúa en controversia<sup>25,26, 27, 28</sup>

En el infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST se han comenzado a utilizar como tratamiento asociado a trombolisis (reperusión combinada) o en el set de angioplastia primaria (ACTP facilitada)<sup>29, 30</sup>.

Abciximab en dosis crecientes y eptifibatide, cada uno combinado con tPA a dosis plenas (100mg) más heparina y AAS han mostrado mayor permeabilidad de la arteria responsable del infarto (ARI) y menos incidencia de isquemia recurrente sin aumentar los eventos hemorrágicos<sup>29</sup> *Lamifiban* también ha mostrado mejoría en la reperusión asociado a dosis plenas de estreptocinasa o de tPA, pero se ha asociado a mayores eventos hemorrágicos graves<sup>26</sup> **Ver Tabla 1.**

También los antagonistas de las GP IIb/IIIa se utilizan como adyuvantes de la angioplastia primaria o directa, demostrando reducción en tasas de muerte, IM, y revascularización, sobre todo con el uso de abciximab con variación en la tasa de complicaciones hemorrágicas en el grupo de abciximab (RAPPORT, GRAPE, ADMIRAL, EPIC)<sup>26</sup> La eficacia del eptifibatide y tirofiban en el contexto de estos pacientes no ha sido determinada, aún se investiga si la mejoría angiográfica puede traducirse en beneficios clínicos<sup>25 26 27</sup> **Ver Tabla 2.**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **Inhibidores de los receptores de GP IIb/IIIa de administración oral.**

*Xemilofiban*, *Orbofiban* y *Sibrafiban* han sido estudiados en el contexto de prevención secundaria del IM. El primero se administró antes de un procedimiento intervencionista coronario y de manera subsecuente por 6 meses. La presencia de muerte, IM o revascularización urgente fueron iguales con *Xemilofiban* 10 mg y placebo (8.1%) y ligeramente menor con 20 mg del medicamento (7.3%) en los primeros 30 días de seguimiento. A los 6 meses los puntos primarios fueron más frecuentes con el medicamento a altas dosis(14.1%) y de 12.6% y 13.6% con bajas dosis y placebo respectivamente<sup>11, 31</sup>. En el caso de *Orbofiban*, fue administrado en pacientes con síndrome coronario agudo con marcadores de alto riesgo durante las previas 72 hrs 100 mg/día, otro grupo de 100 mg/día por 30 días seguidos de 60 mg/día y a placebo . Y aunque el seguimiento fue planeado para un año, la incidencia de mortalidad y puntos primarios a los 30 días con este medicamento se consideraron excesivos para los dos grupos de *Orbofiban* (20%) comparado con placebo (1.4%). Los eventos primarios

ocurrieron durante 10 meses de seguimiento en 23.1% y 22.9% para los pacientes tratados con Orbofiban y de 22.8% para placebo mientras que la presencia de muerte ocurrió en 5.1%, 4.5% y 3.7% respectivamente <sup>32</sup>. Por último, el *Sibrafiban* fue comparado con aspirina en pacientes que estuvieran dentro de 7 días de haber presentado un evento coronario agudo. La presencia de puntos primarios como muerte, IM no fatal o reinfarcto o isquemia recurrente a 90 días no fue diferente entre los grupos asignados a aspirina (9.8%) y a dosis altas y abajas de este compuesto (10.1% para ambos) <sup>33</sup>. La mayor parte de los estudios con inhibidores de GP IIb-IIIa de administración oral reportan frecuencia alta de complicaciones hemorrágicas y tendencia a incrementar la mortalidad. Recientemente el estudio BRAVO fue suspendido debido a mortalidad excesiva asociada al uso de *Lefradafiban*.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **Combinación de antitrombóticos.**

**Aspirina y dipiridamol.** Se demostró en el Persantine Aspirin Reinfarction Study, un riesgo de mortalidad y presencia de eventos coronarios similar al comparar la asociación de aspirina y dipiridamol contra aspirina sola, que aunque fue consistentemente mas baja que placebo no fue estadísticamente significativa <sup>34</sup>. En el segundo estudio que evaluó dipiridamol con aspirina, existió una reducción estadísticamente significativa en la presencia de eventos coronarios e IM no fatal en el grupo de la combinación pero esta vez no hubo comparación con aspirina sola por lo que no hubo evidencia de beneficio sobre ésta <sup>35</sup>.

**Aspirina y ticlid.** Varios estudios se han realizado para determinar si la combinación de aspirina y ticlopidina pueden reducir el riesgo absoluto de eventos cardiacos mayores ( muerte, IM, trombosis por angiografía, o revascularización de la lesión problema) en pacientes a quienes se les efectuó angioplastia más colocación de stent ( STARS, FANTASTIC, ISAR, MATTIS). Se ha encontrado una reducción significativa de estos eventos con la combinación AAS- ticlopidina, incluso al compararlo con terapia de anticoagulación (4.6 % en el estudio ISAR y 2.6 % en el estudio FANTASTIC; reducción de un 1.9% en STARS y de un 5.4 % en MATTIS) además de encontrar disminución en la frecuencia de complicaciones vasculares periféricas y hemorrágicas. Este tipo de combinación también ha reducido la estancia intrahospitalaria

ocurrieron durante 10 meses de seguimiento en 23.1% y 22.9% para los pacientes tratados con Orbofiban y de 22.8% para placebo mientras que la presencia de muerte ocurrió en 5.1%, 4.5% y 3.7% respectivamente <sup>32</sup>. Por último, el *Sibrafiban* fue comparado con aspirina en pacientes que estuvieran dentro de 7 días de haber presentado un evento coronario agudo. La presencia de puntos primarios como muerte, IM no fatal o reinfarcto o isquemia recurrente a 90 días no fue diferente entre los grupos asignados a aspirina (9.8%) y a dosis altas y abajas de este compuesto (10.1% para ambos) <sup>33</sup>. La mayor parte de los estudios con inhibidores de GP IIb-IIIa de administración oral reportan frecuencia alta de complicaciones hemorrágicas y tendencia a incrementar la mortalidad. Recientemente el estudio BRAVO fue suspendido debido a mortalidad excesiva asociada al uso de *Lefradafiban*.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **Combinación de antitrombóticos.**

**Aspirina y dipiridamol.** Se demostró en el Persantine Aspirin Reinfarction Study, un riesgo de mortalidad y presencia de eventos coronarios similar al comparar la asociación de aspirina y dipiridamol contra aspirina sola, que aunque fue consistentemente mas baja que placebo no fue estadísticamente significativa <sup>34</sup>. En el segundo estudio que evaluó dipiridamol con aspirina, existió una reducción estadísticamente significativa en la presencia de eventos coronarios e IM no fatal en el grupo de la combinación pero esta vez no hubo comparación con aspirina sola por lo que no hubo evidencia de beneficio sobre ésta <sup>35</sup>.

**Aspirina y ticlid.** Varios estudios se han realizado para determinar si la combinación de aspirina y ticlopidina pueden reducir el riesgo absoluto de eventos cardiacos mayores ( muerte, IM, trombosis por angiografía, o revascularización de la lesión problema) en pacientes a quienes se les efectuó angioplastia más colocación de stent ( STARS, FANTASTIC, ISAR, MATTIS). Se ha encontrado una reducción significativa de estos eventos con la combinación AAS- ticlopidina, incluso al compararlo con terapia de anticoagulación (4.6 % en el estudio ISAR y 2.6 % en el estudio FANTASTIC; reducción de un 1.9% en STARS y de un 5.4 % en MATTIS) además de encontrar disminución en la frecuencia de complicaciones vasculares periféricas y hemorrágicas. Este tipo de combinación también ha reducido la estancia intrahospitalaria

y el beneficio temprano también se ha sostenido 12 meses después a pesar que no se ha demostrado reducción en la reestenosis <sup>11,21</sup>.

**Aspirina y clopidogrel.** Aunque la eficacia de la combinación de clopidogrel con aspirina quedó demostrada en el estudio CLASSICS, incluso superior a ticlopidina-aspirina, después de la colocación urgente o electiva de stent por lesión de un solo vaso; este estudio no incluyó a pacientes en el contexto de angioplastia primaria; sin embargo, este resultado sugiere fuertemente también su eficacia en dichos pacientes <sup>36</sup>. Recientemente se presentaron los resultados del estudio CURE que también incluyó a pacientes con síndrome coronario agudo sin incluir IM en evolución, demostró claramente que la asociación de clopidogrel y aspirina supera la efectividad de aspirina sola en la prevención de eventos cardiacos mayores a 30 días (21% vs 17%) sin diferencia en complicaciones

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## ¿Hipolipemiantes?.

Los inhibidores de la reductasa 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG CoA) también llamadas estatinas pueden inducir reducciones relativamente importantes en los niveles de colesterol y se encuentran entre los fármacos ya demostrados para el tratamiento de la hipercolesterolemia. Entre los efectos no relacionados con los lípidos se encuentran los concernientes a la restauración de la función endotelial con mejor capacidad de perfusión miocárdica, disminución en la migración de células inflamatorias implicadas en la formación y estabilidad de la placa aterosclerosa; disminución en la proliferación, migración y apoptosis de miocitos arteriales así como en la actividad plaquetaria. En relación a este último efecto, se ha demostrado que las plaquetas de pacientes hipercolesterolémicos son mucho más sensibles a los agentes que promueven su agregación y que está relacionada con la composición alterada de los lípidos <sup>37</sup>. El uso de la terapia con estatinas ha sido acompañado de una reducción en la agregación plaquetaria en respuesta a ADP, colágeno y fibrinógeno así como disminución en la producción de tromboxano <sup>38</sup>. Esta reducción en la agregación puede estar relacionada por cambios en el contenido de colesterol de la membrana plaquetaria alterando así su fluidez, así como de su habilidad para reducir geranilgeranilación de Rap1a, una proteína clave en la agregación plaquetaria <sup>38, 39</sup>. En la misma dirección, se ha encontrado

y el beneficio temprano también se ha sostenido 12 meses después a pesar que no se ha demostrado reducción en la reestenosis <sup>11,21</sup>.

**Aspirina y clopidogrel.** Aunque la eficacia de la combinación de clopidogrel con aspirina quedó demostrada en el estudio CLASSICS, incluso superior a ticlopidina-aspirina, después de la colocación urgente o electiva de stent por lesión de un solo vaso; este estudio no incluyó a pacientes en el contexto de angioplastia primaria; sin embargo, este resultado sugiere fuertemente también su eficacia en dichos pacientes <sup>36</sup>. Recientemente se presentaron los resultados del estudio CURE que también incluyó a pacientes con síndrome coronario agudo sin incluir IM en evolución, demostró claramente que la asociación de clopidogrel y aspirina supera la efectividad de aspirina sola en la prevención de eventos cardiacos mayores a 30 días (21% vs 17%) sin diferencia en complicaciones

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## ¿Hipolipemiantes?.

Los inhibidores de la reductasa 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG CoA) también llamadas estatinas pueden inducir reducciones relativamente importantes en los niveles de colesterol y se encuentran entre los fármacos ya demostrados para el tratamiento de la hipercolesterolemia. Entre los efectos no relacionados con los lípidos se encuentran los concernientes a la restauración de la función endotelial con mejor capacidad de perfusión miocárdica, disminución en la migración de células inflamatorias implicadas en la formación y estabilidad de la placa aterosclerosa; disminución en la proliferación, migración y apoptosis de miocitos arteriales así como en la actividad plaquetaria. En relación a este último efecto, se ha demostrado que las plaquetas de pacientes hipercolesterolémicos son mucho más sensibles a los agentes que promueven su agregación y que está relacionada con la composición alterada de los lípidos <sup>37</sup>. El uso de la terapia con estatinas ha sido acompañado de una reducción en la agregación plaquetaria en respuesta a ADP, colágeno y fibrinógeno así como disminución en la producción de tromboxano <sup>38</sup>. Esta reducción en la agregación puede estar relacionada por cambios en el contenido de colesterol de la membrana plaquetaria alterando así su fluidez, así como de su habilidad para reducir geranilgeranilación de Rap1a, una proteína clave en la agregación plaquetaria <sup>38, 39</sup>. En la misma dirección, se ha encontrado

propiedades anticoagulantes con las estatinas, con disminución de la activación de protrombina, la generación de factor Va, unión del fibrinógeno, activación del factor XIII además de un aumento importante en la inactivación del factor Va <sup>40</sup>.

## **Nuevas direcciones en el uso de antiagregantes plaquetarios.**

### **Aspectos no resueltos:**

- 1) Establecer la mejor dosis y duración de antiplaquetarios
- 2) Efectos verdaderos en la reestenosis tras angioplastia con o sin colocación de stent, alcances de antiplaquetarios con el uso concomitante de nuevos dispositivos (dispositivos de protección distal)
- 3) Variabilidad en la respuesta a los antagonistas del receptor de glucoproteína IIb/IIIa y su efectividad con uso prolongado.
- 4) Ausencia de beneficio de los Inhibidores GP IIb/IIIa de administración oral
- 5) Evaluación a largo plazo del uso de inhibidores asociados a clopidogrel y a dosis elevadas.
- 6) Existen múltiples ensayos con nuevos medicamentos con efectos antiagregantes como nuevos inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, bloqueadores de los receptores de tromboxano A<sub>2</sub>, inhibidores de la sintetasa de tromboxano, inhibidores de la ciclooxigenasa, análogos de prostaciclina y bloqueadores de los receptores de 5-HT<sub>2</sub> <sup>41</sup> A medida que exista aún mayor conocimiento de los procesos implicados en la agregación plaquetaria y sus diferentes estímulos promoverá el estudio de nuevas terapias para modular o bloquear dicho proceso a varios niveles

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Tabla 1.** Indicaciones de los Inhibidores de la Glucoproteína IIb/IIIa Modificado de: Juárez U <sup>42</sup>

Procedimientos Coronarios Intervencionistas Electivos	
<p>a). Angioplastia Coronaria Electiva con o sin Stent <i>Bajo el criterio de reducir complicaciones isquémicas tempranas y relacionadas al PCI No implica uso rutinario en todos los casos por consideraciones de costo-efectividad</i></p> <p>b) Aterectomia Direccional Electiva <i>Bajo el criterio de reducir mionecrosis, microembolización y reducir elevación enzimática</i></p> <p>c) Angioplastia Coronaria de Rescate <i>Aumenta la seguridad el resultado posterior al PCI</i></p> <p>d). Trombosis Aguda Post-Stent <i>Prevención de la Re-trombosis</i></p>	<p><b>DOSIS</b></p> <p>Abciximab (Reo-Pro): Bolo 0.25 mcg e Infusión por 12 hrs 0.125 mcg/kg/min.</p> <p>Eptifibátido (Integrelin): Bolo 135-180 mcg/Kg. a los 10 min 2° Bolo misma dosis e infusión por 24 hrs 0.5-0.7 mcg/Kg Si el nivel de Cr es 2-4 mg reducir dosis del bolo a 135 mg/Kg e Infusión misma dosis Si el nivel de Cr es &gt; 4 mg su uso no es recomendable</p> <p>Tirofiban (Agrastat): Bolo 10 mcg/Kg en 3 min e Infusión 0.15 mcg/Kg/min. por 36-48 hrs. Requiere reducción de dosis si la depuración de Cr es &lt; 30 ml/min</p>
Angina Inestable e IAM-Sin Elevación del ST	
<p><i>Por Mayor beneficio y reducción de eventos en pacientes con Alto Riesgo, con el plan de llevarlos a Angiografía coronaria y eventual PCI. Requiere uso concomitante de heparina</i></p>	<p><b>DOSIS</b></p> <p>Tirofiban (Agrastat): Bolo 0-4 mcg/kg min e Infusión 0.10 mcg/Kgmin. por 47.5 hrs.</p> <p>Eptifibatide (Integrin): Bolo 180 mcg/kg /min e Infusión 2 mcg/kg/min por 72 hrs</p> <p>Abciximab (Reo-Pro): Bolo 0.25 mcg/Kg/min e Infusión 10 mcg/Kg/min por 12 hrs.</p>
Infarto agudo del miocardio	
<p>a). Angioplastia 1ª con o sin Stent <i>Bajo el criterio de PCI de Alto Riesgo por evidencia de complicaciones de trombosis como disección y eventos de no-reflujo</i> <b>MISMA DOSIS SEÑALADA EN PCI ELECTIVOS</b></p> <p>b) Combinación junto con Trombolisis a Dosis Bajas procedimiento terapéutico aún NO ESTABLECIDO</p> <p>Esquemas Terapéuticos en los principales estudios:</p>	<p><b>DOSIS</b></p> <p>TIMI 14: Abciximab bolo 0.25 mcg/Kg Infusión 0.125 mcg/Kgmin por 12 hrs + r-tpa bolo 15 mg y 35 mg en 60 min + heparina 30u/Kg bolo e Infusión 4 u/Kg</p> <p>SPEED: Abciximab misma dosis de bolo e infusión por 12 hrs + r-PA 5 u + 5u + heparina 60u/Kg</p> <p>INTRO-AMI : Eptifibatide bolo 180 mcg/Kg + 2° Bolo 90 mcg/Kg + Infusión 1.33 mcg/Kg + Bolo r-tpa 15 mg + 35 mg en 60 min</p>

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

**Tabla 1.** Indicaciones de los Inhibidores de la Glucoproteína IIb/IIIa Modificado de: Juárez U <sup>42</sup>

Procedimientos Coronarios Intervencionistas Electivos	
<p>a). Angioplastia Coronaria Electiva con o sin Stent <i>Bajo el criterio de reducir complicaciones isquémicas tempranas y relacionadas al PCI No implica uso rutinario en todos los casos por consideraciones de costo-efectividad</i></p> <p>b) Aterectomia Direccional Electiva <i>Bajo el criterio de reducir mionecrosis, microembolización y reducir elevación enzimática</i></p> <p>c) Angioplastia Coronaria de Rescate <i>Aumenta la seguridad el resultado posterior al PCI</i></p> <p>d). Trombosis Aguda Post-Stent <i>Prevención de la Re-trombosis</i></p>	<p><b>DOSIS</b></p> <p>Abciximab (Reo-Pro): Bolo 0.25 mcg e Infusión por 12 hrs 0.125 mcg/kg/min.</p> <p>Eptifibátido (Integrelin): Bolo 135-180 mcg/Kg. a los 10 min 2° Bolo misma dosis e infusión por 24 hrs 0.5-0.7 mcg/Kg Si el nivel de Cr es 2-4 mg reducir dosis del bolo a 135 mg/Kg e Infusión misma dosis Si el nivel de Cr es &gt; 4 mg su uso no es recomendable</p> <p>Tirofiban (Agrastat): Bolo 10 mcg/Kg en 3 min e Infusión 0.15 mcg/Kg/min. por 36-48 hrs. Requiere reducción de dosis si la depuración de Cr es &lt; 30 ml/min</p>
Angina Inestable e IAM-Sin Elevación del ST	
<p><i>Por Mayor beneficio y reducción de eventos en pacientes con Alto Riesgo, con el plan de llevarlos a Angiografía coronaria y eventual PCI. Requiere uso concomitante de heparina</i></p>	<p><b>DOSIS</b></p> <p>Tirofiban (Agrastat): Bolo 0-4 mcg/kg min e Infusión 0.10 mcg/Kgmin. por 47.5 hrs.</p> <p>Eptifibatide (Integrin): Bolo 180 mcg/kg /min e Infusión 2 mcg/kg/min por 72 hrs</p> <p>Abciximab (Reo-Pro): Bolo 0.25 mcg/Kg/min e Infusión 10 mcg/Kg/min por 12 hrs.</p>
Infarto agudo del miocardio	
<p>a). Angioplastia 1ª con o sin Stent <i>Bajo el criterio de PCI de Alto Riesgo por evidencia de complicaciones de trombosis como disección y eventos de no-reflujo</i> <b>MISMA DOSIS SEÑALADA EN PCI ELECTIVOS</b></p> <p>b) Combinación junto con Trombolisis a Dosis Bajas procedimiento terapéutico aún NO ESTABLECIDO</p> <p>Esquemas Terapéuticos en los principales estudios:</p>	<p><b>DOSIS</b></p> <p>TIMI 14: Abciximab bolo 0.25 mcg/Kg Infusión 0.125 mcg/Kgmin por 12 hrs + r-tpa bolo 15 mg y 35 mg en 60 min + heparina 30u/Kg bolo e Infusión 4 u/Kg</p> <p>SPEED: Abciximab misma dosis de bolo e infusión por 12 hrs + r-PA 5 u + 5u + heparina 60u/Kg</p> <p>INTRO-AMI : Eptifibatide bolo 180 mcg/Kg + 2° Bolo 90 mcg/Kg + Infusión 1.33 mcg/Kg + Bolo r-tpa 15 mg + 35 mg en 60 min</p>

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

**Tabla 2. Resultados de muerte o infarto del miocardio no fatal en Diez estudios placebo-controlados con el uso de bloqueadores de Receptores de GP IIb/IIIa. Odds ratio con intervalo de confianza de 95%. Modificado de Topol<sup>28</sup>**

<b>METANÁLISIS DE ESTUDIOS CON IIb/IIIa</b>				
<b>MUERTE-INFARTO NOFATAL a 30 DÍAS</b>				
<b>ESTUDIO</b>	<b>FARMACO</b>	<b>N°</b>	<b>CONTROL</b>	<b>IIb/IIIa</b>
<b>INTERVENCIONISMO CORONARIO</b>				
EPIC	ABCIXIMAB	2.099	10.1	7
IMPACT-II	EPTIFIBATIDE	4.010	8.4	7.1
EPILOG	ABCIXIMAB	2.792	9.1	4
CAPTURE	ABCIXIMAB	1.265	9.0	4.8
RESTORE	TIROFIBAN	2.139	6.3	5.1
EPISTENT	ABCIXIMAB	2.399	10.2	5.2
<b>ANGINA INESTABLE/AM SIN ONDA Q</b>				
PRISM	TIROFIBAN	3.232	7.1	5.8
PRISM PLUS	TIROFIBAN	1.570	11.9	8.7
PARAGON	LAMIFIBAN	2.252	11.7	10.3
PURSUIT	EPTIFIBATIDE	10.948	15.7	14.2
<b>TOTAL</b>		<b>32.735</b>	<b>11.1</b>	<b>9</b>

Am J Med 2000;109

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## REFERENCIAS

- <sup>1</sup> Frobert O, Jorgensen CS, Falk E. Plaque rupture. Pathological and Anatomical Considerations. Topol EJ (ed) New York: Marcel Dekker, 1998, pp 21-40
- <sup>2</sup> Montalescot G. Value of Antiplatelet Therapy in Preventing Thrombotic Events in Generalized Vascular Disease. Clin Cardiol 2000; 23(Suppl VI):VI18-22
- <sup>3</sup> American Heart Association: 2000 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, Texas: American Heart Association (1999)
- <sup>4</sup> World Health Organization: The World Health Report 1999: Making a Difference. Geneva, Switzerland: World Health Organization (1999)
- <sup>5</sup> Vogel RA. Plaque Stabilization and Secondary Prevention. Topol EJ (ed) New York: Marcel Dekker, 1998, pp 555-575
- <sup>6</sup> Velasco JA, Cosín J, Maroto JM, Muñiz J, Casanovas JA, Plaza I, Abadal LI. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en prevención cardiovascular y rehabilitación cardíaca. Rev Esp Cardiol 2000;53:1095-1120
- <sup>7</sup> Popma JJ, Ohman EM, Weitz J, Lincoff AM, Harrington R A, Berger P. Antithrombotic Therapy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention [Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy]. Chest 2001; 119(1) Suppl: 321S-336S  
Antiplatelet Trialist Collaborative. Secondary prevention of vascular disease by prolonged Antiplatelet treatment. Br Med J 1988; 296:304
- <sup>8</sup> Antiplatelet Trialist Collaborative. Secondary prevention of vascular disease by prolonged Antiplatelet treatment. Br Med J 1988; 296:304
- <sup>9</sup> Antiplatelet Trialists Collaborative. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy: I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 1994; 308:81-106
- <sup>10</sup> Cairns JA, Hirsh J, Lewis HDJ, Resnekov L, Theroux P. Antithrombotic agents in coronary artery disease. Chest 1992; 102 (Supl):4S-6S
- <sup>11</sup> Cairns JA, Theroux P, Lewis HD, Ezekowitz M, Meade IW. Antithrombotic Agents in Coronary Artery Disease [Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy]. Chest 2001; 119(1) Suppl: 228S-252S
- <sup>12</sup> Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. N Engl J Med 1994;330:1287-1294
- <sup>13</sup> Willard JE, Lange RA, Hillis LD. The use of aspirin in ischemic heart disease. N Engl J Med 1992;327:175-180
- <sup>14</sup> Lewis HD, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. N Engl J Med 1983; 309:396-403
- <sup>15</sup> Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. A prospective study of aspirin use and primary prevention of cardiovascular disease in women. JAMA 1991;266:521-7

- 
- <sup>16</sup> Gómez-Jaume A, Izaguirre R. Los antiagregantes plaquetarios en las cardiopatías Arch Inst cardiol Méx 1992;62:557-563
- <sup>17</sup> Bayés De Luna A. May aspirin be replaced in the treatment of myocardial infarction? Eur Heart J 2000;21:430-432
- <sup>18</sup> Cruz-Fernández JM, López-Bescós O, García-Dorado D, Cabadés A, Martín-Jaduaque L, Velasco JA, Castro-Beirns A, Torres F, Marfil F. Randomized comparative trial of trifusal and aspirin following acute myocardial infarction Eur J 2000;21:457-65
- <sup>19</sup> Fitzgerald GA. Dipyridamole. N Engl J Med 1987; 316:1247-1256
- <sup>20</sup> Izaguirre ÁR, De la Peña A, González PH, Ramírez GA, González VH, Quiroz A, Cortina E, Huerta M, Lupi E. Eficacia del Clopidogrel como inhibidor de la agregación plaquetaria dependiente de ADP. Un estudio en individuos con enfermedad arterial coronaria Arch Inst Cardiol Méx 2000;70:472-480
- <sup>21</sup> Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and Clopidogrel Circulation 1999;100:1667-1672
- <sup>22</sup> Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW, Panak E, Roberts RS, Sicurella J, Turpie AG. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke Lancet 1989;1:1215-1220
- <sup>23</sup> Bennett CL, Conors JM, Carwile JM, Moike JL, Bell WR, Farintolo SR, McCarthy LJ, Sarode R. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura associated with clopidogrel New Engl J Med 2000;342:1773-1777
- <sup>24</sup> CAPRIE Steering committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) Lancet 1996;348:1329-1339
- <sup>25</sup> Sabatine MS, Jang IK. The use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with coronary artery disease Am J Med 2000;109:224-237
- <sup>26</sup> Sitges M, Bosch X, Sanz G. Eficacia de los bloqueadores de los receptores plaquetarios IIb/IIIa en los síndromes coronarios agudos Rev Esp Cardiol 2000; 53:422-439
- <sup>27</sup> Bhatt DL, Topol EJ. Current role of platelet glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in acute coronary syndromes JAMA 2000;284 1549-1558
- <sup>28</sup> Topol EJ, Byzova I, Plow EF. Platelet GP IIb/IIIa blockers Lancet 1999;353:227-231
- <sup>29</sup> Herrman HC, Moliterno DJ, Ohman EM, Stebbins AL, Bode C, Betriu A, Forycki F, Miklin JS, Bachinsky WB, Lincoff AM, Califf RM, Topol EJ. Facilitation of Early Percutaneous Coronary Intervention After Reteplase With or Without Abciximab in Acute Myocardial Infarction Results from the SPEED (GUSTO-4 Pilot) Trial J Am Coll Cardiol 2000;36:1489-96)
- <sup>30</sup> Gibson CM. A Union in Reperfusion: The concept of Facilitated Percutaneous Coronary Intervention JAAC 2000;36:1497-9
- <sup>31</sup> O'Neill WW. The Evaluation of Xemilofiban in Controlling Thrombotic Events (EXCITE) trial: 30-day and six-month results Paper presented at: 48th Scientific Session of the American College of Cardiology; March 7-10, 1999; New Orleans, LA
- <sup>32</sup> Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, Langer A, Caspi A, Berink P, López-Sendón J, Toman J, Charlesworthi A, Anders RJ, Alexander JC, Braunwald E, et al. Oral glycoprotein IIb/IIIa inhibition with orbofiban in patients with unstable coronary syndromes (OPUS-TIMI16) trial Circulation 2000; 102:149-156

