



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**Revisión bibliográfica de la comparación entre Prasugrel
y Clopidogrel como inhibidores plaquetarios en
patologías que deriven de la alteración en la agregación
plaquetaria.**

Trabajo profesional

Para obtener el título de:

Licenciada en Farmacia

P r e s e n t a:

Yurisbeth Diana Lezama Hernández

ASESOR:

L.F. Miguel Ángel Trejo Rodríguez

Cuatitlán Izcalli, Estado de México, 2021.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

INDICE

1	Introducción	7
2	Generalidades	8
2.1	Sistema cardiovascular	8
2.1.1	Anatomía.....	8
2.1.2	Fisiología.....	15
2.1.3	Plaquetas.....	19
2.2	Sistema de coagulación.....	23
2.2.1	Generalidades.....	23
2.2.2	Cascada de coagulación	23
2.2.3	Eventos aterotromboticos en pacientes adultos	31
2.2.4	Síndrome Coronario Agudo	31
2.3	Tienopiridinas.....	34
2.3.1	Generalidades.....	34
2.3.2	Clasificación.....	34
2.3.3	Prasugrel.....	35
2.3.4	Clopidogrel.....	36
2.4	Receptores P2Y₁₂ ADP.....	37
2.4.1	Vías de señalización en la formación del trombo plaquetario	37
2.4.2	Inhibidores del receptor P2Y ₁₂ ADP	41
2.5	Cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento en patologías que deriven de la desregulación de la agregación plaquetaria.....	43
2.5.1	Marcadores bioquímicos de necrosis	46
2.5.2	Tratamiento en Angina inestable/ SCA con elevación del segmento ST	49
2.5.3	Tratamiento post- síndrome coronario agudo (SCA)	53
2.5.4	Tratamiento del Infarto del miocardio con elevación del segmento ST peri-procedimiento	55
2.5.5	Tratamiento en SCA sin elevación del segmento ST.....	57
3	Objetivo.....	61
4	Metodología.....	62

4.1.Elaboración de mapas bibliométricos	57
4.2.Elaboración de figuras, tablas y esquemas	57
4.3.Analisis de resultados	57
5 Resultados.....	65
5.1 Mapas Bibliométricos	65
5.2 Clopidogrel.....	69
5.3 Prasugrel.....	72
5.4 Aspectos Generales.....	73
6 Análisis de resultados	78
7 Conclusiones	86
8 Prospectivas.....	87
9 Referencias.....	88

Índice de Tablas

Tabla 1. Criterios establecidos de acuerdo con el grupo de riesgo al que pertenece el adulto mayor.	31
Tabla 2. Marcadores de daño miocárdico.	33
Tabla 3. Clasificación de los diferentes tipos de infartos según Thygesen.....	44
Tabla 4. Perfil del paciente y datos clínicos de acuerdo con sus características.....	48
Tabla 5. Tratamiento antitrombótico coadyuvante en SCA con elevación del segmento ST	50
Tabla 6. Tratamiento farmacológico para IMA no complicado.....	50
Tabla 7. Tipos de angioplastia y su abordaje clínico	50
Tabla 8. Tratamiento farmacológico para Angina Inestable.....	50
Tabla 9. Tratamiento antitrombótico coadyuvante en infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST peri-procedimiento	50
Tabla 10. Situaciones Clínicas que puedan simular un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.....	51
Tabla 11. Tratamientos farmacológicos recomendados por la sociedad americana del corazón en SCA sin elevación del segmento ST	53
Tabla 12. Farmacogenómica del inhibidor del receptor P2Y12-Clopidogrel	53
Tabla 13. Aspectos generales de Prasugrel y Clopidogrel	56
Tabla 14. Aspectos farmacológicos y biofarmacéuticos de Prasugrel y Clopidogrel...	575
Tabla 15. Comparación de Agonistas/ activadores del receptor P2Y12 Prasugrel- Clopidogrel.....	59

Índice de Diagramas

Diagrama 1. Metodología para abordar la elaboración de la revisión bibliográfica.	31
Diagrama 2. Metodología para la elaboración de mapas bibliométricos.	33

Índice de Figuras

Figura 1. Anatomía del Sistema Cardiovascular.....	9
Figura 2. Vista anterior externa que muestra las características superficiales del corazón	14
Figura 3. Vista anterior del corte frontal que muestra la anatomía interna del corazón..	14
Figura 4. Sistemas de circulación: pulmonar y sistémica	17
Figura 5. Circulación coronaria.....	18
Figura 6. Fases de la respuesta plaquetaria posterior a la lesión vascular	25
Figura 7. Modelo celular de coagulación	28
Figura 8. Antiagregantes plaquetarios del grupo de Tienopiridinas que inhiben los receptores del ADP del subtipo PY12.....	34
Figura 10. Antiagregantes plaquetarios del grupo de Tienopiridinas.....	40
Figura 11. SCA y sus variantes electrocardiográficas	40
Figura 12. Mapas bibliometricos de articulos relacionados a clopidogrel y prasugrel como tratamiento en enfermedades que deriven de la agregación plaquetaria.....	42
Figura 13. Ruta general Clopidogrel.....	43
Figura 14. Polimorfismos geneticos que modifican la absorcion y biotransformación de Clopidogrel.....	66
Figura 15. Ruta General Prasugrel.....	69

1 Introducción

Las enfermedades cardiovasculares, incluidas las afecciones del corazón, del cerebro y de los vasos sanguíneos, representan la primera causa de muerte a nivel mundial, con diecisiete millones y medio de muertes al año (Organización Mundial de la Salud, 2015). En México, aproximadamente se estima que representan el 77% del total de muertes de adultos, el 19% de mujeres y hombres entre los 30-69 años, mueren de enfermedades cardiovasculares. Se estima que el 70.3% de la población adulta vive con al menos un factor de riesgo cardiovascular (INEGI, 2016).

La prevención primaria y secundaria de las enfermedades aterotrombóticas, como el infarto agudo de miocardio, el accidente cerebrovascular y las enfermedades trombóticas, además de las medidas generales para el control de los factores de riesgo tales como la obesidad, el sedentarismo, el tabaquismo, la hipertensión arterial y la diabetes, se han centrado en el control de la agregación plaquetaria y las patologías que resultan de la desregulación de esta.

Actualmente, dentro del tratamiento farmacológico, se disponen para uso clínico de antiagregantes plaquetarios del grupo de las tienopiridinas, siendo de los esquemas de primera línea en el tratamiento de los pacientes con alteraciones en la agregación plaquetaria, entre dichas opciones podemos encontrar a los inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂ como lo son Clopidogrel y Prasugrel. Sin embargo, la morbimortalidad residual sigue elevada, por ello, los esfuerzos se centran en la búsqueda de nuevos esquemas terapéuticos a fin de mejorar su efectividad y su seguridad (Sánchez, 2016).

A continuación, se busca realizar un análisis comparativo entre la selección de activadores del receptor P2Y₁₂ Prasugrel y Clopidogrel, en patologías que deriven de la alteración en la agregación plaquetaria, así como su impacto en la calidad de vida de los pacientes, a través de una revisión sistematizada que permita establecer cuál de los dos medicamentos es el tratamiento óptimo bajo determinadas características clínicas.

2 Generalidades

2.1 Sistema cardiovascular

El sistema cardiovascular está formado por el corazón y los vasos sanguíneos: arterias, venas y capilares. Se trata de un sistema de transporte en el que una bomba muscular (el corazón) proporciona la energía necesaria para mover el contenido (la sangre), en un circuito cerrado de tubos elásticos conocidos como vasos sanguíneos (Col·legi Oficial d'Infermeres i Infermers, 2014).

Su principal función radica en mantener la calidad y cantidad de líquido tisular presente en sangre la cual es la encargada directa de la homeostasis, así como también, de llevar a cabo el transporte de oxígeno, dióxido de carbono, nutrientes, hormonas y otras sustancias. Otras funciones no menos esenciales son recoger aquellos productos de desecho y éstos eliminarlos por medio de la excreción, así como también, regular la temperatura y pH corporal.

2.1.1 Anatomía

El sistema cardiovascular está integrado por un órgano central; el corazón, el cual es el encargado de crear el impulso necesario para que la sangre, a través de un sistema adecuado de distribución (vasos sanguíneos), irrigue los tejidos.

2.1.1.1 Corazón

Mide alrededor de 12 cm de largo, 9 cm en su punto más ancho y 6 cm de espesor, con un peso promedio de 250 g en mujeres adultas y 300 g en hombres adultos (Tortora, 2013). El corazón está situado asimétricamente en el tórax, con sus dos terceras partes hacia la izquierda de la línea media y una tercera parte hacia la derecha. Al corazón se le consideran dos serosas: el endocardio, membrana que recubre toda la superficie interna del órgano y forma las válvulas, y el pericardio, especie de saco que contiene al corazón. Entre las dos serosas está la capa muscular o miocardio (Llanio, 2003). Como se observa en la figura 1, este órgano está formado por dos partes: el

corazón derecho y el izquierdo, los cuáles funcionan simultáneamente y se encuentran conectados a dos sistemas distintos de distribución.

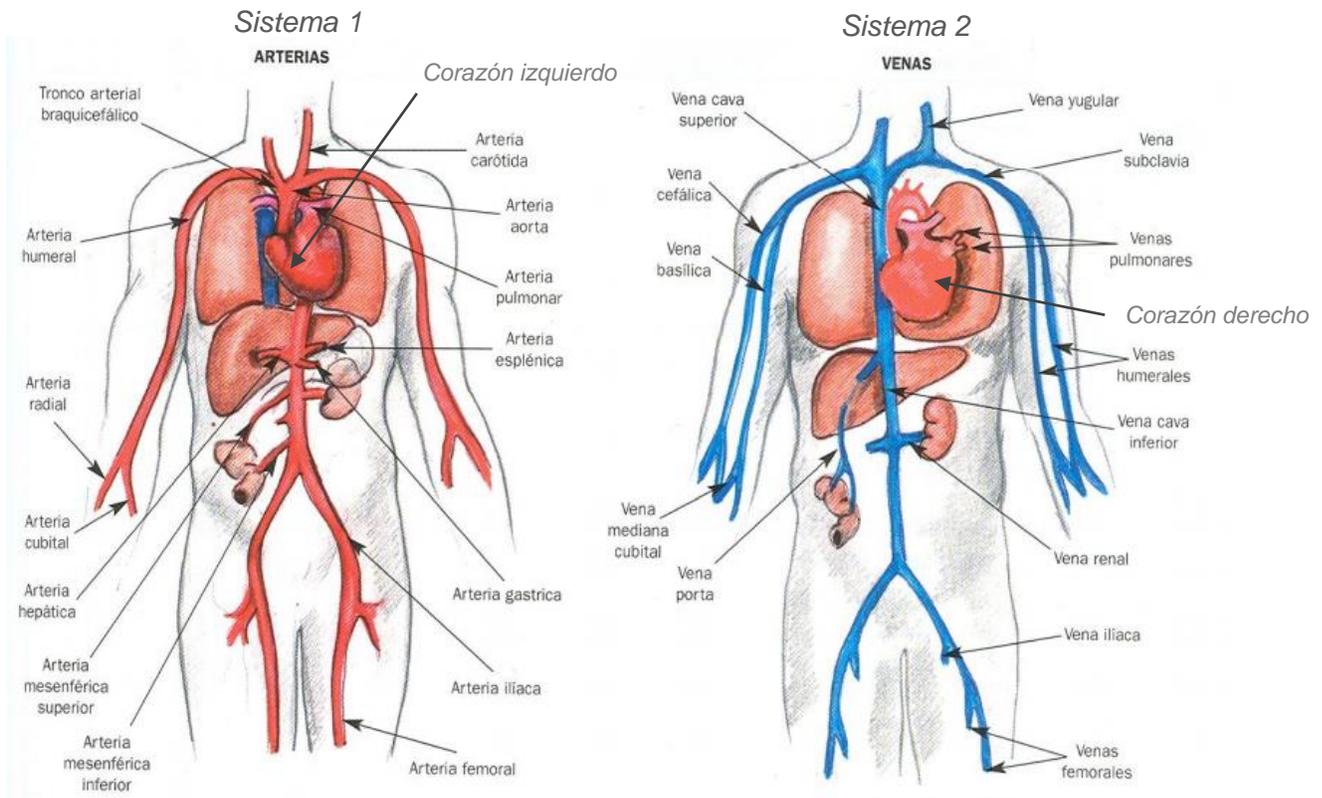


Figura 1. Anatomía del Sistema Cardiovascular (Anónimo, 2015).

Principales arterias y venas del sistema circulatorio que acompañan al corazón.

Parte del corazón derecho

La aurícula derecha, presenta en su parte anterosuperior una evaginación triangular: la orejuela derecha. Se encuentra separada del ventrículo derecho con el que se continúa por medio de la válvula auriculoventricular, denominada tricúspide, por disponer de tres hojas o valvas, y de la aurícula izquierda, por el tabique interauricular o septum interauricular de 2.5 mm de grosor y constituido mayormente por tejido muscular, aunque su porción posteroinferior es más delgada y de carácter fibroso. Esta aurícula está situada en la base del corazón hacia atrás y a la derecha. En ella terminan: la vena cava superior, que desemboca en una especie de seno o excavación aislada del resto de la cavidad por un estrecho surco o hendidura; la vena cava inferior, que dispone de una especie de válvula denominada válvula semilunar incompleta o válvula

de Eustaquio, que impide parcialmente el reflujo sanguíneo (los orificios de ambas venas cavas se encuentran situados cerca del tabique interauricular); las venas coronarias, que desembocan a través del seno coronario; la válvula de Tebesio, que está situada a ese nivel, cerca del borde inferior del tabique interauricular (Llanio, 2003).

Recibe la sangre de la aurícula a través de la válvula tricúspide la cual consta de dos partes distintas; una es el tracto de entrada o cámara de repleción, situado por debajo del orificio tricuspídeo; la otra es el tracto de salida, que es un infundíbulo oblicuo hacia arriba y a la izquierda, y que constituye el paso entre la cámara de repleción y el orificio de la arteria pulmonar; ambas partes se encuentran separadas entre sí por una zona ligeramente estrecha, el ostium infundibuli o puerta del infundíbulo (Llanio, 2003).

Parte del corazón izquierdo

En la parte superior del corazón izquierdo, se encuentra la aurícula izquierda, en la que desembocan cuatro venas pulmonares, responsables de llevar la sangre oxigenada desde los pulmones hasta el corazón. Muestra una orejuela larga y estrecha. La aurícula se comunica con el ventrículo a través de una válvula, la mitral, que permite el paso de la sangre desde la primera hasta el segundo, pero no en sentido contrario. Cuando se produce la sístole, la sangre pasa del ventrículo a la arteria aorta a través de la válvula aórtica y es distribuida por todo el organismo (Aragoncillo, 2009).

Es la cavidad más distante de todas las que componen el órgano cardiaco, y por eso entra en íntimo contacto con la aorta descendente, el esófago y la columna vertebral (Llanio, 2003).

2.1.1.2 Miocardio

El miocardio es un tejido compuesto por diferentes tipos celulares que incluyen células de músculo liso, fibroblastos y miocitos cardíacos. El miocito es la célula contráctil del corazón (Mattiuzzi, 2013). Presenta ramificaciones, que se conectan con las fibras vecinas a través de engrosamientos transversales de la membrana celular o sarcolema, denominados discos intercalares. Estos discos contienen uniones intercelulares que

permiten la conducción de potenciales de acción de una fibra muscular a las otras vecinas (Col·legi Oficial d'Infermeres i Infermers, 2014).

2.1.1.3 Aurículas y ventrículos

El ventrículo y la aurícula de cada lado están comunicados por válvulas que permiten el paso de la sangre, mientras que las partes situadas a la izquierda y derecha del corazón no se comunican, estando separadas por una pared muscular denominada septo (Anderson, 2004).

Por un lado, las aurículas tienen las paredes finas y están constituidas, de fuera hacia dentro, por el pericardio, la hoja interna o miocardio y una capa muy fina o endocardio. Esta última reviste toda la superficie interna del corazón, incluidas las válvulas, y está formada por una capa de células endoteliales, semejantes a las de los vasos sanguíneos, y fibras de colágeno y elásticas. Mientras que, la anatomía de los ventrículos a pesar de ser semejante se suele diferenciar por el grosor de la capa muscular, donde el ventrículo derecho tiene un espesor de 3-4 mm y el izquierdo aproximadamente 10 mm. Esta diferencia se debe a que, al expulsar la sangre durante la sístole, el ventrículo izquierdo se encuentra con una resistencia mayor: la presión arterial. (Aragoncillo,2009).

2.1.1.4 Pericardio

El pericardio visceral es una delgada lámina de células adheridas al corazón, la cual se denomina epicardio (Llanio, 2003). Se compone de mesotelio y tejido conectivo delgado, que confiere textura lisa y resbaladiza a la superficie externa, éste impide que el miocardio se desplace de su posición y que al mismo tiempo tenga la suficiente libertad para que se pueda contraer. La capa más externa del corazón, el epicardio, está en contacto directo con el pericardio visceral (Blasco, 2017). Una discreta cantidad de líquido se encuentra presente normalmente en la cavidad pericárdica, su función es facilitar los movimientos del corazón (Llanio, 2003).

2.1.1.5 Endocardio

También conocido como capa interna, reviste las cavidades del corazón, cubre las válvulas y se continúa con la membrana de revestimiento de los grandes vasos sanguíneos (Xin, M., Olson, E, 2013), que nacen del corazón o llegan a él.

2.1.1.6 Aorta

La aorta es la arteria más grande del organismo. Primero se dirige hacia arriba, aorta ascendente; después hacia atrás cabalgando sobre el bronquio izquierdo, cayado de la aorta y, por último, hacia abajo a lo largo de la columna vertebral, aorta descendente, a la que se denomina aorta torácica, por encima del diafragma, y aorta abdominal, por debajo de este. Las arterias coronarias son ramas de la aorta ascendente, cuyos orificios u ostia, se encuentran por encima de las dos sigmoideas anteriores del orificio aórtico (Llanio, 2003).

2.1.1.7 Arteria Pulmonar

Posee un tamaño aproximado de 50 mm. Se divide en dos grandes troncos: el derecho y el izquierdo, este último constituye la prolongación de esta arteria.

Arterias coronarias

Se clasifican principalmente en dos grandes grupos; arteria coronaria izquierda y derecha. Estas arterias se ramifican para poder distribuir la sangre oxigenada a través de todo el miocardio. Se originan en el bulbo aórtico, por debajo de los bordes superiores de las válvulas semilunares. La sangre no oxigenada es drenada por venas que desembocan el seno coronario, la cual desemboca en la aurícula derecha. El seno coronario se sitúa en la parte posterior del surco auriculoventricular (Col·legi Oficial d'Infermeres i Infermers, 2014).

2.1.1.8 Venas

Se originan mediante pequeños ramos en las redes capilares y siguen dirección contraria las arterias. Su diámetro oscila entre 0.1mm y más de 1mm (Gutiérrez, 2019). Las paredes venosas contienen tres clases diferentes de tunicas: la íntima, similar a la de las arterias, tiene un endotelio con una membrana elástica; la media, que es mucho más fina que la de las arterias de diámetro similar, contiene elementos elásticos y musculares en una red de tejido conectivo laxo o suave; la externa, que es mucho más gruesa que la de las arterias y puede contener elementos musculares (Llanio, 2003).

2.1.1.9 Vasos Linfáticos y linfa

Los vasos linfáticos del corazón forman una extensa red subendocárdica más desarrollada a nivel de los ventrículos (Llanio, 2003). Los vasos linfáticos, se encuentran constituidos por capilares linfáticos, pequeños plexos alrededor de las células y de los tejidos, encargados de absorber el líquido intersticial. Los capilares se reúnen formando los vasos linfáticos, que a su vez drenan en conductos mayores irrigando el cuerpo. Por otro lado, la linfa recorre un largo camino a través de los conductos linfáticos hasta llegar a dos grandes troncos que la conducen a la circulación venosa: el conducto torácico y la gran vena linfática (Elsevier Connect, 2019).

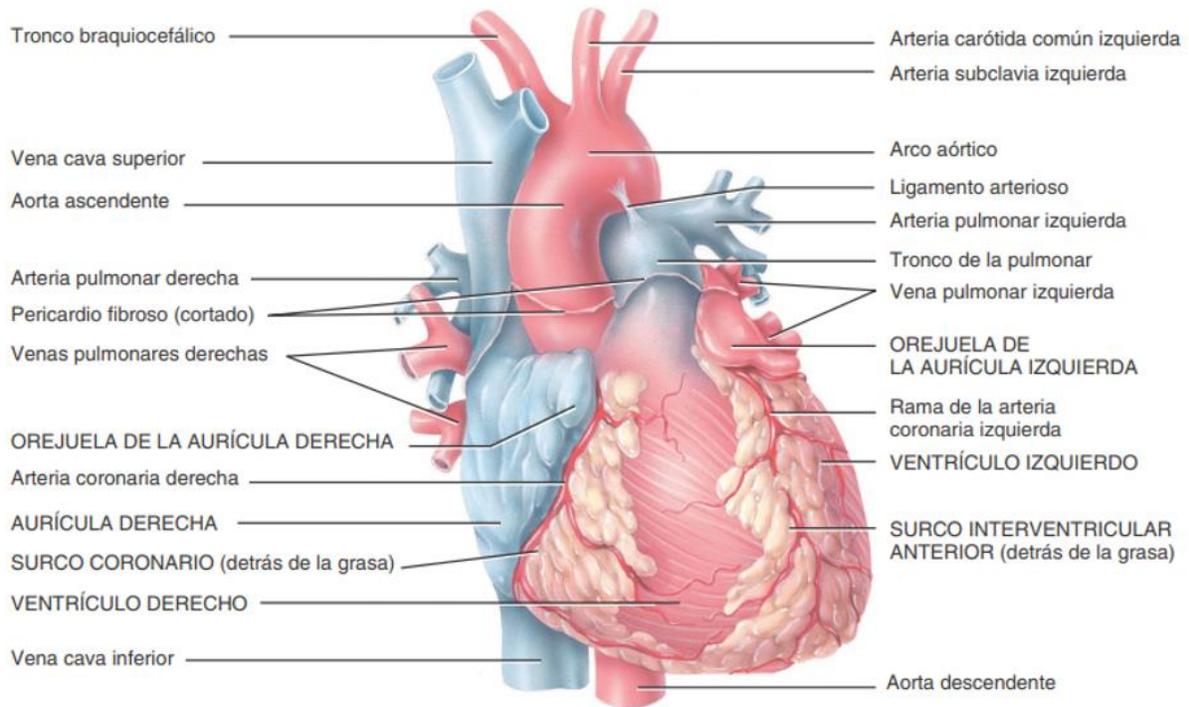


Figura 2. Vista anterior externa que muestra las características superficiales del corazón (Tortora, 2013).

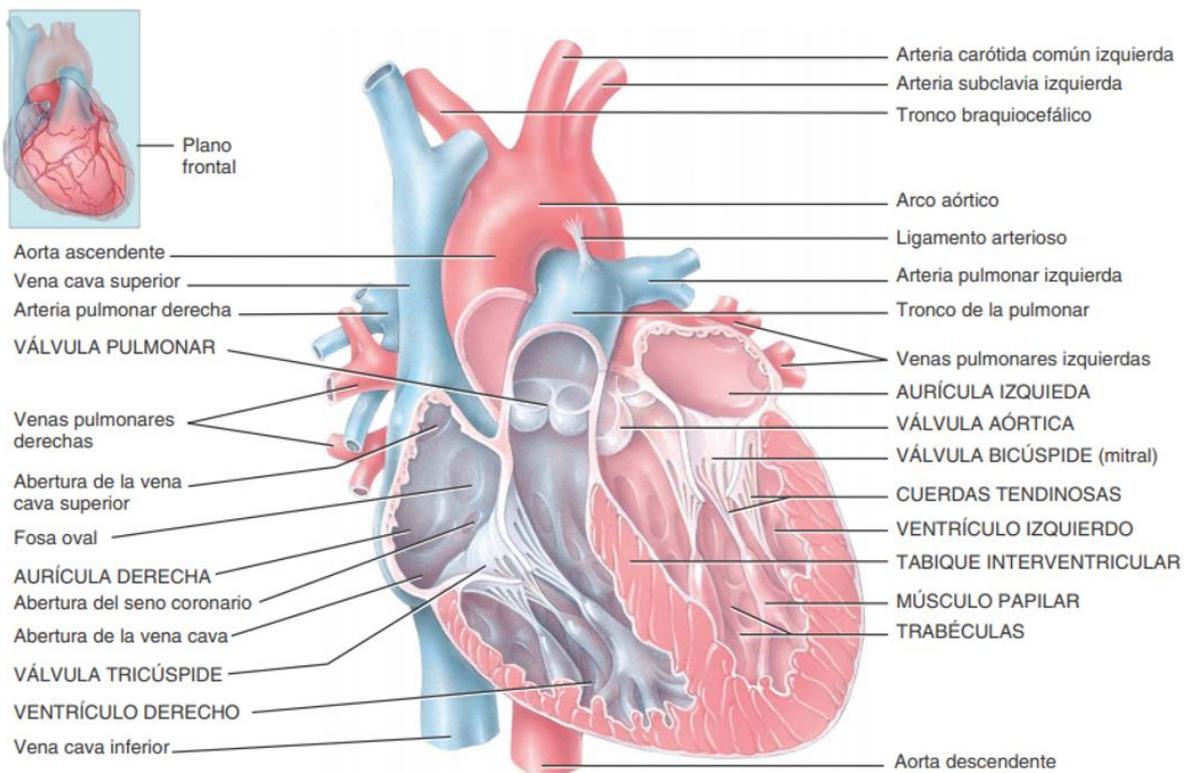


Figura 3. Vista anterior del corte frontal que muestra la anatomía interna del corazón (Tortora, 2013).

2.1.2 Fisiología

El corazón es el órgano que impulsa la sangre por el sistema circulatorio. Cada una de las partes de las cuales consta, desempeña un papel especial en la producción y la utilización de su contracción. Como mencionamos anteriormente, el corazón trabaja como si fuesen dos bombas, la izquierda encargada de la circulación sistémica y la derecha encargada de la circulación pulmonar.

2.1.2.1 Espesor miocárdico

El espesor miocárdico de las cuatro cámaras varía de acuerdo con la función de cada una de ellas. Las aurículas, de paredes finas, entregan sangre a los ventrículos. El ventrículo del lado derecho tiene una carga de trabajo menor. Bombea sangre que recorre una corta distancia hasta los pulmones, a menor presión y contra una menor resistencia al flujo sanguíneo. Por su parte, el ventrículo izquierdo bombea sangre hacia sectores del organismo distantes, a mayor presión y contra una mayor resistencia al flujo sanguíneo (Tortora, 2013).

2.1.2.2 Válvulas cardiacas

Las válvulas pulmonar y aórtica poseen una morfología diferente de las anteriores. Constan también de una zona de unión con el orificio situado, en este caso, entre el ventrículo y la arteria pulmonar o la arteria aorta, respectivamente. Esta disposición permite, durante la sístole, que la válvula se pueda abrir completamente, y los bolsillos se cierran y queden pegados a la pared, permitiendo así el paso de la sangre del ventrículo a la arteria. Prácticamente, podríamos decir que esto es dado en función a los cambios de presión. Durante la diástole los bolsillos se llenan de sangre, adosándose unos velos a los otros, cerrando así el orificio valvular e impidiendo que la sangre retroceda a los ventrículos (Aragoncillo,2009).

Cada una de las cuatro válvulas contribuye a establecer el flujo en un solo sentido, abriéndose para permitir el paso de la sangre y luego cerrándose para prevenir el reflujo (Tortora, 2013).

2.1.2.3 Circulación pulmonar y sistémica

El corazón bombea sangre dentro de dos circuitos cerrados: la circulación sistémica (o general) y la circulación pulmonar. Los dos circuitos están dispuestos en serie: la salida de uno es la entrada del otro. El lado izquierdo del corazón es la bomba de la circulación sistémica; recibe sangre desde los pulmones, rica en oxígeno, roja brillante u oxigenada. El ventrículo izquierdo eyecta sangre hacia la aorta, desde la aorta, la sangre se va dividiendo en diferentes flujos e ingresa en arterias sistémicas cada vez más pequeñas que la transportan hacia todos los órganos, exceptuando los alvéolos pulmonares, que reciben sangre de la circulación pulmonar. En los tejidos sistémicos, las arterias originan arteriolas, vasos de menor diámetro que finalmente se ramifican en una red de capilares sistémicos. El intercambio de nutrientes y gases se produce a través de las finas paredes capilares. La sangre descarga el O₂ (oxígeno) y toma el CO₂ (dióxido de carbono). En la mayoría de los casos, la sangre circula por un solo capilar y luego entra en una vénula sistémica. Las vénulas transportan la sangre desoxigenada (pobre en oxígeno) y se van uniendo para formar las venas sistémicas, de mayor tamaño. Por último, la sangre retorna al corazón, hacia la aurícula derecha (Tortora, 2013).

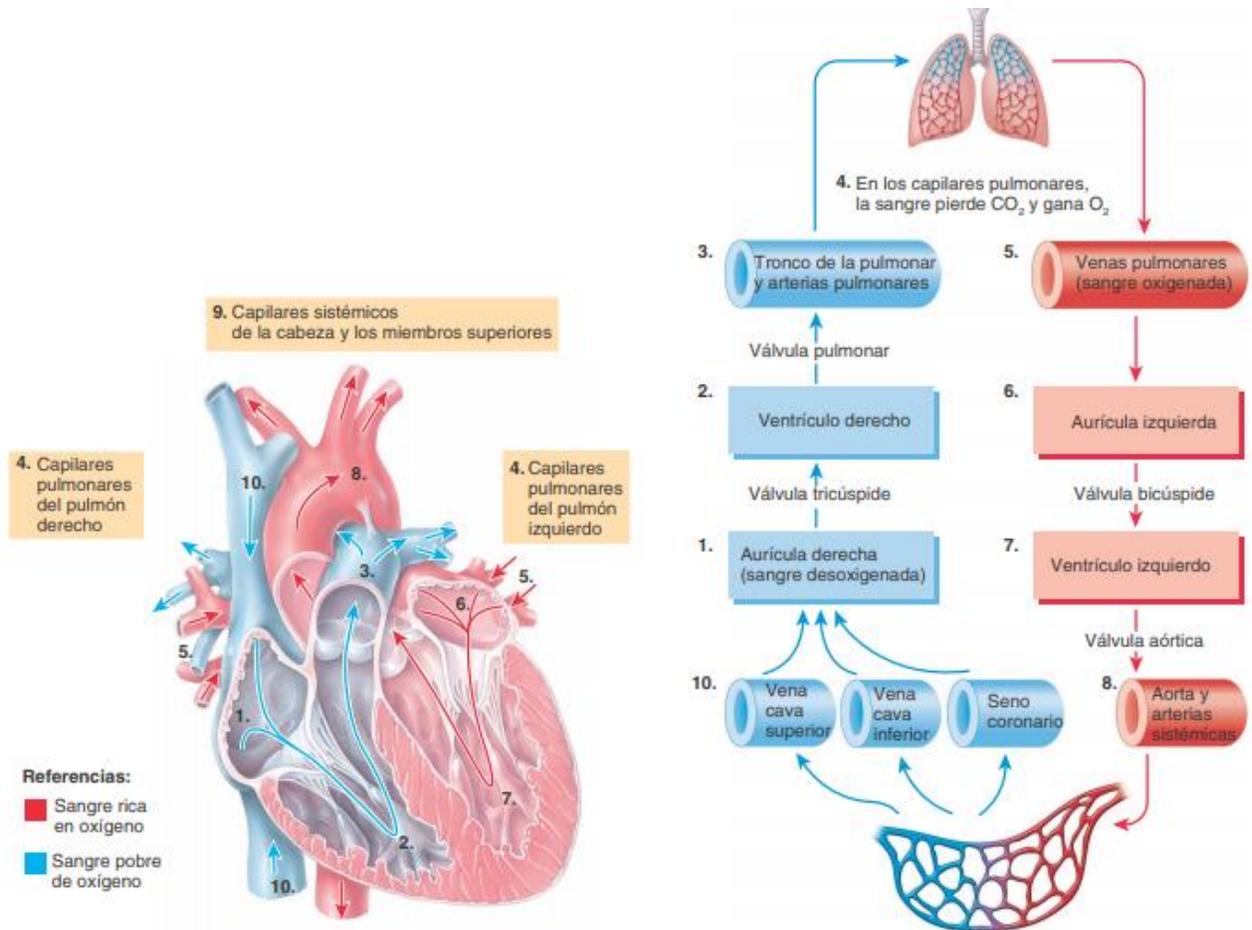


Figura 4. Sistemas de circulación: pulmonar y sistémica (Tortora, 2013).

Como se observa en la figura 4, el lado izquierdo del corazón bombea la sangre oxigenada hacia la circulación sistémica para que se distribuya en los tejidos, exceptuando los alvéolos pulmonares. El lado derecho del corazón bombea la sangre desoxigenada hacia el circuito pulmonar; desde allí, es dirigida hacia los alvéolos pulmonares (Tortora, 2013).

2.1.2.4 Circulación coronaria

Cuando el corazón se contrae, fluye poca sangre por las arterias coronarias, ya que son comprimidas hasta cerrarse. Sin embargo, cuando el corazón se relaja, la elevada presión en la aorta permite la circulación de la sangre a través de las arterias coronarias hacia los capilares y luego, hacia las venas coronarias. Gran parte del cuerpo recibe sangre de ramas provenientes de más de una arteria, y en los lugares

donde dos o más arterias irrigan la misma región, éstas generalmente se conectan entre sí. Estas conexiones, denominadas anastomosis, proporcionan rutas alternativas para que la sangre llegue a un determinado tejido u órgano. El miocardio contiene muchas anastomosis que conectan ramas de una determinada arteria coronaria entre sí o que unen ramas de arterias coronarias diferentes (Tortora, 2013).

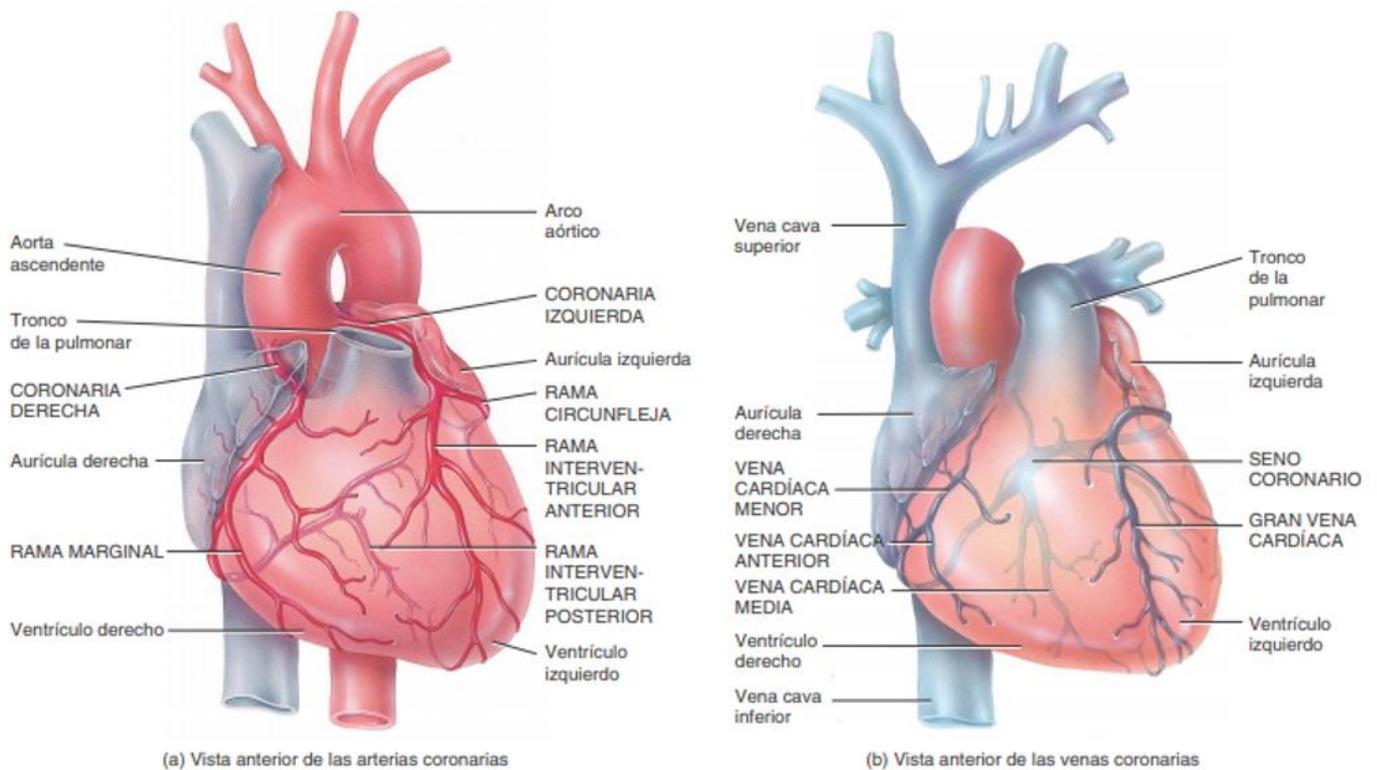


Figura 5. Circulación coronaria (Tortora, 2013).

Como se observa en la figura 5, las arterias coronarias derecha e izquierda transportan sangre hacia el corazón mientras que las venas coronarias drenan la sangre del corazón en el seno coronario.

2.1.3 Plaquetas

Las plaquetas son las “células” sanguíneas de menor tamaño, participan en la hemostasia y la trombosis por adherencia al endotelio dañado. Su interacción con el ambiente y con otras plaquetas representa procesos complejos que se inician en la superficie de la membrana plaquetaria, por lo que ésta proporciona una interfase reactiva entre las plaquetas y su medio externo mediante receptores en la superficie, los cuales son decisivos en la transducción de señales y los estímulos externos al interior de la plaqueta (Ware, 1995).

Las plaquetas se activan con la interacción que se origina entre los diferentes receptores de membrana y un gran número de moléculas pequeñas, enzimas y complejos proteicos macromoleculares que tienen la finalidad de contraer el citoesqueleto de esta (Medicina Interna de México, 2018).

El cambio en su forma discoide a la forma esférica con extensiones (pseudópodos) que facilitan la adhesión con el endotelio y entre otras células, la interacción con otras plaquetas y liberación del contenido de sus gránulos. Son varios los estímulos responsables de la secuencia de eventos que conducen a la activación plaquetaria e incluyen: trombina, tripsina, colágeno, ADP, epinefrina, metabolitos del ácido araquidónico, factor activador de plaquetas y epinefrina.

La activación depende de la interacción entre el medio externo e interno, se consigue a través de receptores de membrana, a grandes rasgos los principales receptores de membrana plaquetaria son:

- Receptores de ADP: El adenosin difosfato (ADP) juega un papel central en la hemostasia al actuar como cofactor esencial de la activación plaquetaria. El ADP está presente en concentraciones altas en los gránulos densos y se libera por activación plaquetaria y ejerce un reforzamiento para la agregación plaquetaria (Mills, 1996).

- Receptores de epinefrina: La estimulación plaquetaria por epinefrina ocurre sin cambios en la forma de la plaqueta y está mediada por receptores α_2 -adrenérgicos. Estudios farmacológicos sugieren que se expresan aproximadamente 300 receptores de este tipo en cada plaqueta (Ware, 1995).
- Receptores de serotonina: La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) estimula y activa las plaquetas, mismas que, una vez activadas, aumentan la liberación de serotonina mediante los gránulos densos, lo que aumenta la respuesta plaquetaria a través de receptores específicos 5-HT_{2A} (Glennon, 1997).
- Receptores de tromboxano A₂ (TxA₂). La fosfolipasa A₂ se activa a través de agonistas de la activación plaquetaria, ocasionando que el ácido araquidónico se separe de los fosfolípidos (localizados en la membrana), el mismo, a su vez se metaboliza a sustancias plaquetarias activas, como los tromboxanos (TX) y su precursor PGH₂. Es importante conocer toda esta vía metabólica porque los tromboxanos estimulan el cambio de forma, la secreción y la agregación plaquetaria (Johnson, 1999).
- Receptores de vasopresina. Suele interactuar con las plaquetas, esto induce cambios de forma, secreción de gránulos y agregación plaquetaria.
- Receptor del factor activador de plaquetas (FAP). Único entre los agonistas plaquetarios porque no hay otro fosfolípido que estimule las plaquetas en concentraciones nanomolares. Este agonista se sintetiza por varias células inflamatorias y las propias plaquetas e induce cambios de forma, secreción y agregación (Shukla, 1999).
- Receptores de trombina: La trombina es el activador plaquetario más potente.

- Receptores de colágeno: induce adhesión y activación plaquetaria a través de varias proteínas de membrana, como GP Ia-IIa, GP IV, GP VI y GP V (Clemetson, 2001).
- Receptores para la adhesión plaquetaria. Las glucoproteínas de la superficie de la membrana participan en la adhesión de las plaquetas al subendotelio expuesto e interactuando con otras plaquetas y componentes de la sangre

2.1.3.1 Agregación plaquetaria

La hemostasia primaria es el proceso inicial de la coagulación y tiene el objeto de crear un tapón plaquetario en respuesta a daño al endotelio vascular. La hemostasia primaria consiste en tres fases: adhesión, activación, secreción y agregación plaquetaria. En condiciones normales, las plaquetas no tienen contacto con la matriz de tejido conectivo del subendotelio vascular. Cuando se rompe la integridad endotelial, se exponen fibras de colágena, factor de Von Willebrand y otras proteínas de la matriz subendotelial (Jurk, 2005), y es la interacción de las plaquetas con estas sustancias lo que proporciona la superficie para la adhesión plaquetaria y sirve como un fuerte estímulo para la activación de las plaquetas. En condiciones de gran fricción por flujo sanguíneo (arterias y capilares), esta interacción consiste en manera primordial en la unión de la GP Ib al factor de Von Willebrand, que se adhiere a la colágena subendotelial. (RK, 1997).

La unión de los receptores de superficie de las plaquetas con sus ligandos activa varias reacciones bioquímicas de señalización intracelular a través de segundos mensajeros, como las tirosinacinasas, el calcio, la fosfolipasa C, el fosfoinositol 3 cinasa y el AMP cíclico, entre otros (Gibbins, 2004).

La señalización suele producir cuatro cambios principales en las plaquetas:

1. Se produce un rearrreglo del citoesqueleto de actina que causa aplanamiento de las plaquetas y extensión de pseudópodos (filópodos y lamelópodos) para sellar el defecto endotelial (Hartwig, 2016).

2. Se aumenta la vasocintricción y se induce el taponamiento local por medio de la activación de la fosfolipasa A2 libera ácido araquidónico de los fosfolípidos de la membrana el cual se convierte en prostaglandinas y tromboxano A2 (TXA).
3. Los gránulos intracelulares se unen con el sistema canalicular abierto de la membrana y liberan su contenido en el plasma circundante. Los gránulos densos liberan ADP y serotonina, entre otras sustancias, que interactúan con los receptores celulares de superficie de otras plaquetas, amplificando la activación y estimulando la agregación. (Jurk, 2005).
4. La activación plaquetaria incrementa la concentración de GP IIb/IIIa en la membrana e induce cambios en su conformación, lo que permite su unión a fibrinógeno soluble y agregación de las plaquetas (Nierodzki, 2004).

Prácticamente, la agregación se regula por la unión de GP IIb/ IIIa a fibrinógeno de manera primaria y en menor medida por el factor de Willebrand y fibronectina, como suelen ser moléculas polivalentes, fungen como un puente de unión entre varias plaquetas a la vez.

Esta unión plaqueta-fibrinógeno-plaqueta activa el proceso de agregación del coágulo de plaquetas. Una vez formado el coágulo plaquetario, debe estabilizarse mediante el desarrollo de una red circundante de fibrina, que es formada por los factores de coagulación, que se activan simultáneamente con las plaquetas. Las plaquetas y los factores de coagulación no sólo se activan de manera simultánea y paralela, sino que se ha observado que las plaquetas son decisivas para activar y regular la cascada de coagulación, porque la membrana activada de las plaquetas contiene fosfatidilserina, éste es un fosfolípido que se encuentra en concentraciones altas y funciona como un cofactor para la unión y activación de los factores de coagulación. Asimismo, las plaquetas contienen en sus gránulos alfa factores de coagulación y calcio en los gránulos densos. Por último, el factor Va unido a plaquetas se mantiene en relativa "protección" para no ser desactivado por el complejo proteína C/S (Jurk, 2005).

2.2 Sistema de coagulación

2.2.1 Generalidades

La hemostasia a grandes rasgos se define como el proceso que mantiene la integridad de un sistema circulatorio cerrado y de alta presión después de un daño vascular. La hemostasia para su estudio se divide en primaria y secundaria. La hemostasia primaria se refiere a los procesos mediante los cuales se lleva a cabo el tapón plaquetario a través de la adhesión, activación, secreción y agregación plaquetaria. La hemostasia secundaria involucra la activación del sistema enzimático de coagulación, cuyo principal objetivo es la formación de trombina y fibrina para la estabilización del coágulo (Flores, 2014).

Finalmente se encuentra el proceso de fibrinólisis, el cual se encarga de remover los restos del coágulo una vez reparado el daño tisular. Estos sistemas en condiciones fisiológicas mantienen un equilibrio perfecto, que al perderse da lugar a estados patológicos como sangrado o trombosis (Flores, 2014).

2.2.2 Cascada de coagulación

2.2.2.1 Hemostasia primaria

En esta etapa se da la formación del tapón plaquetario iniciado ante una lesión vascular, algunos autores suelen dividir la cascada de coagulación en numerosas etapas, sin embargo, en la presente investigación será dividida en hemostasia primaria y secundaria; dicho proceso una vez iniciado origina una estrecha interacción entre el endotelio y la plaqueta.

En la hemostasia primaria existe una serie de mecanismos que se desencadenan durante una lesión vascular y que permitirán la formación del tapón hemostático plaquetario. Dichos mecanismos se ordenan en: adhesión, activación-secreción y agregación (Furie, 2008).

Ante una lesión vascular, las plaquetas se unen al subendotelio o al tejido perivascular expuesto a la sangre. Este proceso inicial se llama adhesión plaquetaria. Aunque el endotelio tiene múltiples proteínas adhesivas, la más importante para la adhesión

plaquetaria es el colágeno (Jennings, 2009). La unión de las plaquetas a las proteínas adhesivas depende de receptores específicos para cada proteína adhesiva en la membrana plaquetaria. El colágeno se une a la plaqueta mediante la GPIb/IX y el factor de Von Willebrand (FvW), éste se une al colágeno y cambia su conformación, lo que permite que la GPIb/ IX se le una, fijando la plaqueta al colágeno (Tselepis, et al., 2011).

Al activarse, las plaquetas cambian de forma y se convierten en esferas con pseudópodos. Simultáneamente, ocurre la secreción plaquetaria de sustancias activas almacenadas en los gránulos (adenosina trifosfato, factor plaquetario 4, calcio serotonina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, tromboxano A2, factor V, fibrinógeno) (Jennings, 2009). Los agonistas estimulan la unión de unas plaquetas con otras, el reclutamiento de más plaquetas y el crecimiento del coágulo se conoce como agregación plaquetaria. En este punto, el coágulo es una masa de plaquetas degranuladas, empacadas estrechamente y rodeadas de muy poca fibrina.

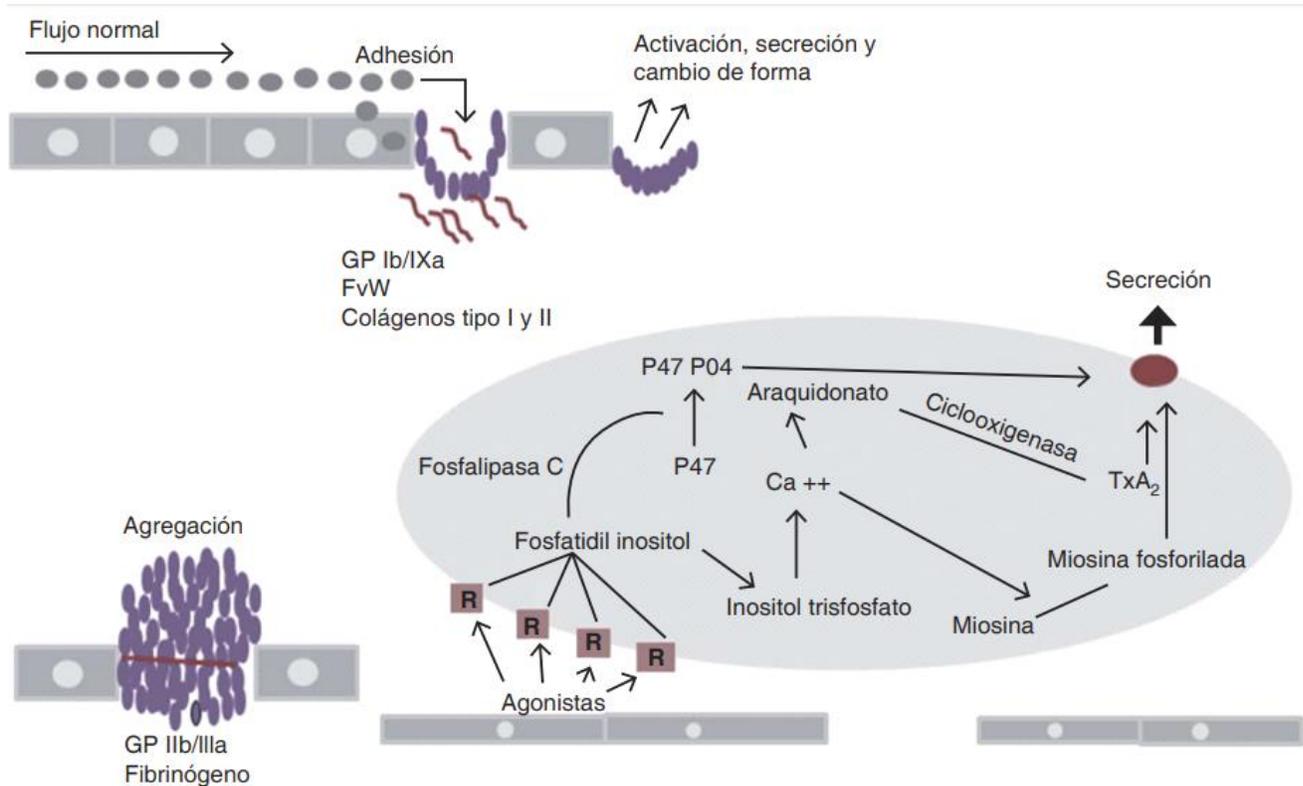


Figura 6. Fases de la respuesta plaquetaria posterior a la lesión vascular (*Revista Mexicana de Anestesiología*, 2014).

Como se observa en la figura 6, la adhesión plaquetaria al subendotelio depende del colágeno, factor de von Willebrand (FvW) y GPIb/IXa. La agregación depende de la GPIIb/IIIa y el fibrinógeno es el puente. La enzima ciclooxigenasa convierte al araquidonato en tromboxano A₂ (TxA₂) un agente agonista y vasoconstrictor (*Revista Mexicana de Anestesiología*, 2014).

2.2.2.2 Hemostasia secundaria

La hemostasia secundaria comprende la activación del sistema de coagulación y de acuerdo con el modelo celular establecido, este se divide en tres fases: iniciación, amplificación y propagación.

2.2.2.2.1 Iniciación

El factor tisular (FT), también conocido como factor III, es sintetizado por diferentes tipos celulares y expresado en la membrana celular.

Para que la hemostasia secundaria inicie, debe existir lesión endotelial que permita al plasma entrar en contacto con el factor tisular expresado en las membranas celulares. El factor VII es una proteína dependiente de vitamina K, producida en el hígado, con la vida media más corta de todos los factores procoagulantes y es la única que circula en forma activada y no activada. El factor VII puede ser activado por los factores IXa, Xa, XIIa, trombina, plasmina o la proteasa activadora de factor VII. El activador fisiológico más significativo del factor VII es aún un misterio, con algunas pistas que sugieren un proceso de auto activación. El factor IX parece jugar un papel preponderante en la activación del factor VII, debido a que humanos con hemofilia B tienen bajos niveles de factor VIIa. El factor VII en el plasma se une estrechamente al factor tisular activando rápidamente a proteasas procoagulantes y anticoagulantes. El complejo FT/VIIa puede activar al factor X y IX. El factor X activa al factor V y a otras proteasas no coagulantes, sin embargo, puede ser inhibido rápidamente por la vía del inhibidor del factor tisular (TFPI, por sus siglas en inglés) o por la antitrombina III (ATIII), si abandona el ambiente protector de la superficie celular. El complejo FT/VIIa puede auto activarse así mismo. El factor VIIa libre no puede ser inactivado por proteasas plasmáticas y tiene una vida media de dos horas. El factor VIIa es protegido de la inactivación a menos que se encuentre unido al FT y su función principal es la de vigilar la circulación y buscar zonas donde se encuentre expuesto el FT para activar la circulación. Por otro lado, el factor Xa que permanece en la superficie celular puede combinarse con el factor Va para producir pequeñas cantidades de trombina, lo cual es un paso importante en la activación plaquetaria y del factor VIII durante la fase de amplificación (McMichael, 2012).

2.2.2.2 Amplificación

Las pequeñas cantidades de trombina generada en la fase de iniciación tienen diferentes efectos sobre múltiples áreas de la coagulación. La trombina es un potente activador plaquetario a través de la vía de los receptores activados por proteasas. Este período protrombótico ascendente es referido como la fase de amplificación y resulta en la activación de las plaquetas con exposición de los fosfolípidos de membrana y la creación de una membrana procoagulante con liberación del contenido de sus

gránulos. Durante la activación, las plaquetas liberan de sus gránulos alfa a la superficie, factor V parcialmente activado, el cual es completamente encendido por la trombina y el factor Xa. La trombina también activa al factor XI. Por otro lado, la trombina escinde al factor de Von Willebrand (FvW) del factor VIII para activarlo posteriormente. Las plaquetas reclutadas al sitio de lesión durante esta fase proporcionan los fosfolípidos de membrana necesarios para la fase de propagación (McMichael, 2012).

2.2.2.2.3 Propagación

En la fase de iniciación se activan con éxito los factores X y IX, así como los cofactores V y VII (activados por las pequeñas cantidades de trombina producidas en esta fase). Después, el factor IXa junto con el VIIIa, se unen a la membrana de las plaquetas, formando un complejo de tenasa. El complejo de «tenasa» activa al factor X, resultando en una rápida formación de Xa y se compone del factor IXa, VIIIa, X y calcio. La mayoría del factor Xa se forma fisiológicamente a través de la acción del complejo de tenasa y no a través de la activación del complejo FT/VIIa. El complejo de tenasa se cree que es 50 veces más eficiente para activar al factor X, que el complejo de FT/VIIa (Broze, 2004). El factor Xa inicia el ensamble del complejo de protrombinasa, el cual es constituido por el factor Va, Xa y calcio. Este complejo transforma la protrombina a trombina, con lo que se da una explosión de trombina, con la subsecuente formación de fibrina y la formación del coágulo. En ausencia del factor VIII (como en la hemofilia A) y del factor IX (hemofilia B), la iniciación de la coagulación es normal (dependiente del complejo FT/VIIa); sin embargo, la fase de propagación se encuentra severamente disminuida, lo que lleva a una mala formación del coágulo y son incapaces de realizar una hemostasia adecuada (McMichael, 2012).

La figura 7 permite apreciar de manera muy general el modelo celular de coagulación previamente descrito.

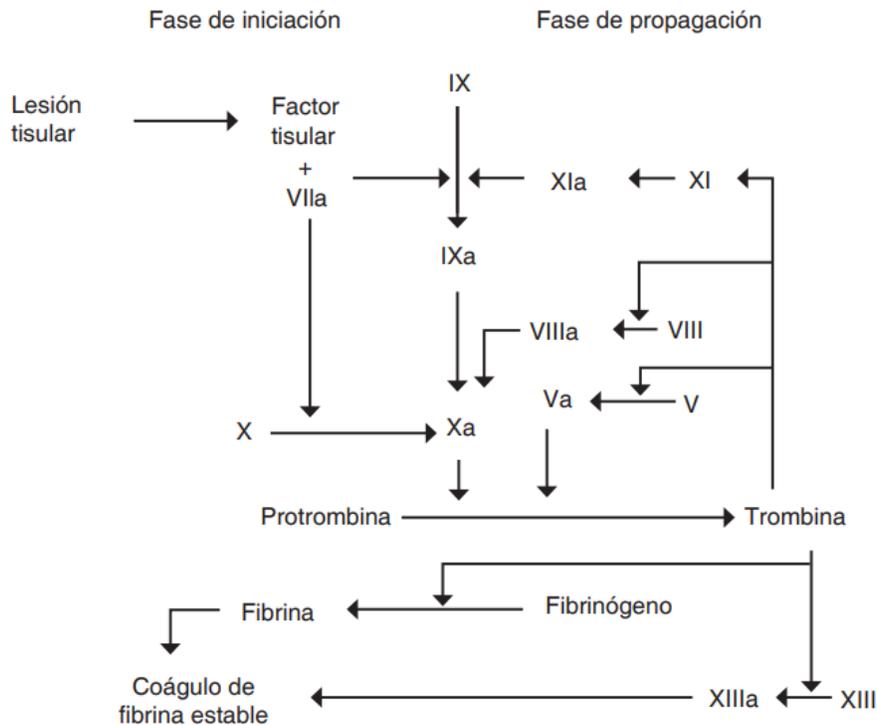


Figura 7. Modelo celular de coagulación (Revista Mexicana de Anestesiología, 2014).

2.2.3 Eventos aterotrombóticos en pacientes adultos

Las enfermedades crónicas relacionadas con el envejecimiento tienen los mismos mecanismos que el envejecimiento, entre ellas las enfermedades cardiovasculares (ECV) como hipertensión, cardiopatía isquémica, valvulopatías degenerativas, miocardiopatías y trastornos del ritmo.

El envejecimiento normal se asocia a una reducción de la distensibilidad de las arterias centrales debida a diversas alteraciones relacionadas con la edad en los componentes estructurales de la arteria (Lakatta, 2007). Los ancianos presentan mayor cantidad de colágeno en la pared arterial, y esas fibras de colágeno tienen más enlaces cruzados permanentes con otras fibras debido a los efectos no enzimáticos de los productos terminales de glucosilación avanzada (PTGA) (Wang, 2010).

Estos enlaces cruzados de PTGA hacen que el colágeno sea resistente a la degradación y el recambio ordinarios. La regulación de aumento de la elastasa relacionado con la edad da lugar a menor cantidad de elastina en las arterias centrales, con la consiguiente reducción de la retracción elástica y la distensibilidad (Lakatta, 2003). Además de las alteraciones estructurales, la función del endotelio en los vasos envejecidos es anormal, con una reducción de la producción de óxido nítrico (NO) que da lugar a una disminución de la dilatación dependiente de NO. Otras alteraciones de la biología molecular, como los aumentos de las metaloproteinasas específicas de matriz, el factor de crecimiento transformador β_1 y la angiotensina II, conducen también a la disfunción endotelial (Lakatta, 2007).

2.2.3.1 Fisiología cardiaca de un adulto mayor

El corazón del anciano presenta generalmente un aumento de la masa miocárdica (Pug, 2001). Incluso en ausencia de un aumento de la poscarga, como en el caso de la hipertensión arterial sistémica o la estenosis de la válvula aórtica, se observa una HVI concéntrica (Lakatta, 2003). Se produce una disminución del número de miocitos ventriculares (a causa de la apoptosis y de la necrosis), pero los miocitos que quedan aumentan de tamaño. La hipertrofia miocitaria puede deberse a un aumento de la poscarga por arteriosclerosis, como se ha indicado antes, o puede estar relacionada con la exposición crónica a la tensión. La actividad de los fibroblastos afecta también a la función del corazón de mayor edad (Burlew, 2002). Los fibroblastos producen un remodelado beneficioso del ventrículo y conectan a los miocitos que quedan de manera que mejora el gasto cardiaco, pero un exceso de fibrosis reduce la distensibilidad del ventrículo y lleva a la aparición de disfunción.

La disfunción diastólica en estadio 1 (deterioro de la relajación) es un cambio fisiológico normal en adultos mayores. La disfunción diastólica más avanzada puede dar lugar a insuficiencia cardiaca. La fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) se mantiene inalterada con el envejecimiento normal. Otra observación frecuente en las exploraciones de imagen es el denominado «tabique sigmoideo» de los ancianos, que

se caracteriza por una angulación pronunciada entre el tabique ventricular y la raíz aórtica, acompañada a veces de una hipertrofia local acentuada de la base del tabique intraventricular (Pug, 2001). Que este cambio estructural pueda causar obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo ha sido motivo de controversia. Aunque no hay un gradiente en reposo, en condiciones de tensión y volumen ventricular bajos (p. ej., depleción del volumen intravascular) puede aparecer un gradiente que dé lugar a síntomas de obstrucción.

La esclerosis de la válvula aórtica (VA) se observa con frecuencia en los pacientes ancianos y se considera una consecuencia normal del envejecimiento; aunque las valvas de la VA estén engrosadas, no hay obstrucción al flujo sanguíneo. La prevalencia de la esclerosis de la VA es de hasta un 40% en los individuos de edad ≥ 75 años (Lindroos, 1993). Dado que estas válvulas escleróticas no obstruyen el flujo de salida del ventrículo izquierdo, la presencia de una esclerosis de la VA por sí sola no se considera patológica. Sin embargo, la identificación de una esclerosis de la VA en la ecocardiografía es un indicador de aumento del riesgo de evolución cardiovascular adversa (Gharacholou, 2011). La esclerosis de la VA puede progresar hacia una estenosis de la válvula aórtica (EA), aunque es infrecuente (Cosmi, 2002).

Un concepto importante en la fisiología del envejecimiento cardiovascular es el acoplamiento ventriculovascular. La teoría que subyace a él es que el aumento de la rigidez vascular y ventricular izquierda se combinan para alcanzar una estabilidad del gasto cardiaco en reposo a una edad avanzada; sin embargo, estos cambios deterioran la capacidad del sistema cardiovascular de acomodar la tensión, es decir, reducen la reserva cardiaca (Lakatta, 2005).

Por lo anterior, una vez analizado el historial clínico y los estudios pertinentes, como se observa en la Tabla 1, los adultos mayores suelen ser evaluados y clasificados en tres grupos con distinto pronóstico y manejo terapéutico de acuerdo con los criterios de riesgo que sean presentados:

Tabla 1. Criterios establecidos de acuerdo con el grupo de riesgo al que pertenece el adulto mayor.
(Basado en: Tratado de Geriátría para residentes, 2016)

GRUPO	Grupo de alto riesgo	Grupo de riesgo intermedio	Grupo de bajo riesgo
Criterio	<ul style="list-style-type: none"> -Inestabilidad hemodinámica: shock, edema agudo de pulmón, hipotensión arterial o insuficiencia mitral. -Angina recurrente con tratamiento adecuado. -Angina de reposo con cambios del segmento ST 1 mV durante la crisis. -Alteraciones marcadas o persistentes del segmento ST. -Troponina marcadamente elevada (troponina T =10 veces su valor medio normal [$> 0,1$ ng/ml], o troponina I mayor de 10 veces (16-17). -Angina postinfarto. -Arritmias ventriculares graves. -Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $< 0,35$. 	<p>Enfermos que no presentan ninguno de los criterios anteriores, pero sí alguna de las siguientes circunstancias:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Angina de reposo o angina prolongada con cambios en el ECG en las 24-48 h previas. - Angina de reposo con descenso del segmento ST < 1 mV. -Onda T negativa profunda en varias derivaciones. -Antecedentes de infarto de miocardio o de revascularización coronaria. -Afección vascular de otros territorios (cerebral, periférico...). -Diabetes mellitus. -Edad > 70 años. 	<p>Enfermos que no presentan ninguno de los criterios ni circunstancias mencionados.</p>

2.2.4 Síndrome coronario agudo

El síndrome coronario agudo (SCA) comprende un conjunto de entidades producidas por la erosión o rotura de una placa de ateroma, que determina la formación de un trombo intracoronario, causando una angina inestable (AI), infarto agudo de miocardio (IAM) o muerte súbita, según la cantidad y duración del trombo, la existencia de circulación colateral y la presencia de vasoespasmo en el momento de la rotura (Vidán, 2016)

Para lograr diferenciar la patología cardíaca del paciente, posterior a la realización de un ECG, este nos permitirá clasificar a los pacientes en dos grupos distintos de síndrome coronario agudo:

1. Con elevación del segmento ST (SCACEST).
2. Sin elevación del segmento ST (SCASEST).

Dependiendo de la elevación o no de marcadores de necrosis miocárdica hablaremos de infarto propiamente dicho o bien de angina inestable. En todos los pacientes con cardiopatía isquémica se deben evaluar la presencia y estado de control de los principales factores de riesgo cardiovascular en intervalos regulares. (Vidán, 2016). La Secretaria de Salud Pública recomienda identificar y seguir a los pacientes con cardiopatía isquémica establecida y realizar estrategias de prevención secundaria.

2.2.4.1 Diagnóstico

El diagnóstico suele estar basado en algunos aspectos principales como lo son el historial clínico, las alteraciones electrocardiográficas mostradas en el ECG y algunos marcadores bioquímicos.

Dentro de estos últimos, podemos encontrar:

1. TnT y Tnl. Consideradas las más específicas y sensibles para el diagnóstico del daño miocárdico y como predictores de infarto y muerte a corto plazo (30 días) y a largo plazo (primer año y después). La existencia de una elevación en este marcador de daño miocárdico añade fuerza diagnóstica y pronóstica al binomio dolor y alteraciones electrocardiográficas.
2. Marcadores de actividad inflamatoria: Son numerosos los que se han propugnado, y ninguno se ha establecido como diagnóstico para la fase aguda.
3. Marcadores de activación neurohormonal: Los péptidos natriuréticos son altamente sensibles y bastante específicos como marcadores para la detección de disfunción del VI.
4. Marcadores de función renal: Una función renal dañada es un fuerte predictor independiente de mortalidad a largo plazo en paciente con SCA.

Sabemos de antemano que, la hipertensión arterial es el factor de riesgo cardiovascular más frecuente en los ancianos, la padecen hasta el 60% de individuos mayores de 65 años y se asocia a un incremento en la incidencia de cardiopatía isquémica, sin embargo, pacientes con diabetes mellitus tipo 2, también se asocia con el Riesgo de Cardiopatía isquémica en la edad avanzada (Vidán, 2016).

Como se observa en la tabla 2, la aparición en sangre periférica de marcadores intracelulares es diagnóstico de daño miocárdico y tiene valor pronóstico existiendo una relación directa entre el valor sérico alcanzado y el riesgo de consecuencias adversas.

El Tratado de Geriatria para residentes establece que, una vez recopilado el historial clínico y el ECG:

1. El ECG normal o inespecífico define un grupo de bajo riesgo, pero no descarta la isquemia miocárdica.
2. La elevación o descenso transitorios o mantenidos del ST sugieren una mayor probabilidad de isquemia y por tanto mayor riesgo.
3. Las alteraciones de la onda T tienen menos significado.
4. Las alteraciones de la repolarización con y sin dolor son mucho más específicas.

	Mioglobina	Troponina I o T	CK-MB masa
Tiempo de retención	1-2h	2-4h	4-5h
Sensibilidad máxima	4-8h	8-12h	8-12h
Duración	12-24h	5-10h	2-4h
Características	<ul style="list-style-type: none"> -Es el más precoz -Muy sensible y poco específico -Se normaliza pronto -Si es normal en las primeras 8h tras el dolor y el ECG es normal, es muy poco probable el diagnóstico de necrosis 	<ul style="list-style-type: none"> -Útil para estratificar el riesgo y determinar el pronóstico. -Más sensible y específico que CKMB masa -Indicador de reperfusión -Poco sensible en las fases más precoces 	<ul style="list-style-type: none"> -Se detecta de forma temprana -Es específico de necrosis miocárdica pero menos sensible que Troponina

Tabla 2. Marcadores de daño miocárdico (Basado en: Tratado de Geriatria para residentes, 2016)

2.3 Tienopiridinas

2.3.1 Generalidades

Corresponden a un grupo de antiagregantes plaquetarios que inhiben los receptores del ADP (adenosina difosfato) del subtipo P2Y₁₂, presente a nivel de la membrana de las plaquetas (Farid, 2010), lo que provoca una reducción de la degranulación plaquetaria y menor reducción activación de la gP IIb-IIIa. Las tienopiridinas suelen ser empleadas de manera frecuente en el tratamiento del síndrome coronario agudo, siendo el pilar del tratamiento y apoyo en la terapia de implantación de stents vasculares por vía percutánea (cateterismo), revascularización coronaria a cielo abierto (Alexopoulos, 2013) y la trombosis vascular (Giossi, 2010).

2.3.2 Clasificación

Como fármacos, se clasifican dentro del grupo de antiagregantes plaquetarios que inhiben los receptores del ADP (adenosina difosfato) del subtipo P2Y₁₂. Dentro de dicha clasificación, las tienopiridinas empleadas de manera frecuente en el tratamiento del síndrome coronario agudo son Ticlopidina, Clopidogrel, Prasugrel.

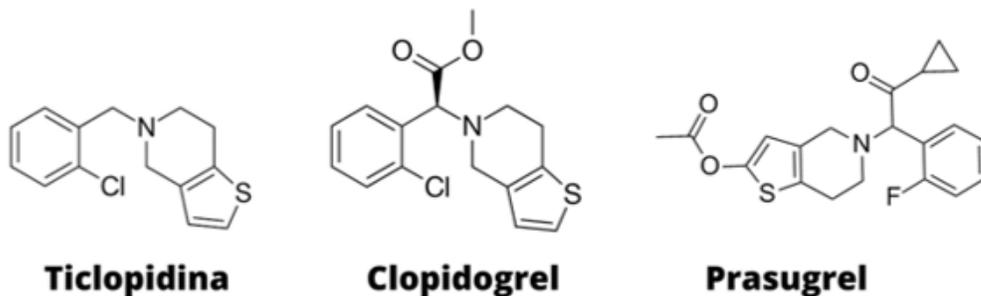


Figura 8. Antiagregantes plaquetarios del grupo de Tienopiridinas que inhiben los receptores del ADP del subtipo P2Y₁₂. (Drugbank, 2021).

2.3.3 Prasugrel

El Prasugrel, es un profármaco antiagregante plaquetario administrado vía oral, que pertenece a la familia de las tienopiridinas de tercera generación.

El metabolito activo de Prasugrel previene la unión del difosfato de adenosina (ADP) a su receptor plaquetario, lo que altera la activación mediada por ADP del complejo de glicoproteína GPIIb / IIIa (Drugbank, 2020). Se módica a su metabolito sulfhídrico, el cual tiene afinidad específica por el receptor P2Y12 con su radical SH. Requiere sólo un paso oxidativo dependiente de citocromo P-450 para ser transformado en su metabolito activo, lo que aumenta su eficacia 10 veces más en comparación con el Clopidogrel; fue aprobado por la FDA en febrero del 2009, en conjunto con aspirina en pacientes con síndromes coronarios agudos manejados con intervención coronaria percutánea e implantación de un stent coronario. Tiene tres metabolitos inactivos: R-95913, el precursor del metabolito activo y los metabolitos finales R-119251 y R-106583. Se ha documentado una rápida absorción después de la administración oral con concentraciones máximas en el plasma a pocos minutos de la primera dosis y con un metabolismo constante (Payne, 2005).

No se han comunicado interacciones entre Prasugrel y atorvastatina ni con los bloqueadores de canales de calcio dihidropiridínicos (FDA, 2009). Un estudio sugiere que el lansoprazol puede disminuir el efecto antiplaquetario del Prasugrel. Sin embargo, no existen datos suficientes que sustenten el impacto clínico de esta interacción (Small, 2008). En el estudio (JUMBO)-TIMI 26, un estudio de fase II, se incluyeron 904 pacientes sometidos a intervención coronaria.

2.3.4 Clopidogrel

Es importante mencionar que, Clopidogrel reporte una potencia superior en comparacion a la Ticlopidina. Dado el bloqueo irreversible del receptor P2Y12 por su metabolito activo, los efectos del Clopidogrel persisten durante todo el periodo de vida de las plaquetas ósea por 4 a 10 días después de suspender su administración.

La dosis habitual es de 75 mg/ día, aunque, como su efecto óptimo se alcanza a los 3-5 días de iniciar el tratamiento, para el inicio rápido de su acción (como se requiere en el síndrome coronario agudo) es necesaria una primera dosis de carga de 300-600 mg (Sociedad Española de Medicina Interna, 2004).

Es un profármaco y por ello es necesaria la metabolización por el hígado para convertirse en fármacos activos con propiedades antiplaquetarias. El metabolito activo se une de manera covalente al residuo cisteína de uno de los receptores del ADP (P2Y12), lo que conduce a una modificación irreversible del receptor durante toda la vida de la plaqueta. También se ha demostrado que reduce la formación de conjugados plaqueta-leucocitos en pacientes con SCA y la expresión de marcadores inflamatorios en plaquetas activadas como el CD40 ligando y la P-selectina en pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo (ICP)

El Clopidogrel se evaluó en el estudio CAPRIE (Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events), en más de 19.000 enfermos con aterosclerosis sintomática. Demostró una reducción significativa del 8.7% en la frecuencia de EVC isquémico, IAM o muerte vascular en el grupo de Clopidogrel. El estudio CURE (The Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent ischemic events), que incluyó 12,562 enfermos, demostró una reducción significativa del 20% en la muerte de origen cardiovascular, EVC e infarto agudo de miocardio a favor de la combinación con aspirina. El mayor beneficio se observó en las primeras 48 horas del tratamiento, seguramente como resultado de la dosis de carga que llevaba a una inhibición plaquetaria rápida y eficaz. Se observó mayor beneficio en pacientes con infarto miocárdico reciente, evento vascular cerebral reciente o enfermedad arterial periférica establecida al usar Clopidogrel en dichos pacientes al compararlos con los que recibieron aspirina ($p=0,042$). La incidencia de eventos hemorrágicos fue similar (9.3%), pero con mayor

incidencia de eritema cutáneo y diarrea grave en pacientes que recibieron Clopidogrel (Arch Cardiol Mex., 2014).

2.4 Receptores P2Y₁₂ ADP

2.4.1 Vías de señalización en la formación del trombo plaquetario

2.4.1.1 Vía del ácido Araquidónico

Como se observa en la figura 9B, la unión del colágeno a los receptores plaquetario GP Ib-IX-V, GP Ia/IIa activa a la fosfolipasa A₂ (cPLA₂) citoplasmática, una enzima que hidroliza los fosfolípidos de la membrana celular de la plaqueta para dar lugar a la liberación del ácido araquidónico (AA), el cual es convertido en la prostaglandina H₂ (PGH₂) y luego en tromboxano A₂ (TXA₂) por las reacciones catalizadas por las enzimas ciclooxygenasa-1 (COX-1) y tromboxano sintasa (TX sintasa), respectivamente (Badimon, 2012).

2.4.1.2 Vía de la trombina

La secreción de factores procoagulantes por parte de las plaquetas y la interacción con los fosfolípidos de la membrana plaquetaria, cargados negativamente, maximizan la síntesis de trombina, que fue iniciada por la exposición del factor tisular subendotelial durante la lesión vascular (Michelson, 2010) (Franchi, 2015) (Angiolillo, 2007).

La trombina interactúa con dos de los receptores que se encuentran sobre la superficie plaquetaria; proteasa-1 (PAR-1) y proteasa-4 (PAR-4), ambos acoplados a las proteínas G del tipo Gq o G12/13. Cuando el receptor ya fue activado por la trombina, las proteínas Gq activan la fosfolipasa C (PLCβ), que hidroliza el fosfatidilinosito-4,5-bisfosfato (PIP₂) para dar lugar a la formación del inositol trifosfato (IP₃). Como se observa en la figura 9C, esto induce la liberación de calcio a partir de las reservas intracelulares y diacilglicerol (DAG), que activa la proteína quinasa C (PKC). Por otro lado las proteínas G del tipo G12/13, por su parte, activan las proteínas Rho que participan en la estabilización de adhesiones focales, las cuales contribuyen al cambio de la forma de la plaqueta (Angiolillo, 2015) (Angiolillo, 2010).

El calcio intracelular liberado, igual a como sucede en la unión del colágeno a las plaquetas, activa la fosfolipasa A₂ (cPLA₂) para dar lugar a la liberación del ácido araquidónico, el cual conduce a la liberación de tromboxano. Como se observa en la figura 9D, la proteína quinasa C (PKC), entre sus muchos efectos, produce la fosforilación y activación de la quinasa de cadena ligera de miosina (MLCK-P), una enzima que induce la liberación del contenido de los granulos plaquetarios incluyendo el adenosín difosfato (ADP) (Angiolillo, 2010).

2.4.1.3 Vía del tromboxano A₂

Como se observa en la figura 9E, el tromboxano A₂ (TXA₂), formado a partir del ácido araquidónico por la enzima COX-1 plaquetaria, se libera de la circulación en donde se une a su receptor en la superficie plaquetaria, el receptor prostanoide de tromboxano alfa (TP α), el cual se encuentra acoplado a las proteínas Gq. Esta unión da lugar a la activación de la vía de la fosfolipasa C beta (PLC β), lo que permite el proceso de activación plaquetaria iniciado por otras vías (Badimon, 2008).

2.4.1.4 Vía del ADP

El ADP, liberado a la circulación a partir de los granulos densos plaquetarios, activa los receptores purinérgicos, también conocidos como purinoreceptores (P2X₁, P2Y₁ y P2Y₁₂), situados en la superficie de las plaquetas. Estos receptores actúan de forma sinérgica en la activación de la célula: el receptor P2X₁ participa en el cambio de la forma de la plaqueta, mientras que P2Y₁ es el responsable de la activación reversible inicial de la plaqueta y el P2Y₁₂ de la activación prolongada y de la agregación definitiva e irreversible de las plaquetas (Gachet, 2008).

Como se observa en la figura 9F, específicamente, la unión del ADP al receptor P2Y₁, por medio de las proteínas G del tipo Gq acopladas, activa la fosfolipasa C beta (PLC β) para generar diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP₃), cuyas acciones ya fueron descritas, y a través de las proteínas G del tipo G_{12/13}, también acopladas, activa la proteína Rho que da lugar al cambio de la plaqueta, la secreción de los granulos y la activación del receptor GP IIb/IIIa (Angiolillo, 2007) (Angiolillo, 2010).

Por su parte, la unión del ADP al receptor $P2Y_{12}$, el cual se encuentra acoplado a proteínas G del tipo G_i , induce la liberación de las subunidades α_i y β/γ de la proteína G_i .

Como se observa en la figura 9G, la subunidad α_i inhibe la adenilato ciclasa, lo que evita la formación del adenosín monofosfato cíclico (AMPc) a partir del adenosín trifosfato (ATP) y, por lo tanto, reduce su concentración. A su vez, esto reduce la fosforilación de la fosfoproteína estimulada por el vasodilatador (VASP) por la proteína quinasa A (PKA) a través de la acción del AMPc, lo que estimula la activación del receptor plaquetario GP IIb/ IIIa (Angiolillo, 2007) (Angiolillo, 2010). Es importante resaltar que la proteína VAS en su estado fosforilado (VAS-P) inhibe la activación de la fosfatidilinositol-3 quinasa (PI_3K), que a su vez activa la fosfolipasa C beta ($PLC\beta$) y las señalizaciones celulares posteriores ya descritas (Angiolillo, 2010).

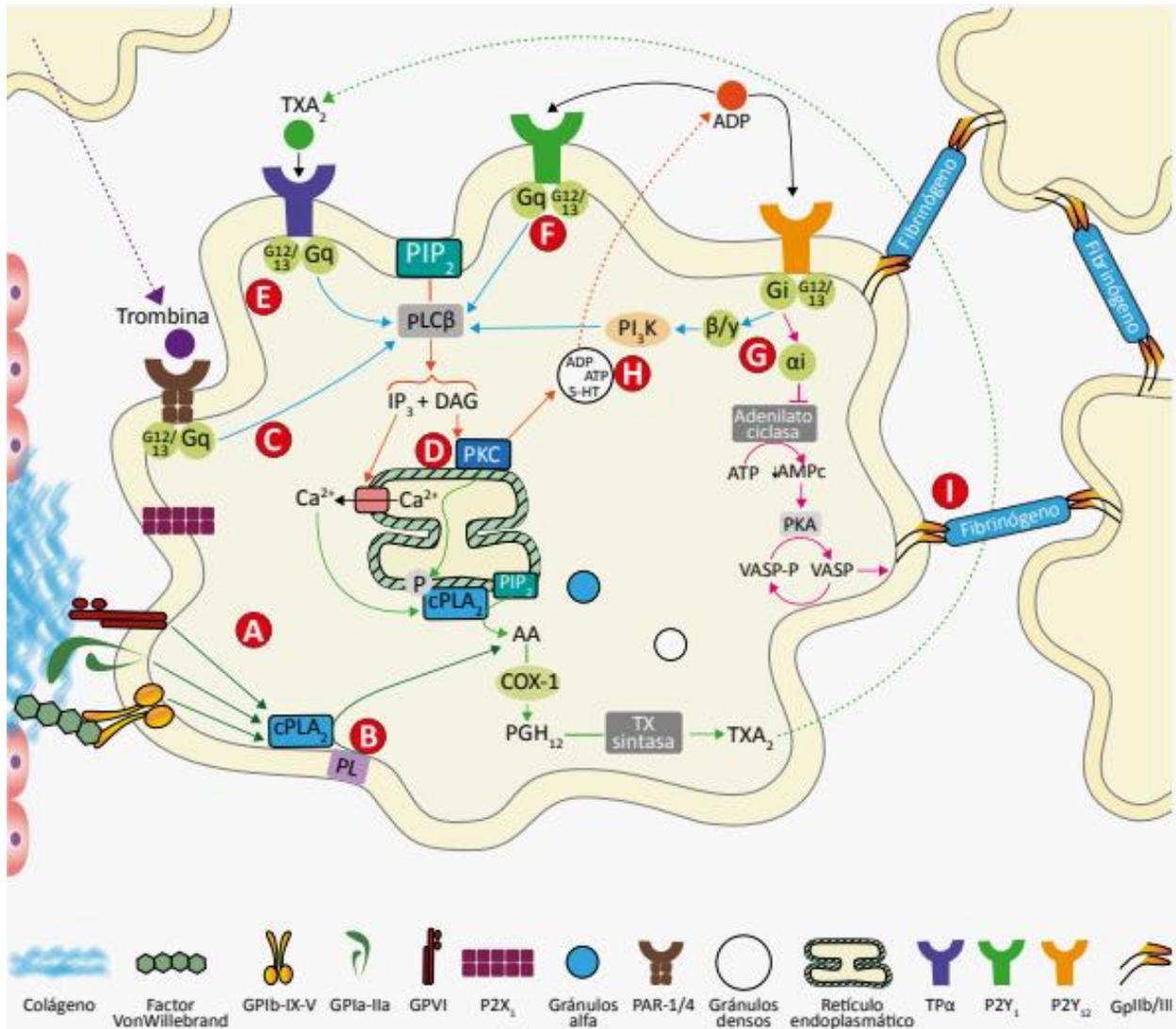


Figura 9. Vía del ADP para la formación del trombo plaquetario (Basado en; Medicina y laboratorio, 2017).

2.4.2 Inhibidores del receptor P2Y₁₂ ADP

La función principal de éstos es actuando como antiagregantes plaquetarios que antagonizan, inhiben o afectan cualquier mecanismo que conduzca a la agregación plaquetaria, ya sea durante la fase la fase de activación y cambio de la forma de las plaquetas o luego de la reacción de liberación de los gránulos densos y la estimulación del sistema prostaglandina-tromboxano.

Como se mencionó anteriormente en el apartado de Tienopiridinas, hasta el momento se conocen seis inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂ que han sido utilizados con este fin.

Podemos clasificarlos en dos grandes grupos:

- 1-** Las tienopiridinas; donde encontramos la ticlopidina, Clopidogrel y Prasugrel
- 2-** Las No tienopiridinas; donde encontramos el ticagrelor, Cangrelor y Elinogrel

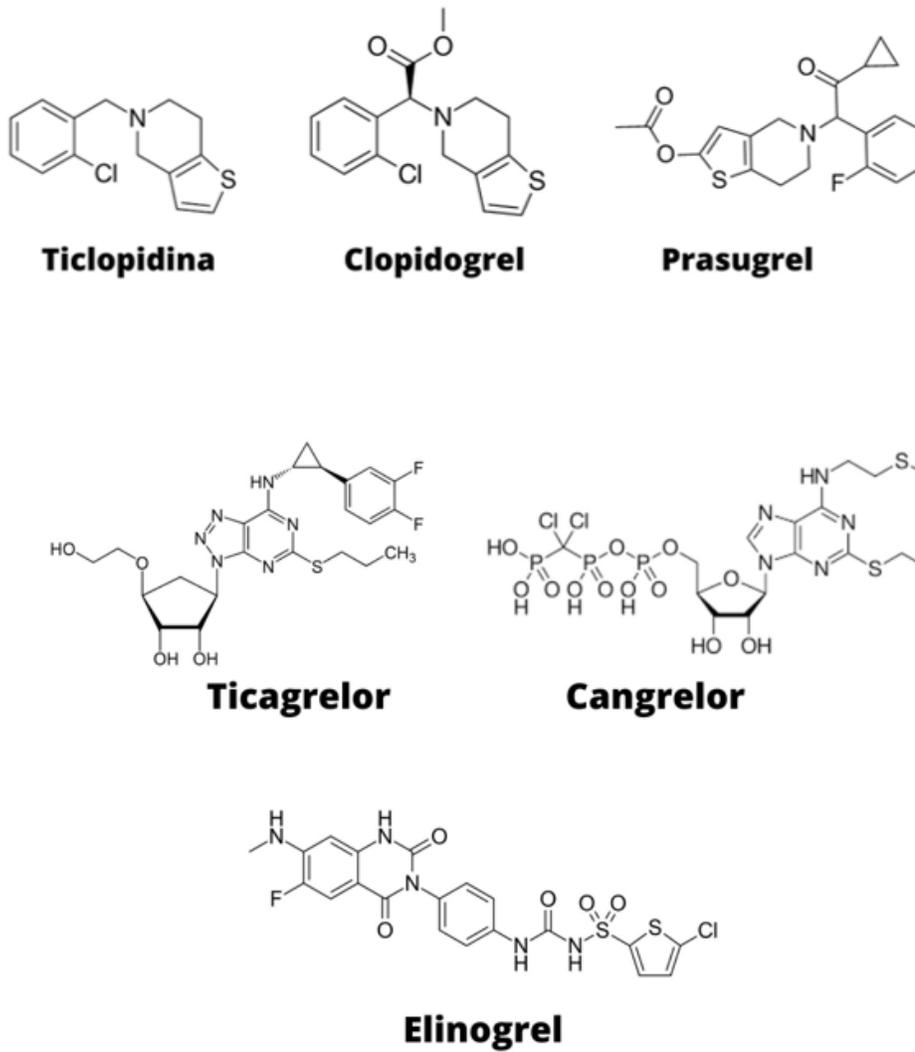


Figura 10. Antiagregantes plaquetarios que inhiben los receptores del ADP del subtipo P2Y12. (Drugbank, 2021).

2.5 Cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento en patologías que deriven de la desregulación de la agregación plaquetaria.

Los pacientes adultos que presentan eventos aterotrombóticos como el síndrome coronario agudo, angina inestable, infarto de miocardio con/sin elevación del segmento ST, sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) primaria o aplazada, constituyen la emergencia médica más frecuente dentro del área.

Es importante mencionar que el éxito de la terapia se da de acuerdo con los métodos de diagnóstico y estrategias farmacoterapéuticas empleadas. Por lo cual, es importante tener siempre presente que los pacientes que presenten patologías que deriven de la desregulación de la agregación plaquetaria, deberán de ser tratados de acuerdo con el perfil de este.

Dentro de los indicadores principales podemos encontrar diversos parámetros clínicos, ecocardiográficos, electrocardiográficos, y de marcadores bioquímicos de daño miocárdico, los cuales permiten estratificar el riesgo y tomar una conducta terapéutica acorde al mismo.

Específicamente en el caso del síndrome coronario agudo, como se puede observar en la Figura 11, para llegar a un diagnóstico final es importante analizar la evolución ulterior del electrocardiograma y de los marcadores de necrosis miocárdica: IMA con onda Q, IMA sin onda Q, o AIA.

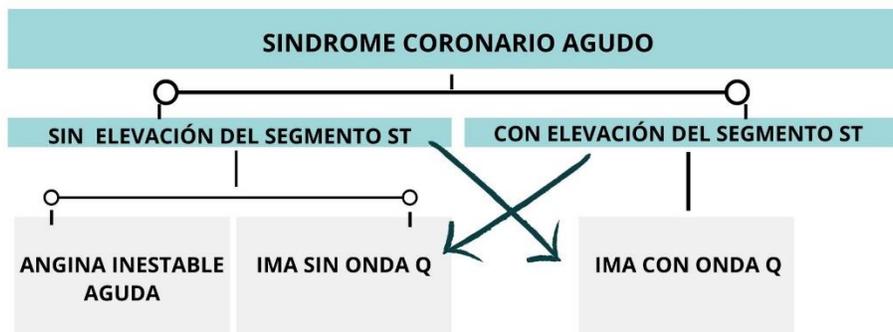


Figura 11. SCA y sus variantes electrocardiográficas. (Lezama, Y. 2021)

El infarto agudo de miocardio (IMA), suele definirse como la necrosis irreversible del miocardio, resultante de una alteración aguda y mantenida del equilibrio entre el aporte sanguíneo miocárdico y las necesidades de este. El IMA se asociará a una trombosis más extensa y duradera, la angina inestable a un trombo más lábil. Sin embargo, la sintomatología clínica no permite una diferenciación con suficiente certeza de los diferentes síndromes, por lo que resulta imprescindible la realización precoz de un electrocardiograma (ECG) (Toledo, 2018).

De acuerdo con Thygesen, la clasificación clínica de los diferentes infartos de miocardio es la siguiente:

Tabla 3. Clasificación de los diferentes tipos de infartos según Thygesen. (Basado en; Thygesen K, 2017)

Tipo	Características
Tipo 1	Infarto del miocardio espontáneo relacionado a isquemia, debido a un evento coronario primario tal como erosión de la placa y / rotura, fisura o disección.
Tipo 2	Infarto del miocardio secundario a isquemia debido a un incremento del consumo de oxígeno o disminución del aporte, por ejemplo, espasmo coronario, embolismo coronario, anemia, arritmias, hipotensión o hipertensión.
Tipo 3	Muerte súbita cardíaca inesperada, incluyendo paro cardíaco a menudo con síntomas sugestivos de isquemia miocárdica, acompañado de elevación del segmento ST nuevo o bloqueo de la rama izquierda nuevo o evidencia del trombo fresco en una arteria coronaria documentada por angiografía o autopsia.
Tipo 4a	Infarto del miocardio asociado a angioplastia coronaria
Tipo 4b	Infarto del miocardio asociado a trombosis del stent documentado por angiografía coronaria.
Tipo 5	Infarto del miocardio asociado a cirugía de revascularización coronaria.

A grandes rasgos y mediante el empleo de las guías de diagnóstico y tratamiento de las alteraciones en la agregación plaquetaria expedidas por el Gobierno Federal de México y otras entidades de Salud tanto públicas como privadas, podemos definir que, partiendo de la definición universal, se considera un IMA al existir una evidencia de

necrosis en un escenario clínico constante con isquemia miocárdica bajo las siguientes condiciones descritas por Thygesen:

1. Detección de elevación y/o caída de biomarcadores cardiacos, con al menos un valor sobre el percentil 99 del límite superior de referencia (LSR) junto con la evidencia de isquemia miocárdica y al menos uno de los siguientes:
 - Síntomas de isquemia.
 - Cambios electrocardiográficos indicativos de isquemia nueva (elevación del segmento ST, bloqueo de rama izquierda avanzado).
 - Desarrollo de ondas Q patológicas.
 - Evidencia de imágenes de pérdida nueva de miocardio viable, o nuevos trastornos en la movilidad regional.
 - Muerte cardiaca inesperada, súbita, incluido paro cardiaco.
 - Para intervenciones coronarias percutáneas (ICP) en pacientes con niveles de troponinas basales normales, elevación de biomarcadores cardiacos por encima del percentil 90 (LSR) son indicativos de necrosis miocárdica peri- procedimiento.
 - Elevaciones superiores a 3 veces el percentil 99 del LSR, definen infarto relacionado con ICP, el cual se reconoce como un subtipo relacionado con trombosis del stent.
 - Por injertos de puentes de arterias coronarias (IPAC) en pacientes con niveles con troponinas basales normales, elevación de biomarcadores cardiacos por encima del percentil 99 SLR, son indicativos de necrosis miocárdica peri-procedimiento.
 - Hallazgos por anatomía patológica de infarto de miocardio.

Por otro lado, en el caso de la angina inestable (AI), su terminología es empleada para separar una entidad clínica dentro del espectro del síndrome coronario agudo; cuya gravedad y riesgo eran mayores que los de la angina estable y menores que los del infarto de miocardio. (Steg, 2013). El pronóstico de la angina inestable es variable, no necesariamente desfavorable y expresa la mayor heterogeneidad de esta enfermedad.

La fibrilación ventricular primaria es el mecanismo de la mayor parte de los fallecimientos que se producen en las primeras horas del IMA. La posibilidad de identificar y revertir las arritmias letales constituye la herramienta más eficaz para mejorar la expectativa de supervivencia del paciente. (Toledo, 2018).

En el IMA, la angioplastia primaria, comparada con la trombolisis, ha demostrado ser capaz de repermeabilizar la arteria responsable del infarto en un mayor porcentaje que la trombolisis, consiguiendo un mejor flujo coronario, una menor estenosis residual y con menor riesgo de accidente cerebrovascular (Steg, 2013).

La angioplastia primaria se da bajo las siguientes características clínicas:

- Pacientes con IMA con elevación del segmento ST y 12 h desde el comienzo de los síntomas, especialmente en infartos extensos, con inestabilidad hemodinámica o contraindicación para tratamiento trombolítico.
- Pacientes en shock cardiogénico < 75 años y dentro de las primeras 18 h de instauración del shock y menos de 36 horas del inicio de los síntomas.
- Pacientes con infartos extensos o con inestabilidad hemodinámica, sin contraindicación para la trombolisis, y cuyo traslado e intervención no suponga un retraso superior a 90 min.

2.5.1 Marcadores bioquímicos de necrosis

El autor Orlando Toledo establece en su guía Síndrome Coronario Agudo que, en el IMA la necrosis celular provoca alteración en su membrana citoplasmática con la consiguiente liberación de enzimas y macromoléculas a la circulación. La medición de la actividad plasmática de estas sustancias es de gran importancia desde un punto de vista diagnóstico. También puede ser útil para la estimación del tamaño del infarto y para valorar la eficacia de tratamientos de reperfusión. Nuevos marcadores bioquímicos que se encuentran en búsqueda de precocidad y especificidad son:

- Mioglobina: El marcador más precoz en el infarto de miocardio, tiene el inconveniente de ser muy fugaz ya que desaparece en 24 h y, además, además de su falta de especificidad.

- Troponinas I y T: Son relativamente precoces, se elevan a partir de las 4 a 6 horas del inicio de los síntomas, son muy específicas y pueden detectarse en plasma hasta 10-14 días postinfarto. Desde una perspectiva de coste/efectividad, no parece razonable determinar todos los marcadores en estos pacientes
- Muestras para CK y CK-MB o Troponina T: Al ingreso, y a las 24 horas del ingreso podría ser una pauta suficiente, y es la recomendada en nuestra unidad coronaria.
- Ecocardiograma: Su uso rutinario no es imprescindible en las primeras 24 horas del ingreso en pacientes estables hemodinámicamente sin arritmias ventriculares graves ni trastornos de conducción A-V. Sin embargo, aporta datos valiosos acerca de:

-Localización y extensión de la zona infartada

-Tamaño y función ventricular

-Presencia de otras cardiopatías asociadas

2.5.1.1 Existencia de complicaciones pericárdicas o cardíacas

Estos datos, además de su utilidad desde el punto de vista pronóstico, pueden facilitar el tratamiento de los pacientes en situaciones concretas.

En la siguiente tabla se establecen las características de acuerdo con el perfil del paciente, lo cual resulta indispensable para llevar a cabo la selección de la farmacoterapia más adecuada y exitosa (Shaíro, 2008).

Tabla 4. Perfil del paciente y datos clínicos de acuerdo con sus características

	LABORATORIO Y GABINETE	DIAGNOSTICO CLINICO	MEDIDAS GENERALES
<p>Angina inestable/</p> <p>SCA con elevación del segmento ST</p> <p>IMA con elevación del ST</p>	<p>-Electrocardiogramas con interpretación validada por computadora</p> <p>-El monitoreo electrocardiográfico continuo de 12 derivaciones.</p> <p>-Los biomarcadores troponina T o I, como marcador de lesión miocárdica.</p> <p>-Prueba de esfuerzo o farmacológica</p>	<p>-Dolor precordial</p> <p>-Molestia en la mandíbula, cuello, brazo izquierdo, espalda o en epigastrio</p> <p>-Disnea inexplicable o fatiga extrema en AI</p> <p>-Dolor precordial que dura de 5 a 20 minutos</p>	<p>-Cuando el dolor precordial tipo opresivo dura más de 20 minutos es una angina prologada o un infarto con desnivel negativo o desnivel positivo del segmento ST.</p> <p>-Ante un cuadro clínico de angina de pecho, cuando el primer electrocardiograma no presenta alteraciones, se debe repetir a las 6 a 8 horas.</p> <p>-Monitorización electrocardiográfica continua.</p> <p>- Monitorización incruenta de la presión arterial.</p> <p>- Reposo en cama en las primeras 12-24 h en los pacientes hemodinámicamente estables sin episodios de isquemia recurrente.</p> <p>-Regulación del dolor</p> <p>-Vía venosa</p> <p>- Dieta blanda en las primeras 12 h, seguida de dieta hiposódica.</p> <p>- Aporte de oxígeno durante las primeras 2-3 h o mientras persista el dolor.</p> <p>- Pulsioxímetro</p>
<p>Infarto del miocardio con elevación del segmento ST</p>	<p>-Empleo de los criterios universales descritos por Thygesen anteriormente</p> <p>-ECG con principales cambios en la onda T y segmento ST</p> <p>-aparición y persistencia de una imagen de bloqueo de rama izquierda o de una nueva elevación del segmento ST en el punto J de al menos dos variaciones contiguas.</p>	<p>-Dolor torácico por lo menos con una duración de 20 min.</p> <p>-fatiga, disnea, debilidad o síncope</p> <p>-Activación del sistema nervioso autónomo (palidez, diaforesis)</p> <p>-Hipotensión</p> <p>-Pulso irregular, bradicardia, taquicardia, tercer ruido y estertores.</p>	<p>-En el caso de alta sospecha de SCA, si el primer ECG no es diagnóstico, se aconseja realizar a las 3, 6, 9 y 24hrs.</p> <p>-A pesar de que las pruebas portátiles a la cabecera del enfermo pueden ser utilizados como biomarcadores cardiaco-séricos, las mediciones subsiguientes deben realizarse con una prueba cuantitativa</p> <p>-Pacientes con elevación del segmento ST deben iniciar terapia de perfusión lo más pronto posible</p> <p>-Pacientes con IAMCEST realizar radiografía de tórax, tomografía computarizada con contraste o la resonancia magnética</p>

2.5.2 Tratamiento en Angina inestable/ SCA con elevación del segmento ST (IMA con elevación del ST)

Es importante previamente a la selección del abordaje, considerar los siguientes puntos clave:

1. La probabilidad de la obstrucción trombótica de una arteria coronaria significativa es más alta mientras persisten los síntomas
2. La evidencia existente respecto al beneficio clínico de los fibrinolíticos es muy superior cuando se administran dentro de las primeras 6 h y muy inferior a partir de las 12 h.

En el caso específico de esta clasificación descrita por el autor Shairo, se prestará principal intención a:

- Síntomas (dolor precordial o equivalente anginoso) > 30 min de duración
- ECG con elevación del segmento ST > 0,1 mvolt en dos o más derivaciones contiguas (o bloqueo de rama izquierda nuevo o presuntamente nuevo)
- < 12 h de evolución de los síntomas, en ausencia de contraindicaciones absolutas y/o relativas.

Teniendo en cuenta las contraindicaciones de una farmacoterapia en el caso de: hipertensión arterial no controlada (>180/110), enfermedades sistémicas graves presentes, cirugías menores en un periodo de 7 días, alteraciones de coagulación conocidas que impliquen riesgo hemorrágico, pericarditis o tratamiento con láser retiniano, hemorragia activa, disección aortica presente, antecedente de ictus hemorrágico, un periodo menor a tres meses de haber entrado a cirugía o sufrir traumatismo craneal, fistula o aneurisma cerebral ausente o traumatismos importantes menores a un periodo de 14 días.

Tomando en cuenta las condiciones anteriores, la selección del tratamiento antitrombótico coadyuvante en SCA con elevación del segmento ST (IMA con elevación del ST) es la siguiente:

Tabla 5. Tratamiento antitrombótico coadyuvante en SCA con elevación del segmento ST (Basado en; (Revista Mexicana de Anestesiología, 2014).

TRATAMIENTO	INDICACIÓN
Aspirina	En todos los pacientes si no hay contraindicación (alergia o intolerancia) a dosis de 125 mg al día.
Heparina	Durante 48 h si el IMA es de pared anterior, a dosis de 5 000 U iniciales, por vía EV, seguidas de infusión EV de 1 000 U/h, regulando la dosis según el Tiempo parcial de tromboplastina (TPT) que se debe realizar antes de comenzar la infusión y después cada 8 horas durante las primeras 24 horas. El TPT se debe mantener entre 50-70 segundos (o el doble en relación con el control)
Clopidogrel	Si hay intolerancia a la aspirina o si se planea realizar intervencionismo coronario percutáneo. Tabletas de 75 mg; dosis de carga: 600 mg en dosis única si se va a realizar PCI; continuar con 75 mg diarios.

Mientras que, en el caso particular del tratamiento farmacológico para IMA no complicado tenemos:

Tabla 6. Tratamiento farmacológico para IMA no complicado (Basado en; Revista Finlay, 2016)

TRATAMIENTO	INDICACIÓN	OPCIONES FARMACOLÓGICAS
<p>Betabloqueantes</p> <p>Atenolol</p>	<p>Pacientes con IMA que no presenten contraindicación (bradicardia < 60 /min., bloqueo A-V, asma bronquial o EPOC avanzada).</p> <p>Paciente con dolor isquémico continuo o recurrente. Pacientes con hiperadrenergia (taquicardia y/o hipertensión).</p>	<p>Atenolol: Tabletas (100 mg): de 25-100 mg, dosis única o cada 12 h en dependencia de la frecuencia cardiaca</p>
<p>Nitratos</p> <p>Nitroglicerina intravenosa</p>	<p>En las primeras 24 h en pacientes con IMA e hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca o isquemia persistente. Más allá de este tiempo en pacientes con angina recurrente o insuficiencia ventricular izquierda.</p>	<p>Nitroglicerina (amp 5 mg): infusión continua a 0,25-5 µg/kg/min (se comienza por la dosis mínima con incrementos paulatinos hasta que mejore el cuadro a se llegue a la dosis máxima).</p> <p>Nitrosorbide (Tabl 10 mg): de 30-120 mg/día repartidos en 3 subdosis. Se utiliza en el momento de suspender la infusión EV de nitroglicerina para evitar efecto de rebote. No se indica de manera rutinaria en todos los pacientes con IMA, solo en aquellos con angina recurrente o persistente, o con signos clínicos de insuficiencia ventricular izquierda.</p>

<p>Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)</p>	<p>-Pacientes con IMA extenso y/o con fracción de eyección menor de 40 % en ausencia de hipotensión o de contraindicaciones para su uso. -Pacientes con insuficiencia cardiaca clínica en ausencia de hipotensión o de contraindicaciones para su uso.</p> <p>-Pacientes con hipertensión arterial durante la fase aguda del IMA. Aunque los beneficios de los IECA en el IMA son en general aceptados, existen actualmente dos tendencias: Administrarlos a todos los pacientes de forma precoz</p> <p>-Administrarlos únicamente en los casos con mayor riesgo</p>	<p>Captopril (tab 25 mg): 12,5-150 mg/días repartidos en tres subdosis.</p> <p>Enalapril (Tabl 20 mg): 5-40 mg/día en una o dos subdosis</p>
<p>Estatinas</p>	<p>Se utilizan en las primeras horas del cuadro independientemente de la cifra de colesterol por sus efectos pleiotrópicos que permiten estabilizar la placa</p>	<p>Simvastatina: 40-80 mg/día.</p>

Dentro del tratamiento farmacológico para Angina inestable el abordaje primario se da a partir de terapia farmacológica con Oxígeno, Morfina, aspirina 325mg, Nitratos, beta-bloqueadores, heparina u otro anticoagulante.

Es importante considerar la clasificación de la angina inestable, la cual puede ser clasificada de acuerdo:

1. No complicada
2. Complicada

En la siguiente tabla podemos observar el abordaje clínico de cada una:

Tabla 7. Tipos de angioplastia y su abordaje clínico

Tipo	Abordaje Clínico	Anatomía coronaria	Consideraciones de acuerdo con la anatomía coronaria
No complicada	Angiografía dentro de las primeras 24-48 hrs.	No adecuada	Considerar cirugía de revascularización miocárdica
		Adecuada	ICP
Complicada	Angiografía de urgencia	No adecuada	Cirugía de revascularización miocárdica de emergencia
		Adecuada	CP

Dentro del tratamiento farmacológico empleado en AI, las guías americanas, mexicanas y españolas, suelen utilizar con mayor frecuencia los siguientes fármacos descritos en la tabla 8:

Tabla 8. Tratamiento farmacológico para Angina inestable (Basado en; Servicio de Cardiología. Hospital Virgen de la Salud, 2017)

Fármaco	Indicación
Clopidogrel	-300-600mg una vez -75mg una vez al día si los pacientes son de alto riesgo o son intolerantes a la aspirina
Prasugrel	60mg una vez si se indica intervención coronaria percutánea (ICP)
Ticagrelor	180mg una vez si se indica intervención coronaria percutánea (ICP)
Inhibidores de la Gp IIb/IIIa	Si se indica ICP o si los pacientes son de alto riesgo

2.5.3 Tratamiento post- síndrome coronario agudo (SCA)

Es imprescindible manejar los factores de riesgo reversibles como lo puede ser; hipertensión, diabetes, dieta, estilo de vida sedentario, obesidad, tabaquismo. Así como también, emplear inhibidores de ECA o bloqueantes del receptor de angiotensina II.

Dentro de los tratamientos óptimos se pueden encontrar:

1. Clopidogrel: 75mg una vez al día durante al menos un mes en pacientes con un catéter endovascular metálico que no libera fármacos y al menos durante 9-12 meses en pacientes con un tutor endovascular que libera fármacos.
2. Inhibidor de Gp IIb/IIIa durante al menos 18-24 horas después de la ICP, en especial con una carga de coágulos alta.
3. Estatina con la finalidad de alcanzar una LDL de 70mg/dL

2.5.4 Tratamiento del Infarto del miocardio con elevación del segmento ST peri-procedimiento.

Los pacientes que se someten a una angioplastia primaria deben recibir una combinación de doble antiagregación plaquetaria con aspirina y un antagonista del receptor de adenosina difosfato (ADP) lo antes posible, antes de la angiografía, y un anticoagulante parenteral (Steg, 2013).

Tomando en cuenta las condiciones anteriores, la selección del tratamiento antitrombótico coadyuvante en Infarto del miocardio con elevación del segmento ST en diferentes guías clínicas es la siguiente:

Tabla 9. Tratamiento antitrombótico coadyuvante en Infarto del miocardio con elevación del segmento ST peri-procedimiento. (Basado en; Manual de terapéutica Médica, 2010)

TRATAMIENTO	INDICACIONES	OPCIONES FARMACOLÓGICAS
Antiplaquetarios	Se recomienda aspirina por vía oral o I.V (si no se puede deglutir)	Aspirina, recomendable una dosis de 150-300 mg
Inhibidor del receptor de ADP	Afectan la agregación plaquetaria y los vínculos cruzados plaquetarios mediados por el fibrinógeno y pueden ser eficaces para prevenir la EC.	<p>Prasugrel: En pacientes que no han tomado Clopidogrel, si no hay historia previa de accidente cerebrovascular/AIT, edad < 75 años</p> <p>(dosis de carga de 60mg por vía oral, dosis de mantenimiento de 10 mg)</p> <p>Ticagrelor: dosis de carga de 180mg por vía oral dosis de mantenimiento de 90mg /12hrs</p> <p>Clopidogrel, preferiblemente cuando el Prasugrel o ticagrelor no estén disponibles o estén contraindicados</p>
Inhibidores GP IIb/IIIa	<p>Se deben considerar para tratamiento de rescate si hay evidencia angiográfica de trombo masivo, flujo lento o no-reflujo o complicación trombótica</p> <p>Tratamiento coadyuvante a la ICP primaria realizada con HNF en pacientes sin contraindicaciones</p>	<p>Abciximab</p> <p>Eptifibatida (con un bolo doble)</p> <p>Tirofiban (con un bolo de dosis alta)</p>
Anticoagulantes	<p>Se debe utilizar un anticoagulante inyectable en la ICP primaria</p> <p>Se debe administrar HNF, con o sin uso rutinario de un inhibidor GP IIb/IIIa, en pacientes que no reciben bivalirudina o enoxaparina</p> <p>No está recomendado el uso de fondaparinux en la angioplastia primaria</p> <p>No está recomendado el uso de fibrinólisis antes de una ICP primaria programada</p>	<p>Se recomienda el uso de bivalirudina (restringiendo el uso de inhibidores GP IIb/IIIa a los tratamientos de rescate) con preferencia al uso de HNF o de un inhibidor GP IIb/IIIa</p> <p>Enoxaparina (con o sin inhibidor GP IIb/IIIa de rutina) a la HNF</p>

2.5.5 Tratamiento en SCA sin elevación del segmento ST.

Es importante descartar aquellas situaciones clínicas que pueden simular un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Dentro las principales situaciones se encuentran las descritas en la siguiente tabla:

Tabla 10. Situaciones clínicas que pueden simular un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (Basado en; Medicina Intensiva, 2010).

Cardiaca	Pulmonar	Gastrointestinal	Vascular	Trauma	Hematológico
Miocarditis	TEP	Espasmo esofágico	Aneurisma aórtico	Discopatía cervical	Anemia falciforme
Pericarditis	Infarto	Esofagitis	Disección aortica	Fracturas costales	
Miopericarditis	Pulmonar	Úlcus	Coartación de la aorta	Trauma Muscular	
Miocardiopatías	Neumonía	Pancreatitis	Enfermedades cardiovasculares	inflamación muscular	
Valvulopatías	Neumotórax	Colecistitis		Costocondritis	
Apical	Pleuritis				

El autor Civeira Murillo establece que, la estrategia terapéutica consiste en disminuir la isquemia, valorada como la desaparición de los síntomas, debido a que un paciente puede diagnosticarse de dolor torácico isquémico en diferentes niveles asistenciales, en los que se deberán instituir las diferentes estrategias de tratamiento.

La decisión inicial en el enfermo con SCASEST, tras su diagnóstico, es establecer el riesgo y decidir dónde se ubicará y qué tipo de tratamiento recibirá en cada caso (Boden, 1998).

La Sociedad Americana del Corazón propone las siguientes estrategias terapéuticas: una con fármacos y otra intervencionista. Ambas han demostrado eficacia y suelen ser complementarias.

La estrategia intervencionista descrita por Lancet en 1999 tiene como objetivo único el tratamiento de la lesión aterosclerótica coronaria, es decir, abrir la arteria y evitar su nueva obstrucción.

Por otro lado, enfocándonos en la estrategia farmacológica, los pilares de ésta son:

- Antitrombótico, dirigido a permeabilizar la arteria coronaria, y que la libera del componente obstructivo trombótico. Por un lado, evitar la formación de nuevo trombo y prevenir el crecimiento o la progresión y, por otro lado, incluso disolver el ya formado. El objetivo es, por tanto, prevenir la formación de trombina, evitar la agregación plaquetaria y “anticoagular” el trombo ya formado.
- Antiisquémica, dirigida fundamentalmente a eliminar el dolor.
- Tratamiento de las complicaciones.
- Tratamiento precoz de los factores de riesgo implicados en cada caso.

Por consiguiente, el tratamiento farmacológico recomendado es el siguiente:

- *Antitrombóticos:* Los cuales van dirigidos a disminuir el componente trombótico para mantener la arteria lo más abierta posible. Su efectividad es mayor cuanto mayor sea el componente de trombo, y será ineficaz si el componente trombótico es mínimo o inexistente.

Tabla 11. Tratamientos farmacológicos recomendados por la Sociedad Americana del corazón en SCA sin elevación del segmento ST (Basado en; Medicina Intensiva, 2010).

Fármacos	Indicación
Antiplaquetarios Aspirina	-162 a 325mg en pacientes no tomadores previamente. La vía de administración es la oral mediante comprimidos y sin cubierta entérica.
Clopidogrel	-Debe administrarse, en vez de aspirina, a todos los pacientes diagnosticados de SCA con seguridad y que tengan intolerancia conocida, una dosis de 300mg. -Parece indicado añadir Clopidogrel a la aspirina a todos los pacientes de riesgo, independientemente de que el tratamiento posterior elegido sea invasivo o no. -Cuando la estrategia elegida es la intervencionista, puede darse sólo o asociado a inhibidores IIb/IIIa. - No existen niveles de recomendación para la utilización de inhibidores IIb/IIIa sin Clopidogrel.
Prasugrel	En pacientes que no han tomado Clopidogrel, si no hay historia previa de accidente cerebrovascular/AIT, edad < 75 años.
Inhibidores IIb/IIIa	El fármaco recomendado es Abciximab si el cateterismo es inmediato y se supone de forma muy cierta (por ejemplo, anatomía ya conocida) que va a realizarse intervencionismo coronario (Simmons, 2001). Pueden emplearse siempre como tratamiento asociado a aspirina y a Clopidogrel. En estos enfermos la evidencia del beneficio de los inhibidores IIb/IIIa es menor ⁴³ , pero pueden asociarse a los enfermos de alto riesgo (Blancas, 2007). Si el tratamiento farmacológico no incluye inicialmente inhibidores IIb/IIIa y el paciente cursa con dolor recurrente, debería iniciarse tratamiento con tirofiban o eptifibatide antes de la realización del cateterismo.
Bilirruvina	Puede utilizarse como fármaco único, independientemente de la estrategia inicial utilizada, sin inhibidores IIb/IIIa durante el cateterismo.
Anticoagulantes Heparina sódica (HNF)	Si se elige la estrategia invasiva: está especialmente recomendada para el paciente al que se le va a realizar cateterismo, hasta conocer el resultado de éste. Tras el cateterismo: si el paciente debe operarse, se continúa con la perfusión de heparina hasta 4h antes de la cirugía. Si se realiza angioplastia con o sin colocación de stent, la heparina se suprime tras el procedimiento. Si el paciente no es candidato a ningún procedimiento revascularizador, se mantiene el nivel de anticoagulación 48h. La dosis es individual, y debe iniciarse con un bolo de 60–70U/kg (no debe superar las 4.000–5.000U) seguido de una perfusión de 12–15U/kg/h. Se controla mediante tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) cada 4 h hasta conseguir el nivel de anticoagulación adecuado, que se sitúa entre 1,5–2 veces el control.

<p>HBPM</p>	<p>Puede utilizarse como anticoagulante en todos los pacientes, independientemente de la estrategia elegida.</p> <p>Enoxaparina: dosis de 1mg/kg por vía subcutánea cada 12h. En caso de insuficiencia renal ajustar dosis según ClCr. En caso de ClCr inferior a 30ml/min, está contraindicado su empleo. En personas de edad superior a 75 años se deben utilizar dosis menores (se recomienda 0,75mg/kg).</p> <p>Si se va a llevar a cabo tratamiento intervencionista, cuando la enoxaparina se ha administrado 6–8h antes, no se añade más anticoagulación. Si han pasado más de 8h de la última inyección de enoxaparina, se añade un bolo I.V. adicional de 0,3mg/kg.</p> <p>Tras el cateterismo: si se realiza cirugía, debe suspenderse 12 o 24h antes de la cirugía. Puede darse una dosis suplementaria de heparina no fraccionada en ese período de tiempo para evitar que el paciente no esté anticoagulado.</p>
<p>Fondaparina</p>	<p>Según las guías europeas, para todos los pacientes en los que no va a realizarse intervencionismo.</p> <p>La dosis es única (2,5mg s.c. una vez al día). La duración del tratamiento es de 8 días como máximo.</p>
<p>Inhibidores directos de trombina.</p> <p>Bivalirudina</p>	<p>No recomendada sólo en tratamiento farmacológico. Si se elige la estrategia intervencionista, puede elegirse tratamiento anticoagulante inicial (Stone, 2007).</p> <p>Si tras el cateterismo el paciente debe recibir tratamiento quirúrgico, debe suspenderse 3h antes de la cirugía.</p>

3. Objetivo

Realizar una investigación documental respecto a la comparación de *Prasugrel* y *Clopidogrel* en patologías que deriven de la alteración en la agregación plaquetaria a través de una revisión sistematizada, con la finalidad de establecer cuál de los dos fármacos es el tratamiento óptimo según las características clínicas y el impacto en la calidad de vida de los pacientes

Objetivos específicos

- Realizar una revisión de carácter internacional de la información obtenida en publicaciones y bases de datos científicas-médicas, con la finalidad de llevar a cabo la comparación de las terapias empleadas en la desregulación de la agregación plaquetaria.
- Revisar las guías médicas vigentes a nivel Nacional e Internacional aplicables al diagnóstico, estratificación y tratamiento farmacológico, referente a las patologías que deriven de la desregulación de la agregación plaquetaria, para evaluar la selección actual del tratamiento.
- Establecer las características biofarmacéuticas y farmacológicas de Clopidogrel y Prasugrel, para posteriormente comparar cada una de ellas.
- Definir la importancia de los polimorfismos genéticos presentes en los pacientes con patologías cardiovasculares donde el metabolismo de Clopidogrel se ve modificado.
- Definir el perfil de los pacientes y las características de estos, para la selección de estrategias terapéuticas.

4. Metodología

Para el desarrollo de este trabajo se realizó una investigación bibliográfica sistematizada de fundamento científico llevando a cabo la comparación del potencial de activación en la agregación plaquetaria de Prasugrel y Clopidogrel, a través de una búsqueda avanzada de información.

4.1. Elaboración de mapas bibliométricos

Para la elaboración del presente trabajo se consideró:

1. Delimitar el tema estableciendo los criterios de inclusión dentro de los mapas bibliométricos los cuales permitieron centrarnos sobre la búsqueda especializada y la revisión de información científica.
2. Posterior a realizar la búsqueda sistematizada se empleó el uso del Software VOSviewer en el cual se importaron los datos de referencia y las reglas de importación.
3. Automáticamente al detectar las referencias, se estableció el formato bibliográfico básico en el cual se colocó una meta etiqueta con la finalidad de ser clasificadas mediante una red simétrica.
4. Al obtener el mapa, se llevó a cabo el acomodo de la información de acuerdo con cómo se deseó interpretarlo para posteriormente emplear la herramienta durante el análisis.

4.2. Elaboración de figuras, tablas y esquemas

Se llevó a cabo la elaboración de material de apoyo que permitiera desarrollar y ejemplificar la información obtenida, la cual posteriormente se emplea para el análisis comparativo entre Clopidogrel y Prasugrel.

Dentro del material elaborado se encuentra:

- Diagrama de la Ruta General de Clopidogrel
- Diagrama de la Ruta General de Prasugrel
- Farmacogenómica del receptor P2Y₁₂-Clopidogrel

- Aspectos Generales de Prasugrel y Clopidogrel
- Aspectos farmacológicos y biofarmacéuticos de Prasugrel y Clopidogrel
- Comparación de agonistas/ activadores del receptor P2Y12 Prasugrel-Clopidogrel

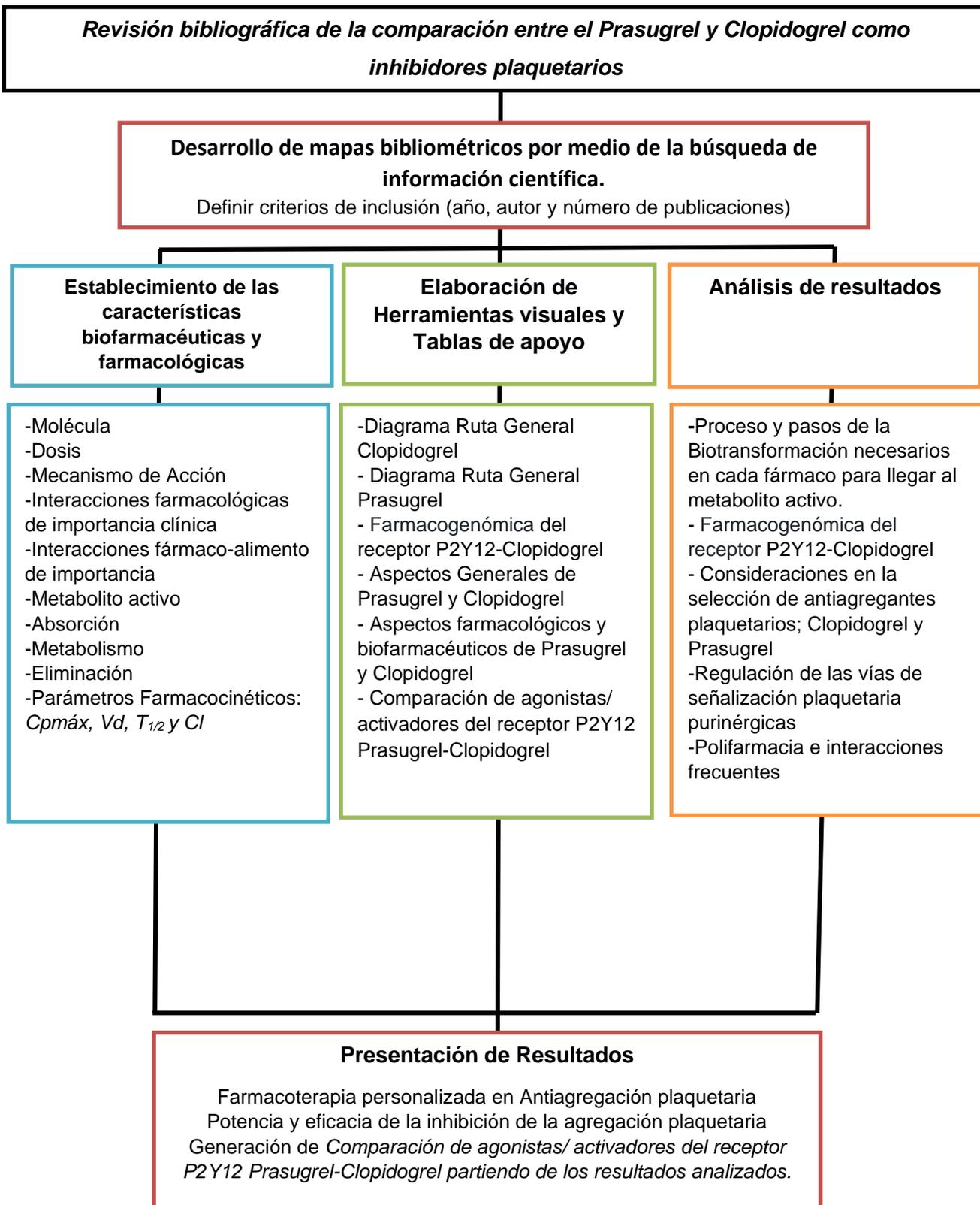
4.3. Análisis de resultados

Se llevó a cabo el análisis comparativo entre ambos fármacos abarcando:

- Proceso y pasos de la Biotransformación necesarios en cada fármaco para llegar al metabolito activo.
- Farmacogenómica del receptor P2Y12-Clopidogrel.
- Consideraciones en la selección de antiagregantes plaquetarios; Clopidogrel y Prasugrel.
- Regulación de las vías de señalización plaquetaria purinérgicas.
- Polifarmacia e interacciones frecuentes.

En el diagrama 1 se presenta la metodología empleada para la elaboración de esta investigación bibliográfica.

Diagrama 1. Metodología para abordar la elaboración de la revisión bibliográfica.



5. Resultados

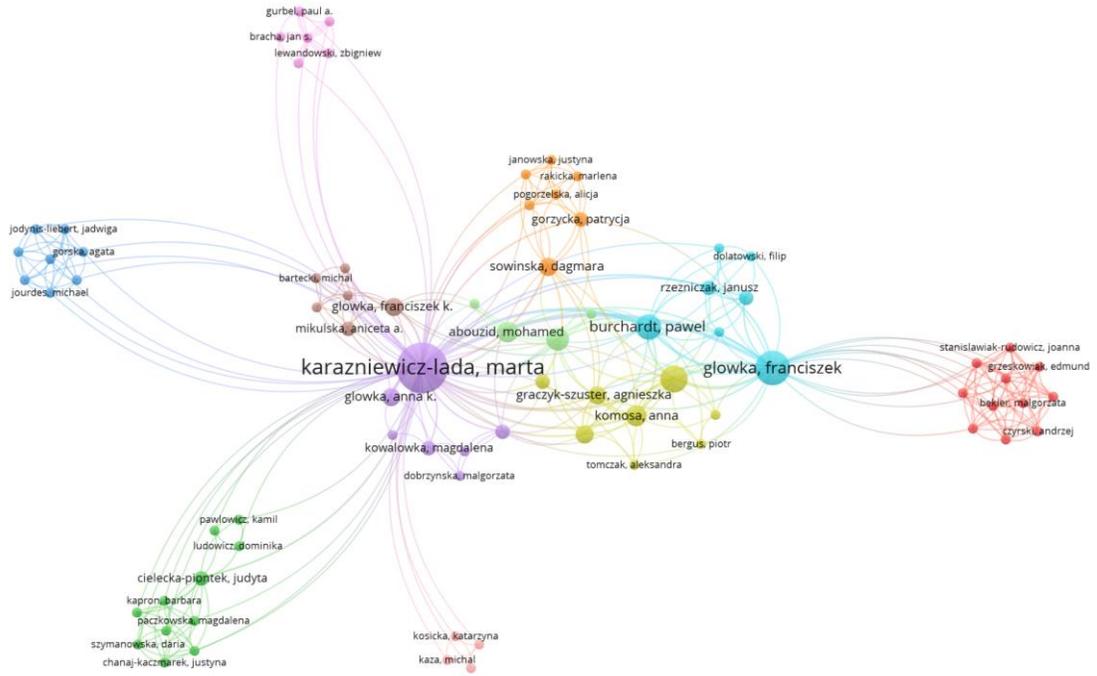
A partir de la selección y evaluación de información obtenida por medio de la elaboración de mapas bibliométricos se realizó una descripción, análisis y evaluación de la actividad de los fármacos Clopidogrel y Prasugrel en patologías que deriven de la alteración en la agregación plaquetaria.

Por medio de una modelización de la actividad documental se obtuvieron mecanismos de acción y parámetros farmacocinéticos, la evaluación de la farmacogenómica del inhibidor del receptor P2Y12 para el caso específico de Clopidogrel, así como también la evaluación de los procesos biofarmacéuticos como la biotransformación de ambos fármacos para llegar a su metabolito activo.

A continuación, se representan y proponen los temas descritos por medio de herramientas de apoyo como lo son diagramas, tablas y esquemas comparativos los cuales permiten el posterior análisis partiendo de la búsqueda sistematizada de información.

5.5 Mapas Bibliométricos

La elaboración de los mapas bibliométricos conlleva una búsqueda especializada del tema de investigación en la base de datos Web of Science y Scopus; en este caso, artículos relacionados a Clopidogrel y Prasugrel como tratamiento en enfermedades que deriven de la agregación plaquetaria. Como se observa en la figura 12, se colocaron los filtros correspondientes a autores más citados, tema, palabras claves, año y revistas.



La información referencial de la búsqueda fue exportada en un documento de texto e importada al Software Matheo Analyzer® para la construcción de los mapas bibliométricos.

Mapas Bibliométricos

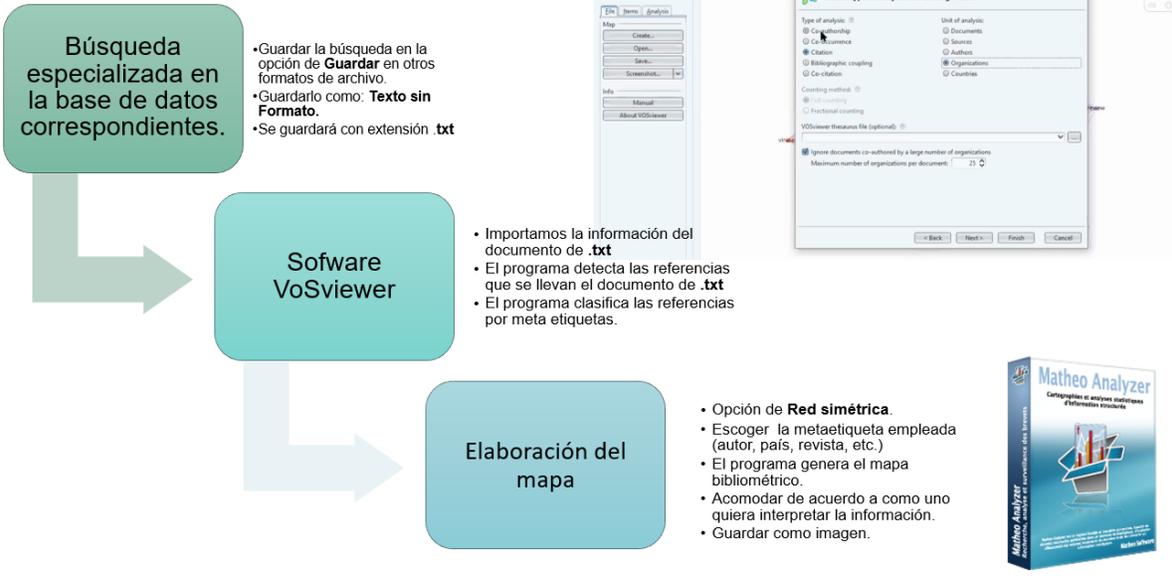


Diagrama 2. Metodología para la elaboración de Mapas Bibliométricos.

5.6 Clopidogrel

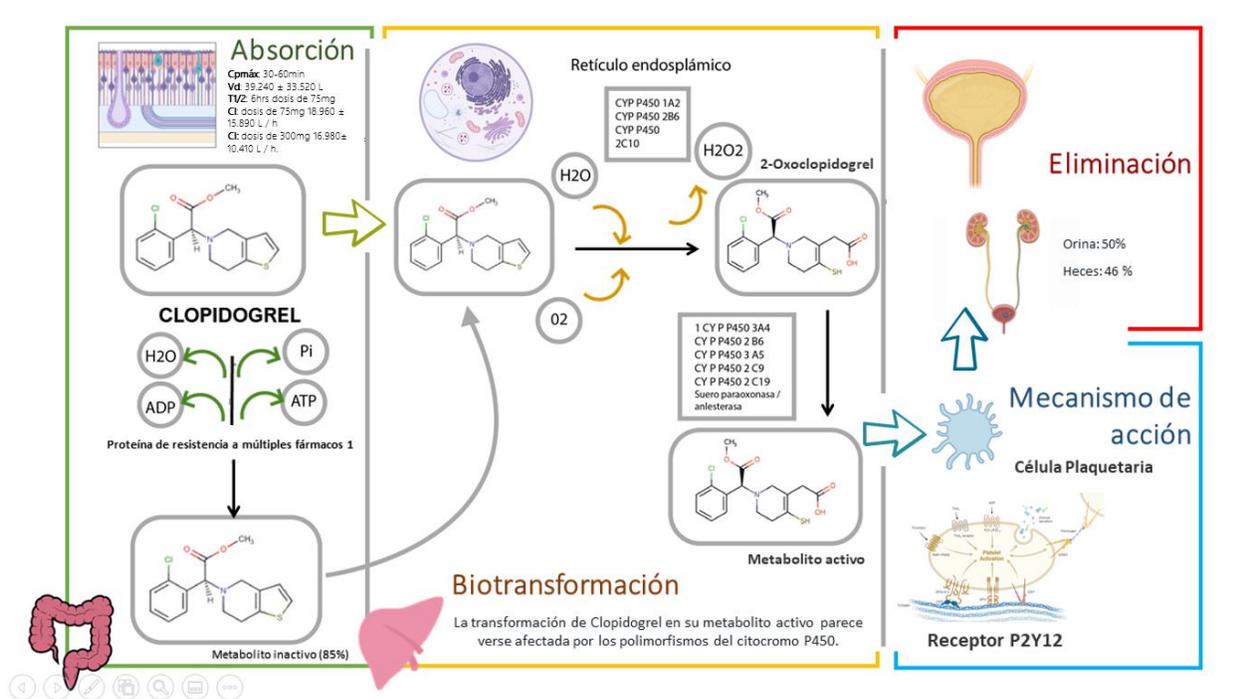


Figura 13.Ruta General Clopidogrel. (Lezama, Y. 2021) Elaborado en: BioRender.com

Una vez administrado, el 50% de la dosis se absorbe en el intestino con la ayuda de la proteína transportadora ABCB1/MDR1, como se observa en la figura 13, el metabolismo de Clopidogrel inactiva cerca del 85% del fármaco absorbido, el proceso de biotransformación resulta en el retículo endoplásmico de las células hepáticas donde se metaboliza para formar el metabolito activo por medio de dos pasos. Primero, es catalizado por los citocromos P450 2C19, 2B6 y 1A2 en 2-oxoclopidogrel. Posteriormente, es procesado por los citocromos P450 2B6, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5 y paraoxonasa / arilesterasa 1 sérica (Jennings, 2005.) en el metabolito activo de Clopidogrel. Al entrar a circulación sistémica, el metabolito activo actúa como potente agonista selectivo del receptor de ADP (P2Y 12), que ejerce su acción mediante la formación de enlaces disulfuro con dos residuos de serina (Ser-17, Ser-270) de la molécula del receptor. Esta modificación química provoca una inhibición irreversible de la unión de ADP al receptor que a su vez conduce a un aumento en los niveles de monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) en el citoplasma de la plaqueta. cAMP activa las bombas de eflujo de calcio, evitando la acumulación de calcio en las plaquetas, lo que provocaría la activación y, posteriormente, la agregación. La fosforilación resultante

de la fosfoproteína estimulada por vasodilatadores (VASP) finalmente inhibe la activación de los receptores GPIIb / IIIa y eventualmente la agregación plaquetaria.

Tabla 12. Farmacogenómica del inhibidor del receptor P2Y12-Clopidogrel (Basado en; Medicina y laboratorio, 2017)

Interacción de gen/enzima	Alelo	Definición de cambio	Descripción
Citocromo P450-2C9	CYP2C9*3	Alelo C	Metabolismo reducido de Clopidogrel, resulta en concentraciones plasmáticas reducidas de su metabolito activo. (Brand, 2007.)
Citocromo P450-2C19	CYP2C19 * 2	<u>G> A</u>	Metabolismo reducido de Clopidogrel, resulta en concentraciones plasmáticas reducidas de su metabolito activo. (De Morais, 1994.)
Citocromo P450 2C19	CYP2C19 * 2	<u>681G> A</u>	Metabolizadores lentos de Clopidogrel, están asociados con una respuesta plaquetaria disminuida y un mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos en respuesta a la terapia con Clopidogrel. (Scott, 2013.)
Citocromo P450 2C19	CYP2C19 * 3	<u>636G> A</u>	Metabolismo deficiente o reducido de Clopidogrel (Scott, 2013.)
Citocromo P450 2C19	CYP2C19 * 2A	681G> A	Mal metabolizador de fármacos, mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos y menor eficacia. Se recomienda una alternativa (Scott, 2013.)
	CYP2C19 * 2B	681G> A	
	CYP2C19 * 4	1A> G	
	CYP2C19 * 5	1297C> T	
	CYP2C19 * 6	395G> A	

El metabolismo de Clopidogrel se ve afectado por polimorfismos del citocromo P450, como se aprecia en la Tabla 12, principalmente en el Alelo CYP 2C19. Observar Figura 14.

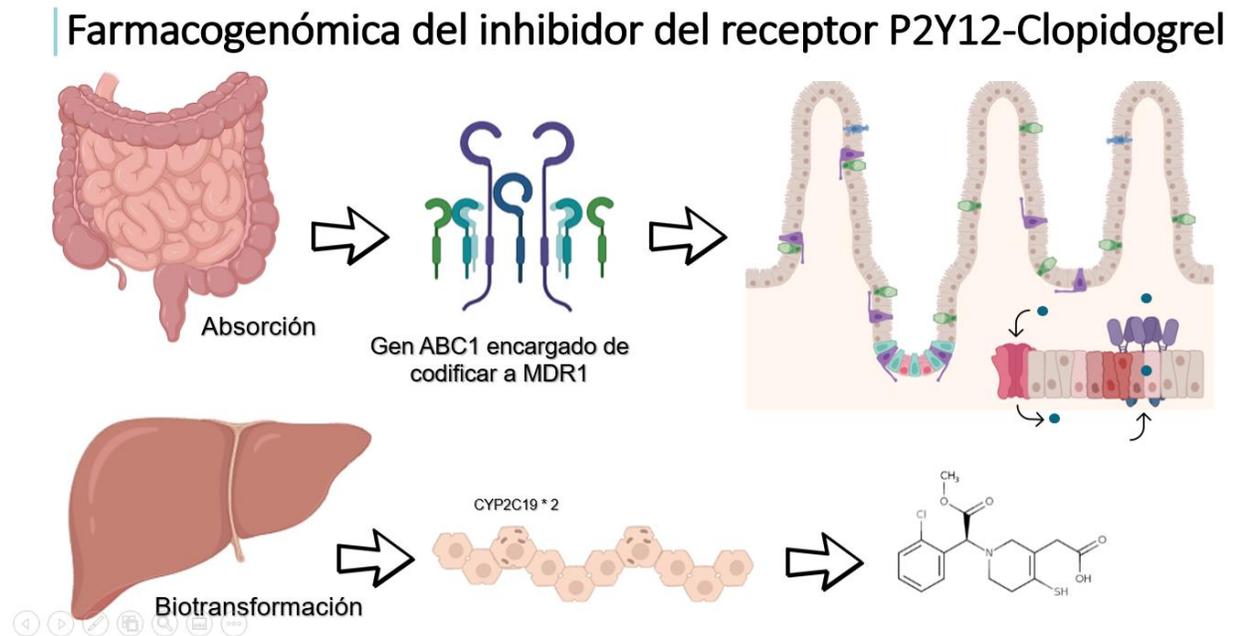


Figura 14. Polimorfismos genéticos que modifican la absorción y biotransformación de Clopidogrel (Lezama, Y. 2021) Elaborado en: BioRender.com

5.7 Prasugrel

El Prasugrel, es un profármaco antiagregante plaquetario administrado vía oral, que pertenece a la familia de las tienopiridinas de tercera generación.

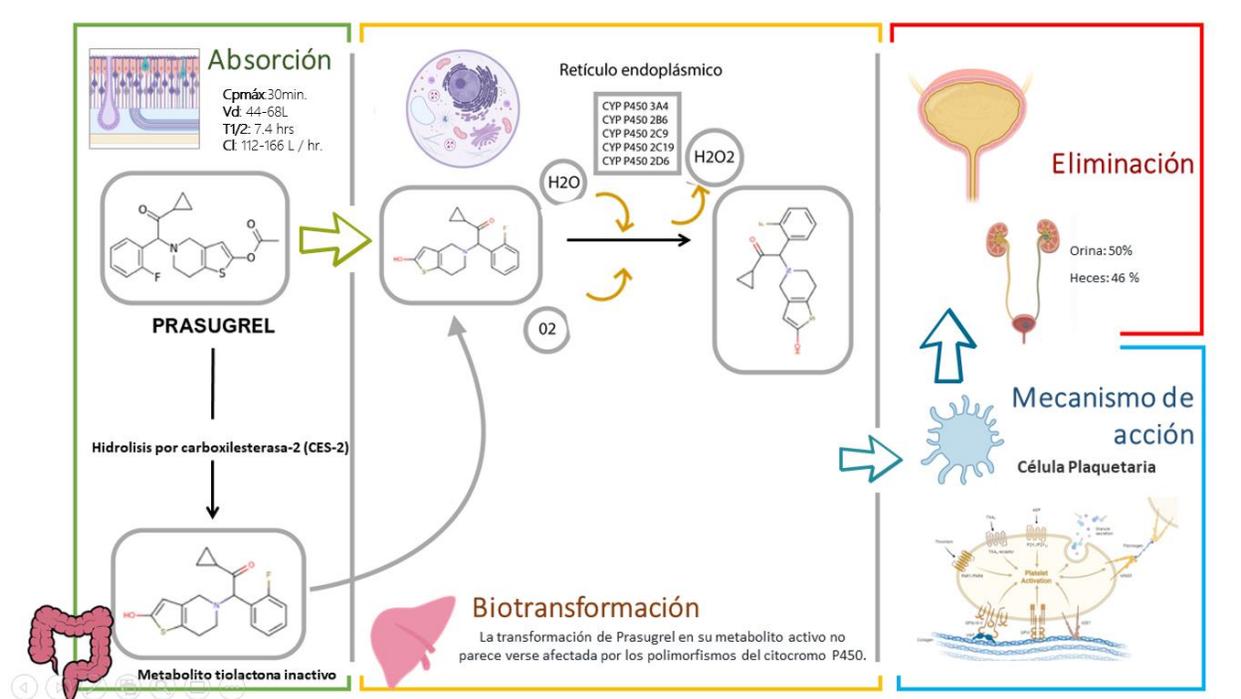


Figura 15. Ruta General Prasugrel. (Lezama, Y. 2021) Elaborado en: BioRender.com

Como se observa en la figura 14, una vez administrado, es absorbido aproximadamente un 80% en el intestino, e hidrolizado por carboxilesterasa dando como resultado al metabolito tiolactona. Su metabolito activo representa cerca del 70% del Prasugrel, presentando una vida media de 7hrs. (Siller- Mutula, 2014). El proceso de biotransformación resulta en el retículo endoplásmico de las células hepáticas donde se metaboliza para formar el metabolito activo en un solo paso. Es catalizado por los citocromos *P450 2C19, 2B6, 3A4, 2C9 Y 2D6* en su metabolito activo. Es importante mencionar que, la biodisponibilidad de Prasugrel no se ve modificada por la presencia de polimorfismos del CYP P450 como es el caso de Clopidogrel. Al entrar en la circulación el metabolito activo actúa como potente agonista del receptor de ADP P2Y₁₂, el cual ejerce su acción mediante la formación de enlaces disulfuro con dos residuos de serina (Ser-17, Ser-270) de la molécula del receptor. Esta modificación

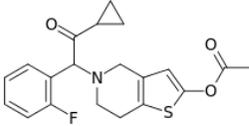
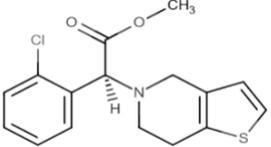
química provoca una inhibición irreversible de la unión de ADP al receptor que a su vez conduce a un aumento en los niveles de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) en el citoplasma de la plaqueta. cAMP activa las bombas de eflujo de calcio, evitando la acumulación de calcio en las plaquetas, lo que provocaría su activación y, subsecuentemente, la agregación. La fosforilación resultante de la fosfoproteína estimulada por vasodilatadores (VASP) finalmente inhibe la activación de los receptores GPIIb/IIIa y eventualmente la agregación plaquetaria.

5.8 Aspectos Generales

Partiendo de los resultados obtenidos en los apartados anteriores, se lleva a cabo una recopilación de los aspectos clínicos, farmacológicos y biofarmacéuticos imprescindibles para llevar a cabo el análisis y la selección del tratamiento farmacológico óptimo.

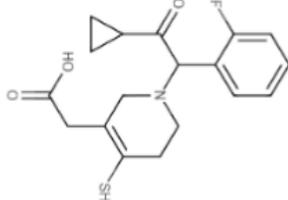
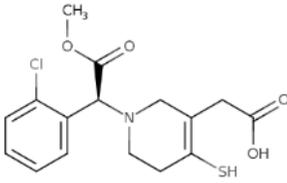
La tabla 13 define los aspectos generales de cada fármaco, como lo son: dosis, mecanismo de acción y las interacciones más frecuentes, las cuales serán abordadas más adelante.

Tabla 13. Aspectos Generales de Prasugrel y Clopidogrel

	Prasugrel	Clopidogrel
Molécula	 <p><i>Ilustración.</i> Molécula de Prasugrel (Drugbank, 2020)</p>	 <p><i>Ilustración.</i> Molécula de Clopidogrel (Drugbank, 2020)</p>
Dosis	Dosis de carga de 60 mg, seguida de 10 mg (o 5mg) una vez al día como dosis de mantenimiento.	Dosis de carga 300mg, seguida de 75mg una vez al día como dosis de mantenimiento en combinación con 325 mg de ácido acetilsalicílico.
Mecanismo de acción	El metabolito activo de Prasugrel previene la unión del difosfato de adenosina (ADP) a su receptor plaquetario, lo que altera la activación mediada por ADP del complejo de glicoproteína GPIIb / IIIa. (Drugbank, 2020)	La forma activa es un inhibidor de plaquetas que se une irreversiblemente a los receptores de ADP P2Y12 en las plaquetas. Esta unión evita la unión del ADP a los receptores P2Y12, la activación del complejo de glicoproteína GPIIb / IIIa y la agregación plaquetaria.
Interacciones farmacológicas de alta importancia clínica	Inhibidores de la bomba de protones hipolipemiantes Bloqueadores de los canales de calcio Antimicrobianos	AINES Warfarina Ritonavir
Interacciones fármaco-alimento	No consumir de manera conjunta con alimentos de actividad anticoagulante/ antiplaquetaria. Se reporta una reducción de la respuesta farmacológica.	No consumir de manera conjunta con alimentos de actividad anticoagulante/ antiplaquetaria. Se reporta una reducción de la respuesta farmacológica.

Por otro lado, la Tabla 14, define los parámetros farmacológicos y biofarmacéuticos de ambos medicamentos a partir de su metabolito activo.

Tabla 14. Aspectos farmacológicos y biofarmacéuticos de Prasugrel y Clopidogrel

	Prasugrel	Clopidogrel
Metabolito activo	 <p>Ilustración. Metabolito activo Prasugrel (Drugbank, 2020)</p>	 <p>Ilustración. Metabolito activo Clopidogrel (Drugbank, 2020)</p>
Absorción	<p>El 79% o más de la dosis se absorbe después de la administración oral.</p> <p>La administración con alimentos ricos en grasas y calorías no afectó el AUC del metabolito activo en individuos sanos, pero la C_{Max} se redujo en ~ 49% y la T_{max} se incrementó a 0,5 a 1,5 horas. (Drugbank, 2020)</p>	<p>El 50% de la dosis se absorbe después de la administración oral. (FDA, 2010)</p> <p>Una comida reduce el AUC del metabolito activo en un 57%. El metabolito activo de Clopidogrel alcanza una concentración máxima después de 30-60 minutos. Clopidogrel alcanzó una C_{máx.} de 2,04 ± 2,0 ng / ml en 1,40 ± 1,07 h. (Karazniewicz-Lada M, 2014)</p> <p>El AUC para una dosis oral de 300 mg de Clopidogrel es de 45,1 ± 16,2 ng * h / ml para metabolizadores lentos, 65,6 ± 19,1 ng * h / ml para metabolizadores intermedios y 104,3 ± 57,3 ng * h / ml para metabolizadores rápidos. (Umemura, 2016)</p> <p>La C_{max} fue 31,3 ± 13 ng / ml para metabolizadores lentos, 43,9 ± 14 ng / ml para metabolizadores intermedios y 60,8 ± 34,3 ng / ml para metabolizadores rápidos. (Umemura, 2016)</p>
Metabolismo	<p>Se hidroliza rápidamente en el intestino a tiolactona por carboxilesterasa-2 (CES-2). El metabolito intermediario se metaboliza posteriormente a su metabolito activo en un solo paso por las enzimas del citocromo P450 en el hígado. (Drugbank, 2020)</p> <p>El metabolito activo se metaboliza adicionalmente por S-metilación o conjugación de cisteína a dos metabolitos inactivos.</p>	<p>85-90% de una dosis oral experimenta un metabolismo de primer paso por la carboxilesterasa 1 en el hígado a un metabolito ácido carboxílico inactivo.</p> <p>Aproximadamente el 2% del Clopidogrel se oxida a 2-oxoclopidogrel. 2-oxoclopidogrel se metaboliza posteriormente al metabolito activo.</p> <p>El metabolismo de Clopidogrel se ve afectado por polimorfismos del citocromo P450, consultar Tabla. 2 farmacogenómica del inhibidor del receptor P2Y₁₂-Clopidogrel.</p>
Eliminación	<p>Aproximadamente el 68% de la dosis administrada por vía oral se excreta en la orina y el 27% en las heces, como metabolitos inactivos. (Drugbank, 2020)</p>	<p>Una dosis oral de Clopidogrel radiomarcado se excreta en un 50% en la orina y en un 46% en las heces durante 5 días.</p> <p>El resto de Clopidogrel se une de manera irreversible a las plaquetas durante su vida, o aproximadamente 8-11 días. (Drugbank, 2020)</p>
Parámetros farmacocinéticos	<p>Cp_{máx}:30min. Vd: 44-68L T_{1/2}: 7.4 hrs Cl:112-166 L / hr.</p>	<p>Cp_{máx}: 30-60min Vd: 39.240 ± 33.520 L T_{1/2}: 6hrs dosis de 75mg Cl: dosis de 75mg 18.960 ± 15.890 L / h Cl: dosis de 300mg 16.980 ± 10.410 L / h.</p>

Previamente al análisis, como se observa en las tablas anteriores, la comparación entre ambos agonistas del receptor P2Y₁₂, presenta ciertas ventajas y limitaciones para su uso como terapia antiagregante en el síndrome coronario agudo, en este apartado nos enfocaremos en las características principales donde la selección de la terapia define la calidad de vida de cada paciente.

Tabla 15. Comparación de agonistas/ activadores del receptor P2Y12 Prasugrel-Clopidogrel

Dosis	Absorción	Biotransformación	Polimorfismo	Esquemas terapéuticos	Perfil del paciente	Acción terapéutica
Ambos fármacos requieren una dosis de carga dependiente de dosis de mantenimiento.	Prasugrel presenta mayor absorción comparada con Clopidogrel, su metabolito activo representa cerca del 70% de Prasugrel administrado siendo absorbido un 80% de la dosis, la cual puede ser detectada posterior a los 15-30 minutos de su administración oral.	Prasugrel sufre un paso de metabolismo hepático, lo cual conlleva a una respuesta de inhibición plaquetaria más rápida, constante y potente.	La transformación de Prasugrel en su metabolito activo no parece verse afectada por los polimorfismos del citocromo P450, como es el caso de Clopidogrel.	Prasugrel ha demostrado su superioridad frente a Clopidogrel en pacientes sometidos a angioplastia primaria.	El uso de Prasugrel se ve delimitado para pacientes de 75 años o más, peso < 60 kg, historial de accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio o con posibilidad de someterse a cirugía cardiotorácica.	Un 50% de inhibición de la agregación plaquetaria se produce posterior a una hora de la administración de Prasugrel lo cual lo asocia a una mayor efectividad respecto a Clopidogrel.
	Alrededor del 50% de Clopidogrel administrado por vía oral en una dosis de 75mg es absorbido en el intestino. Presentando una máxima inhibición de la agregación plaquetaria en dosis de mantenimiento del 40-60%, la cual se alcanza entre dos y seis horas después de la administración.	Por otro lado, Clopidogrel puede ser metabolizado por dos vías, siendo que la más recurrente biotransforma el 85% en metabolito inactivo y solo el 15% restante se biotransforma en dos pasos de metabolismo hepático.	Los portadores de dos variantes alélicas del <i>ABCB1</i> pueden presentar una reducción de la generación del metabolito activo tras la administración de una dosis de carga de Clopidogrel.	La doble terapia antiagregante con Prasugrel y aspirina provoca una potente inhibición plaquetaria, y su administración en pacientes con SCA sometidos a revascularización percutánea se traduce en una importante reducción de los eventos isquémicos comparado con el uso de Clopidogrel.	Pacientes con presencia de polimorfismos reportan niveles bajos de inhibición de las plaquetas en ciertos individuos, los cuales se clasifican como «no respondedores»).	La adherencia al tratamiento se ve limitado de acuerdo con los costos de cada medicamento.
	Un aumento en la expresión de la glucoproteína-P puede derivar en variaciones en la biodisponibilidad de Clopidogrel.	En concentraciones equimoleculares, el metabolito activo de Prasugrel tiene el mismo efecto antiplaquetario que el del Clopidogrel.		Prasugrel reduce el riesgo de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio (IAM) y accidente cerebrovascular (ACV) cuando se lo compara con la administración de dosis aprobadas de Clopidogrel.	Clopidogrel se utiliza de forma más selectiva en pacientes con un mejor perfil de riesgo, tanto isquémico (score GRACE) como hemorrágico.	La adherencia al tratamiento con Clopidogrel se ve limitada debido a la variabilidad de respuesta en el paciente.

6. Análisis de resultados

De acuerdo con el Instituto Cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos, Madrid, los pacientes adultos que presentan eventos aterotrombóticos como el síndrome coronario agudo, dentro de los cuales encontramos; angina inestable, infarto de miocardio con/sin elevación del segmento ST sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) primaria o aplazada, constituyen la emergencia médica más frecuente dentro del área hospitalaria. Por lo cual, el éxito de la terapia se da de acuerdo con los métodos de diagnóstico y estrategias farmacoterapéuticas empleadas.

De acuerdo con las múltiples guías médicas y revistas de cardiología consultadas, dentro de los indicadores principales podemos encontrar diversos parámetros clínicos, ecocardiográficos, electrocardiográficos, y de marcadores bioquímicos de daño miocárdico, los cuales permiten estratificar el riesgo y tomar una conducta terapéutica acorde al mismo. Es de suma importancia poder definir con las herramientas anteriores el diagnóstico concreto para posteriormente seleccionar la mejor opción farmacológica.

En estos casos es imprescindible que el profesional de la salud en la práctica al enfrentarse a un caso clínico en el cual deba elegir el uso de agonistas del receptor P2Y₁₂ como lo son Clopidogrel y Prasugrel, realice una historia clínica adecuada y estudie meticulosamente los antecedentes del paciente, así como lo arrojado por los estudios bioquímicos y el ECG, ya que, aunque en primera instancia el uso de Prasugrel se observa ventajoso también interfieren factores clínicos y genéticos a considerar para que el paciente adquiera el máximo beneficio posible de la farmacoterapia seleccionada.

El empleo de dichos antiagregantes plaquetarios dentro de la terapia resulta beneficioso si estudiamos de manera personalizada el caso del paciente. Como se observa en la Tabla 15, la comparación entre ambos agonistas del receptor P2Y₁₂, presenta ciertas ventajas y limitaciones para su uso como terapia antiagregante. Dicho análisis se enfocó en algunos parámetros como lo son; dosis, absorción, biotransformación, polimorfismos, esquemas terapéuticos, perfil del paciente y acción

terapéutica. Los cuales definen el éxito de la terapia con cada uno de los fármacos según sea su elección y manejo.

De acuerdo con las guías Médicas empleadas en México, como lo es la Guía clínica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, en el caso específico de la dosificación, ambos fármacos requieren una dosis de carga dependiente de una dosis de mantenimiento. En el caso de Prasugrel, con una dosis de carga de 60mg seguida de 10 mg o 5 mg una vez al día, mientras que Clopidogrel emplea una dosis de carga de 300mg, seguida de 75 mg una vez al día como dosis de mantenimiento en combinación con 325 mg de ácido acetilsalicílico. Como se puede apreciar, ambos esquemas suelen considerarse “sencillos” dado que el paciente no necesita de recordatorios constantes ni se ven interrumpidas sus actividades, esto da como resultado un apego al tratamiento en ambos esquemas mucho mayor y por ende una terapia más exitosa.

Ahora bien, planteando un escenario de idealidad donde se pudiese seleccionar el uso de cualquiera de los agonistas del receptor P2Y₁₂; Clopidogrel o Prasugrel, es importante resaltar aquellos aspectos farmacológicos y biofarmacéuticos que suelen resultar beneficiosos para el paciente. En el caso de Prasugrel, dada su biodisponibilidad en el organismo de aproximadamente 79-80% gracias a su absorción vía intestinal, la dosis administrada se absorbe prácticamente en su mayoría (mientras que únicamente 15% de la dosis de Clopidogrel es absorbida en este sitio) (Siller-Mutula, 2014), esto trae como consecuencia, una concentración plasmática máxima los primeros 30 minutos para Prasugrel y en contraste un periodo promedio entre 30-60 minutos para el caso de Clopidogrel, lo cual permite observar su efecto en un periodo más retardado.

Otros factores que considerar son aquellos asociados a las proteínas y enzimas que participan en la absorción y en el metabolismo hepático. El autor Simon, R, establece que, en el caso de la absorción, el gen ABC1 encargado de codificar para la glicoproteína-P intestinal también denominada transportador de resistencia a múltiples fármacos (MDR1), limita la absorción del Clopidogrel mediante un mecanismo de eflujo. Es así como los pacientes homocigotos para la variable alélica 3435C-T del ABCB1

presentan una tasa más alta de riesgo de episodios cerebrovasculares, entre ellos, infarto agudo de miocardio a pesar de recibir Clopidogrel en las dosis indicadas (Simon, 2009).

De acuerdo a los estudios realizados por Mega y Giusti, enfocandonos en la biotransformación de nuestros farmacos en metabolitos activos, como se observa en la figura 13, la biotransformación de Clopidogrel en su metabolito activo se ve intervenido por diferentes isoenzimas de la familia del Citocromo P450; entre las más estudiadas podemos encontrar a CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9 Y CYP1A2, entre otras.

Lamentablemente, podemos asociar los diferentes polimorfismos principalmente de CYP2C19 con la capacidad de respuesta de Clopidogrel, específicamente la CYP2C19 * 2, la cual se relaciona con una evolución clínica deficiente en pacientes tratados con clopidogrel (Mega, 2009) (Giusti, 2009), esto resulta en una menor formación de su metabolito activo, lo que da como resultado una inhibición disminuida de la agregación plaquetaria, y por consecuencia el empeoramiento de los resultados clínicos. Practicamente las variaciones presentes en los alelos, afecta aspectos como lo son un metabolismo deficiente o reducido hasta metabolizadores lentos de Clopidogrel. Beneficiosamente, esta asociación, sin embargo, no ha sido reportada para Prasugrel.

Es importante señalar que, a nivel celular, se ha propuesto que la regulación positiva de las vías de señalización plaquetaria purinérgicas, pueden estar involucradas en la reducción de la respuesta de clopidogrel, sobre todo en los pacientes con comorbilidades como la diabetes mellitus, que pueden presentar un aumento en la reactividad plaquetaria respecto a los pacientes no diabéticos (Angiolillo, 2005) (Angiolillo, 2006). Por otro lado, la asociación entre el aumento de las plaquetas reticuladas y una menor respuesta al clopidogrel se ha observado en pacientes con enfermedades coronarias, siendo que la hiperactividad plaquetaria y la generación del metabolito activo de clopidogrel se podría ver afectada a nivel celular como el diferente grado de la actividad metabólica basal del sistema del CYP (Guthikonda, 2008).

Otro factor a considerar y que en ocasiones suele dejarse al aire es el caso de la polifarmacia y esquemas terapéuticos que suelen recibir los pacientes adultos de edad

avanzada, aquellos que presentan tratamientos cardiovasculares han evidenciado una pérdida en la potencia terapéutica en el caso de antiagregantes, principalmente en el caso de Clopidogrel, debido a la reducción de su biodisponibilidad comparada, la quelación de los compuestos, las alteraciones en los sitios de unión de los medicamentos y las alteraciones enzimáticas de CYP 450 (Johnell, 2007) (Wurtz,2012) entre otras causas se traducen en una alteración en el efecto del medicamento.

Entre las interacciones más importantes podemos apreciar aquellas con los inhibidores de la bomba de protones, los cuales suelen ser administrados de manera concomitante en las terapias para evitar complicaciones gastrointestinales superiores y suelen ser metabolizados por las isoformas de P540 en las enzimas CYP2C19 y CYP3A4, lo que causa efectos adversos considerables, por lo cual solo se recomienda su uso en caso de ser “muy necesario” (FDA, 2010).

El autor Gremmel sugiere que, en el caso de hipolipemiantes, el Clopidogrel y las estatinas se administran de manera conjunta en pacientes con manifestaciones aterotrombóticas, lo que en ocasiones se puede apreciar en interacciones que modifican la biotransformación del antiagregante. Mientras que el autor Siller para el caso de bloqueadores de canales de calcio, se ha demostrado la presencia de hiperreactividad plaquetaria, disminución del efecto de Clopidogrel y mayor agregación plaquetaria inducida por ADP.

De acuerdo a estudios realizados por la Sociedad Española de Cardiología, con Prasugrel la inhibición de la agregación plaquetaria es más intensa, por lo cual su uso se asoció a una incidencia significativamente menor en estudios que evaluaron a pacientes con infarto o apoplejía y también a una menor incidencia de trombosis en pacientes a los que se les colocaron endoprótesis, no debe ignorarse que dichas ventajas de Prasugrel se lograron a expensas de cifras significativamente mayores de hemorragia grave y letal y que su uso expone a pacientes con antecedente de apoplejía o accidente isquémico transitorio a un riesgo particularmente grande de hemorragia, por lo que en estos pacientes su uso está contraindicado y en su lugar se debe optar por el uso de Clopidogrel en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) y su uso en pacientes mayores de 75 años, con un peso menor a 60 kg y/o con

disfunción renal se sugiere con precaución, preferiblemente prescribiendo únicamente la mitad de la dosis convencional (5 mg) o en su defecto optar por la combinación Clopidogrel/AAS (Hilal-Dandan R, 2014) Recordemos que, Prasugrel ha demostrado su superioridad frente a Clopidogrel en pacientes sometidos a angioplastia primaria.

Por otro lado, el estudio TRITON-TIMI 38, concluye en que, Prasugrel reduce el riesgo de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio (IAM) y accidente cerebrovascular (ACV) cuando se lo compara con la administración de dosis aprobadas de Clopidogrel.

Farmacoterapia personalizada en Antiagregación plaquetaria

Enfocándonos en el perfil del paciente y la posible farmacoterapia personalizada, las guías clínicas reportan que, el uso de Prasugrel se ve delimitado para pacientes de 75 años o más, personas con un Peso menor a 60 kg, un historial de accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio o pacientes con posibilidad de someterse a cirugía cardiotorácica.

Así como también, aquellos pacientes que pacientes con presencia de polimorfismos se clasifican como “no respondedores” al tratamiento con Clopidogrel, por lo cual podrían reportar niveles bajos de inhibición de las plaquetas en ciertos individuos donde el tratamiento no sería el recomendado. Recordemos que, Clopidogrel se utiliza de forma más selectiva en pacientes con un mejor perfil de riesgo, tanto isquémico (score GRACE) como hemorrágico (score CRUSADE).

La inhibición del receptor plaquetario P2Y12 con el empleo de Clopidogrel ha representado un importante avance en el tratamiento farmacológico de los pacientes con enfermedad aterotrombótica y enfermedades cardiovasculares derivadas. A pesar de los efectos beneficiosos asociados al tratamiento con ambos medicamentos, las experiencias clínicas y de laboratorio ha permitido identificar algunas de sus limitaciones, la más relevante de las cuales es la amplia variabilidad existente en la respuesta inhibitoria plaquetaria.

En diferentes estudios se demuestra que el perfil de seguridad del Clopidogrel es similar al del ácido acetil salicílico y mucho mejor tolerado que la ticlopidina, otro antiagregante empleado para enfermedades derivadas de la desregulación plaquetaria,

según se reporta en el estudio CAPRIE, una incidencia de eventos adversos inferiores al 6.3 %.

Evaluando la administración de Clopidogrel, se han reportado en la literatura casos de reacciones de hipersensibilidad como exantema, angioedema y urticaria. (Arzabal, B. 2006). Las reacciones de hipersensibilidad cutáneas se desarrollan aproximadamente en el 5% de los pacientes en tratamiento con Clopidogrel (Mosby's Drug Consult, 2004).

Evaluando los diferentes casos clínicos consultados, enfocándonos en los pacientes con alergias a las tienopiridinas usualmente presentan los síntomas dentro del día 2 al 21 de comenzada la administración del medicamento y dura de 2 a 30 días (promedio de 5 días), incluso sin suspenderlo.

Para algunos autores, cuando el compromiso es únicamente en piel (aislado) y el paciente tolera el exantema, sin leucopenia, podría darse espera a que el exantema desaparezca (Yosipovitch G, 1999). Aunque el mecanismo inmunológico preciso de la hipersensibilidad al Clopidogrel no es del todo claro, la opinión de la mayoría de los expertos es que ésta es mediada por IgE, o reacción de hipersensibilidad del tipo I.

Algunos autores consideran que la hipersensibilidad se produce por un metabolito del Clopidogrel y no por el Clopidogrel como tal (Walker NE, 2006). El manejo de los pacientes con hipersensibilidad al Clopidogrel es complejo, debido a que las alternativas disponibles son limitadas y la información que existe en la literatura se basa en reportes anecdóticos de casos aislados. Lo anterior se suma al hecho de que estos pacientes se encuentran en un riesgo elevado de presentar un evento isquémico cardiaco mayor si se intentase suspender el Clopidogrel, y por ello hacen de este un problema más alarmante. En algunos estudios se reporta un incremento del riesgo de trombosis del stent en 90 veces, cuando se descontinúan en forma prematura.

Es importante considerar que las guías Médicas recomiendan suspender los beta-bloqueadores antes de intentar la desensibilización, debido a que incrementa la síntesis de mastocitos y la liberación de histamina. Los beta-bloqueadores son los principales

factores de riesgo de muerte cuando se desarrolla anafilaxia producida (Camara MG, 2005).

Referente a las Reacciones Adversas Reportadas por la administración de Prasugrel, Roemmers S.A.I.C.F reporta una tasa de interrupción del medicamento debido a eventos adversos en los estudios clínicos fue de 7,2 % con Prasugrel y de 6,3 % con Clopidogrel.

De estos, la hemorragia fue la reacción adversa que llevó con mayor frecuencia a la interrupción del tratamiento con ambos medicamentos (2,5 % con Prasugrel y 1,4 % con Clopidogrel).

El sitio más frecuente donde la hemorragia se produjo en forma espontánea fue el tracto gastrointestinal y en forma provocada en la zona de punción arterial. Se ha informado una mayor incidencia de hemorragia en los pacientes de 75 años o mayores, que en los menores de 75 años para Prasugrel. También se ha comunicado una mayor incidencia de hemorragia en los individuos con peso corporal menor de 60 kg.

Con Prasugrel se observó una mayor incidencia de hemorragia que con Clopidogrel en pacientes que fueron sometidos a cirugía de bypass coronario. El mayor riesgo de hemorragia persistió hasta un máximo de siete días después de la administración de la última dosis.

Los estudios clínicos consultados para esta investigación reportan las siguientes reacciones adversas para Prasugrel; erupción, equimosis, hemorragia gastrointestinal, hemorragia retroperitoneal, hemorragia rectal, proctorragia, hemorragia gingival, hematoma en el lugar de la punción, hemorragia en el lugar de la punción, hematuria, anemia y epistaxis. Se ha informado mayor incidencia de ictus con Prasugrel que con Clopidogrel en pacientes con antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio.

Finalmente, el profesional de la salud no debe olvidar que bajo ciertas circunstancias, la situación económica del paciente pudiera representar un obstáculo para mantener el apego a su tratamiento o en su defecto, que la adquisición de este y el gasto implícito pueden tener un impacto negativo en su calidad de vida, por lo que es conveniente que el clínico se mantenga informado de los costos de los fármacos en el mercado y de

igual forma tenga en consideración las limitaciones para su adquisición, debido a que, para el caso particular de Prasugrel el cual es un fármaco relativamente nuevo en el mercado nacional, los proveedores y su disponibilidad son limitados y su costo en presentación de 14 comprimidos es superior a \$650.00 MXN, mientras que la distribución y disponibilidad de Clopidogrel es mucho mayor y en su presentación de 14 comprimidos se puede adquirir a partir de \$100.00 MX.

7. Conclusiones

Se comparó Prasugrel y Clopidogrel como inhibidores plaquetarios en patologías que derivan de la alteración en la agregación plaquetaria, donde se obtuvo que a nivel poblacional los beneficios que ofrecen uno u otro medicamento también suelen ser estudiados y analizados a través de la reducción de las cifras de mortalidad en los pacientes tratados con ambos fármacos, así como el incremento en la esperanza de vida que se consigue con su uso, cuando se compara con la sobrevida obtenida en pacientes que reciben tratamiento con algún otro fármaco o bien, que no reciben tratamiento alguno.

Podemos resumir las implicaciones clínicas en dos aspectos; los antiagregantes de nueva generación se están incorporando de forma selectiva y progresiva a la práctica clínica diaria. Y al llevar a cabo la selección de pacientes mediante algoritmos involucrados, Prasugrel se asocia a mayor efectividad respecto a Clopidogrel, validándose en ensayos clínicos que demuestran su eficacia bajo una situación ideal. Prasugrel es más eficaz en la prevención de eventos isquémicos en pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a intervención coronaria percutánea (PCI); sin embargo, esto se logra a expensas de un mayor riesgo de hemorragia.

8. Prospectivas

Tomando en cuenta las implicaciones clínicas anteriormente mencionadas, esto conlleva a una búsqueda de nuevos tratamientos antiplaquetarios y/o terapias personalizadas, a fin de mejorar su calidad de vida de los pacientes con eventos aterotrombóticos. Es necesario seguir profundizando en el desarrollo de fármacos empleados en enfermedades cardiovasculares como lo son las alteraciones en la agregación plaquetaria, con el fin de desarrollar nuevas dianas terapéuticas que inhiban selectivamente los procesos desencadenantes de las patologías que deriven de la desregulación de esta.

9. Referencias

- Alexopoulos, D. (2013). P2Y12 inhibitors adjunctive to primary PCI therapy in STEMI: fighting against the activated platelets. *Int J Cardiol*, 163, 249-255.
- Álvarez, T. (2018). Síndrome coronario agudo: Diagnóstico y Tratamiento. [PDF] http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/cardiologia/protocolo_de_sind_coronario_agudo.pdf.
- Andrews, R., López J., Berndt, C. (1995). Mechanisms of platelet adhesion and activation. *Int J Biochem Cell Biol*, 29, 91-105.
- Angiolillo, D., Fernández Ortiz, A., Bernando, E., Ramírez, C., Sabate, M., Jiménez-Quevedo, P., et al. (2005). Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and Clopidogrel treatment. *Diabetes*, 54, 2430-2435.
- Angiolillo, D., Fernández Ortiz, A., Bernando, E., Ramírez, C., Sabate, M., Jiménez-Quevedo, P., et al. (2006). Insulin therapy is associated with platelet dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus on dual oral antiplatelet treatment. *J. Am Coll Cardiol*, 48, 298-304.
- Angiolillo, D., Fernández- Ortiz, A., Bernando, E., et al. (2007). Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implication, management, and future perspectives. *J Am Coll Cardiol*, 49, 1505-1516.
- Angiolillo, D., Ferreiro, J. (2010). Platelet adenosine diphosphate P2Y12 Receptor antagonism: Benefits and limitations of current treatment strategies and future directions. *Rev. Esp. Cardiol*, 63, 60-76.
- Aragoncillo, P. (2009). Anatomía del corazón. Hospital Clínico San Carlos y la fundación BBVA; 35-40.
- Azarbal B, Currier JW. Allergic reactions after the implantation of drug-eluting stents: ¿is it the pill or the polymer? *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (1): 182-3.
- Badimon, L. (2008). Coronary atherothrombotic disease: progress in antiplatelet therapy. *Rev. Esp. Cardiol*, 61, 501-513.
- Badimon, L., Vilahir, G. (2008). Coronary atherothrombotic disease: progress in antiplatelet therapy. *Rev. Esp. Cardiol*, 61, 501-513.

- Blasco, N. (2017). Endo G influye en el crecimiento y la proliferación celular con impacto en el desarrollo de tejidos y la progresión tumoral. España: Universitat de Lleida.
- Brand, J., Close, S., Iturria, S., Payne, C., Farid, N., Ernest, C., Lachno D., Salazar D., Winters, K. (2007). Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost*, 5(12), 2429-36.
- Burlew, B., Weber, K. (2002). Cardiac fibrosis as a cause of diastolic dysfunction. *Herz*, 92-98.
- Camara MG, Almeda FQ. Clopidogrel (Plavix) desensitization: A case series. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 65: 525-527.
- CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at risk of Ischemic Events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
- Civeira, E., Del Nogal, S., et al. (2010). Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Med. Intensiva*, 22-45.
- Clemetson, K., Clemetson, J. (2001). Platelet collagen receptors. *Thromb Haemost*, 86, 189-197.
- Cosmi, J., Kort, S., Tunick, P., Rosenzweig, B., Freedberg, R., Katz, E., et-al. (2002). The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening. *Arch Intern Med*, 2345-2347.
- Collet, J. (2021). Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Revista Española de Cardiología*, 74.
- Coons, J., Schwier, N., Harris, J., Seybert, A. (2014). Pharmacokinetic evaluation of Prasugrel for the treatment of myocardial infarction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 10, 609-620.
- Campuzano, G. (2017). Inhibidores del receptor plaquetario P2Y12 Parte 1 de 2: Escenario de acción, farmacología, aplicación clínica y limitaciones de su uso. *La clínica y el laboratorio*, 23, 13-44.

- Deixa Moreno y Javier Carrillo (2020). Normas APA 7.a edición. Guía de citación y referencia. Segunda versión revisada y ampliada 2020.
- De Morais, S., Wilkinson, G., Blaisdell, J., Nakamura, K., Meyer, U., Goldstein, J. (1994). The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. *J Biol Chem*, 269 (22), 15419-22.
- Drugbank.ca. (2020). Prasugrel- Drugbank. [en línea] Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06209> [Consultado 06 de diciembre del 2020].
- Drugbank.ca. (2020). Prasugrel- Clopidogrel. [en línea] Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00758> [Consultado 06 de diciembre del 2020].
- E, Civeira., F, Del Nogal., A, Álvarez., et al. Grupo de Trabajo de Cuidados Intensivos Cardiológicos y RCP. (2010). Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Revista Medicina intensiva*, 44, 22-45.
- Elsevier Connect. (2019). Anatomía del sistema linfático: componentes y funciones. Elsevier Health Sciences.
- Farid, N., Kurihara, A., Wrighton, S. (2010). Metabolism and disposition of the thienopyridine antiplatelet drugs ticlopidine, Clopidogrel, and Prasugrel in humans. *J Clin Pharmacol*, 50, 126-142.
- Flores, I., Ramírez, K., Meza, J., Nava, J. (2014). Fisiología de la coagulación. *Revista Mexicana de Cardiología*, 37(Supl. 2), 382-386.
- Furie, B., Furie, B. (2008). Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*, 359, 938-949.
- G, Stone., J, Ware., M, Bertrand. (2007). Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management. One-year results from the ACUITY trial. *JAMA*, 298, 2497-2506.
- Gachet, C. (2008). P2 Receptor, platelet function and pharmacological implications. *Tromb Haemost*, 99, 466-472.
- Gharacholou, S., Karon, B., Shub, C., Pellikka, P. (2011). Aortic valve sclerosis and clinical outcomes: moving toward a definition. *Am J Med*, 103-110.
- Gibbins, J. (2004). Platelet adhesion signaling and the regulation of thrombus formation. *J Cell Sci*, 117, 3415-3425.

- Giossi, A., Pezzini, A., Del Zotto, E., Volonghi I., Costa, P., Ferrari, D., et al. (2010). Advances in antiplatelet therapy for stroke prevention: the new P2Y12 antagonists. *Curr Drug Targets*, 11, 380-391.
- Giusti, B., Gori, A., Marcucci, R., Saracini, C., Sestini, I., Paniccia, R., et al. (2009). Relation of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism to occurrence of drug-eluting coronary stent thrombosis. *Am J Cardio*, 103, 806-811.
- Glennon, R. Dukat, M. (1997). Novel serotonergic agents: 5-HT₂. *Serotonin ID Research Alert*, 2, 107-113.
- Gremmel, T., Steiner, S., Seidinger, D., Koppensteiner, R., Panzer, S., Kopp, C. (2010). Calcium-channel blockers decrease clopidogrel-mediated platelet inhibition. *Heart*, 96, 186-189.
- Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. (2007). The task force for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 1598-1660.
- Guthikonda, S., Alviar, C., Vadyganathan, M., Arikani, M., Tellez, A., DeLao, T., et al. (2008). Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin disease. *J Am Coll Cardiol*, 52, 743-749.
- Hartwig, J. (2006). The platelet: form and function. *Semin Hematol*, 42, 94-100.
- Hilal-Dandan, R., Laurence, L. (2014). *Goodman & Gilman. Manual de farmacología y Terapéutica*. California, Estados Unidos de América: Mc Graw Hill.
- Hoffman, M., Monroe, M. (2001). A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost*, 85, 958-965.
- Hollopeter, G., Jantzen, H., Vincent, D., Li, G., England, L., Ramakrishnan, V., Yang, R., Nurden, P., Nurden, A., Julius, D., Conley, P. (2011). Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature*; 409, (6817), 202-7.

- Jennings, L. (2009). Mechanisms of platelet activation: need for new strategies to protect against platelet-mediated atherothrombosis. *Thromb Haemost*; 102,248-257.
- Jennings, L., Saucedo, J. (2008). Antiplatelet and anticoagulant agents: key differences in mechanisms of action, clinical application, and therapeutic benefit in patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol*, 23(4), 302-308.
- Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, Darstein C, Brandt JT, Jakubowski JA, Naganuma H, Siegbahn A, Wallentin L. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Drug Metab Dispos*. 2009 Mar;37(3):589-93
- Johnell, K., Karin, L. (2007). The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600,000 elderly patients from the swedish Prescribet drug register. *Drug Saf*, 30, 911-918.
- John J, Koshy SK. Current oral antiplatelets: focus update on prasugrel. *J Am Board Fam Med*. 2012 May-Jun;25(3):343-9.
- Johnson, G. (1999). Platelet thromboxane receptors: biology and function. En: Rao G, Ed. *Handbook of platelets physiology and pharmacology*. Boston: Kluwer Academic Publishers.
- Jurk, K., Kehrel, B. (2005). Platelets: physiology and biochemistry. *Semin Thromb Hemost*, 31, 381-392.
- Karazniewicz-Lada, M., Danielak, D., Burchardt, P., Kruszyna, L., Komosa, A., Lesiak, M., Glowka, F. (2014). Clinical pharmacokinetics of clopidogrel and its metabolites in patients with cardiovascular disease. *Clin Pharmacokinet*, 53 (2), 155-64.
- Lakatta, E. (2007). Central arterial aging and the epidemic of systolic hypertension and atherosclerosis. *J Am Soc Hypertens*, 302-340.
- Lakatta, E., Levy, D. (2003). Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a “set up” for vascular disease. *Circulation*,139-146.

- Lidon, R. (2010). Tratamiento anticoagulante en el síndrome coronario agudo. Reflexiones sobre su estado actual. *Revista española de Cardiología*. 10, 03-11.
- Lindroos, M., Kupari, M., Heikkila, J., Tilvis, R. (1993). Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol*, 1220-1225.
- Llanio, R., Perdomo, G., Arús, E., Fernández, A., Fernández, A., Matarama, M., et al. (2003). *Propedéutica Clínica y Semiología Médica*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas.
- Lu, G., Broze, G., Krishnaswamy, S. (2004). Formation of factors IXa and Xa by the extrinsic pathway: differential regulation by tissue factor pathway inhibitor and antithrombin III. *J Biol Chem*, 279, 17241-17249.
- Mattiazzi, A. (2013). *Fisiología del Miocito Cardíaco*. Hipertensión Arterial, epidemiología, fisiología, fisiopatología, diagnóstico y terapéutica. Buenos Aires, 176-182.
- Maya, G. (2017). Inhibidores del receptor plaquetario P2Y12. Parte 1 de 2: escenario de acción, farmacología, aplicación clínica y limitaciones de su uso. *Med. Lab.* 23(1-2):13-4.
- M, Simoons., GUSTO IV-ACS Investigators. (2001). Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: The GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet*, 357, 1915-1924.
- Mc Michael, M. (2012). New models of hemostasis. *Top Companion Anim Med*, 27, 40-45.
- Mega, J., Close, S., Wiviott, S., Shen, L., Hockett, R., Brandt, J., Walker, J., Antman E., Macias. W., Braunwald, E., Sabatine, M. (2009). Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*, 360(4), 354-62.
- Mosby's Drug Consult. St. Louis, MO: Elsevier Inc., 2004
- Muñoz, Y. (2016). Infarto agudo de miocardio. Actualización de la Guía de Práctica Clínica. *Revista Finlay*. Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos, Cuba.

- Murillo, E. (2010). Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Revista Medicina Intensiva*. 34, 22-45.
- Nishiya Y, Hagihara K, Ito T, Tajima M, Miura S, Kurihara A, Farid NA, Ikeda T. Mechanism-based inhibition of human cytochrome P450 2B6 by ticlopidine, clopidogrel, and the thiolactone metabolite of prasugrel. *Eur Heart J*. 2006 May;27(10):1166-73.
- Payne, C., Brandt, J., Weerakkody, G., et al. (2005). Superior inhibition of platelet aggregation following a loading dose of CS-747 (Prasugrel, LY640315) versus clopidogrel: correlation with the pharmacokinetics of active metabolite generation. *J Thromb Haemost*, 3(Supl. 1), 0952.
- Pepe, S., Lakatta, E. (2005). Aging hearts and vessels: masters of adaptation and survival. *Cardiovasc Res*, 190-193.
- Perona, S. (2017). Tratamiento de la angina estable. Servicio de Cardiología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. España, 12(36):2163-73
- Pugh, K., Wei, J. (2001). Clinical implications of physiological changes in the aging heart. *Drugs Aging*, 263-276.
- Quintanilla, J. (2017). Anatomía humana para estudiantes de ciencias de la salud. Elsevier Health Sciences.
- Quiroz, F. (2019). Tratado de anatomía Humana, 7ma. edición. México: Porrúa, 133-188.
- R, Blancas., E, Nevado., B, Matamala., C, Martínez., J, Serrano., Yáñez., et al. (2007). Ausencia de beneficio con triple antiagregación en el síndrome coronario agudo sin elevación persistente del segmento ST, en pacientes no sometidos a intervencionismo precoz. *Med Intensiva*, 31, 165-171.
- Scott, S., Sangkuhl, K., Stein, C., Hulot, J., Mega, J., Roden, D., Klein, T., Sabatine, M., Johnson, J., Shuldiner, A. (2013). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther*, 94 (3), 317-23.
- Siller-Mutula, J., Lang, I., Christ, G., Jilma, B. (2008). Calcium-channel blockers reduce the antiplatelet effect of clopidogrel. *J Am Cardiol*, 52, 1557-1563.

- Siller-Mutula, J., Trenk, D., Krahenbuhl, S., Michelson, A., Delle-Karth, G. (2014). Clinical implications of drug-drug interactions with P2Y12 receptor inhibitors. *J, Thromb Haemost*, 12, 2-13.
- Simon, T., Berstuyft, C., Mary-Krause, M., Quteineh, L., Drouet, E., Meneveau, N., et al. (2009). Genetic determinants of response to Clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J. Med*, 260, 363-375.
- Small, D., Farid, N., Payne, C., Weerakkody, G., Li, Y., Brandt, J., et al. (2008). Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol*, 48, 475-484.
- Steg, G., James, S., Atar, D., Badano, L., Blomstrom, C., Borger, M., Fernández-Avilés, F. (2013). Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. *Revista Española de Cardiología*, 66(1), 46-53.
- Sugidachi A, Asai F, Ogawa T, Inoue T, Koike H. The in vivo pharmacological profile of CS-747, a novel antiplatelet agent with platelet ADP receptor antagonist properties. *Br J Pharmacol*. 2000 Apr;129(7):1439-46.
- Tortora, G. Derrickson, B. (2013). Principios de anatomía y fisiología, 13a. edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
- Tselepis, A., Gerotziafas, G., Andrikopoulos, G., Anninos, H., Vardas, P. (2011). Mechanisms of platelet activation and modification of response to antiplatelet agents. *Hellenic J Cardiol*, 52,128-140.
- U.S. Food & Drug Administration. (2002). Center for Drug Evaluation and Research. Final Printed Labeling: Plavix ® Clopidogrel bisulfate tablets. Maryland, Estados Unidos.
- U.S. Food and Drug Administration. (2009). Cardiovascular and Renal Drug Advisory Committee briefing document: questions, prasugrel for ACS. Maryland, Estados Unidos.
- U.S. Food & Drug Administration. (2010). Highlights of prescribing information: Effient (Prasugrel) tablets. Maryland, Estados Unidos.

- U.S. Food & Drug Administration. (2010). Highlights of prescribing information: Effient (Clopidogrel) tablets. Maryland, Estados Unidos.
- U.S. Food & Drug Administration. (2010). Drug safety communication: reduced effectiveness of Plavix (Clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug. Maryland, Estados Unidos.
- Umemura, K., Iwaki, T. (2016). The pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel in healthy Japanese volunteers. *CLIN Pharmacol Drug Dev*, 5(6), 480-487.
- Varenhorst, C., James, S., Erlinge, D., Brandt, J., Braun O., Man, M., et al. (2009). Genetic variation of CYP2C19 affects both pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel but not prasugrel in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J*, 30, 1744-1752.
- Vidal, L. (2014). *Sistema Cardiovascular: Anatomía. Enfermera virtual*. Barcelona: Col·legi Oficial d'Infermeres i Infermers de Barcelona.
- Vidan, T. (2006). *Tratado de Geriátria para residentes. Síndrome Coronario Agudo*. Madrid, España: Sociedad Española de Geriátria y Gerontología.
- Walker NE, Fasano MB, Horwitz PA. Desensitization for the management of clopidogrel hypersensitivity: initial clinical experience. *J Invasive Cardiol* 2006; 18 (7): 341-4.
- W, Boden., R, O'Rourke., M, Crawford., A, Blaustein., P, Deedwania., R, Zoble., (1998). Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. *N Engl J Med*, 338, 1785-1792.
- Wang, M., Monticone, R., Lakatta, E. (2010). Arterial aging: a journey into subclinical arterial disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 201-207.
- Ware, J., Coller, B. (1995). Platelet morphology, biochemistry and function. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, et al. eds. *Williams hematology*, 5th ed. New York: McGraw-Hill.
- Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, Weerakkody G, Murphy SA, Behounek BD, Carney RJ, Lazzam C, McKay RG, McCabe CH, Braunwald E; JUMBO-TIMI 26 Investigators. Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a

novel thienopyridine P2Y₁₂ antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention: results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. *Circulation*. 2005 Jun 28;111(25):3366-73.

- Wurtz, M., Kristensen, S., Hvas, A., Grove, E. (2012). Pharmacogenetics of the antiplatelet effect of aspirin. *Curr Pharm Des*, 18, 5294-5308.
- Xin, M., Olson, E., Bassel-Duby, R. (2013). Mending broken hearts: cardiac development as a basis for adult heart regeneration and repair. *Nat. Publ. Gr*, 14, 529–541.
- Yosipovitch G, Rechavia E, Feinmesser M. et al. Adverse cutaneous reactions to ticlopidine in patients with coronary stents, *J Am Acad Dermatol* 1999; 41 (3 Pt 1): 473-6.
- Zubiran, S. (2016) Manual de terapéutica médica y procedimientos de urgencias. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. CDMX, MX. Mc Graw Will.