

Enfermedad aterotrombótica coronaria: avances en el tratamiento antiplaquetario

Lina Badimon^{a,b} y Gemma Vilahur^a

^aBarcelona Cardiovascular Research Center. CSIC-ICCC. Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau. CIBERobn-Instituto de Salud Carlos III. Barcelona. España.

^bCátedra de Investigación Cardiovascular. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

La plaqueta ha asumido un papel preponderante en la medicina cardiovascular gracias a la comprensión del síndrome coronario agudo (SCA) como un proceso aterotrombótico. Esto ha establecido el uso generalizado de agentes antiplaquetarios, como la aspirina, las tienopiridinas y los antagonistas de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa, en la prevención de las enfermedades isquémicas coronarias. Sin embargo, hay evidencias recientes de que no todos los pacientes reciben el tratamiento antiplaquetario adecuado, ya sea por el fenómeno de la «resistencia» o «respuesta variable» al fármaco o por un aumento en el riesgo de sangrado. Es más, la falta de eficacia de la combinación aspirina-clopidogrel en la prevención primaria ha cuestionado el concepto de «a mayor inhibición, mayor eficacia». Actualmente, los esfuerzos se centran en la mejora de los tratamientos antiplaquetarios en uso a fin de mejorar su efectividad y su seguridad. Se están desarrollando antagonistas alternativos de los receptores del ADP (prasugrel, AZD6140 y cangrelor) y de la trombina (E555 y SCH530348) que podrían ofrecer más inhibición de las plaquetas, más rápida y constante. Asimismo, el avance en el conocimiento de la estructura de la plaqueta y los mecanismos implicados en la formación del trombo puede dar lugar al descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas. Este artículo revisa el papel fisiopatológico de las plaquetas en el proceso aterotrombótico, evalúa lo más actual del arsenal antiplaquetario actualmente en uso y comenta nuevas aproximaciones terapéuticas.

Palabras clave: Plaquetas. Aterotrombosis. Fármacos.

Coronary Atherothrombotic Disease: Progress in Antiplatelet Therapy

Platelets are now regarded as playing a dominant role in cardiovascular medicine since our recent understanding of acute coronary syndrome as an atherothrombotic process. This development has led to the widespread use of antiplatelet agents, such as aspirin, thienopyridines and glycoprotein-IIb/IIIa receptor blockers, for the prevention of ischemic heart disease. Nevertheless, recent evidence suggests that not all patients receive appropriate antiplatelet therapy because there may be resistance or a variable response to the drug used or because of an increased risk of hemorrhage. Moreover, the reported lack of efficacy of the combination of clopidogrel and aspirin when used for primary prevention has raised concerns about the general concept that greater inhibition implies greater efficacy. At present, research efforts are focused on improving current antiplatelet treatment with the aim of increasing efficacy and safety. Alternative ADP-receptor antagonists (e.g., prasugrel, cangrelor and AZD6140) and thrombin-receptor antagonists (e.g., E5555 and SCH 530348) are being developed. They may provide faster, more potent and more stable platelet inhibition. In addition, new insights into platelet structure and into the mechanisms underlying thrombus formation could lead to the discovery of new therapeutic targets. This article reviews what is known about the pathophysiological role of platelets in the atherothrombotic process, considers the current state of the art in antiplatelet therapy, and provides a commentary on new therapeutic approaches.

Key words: Platelet. Atherothrombosis. Drugs.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

Este artículo ha sido posible gracias a la financiación de PNS 2006-01091, CIBERobn-Instituto de Salud Carlos III, y Cátedra de Investigación Catalana-Occidente, UAB. GV es contratada JdC del MEyC.

Correspondencia: Prof. L. Badimon.
Cardiovascular Research Center.
Avda. Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025 Barcelona. España.
Correo electrónico: LBadimon@csic-iccc.org

PATOGENIA DEL PROCESO ATERTROMBÓTICO

El endotelio es un órgano autocrino y paracrino que regula las actividades secretoras, mitogénicas y contráctiles de la pared vascular y los procesos hemostáticos mediante la producción y liberación de múltiples sustancias activas. En condiciones fisiológicas, las células endoteliales exhiben múltiples propiedades anti-trombóticas y fibrinolíticas que previenen la formación patológica de trombos (fig. 1). Sin embargo, la exposi-

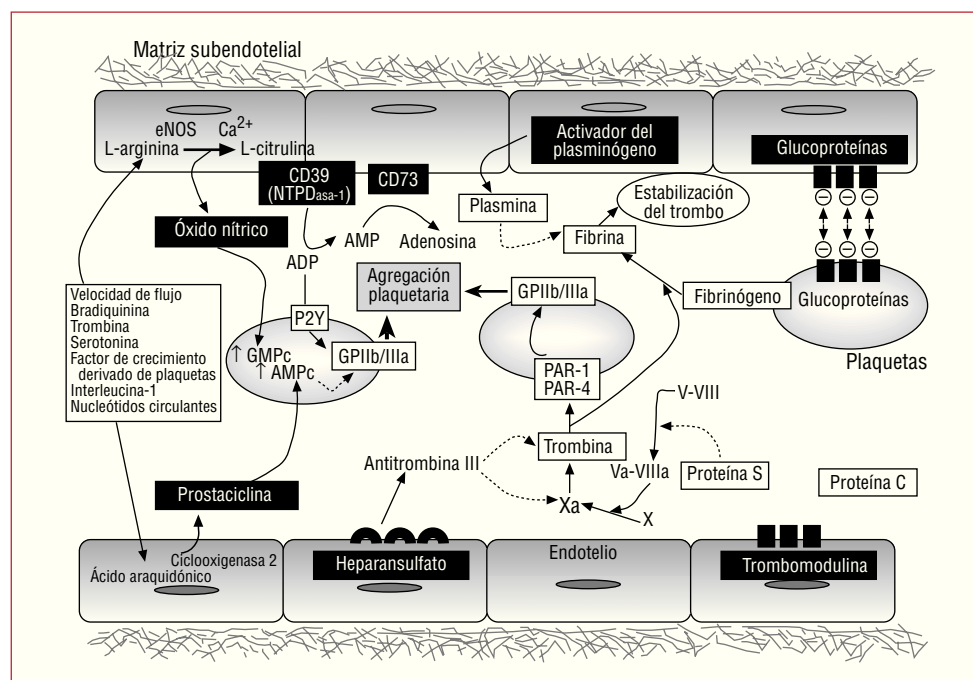


Fig. 1. Mecanismos antitrombóticos fisiológicos derivados del endotelio. AMPc: adenosinmonofosfato cíclico; eNOS: óxido nítrico sintetasa endotelial; GMPc: guanosinmonofosfato cíclico.

ción crónica y repetida a los factores de riesgo cardiovascular (infecciones virales, complejos inmunitarios, estrés hemodinámico, productos del tabaco, altas concentraciones de colesterol, enzimas eicosanoides liberadas por las plaquetas y los leucocitos en los estados de inflamación, hiperhomocisteinemia y diabetes) produce una activación/disfunción del endotelio que se caracteriza por una disminución en la biodisponibilidad de óxido nítrico y de todos los mecanismos fisiológicos de protección cardiovascular que de él derivan¹. Dicha anomalía endotelial facilita la acumulación y la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la pared, que al ser un potente estímulo inflamatorio origina la infiltración de monocitos circulantes. Una vez en el espacio subendotelial, los monocitos se diferencian a macrófagos, que captan lípidos en gran cantidad y se transforman en células espumosas (estría grasa). Los factores de crecimiento, las citocinas y otras sustancias liberadas por las células endoteliales, los monocitos/macrófagos, las plaquetas y los linfocitos T no sólo agravan y favorecen el desarrollo de la lesión endotelial, sino que también potencian la migración, la proliferación y la síntesis de matriz extracelular por las células musculares lisas vasculares. El resultado es una respuesta inflamatoria y fibroproliferativa crónica que hace progresar las lesiones ateroscleróticas. Es precisamente la erosión o rotura de estas lesiones ateroscleróticas lo que induce la exposición de superficies pro-trombóticas que causa la adhesión, la activación y la agregación de las plaquetas, con la consiguiente formación del trombo (aterotrombosis). Dichos trombos no sólo contribuyen al crecimiento de la placa aterosclerótica de forma asintomática, sino que son la primera

causa de aparición de los síndromes coronarios isquémicos².

FACTORES QUE DETERMINAN LA FORMACIÓN DEL TROMBO

Tras el daño vascular, la dinámica en el depósito de las plaquetas y la consiguiente formación del trombo están regulados localmente por: *a)* el grado de estenosis; *b)* el tipo de lesión, y *c)* la composición de la placa aterosclerótica¹.

Grado de estenosis y flujo local

La lesión coronaria que causa el infarto es, por lo general, ligeramente estenótica, lo que indica que la superficie expuesta es el determinante primario de la oclusión aguda, más que el grado de estenosis de la lesión. Sin embargo, la aceleración y la posterior desaceleración de la sangre cuando pasa por una estenosis contribuyen a la formación del trombo y sus características estructurales^{3,4}.

Tipo de lesión (superficie expuesta al torrente circulatorio)

Se cree que la mayoría de los síndromes isquémicos coronarios son el resultado de una súbita trombosis luminal que puede venir determinada por las patologías: *a)* erosión de la lesión aterosclerótica; *b)* rotura de la placa, y *c)* presencia de nódulos calcificados⁵. Previamente hemos demostrado en nuestro grupo^{3,6} que la exposición de pared vascular desendotelizada (erosión

vascular) a flujo sanguíneo aumentado (similar al de una arteria coronaria estenosada) induce un ligero estímulo trombogénico que suele limitarse a un significativo depósito de plaquetas en el vaso expuesto, que alcanza un máximo tras 5-10 min de exposición, pero después puede ser embolizado por las fuerzas de la corriente, con lo que se produce una oclusión mínima y transitoria. Por el contrario, la rotura de la placa y, por consiguiente, la exposición de fibras de colágeno y componentes internos de la placa no sólo inducen un depósito de plaquetas de doble magnitud que la alcanzada por la erosión, sino que aun en presencia de un alto flujo sanguíneo el trombo no es del todo embolizado y permanece parcialmente anclado a la superficie dañada, con lo que se produce una oclusión trombótica relativamente persistente. Las características del vaso expuesto (p. ej., evolución de la lesión subyacente) por erosión y/o rotura determinan el tipo de respuesta trombótica. Es más, la presencia de este trombo mural actúa como potente estímulo trombogénico⁷. En tercer lugar, la menos común de todas las lesiones se caracteriza por la exposición al torrente circulatorio de nódulos calcificados. Éstos muestran una placa subyacente calcificada en la que se superponen nódulos óseos que resultan en una capa fibrosa discontinua que está, a su vez, desprovista de células endoteliales.

Existen varios estudios basados en la incidencia relativa de la rotura, erosión o presencia de nódulos calcificados. En estudios de muerte súbita⁸ se ha observado que, de las muertes con etiología subyacente conocida, un 55-60% se deben a rotura de la placa; un 30-35%, a erosión de la placa, mientras que sólo un 2-7%, a la presencia de nódulos calcificados. Por contra, estudios basados en autopsias de pacientes hospitalizados demostraron que el fenómeno de erosión tiene una menor incidencia (20-25%) en el caso de infarto de miocardio⁹. Sin embargo, estas incidencias pueden variar; los procesos de rotura de placa ocurren con mayor frecuencia en varones de menos de 50 años con perfiles lipídicos anormales, mientras que el proceso de erosión se encuentra incrementado en pacientes fumadores y en mujeres premenopáusicas⁵.

Composición de la lesión

La naturaleza de la superficie expuesta es un factor determinante para la rápida progresión de una placa inestable a trombo oclusivo o para que ésta persista como trombo mural no oclusivo¹⁰. En nuestro grupo hemos analizado, mediante la cámara de perfusión^{11,12}, la contribución relativa de los distintos componentes de las placas ateroscleróticas humanas (estrías grasas, placas escleróticas, placas fibrolipídicas, núcleo ateromatoso y placas hiperplásicas) en la formación del trombo agudo. Los resultados reflejan que el núcleo ateromatoso es el sustrato más trombogénico y por ello es el componente de la placa aterosclerótica que

implica mayor riesgo de trombosis tras la rotura espontánea o inducida.

FORMACIÓN DEL TROMBO

La adhesión y la activación de las plaquetas

La fisura o rotura de la placa aterosclerótica coronaria, ya sea de manera espontánea o inducida (intervención coronaria percutánea [ICP]), expone componentes de la matriz vascular que inducen la adhesión, la activación y la agregación de las plaquetas (trombo), lo cual puede derivar en la aparición de un evento isquémico coronario.

El proceso de adhesión plaquetaria comprende el transporte por difusión de las plaquetas hacia la superficie reactiva y la interacción de los receptores de la membrana plaquetaria con sus respectivos ligandos en las estructuras de la pared lesionada (fig. 2). Entre los componentes de la matriz extracelular que interaccionan con las plaquetas hay diferentes tipos de colágenos, el factor de Von Willebrand (FVW), el fibrinógeno, la fibronectina y otras proteínas de adhesión como laminina, vitronectina, fibulina y tromboespondina¹³. A pesar de que el fibrinógeno y la vitronectina no son sintetizados por las células de la pared vascular, pueden ser considerados como sustratos trombogénicamente relevantes, ya que se inmovilizan en la matriz extracelular en los lugares de lesión¹³.

El FVW plasmático es fundamental en la formación del trombo a velocidades de cizalladura elevadas (> 650/s), típicas de vasos pequeños o vasos de mayor tamaño parcialmente ocluidos. Esto se debe, principalmente, a que las condiciones de alta velocidad de flujo inducen un cambio en la conformación del FVW (de circular a lineal), que permite exponer los dominios A3 de sus multímeros al colágeno vascular (colágeno tipo I y tipo III en las capas vasculares más profundas y colágeno tipo VI en capas subendoteliales) (fig. 2). Esta unión con el colágeno induce, por un lado, un cambio de conformación del FVW en su dominio A1 que permite la interacción con el receptor de la glucoproteína (GP) Ib α del complejo GPIb/IX/V de las plaquetas y, por otro, permite la interacción del dominio Arg-Gly-Asp (RGD) del FVW con el receptor plaquetario del tipo GPIIb/IIIa (integrina α Ib β 3)¹⁴. Vemos, pues, que es un requisito que el FVW soluble circulante se inmovilice en el vaso arterial para poder interactuar con las plaquetas¹³. Sin embargo, estos dos receptores de las plaquetas (GPIb/IX/V y GPIIb/IIIa) de unión al FVW son promiscuos y por ello se unen a varios ligandos, que a su vez median la adhesión a otras plaquetas o células. Así pues, la GPIIb/IIIa puede unirse a otros elementos clave en el proceso de adhesión y agregación de plaquetas, como el fibrinógeno, la fibronectina y el CD40 ligando¹³. Además, el complejo

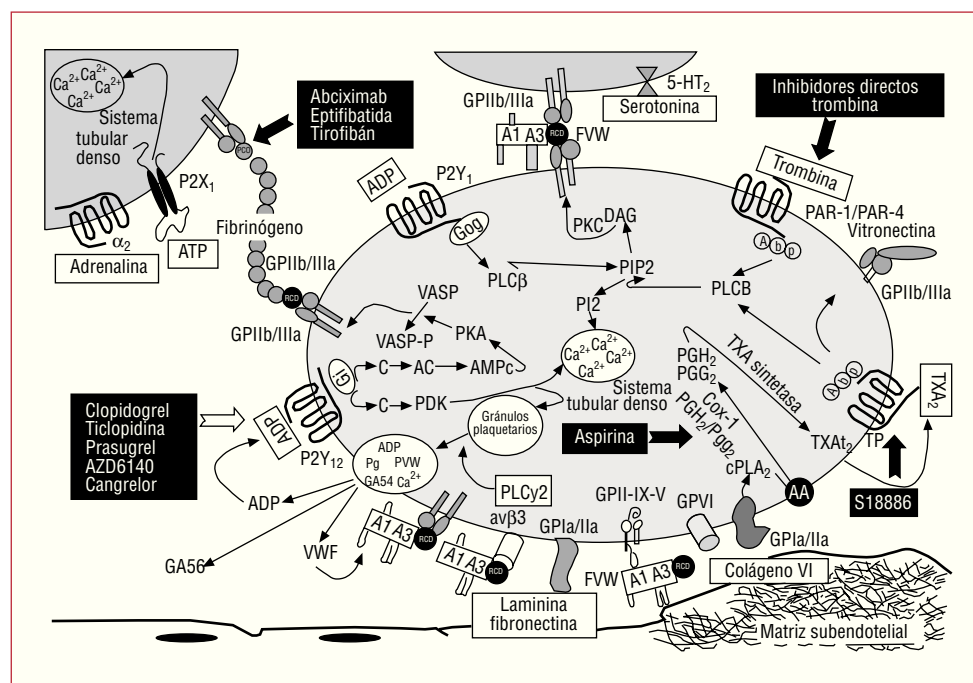


Fig. 2. Principales vías de activación y agregación de plaquetas y las consiguientes dianas antiplaquetarias. AA: ácido araquidónico; AC: adenilato ciclasa; ADP: adenosindifosfato; ATP: adenosintrifosfato; FVW: factor de Von Willebrand; PAR: receptor activado por proteasas; PG: prostaglandina; PI3K: fosfatidilinositoltrifosfato; PKA: proteína cinasa tipo-A; PLC: fosfolipasa-C; TP: receptor del tromboxano; TXA₂: tromboxano A₂.

GPIIb/IX/V puede interactuar con la P-selectina y con la integrina leucocitaria Mac-1 y perpetuar el componente inflamatorio de la enfermedad ateroesclerótica.

A baja velocidad de cizalladura, la función de adhesión de las plaquetas la realiza, principalmente, el receptor del colágeno que se enlaza directamente al receptor plaquetario GPIIb-IIIa (integrina $\alpha_2\beta_1$)¹⁵. Aunque en menor grado, también contribuyen la fibronectina, la laminina, la vitronectina y la trombospondina, al enlazarse a la GPIIb-IIIa, GPIIb-IIIa a los receptores para la vitronectina y la GPIV, respectivamente (tabla 1).

En definitiva, se puede considerar que el colágeno y el FVW son los agonistas primarios en el proceso de activación y adhesión de las plaquetas, que luego se ve favorecido y potenciado por el ADP liberado por los eritrocitos hemolizados en el área de la lesión vascular, la trombina y la epinefrina circulantes, así como la interacción de varios agonistas con sus receptores plaquetarios (tabla 1). La mayoría de los agonistas que inducen la activación de las plaquetas actúan a través de la hidrólisis de fosfatidilinositoles de la membrana plaquetaria y resultan en la movilización del calcio libre del sistema tubular denso de la plaqueta. Esta liberación de calcio causa gran parte de los procesos de activación de las plaquetas que a continuación se detallan:

Exocitosis del contenido de los tres gránulos plaquetarios (densos, alfa y lisosomales)

La liberación de ADP, serotonina y calcio (gránulos densos) favorece el reclutamiento de nuevas plaquetas,

mientras que la liberación de los factores de crecimiento de los gránulos alfa inicia la reparación vascular y las citocinas (gránulos alfa) y las enzimas lisosomales (gránulos lisosomales) constituyen la unión con la respuesta inmunitaria.

Síntesis de eicosanoides

La fosfolipasa A₂ inicia la vía de activación del ácido araquidónico, que se convierte en tromboxano A₂ (TXA₂) en una reacción que es catalizada por las enzimas ciclooxigenasa 1 (para formar prostaglandina G₂/H₂) y tromboxano sintetasa (para formar TXA₂)¹⁶. El TXA₂ es liberado a la circulación, donde se une a los receptores del TXA (receptores TP) en la superficie de plaquetas adyacentes y amplifica el proceso de activación de plaquetas (fig. 2).

Expresión de proteínas de adhesión

Se produce la translocación a la superficie de diversas proteínas de adhesión presentes en los gránulos alfa de las plaquetas (P-selectina, GPIIb/IIIa, FVW, trombospondina, fibrinógeno, fibronectina y vitronectina) encargadas de la amplificación y perpetuación del proceso de adhesión de plaquetas, así como de la interacción de éstas con los leucocitos.

Exposición de una superficie plaquetaria procoagulante

Se produce un cambio drástico de la morfología (membrana) de las plaquetas, de un disco liso a una

TABLA 1. Agonistas y receptores plaquetarios

Agonista	Receptor plaquetario
ADP	P2Y1 P2Y12 P2X1
ATP	P2X1
Colágeno	GPIa/IIa GPIIb/IIIa GPIV GPVI
Efrina	Receptor de la efrina
Gas 6	Axl Tyro-3 Mer
Adrenalina	α_2
Factor activador de plaquetas	Receptor PAF
Factor de von Willebrand	GPIb α (complejo GPIb-V-IX) GPIIb/IIIa $\alpha v\beta 3$
Fibrinógeno	GPIIb/IIIa
Fibronectina	GPIc/IIa GPIIb/IIIa GPIc/IIa
Laminina	GPIc/IIa
Serotonina	5-HT ₂
Trombina	PAR-1 PAR-4 GPIb α
Tromboespondina	Receptor de la vitronectina GPIIb/IIIa
Tromboxano A ₂	TP
Vasopresina	V1
Vitronectina	Receptor de la vitronectina

esfera espinosa, hecho que favorece la exposición, en la membrana externa, de componentes fosfolipoproteínicos ricos en fosfatidilserina. Ésta facilita la unión y la activación de los factores de la coagulación, así como la formación de trombina (potente agonista de las plaquetas)¹⁷.

Agregación plaquetaria

Independientemente del estímulo que produce la activación plaquetaria, ésta está regulada, en su vía final, por la activación del receptor plaquetario GPIIb/IIIa (fig. 2). El receptor de la GPIIb/IIIa es la proteína más abundante en la superficie plaquetaria y está compuesto por dos unidades proteínicas (IIB y IIIa). La activación de este receptor supone un cambio de conformación en las dos subunidades, de modo que exponen el dominio de unión RGD para diversos ligandos. El fibrinógeno (de origen plasmático o plaquetario) es la proteína que se une mayoritariamente al dominio RGD del receptor GPIIb/IIIa y su estructura dimérica permite su interacción con dos plaquetas simultáneamente, con lo que se favorece la agregación plaquetaria (fig. 2). Existen otros ligandos de la GPIIb/IIIa que también

participan, aunque en menor grado, en la interacción plaqueta-plaqueta, como el FVW, la fibronectina, la vitronectina y el CD40 ligando¹⁸.

En la fase final de la formación del trombo, el fibrinógeno se convierte en fibrina por la trombina y esto conduce a la estabilización del agregado de plaquetas. Así se forma una masa expandible que continúa reclutando más plaquetas a medida que éstas alcanzan el microambiente protrombótico. También se produce el reclutamiento de otras células hemáticas; con frecuencia se encuentran eritrocitos, neutrófilos y, algunas veces, monocitos, que llegan intactos a la zona de la lesión, pero responden a la presencia de los componentes de secreción de la plaqueta.

En conclusión, la aterotrombosis es, en la mayoría de los casos, el evento patogénico del SCA. Ciertamente, hay otras posibles causas de escasa presentación que pueden conducir a isquemia coronaria, como una obstrucción dinámica del vaso (espasmo coronario o vasoconstricción), una lenta y progresiva obstrucción mecánica del vaso por el crecimiento de la placa ateroesclerótica o procesos de inflamación e infección. Sin embargo, debido al papel esencial de las plaquetas en los síntomas clínicos, la terapia antiplaquetaria, ya sea dirigida a inhibir o bloquear las vías de señalización y/o activación de las plaquetas, constituye el pilar fundamental para el tratamiento de la enfermedad aterotrombótica coronaria (fig. 2).

TERAPIAS ANTIPLAQUETARIAS

Inhibidores del tromboxano

Aspirina

La aspirina (ácido acetilsalicílico) produce la acetilación irreversible de la ciclooxigenasa (COX) de las plaquetas (isoforma COX-1) y por ello reduce la síntesis de TXA₂ (fig. 2)¹⁹. Como las plaquetas son anucleadas y, por lo tanto, incapaces de llevar a cabo la síntesis proteínica, no pueden reponer la actividad enzimática, por lo que la inhibición plaquetaria se prolonga durante toda la vida de la plaqueta (7-9 días). La aspirina no inhibe la adhesión plaquetaria ni la agregación en respuesta a estímulos como el ADP, la trombina, el colágeno, las catecolaminas y el estrés de cizallamiento. Sin embargo, tiene diversos efectos no plaquetarios tales como inhibición de las prostaglandinas, inhibición de la síntesis de interleucina 6 en los leucocitos y la reducción de la actividad de los inhibidores de la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS), que se cree que contribuyen a explicar por qué sus efectos beneficiosos son más que lo que cabría esperar de la simple inhibición plaquetaria dependiente de un agonista relativamente débil como es el TXA₂.

A pesar de que inicialmente es recomendable una dosis de aspirina de 160 mg para bloquear completa-

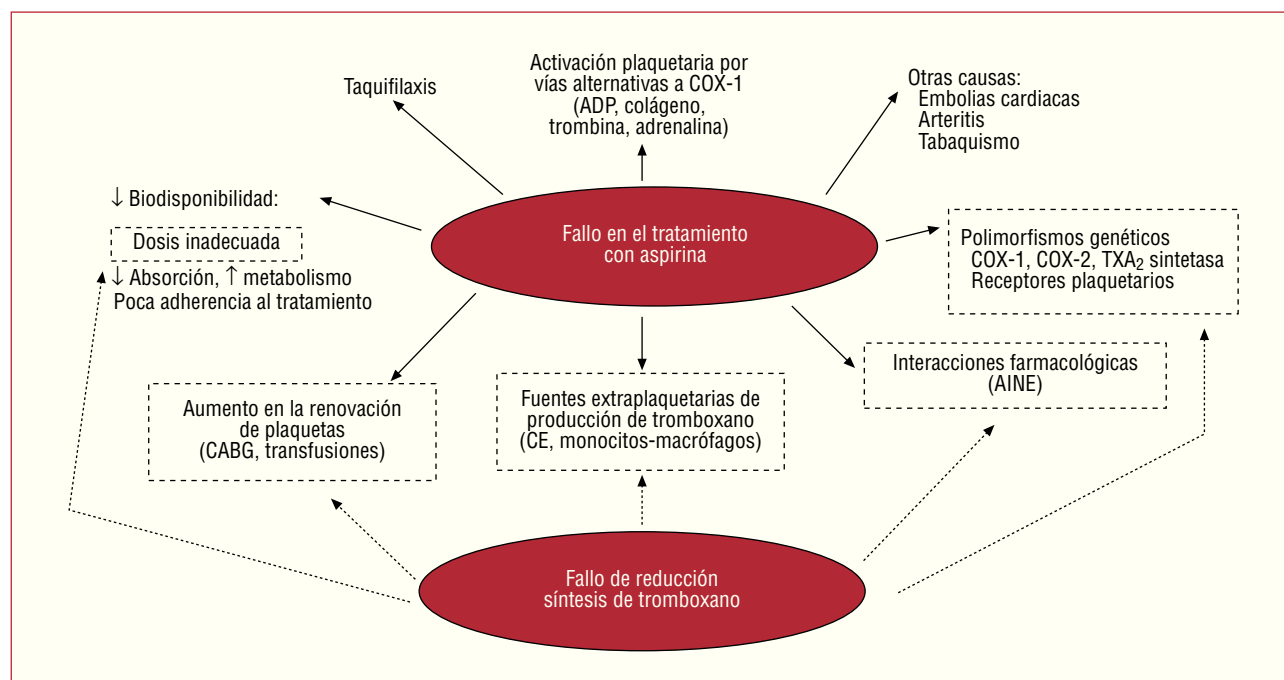


Fig. 3. Posibles mecanismos implicados en la resistencia a la aspirina. AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CABG: cirugía de *bypass* aortocoronario; CE: células endoteliales; COX: ciclooxigenasa; TX: tromboxano.

mente la COX-1 plaquetaria²⁰, en general el efecto antitrombótico es relativamente independiente de su dosis, es decir, menores cantidades son capaces de inhibir en casi su totalidad la síntesis de TXA₂. Por ello, la dosis de mantenimiento puede reducirse a 81-100 mg/día de por vida. Es más, dosis altas de aspirina pueden tener importantes efectos adversos al inhibir la COX endotelial (isoforma COX-2) y reducir así la síntesis de PGI₂, un importante cardioprotector (fig. 1). Cabe destacar los resultados negativos obtenidos tras la inhibición selectiva de la COX-2²¹.

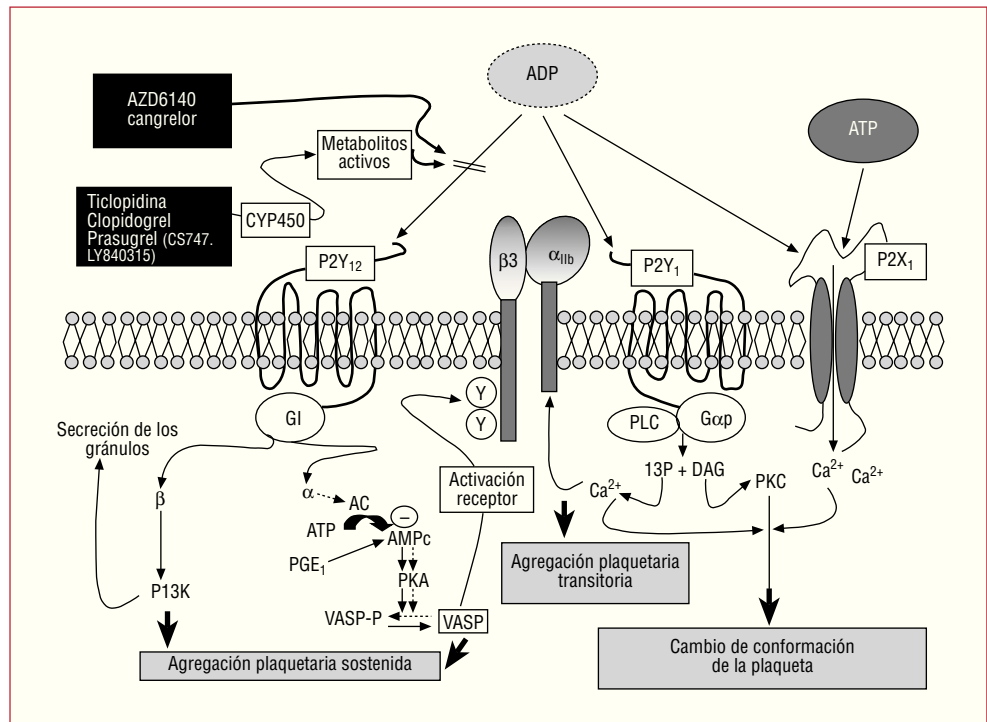
En cuanto al papel de la aspirina en prevención primaria, varios metaanálisis han descrito los beneficios de la aspirina en pacientes con múltiples factores de riesgo (diabetes, infarto cerebral, enfermedad arterial periférica)²⁰. Es más, en varones sanos de mediana edad, la administración profiláctica de aspirina puede reducir en un 44% la incidencia de un primer infarto de miocardio²². Por el contrario, no hay datos suficientes que corroboren la eficacia en la prevención primaria de la aspirina en mujeres o en la primera aparición de un infarto cerebral²³.

En cuanto a prevención secundaria, un gran número de ensayos clínicos han demostrado la eficacia de la aspirina en la prevención de enfermedades isquémicas (cardiovasculares, cerebrovasculares y arteriales periféricas) en pacientes de alto riesgo²⁴. Por ello, la aspirina se ha convertido en el antiplaquetario de referencia y su tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible después de la aparición de un evento agudo y

continuarse indefinidamente, salvo que esté contraindicado por alergia, complicaciones gastrointestinales o hemorragia²⁵. Sin embargo, la aspirina sólo reduce los eventos clínicos en un 30% aproximadamente. Es más, la aparición cada vez más frecuente de la «resistencia a la aspirina» o el también llamado «tratamiento fallido con aspirina» obliga a profundizar en una mejor comprensión de sus efectos y desarrollar nuevas alternativas terapéuticas. De hecho, estudios basados en que la aspirina es incapaz de proteger contra la aparición de complicaciones trombóticas, causa una prolongación del tiempo de sangría, inhibe la agregación plaquetaria *ex vivo* e inhibe la producción plaquetaria de TXA₂ han llegado a establecer que un porcentaje elevado (según estudios hasta un poco creíble 45%) de los pacientes presentan un «fracaso del tratamiento» o «resistencia a la aspirina», ésta más común en ancianos y mujeres²⁶. Los mecanismos implicados en la resistencia a la aspirina probablemente sean multifactoriales e incluyen los factores señalados en la figura 3.

Hasta la fecha se han realizado pequeños estudios que establecen que la supresión incompleta en la síntesis del tromboxano pese a dosis suficientes (resistencia a la aspirina) es un marcador potencial de riesgo cardiovascular²⁷. Sin embargo, a pesar de que empiezan a conocerse las implicaciones clínicas asociadas a la resistencia a la aspirina, quedan aún importantes cuestiones por resolver, tales como cuál es la metodología de diagnóstico ideal para la identificación de los pacientes con «resistencia a la aspirina» y conocer los facto-

Fig. 4. Vías de señalización de los receptores plaquetarios del ADP. ADP: adenosindifosfato; ATP: adenosintrifosfato; DAG: diacilglicerol; I3P: inositoltrifosfato; PGE₁: prostaglandina E; PKC: proteína cinasa C; PLC: fosfolipasa C.



res genéticos y mecanismos celulares que conducen a la «resistencia a la aspirina». Del mismo modo, son necesarios estudios clínicos que aborden la pauta terapéutica para los pacientes con «resistencia a la aspirina» a fin de disminuir el riesgo de eventos adversos. En este sentido, diversos estudios²⁸ han señalado que un aumento en la dosis de aspirina no aporta beneficio clínico alguno, pero sí puede conducir a un mayor número de complicaciones hemorrágicas.

Triflusal

El triflusal (trifluorosalicílico)²⁹ inhibe de forma irreversible la COX-1 plaquetaria sin apenas efecto en la COX-2 endotelial, con lo que se preserva la síntesis de PGI₂. Además de inhibir la síntesis de tromboxano, inhibe la acción de las fosfodiesterasas. A pesar de que hay muchos menos ensayos clínicos que avalen su eficacia, se han demostrado beneficios clínicos similares a los de la aspirina en pacientes tras IAM o eventos cerebrovasculares isquémicos con una menor incidencia de hemorragia³⁰.

Otros inhibidores del tromboxano

Actualmente se están evaluando nuevos inhibidores de la vía del tromboxano como el NCX-4016 (donante de óxido nítrico liberador de aspirina) y un antagonista del receptor del tromboxano, el S18886. Las ventajas del NCX-4016 incluyen la combinación de todos los beneficios asociados a la administración de aspirina con las múltiples propiedades cardioprotectoras del

óxido nítrico (antitrombóticas, antiaterogénicas y vasodilatadoras). Múltiples estudios en animales de experimentación han demostrado los efectos beneficiosos del NCX-4016 en la prevención de la reestenosis³¹. En cuanto al S18886, es un inhibidor reversible del receptor del tromboxano (TP)³² (fig. 2) y por ello no sólo inhibe la acción del TXA₂, sino también la activación de TP derivada de otros eicosanoides no inhibidos por la aspirina (HETE e isoprostanos)³³. En nuestro grupo, hemos demostrado la rápida y eficaz actividad de S18886 en inhibir la trombosis inducida por *stent* sin la concomitante aparición de un mayor riesgo de sangrado³⁴. Es más, se ha demostrado que el S18886 previene la aterogénesis, causa regresión de la placa aterosclerótica y mejora la función endotelial en pacientes con enfermedad arterial coronaria, propiedades relativamente independientes de los efectos derivados del TXA₂ en las plaquetas^{35,36}.

Antagonistas del receptor del ADP

Ticlopidina y clopidogrel

Las plaquetas presentan en su superficie tres receptores para el ADP, cada uno de los cuales induce distintas vías de señalización plaquetaria y distintas funciones en la agregación plaquetaria, y el P2Y12 es el principal encargado de la agregación plaquetaria mantenida (fig. 4)³⁷.

Hay múltiples evidencias experimentales de que, de todos los agonistas liberados tras la activación plaquetaria, el ADP es uno de los más importantes para re-

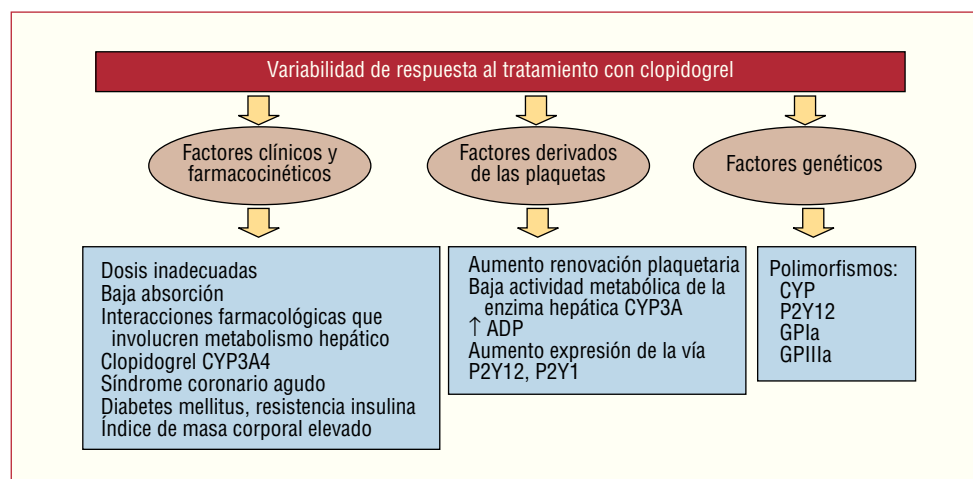


Fig. 5. Posibles mecanismos involucrados en la variabilidad de respuesta al clopidogrel.

clutar plaquetas y propagar el trombo arterial³⁷. Es más, numerosos ensayos clínicos refuerzan la importancia del ADP, al demostrar una reducción de eventos isquémicos tras el tratamiento con ticlopidina³⁸ y/o clopidogrel³⁹.

La ticlopidina y el clopidogrel son agentes antiplaquetarios derivados de las tienopiridinas que inhiben la agregación plaquetaria inducida por el ADP, por lo que constituyen una eficaz alternativa a la aspirina en caso de contraindicaciones para ésta (alergias, hemorragias). Ambos son profármacos y por ello deben ser metabolizados por el hígado (por el citocromo hepático P450, CYP3A4) 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 plaqueta⁴⁰.

La ticlopidina fue el primer agente antiplaquetario de la familia de las tienopiridinas que se usó. Dos importantes ensayos clínicos, CATS³⁸ y TASS⁴¹, demostraron la eficacia de la ticlopidina en la reducción de eventos trombóticos en pacientes con enfermedad aterosclerótica. Sin embargo, presentaba un comienzo tardío en su actividad antiplaquetaria y dosis de mantenimiento de 250 mg dos veces al día sólo producían una reducción del 50% en la agregación plaquetaria a los 5 días, y un 60-70% a los 8 días, lo cual limitaba su uso en pacientes con SCA. Además, su uso habitual se vio significativamente mermado por la incidencia, aunque poco frecuente, de neutropenia (8%). Por ello emergió el clopidogrel como nuevo agente antiplaquetario, similar a la ticlopidina pero con menos efectos adversos (la neutropenia severa se presentaba con una incidencia del 0,5%). El estudio CAPRIE fue el de referencia que confirmó la eficacia antiplaquetaria del clopidogrel con respecto a la aspirina. Este estudio demostró que, en pacientes con historia de infarto de miocardio, infarto cerebral o enfer-

medad arterial periférica, el clopidogrel reducía la recurrencia de eventos isquémicos en un 8,7% cuando se comparaba con la aspirina³⁹. Es más, pasadas 2 h tras una administración de carga de 600 mg, se observaba una reducción significativa de la agregación plaquetaria, que era máxima pasadas las 6 h (40-60% reducción)⁴². A la luz de estos resultados, se planteó la hipótesis de que dosis de carga mayores (900 mg) acelerarían la actividad antitrombótica del fármaco y se solventaría la limitación. Sin embargo, el estudio ALBION⁴³ demostró que dosis de carga de 900 mg no implicaban mayor velocidad de actuación del fármaco, pero sí una mayor tendencia a hemorragias. Otra importante limitación del clopidogrel, que queda aún por resolver, es la gran variabilidad interindividual detectada en cuanto a su capacidad antiagregante, la llamada «resistencia al clopidogrel»⁴⁴. Incluso se ha identificado un número no despreciable de pacientes «no respondedores» al clopidogrel que presentan un incremento en la incidencia de trombosis subaguda tras la implantación de un *stent*⁴⁵. La figura 5 destaca los posibles mecanismos que pueden estar involucrados en esta variabilidad.

El concepto de «variabilidad de respuesta al clopidogrel» ha derivado en la preocupación de que algunos pacientes pueden no estar adecuadamente protegidos de la activación y la agregación de plaquetas y, por lo tanto, están expuestos a mayor riesgo de evento trombótico⁴⁶. La investigación farmacológica ha producido tres nuevos antagonistas del receptor del ADP, ahora en fase de investigación (fase clínica II y III), prasugrel, AZD6140 y cangrelor, que pueden ampliar el arsenal terapéutico para este tipo de pacientes.

Finalmente, además de sus propiedades antiagregantes, se ha demostrado que clopidogrel reduce la formación de conjugados trombocito-leucocitos en pacientes con SCA⁴⁷ y reduce la expresión de marcadores inflamatorios en plaquetas activadas como el CD40 ligando y la P-selectina en pacientes sometidos a ICP⁴⁸.

Terapia combinada aspirina y clopidogrel. La existencia de complejas interacciones entre los distintos factores de activación de plaquetas y los mecanismos implicados en este proceso aseguran redundancia en las vías de la activación plaquetaria y la formación del trombo. Clínicamente, esto limita la eficacia de cualquier agente individual y sustenta el uso de la terapia combinada en diversos escenarios clínicos. El ensayo CURE⁴⁹ demostró, en pacientes con SCA, la superioridad de la combinación de clopidogrel con aspirina respecto a la monoterapia con aspirina, con un 20% de reducción del riesgo relativo. De hecho, se cree que es la actuación independiente y complementaria de estos dos agentes (se inhibe tanto la agregación plaquetaria inducida por ADP como la producción de TXA₂) lo que motiva los beneficios clínicos de esta combinación en pacientes con SCA y dirigidos a ICP (muy especialmente los pacientes con implantación de *stent*)⁵⁰. Sin embargo, a pesar de que la incidencia de hemorragias severas entre aspirina-clopidogrel y aspirina es la misma, la terapia combinada está asociada a un mayor riesgo de hemorragias. Por ello, no todos los pacientes se benefician de esta doble terapia antiplaquetaria. En este contexto se incluye a los pacientes sometidos a ICP que necesitan urgentemente un *bypass* coronario⁵¹. De hecho, los pacientes programados para *bypass* no deberían recibir clopidogrel desde al menos 5 días antes de la intervención⁵². Por ello, muchos médicos son reticentes a prescribir clopidogrel hasta que la anatomía coronaria está bien definida. Sin embargo, datos recientes del CRUSADE⁵³ muestran que en una gran mayoría de los pacientes el *bypass* coronario se realiza durante los primeros 5 días tras la administración de clopidogrel, posiblemente con la creencia de que la reducción de riesgo cardiovascular asociada supera el aumento del riesgo de sangrado. Otros escenarios clínicos que tampoco sustentan el uso combinado de aspirina y clopidogrel incluyen a los pacientes con enfermedades cerebrovasculares (aumento de sangrado)⁵⁴ o enfermedad cardiovascular estable con múltiples factores de riesgo. Recientemente, el estudio CHARISMA⁵⁵ concluyó que, en comparación con la aspirina sola, la terapia combinada no conlleva un mayor beneficio en la prevención primaria de la enfermedad vascular, resultados que cuestionan el concepto «*the more, the better*».

Prasugrel (CS-747, LY640315)

El prasugrel (CS-747, LY640315) es una tienopiridina, y por ello requiere la metabolización hepática previa para convertirse en un fármaco activo que inhiba de manera irreversible el receptor plaquetario P2Y₁₂⁵⁶. En comparación con dosis estándar de clopidogrel, la metabolización de prasugrel es más eficiente (requiere un solo paso metabólico) y por ello produce una inhibición plaquetaria más pronunciada

con dosis inferiores y una menor variabilidad de respuesta⁵⁷.

Su seguridad con respecto al clopidogrel en pacientes sometidos a ICP fue evaluada en el JUMBO-TIMI-26⁵⁸. Ese estudio concluyó que, durante los primeros 30 días tras la intervención, no había diferencias significativas entre ambos fármacos en cuanto a las complicaciones hemorrágicas se refiere, pero se observó una menor incidencia de efectos adversos de origen cardíaco en los pacientes tratados con prasugrel, así como una menor incidencia de infarto de miocardio, isquemia recurrente y trombosis venosa. La comparación directa de los efectos de prasugrel (60 mg de dosis de carga [DC] y 10 mg dosis de mantenimiento [DM]) y clopidogrel (300 mg DC y 75 mg DM) en pacientes con SCA sometidos a ICP se ha realizado con el estudio TRITON TIMI-38⁵⁹. Se ha observado que, en comparación con clopidogrel, la administración de prasugrel se asocia con una reducción de episodios isquémicos, incluida la trombosis relacionada con los *stents*, si bien tiene el inconveniente de que se ha registrado una mayor tasa de hemorragias, incluidas las asociadas con mortalidad, en pacientes de edad avanzada, bajo peso o con ictus/ataques isquémicos transitorios.

AZD6140

El AZD6140 no pertenece a la familia de las tienopiridinas, es una ciclopentiltriazolopirimidina, y por ello es un fármaco activo vía oral (no requiere metabolización hepática previa) que actúa directamente sobre el receptor P2Y₁₂ de forma reversible. Estas diferentes propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas proporcionan a AZD6140 posibles ventajas ante las tienopiridinas, como un efecto antiplaquetario más rápido y más potente que el del clopidogrel⁶⁰.

Hasta la fecha, el estudio clínico DISPERSE⁶¹, realizado en pacientes con enfermedad aterosclerótica, confirmó la seguridad del tratamiento y perfiló una mayor y más rápida inhibición plaquetaria que la conseguida tras la administración de clopidogrel. Actualmente se está realizando el estudio clínico en fase III (PLATO)⁶² en el que se compara la eficacia de AZD6140 contra clopidogrel en pacientes con SCA.

Cangrelor

Cangrelor es también un inhibidor reversible del receptor P2Y₁₂ pero, a diferencia de todos los antagonistas del receptor del ADP citados, se administra por vía intravenosa. Cangrelor ha demostrado en pacientes con SCA (estudio en fase II)⁶³ una capacidad de inhibición plaquetaria casi completa y en un tiempo comparable al alcanzado por abciximab (inhibidor de la GPIIb/IIIa). Es más, en comparación con abciximab, ha demostrado una mayor rapidez en el restablecimiento de la función plaquetaria tras la interrupción

del tratamiento, lo que le confiere un mejor perfil de seguridad. Actualmente se están llevando a cabo estudios multicéntricos^{64,65}, con el fin de evaluar la eficacia clínica de cangrelor en comparación con clopidogrel en pacientes que requieren ICP.

Antagonistas de la GPIIb/IIIa

Como ya se ha mencionado, la activación de las plaquetas se produce en respuesta a diversos agonistas que actúan por vías metabólicas independientes (tabla 1, fig. 2), pero todas ellas convergen en un efector final común: la activación de la GPIIb/IIIa (α IIb β 3) y la consiguiente agregación plaquetaria. Este cambio de conformación del receptor conlleva una mayor afinidad para su unión con fibrinógeno soluble (mediante la secuencia tripeptídica RGD), así como otras moléculas de adhesión que igualmente contienen este dominio de unión RGD (FVW, vitronectina, fibronectina). Los inhibidores de la GPIIb/IIIa se fundamentan en anticuerpos monoclonales que bloquean de forma irreversible el lugar de unión del fibrinógeno (abciximab) o pequeñas moléculas sintéticas que bloquean de forma competitiva y reversible el lugar de unión para la secuencia RGD (eptifibatida y tirofiban)⁶⁶. Los tres fármacos se administran por vía intravenosa, y ensayos clínicos de gran escala han demostrado su claro beneficio clínico y un buen perfil de seguridad en pacientes de alto riesgo sometidos a ICP.

Abciximab

El abciximab proviene del fragmento Fab del anticuerpo monoclonal de origen murino (7E3), posteriormente quimerizado para reducir su inmunogenicidad. El abciximab se une de forma irreversible al receptor GPIIb/IIIa e impide la unión del fibrinógeno y otras moléculas de adhesión que derivarían en la formación del agregado plaquetario. A diferencia de los otros antagonistas de la GPIIb/IIIa, el abciximab no es específico para este receptor y puede unirse también a la vitronectina y el receptor leucocitario Mac-1⁶⁷. Esto no sólo le confiere un mayor potencial antiplaquetario, sino también un teórico efecto beneficioso en la reducción de la reestenosis en pacientes sometidos a ICP⁶⁸.

El abciximab produce una inhibición plaquetaria dependiente de la dosis. Tras un bolo intravenoso de 0,25 mg/kg, se observa una reducción de la función plaquetaria prácticamente completa, que corresponde a una ocupación de más del 80% de los receptores. Para mantener este grado de inhibición se requiere una continua infusión ajustada al peso del paciente. La vida media de abciximab es larga, entre 6 y 12 h. Sin embargo, debido a su unión irreversible con el receptor, la recuperación de la función plaquetaria después de interrumpir la infusión es gradual y ocurre 4-6 días tras el tratamiento. Por ello, para revertir sus efectos es ne-

cesaria la transfusión de plaquetas. Entre los efectos secundarios de este fármaco, además del riesgo hemorrágico por el gran potencial inhibidor, destaca su capacidad inmunógena, a pesar de ser inferior que la descrita con los anticuerpos murinos y la trombocitopenia (1,6-5%)⁶⁹.

Desde el punto de vista clínico, el abciximab se ha mostrado muy eficaz (reducción de hasta el 50% de muerte cardíaca o IAM) en pacientes con SCA que requieren ICP, con y sin posterior implantación de *stent* (EPIC, EPILOG, EPISTENT)⁷⁰. En contraste, su eficacia clínica en pacientes con angina inestable no programados para ICP es menos obvia. Mientras que diversos ensayos clínicos (CAPTURE, PRISM, PRISM-PLUS, PURSUIT, TACTICS-TIMI 18, PARAGON A, PARAGON B)^{71,72} han demostrado un claro beneficio, se obtuvieron resultados divergentes en el estudio GUSTO IV⁷³.

En contraste con los beneficios asociados a la administración intravenosa de antagonistas del receptor de GPIIb/IIIa, los resultados obtenidos tras la administración de antagonistas orales son desalentadores. De hecho, diversos ensayos clínicos a gran escala han demostrado un aumento de la mortalidad tras el uso de varios preparados orales que, paradójicamente, se asociaron a una mayor trombosis.

Moléculas sintéticas: eptifibatida y tirofiban

La eptifibatida y el tirofiban son pequeñas moléculas sintéticas (y por ello menos inmunógenas) que se unen de forma reversible y competitiva al receptor del fibrinógeno. La eptifibatida es un péptido cíclico basado en la secuencia RGD, mientras que el tirofiban es un derivado no peptídico que imita la secuencia RGD. Ambos poseen una corta vida media (2 h) y, debido a la reversibilidad de su efecto, sus propiedades anti-trombóticas se disipan rápidamente tras la suspensión del tratamiento⁷⁴.

Diversos estudios clínicos han defendido su eficacia en el tratamiento de SCA sin ICP y en pacientes de alto riesgo con diabetes mellitus o elevadas concentraciones de troponinas⁷⁵. Sin embargo, en pacientes con SCA sometidos a ICP, abciximab se ha demostrado superior⁷⁶ a estos dos agentes (el 50 y un 15-35% de reducción de eventos respectivamente). Se cree que esta mayor eficacia se debe a la capacidad adicional de abciximab de bloquear el receptor de la vitronectina y el receptor leucocitario Mac-1.

Antagonistas del receptor de la trombina

La trombina no sólo es un componente esencial en la cascada de coagulación, además es primordial en la evolución del proceso aterotrombótico⁷⁷. La trombina activa las plaquetas al interactuar con dos receptores acoplados a proteínas G (fig. 2) pertenecientes a la familia de los receptores activados por proteasas (PAR),

el PAR1 y el PAR4, y en menor grado con la GPIIb/IIIa (tabla 1)⁷⁸. El PAR-1 presenta gran afinidad por la trombina y por ello es el efector principal de la cascada de señalización derivada de la interacción trombina-plaqueta. El PAR-4 presenta una menor afinidad y, junto con la GPIIb/IIIa, complementa al PAR-1 en las fases más tardías del proceso de activación. La activación del receptor se lleva a cabo mediante un proceso de proteólisis, a saber, la unión de la trombina con el PAR produce una escisión del segmento aminoterminal del receptor y genera nuevas cadenas aminoácidas terminales (SFLLRN para PAR-1 y GYPGKF para PAR-4), por las que después se estimulan otras regiones del receptor⁷⁸. Hasta la fecha se han evaluado en la práctica clínica dos antagonistas orales del PAR-1: el E5555 y el SCH530348. La eficacia y la seguridad de E5555 están siendo evaluadas en pacientes con enfermedad arterial coronaria, mientras que resultados preliminares⁷⁹ en pacientes sometidos a ICP electiva tratados con aspirina y clopidogrel indican una excelente seguridad para el tratamiento con SCH530348. Los resultados obtenidos en los ensayos clínicos en fase III (TRA-ACS y TRA 2P-TIMI-50) acabarán de dilucidar el potencial terapéutico de esta nueva aproximación antiplaquetaria.

FUTURAS APROXIMACIONES ANTIPLAQUETARIAS

A pesar del gran avance en el arsenal antiplaquetario para el tratamiento y la prevención de la enfermedad isquémica coronaria, tal y como se ha expuesto en esta revisión, estos fármacos presentan aún ciertas limitaciones que dejan sin proteger a ciertos grupos de pacientes. Por ello, en la actualidad los esfuerzos se centran no sólo en perfeccionar los agentes actualmente en uso, a fin de que éstos aumenten su eficacia y su seguridad, sino en desarrollar nuevos agentes que, mediante el bloqueo de nuevas dianas, se presenten como atractivas alternativas terapéuticas o aditivos a los regímenes antiplaquetarios ya establecidos sin aumentar el riesgo hemorrágico. En este contexto, diversos estudios experimentales han demostrado la eficacia de la administración de donantes de óxido nítrico selectivos para plaquetas, la inhibición del proceso de adhesión plaquetaria y el bloqueo de los receptores de Gas6 como posibles candidatos terapéuticos^{12,80-82}. No obstante, es necesario seguir profundizando en un mejor conocimiento de la fisiopatología de la activación plaquetaria. El gran progreso en genómica y proteómica está generando información relevante acerca los procesos que integran y vinculan las interacciones plaqueta-agonista, con las consiguientes vías de señalización y posterior estabilización del trombo, con el fin de desarrollar nuevas dianas terapéuticas que inhiban selectivamente los procesos desencadenantes de la enfermedad aterotrombótica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Badimon JJ, Fuster V, Chesebro JH, Badimon L. Coronary atherosclerosis. A multifactorial disease. *Circulation*. 1993;87:II3-16.
2. Fuster V, Badimon L, Cohen M, Ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro J. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation*. 1988;77:1213-20.
3. Badimon L, Badimon JJ, Galvez A, Chesebro JH, Fuster V. Influence of arterial damage and wall shear rate on platelet deposition. Ex vivo study in a swine model. *Arteriosclerosis*. 1986;6:312-20.
4. Badimon L, Badimon JJ, Turitto VT, Fuster V. Thrombosis: Studies under flow conditions. *Ann N Y Acad Sci*. 1987;516:527-40.
5. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:C13-8.
6. Badimon L, Badimon JJ. Mechanisms of arterial thrombosis in nonparallel streamlines: Platelet thrombi grow on the apex of stenotic severely injured vessel wall. Experimental study in the pig model. *J Clin Invest*. 1989;84:1134-44.
7. Lassila R, Badimon JJ, Vallabhajosula S, Badimon L. Dynamic monitoring of platelet deposition on severely damaged vessel wall in flowing blood. Effects of different stenoses on thrombus growth. *Arteriosclerosis (later ATVB)*. 1990;10:306-15.
8. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: A comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1262-75.
9. Arbustini E, Dal Bello B, Morbini P, Burke AP, Bocciarelli M, Specchia G, et al. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart*. 1999;82:269-72.
10. Badimon L, Chesebro JH, Badimon JJ. Thrombus formation on ruptured atherosclerotic plaques and rethrombosis on evolving thrombi. *Circulation*. 1992;86:III74-85.
11. Fernandez-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E, Fuster V, Meyer B, Mailhac A, et al. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: Implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:1562-9.
12. Vilahur G, Duran X, Juan-Babot O, Casani L, Badimon L. Antithrombotic effects of saratin on human atherosclerotic plaques. *Thromb Haemost*. 2004;92:191-200.
13. Ruggeri ZM, Mendolicchio GL. Adhesion mechanisms in platelet function. *Circ Res*. 2007;100:1673-85.
14. Ruggeri ZM. Role of von Willebrand factor in platelet thrombus formation. *Ann Med*. 2000;32 Suppl 1:2-9.
15. Saelman EU, Nieuwenhuis HK, Hese KM, De Groot PG, Heijnen HF, Sage EH, et al. Platelet adhesion to collagen types I through VIII under conditions of stasis and flow is mediated by GPIIb/IIIa (alpha 2 beta 1-integrin). *Blood*. 1994;83:1244-50.
16. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25:166-81.
17. Sims PJ, Wiedmer T. Unravelling the mysteries of phospholipid scrambling. *Thromb Haemost*. 2001;86:214-21.
18. Cho J, Mosher DF. Enhancement of thrombogenesis by plasma fibronectin cross-linked to fibrin and assembled in platelet thrombi. *Blood*. 2006;107:3555-63.
19. McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA, Kapoor S, Lawson JA, FitzGerald GA. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: The human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:272-7.
20. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: Isis-2. Isis-2 (second international study of infarct survival) collaborative group. *Lancet*. 1988;2:349-60.
21. Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: Therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest*. 2006;116:4-15.

22. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: A sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295:306-13.
23. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2005;352:1293-304.
24. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
25. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with st-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *Circulation*. 2004;110:e82-292.
26. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *BMJ*. 2004;328:477-9.
27. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation*. 2002;105:1650-5.
28. Serebruany V, Steinhubl S, Berger P, Malini Jr, Baggish J, Bhatt D, et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol*. 2005;95.
29. McNeely W, Goa KL. Triflusal. *Drugs*. 1998;55:823-33 [comentario:34-5].
30. Matias-Guiu J, Ferro JM, Alvarez-Sabin J, Torres F, Jimenez MD, Lago A, et al. Comparison of triflusal and aspirin for prevention of vascular events in patients after cerebral infarction: The tacip study: A randomized, double-blind, multicenter trial. *Stroke*. 2003;34:840-8.
31. Napoli C, Aldini G, Wallace JL, De Nigris F, Maffei R, Abete P, et al. Efficacy and age-related effects of nitric oxide-releasing aspirin on experimental restenosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:1689-94.
32. Kakkos SK, Nicolaides AN. S-18886 servier. *Curr Opin Invest Drugs*. 2002;3:1324-7.
33. Morrow JD, Hill KE, Burk RF, Nammour TM, Badr KF, Roberts LJ, 2nd. A series of prostaglandin f2-like compounds are produced in vivo in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87:9383-7.
34. Vilahur G, Casani L, Badimon L. A thromboxane A₂/prostaglandin H₂ receptor antagonist (s18886) shows high antithrombotic efficacy in an experimental model of stent-induced thrombosis. *Thromb Haemost*. 2007;98:662-9.
35. Belhassen L, Pelle G, Dubois-Rande JL, Adnot S. Improved endothelial function by the thromboxane A₂ receptor antagonist S18886 in patients with coronary artery disease treated with aspirin. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1198-204.
36. Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Corti R, Valdiviezo C, Hutter R, Corda S, et al. Atherosclerosis regression and tp receptor inhibition: Effect of s18886 on plaque size and composition — A magnetic resonance imaging study. *Eur Heart J*. 2005;26:1557-61.
37. Storey RF. Biology and pharmacology of the platelet p2y12 receptor. *Curr Pharm Des*. 2006;12:1255-9.
38. Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW, et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet*. 1989;1:1215-20.
39. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE steering committee. *Lancet*. 1996;348:1329-39.
40. Savi P, Herbert JM. Clopidogrel and ticlopidine: P2y12 adenosine diphosphate-receptor antagonists for the prevention of atherothrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31:174-83.
41. Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine aspirin stroke study group. *N Engl J Med*. 1989;321:501-7.
42. Cuisset T, Frere C, Quilici J, Morange PE, Nait-Saidi L, Carvajal J, et al. Benefit of a 600-mg loading dose of clopidogrel on platelet reactivity and clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1339-45.
43. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The ALBION (assessment of the best loading dose of clopidogrel to blunt platelet activation, inflammation and ongoing necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:931-8.
44. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: A review of the evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1157-64.
45. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: Response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation*. 2003;107:2908-13.
46. Gurbel PA, Tantry US. Clopidogrel resistance? *Thromb Res*. 2007;120:311-21.
47. Xiao ZTP. Clopidogrel inhibits platelet-leukocyte interactions and thrombin receptor agonist peptide-induced platelet activation in patients with an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1982-8.
48. Quinn MJBD, Zidar F, Vivekananthan D, Chew DP, Ellis SG, Plow E, et al. Effect of clopidogrel pretreatment on inflammatory marker expression in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2004;93:679-84.
49. The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators (CURE), effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
50. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—2002: Summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation*. 2002;106:1893-900.
51. Hongo RHLJ, Dick SE, Yee RR. The effect of clopidogrel in combination with aspirin when given before coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:231-7.
52. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: Summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee to update the 1999 guidelines for coronary artery bypass graft surgery). *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:e213-310.
53. Crusade quarter 4. 2006 may 12. Disponible en: <http://www.crusadeqi.com/main/ecab/slides/q42005>
54. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:331-7.
55. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706-17.
56. Schrör K, Huber K. Prasugrel, a new thienopyridine. *Hamostaseologie*. 2007;27:351-5.
57. Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, Weerakkody G, Farid NA, Small DS, et al. A comparison of prasugrel and clopidogrel loa-

- ding doses on platelet function: Magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am Heart J*. 2007;153:66 e9-16.
58. Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, Weerakkody G, Murphy SA, Behounek BD, et al. 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;111:3366-73.
59. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-15.
60. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible p2y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: A double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J*. 2006;27:1038-47.
61. Cannon CPHS, Storey RF, Harrington RA, Watkins C, Hill S. The Disperse2 trial: Safety, tolerability and preliminary efficacy of AZD6140, the first oral reversible ADP receptor antagonist compared with clopidogrel in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. 78th American Heart Association Scientific Sessions. Dallas, 13-16 de noviembre de 2005. Abstract 2906.
62. A randomised, double-blind, parallel group, phase 3, efficacy and safety study of AZD6140 compared with clopidogrel for prevention of vascular events in patients with non-ST or ST elevation acute coronary syndromes (ACS) [PLATO — a study of platelet inhibition and patient outcomes]. October 27, 2006. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00391872>
63. Greenbaum AB, Grines CL, Bittl JA, Becker RC, Kereiakes DJ, Gilchrist IC, et al. Initial experience with an intravenous p2y12 platelet receptor antagonist in patients undergoing percutaneous coronary intervention: Results from a 2-part, phase II, multicenter, randomized, placebo- and active-controlled trial. *Am Heart J*. 2006;151:689 e1-10.
64. A clinical trial comparing cangrelor to clopidogrel in subjects who require percutaneous coronary intervention (CHAMPION PCI). September 21, 2006 [citado 11 Oct 2006]. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/nct00305162>
65. A clinical trial comparing treatment with cangrelor (in combination with usual care) to usual care, in subjects who require percutaneous coronary intervention. October 5, 2006. [citado 11 Oct 2006]. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/nct00385138>
66. Topol EJ BT, Plow EF. Platelet IIb/IIIa blockers. *Lancet*. 1999; 353:227-31.
67. Neumann FJ, Zohlnhofer D, Fakhoury L, Ott I, Gawaz M, Shomig A. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on platelet leukocyte interaction and surface expression of the leukocyte integrin Mac 1 in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1420-6.
68. Reverter JC BS, Kessels H, Kumar R, Hemker HC, Coller BS. Inhibition of platelet mediated, tissue factor-induced thrombin generation by the mouse/human chimeric 7e3 antibody. Potential implications for the effect of c7e3 fab treatment on acute thrombosis and "Clinical reestenosis". *J Clin Invest*. 1996;98:863-74.
69. Dasgupta H BJ, Wood GC, Frey CM, Demko SL, Menapace FJ. Thrombocytopenia complicating treatment with intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors: A pooled analysis. *Am Heart J*. 2000;140:206-11.
70. Topol EJ, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Kleiman NS, Cohen EA, Ferguson JJ, et al. Multi-year follow-up of abciximab therapy in three randomized, placebo-controlled trials of percutaneous coronary revascularization. *Am J Med*. 2002;113:1-6.
71. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*. 2001;344:1879-87.
72. Peterson ED, Pollack CV Jr, Roe MT, Parsons LS, Littrell KA, Canto JG, et al. Early use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in non-ST-elevation acute myocardial infarction: Observations from the National Registry of Myocardial Infarction 4. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:45-53.
73. Investigators GI-A. Effect of GpIIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndrome without early coronary revascularization: The GUSTO IV-ACS trial. *Lancet*. 2001;357:1915-24.
74. Kleiman NS. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glycoprotein IIb-IIIa inhibitors. *Am Heart J*. 1999;138:263-75.
75. Quinn MJPE, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. Recognition of a two-edge sword? *Circulation*. 2000;106:379-85.
76. Bolognese L, Falsini G, Liistro F, Angiolini P, Ducci K, Taddei T, et al. Randomized comparison of upstream tirofiban versus downstream high bolus dose tirofiban or abciximab on tissue-level perfusion and troponin release in high-risk acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary interventions: The EVEREST trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:522-8.
77. Martorell L, Martinez-Gonzalez J, Rodriguez C, Gentile M, Calvayrac O, Badimon L. Thrombin and protease-activated receptors (PARs) in atherothrombosis. *Thromb Haemost*. 2008 [en prensa].
78. Kahn ML, Nakanishi-Matsui M, Shapiro MJ, Ishihara H, Coughlin SR. Protease-activated receptors 1 and 4 mediate activation of human platelets by thrombin. *J Clin Invest*. 1999;103:879-87.
79. Moliterno DJ, Becker RC, Jennings LKBG, Yang B, Strony J, Veltri E, et al; for the TRA-PCI study investigators. Results of a multinational randomized, double-blind, placebo-controlled study of a novel thrombin receptor antagonist (SCH-530348) in percutaneous coronary intervention [resumen]. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2402-9.
80. Vilahur G, Segales E, Salas E, Badimon L. Effects of a novel platelet nitric oxide donor (la816), aspirin, clopidogrel, and combined therapy in inhibiting flow- and lesion-dependent thrombosis in the porcine ex vivo model. *Circulation*. 2004;110:1686-93.
81. Lasser G, Guchhait P, Ellsworth JL, Sheppard P, Lewis K, Bishop P, et al. Clqtnf-related protein-1 (ctrp-1): A vascular wall protein that inhibits collagen-induced platelet aggregation by blocking vwf binding to collagen. *Blood*. 2006;107:423-30.
82. Vilahur G, Pena E, Padro T, Badimon L. Protein disulphide isomerase-mediated la419- no release provides additional antithrombotic effects to the blockade of the adp receptor. *Thromb Haemost*. 2007;97:650-7.