



Revisión

Nueva era en la terapia antiplaquetar basada en los resultados de ensayos clínicos recientes

José Antonio Páramo

Servicio de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de julio de 2010

Aceptado el 14 de septiembre de 2010

On-line el 13 de noviembre de 2010

Palabras clave:

Aspirina

Tienopiridinas

Terapia antiplaquetar

Síndromes coronarios agudos

Keywords:

Aspirin

Thienopyridines

Antiplatelet therapy

Acute coronary syndromes

RESUMEN

La terapia antiplaquetar ha sido de gran beneficio en la reducción de episodios cardiovasculares, particularmente en pacientes con síndromes coronarios agudos (SCA). Avances recientes sobre el papel de las plaquetas en la aterotrombosis han facilitado el desarrollo de nuevos agentes potencialmente más beneficiosos que la terapia estándar con aspirina y/o clopidogrel. Se han completado amplios ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con SCA empleando nuevos antagonistas del ADP, como prasugrel, ticagrelor y cangrelor, más potentes y eficaces que el clopidogrel, así como con inhibidores del receptor de la trombina. Estos agentes pueden suponer un avance para una medicina personalizada, eligiendo el agente antiplaquetar que más se adapte a las características individuales del paciente y al cuadro clínico.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

New era in antiplatelet therapy based on results from recent clinical trials

ABSTRACT

Antiplatelet therapy has been successful in reducing mortality and morbidity in cardiovascular diseases (e.g. acute coronary syndromes). Recent advances in understanding the molecular basis of the role of platelets in atherothrombosis have enabled the development of new agents with the potential to further reduce mortality and morbidity. Some limitations associated with the use of aspirin and clopidogrel have led to potential alternatives, including more potent ADP antagonists such as prasugrel, ticagrelor, cangrelor, and thrombin receptor antagonists, which have shown additional benefit in large randomized controlled trials. These new agents open a realistic prospect of a personalized choice of the most appropriate antiplatelet therapy tailored for an individual patient and a clinical condition.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La trombosis arterial, responsable del infarto agudo de miocardio (IAM) e ictus isquémico, se caracteriza por la presencia de coágulos ricos en plaquetas y con escasa fibrina (denominados “trombos blancos”), que se generan en lugares de lesión vascular y se previenen y tratan con agentes antiplaquetares^{1,2}.

Las plaquetas juegan un papel esencial en la aterotrombosis. Estudios anatomopatológicos han demostrado que la ruptura de una placa aterosclerótica, responsable de la oclusión coronaria en 2/3 de los pacientes con síndromes coronarios agudos (SCA), expone colágeno subendotelial y otros componentes de la matriz extracelular que interaccionan con las plaquetas a través de receptores específicos. Dicha interacción promueve la adhesión y

activación plaquetar, la liberación de mediadores como tromboxano A₂ (TXA₂) y ADP, y la expresión de glucoproteínas IIb/IIIa que promueven la agregación y formación del tapón hemostático³. Es por ello que la administración de fármacos antiplaquetares que interfieren las diferentes fases de este proceso es fundamental en el manejo de pacientes con trombosis arterial.

En la década de 1980 diversos estudios clínicos aleatorizados demostraron la eficacia de la aspirina como primera línea antitrombótica en una amplia variedad de pacientes con enfermedades cardiovasculares. La aspirina inhibe irreversiblemente la ciclooxigenasa (COX-1) plaquetar bloqueando la síntesis de TXA₂, lo que conlleva una disminución de la activación y agregación plaquetar. Si bien se ha demostrado su eficacia en la reducción de la mortalidad cardiovascular y eventos isquémicos en prevención primaria y en pacientes con SCA^{4,5}, no inhibe completamente la agregación, posee efectos secundarios, fundamentalmente gastrointestinales, y su efecto permanece a lo largo de la vida media de la plaqueta (5-9 días).

Correo electrónico: japaramo@unav.es

La vía del TXA₂ es sólo uno de los mecanismos de activación plaquetar, por lo que muchos pacientes siguen experimentando episodios trombóticos a pesar del tratamiento con aspirina, que también se han asociado al fenómeno de resistencia al fármaco⁶. Ello ha estimulado el interés por desarrollar nuevos fármacos antiplaquetares que inhiben la función plaquetar por otros mecanismos⁷⁻¹¹ (fig. 1). Surgen las tienopiridinas, que son agentes que inhiben de forma irreversible el receptor P2Y₁₂, previniendo la unión del ADP al receptor, bloqueando así la activación y agregación plaquetar. La primera tienopiridina desarrollada fue la ticlopidina, que ha sido reemplazada por agentes de segunda generación, como el clopidogrel, con un mejor perfil de seguridad⁷.

En combinación con aspirina (terapia antiplaquetar dual), el clopidogrel se ha consolidado como el tratamiento estándar de pacientes con SCA y, particularmente, en aquellos sometidos a intervenciónismo coronario percutáneo (ICP) y en los que reciben un stent intracoronario¹²⁻¹⁶. Su administración en forma de monoterapia estaría asimismo recomendada en pacientes con intolerancia a la aspirina¹⁷. Las guías clínicas más actuales recomiendan el uso de aspirina y clopidogrel durante al menos un año tras un episodio de SCA o implantación de un stent intracoronario, incluso si el riesgo hemorrágico es elevado¹⁸. También se recomienda la doble terapia en pacientes que van a ser sometidos a ICP y reciben terapia anticoagulante por presentar fibrilación auricular¹⁹.

Limitaciones del clopidogrel

La eficacia del clopidogrel se ve limitada por varias razones. En primer lugar, la absorción gastrointestinal muestra una marcada variación individual²⁰. En segundo lugar, al tratarse de un profármaco requiere metabolización en dos etapas por el citocromo CYP450 (incluyendo CYP2C19 y CYP3A4) para formar el compuesto activo que se une al receptor P2Y₁₂. La presencia de polimorfismos CYP1C19 se asocia con una disminución de la conversión de clopidogrel a un metabolito activo, con la consiguiente reducción del efecto antiplaquetar²¹⁻²³. Además, su inicio de acción es lento (se requiere una dosis inicial de 300 mg), la inhibición plaquetar es sólo del 50% y el efecto puede verse influenciado por diversos fármacos, como los inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo, omeprazol)^{24,25}. Por sus características farmacocinéticas, su empleo debe posponerse en caso de cirugía de revascularización al menos 5-7 días, estando contraindicado en el perioperatorio inmediato²⁶.

Los nuevos antagonistas del receptor del ADP

Tres nuevos inhibidores del receptor P2Y₁₂ se han evaluado en estudios clínicos aleatorizados en fase III (tabla 1). La farmacología de estos agentes difiere del clopidogrel en varios aspectos, tales como el inicio y cese de acción, su metabolismo y la potencia del efecto antiagregante (tabla 2)^{8,9}.

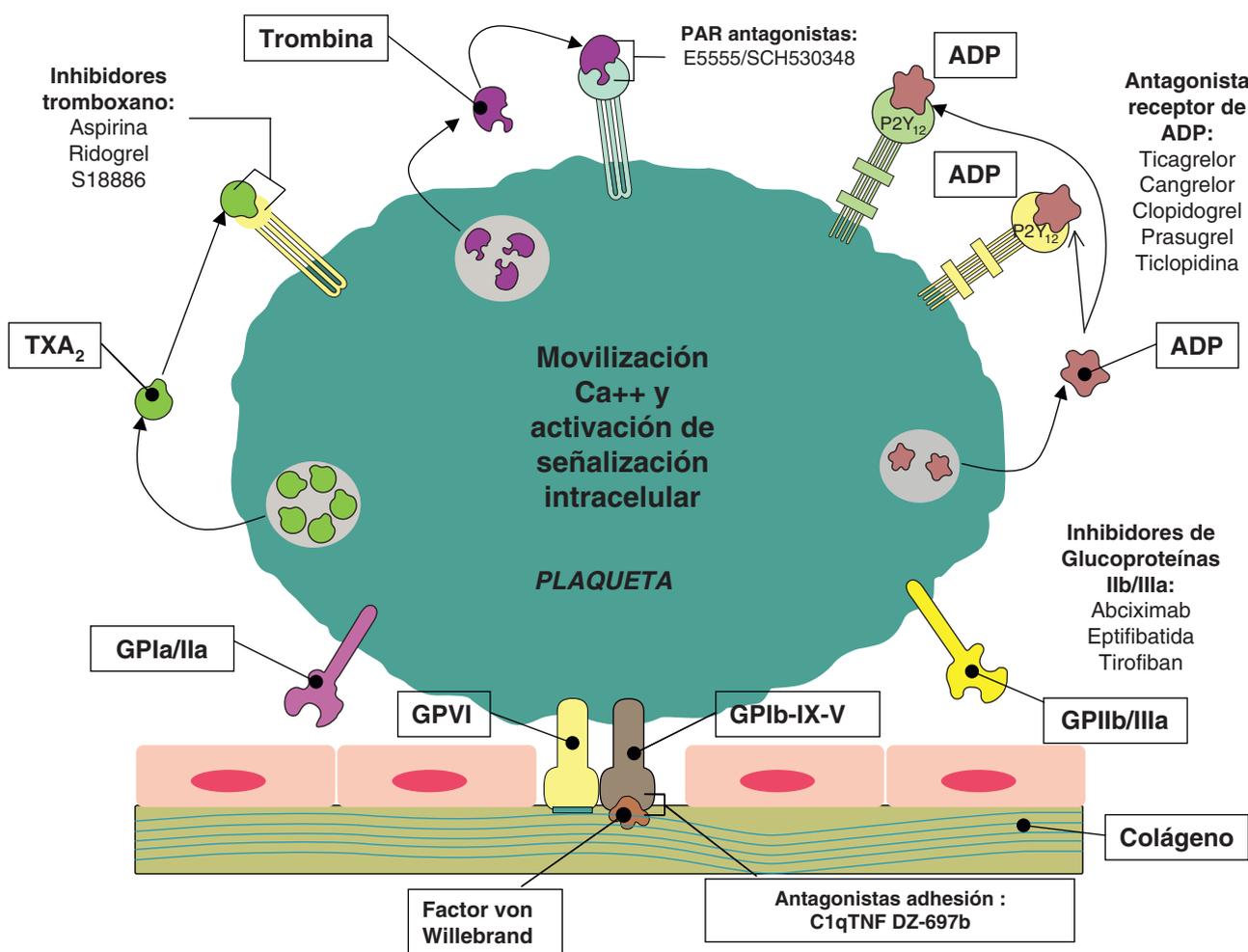


Figura 1. Clasificación y mecanismo de acción de los fármacos antiplaquetares. ADP: adenosindifosfato; GP: glucoproteína de membrana plaquetar; PAR: receptor activado por proteasas; TXA₂: tromboxano A₂.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3800017>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3800017>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)