

Editorial

Antiagregantes plaquetarios

Por el Dr.:

JOSE E. FERNANDEZ MIRABAL*

Son muchas las publicaciones recientes dedicadas al estudio de los antiagregantes plaquetarios, lo cual se explica, pues se supone que su uso puede prevenir las trombosis arteriales.

Se sabe que entre las causas más frecuentes de muerte están la cardiopatía isquémica y los accidentes cerebrovasculares, y es poco lo que la ciencia médica puede ofrecer en el momento actual para su prevención, como no sea el consejo de combatir sus factores de riesgo, así como la aterosclerosis, causa más frecuente de aquellas complicaciones.

Este editorial trata de actualizar el conocimiento de los antiagregantes plaquetarios y su empleo en la clínica.

El uso de los anticoagulantes orales no ha logrado grandes éxitos en la disminución de los Índices de morbilidad y de mortalidad humanas, y los investigadores se inclinan actualmente hacia el estudio de los fenómenos fisicoquímicos de la adhesión y la agregación plaquetarias, y a la revisión de los mecanismos de la formación del trombo, en una tentativa de comprensión patogénica y terapéutica de los fenómenos tromboembólicos arteriales. Las tremendas complicaciones de la atero-trombosis, justifican el ensayo de nuevas medidas terapéuticas ante el fracaso de la medicación tradicional.

Un antiagregante es un medicamento que inhibe la agregación plaquetaria. La lista de medicamentos con capacidad de antiagregación es muy extensa, pero se destacan por su importancia la aspirina y el dipiridamol.

La prostaglandina E, (PGE₂), tiene un poderoso efecto antiagregante, pero la rapidez de su degradación no permite su utilización práctica en la clínica. Mientras no se consiga una PGE₂ de acción prolongada, es prácticamente imposible su aplicación en el tratamiento de las enfermedades crónicas.¹

Las sustancias que favorecen o inhiben la formación de la masa plaquetaria, han sido bien estudiadas desde el punto de vista bioquímico.

La adhesión de las plaquetas jamás se produce en un endotelio intacto, ya que necesitan de la presencia de un vaso lesionado, en el cual esté expuesta la fibra colágena. Esta colágena es una proteína fibrilar del tejido conjuntivo. La microscopía electrónica asociada a estudios bioeléctricos ha mostrado que la colágena está compuesta por bandas oscuras cargadas positivamente, alternando con bandas claras cargadas negativamente. Parece ser que actúa un mecanismo electrostático en el fenómeno de la ad

hesión plaquetaria, pues las membranas de los trombocitos, ricas en ácido siálico cargadas negativamente, se adhieren a las bandas oscuras positivas de los grupos polares aminos de la molécula de la colágena.

El apeamiento plaqueta-colágena conduce a la liberación, a la secreción, o a ambos fenómenos a la vez, de cierto número de sustancias que pasan de los gránulos citoplasmáticos de las plaquetas al plasma, dentro de los cuales tenemos el ADP, el ATP, la serotonina, el potasio, la adrenalina, el factor plaquetario 3 (devenido disponible) y el factor plaquetario 4. Esta es la llamada "reacción de liberación", la cual conduce a una agregación plaquetaria reversible en el sitio de la brecha vascular.

Cuando se coloca ADP en presencia de un plasma rico en plaquetas, se produce una agregación plaquetaria denominada "primera onda". Después de esta primera agregación, las plaquetas liberan su ADP intrínseco, lo cual conduce a una agregación plaquetaria secundaria, llamada "segunda onda", ya que es así como se observa en la curva que inscribe el agregómetro. Es a esta liberación de ADP endógeno a lo que se opone la aspirina.³

Varios puntos concernientes a la reacción de liberación y de agregación plaquetarias, permanecen oscuros. Esta última se trata de explicar desde el punto de vista bioquímico a través del efecto que sobre el AMP cíclico (AMP_c) tienen ciertas sustancias.

En el caso de las plaquetas, todos aquellos agentes que aumenten el AMP_c, disminuyen la agregación plaquetaria; tal es el efecto de la PGE₂, la cual estimula la adenil ciclasa, transformando el ATP en AMP_c. El mismo efecto se logra inhibiendo la fosfodiesterasa, que degrada el AMP_c, como lo hace la cafeína.

Este AMP_c actúa como mensajero intracelular activando una quinasa presente en la pared celular, que conduce a cambios en la membrana plaquetaria.

El ADP parece actuar por mecanismos indirectos para producir la caída del AMP_c, lo cual facilita la agregación.

A partir del vaso lesionado hay liberación de tromboplastina hística, y la colágena puesta al desnudo activa igualmente al factor XII. Esta reacción combinada con la liberación del factor plaquetario 3, conduce a la formación de trombina, la cual a su vez favorece la reacción de liberación y permite la metamorfosis viscosa de las plaquetas, siendo entonces irreversible la agregación.

Se produce entonces la fibrina, la retracción y la consolidación del coágulo.

Se ha demostrado que las plaquetas se adhieren al tejido subendotelial, el cual está constituido por un tejido amorfo que tiene fibras colágenas y elastina en los grandes vasos, así como una membrana basal en los capilares. Ha sido estudiado morfológicamente tanto in vivo como in vitro la adhesión de las plaquetas a este tejido. Esta depende de múltiples factores: número y calidad de las plaquetas, número de otros elementos formes, velocidad del flujo sanguíneo y composición del tejido subendotelial. Las plaquetas se adhieren a la colágena y no a la elastina."

Durante las fases agudas de la trombogénesis arterial, pudiera tener valor preventivo la infusión endovenosa continua de unos pocos microgramos de PGE₂, por minuto, debido a su ya mencionado efecto inhibitorio sobre

la agregación plaquetaria. Una de las ventajas de esta posible terapéutica sería la falta de prolongación del tiempo de sangramiento, observado con la mayoría de las sustancias empleadas hasta ahora para tratar la hipercoagulabilidad de la sangre. No obstante, los inconvenientes son obvios, y ya han sido señalados.

Se ha tratado de estimular la síntesis endógena de PGE, mediante el consumo dietético de ácido linoleico, ya que el ácido graso precursor de esta PGE, es sintetizado a partir de aquél.¹

Ha sido investigado el efecto inhibitorio de la PGE, sobre la agregación trombocitaria en ratas, y se ha demostrado que la inyección intraperitoneal de una pequeña dosis inhibe la agregación durante más de una hora.² También se ha observado que la cantidad de plaquetas circulantes en la sangre humana —en un intervalo de dos horas— es significativamente mayor en la sangre que contiene PGE, (5 ng/ml) que en los experimentos de control con sangre sin esa prostaglandina. Se efectúa la medición in vitro en un sistema conectado con una bomba cardiopulmonar.

Otros investigadores han revelado que la adición de una pequeña cantidad de PGE, a la sangre en el momento de la extracción, prolonga el tiempo de supervivencia de los trombocitos in vitro, los cuales parecen funcionar con toda normalidad in vivo.³ Esto ha permitido la mejor conservación de las plaquetas en los concentrados.⁹

Los trombos que ocluyen la arteria coronaria en el infarto del miocardio, son trombos plaquetarios en la mayoría de los casos.

Experimentalmente ha sido posible demostrar la presencia de trombos plaquetarios en perros cuando se produce estenosis de las coronarias por medio de la aplicación de pequeños cilindros plásticos. Este fenómeno se evita administrando aspirina en dosis de 35 mg/kg de peso por vía EV, pero no lo impide la heparina. Quizás un proceso similar de agregación plaquetaria ocurre en las arterias coronarias estrechadas en el hombre, lo cual produce la obstrucción aguda, isquemia y muerte súbita.¹⁰

Se sabe que el hábito de fumar, la diabetes mellitus, la hiperbeta lipoproteinemia, la hiperuricemia y las catecolaminas, aumentan la agregación plaquetaria.

La prostaglandina G₂ (PGE₂) un poderoso agregante, lo mismo que el thromboxane A₂.

La aspirina y la indometacina inhiben la síntesis de la PGG₂ e inactivan su precursor a través de la acetilación de la ciclooxigenasa, enzima que transforma al ácido araquidónico existente en las plaquetas en PGG₂. Todo esto ha permitido recomendar —por algunos autores— el uso de la aspirina como medicación preventiva en pacientes con alto riesgo de infarto del miocardio.¹¹

También actúa como agregante la prostaglandina E₁ (PGE₁).

Otros autores señalan que las plaquetas intervienen no solamente en los primeros estadios de la trombosis arterial, sino que hay una hiperfunción plaquetaria en los arteromatosos, y que el trombo plaquetario puede participar en la formación de la placa de ateroma, de donde se explica la utilidad del uso de antiagregantes en la prevención de las recidivas trombóticas de la aterosclerosis.¹²

La indicación de elección de estos antiagregantes en los fenómenos neurológicos es la esquemia cerebral transitoria. En la evolución de ama-

6 Hornstra, G. et al. Lancet 1, 1155, 1973.

2 Hornstra, G. Eur J Pharmacol 15, 343, 1971.

3 Becker, G. et al. Efecto de la PGE en la obtención de concentrados de plaquetas de

rosis fugaces se ha podido observar la frecuencia de cuerpos blancos en las bifurcaciones de las arterias retinianas, los cuales no son más que agregados plaquetarios.

Las plaquetas intervienen además en conflictos inmunitarios, lo cual instificaría el empleo de antiagregantes en la nefropatía de rechazo, y se adhieren a superficies extrañas (membranas de diálisis, prótesis y válvulas cardíacas), fenómenos en los cuales estos productos tendrían una indicación lógica.

La lista de las afecciones en las cuales se aconseja el tratamiento con antiagregantes, además de las ya mencionadas, es cada vez mayor: ciertos tipos de glomerulonefritis, trombocitemias, anguitis, eritromelalgias, enfermedad de fiaynaud y otras.

Tienen acción antiagregante. además de la aspirina y el dipiridamol, el dextrán, algunos psicofármacos, cardiotónicos y diuréticos, los bloqueadores adrenérgicos, las metil-xantinas, el clofibrate, la indometacina, la fenil-butazona y ciertos anestésicos volátiles, pero los más utilizados son los dos primeros, solos o en asociación.

Nosotros hemos comenzado un estudio a largo plazo con el empleo de esos dos antiagregantes en cardiopatías isquémicas, en trombocitemias y en isquemias cerebrales transitorias. Si bien hemos logrado algunas mejoras considerables, el escaso número de pacientes estudiados nos impide llegar a conclusiones. Solamente la prueba del tiempo, perfeccionando la experimentación animal, de laboratorio y clínica, dilucidará su verdadera utilidad, pero el balance de los resultados obtenidos obliga a reconocer sus prometedoras perspectivas para el empleo clínico.

* Profesor de medicina interna del Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana,

BIBLIOGRAFIA

1. Vergoesen, Ten Hoor. Prostaglandinas: Aplicaciones clínicas actuales y posibles. Documenta Geigy, 1974.
2. Glascon, G. et al. Plaquettes, ADP, AMP (c) et Drogues Antiplaquettaires. Union Médicale du Cañada Tome 103 No. 6, 1974.
3. Rossi, Green, D. Trastornos de la función plaquetaria. Clin Med North Am 35. Enero, 1972.
4. Baumgartner, H .R. Adhasion der Plattchen an das subendotheliale Gewebe. Bull Sch- weiz Akad Med Wiss 29, fase. 4-6, 1973. sangre refrigerada. J Lab Clin Med, 83, 304, 1974.
9. Pérez. A. Obtención de concentrados de plaquetas estables con el método de la PGE. Tesis para especialistas de primer grado. La Habana, 1976.
10. Foltc, J. D. et al. Platelet aggregation in partially obstructed vessels, and its elimination with aspirin. Circulation 53 No. 3, September, 1976.
11. Editorial. Why aspirin? Circulation 54, No. 3. 1976.
12. Bentegeat, M. J. (Moderateur de la table ronde). Interet et limites de l'agregation plaquettaire dans les applications cliniques actuelles á la conception pathogenique des risques thrombotiques et leur prevention par los anticoagulants. Bordeaux Med No. 4. 421, No. 2 febrero, 1974.