

## Capítulo 29

# Cómo se forma un trombo en las arterias coronarias y su prevención por Aspirina®

### Dr. Antonio López Farré

Doctor en Bioquímica y Biología Molecular. Jefe de la Unidad de Investigación Cardiovascular del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Profesor asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid

### Dr. Carlos Macaya Miguel

Médico especialista en Cardiología. Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Catedrático de Cardiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid

### La trombosis. Definición

La trombosis se puede definir como la aparición de un coágulo dentro del torrente circulatorio o, en términos más científicos, como un trastorno vascular que se presenta cuando se desarrolla un trombo (masa de sangre coagulada) que bloquea de forma total o parcial el interior de un vaso sanguíneo, ya sea una vena o una arteria. La trombosis puede afectar a distintas partes del organismo, si bien las más frecuentes son el corazón, las extremidades o el cerebro. La célula que compone principalmente un trombo es la plaqueta, aunque no es la única. Las plaquetas son pequeñas células que circulan en la sangre, y cuando hay una fisura en la pared de las arterias, se activan. Por un lado, se unen a la fisura, y por otro, se unen a otras plaquetas a través de una proteína llamada *fibrinógeno*. Sobre estas plaquetas unidas se forma una red con otra proteína llamada *fibrina*; se genera así un trombo.

El ácido acetilsalicílico (AAS), más comúnmente conocido como Aspirina®, es el fármaco más utilizado para inhibir la activación de las plaquetas. Una vez que la Aspirina® entra en contacto con las plaquetas, se produce la inactivación de éstas porque el AAS inhibe una enzima llamada ciclooxigenasa-1 (COX-1). Asimismo, existen otros mecanismos mediante los cuales la Aspirina® inhibe las plaquetas. Uno de los más conocidos es la estimulación de la formación de un gas generado por los neutrófilos (un tipo de leucocito de la sangre) y las células del endotelio

(células que recubren los vasos sanguíneos en su interior). Este gas es el óxido nítrico (NO), un potente agente antiplaquetario.

En el organismo humano la sangre fluye dentro del sistema circulatorio. Éste es semejante a la calefacción de un edificio, donde existe una bomba impulsora, el corazón, que impulsa el agua (la sangre), y todo el líquido se mueve dentro de un circuito herméticamente cerrado. Cuando en una caldera o radiador se produce un poro, se observa una pérdida de líquido que no cesará hasta que se repare taponándolo. A diferencia de la calefacción, el sistema circulatorio lleva en su interior un conjunto de células y moléculas que, al fluir a través de una rotura, se activan y transforman provocando que la sangre que fluye líquida se convierta en sólida. Esta sangre solidificada es denominada *trombo* y tapona la herida del vaso lesionado, impidiendo que se vierta más sangre al exterior. La activación de las células y moléculas responsables de la formación del trombo tiene lugar porque éstas interactúan con la pared del vaso lesionado. Cuando en la parte interna de la pared de los vasos sanguíneos se produce una grieta, fisura o irregularidad, se activarán las mismas células y moléculas, lo que provocará la aparición de un trombo dentro de la luz de los vasos. Este coágulo que tapona la luz e impide la normal circulación de la sangre es denominado *trombo*. Fumadores, obesos y diabéticos están más predispuestos a sufrir dolencias trombóticas.



La Aspirina® puede prevenir la formación de trombos.

La trombosis puede afectar a distintas partes del organismo (las más frecuentes son el corazón, las extremidades o el cerebro). Cada caso presenta causas y complicaciones diferentes que originan trastornos más o menos graves, lo que depende de la zona afectada en concreto. Por lo general, las trombosis surgen como resultado de las enfermedades cardiovasculares. La causa más frecuente es la aterosclerosis, es decir, la formación de placas adheridas a la pared arterial (denominadas *placas de ateroma*), constituidas por el depósito de colesterol y otras sustancias grasas contenidas en la sangre. Existen otros factores —la hipertensión, la obesidad, el sedentarismo, una inmovilización prolongada, el embarazo, el estrés, la diabetes, ciertas intervenciones quirúrgicas o el uso de píldoras anticonceptivas—, que pueden favorecer los procesos trombóticos vasculares.

El proceso de formación de un trombo se puede dividir en cuatro fases:

- Vasoconstricción local en las proximidades de la zona afectada.
- Formación de un agregado de plaquetas (trombo) sobre la superficie vascular lesionada.
- Formación de fibrina como refuerzo del trombo.
- Eliminación de la fibrina una vez reparado el vaso.

### La plaqueta

La sangre ha ocupado siempre un lugar relevante en la historia de la biomedicina. Galeno (129-200) ya la incluyó entre los cuatro humores fundamentales (sangre, flema, bilis amarilla y bilis negra), que luego le sirvieron de base para clasificar los temperamentos en cuatro clases: sanguíneos, flemáticos, coléricos y melancólicos.

De los elementos que conforman la sangre, la plaqueta fue el último en descubrirse. Varias circunstancias retrasaron su hallazgo, entre ellas, su tamaño (notablemente más pequeño que el de los eritrocitos y los leucocitos), así

como las limitaciones ópticas de los primitivos microscopios empleados durante los siglos pasados. La identificación de las plaquetas en la sangre ha seguido un camino lento y muy extenso, y no es el fundamento de este capítulo. Sin embargo, es interesante recordar que la *plaqueta* probablemente fue primero identificada por George Hayem (1841-1935), que nació en París y publicó que en la sangre de todos los vertebrados existen unos pequeños elementos que no son ni los glóbulos rojos ni los blancos. Pensó que esos elementos eran precursores de los eritrocitos y afirmó que tenían tendencia a agregarse (unirse unos a otros). En 1883 el doctor Hayem denominó a estas estructuras *plaquette*. Sin embargo, quien mejor logró entender el papel de las plaquetas y reconocerlas como un elemento distinto de la sangre fue el italiano Giulio Bizzozero (1841-1901).

### Características de las plaquetas

Las plaquetas tienen su origen en el tejido hematopoyético (formador de sangre) de la médula ósea por la fragmentación del citoplasma de unas células gigantes, las más grandes del tejido hematopoyético, llamadas *megacariocitos*. Los trombocitos o plaquetas no son células, son fragmentos de citoplasma, y no poseen, por lo tanto, núcleo ni ADN. Tienen un tamaño aproximado de 3  $\mu\text{m}$  de diámetro. Su vida media es corta, de unos 7-10 días.

Las plaquetas son extremadamente frágiles. Se adhieren muy fácilmente a otros cuerpos cercanos (linfocitos, monocitos, eritrocitos), o bien se unen entre ellas formando coágulos de todos los tamaños y formas. Rápidamente se deforman y pronto se desintegran.

Las plaquetas tienen forma de punta de lanza. Son poco densas y flotan en el plasma. De su masa seca, un 60% son proteínas y un 15%, lípidos. Por cada milímetro cúbico de sangre aparecen alrededor de 250.000 plaquetas, que son, después de los eritrocitos, los elementos celulares más abundantes de la sangre. En las heridas, las plaquetas aceleran la coagulación; asimismo, al unirse unas a otras obstruyen pequeños vasos sanguíneos y engendran sustancias que los contraen.

Cuando se observa un trombo en el microscopio se ve que el coágulo está formado por una red de finos filamentos de fibrina que atrapa los glóbulos rojos y blancos. Al formarse esta red, se unen también las plaquetas.

Los trombocitos o plaquetas se adhieren a la superficie interna de la pared de los vasos sanguíneos en el lugar de la lesión y ocluyen el defecto de la pared vascular. Conforme se destruyen, liberan agentes coagulantes que

conducen a la formación local de trombina, que ayuda a formar un coágulo, el primer paso en la cicatrización de una herida.

Las plaquetas, aunque realizan una escasa o prácticamente nula síntesis de proteínas, contienen almacenadas en unas estructuras internas llamadas *gránulos* numerosas moléculas, muchas de las cuales son proteínas. Cuando éstas se liberan, pueden potenciar la activación de las propias plaquetas. También almacenan en estos gránulos factores que favorecen el crecimiento de las células de la pared de los vasos sanguíneos. La plaqueta contiene dos tipos de gránulos: los densos y los alfa, y en cada uno de ellos existen moléculas diferentes. En general, en los gránulos densos hay moléculas implicadas en la potenciación de la agregación de plaquetas —ATP (trifosfato de adenosina), ADP (difosfato de adenosina), serotonina— mientras que en los alfa existen moléculas inflamatorias y proteínas implicadas en el crecimiento de células llamadas generalmente *factores de crecimiento*.

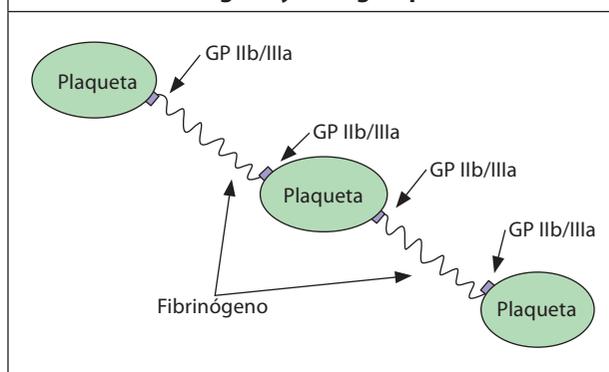
### Adhesión de las plaquetas a la pared de los vasos sanguíneos

Cuando se interrumpe la continuidad de las células que recubren el interior de la pared de los vasos, y que están en estrecho contacto con la sangre (células endoteliales), o cuando el endotelio no funciona correctamente —es decir, que hay disfunción endotelial y éste pierde sus propiedades antiplaquetarias—, las plaquetas se activan y se adhieren a la pared endovascular. Las plaquetas activadas liberan una serie de factores, entre ellos, el tromboxano  $A_2$  ( $TxA_2$ ), la serotonina y el ADP, potentes estímulos vasoconstrictores y activadores plaquetarios. El efecto vasoconstrictor de estas moléculas va a favorecer que la sangre, al cerrarse el calibre de la luz vascular, entre en mayor contacto con la pared vascular y las plaquetas se adhieran más fácilmente.

En el proceso de adhesión intervienen factores que actúan desde la superficie dañada o disfuncionante, frenando directamente las plaquetas circulantes o haciendo que éstas expresen proteínas frenadoras en su superficie (proteínas de adhesión plaquetaria). Estas proteínas (la más conocida es la P-selectina) se encuentran en los gránulos alfa plaquetarios, así como en estructuras específicas (los cuerpos de Palade) de las células endoteliales.

La agregación plaquetaria es un proceso que ocurre tras la adhesión de los primeros estratos de plaquetas a la pared del vaso lesionado. El término *agregación* se refiere

**FIGURA 1. Unión de plaquetas a través del fibrinógeno y de la glicoproteína IIb/IIIa**



exclusivamente a la unión de una plaqueta con otra. Se produce por el estímulo de diferentes moléculas; las más importantes son ADP, la adrenalina, la trombina y el colágeno. Las plaquetas se unen unas a otras a través de proteínas específicas; la más conocida es la glicoproteína IIb/IIIa. La unión de una glicoproteína IIb/IIIa de una plaqueta con otra se lleva a cabo a través de una molécula que hace de puente entre ellas: el fibrinógeno.

Las plaquetas activadas liberan moléculas que reclutan otras plaquetas y las llevan al lugar donde se encuentran las primeras. En esta etapa de reclutamiento, junto con la activación del sistema de coagulación y otros factores, se produce un trombo en evolución.

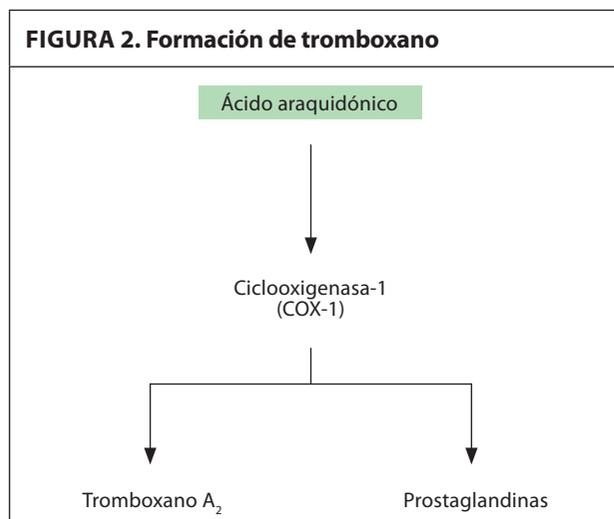
Los mecanismos para reconocer la lesión vascular son altamente eficaces pero muy inespecíficos. Cuando se rompen las placas de ateroma, producen el mismo mensaje a las plaquetas circulantes que la lesión de la pared vascular de un vaso normal. De este modo, la plaqueta se adhiere, agrega y recluta los componentes necesarios para formar el trombo de fibrina-plaquetas. Este fenómeno, en condiciones normales, soluciona la lesión vascular aguda, pero en pacientes ateroscleróticos puede terminar en un evento coronario (infarto agudo de miocardio) o cerebral (accidente cerebrovascular trombótico).

Uno de los factores más importantes generados en las plaquetas cuando éstas se activan es el  $TxA_2$ , que actúa como potenciador de la propia activación. La agregación plaquetaria inducida por el  $TxA_2$  es irreversible. El  $TxA_2$  tiene, asimismo, un potente efecto vasoconstrictor. La vasoconstricción condiciona modificaciones en el flujo sanguíneo que en sí mismas favorecen la adhesión plaquetaria, y aumenta el estrés de rozamiento que puede inestabilizar la placa de ateroma.

### Tratamiento antiplaquetario: ácido acetilsalicílico

Las trombosis arteriales se caracterizan por ser más graves. El tapón impide la llegada de oxígeno al tejido nutrido por las arterias, de ahí la gravedad que puede producir una trombosis de una arteria que nutre el corazón (coronaria) o de una arteria que irriga una parte del cerebro. Pero cualquiera que sea el órgano afectado, la actuación del médico debe centrarse en resolver, con la mayor brevedad posible, esta falta de riego; hay que procurar disolver el trombo o al menos evitar que crezca más.

La clínica o los síntomas producidos por una trombosis arterial se deben a la falta de oxígeno del órgano nutrido por dicha arteria. En la trombosis de las arterias coronarias se produce desde la angina de pecho —provocada por un trombo que se disuelve inmediatamente o que no llega a ocluir totalmente la luz de las arterias—, hasta el infarto de miocardio —producido por una oclusión aguda e irreversible de una arteria coronaria—. Existen fármacos desarrollados para tratar de impedir la formación de trombos; se basan, principalmente, en intentar prevenir la activación de las plaquetas. Quizá el más conocido sea el ácido acetilsalicílico y su forma comercial más conocida, la Aspirina®. A continuación se tratará de hacer una breve descripción de cómo y por qué el ácido acetilsalicílico puede prevenir la formación de trombos.



El tromboxano se genera en las plaquetas y facilita la activación de estas células, formándose así un trombo en las arterias. Si el trombo se forma en una arteria coronaria, se produce un infarto de miocardio. El ácido acetilsalicílico impide la actuación de las plaquetas y la formación de trombos reduciendo la formación de tromboxano, ya que el ácido acetilsalicílico inhibe una de las enzimas principales que están involucradas en la síntesis de este activador plaquetario.

### Breve historia de la Aspirina®

El padre de la medicina, Hipócrates, que vivió alrededor del año 460 a. C., empleó diversos métodos (incluidos el uso de la corteza y las hojas de sauce) para tratar el dolor de cabeza, el dolor general y la fiebre. En el año 1828, Johann Buchner, profesor de farmacia en la Universidad de Múnich, aisló una pequeña cantidad de un polvo amarillento de la corteza de sauce que llamó *salicina*, y un año más tarde, un químico de origen francés, Henri Leroux, mejoró el método de aislamiento de la salicina y obtuvo 30 g de salicina por cada 1,5 kg de corteza. Posteriormente Rafaelle Piria obtuvo ácido salicílico en estado puro. En 1853 el químico francés Charles Frederic Gerhardt neutralizó el ácido salicílico con sodio y acetilclorhídrico, formando ácido acetilsalicílico; sin embargo, abandonó su descubrimiento. En 1897, el químico alemán Felix Hoffmann, que trabajaba para la compañía alemana Bayer, redescubrió la fórmula de Gerhardt, aisló ácido acetilsalicílico y se lo dio a su padre, que sufría dolores por la artritis. Hoffmann convenció a Bayer para fabricar el nuevo fármaco. La Aspirina® fue patentada el 6 de marzo de 1897 y su nombre se compuso uniendo *A*: de acetil, *spir* de *spiraea ulmaria* (la planta de la que se extrajo el ácido salicílico) e *in*, que era un sufijo familiar de las medicinas.

### Cómo funciona el ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico es absorbido rápidamente en el estómago y en la parte superior del intestino delgado. Cuando no se emplea la formulación recubierta del preparado, el pico de concentración máxima en el plasma se produce a los 30-40 minutos de la ingesta; por el contrario, si el ácido acetilsalicílico administrado presenta formulación entérica (recubierta), serán necesarias 3-4 horas para que alcance el pico máximo de concentración.

El ácido acetilsalicílico entrará en contacto con las plaquetas en la sangre de la vena porta que va al hígado y recoge la sangre que viene del sistema digestivo. Por tanto, la concentración de dicho ácido a la que se exponen las plaquetas que pasan por vía portal en el momento de encontrarse allí el fármaco es mayor que la que ocurriría en la circulación sistémica. El ácido acetilsalicílico tiene una vida media de 15-20 minutos en la circulación sanguínea. Sin embargo, a pesar de esta rápida desaparición, su efecto plaquetario perdura durante la vida de la plaqueta y sólo se podrá revertir al generarse nuevas plaquetas.

Esto se debe a que la plaqueta es una célula sin núcleo y no tiene, por tanto, maquinaria biosintética para sintetizar nuevas proteínas durante su vida (7-10 días). No obstante, la administración preferible de Aspirina® es una vez al día. El tiempo de duración de una plaqueta y de generación de otra depende mucho de cada individuo y puede reducirse con factores como el tabaco o la diabetes.

Una vez que el ácido acetilsalicílico entra en contacto con la plaqueta, se produce la inactivación en esta última de la enzima COX-1, que cataliza el primer paso metabólico para sintetizar prostanoïdes, entre ellos el  $TxA_2$ , que es sintetizado y liberado por las plaquetas activadas a partir del ácido araquidónico en respuesta a una amplia variedad de estímulos, de manera que aumenta la capacidad agregante plaquetaria de estos últimos. Por tanto, el  $TxA_2$  es un amplificador de la respuesta plaquetaria a agentes protrombóticos tales como el ADP, la epinefrina o el colágeno, potenciando su efecto agregante.

El ácido acetilsalicílico acetila de forma selectiva el grupo hidróxilo de un residuo de serina en la posición 530 de la cadena polipeptídica de la COX-1 de las plaquetas, causando la pérdida irreversible de su actividad en éstas. Un punto importante en el concepto de la inhibición de la actividad de la COX-1 por el ácido acetilsalicílico está constituido por el hecho de que el endotelio vascular también tiene la maquinaria enzimática que le permite producir endoperóxidos cíclicos a partir del ácido araquidónico. En el caso de la célula endotelial, la tasa de tromboxano sintasa es escasa, mientras que existe una cantidad elevada de prostaciclina sintasa, lo que condiciona en estas células la formación de prostaciclina (una de las sustancias endógenas antiagregantes y vasodilatadoras más potente). Debido a esto se configuró el llamado dilema del ácido acetilsalicílico, que se resume en: ¿cómo se puede inhibir la síntesis de  $TxA_2$  protegiendo la formación endotelial de prostaciclina? A pesar de los numerosos esfuerzos realizados por la comunidad científica, no existen en el momento actual resultados concluyentes que respondan a dicha cuestión. En este sentido, las estrategias terapéuticas para obtener los máximos beneficios han incluido el uso de dosis, que podríamos incluso catalogar como de *ultrabajas* (30-60 mg/día), y la prolongación del intervalo entre las dosis a 48 horas. Una dosis única de 100 mg de Aspirina® bloquea la producción de  $TxA_2$  en individuos normales y en pacientes con enfermedad aterosclerótica. Las dosis bajas de

ácido acetilsalicílico en las que la liberación es controlada pueden inhibir preferentemente la COX plaquetaria respecto a la endotelial. Este efecto diferencial podría hipotéticamente favorecer que al protegerse la producción endotelial de prostaciclina, ésta podría aumentar el efecto antitrombótico del ácido acetilsalicílico. No obstante, la importancia clínica de mantener una producción endotelial normal de prostaciclina no está tampoco determinada. A la hora de valorar todos estos trabajos, y en mayor medida la dosis de ácido acetilsalicílico que debemos administrar, también es importante saber que la biodisponibilidad en la sangre de ácido acetilsalicílico será aproximadamente el 40-50% de la dosis total que se administre. En relación con esto, no hay que olvidar que existe un número de pacientes con enfermedad coronaria isquémica, que, a pesar de tomar ácido acetilsalicílico, van a volver a sufrir un evento coronario agudo. Este fenómeno se ha denominado *síndrome de resistencia al ácido acetilsalicílico*.

Como ya se ha indicado, se considera que el mecanismo inicial por el que este fármaco previene el desarrollo de un trombo plaquetario tiene lugar mediante la inhibición de la formación de  $TxA_2$  por las plaquetas. Sin embargo, para complicar aún más el conocimiento actual sobre la forma en que el ácido acetilsalicílico ejerce su efecto antiagregante plaquetario, distintos trabajos han sugerido que su actividad antiplaquetaria y su demostrado beneficio clínico no pueden explicarse solamente por su acción sobre la formación de  $TxA_2$  en estas células.

### La acción de la Aspirina® sobre el endotelio, los leucocitos y los eritrocitos

Hace treinta años, ante la pregunta ¿cuál es la función del endotelio? —esto es, las células que recubren los vasos sanguíneos en su interior y están en contacto directo con la sangre—, la respuesta más probable hubiera sido que el endotelio no es más que una barrera física que separa las células de la sangre de las del músculo liso vascular.

En la actualidad empieza a conocerse la importancia del endotelio en la génesis y el desarrollo de patologías como la angina de pecho, la arteriosclerosis, la hipertensión o los síndromes coronarias agudos. En respuesta a estímulos físicos, químicos o hemodinámicos, el endotelio vascular genera distintos factores vasoactivos. Entre todos ellos, en los últimos años se ha dado una gran relevancia a un gas liberado por el endotelio, y por otras células, denominado *óxido nítrico* (NO). El NO

es un potente agente vasodilatador, pero también está implicado en otros procesos relacionados con la patología cardiovascular, y en particular en la regulación de los procesos tromboticos. De hecho, si el endotelio es disfuncionante (es decir, que no genera cantidades suficientes de NO), además de favorecerse los mecanismos vasoconstrictores, se favorece la activación de las plaquetas en cuanto a la agregación plaquetaria y a la adhesión de estas células a la pared vascular. El NO va a tener también una implicación directa en el mecanismo antitrombótico del ácido acetilsalicílico. Así, en el año 1995, el doctor López Farré demostró que el ácido acetilsalicílico también inhibe la activación plaquetaria actuando a través de los leucocitos. El fármaco estimula la generación de NO por los leucocitos. Este NO llega a las plaquetas y reduce la capacidad de éstas para generar un trombo plaquetario. En el año 2003, los investigadores alemanes Grosser y Schröder demostraron que el ácido acetilsalicílico también induce la liberación de NO por el endotelio. Se ha intentado encontrar otros mecanismos por los que el ácido acetilsalicílico inhibe la actividad plaquetaria. En este sentido, también se ha sugerido que reduce el efecto proagregante plaquetario de los eritrocitos.

### Resistencia al ácido acetilsalicílico

La aterotrombosis es un proceso fisiológico complejo. El riesgo relativo de recurrencia de eventos vasculares entre los pacientes que toman Aspirina® continúa siendo relativamente elevado —se estima en el 8-18% después de dos años—. Además, dentro de la población diabética el porcentaje de pacientes resistentes a la acción anti-coagulante del ácido acetilsalicílico se puede duplicar (hasta el 40%), lo que sugiere que su efecto antiplaquetario podría no ser equivalente en todos los pacientes. En este sentido, estudios prospectivos han demostrado que un descenso en la respuesta al ácido acetilsalicílico se asocia con un aumento del riesgo de eventos aterotrombóticos. Estas observaciones han llevado a pensar que algunos pacientes poseen plaquetas resistentes a su acción inhibidora.

Aunque no existe un criterio diagnóstico formal, la resistencia al ácido acetilsalicílico se describe generalmente como el fracaso del fármaco para producir la respuesta biológica esperada (generalmente la inhibición de la plaqueta) o el fracaso para prevenir un evento aterotrombótico.

Identificar a los pacientes que no responden al ácido acetilsalicílico y alcanzar unos niveles adecuados

de inhibición de sus plaquetas con terapias alternativas puede tener importancia clínica. Por ello, es muy importante conocer los mecanismos biológicos por los cuales este fármaco inhibe más eficazmente la activación plaquetaria en unos pacientes que en otros.

Son muy diversos los mecanismos potenciales que se han propuesto para explicar la resistencia al ácido acetilsalicílico desde el punto de vista de la funcionalidad plaquetaria, si bien no se conoce realmente cuál es el mecanismo por el que ocurre dicha resistencia. Probablemente, la respuesta se encuentre en una combinación de factores clínicos, biológicos e incluso genéticos que afectan de alguna manera a la respuesta plaquetaria al ácido acetilsalicílico (véase la tabla 1).

Además de utilizar los mecanismos *más fisiopatológicos* para explicar una reducción de la acción inhibidora del ácido acetilsalicílico sobre las plaquetas, hay que saber que la resistencia a éste también puede inducirse desde el punto de vista farmacológico. En este sentido, puede existir una resistencia al ácido acetilsalicílico definible como farmacológica, como ocurre con los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), y particularmente con el ibuprofeno. Existen algunos antecedentes clínicos que sugieren que la toma previa de ibuprofeno reduce la eficacia del ácido acetilsalicílico en la inhibición de la COX-1 plaquetaria, lo que parece deberse a que el ibuprofeno bloquea la entrada a un canal por el cual el ácido acetilsalicílico llega a la serina en la posición 520, localizada

**TABLA 1. Factores que afectan a la respuesta plaquetaria al ácido acetilsalicílico**

Factores clínicos:

- Incumplimiento de la prescripción de ácido acetilsalicílico
- Tabaquismo: aumenta el recambio y la función plaquetarios

Factores de riesgo:

- Diabetes: reduce la efectividad plaquetaria del ácido acetilsalicílico (mecanismo no conocido)

Factores farmacodinámicos:

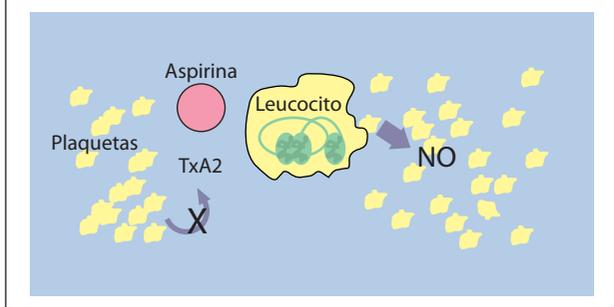
- Interacción con otras drogas: fundamentalmente con antiinflamatorios no esteroideos que atenuan la acetilación de COX-1 por ácido acetilsalicílico
- Respuesta a la dosis: algunos pacientes podrían requerir más dosis de ácido acetilsalicílico

Factores biológicos:

- Biosíntesis de TxA2 no sensible al ácido acetilsalicílico mediante la actividad de otras ciclooxigenasas
- Falta de generación de óxido nítrico por los leucocitos

Factores genéticos:

- Mutaciones y/o polimorfismos del gen de COX-1

**FIGURA 3. Tratamiento con ácido acetilsalicílico**

Hoy en día se conocen dos mecanismos principales por los que el ácido acetilsalicílico impide la formación de trombos: a) la inhibición de la formación de tromboxano A2 por la plaqueta, que es un potente agente estimulante de la activación de estas células; y b) mediante un aumento de la producción de óxido nítrico (NO) por los leucocitos y también por el endotelio (células que recubren los vasos sanguíneos y están en contacto con la sangre). El NO es un potente inhibidor de la activación plaquetaria y, por lo tanto, de la formación de trombos.

en una de las subunidades de COX-1 que regula su sitio catalítico.

Otro punto muy importante con respecto al síndrome de resistencia al ácido acetilsalicílico es que no disponemos de biomarcadores que permitan identificar fácilmente a los pacientes resistentes a este fármaco. A pesar de que se sabe la importancia que tiene la interrelación de las plaquetas con otras células sanguíneas (fundamentalmente, leucocitos y eritrocitos) para conseguir el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico, no conocemos estudios que analicen el papel de los leucocitos, los eritrocitos, las propias plaquetas o incluso de las proteínas circulantes en el plasma que pudieran servir de biomarcadores para identificar a este tipo de pacientes o incluso intervenir en el proceso de inhibición del ácido acetilsalicílico sobre la COX-1 plaquetaria y, por lo tanto, sobre la mayor o menor capacidad del fármaco para inhibir la actividad de las plaquetas. En este sentido, nuestro grupo investigador describió la existencia de un posible biomarcador de pacientes que fueran claramente resistentes al ácido acetilsalicílico. Observamos que éstos tenían elevada en su sangre una proteína: la proteína de unión a la vitamina D. En estudios posteriores observamos que esta proteína impide, de alguna manera, que el ácido acetilsalicílico ejerza su acción inhibitoria sobre la COX-1 de las plaquetas; se facilita así, a pesar de estar presente el ácido acetilsalicílico, la formación de TxA<sub>2</sub>.

El ácido acetilsalicílico es, por lo tanto, un fármaco esencial en el tratamiento de la patología cardiovascular. Cuando lo tomamos en una dosis baja estamos actuando sobre múltiples mecanismos a nivel celular y molecular que tienen su reflejo clínico en los efectos beneficiosos sobre las patologías cardiovasculares; en particular, reducen la incidencia de eventos vasculares agudos. Entre estos mecanismos destaca su efecto antitrombótico, antioxidante y antiinflamatorio. Sin embargo, y a pesar del consenso general de la utilidad de administrar ácido acetilsalicílico en dosis bajas —particularmente, en la prevención secundaria, para evitar la recurrencia de eventos vasculares agudos—, se calcula que un 18% de los pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio no recibe este fármaco en ausencia de contraindicaciones. Esta estadística es incluso mayor en la población anciana. No obstante, también es importante recordar que la Aspirina® es un fármaco y, por lo tanto, también puede tener efectos adversos en algunas personas. Por ello, es de gran importancia seguir el siguiente consejo: no debe tomarse ningún fármaco, incluida la Aspirina®, si éste no ha sido recetado por un médico.

## Consultas más frecuentes

### ¿Por qué se forma un trombo en las arterias coronarias?

Las arterias están formadas por una pared y una luz, dentro de la cual circula la sangre. La pared le sirve de conducto. Desde tempranas etapas de la vida, comienzan a acumularse grasas en las arterias y se forman las placas de ateroma. Es posible que todas las personas mayores de 25-30 años tengan unas cuantas placas de ateroma en sus arterias. Llevar una vida saludable desde el punto de vista cardiovascular (ejercicio, alimentación...) ayudará a que esas placas permanezcan estables y no se rompan. Si la placa se rompe, se dispara un mecanismo de coagulación (como sucede con cualquier herida) y el organismo tratará de producir un coágulo. Si ese coágulo progresa dentro de la arteria lesionada por una placa de ateroma, se denomina *trombo* (todo coágulo que se produce en una arteria o en el corazón y permanece allí). Éste es el mecanismo por el cual se produce con mayor frecuencia un infarto cardíaco. Este mismo mecanismo explica también la formación de trombos en arterias que irrigan otros órganos.

### ¿Qué son los antiagregantes plaquetarios?

Son un grupo de fármacos cuyo principal efecto es inhibir el funcionamiento de las plaquetas evitando su agregación.

El ácido acetilsalicílico es el antiagregante plaquetario más utilizado en la enfermedad cardiovascular. Inhibe de forma irreversible la cicloxigenasa plaquetaria bloqueando la síntesis de TxA. Su efecto secundario más frecuente son las molestias

gastrointestinales, y puede causar úlcera gastrointestinal y hemorragia digestiva. Sus efectos secundarios dependen de la dosis.

El dipiridamol es un derivado de la familia de la papaverina. Inhibe la fosfodiesterasa y tiene propiedades vasodilatadoras. Se utiliza en dosis de 200-400 mg/día y ha demostrado ser más eficaz al asociarse con el ácido acetilsalicílico o con anticoagulantes orales (ACO), principalmente en la prevención de fenómenos trombóticos en materiales no biológicos (prótesis cardíacas, injertos vasculares plásticos). Muchos de sus efectos secundarios son derivados de sus propiedades vasodilatadoras, como la cefalea, el vértigo y, en ocasiones, rubefacción, náuseas, vómitos y diarreas.

La ticlopidina y el clopidogrel prolongan el tiempo de hemorragia, inhiben la agregación plaquetaria y retardan la retracción del coágulo. Los dos tienen similitud estructural que no comparten con el resto de antiagregantes. Su efecto máximo se observa a los 5-6 días del inicio del tratamiento y se mantiene varios días tras la suspensión del fármaco. Un 30-50% de los pacientes que toman ticlopidina presenta efectos adversos: los más frecuentes son las diarreas, las náuseas, los vómitos y el *rash* cutáneo; el más grave es la neutropenia, que puede suceder en el 2,1% de los casos. El clopidogrel se utiliza en dosis de 75 mg/día y presenta un menor número de efectos secundarios. Un ensayo clínico que comparaba dosis de 75 mg/día de clopidogrel con dosis de 325 mg/día de AAS, para la prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares, mostró una reducción significativa de los eventos cardiovasculares a favor del clopidogrel, cuyo uso se recomienda cuando está contraindicado el AAS.

Los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) inhiben el receptor GP IIb/IIIa, bloqueando la etapa final de la antiagregación plaquetaria. El abciximab o ReoPro quizá sea el más utilizado. Actúa bloqueando de forma permanente estos receptores plaquetarios

### ¿Quién debe tomar ácido acetilsalicílico (más comúnmente conocido como Aspirina®)?

Según las investigaciones científicas, tomar ácido acetilsalicílico en el momento en que se presentan los síntomas de un ataque al corazón puede mejorar la probabilidad de sobrevivir al evento. La Sociedad Americana del Corazón (American Heart Association) recomienda tomarlo en dosis bajas de manera regular a personas con un alto riesgo de sufrir un ataque al corazón o un ataque cerebral (el paciente debe pedir consejo a su médico antes de comenzar un régimen de terapia con ácido acetilsalicílico). Dicha sociedad también recomienda tomarla a personas que han sufrido un proceso coronario isquémico, aunque éste haya sido transitorio, pero no la aconseja en el momento de sufrir un ataque cerebral. A veces, los ataques cerebrales son provocados por la ruptura de un vaso sanguíneo. En tales casos, este fármaco, en vez de ayudar, puede actuar como agravante y elevar el grado del daño.

### ¿Qué riesgos conlleva tomar ácido acetilsalicílico sin consultar a un médico?

Tomar ácido acetilsalicílico conlleva algunos riesgos asociados. Antes de comenzar un régimen con este fármaco, es importante hablar con un médico sobre los factores de salud que pueden contraindicar su uso, como la enfermedad del hígado o renal, la úlcera péptica, otras enfermedades gastrointestinales o sangrado gastrointestinal, otros trastornos de sangrado, la alergia al ácido acetilsalicílico y el consumo de alcohol.

### ¿Es el ácido acetilsalicílico el único fármaco empleado para impedir la formación de trombos?

No, existen más fármacos que actúan sobre las plaquetas impidiendo su activación y reduciendo, por lo tanto, el riesgo de formación de trombos en las arterias. Pueden citarse, por ejemplo, los fármacos de la familia de las tienopiridinas; el más empleado actualmente es el clopidogrel, aunque pronto aparecerán otros de esta misma familia. Las tienopiridinas bloquean el receptor del ADP en las plaquetas inhibiendo la actividad plaquetaria. Un estudio científico denominado CAPRIE mostró que el clopidogrel era más efectivo que la Aspirina® en la prevención de trombosis en pacientes de alto riesgo.

## Glosario

**Arteriosclerosis, aterosclerosis:** proceso inflamatorio crónico que se caracteriza por la infiltración y acumulación de lípidos en las paredes de las arterias, que con el tiempo formarán la placa de ateroma. Ésta, en su crecimiento, va obstruyendo paulatinamente la luz de los vasos. Se inicia en respuesta a una agresión sobre la pared vascular por diversos factores, como el tabaquismo, la hipertensión arterial, la diabetes y la hipercolesterolemia.

**Ciclooxigenasa:** enzima que permite al organismo producir unas sustancias llamadas *prostaglandinas* a partir del ácido araquidónico. En las plaquetas regula el primer paso para la formación del tromboxano A<sub>2</sub>, un potente estimulador de la activación de estas células. La ciclooxigenasa es bloqueada por el ácido acetilsalicílico (Aspirina®) para evitar la formación de trombos.

**Médula ósea:** tejido esponjoso que se encuentra en el centro de la mayoría de los tejidos. Produce los glóbulos blancos, los glóbulos rojos y las plaquetas.

**Placa de ateroma:** acúmulo de sustancia en la pared arterial que provoca una estrechez en la luz de la arteria y dificulta o impide el flujo sanguíneo.

**Plaquetas:** células sanguíneas sin núcleo que, al agregarse, forman unos acúmulos que contribuyen a coagular la sangre y evitar las hemorragias. Pueden agregarse de forma patológica obstruyendo o limitando la circulación de la sangre en los vasos.

**Trombo:** material compuesto por plaquetas, células inflamatorias y productos que favorecen la coagulación, y que se generan en el sitio de ruptura de una placa de ateroma; pueden llegar a producir la oclusión total del vaso.

GÓNGORA BIACHI, R. A. «La sangre en la historia de la humanidad». *Revista Biomedicina* 16 (2005): 281-288.

IZAGUIRRE ÁVILA, R. «El descubrimiento de las plaquetas». *Revista Biomedicina* 8 (1997): 197-208.

## Bibliografía

PÁGINA WEB DE ASPIRINA®. <http://www.aspirina.com>. (Fecha de consulta: 28/11/08.)

## Resumen

- La trombosis se puede definir como la aparición de un coágulo dentro del torrente circulatorio o, en términos más científicos, como un trastorno vascular que se presenta cuando se desarrolla un trombo, o masa de sangre coagulada, que bloquea de forma total o parcial el interior de un vaso sanguíneo, ya sea una vena o una arteria. La trombosis puede afectar distintas partes del organismo, si bien las más frecuentes son el corazón, las extremidades y el cerebro.
- La célula principal componente de un trombo, aunque no es la única, es la plaqueta. Las plaquetas son pequeñas células que circulan en la sangre y que, al encontrar una fisura en la pared de las arterias, se activan, uniéndose por un lado a la fisura y, por otro, uniéndose entre sí a través de una proteína llamada *fibrinógeno*. Sobre estas plaquetas unidas se forma una red con otra proteína llamada *fibrina*, generándose así un trombo.
- Las trombosis de las arterias coronarias pueden desencadenar desde la denominada angina de pecho, provocada por un trombo que o bien inmediatamente se disuelve o no llega a ocluir totalmente la luz de las arterias, hasta el infarto de miocardio, producido por una oclusión aguda e irreversible de una arteria coronaria.
- El ácido acetilsalicílico (más comúnmente conocido como Aspirina®) es el fármaco más utilizado para inhibir la activación de las plaquetas. Una vez que la Aspirina® entra en contacto con la plaqueta, se produce la desactivación de estas células, porque el ácido acetilsalicílico inhibe una enzima llamada ciclooxigenasa-1 (COX-1). Existen también otros mecanismos por los que la Aspirina® inhibe las plaquetas. Uno de los más conocidos es la estimulación de la formación de un gas que generan los neutrófilos (un tipo de leucocito de la sangre) y las células del endotelio (células que recubren los vasos sanguíneos en su interior), ya que este gas, que es el óxido nítrico (NO), es un potente agente antiplaquetario.

