



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
HOSPITAL MILITAR "DR. CARLOS ARVELO"

**ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA: EFECTO DE LOS ÁCIDOS GRASOS
POLIINSATURADOS OMEGA-3 VS ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO.**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al Título de Especialista en
Medicina Interna

Tutor: José Rolando Ayala

María Angela Mendoza Daza
Rafael Eduardo Suárez González

Caracas, diciembre 2012

José Rolando Ayala
Tutor

Carlos Oberto
Director del Curso

María Beatriz Sánchez.
Coordinador del Curso

Douglas Angulo Herrera
Asesor Estadístico

Agradecemos a Dios quien cautivo nuestros corazones con su amor, y nos lleno de confianza y seguridad permitiéndonos cumplir nuestros sueños... "Lámpara es a mis pies tu palabra, y lumbrera a mi camino." (Salmo 119:105).

...A nuestros Padres y familiares por confiar en nosotros...

...A nuestro hijo Thomas por ser la razón y motivación para continuar...

...Muy especialmente a nuestro tutor José Ayala por su incondicional apoyo en esta ardua labor investigativa...

...Al Equipo Multidisciplinario de Salud del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" por su valiosa contribución en autorizar y participar en el desarrollo del estudio...

Y a todos aquellos quienes no nombramos pero que saben el valor que tienen en nuestras vidas para seguir avanzando en nuestra profesión.

CONTENIDO

RESUMEN.....	5
INTRODUCCION.....	7
METODOS.....	61
RESULTADOS.....	68
DISCUSION.....	70
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	73
REFERENCIAS.....	74
ANEXOS.....	85

RESUMEN

ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA: EFECTO DE LOS ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA-3 VS ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO.

María Ángela Mendoza Daza, Pasaporte: 56078249. Sexo: femenino, E-mail: ango0614@hotmail.com, TEL: 04142094087, Dirección: Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo. Especialización en Medicina Interna.

Rafael Eduardo Suárez González, Pasaporte: 5164788. Sexo: masculino. E-mail: rafaelsuarez0425@hotmail.com, Tel: 04142759967, Dirección: Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo. Especialización en Medicina Interna.

Tutor: Dr. José Rolando Ayala, C.I. 13317947. Sexo: masculino. E-mail: jrayalah77@cantv.net, [Tel:04126219893](tel:04126219893), Dirección: Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo. Especialista en Medicina Interna.

RESUMEN

Objetivo: determinar el efecto antiagregante plaquetario del ácido acetil salicílico (AAS) y de los ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 en pacientes sin factores de riesgos cardiovasculares. **Método:** una muestra aleatorizada constituida por pacientes que acudían al Servicio de Medicina Interna del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo, 32 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, de los cuales 17 recibieron omega-3 1000mg/día mientras 15 recibieron 81mg/día de AAS durante un periodo de 8 días y luego se observó el efecto antiagregante en cada grupo. **Resultados:** el efecto antiagregante fue medido al principio y al final de los 8 días del estudio observando una diferencia no significativa ($p > 0,05$) con la Epinefrina y ADP, con respecto al agonista colágeno se observa una diferencia significativa a favor del AAS. **Conclusiones:** no hubo diferencias significativas en la agregación plaquetaria con el uso durante una semana de ácido acetilsalicílico o ácidos grasos poliinsaturados (omega 3) a dosis de 81 mg/día o 1 g/día, dependiente de ADP o epinefrina. El AAS no mostró superioridad al Omega-3, como fármaco antiagregante.

Palabras claves: Factores de Riesgos, antiagregación plaquetaria, Ácido Acetil Salicílico, AGP omega-3

PLATELET ANTIAGGREGATION: ACETYL-SALICYLIC ACID VS POLYUNSATURATED FATTY ACIDS OMEGA-3 EFFECT.

María Ángela Mendoza Daza, Pasaporte: 56078249, Sexo: femenino. E-mail: ango0614@hotmail.com, TEL: 04142094087, Dirección: Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo. Especialización en Medicina Interna.

Rafael Eduardo Suárez González, Pasaporte: 5164788, Sexo: masculino. E-mail: rafaelsuarez0425@hotmail.com, Tel: 04142759967, Dirección: Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo. Especialización en Medicina Interna.

Tutor: Dr. José Rolando Ayala, Sexo: masculino. E-mail: jrayalah77@cantv.net, [Tel:04126219893](tel:04126219893), Dirección: Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo. Especialista en Medicina Interna.

ABSTRACT

Subject: To determine the platelets anti-aggregating effect of Acetyl-Salicylic Acid (ASA) and Polyunsaturated Fatty Acids (Omega – 3) in patients without cardiovascular risk factors. **Method:** A randomized sample was constituted by patients attending the Internal Medicine Department of Dr. Carlos Arvelo's Military Hospital; 32 patients met the inclusion criteria from who 17 received 1000mg/day of Omega – 3 while 15 received 81mg/day of ASA over a period of 8 days in order to observe the anti-aggregating effect in each group. **Results:** Anti-aggregating effect was measured at the beginning and at the end of the 8 days trial, observing a non-significant difference when aggregating by using epinephrine and ADP ($p > 0,05$), while a significant difference favoring the ASA group was observed with the collagen method. **Conclusions:** There were no significant differences in either ADP or Epinephrine dependent platelets aggregation between Acetyl-Salicylic Acid (ASA) and Polyunsaturated Fatty Acids (Omega – 3) after 8 days of treatment with 81mg/day and 1000mg/day respectively. ASA showed no superiority against Omega – 3 as an anti-aggregating drug.

Keywords: Risk factors, platelets anti-aggregation, Acetyl-Salicylic Acid, PFA Omega-3.

INTRODUCCIÓN

Las principales causas de muerte en Venezuela son las enfermedades del corazón; más de la mitad fueron por infarto agudo del miocardio con 13,13% (17.550 casos), le sigue la enfermedad cardíaca hipertensiva con un 2,24% (2.996 casos) y la enfermedad isquémica crónica del corazón con un 2,08% (2.777 casos). El infarto al miocardio tiene la mayor incidencia⁽¹⁾.

Se considera que la alta prevalencia en Venezuela de las enfermedades cardiovasculares podrían disminuir significativamente con la intervención temprana de la enfermedad y al diagnóstico acertado; la Fundación Venezolana de Cardiología Preventiva ratificó que la protección cardiovascular es de máxima importancia para los pacientes, los médicos y la sociedad en su conjunto⁽²⁾.

La prevención de la formación de trombos sanguíneos, ha demostrado ser de gran importancia en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares; un antiagregante plaquetario es una sustancia cuyo efecto es inhibir la agregación de las plaquetas y por lo tanto la formación de trombos o coágulos en el interior de las arterias y venas⁽³⁾.

Millones de pacientes venezolanos reciben bajas dosis de estos antiagregantes plaquetarios, pero “no se sabe cuántos están en régimen de adecuada dosis o medicación equivocada”⁽⁴⁾. Por lo que el presente estudio tuvo por finalidad comparar la capacidad de antiagregación plaquetaria de dos medicamentos comúnmente recomendados en consulta médica: el Ácido Acetil Salicílico (Aspirina) y los Ácidos Grasos poliinsaturados (Omega-3) en sujetos sanos que acuden al Servicio de Medicina Interna del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo en el período abril a junio, 2012.

Planteamiento y Delimitación del Problema

Desde el punto de vista de la atención médica primaria (prevención) y secundaria (control), cabe realizar un proceso investigativo que permita dar respuesta a la siguiente interrogante: *¿Existe diferencia en la antiagregación plaquetaria entre el ácido acetil salicílico (AAS) y los ácidos grasos poliinsaturados Omega-3?*

El propósito de la presente investigación consistió en observar el comportamiento antiagregante de los dos medicamentos en pacientes que acuden al Servicio de Medicina Interna del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo, ubicado en el Municipio Libertador de Caracas, para el período abril a junio, 2012.

Justificación e Importancia

El estudio reviste su importancia en el aspecto social e institucional, para la prevención y control de enfermedades cardiovasculares en los centros de salud del país, dado que la terapia antiplaquetaria es la piedra angular en la prevención y el tratamiento de este tipo de patologías de alta incidencia a nivel nacional, que aunado a un ritmo de vida aprehensivo, desórdenes alimenticios, alcoholismo, tabaquismo, entre otros factores de riesgos predisponentes en el venezolano, requieren ser abordadas de inmediato dentro de los Servicios Médicos de Medicina Interna.

En cuanto al aspecto teórico práctico, el estudio pretende diferencialmente evaluar y comparar el efecto antiagregante con la ingesta del ácido acetil salicílico (AAS) y los ácidos grasos Omega-3. Ambos fármacos son reconocidos como una excelente opción terapéutica en la prevención y el tratamiento de enfermedades del sistema cardiovascular; sin embargo, a pesar de su eficacia, no se ha comparado el

efecto de la antiagregación entre estos dos medicamentos, a pesar de que el ASS ha sido reconocido universalmente entre los mejores antiagregantes plaquetarios.

De tal manera que el estudio pretende comparar cuantitativamente la antiagregación plaquetaria de cada uno de estos medicamentos (AAS y Omega-3), respecto a inhibición en la función plaquetaria.

Antecedentes

Dentro de las referencias de trabajos anteriores, se consultaron para la presente investigación, cinco (5) estudios internacionales y dos (2) investigaciones a nivel nacional que guardan una estrecha relación con la temática en estudio.

Ávila, R., De la Peña, A., González, H., Ramírez, A., González, H. V. ⁽⁵⁾ llevaron a cabo en el año 2000 un estudio titulado “Eficacia del clopidogrel como inhibidor de la agregación plaquetaria dependiente de ADP. Un estudio en individuos con enfermedad arterial coronaria” que tuvo por objetivo, definir el efecto de clopidogrel sobre la función plaquetaria, explorada mediante pruebas de agregación plaquetaria inducida con adenosín-difosfato (ADP) y colágena, y mediante el tiempo de hemorragia (Ivy); en forma secundaria, investigar la acción de este fármaco sobre la concentración plasmática de fibrinógeno, así como la tolerabilidad y el perfil de seguridad a corto plazo, en pacientes con indicación de uso de antiagregantes plaquetarios por el riesgo de eventos coronarios recurrentes.

En este estudio, evaluamos la acción de 75 mg diarios de clopidogrel sobre la función plaquetaria de 33 individuos con enfermedad arterial coronaria; se les practicó agregometría plaquetaria inducida con adenosín-difosfato 5 mM y colágena 20 mg/mL,

tiempo de hemorragia y fibrinógeno, antes del tratamiento y a las semanas 6 y 12. La agregación plaquetaria inducida con adenosín-difosfato fue de $90.7\% \pm 13.2$, $54.6\% \pm 23.2$ y $49.2\% \pm 23.7$ en las muestras basal y a las semanas 6 y 12, lo que representó una reducción significativa de 38.6% y 44.4%. La agregación plaquetaria inducida con colágena no disminuyó significativamente. El tiempo de hemorragia se prolongó de 4.1 ± 1.6 a 15.43 ± 13.1 y 14.6 ± 14.4 minutos (3.7-3.5 veces). No se observaron modificaciones en la concentración de fibrinógeno. No se presentaron complicaciones hemorrágicas. Ocurrieron molestias digestivas con una frecuencia menor al 3%. Se concluye que el clopidogrel reduce eficazmente la agregación plaquetaria dependiente de adenosin-difosfato, y prolonga el tiempo de hemorragia. El perfil de seguridad clínico y de laboratorio son adecuados.

La combinación de clopidogrel y AAS incrementa la eficacia en reducir el riesgo relativo de eventos aterotrombóticos, al inhibir las dos vías más importantes en las reacciones de amplificación de la activación plaquetaria. En primates, se ha demostrado que esa combinación es más eficaz que cada uno de los fármacos administrados en forma individual, tanto para inhibir la activación plaquetaria, como para reducir los depósitos de plaquetas y fibrina⁽⁶⁾; los mismos resultados se han obtenido en estudios efectuados en conejos y en estudios clínicos.⁽⁷⁾

Este trabajo evidencia que la combinación de la aspirina con otro antiagregante, presenta la posibilidad alternativa de mayor eficacia en inhibir la agregación plaquetaria, lo que se relaciona directamente con la intención del investigador.

Cornell J. y et al. ⁽⁸⁾ en el estudio titulado “Meta-análisis de asignación al azar de la terapia antiplaquetaria para la prevención de la muerte, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular en pacientes de alto riesgo” formularon como propósito:

determinar los efectos de los antiagregantes plaquetarios de la terapia entre los pacientes en alto riesgo con episodios vasculares oclusivos. Se revisaron 287 estudios con 135 mil pacientes en comparaciones de diferentes regímenes antiplaquetarios.

Los resultados obtenidos, reflejaron que la combinación de antiagregantes plaquetarios redujo cualquier evento vascular serio en aproximadamente una cuarta parte; el infarto de miocardio se redujo en un tercio, el accidente cerebrovascular en una cuarta parte, y la mortalidad vascular por un sexto (sin ningún efecto adverso aparente sobre otras muertes).

Las reducciones absolutas en el riesgo de sufrir un evento vascular grave fueron del 36 por cada 1.000 pacientes tratados durante dos años entre los pacientes con antecedente de infarto de miocardio, 38 por cada 1.000 pacientes tratados durante un mes entre los pacientes con infarto agudo de infarto de miocardio, 36 por 1.000 pacientes tratados durante dos años entre las personas con previa accidente cerebrovascular isquémico o transitorio, 9 por 1.000 pacientes tratados durante tres semanas entre aquellos con infarto agudo de accidente cerebrovascular, y 22 por 1.000 pacientes tratados durante dos años, entre otros riesgo los pacientes (con resultados por separado significativos para los pacientes con angina estable ($p = 0,0005$), enfermedad arterial periférica ($p = 0,004$), y la fibrilación auricular ($p = 0,01$).

En cada uno de las categorías, los beneficios absolutos fueron mucho mayores que los riesgos absolutos de hemorragias extracraneales. Confirmaron que la aspirina es el fármaco antiplaquetario más estudiado, recomendándose una vez más la dosis de 75-150 mg al día. Los efectos de dosis inferiores a 75 mg diarios fueron menos cierto.

Por otra parte, el clopidogrel reduce los eventos vasculares graves en un 10% en comparación con la aspirina, que fue similar (12%) a la reducción observada con

ticlopidina analógica. La adición de dipyridamol a la aspirina produjo una reducción significativa aún más en los eventos vasculares en comparación con la aspirina sola.

En efecto, se concluyó que la aspirina es un medicamento de protección para los pacientes con mayor riesgo de episodios vasculares oclusivos, incluyendo aquellos con una enfermedad aguda del infarto de miocardio o isquemia accidente cerebrovascular, angina inestable o estable, previo infarto de miocardio, ictus o isquemia cerebral, arterial periférica enfermedad, o la fibrilación auricular.

Figuroa, M., Guercio, M., Paiva, A., Lares, M. y Hong, A.⁽⁹⁾ presentaron en el Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" un estudio titulado "Efecto de la dipirona sobre la agregación plaquetaria" cuyo objetivo fue determinar si la Dipirona altera la agregación plaquetaria, para lo cual empleó un diseño de campo, prospectivo, doble ciego, caso tipo control, seleccionando 30 voluntarios sanos, los cuales fueron divididos en dos grupos y asignados al azar a recibir 1 g de Dipirona o 100 mg de Acido Acetilsalicílico. Se determinó la agregación plaquetaria a través del método turbidimétrico; utilizando adenosin difosfato, colágeno y adrenalina.

Los resultados reflejaron que en el grupo Dipirona, se observó una reducción estadísticamente significativa de la agregación plaquetaria a las 72 horas, frente a los 3 estímulos; que revirtió a las 24 horas. En el grupo Acido Acetilsalicílico, disminuyó significativamente la agregación plaquetaria a las 24 horas. Al comparar ambos grupos no hubo diferencia significativa en la muestra basal pero si a las 24 horas. Se concluyó que la Dipirona, al igual que el resto de los antiinflamatorios no esteroideos, inhibe la agregación plaquetaria de forma reversible, al contrario del Acido Acetilsalicílico.

Este estudio dio como aporte a la presente investigación, evidencia de que existe una inhibición significativa de la agregación plaquetaria con ambas drogas. En el caso

de la Dipirona, esta inhibición se observó a las dos horas de su administración, pero revierte completamente a las 24 horas. Mientras que en el caso del AAS persistió luego de 24 horas; de allí que el efecto de la Dipirona es comparable al producido por dosis antiagregantes de ácido acetilsalicílico, con la diferencia de que la inhibición por este último es irreversible.

Molina, V., Arruzazabala, L., Carbajal, D., y Más, R.⁽¹⁰⁾ llevaron a cabo una investigación titulada “Interacción de los efectos del policosanol y el aceite de pescado sobre el tiempo de sangrado y la agregación plaquetaria intravascular en ratas” cuya finalidad era investigar si la terapia combinada aceite de pescado + policosanol mostraba evidencias de interacción farmacológica sobre el tiempo de sangrado (TS) y la agregación plaquetaria intravascular inducida in vivo en ratas. Las ratas se distribuyeron en siete grupos: uno control negativo tratado con vehículo al que no se le inyectó colágeno y seis grupos con agregación inducida por colágeno: uno tratado con vehículo (control positivo), uno con aceite de pescado (1 g/kg), dos tratados con policosanol (5 ó 25 mg/kg) y dos con aceite de pescado (1 g/kg) + policosanol (5 ó 25 mg/kg). Los tratamientos se administraron por vía oral durante cuatro semanas, al término de las cuales se determinó el TS y la agregación plaquetaria in vivo.

Como resultados, se obtuvo que el policosanol, el aceite de pescado y la terapia combinada inhibieron la agregación plaquetaria por colágeno, Sin embargo, la administración conjunta de policosanol + aceite de pescado produjo inhibiciones similares a las alcanzadas con cada monoterapia, pero la terapia combinada no produjo efectos mayores que las monoterapias. Ninguna monoterapia modificó significativamente el TS, si bien la terapia combinada aumentó esta variable en una magnitud sugestiva de interacción aditiva. No se observaron manifestaciones

hemorrágicas en las ratas tratadas con la terapia combinada, lo que sugiere un bajo riesgo potencial en este sentido.

En conclusión, este trabajo demuestra que tanto el policosanol como los AGΩ-3 inhiben la agregación plaquetaria inducida in vivo por colágeno, sin que la terapia combinada Ácidos Grasos omega-3 + policosanol mejore este efecto.

Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, et Al. En el estudio GISSI Prevenzione,⁽¹¹⁾ incluyeron un total de 11.324 pacientes, estudio multicéntrico, randomizados realizado en 172 centros, diseñado para estudiar el impacto de ácidos grasos poliinsaturados omega -3 en los eventos tras infarto de miocardio en el contexto de la prevención secundaria. Fueron seleccionados pacientes con infarto del miocardio reciente (3 meses o menos), asegurando que no tenían contraindicaciones conocidas a los medicamentos del estudio y que no tuvieran defectos congénitos de coagulación conocida, pacientes que sobrevivieron a un IAM reciente (menos de tres meses) fueron divididos en forma aleatoria y doble ciego en: pacientes que recibieron 1 g/día de AGP omega-3 (n=2836), vitamina E 300 mg/d (alfa- tocoferol) (n=2830), AGP omega-3 + Vitamina E (n= 2.830) y Controles (n= 2.828), todos los grupos con dosis similares. El estudio duró entre 3 y 5 años y los objetivos primarios fueron: muerte, IAM no fatal, y accidente cerebrovascular (ACV).

Los AGP omega-3, redujeron los objetivos combinados muerte, IAM no fatal y ACV en un 10%. Cuando se comparó cada suplemento con el grupo control, los AGP omega-3 (comparados con la VE) redujeron el riesgo en un 15 y 10% respectivamente. El resultado para los AGP omega-3 fue estadísticamente significativo (p=0.023). Sin embargo en la discusión, los autores señalan que: "Se observa un posible beneficio por la VE, en el análisis secundario de los objetivos individuales de muerte cardiovascular

respecto a los objetivos combinados, ya que un aumento en el beneficio de 20% respecto a todas las muertes cardiovasculares a un 35% para la muerte súbita, es similar a los resultados obtenidos con los AGP omega-3.”

Este estudio se ve relacionado con esta investigación, ya que al utilizar dosis de 1g de omega-3 observaron que se obtiene efecto cardioprotector en la prevención secundaria.

Jehangir N. Din, Scott A, Harding A, Christopher J. Valerio A, Jaydeep S, et Al. En un estudio titulado “intervención dietética con aceite de pescado reduce la agregación de plaquetas granulomonocíticas en el hombre”⁽¹²⁾ Realizan un ensayo basándose en las recomendaciones de la AHA con dosis de 1g7día de omega-3, DHA y EPA, durante 4 semanas de tratamiento. En esta oportunidad se estudió el efecto en la agregación plaquetaria como causa de la reducción del riesgo cardiovascular en personas sanas. Se midió la agregación plaquetaria a la cuarta semana de tratamiento, así como niveles de ácido araquidónico. Se demostró la capacidad antiagregante del omega-3 a estas dosis, con reversibilidad a las 4 semanas; así como disminución de los niveles de ácido araquidónico. Este último hallazgo apoyaría la hipótesis de que los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 compiten con el ácido araquidónico, como sustrato de la cicloxigenasa.

Ayala, J., López, C., Hong, A., Oberto, C., Paiva, A., y Lares, M.⁽¹⁴⁾ realizaron un estudio en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo” titulado “Efecto de los ácidos grasos poliinsaturados (Omega 3) sobre la agregación plaquetaria” cuyo objetivo era evaluar el efecto de los ácidos grasos poliinsaturados (Omega3), a los 7 días, en la agregación plaquetaria in vitro; por lo que se utilizó una metodología bajo un ensayo de cohorte, longitudinal, con una muestra seleccionada de

30 individuos, a la cual se aplicó el método turbimétrico de Born, utilizando ADP, colágeno y epinefrina.

Entre sus resultados más relevantes, se observó una disminución estadísticamente significativa de la agregación plaquetaria en $14,3 \pm 3,5\%$ para ADP, $8,78 \pm 2,83\%$ para colágeno y de $10,87 \pm 3,11\%$ para epinefrina. Por lo que se concluyó que a dosis recomendada de ácidos grasos poliinsaturados Omega 3, para protección cardiovascular (1g/día), produce disminución de la agregación plaquetaria, dependiente de ADP, colágeno y epinefrina; con sólo una semana de tratamiento. Se recomendó que Omega 3 puede emplearse como medicamento seguro, con pocos efectos adversos en la prevención en la enfermedad cardíaca, pero sin desplazar ningún antiplaquetario actualmente aceptado en la búsqueda de la disminución de riesgo cardíaco.

Este trabajo se relaciona directamente con el evento de estudio, ya que el mismo determinó que un 1g diario de ácidos grasos Omega 3, disminuye la agregación plaquetaria, dependiente de ADP, colágeno y epinefrina, con sólo una semana de tratamiento. Por lo que reitera a este fármaco como seguro y sin efectos adversos de importancia.

Marco Teórico

Para el correcto desarrollo de este trabajo, es relevante y de vital importancia la revisión bibliográfica en la cual se sustenta el tema de la investigación, por lo que se presenta a continuación el marco teórico, “con el propósito dar a la investigación un sistema coordinado y coherente de conceptos y proposiciones que permitan abordar el problema” de estudio.

Definición y Tipología de Enfermedad Cardiovascular

Por definición, la enfermedad cardiovascular se refiere a las enfermedades del corazón y a las enfermedades del sistema de vasos sanguíneos de todo el organismo⁽¹¹⁾, según la causa desencadenante, el órgano afecto y la función alterada se puede distinguir los tipos de ECVs⁽¹²⁾. En la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª revisión (C.I.E.-10)⁽¹⁴⁾, las enfermedades cardiovasculares se encuentran especificadas y codificadas en el capítulo IX como enfermedades del sistema circulatorio (100-199).

Comprenden las siguientes afecciones o grupos de enfermedades con sus códigos correspondientes:

1. *Fiebre Reumática Aguda* (100-102). Es una infección faringoamigdalár producida por el estreptococo beta-hemolítico del grupo A, siendo más frecuente en niños de entre 5 y 15 años.

2. *Enfermedad Cardíaca Reumática Crónica* (105-109). Es una lesión cardíaca que puede ser consecuencia de los ataques de fiebre reumática. Suelen afectarse las válvulas cardíacas, en especial la mitral (y en segundo lugar, con diferencia, la aórtica) y provocar una lesión miocárdica. Está asociada a deficientes condiciones socioeconómicas, constituyendo la más frecuente cardiopatía en los países más pobres.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), sobre un 30-40%, sufren una valvulopatía crónica, mientras que un 40% de los enfermos con cardiopatía reumática crónica no recuerda ningún antecedente reumático en su infancia.

3. *Enfermedad Hipertensiva (110-115).*

4. *Enfermedad isquémica del Corazón (120-125).* La arteriosclerosis coronaria (o cardiopatía aterosclerótica) es la base de la casi totalidad de las enfermedades isquémicas del corazón. La isquemia miocárdica es un déficit de oxígeno en algún segmento del corazón, se puede manifestar como: muerte súbita; infarto agudo de miocardio; angina de pecho; insuficiencia cardiaca congestiva; arritmias.

5. *Enfermedad Cardiopulmonar y Enfermedad de la Circulación Pulmonar (126-128) y otras enfermedades del corazón (130-152).*

6. *Enfermedades Cerebrovasculares (160-169).* Son estados patológicos del sistema nervioso central de origen vascular, se presentan por una hemorragia (en aproximadamente 15% de los casos) de un vaso o por procesos tromboembólicos (sobre un 85% de las veces) causando una perturbación del aporte sanguíneo al cerebro produciendo su isquemia o infarto. También llamado Accidente Cerebrovascular (ACV), porque a menudo se presentan de forma súbita provocando un déficit neurológico focal debido a esa perturbación del aporte sanguíneo al cerebro.

7. *Enfermedades de las Arterias, Arteriolas y Capilares (170-179).*

8. *Enfermedades de las Venas y de los Vasos y Ganglios Linfáticos, No Clasificadas En Otra Parte (180-189).*

9. *Otros Trastornos y los No Especificados del Sistema Circulatorio (195-199).*

En las sociedades occidentales y en algunas sociedades de economías emergentes predominan las ECVs cuya patología subyacente es la arterioesclerosis y la trombosis arterial consecuyente. Dentro de estas enfermedades se encuentran, entre otras, la cardiopatía isquémica, la mayoría de las enfermedades cerebrovasculares, la

enfermedad hipertensiva, parte de la insuficiencia cardíaca, algunos aneurismas y las trombosis arteriales.

Las enfermedades cardiovasculares (ECVs) constituyen la primera causa de mortalidad y morbilidad. Entre ellas, la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular comprenden juntas más del 60 por ciento de la mortalidad vascular total; por lo que se le distingue como una pandemia⁽¹⁵⁾, debido a que causan tantas muertes como el resultado de sumar las provocadas por el SIDA, la tuberculosis, la malaria, la diabetes, el cáncer y las patologías respiratorias crónicas.

En este sentido, las cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS) revelaron que en el año 2004 murieron por enfermedades cardiovasculares 17,3 millones de personas, lo que representa un 30% de todas las muertes registradas en el mundo; 7,3 millones de esas muertes se debieron a la cardiopatía coronaria, y 6,2 millones a los ACV. Se estima que en el año 2030 morirán cerca de 23,6 millones de personas por ECV, sobre todo por cardiopatías y ACV, y se prevé que sigan siendo la principal causa de muerte.⁽¹⁶⁾ Según los datos expuestos en el Congreso Mundial de Cardiología 2008, las enfermedades cardiovasculares originan el 31 por ciento de las muertes en Latinoamérica. Las estadísticas indicaron que 20,7 millones de personas murieron por esta causa durante la primera década del siglo XXI, solamente en América Latina⁽¹⁷⁾. Estas tendencias hacen considerar que el incremento de las enfermedades cardiovasculares es consecuencia de la alta prevalencia de los factores de riesgo.

La alta incidencia de infarto al miocardio y ACV se evidencian mayormente en países como México, Argentina, Venezuela y Brasil, donde la hipertensión se ubica entre los cinco principales factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV), junto con el consumo de alcohol, la obesidad, el tabaquismo y el colesterol⁽¹⁸⁾.

En Venezuela, la tasa de mortalidad general más alta durante los últimos 9 años ha sido registrada durante el 2011 representada por 5,17 muertes/1000 habitantes⁽¹⁹⁵⁾, a cual se ha mantenido ascendentemente pero con poca variabilidad desde el 2007 (5,08 muertes/1000 habitantes)⁽¹⁹⁾. A nivel nacional, el anuario de mortalidad más recientemente publicado corresponde al año 2008, indicó que el 20,61 % (27.542 casos) de la mortalidad diagnosticada es consecuencia de las enfermedades cardiovasculares; constituyendo así la primera causa de muerte en la población⁽¹⁾.

Características de los Factores de Riego para la Enfermedad Cardiovascular

Haciendo referencia a que los factores de riesgo corresponden a características biológicas o hábitos que permite identificar a un grupo de personas con mayor probabilidad que el resto de la población general para presentar una determinada enfermedad a lo largo de su vida y que son no modificables (genéticos) o modificables, como aquellos otros que se podrían cambiar al variar los hábitos y estilo de vida, ambiente, y costumbre de las personas ; en este estudio, los factores de riesgo son clasificados como: (a) Mayores; (b) Nuevos; y (c) Predisponentes.⁽²⁰⁾

Factores de Riesgo Mayores de ECV

En los últimos 50 años, los estudios epidemiológicos que comenzaron con los trabajos de Framingham⁽²¹⁾ identificaron a la hipertensión, tabaquismo, hiperglucemia e hipercolesterolemia, como factores de riesgos mayores, causales de ECVs.

Los principales factores de riesgo son aquellos cuyo efecto de aumentar el riesgo cardiovascular ha sido comprobado.

Hipertensión

La presión arterial sistólica y la diastólica tienen una asociación continua, independiente, gradual y positiva con los parámetros de evolución cardiovascular; incluso los valores de presión arterial normales-altos se asocian a un aumento del riesgo de ECV⁽²²⁾. En virtud de ello, el séptimo informe del Joint National Committee elaboró una clasificación de la presión arterial para los adultos de edad mayor o igual a 18 años⁽²³⁾, que incluía una nueva categoría denominada prehipertensión, puesto que estos individuos presentan un aumento del riesgo de progresión a hipertensión y muestran un aumento del riesgo de ECV.

Numerosas observaciones clínicas han relacionado la elevación de la cifra de tensión arterial con una mayor incidencia de problemas cardiovasculares y de muerte, tanto relacionada con dichos problemas como por otras causas. Los estudios longitudinales de observación de poblaciones iniciados en Framingham en 1948 mostraron que la HTA, junto con la cifra de colesterol y el hábito de fumar supone uno de los principales factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Por otra parte, la HTA es el principal factor de riesgo de enfermedad cerebrovascular y un importante factor de riesgo de mortalidad⁽²⁴⁾.

El International Atherosclerosis Project comprobó que la frecuencia y severidad de las lesiones ateromatosas tanto a nivel coronario como en aorta eran mayores en hipertensos que en normotensos (datos obtenidos en 23.000 autopsias de entre 15 y 64 años)⁽²⁵⁾. Por otra parte, la HTA se asocia a una mayor tasa de infartos asintomáticos y a una mayor tasa de mortalidad y complicaciones durante la fase aguda del infarto. La rotura cardíaca es dos a tres veces superior en los hipertensos que en los que no lo

son; los datos de insuficiencia cardiaca aumentan si durante la fase aguda del infarto de miocardio persiste la hipertensión y la evolución tardía también se compromete ya que la tasa de reinfartos al año es dos veces mayor en los pacientes hipertensos.

El Consenso Latinoamericano sobre Hipertensión Arterial, en el año 2001, comparó hipotéticamente esta realidad con el “Fenómeno del Iceberg” donde indicaron que el 21% de la población eran hipertensos controlados (punta del iceberg, sobre el mar) mientras que el 79% restante, eran hipertensos no controlados, por lo tanto, ignoraban su condición (parte del iceberg sumergido)⁽²⁶⁾.

En Venezuela, este Consenso estimó que la prevalencia de HTA era de 32,4 %, es decir, más de una tercera parte de la población venezolana; con relación al conocimiento del tratamiento y del control de esta enfermedad, un 47% a nivel nacional mostró resultados satisfactorios⁽²⁶⁾, lo que hace inferir que más del 50% de los venezolanos presentan desconocimiento al respecto; datos estadísticos que superan las tendencias mundiales. El hecho de que en el país, una menor proporción de personas hipertensas conozcan su condición y quienes la conocen no se encuentran adecuadamente controladas, indica que se requiere de esfuerzos para mejorar la detección y la atención de la hipertensión.

Tabaquismo

Respecto al tabaquismo, el Framingham Study y el Albany Cardiovascular Health Center Study demostraron que los fumadores presentaban un aumento del riesgo de infarto de miocardio o muerte súbita⁽²⁷⁾. El riesgo estaba relacionado con el número de cigarrillos consumidos al día, y los ex fumadores tenían una morbimortalidad por ECV similar a la de los individuos que nunca habían fumado⁽²⁸⁾.

Analizando 54 publicaciones que estudian la relación del tabaco con los lípidos, se concluye que los fumadores tienen niveles más altos de colesterol total, colesterol VLDL, colesterol LDL y triglicéridos, y concentraciones más bajas de colesterol HDL y de apolipoproteína A1, y que estas alteraciones están relacionadas con la dosis de tabaco diaria. El tabaco aumenta los niveles plasmáticos de fibrinógeno y otros factores de la coagulación, aumenta la agregabilidad plaquetaria y el hematocrito, disminuye los niveles de HDL-colesterol, aumenta la presión arterial y lesiona el endotelio contribuyendo a la progresión de la aterosclerosis⁽²⁹⁾.

Además, los estudios epidemiológicos de los últimos 10 años muestran que el tabaquismo pasivo conlleva un aumento significativo del riesgo cardiovascular. La Sociedad Americana del Cáncer condujo un análisis riguroso de sus datos, publicándolos en agosto de 1996: se incluyeron en el estudio 353.180 mujeres y 126.500 hombres que nunca habían fumado, y se analizó la mortalidad por enfermedad coronaria en relación con el hábito tabáquico de su pareja. El tabaquismo pasivo, coincidiendo con los datos previamente publicados, incrementó el riesgo cardiovascular un 23% en hombres y un 19% en mujeres. Este incremento se obtuvo teniendo en cuenta los principales factores de riesgo⁽²⁹⁾.

Hay datos que sugieren que el tabaquismo pasivo aumenta la agregación plaquetaria, incrementa el consumo de oxígeno, disminuye la capacidad transportadora de oxígeno, disminuye la concentración de colesterol HDL. Parte de estos efectos son atribuibles a la nicotina y al monóxido de carbono, pero probablemente haya muchas otras sustancias implicadas. El hábito tabáquico es el peor enemigo del sistema circulatorio debido a las numerosas enfermedades cardiocirculatorias ya que no deja

que los medicamentos anti-hipertensivos sean absorbidos con la misma eficacia que en un no fumador.

Hiperglucemia

Cuando la hiperglucemia aparece se está ante una situación de baja insulinemia o bien de valores elevados según el grado de resistencia a la insulina. La relación entre la hipoinsulinemia y la enfermedad cardiovascular se explica porque en los diabéticos tipo 1 (sin secreción endógena de insulina) y en los de tipo 2 (con secreción insuficiente) presentan per se un mayor riesgo vascular que puede atenuarse con el tratamiento insulínico.

La hiperglucemia generalmente se asocia con la hipertensión, la resistencia insulínica, la hipertrigliceridemia, la microalbuminuria y la obesidad⁽³⁰⁾. La hipertrigliceridemia resultante puede promover de esta manera la aterosclerosis⁽³¹⁾. El estudio de Framingham ya demostró que la presencia de diabetes elevaba considerablemente el riesgo cardiovascular, principalmente en las mujeres, en términos relativos, tras el ajuste adecuado por la edad. Existe evidencia de que la duración de la enfermedad y la presencia de nefropatía influyen de manera decisiva en el desarrollo de las complicaciones macrovasculares en las personas con diabetes tipo 1⁽²⁷⁾.

Por lo tanto la diabetes es casi un sinónimo de enfermedad vascular aterosclerótica y el 50% de estos pacientes ya tienen complicaciones vasculares al diagnóstico de su diabetes⁽³²⁾. Dentro de los mecanismos propuestos por la hiperglicemia se encuentran la activación de la vía de los polioles, el aumento de los productos glicosilados no enzimáticos, la activación de la cascada diacilglicerol-proteinkinasa C, el aumento del estrés oxidativo y el aumento en la vía de las

hexosaminas. Asimismo, la pérdida de la acción antiaterogénica de la insulina sea por resistencia o por deficiencia, puede acelerar también el proceso aterosclerótico, inclusive en la ausencia de hiperinsulinemia⁽³³⁾.

En los pacientes con diabetes tipo 2, por el contrario, la enfermedad vascular aterosclerótica puede ya estar presente en el momento del diagnóstico clínico, asociándose, con frecuencia, a obesidad central, dislipidemia e hipertensión. Un número considerable de estudios prospectivos (Laakso, 1999), así como un metaanálisis, han puesto de manifiesto que la hiperglucemia, incluso mínima/moderada, en el rango no diabético, se relaciona con un aumento significativo del riesgo cardiovascular⁽³⁴⁾.

Hipercolesterolemia

Gran cantidad de estudios epidemiológicos demuestran que existe una asociación fuerte y consistente entre los niveles elevados de colesterol plasmático, sobre todo del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad, C-LDL, y la aparición de enfermedades cardiovasculares⁽³¹⁾. La asociación fue confirmada por los estudios epidemiológicos, que mostraron una relación intensa entre las cifras de colesterol total en suero y el riesgo cardiovascular⁽³⁵⁾ e indicaron que los cambios de las concentraciones de colesterol debidos a la migración o a la aplicación de intervenciones se asociaban a cambios de la tasa de incidencia de ECV. ⁽³⁶⁾

A la vista de los resultados de esos estudios, los clínicos y los epidemiólogos coincidieron en que el colesterol plasmático total constituía un marcador útil para predecir la ECV. Estos resultados se confirmaron cuando se comprobó que el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), que son las principales lipoproteínas de

transporte de colesterol en la sangre, presentaba también una asociación directa con la ECV⁽³⁷⁾.

Nuevos Factores de Riesgo de ECV

Posteriores investigaciones dieron lugar a conocer nuevos factores de riesgo como la hipertrigliceridemia, la hiperhomocisteinemia, déficit de proteína C y proteína S y la concentración elevada en sangre de ciertos factores de coagulación y de lipoproteína.

Tomando en cuenta lo que reseña la literatura consultada, acerca de los 4 factores de riesgo cardiovascular mayores, tradicionales y modificables (tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión e hipercolesterolemia) sobre que explican tan sólo un 50% del total de individuos que acaban teniendo una ECV⁽³⁸⁾, la exposición a los principales factores de riesgo es muy frecuente en las personas que contraen una ECV⁽⁶⁰⁾ y explica la incidencia de ECV, lo cual resalta la importancia de tener en cuenta todos los factores de riesgo principales al estimar el riesgo de ECVs y al intentar prevenir la ECV clínica.

En los últimos años, se han descubierto nuevos factores de riesgo que se relacionan con un aumento en la incidencia de enfermedades cardiovasculares. Entre ellos, la homocisteína, el fibrinógeno, el aumento de la reactividad de las plaquetas, la lipoproteína (a), la hipercoagulabilidad, entre otros. Todos estos factores, aunque en diferentes proporciones, se cree, podrían contribuir al desarrollo de aterosclerosis. Los factores de riesgo convencionales predicen menos de la mitad de los eventos cardíacos⁽³⁹⁾, por lo que estos nuevos factores podrían estar relacionados con gran

parte de los casos de enfermedades cardíacas en los que ninguno de los factores convencionales este presente.

Hipertrigliceridemia

Los niveles altos de triglicéridos pueden estar asociados con un mayor riesgo de enfermedad cardíaca y accidente cerebrovascular, lo cual resulta especialmente válido si se tiene en cuenta que las personas con niveles altos de triglicéridos a menudo presentan otras condiciones, como diabetes, síndrome metabólico y obesidad, que incrementan la probabilidad de desarrollo de enfermedad cardiovascular⁽⁴⁰⁾.

Homocisteinemia

La homocisteína es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular en la población general, y juega un rol protagónico en el desarrollo de la aterogénesis y las trombosis vasculares. Es uno de los factores más destacados; recientes estudios confirman que un aumento de su concentración en plasma está relacionado en forma lineal con un aumento del riesgo de enfermedad cardíaca.

Un estudio Holandés concluyó que la homocisteína, aunque no tan potente predictor de enfermedad cardiovascular como el colesterol, es por poco el segundo. Al incrementarse en un 10% los niveles de homocisteína en sangre, se incrementa casi en la misma forma el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular severa⁽⁴¹⁾.

Factores de Riesgo Predisponentes de ECV

Los factores de riesgos predisponentes, son contribuyentes, aquellos que en la atención médica son considerados que pueden dar lugar a un mayor riesgo

cardiovascular pero cuyo papel exacto no ha sido definido aún. Pueden empeorar o agravar las consecuencias de los factores de riesgos mayores⁽³⁸⁾.

Cuanto más factores de riesgo tenga una persona, mayores serán sus probabilidades de padecer una enfermedad del corazón. Algunos factores de riesgo pueden cambiarse, tratarse o modificarse y otros no; pero el control del mayor número posible de factores de riesgo, mediante cambios en el estilo de vida y/o medicamentos, puede reducir el riesgo cardiovascular.

Factores de Riesgo Predisponentes de ECV Modificables

Factores Socioeconómicos

Los factores socioeconómicos, como los ingresos, el nivel educativo, la ocupación o incluso el vecindario, están íntimamente ligados al riesgo de padecer ECVs. De acuerdo con Harrison⁽⁴²⁾, la prevalencia de la hipertensión es mayor en cuanto menor sea el grado de instrucción y nivel socioeconómico.

Se ha demostrado que en poblaciones rurales hay un mayor aumento de la presión que en poblaciones urbanas genéticamente parecidas. Está claro que muchos factores ambientales y socioeconómicos están relacionados con el desarrollo de ECVs. Se debe tomar en serio y tenerlos en cuenta a la hora de prevenir y tratar este trastorno⁽⁴⁴⁾.

Factores Psicosociales

Se ha sugerido que el estrés constante es un factor predominante para la hipertensión. Según distintos estudios, existe una relación directa entre el nivel de HTA

y las situaciones estresantes a las que se enfrentan las personas. La OMS⁽⁴⁴⁾ ha reconocido la importancia que puede representar el estrés en esta alteración cardiovascular y también ha subrayado la dificultad de cuantificar esa influencia en el desarrollo de esta enfermedad.

Además, problemas en la personalidad, como: ansiedad, depresión, conflictos de autoridad, perfeccionismo, tensión contenida, suspicacia y agresividad, aumentan la probabilidad de sufrir de hipertensión.

Obesidad

Los estudios llevados a cabo en países occidentales han mostrado una relación entre obesidad y mortalidad cardiovascular y total. Se considera como factor de riesgo cardiovascular la presencia de un IMC ≥ 30 kg/m² o un perímetro abdominal a nivel de la cintura ≥ 102 cm en el varón y ≥ 88 cm en la mujer. La obesidad central es uno de los factores utilizados en la definición del síndrome metabólico, cuya frecuencia es muy elevada, tanto en EE.UU⁽⁴⁵⁾.

La obesidad es un trastorno metabólico crónico asociado a numerosas comorbilidades, como EC69 ECV70, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, determinados cánceres y apnea durante el sueño⁽⁴⁶⁾.

Además, la obesidad es un factor independiente del riesgo de mortalidad por todas las causas, relación que fue identificada por los investigadores de Framingham hace 40 años⁽²¹⁾.

Aparte de las alteraciones del perfil metabólico, cuando se acumula un exceso de tejido adiposo, se producen diversas adaptaciones de la estructura y la función cardíacas.

De manera similar a lo observado con el cLDL, un estudio reciente ha indicado que tener un IMC más alto durante la infancia se asocia a un aumento del riesgo de ECV en la edad adulta. ⁽⁴⁷⁾

Los efectos adversos a largo plazo de la obesidad ya están en la actualidad bien establecidos por criterios de evidencia de alta calidad que demuestran que está fuertemente asociada con la presencia y agregación de factores de riesgo cardiovasculares que persisten en la edad adulta.

Sedentarismo

La inactividad física favorece las ECVs ya que propicia la inmovilización de colesterol y ácidos grasos libres y por consiguiente la acumulación del mismo en el organismo lo que conlleva a las dislipidemias y aterosclerosis. El ejercicio disminuye la estimulación simpática al potenciar el efecto de los barorreceptores e igualmente disminuye la rigidez de las arterias. Aumenta las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y reduce las de baja densidad (LDL), relaja los vasos sanguíneos y puede disminuir la presión arterial⁽⁴⁸⁾.

La asociación entre actividad física regular e incidencia reducida de enfermedad coronaria, es la conclusión de dos importantes trabajos de revisión. Uno es de Powel, sobre 43 estudios epidemiológicos importantes publicados a partir de 1955. El otro es el meta-análisis publicado por Berlin y Colditz en 1990. Ambos concluyen que la asociación inversa entre actividad física y enfermedad cardiovascular es consistentemente observada, especialmente en los estudios mejormente diseñados⁽⁴⁸⁾.

El ejercicio físico habitual disminuye la probabilidad de que individuos previamente normotensos, pasen a desarrollar cifras anormalmente elevadas de presión arterial. Estudios en mellizos confirman el rol del sedentarismo, entre otros factores en el desarrollo de la hipertensión.

Son muchos los trabajos en los cuales se observa una reducción, tanto de las cifras diastólicas como de las sistólicas. A pesar de reconocer la importancia terapéutica de esta reducción, la mayoría de los expertos opinan que por el momento el ejercicio debe ser considerado solamente como una medida complementaria en el manejo de la hipertensión.

Estudios de laboratorio han demostrado que el ejercicio es capaz de aumentar la sensibilidad a la insulina y mejorar la tolerancia a la glucosa. Estos hallazgos son una posible explicación para la observación frecuente de que la actividad física regular previene la diabetes no insulino-dependiente.

Algunos trabajos recientes concluyen que la actividad física regular puede reducir el riesgo de accidente vascular encefálico, especialmente en hombres de mediana edad.

Factores de Riesgo Predisponentes de ECV No Modificables

Sexo

En cuanto al sexo, son los hombres quienes tienen más predisposición a desarrollar hipertensión arterial y sólo las mujeres presentan esta tendencia hasta que llegan a la menopausia, a partir de aquí la frecuencia es igual en ambos sexos. El ser varón es un factor de riesgo para cardiopatía isquémica e hipertensión arterial.

Entre los 35 y 40 años se tiene una mortalidad por esta enfermedad de cuatro a cinco veces más que en la mujer. En la mujer posmenopáusica existe mayor prevalencia de hipertensión arterial, así como un deterioro del perfil lipídico, con aumento del colesterol y las lipoproteínas de baja densidad⁽⁴⁸⁾.

Antecedentes Familiares

El riesgo es mayor si existen antecedentes familiares de enfermedades del corazón. Su riesgo es aún más alto si un pariente cercano murió joven por un ataque al corazón⁽⁷⁰⁾. De padres a hijos se transmite una tendencia o predisposición a desarrollar cifras elevadas de tensión arterial. Se desconoce su mecanismo exacto, pero la experiencia acumulada demuestra que cuando una persona tiene un progenitor(o ambos) hipertenso/s, las posibilidades de desarrollar hipertensión son el doble⁽⁴⁹⁾ que las de otras personas con ambos padres normotensos.

Por ende, la asociación de la gran mayoría de estos factores presentan una relación con el proceso aterosclerótico, aunque no está claramente establecido en la literatura médica; la angina de pecho, el infarto al miocardio y la enfermedad vascular periférica tiene su origen en la aterosclerosis, una enfermedad que se caracteriza por la presencia de placas fibroadiposas que comienzan a formarse en la íntima arterial (placas de ateromas) especialmente en aorta, arterias coronarias y arterias cerebrales, que pueden llegar a ocupar la luz arterial comprometiendo al funcionamiento circulatorio⁽⁵⁰⁾.

El estrechamiento de la luz del vaso (estenosis) dificulta la llegada de sangre a los tejidos irrigados (isquemia) disminuyendo el aporte de oxígeno. En las lesiones avanzadas se produce trombosis, lo que con frecuencia produce la oclusión del vaso,

cesando la irrigación al tejido que se necrosa (infarto). Las placas de ateroma pueden producir un debilitamiento de la pared arterial en forma progresiva, que puede dilatarse (aneurisma) hasta romperse y producir una hemorragia⁽⁵⁰⁾.

Diversos autores coinciden en indicar que el proceso de aterosclerosis ocurre en tres etapas: iniciación de la lesión o formación de la estría grasa, formación de la placa fibrosa y lesiones avanzadas, trombosis⁽⁵¹⁾. Las consecuencias de ECVs son el resultado de la ruptura de la placa y de la trombosis.

Tomando en cuenta que las ECVs no solamente cobran miles de vidas en el país sino que también son causantes de incapacidad, generando sufrimiento entre los familiares del paciente y mermando su calidad de vida, es primordial hacer una reflexión que permita reorientar como prioridad la prevención cardiovascular (atención primaria) y el control (atención secundaria) de este tipo de patologías.

Agregación Plaquetaria y la Terapia Preventiva Cardiovascular

Las plaquetas juegan un papel fundamental en la hemostasia y son una fuente natural de factores de crecimiento. Estas circulan en la sangre de todos los mamíferos y están involucradas en la hemostasia, iniciando la formación de coágulos o trombos⁽⁴⁶⁾.

Cuando se altera la íntima de un vaso, como ocurre en la ruptura de una placa aterosclerótica, se exponen el colágeno subendotelial y el factor de von Willebrand (vWF) a la sangre circulante. Las plaquetas en la sangre se adhieren al colágeno subendotelial y al factor de vWF a través de su receptor de glicoproteína Ia/IIa y Ib/V/IX.

La adhesión plaquetaria estimula la activación plaquetaria, la cual conlleva un cambio en su estructura y en la liberación de calcio dentro de la plaqueta. El incremento de la concentración del ión calcio dentro de la plaqueta, tiene varias consecuencias⁽⁴⁶⁾:

1. Induce a un cambio conformacional de la plaqueta exteriorizando sus receptores IIb/IIIa en su superficie, para así unirse a proteínas como el fibrinógeno, en la circulación.

2. Cataliza la liberación de moléculas activas entre ellas el adenosindifosfato (ADP) de los gránulos plaquetarios a la circulación, donde pueden unirse a sus receptores en otras plaquetas y desencadenar su activación.

3. Promueve la acción de la fosfolipasa A2 para producir ácido araquidónico. El ácido araquidónico en las plaquetas es convertido en tromboxano A2 (TXA2) en una reacción que es catalizada por la enzima ciclo-oxigenasa 1 (COX1) (para formar prostaglandina G2/H2) y por la tromboxano sintetasa para formar TXA2 (Figura 1). El TXA2 incrementa la expresión de los receptores de fibrinógeno en la membrana plaquetaria y además es liberado a la circulación uniéndose a sus receptores en las plaquetas adyacentes para desencadenar su activación; posteriormente, el TXA2 es convertido en tromboxano B2 (TXB2), el cual puede ser medido en sangre.

Si el número de plaquetas es demasiado bajo, puede ocasionar una hemorragia excesiva. Por otra parte si el número de plaquetas es demasiado alto, pueden formarse coágulos sanguíneos y ocasionar trombosis, los cuales pueden obstruir los vasos sanguíneos y ocasionar un accidente cerebro vascular, infarto agudo de miocardio, embolismo pulmonar y el bloqueo de vasos sanguíneos en cualquier otra parte del cuerpo, como en las extremidades superiores e inferiores; cualquier anomalía o enfermedad de las plaquetas es denominada trombocitopatía⁽⁷²⁾.

Esto puede ser, ya sea un número reducido de plaquetas (trombocitopenia), un déficit en la función (tromboastenia), o un incremento en el número (trombocitosis). Hay desórdenes que pueden reducir el número de plaquetas, como la trombocitopenia

inducida por heparina o la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) que típicamente causan trombosis, o coágulos, en lugar de hemorragia.

Para atender estas patologías, los antiagregantes plaquetarios son utilizados en la prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares ECV⁽⁵³⁾. Un antiagregante plaquetario es una sustancia o fármaco cuyo principal efecto es inhibir la agregación de las plaquetas y por lo tanto la formación de trombos o coágulos en el interior de las arterias y venas⁽³⁾.

Dada la participación de las plaquetas - mecanismo fisiológico normal de las mismas para la formación del tapón hemostático- tanto en las etapas precoces de la formación de placas de ateroma (aterogénesis) como en la trombosis arterial, el uso de antiagregantes plaquetarios es muy relevante en la prevención primaria y secundaria de enfermedades cardiovasculares, como las trombosis arteriales, especialmente el infarto agudo de miocardio (IAM), así como de trastornos cerebrovasculares⁽⁵⁴⁾.

Esta acción sobre la agregación, que se expresa por una inhibición de la misma, se utiliza como un recurso terapéutico de naturaleza antitrombótica en las enfermedades vasculares arteriales. Cabe destacar que “el fármaco antiagregante plaquetario ideal será aquel que inhibe las vías de activación plaquetaria, estimule las de inhibición o, lo más aproximado a lo ideal, ambas cosas a la vez” ⁽⁵⁵⁾.

El uso más frecuente de los fármacos antiplaquetarios es la prevención primaria o secundaria de la trombosis arterial, preferentemente el infarto agudo de miocardio (IAM), en el que las plaquetas, ante la ruptura o erosión de las placas ateroscleróticas en las arterias coronarias, se agregan formando un trombo que obstruye la circulación sanguínea. Un balance favorable entre los efectos benéficos y las complicaciones de la

terapia antiplaquetaria se alcanza al tratar pacientes en los cuales el riesgo trombótico supera los riesgos de complicaciones hemorrágicas⁽⁵⁵⁾.

El Ácido Acetil Salicílico (AAS) como Antiagregantes Plaquetario

La aspirina, el ester salicílico del ácido acético fue introducida en la clínica en 1899 siendo utilizada como analgésico, anti-inflamatorio, antipirético y antitrombótico. Una vez en el organismo, el ácido acetilsalicílico es hidrolizado a salicilato que también es activo. Las propiedades analgésicas y anti-inflamatorias del ácido acetil-salicílico son parecidas a las de otros anti-inflamatorios no esteroídicos. Es utilizado en el tratamiento de numerosas condiciones inflamatorias y autoinmunes como la artritis juvenil, la artritis reumatoidea, y la osteoartritis; se utiliza para prevenir o reducir el riesgo de infarto de miocardio y de ataques transitorios de isquemia. Durante la mayor parte del siglo XX, la aspirina fue utilizada como analgésico y anti-inflamatorio, pero a partir de 1980 se puso de manifiesto su capacidad para inhibir la agregación plaquetaria, siendo utilizada cada vez más para esta indicación.

El ácido acetilsalicílico (AAS) comúnmente llamado aspirina, fue sintetizado por Friedrich Bayer en 1897, pero de cuyo uso médico se dispone de información que se remonta hasta el antiguo Egipto, ha demostrado su efectividad en la medicina occidental a partir de la segunda mitad del siglo XX, tras el anuncio de Paul Gibson, en 1948, de la posible indicación de AAS en el tratamiento de la trombosis coronaria. Sus propiedades antiplaquetarias fueron reconocidas por primera vez en 1967, y su mecanismo de acción fue dilucidado en 1971⁽⁵⁷⁾.

Desde entonces, se usa más por esas propiedades antiplaquetarias que por su efecto analgésico o antipirético. Actualmente, sólo en grupos de pacientes con ECVs,

hasta un 80% toman AAS como uno de los medicamentos indicados por su médico⁽²¹⁾. La aspirina continúa siendo uno de los fármacos más ampliamente estudiados en la historia: “Hasta la fecha, más de 200.000 pacientes han sido estudiados en más de 200 estudios clínicos aleatorizados, para evaluar la eficacia y seguridad de la Aspirina”⁽⁵⁸⁾.

La misma está autorizada en 36 países para la prevención primaria de ECVs y, en todo el mundo, para su prevención secundaria. Además, las guías actuales de práctica clínica, que incluyen las publicadas por la Asociación Americana del Corazón y la Sociedad Europea de Cardiología, entre otras organizaciones sanitarias destacadas, aconsejan la terapia con Aspirina para pacientes con riesgo suficiente de padecer un primer evento ECV⁽⁵⁸⁾.

La efectividad de la Aspirina en dosis reducidas en la prevención de un primer ECV está respaldada por seis estudios clínicos aleatorizados prospectivos llevados a cabo por investigadores independientes, así como un metanálisis colectivo de estos estudios. En estos seis estudios, se observaron casi 100.000 pacientes (47.293 con ácido acetilsalicílico y 45.618 con placebo o control). Se indicó que la aspirina redujo significativamente el riesgo de un primer ataque cardíaco en todo el proceso continuo de riesgo de ECV y se evidenció una proporción favorable de beneficio/riesgo que se inicia en la población de riesgo moderado⁽⁵⁹⁾.

Se ha demostrado que la aspirina previene la trombosis arterial en pacientes en alto riesgo de eventos cardiovasculares, especialmente en aquellos con antecedentes de trombosis arterial⁽⁶⁰⁾. Su principal inconveniente es el de hemorragia potencialmente severa, normalmente en el tracto gastrointestinal o en el cerebro. El riesgo de hemorragia aumenta con la edad y es mayor en pacientes con trastornos gastrointestinales y durante el tratamiento concomitante con ciertos fármacos⁽⁶¹⁾.

Cuanto más factores de riesgo tenga una persona, mayor será su probabilidad de beneficiarse de la aspirina.

En el consenso de 2002, liderado por la American Heart Association⁽⁵⁷⁾ se recomiendan 75 a 150 mg de aspirina para las personas con alto riesgo, especialmente aquellas con al menos 10% de eventos coronarios en diez años. Se indican claramente las contraindicaciones como la intolerancia a la aspirina y el riesgo de hemorragia gástrica. En la misma fecha la US Preventive Services Task Force (USPSTF) -Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de Estados Unidos- señala que la decisión de tomar aspirina en prevención primaria debe estar también influida por los pacientes y el personal clínico tomando en cuenta los factores de riesgo tales como: la edad, sexo, presencia de diabetes, presión arterial, niveles de colesterol, tabaquismo y riesgo de sangrado gastrointestinal; estas recomendaciones no deben tomarse en cuenta en caso de que ya se haya sufrido un infarto o un accidente cerebrovascular⁽⁶²⁾.

Siguiendo este orden de ideas, las evidencias de 10 años de investigaciones en el WHS (Women's Health Study)⁽⁶³⁾ y de un metanálisis⁽⁵⁹⁾ señalaron que la aspirina beneficia contra el riesgo de IAM en el hombre y de ACV en la mujer⁽⁶¹⁾; ambos sexos se benefician al tomar aspirina diariamente, pero en diferentes maneras. La aspirina redujo el riesgo (17%) de sufrir apoplejía en las mujeres; en los hombres, un 32% de reducción del ataque cardíaco⁽⁶³⁾. Sin embargo, la aspirina incrementó el riesgo de sufrir hemorragia en ambos sexos. Por lo que señalaron que la aspirina podría ser útil en la prevención de IM en hombres entre 45 y 79 años y de infarto cerebral en mujeres entre 55 y 79 años, siempre y cuando los beneficios sobrepasen los riesgos gastrointestinales en cada paciente en particular⁽⁶²⁾.

La efectividad de la Aspirina en dosis reducidas en la prevención de un primer evento cardiovascular está respaldada por seis estudios clínicos aleatorizados prospectivos llevados a cabo por investigadores independientes, así como un metanálisis colectivo de estos estudios. En estos seis estudios, se observaron casi 100.000 pacientes (47.293 con ácido acetilsalicílico y 45.618 con placebo o control) de un total de aproximadamente 700.000 personas - años⁽⁵⁹⁾. 1. BDT: British Doctors' Trial (Estudio de Doctores Británicos) - En este estudio, la incidencia de ataques isquémicos transitorios (TIA) se vio significativamente reducida en un 15,9% en el grupo de Aspirina en comparación con el 27,5% en el grupo de control⁽⁶⁴⁾.

2. PHS: Physicians' Health Study (Estudio Sanitario de Médicos) - Los resultados demostraron de un modo impresionante un descenso del 44% en el riesgo de un primer MI ($p < 0,0001$), en médicos varones de 50 años o mayores⁽⁶⁵⁾.

3. PPP: Primary Prevention Project (Proyecto de Prevención Primaria) - La Aspirina descendió la frecuencia de todos los criterios de valoración, alcanzando importancia estadística para las muertes cardiovasculares (descenso del 44% en el riesgo relativo, $p = 0,049$) y para cualquier evento cardiovascular, incluida la muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, apoplejía no mortal, angina de pecho, insuficiencia venosa periférica y procedimientos de revascularización (descenso del 33% en el riesgo relativo, $p = 0,014$)⁽⁶⁵⁾.

4. HOT: Hypertension Optimal Treatment Trial (Estudio de Tratamiento Óptimo de la Hipertensión) - La Aspirina redujo todos los infartos de miocardio (infartos de miocardio combinados mortales y no mortales) en un 36% ($p = 0,002$) y todos los eventos CVD principales en un 15% ($p = 0,03$)⁽⁶⁶⁾.

5. TPT: Thrombosis Prevention Trial (Estudio de Prevención de la Trombosis) - El efecto principal de la Aspirina en dosis reducidas fue una disminución de un 32% de infartos de miocardio no mortales ($p= 0,004$)⁽⁶⁶⁾.

6. WHS: Women's Health Study (Estudio Sanitario de Mujeres) - Un hallazgo clave fue que las mujeres que tomaban Aspirina experimentaron un descenso global del 17% en el riesgo de apoplejía ($p= 0,044$)⁽⁶⁷⁾. (Ver Tabla 1).

La Aspirina reduce significativamente el riesgo de un primer ataque cardíaco en todo el proceso continuo de riesgo de ECV y demuestra una proporción favorable de beneficio/riesgo que se inicia en la población de riesgo moderado.

De conformidad con el Informe Mundial del Disease Control Priorities Project (Proyecto de Prioridades en Control de Enfermedades) del 2006, un estudio e informe normativo financiado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), los Institutos Nacionales de Salud (NIH) y otras organizaciones, la Aspirina diaria puede reducir drásticamente la incidencia de enfermedades cardiovasculares globales, que se ha convertido en la principal causa única de muerte en el mundo desarrollado. El 25% de los eventos cardiovasculares principales podrían haber sido evitados en las naciones con una renta baja o media si los pacientes de estos países hubiesen tomado Aspirina diariamente⁽⁶⁸⁾.

Mecanismos de Acción de AAS

El ácido acetilsalicílico interfiere con la síntesis de las prostaglandinas inhibiendo de forma irreversible la ciclooxigenasa, una de las dos enzimas que actúan sobre el ácido araquidónico. La ciclooxigenasa existe en forma de dos isoenzimas: la ciclooxigenasa-1 (COX-1) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2). Estas isoenzimas están

codificadas por genes diferentes, presentes en lugares diferentes (la COX-1 está presente sobre todo en el retículo endoplásmico, mientras que la COX-2 se encuentra en la membrana nuclear) y tienen funciones diferentes. La COX-1 se expresa en casi todos los tejidos y es responsable de la síntesis de prostaglandinas en respuesta a estímulos hormonales, para mantener la función renal normal, así como la integridad de la mucosa gástrica y para la hemostasis. La COX-2 se expresa sólo en el cerebro, los riñones, los órganos reproductores y algunos tumores. Sin embargo, la COX-2 es inducible en muchas células como respuesta a algunos mediadores de la inflamación como son la interleukina-1, el TNF, los mitógenos, lipopolisácaridos y radicales libres⁽⁶⁹⁾.

Se ha observado un aumento de la expresión de la COX-2 en adenomas colorectales así como en otros cánceres. La aspirina acetila la serina en ambas COX y como casi todos los tejidos producen eicosanoides, los efectos del fármaco son muy diversos.

No obstante, a pesar de que la aspirina es la droga de primera elección en la mayoría de los pacientes con ECVs, el debate sobre el tema dosis alta/dosis baja de aspirina sigue en pleno auge en la actualidad. También hay mucha controversia acerca de la relación beneficio/riesgo de AAS; el meta-análisis publicado en Lancet⁽⁷⁰⁾ en mayo de 2009 por el grupo Oxford Antithrombotic Treatment Trialists (ATT). El mismo que escribió el meta-análisis original sobre prevención primaria con aspirina en 2002, publicado en BMJ⁽⁷¹⁾, al que muchos atribuyen el haber sido el primer artículo que cimentó el papel de la aspirina en dosis baja en la prevención primaria. Este explica que aunque la aspirina usada en prevención primaria podría reducir el riesgo de eventos isquémicos no terminales, estos beneficios se contrarrestan con sangrados mayores, por lo que no se aprecia un efecto neto en la mortalidad vascular⁽⁷⁰⁾.

En síntesis, se considera que el AAS ha sido útil en la prevención de eventos cardiovasculares primarios en la población de alto riesgo y eventos secundarios en individuos que ya han presentado uno o más eventos cardiovasculares trombóticos. A pesar de sus beneficios, aún existe un importante grupo de pacientes que no reciben el consumo de aspirina; en prevención secundaria cardiovascular, a pesar de sus efectos adversos y resistencia descrita, considerando sus ventajas y bajo costo comparado con otros antiagregantes plaquetarios, éste fármaco sigue estando entre el más frecuentemente empleado.

Farmacocinética de AAS

El ácido acetil salicílico es rápidamente absorbido en el estómago y el duodeno, por difusión pasiva como ácido acetil salicílico no disociado a través de la membrana gastrointestinal. Cuando se ingiere sin cubierta entérica alcanza su pico plasmático en 30 a 40 minutos, en contraste con las tres a cuatro horas después de la ingestión de la presentación con cubierta entérica, así que los pacientes deben masticar estas presentaciones para alcanzar un rápido efecto antiplaquetario.

El ácido acetil salicílico entra en contacto por primera vez con las plaquetas en la circulación portal; su vida media es de 15 a 20 minutos ya que es rápidamente hidrolizada a ácido salicílico. Aunque su vida media es corta, la inhibición de la función plaquetaria es evidente al cabo de 40 a 60 minutos y su efecto antiplaquetario persiste durante toda la vida de la plaqueta (7 a 9 días). Teniendo en cuenta que 10% de las plaquetas son reemplazadas cada 24 horas, puede asumirse que aproximadamente en cinco a seis días de interrumpirse la administración de ácido acetil salicílico, 50% de las plaquetas tendrá un funcionamiento normalmente.

Beneficios de AAS

(a) *Efectos antitrombóticos:* La COX-1 de las plaquetas genera el tromboxano A₂, un potente vasoconstrictor y agonista de las plaquetas. Los efectos de la aspirina sobre la agregación plaquetaria tienen lugar con dosis mucho menores que las requeridas para un efecto analgésico o anti-inflamatorio. La COX-1 de las plaquetas es más sensible que la COX-1 del endotelio, lo que explica la necesidad de dosis muy bajas de aspirina para conseguir un efecto antitrombótico, lo que es deseable en pacientes con enfermedad coronaria. La inhibición de la COX-1 plaquetaria ocasiona una disminución de la agregación plaquetaria con un aumento del tiempo de sangrado.

Estos efectos sobre la hemostasia desaparecen a las 36 horas de la administración de la última dosis. Aunque el ácido acetilsalicílico no actúa sobre la agregación plaquetaria inducida por la trombina (que se produce cuando se activan las plaquetas como consecuencia de la ruptura de una placa de ateroma al inicio de un episodio de angina inestable), se recomienda su administración en pacientes con historia de enfermedad coronaria y de angina estable. Se cree que los efectos beneficiosos del ácido acetilsalicílico en la profilaxis del infarto de miocardio se deben a su capacidad para reducir los niveles de proteína C reactiva.

Con dosis muy altas, el ácido acetilsalicílico también ejerce un efecto inhibitorio sobre la hemostasis dependiente de la vitamina K, con lo que se altera la síntesis de protrombina resultando una hipoprotrombinemia.

(b) *Efectos anti-inflamatorios:* Se cree que la actividad anti-inflamatoria del ácido acetil-salicílico se debe a la inhibición periférica de la acción de la COX-1 y de la COX-2, aunque la aspirina puede también inhibir la síntesis de otros mediadores de la

inflamación. Sin embargo, se cree que la respuesta inflamatoria más importante está mediatizada por la COX-2 ya que esta enzima es inducible por las citocinas. La inhibición de la COX-2 por la aspirina reduce la síntesis de las prostaglandinas E y F, prostaglandinas que responsables de la vasodilatación y la permeabilidad capilar lo que, a su vez, aumenta la movilidad de flúidos y leucocitos que ocasionan inflamación, enrojecimiento y dolor. El ácido acetil-salicílico no solo disminuye la permeabilidad capilar sino que también reduce la liberación de enzimas destructoras de los lisosomas.

(c) *Efectos analgésicos*: los efectos analgésicos de la aspirina son, al parecer, efectos indirectos sobre el sistema nervioso central. Al disminuir la síntesis de prostaglandinas, la aspirina reduce la percepción del dolor.

(d) *Efectos antipiréticos*: son el resultado de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el hipotálamo, lo que a su vez induce una vasodilatación periférica y sudoración.

(e) *Efectos antiproliferativos*: Aun cuando el ácido acetilsalicílico acetila la COX-2, esta enzima acetilada retiene algo de su capacidad para metabolizar el ácido araquidónico para producir al ácido graso 15R-hydroxieicosatetraenoic (15R-HETE). Se sabe que los hidroxiácidos tienen efectos antiproliferativos. No se sabe con exactitud si los efectos de la aspirina reduciendo los niveles de prostaglandinas contribuyen a su actividad antitumoral.

(f) *Efectos renales*: Los salicilatos actúan sobre los túbulos renales afectando la resorción del ácido úrico. En dosis bajas, de 1-2 g/día, los salicilatos inhiben la secreción activa de ácido úrico en la orina a través de los túbulos proximales. En dosis más altas (> 5 g/días), los salicilatos inhiben la reabsorción tubular de ácido úrico, lo

que ocasiona un efecto uricosúrico. A dosis intermedias, la aspirina no modifica la eliminación del ácido úrico.

Contraindicaciones de AAS

Los efectos adversos más comunes de la aspirina son los trastornos gastrointestinales (náuseas, ardor gastrointestinal, dolor epigástrico), que generalmente son dosis dependiente⁽⁶⁸⁾. Además puede provocar hemorragias, siendo la más frecuente a nivel digestivo alto⁽⁷²⁾. Por otra parte, a nivel de la mucosa gástrica inhibe la síntesis de prostaglandinas, moléculas que disminuyen la secreción ácida⁽⁶⁸⁾. 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 hemorragia⁽⁷²⁾.

La aspirina debe ser usada con cautela en pacientes con antecedentes de úlcera péptica, gastritis y alteraciones de la hemostasia. También debe limitarse su uso en enfermos con trastornos hepáticos o renales y en estados de hipovolemia, pues se incrementa el riesgo de manifestaciones tóxicas, así como su interacción con otros medicamentos que se unen a proteínas (ej. tiroxina, penicilina sódica, fenitoína), ya que la dosis requerida de estos fármacos se ve modificada⁽⁷³⁾.

La respuesta a la aspirina presenta variabilidad interindividual, lo que se explica entre otras razones por las siguientes: hiperlipidemia, hiperglicemia, tabaquismo, ejercicio, síndromes coronarios agudos (SCA), falla cardíaca, absorción, otros medicamentos y polimorfismos⁽⁷³⁾.

Los Ácidos Grasos (AG) Omega-3 como Antiagregante Plaquetario

Los ácidos omega-3 (ácido α -linolénico, ácido eicosapentanoico o EPA y ácido docohexanoico o DHA) son unos ácidos grasos esenciales que no pueden ser sintetizados por el organismo y que deben ser aportados necesariamente con los alimentos. La mayoría de los ácidos omega-3 provienen de los pescados azules y de los mamíferos marinos, aunque el linolénico está presente en muchos aceites vegetales y frutos secos. En los últimos años, los ácidos grasos omega-3 han adquirido notoriedad por haberse comprobado la necesidad de un aporte adecuado de los mismos para mantener un estado de salud normal.

El ácido α -linolénico es un ácido graso de 18 átomos de carbono y 3 dobles enlaces; el ácido eicosapentanoico (EPA) es un ácido graso de 20 átomos de carbono y 5 dobles enlaces mientras que el ácido docohexanoico (DHA) tiene 22 átomos de carbono y 6 dobles enlaces. Reciben el nombre de omega-3 debido a que los dobles enlaces comienzan a partir del carbono 3 a partir del carbono w siendo el carbono a el que lleva el grupo carboxilo y siendo w el último de la cadena ⁽⁸¹⁾. Los concentrados de aceites de pescado con mayor contenido en EPA/DHA por cada 100g de aceite son: promega(44 g); MaxEPA(29g); aceite de salmón (19g); aceite de hígado de bacalao (18g) y aceite de arenque (11g)⁽⁷⁵⁾ respectivamente.

El consumo de pescados de carne azul disminuye la incidencia de cardiopatía isquémica⁽⁸³⁾. Dyerberg⁽³⁴⁾ fue el primero en reportar esta asociación tras sus observaciones de los esquimales, quienes ingieren en promedio 7 g/d de EPA, mientras los daneses consumen menos de 0,1 g/d. La prevalencia de cardiopatía isquémica en los esquimales es la quinta parte de la de los daneses.

Desde entonces se ha recomendado incrementar el uso de pescado en la dieta en sustitución de las carnes rojas. Sin embargo, la multiplicidad de cambios producidos por los AG ω -3 en el metabolismo lipídico y glucídico, en las funciones de las membranas celulares, en los mecanismos trombogénicos y en la respuesta inmune e inflamatoria han hecho necesario revisar el balance beneficio-perjuicio que estas sustancias pudieran provocar y por tanto establecer recomendaciones dentro de las estrategias propuestas para reducir la morbilidad y la mortalidad por enfermedades cardiovasculares.

Es necesario mencionar, que la AHA (American Heart Association) ha recomendado suplementos de EPA más DHA en dosis hasta de 1 gramo por día, como opción para reducir el riesgo de los pacientes con enfermedad arterial coronaria⁽³⁵⁾.

La presencia de ácidos grasos esenciales poliinsaturados de la familia omega 3, especialmente EPA (ácido eicosapentaenoico) y DHA (ácido docosahexaenoico) combinados, producen vasodilatación y la disminución de la agregación plaquetaria, efectos ambos beneficiosos para prevenir la aterosclerosis⁽³²⁾. Dyerberg en 1986, fue el primero en reportar esta asociación tras sus observaciones de los esquimales, quienes ingieren en promedio 7 g/d de EPA, mientras los daneses consumen menos de 0,1 g/d. La prevalencia de cardiopatía isquémica en los esquimales es la quinta parte de la de los daneses⁽⁷⁶⁾. Desde entonces se ha recomendado incrementar el uso de pescado en la dieta en sustitución de las carnes roja.

Los ácidos grasos omega-3, en particular el EPA compiten con el ácido araquidónico en las vías metabólicas de la cicloxigenasa (COX) y la lipoxigenasa. Por lo tanto, el efecto neto de estos ácidos es, por una parte, la reducción de los eicosanoides inflamatorios y protrombóticos como las prostaglandinas E2 y E3 y el tromboxano A2, y

por otra parte, la reducción del leucotrieno LB4. El ácido eicosapentanoico (EPA) reduce la viscosidad de la sangre y aumenta la deformabilidad de los glóbulos rojos. También reduce la agregación plaquetaria aunque no afecta los factores de la coagulación, las concentraciones de fibrinógeno, el inhibidor del activador del plasminógeno o la actividad del activador del plasminógeno tisular-1 (tPA1)⁽⁷⁷⁾.

En los sujetos con una hipercolesterolemia moderada, el ácido eicosapentanoico reduce las concentraciones séricas de triglicéridos y aumenta las concentraciones de glucosa y de insulina en ayunas sin afectar las LDLs y el colesterol total. El EPA puede aumentar las HDLs hasta en un 12%. Los efectos lipolíticos del EPA son objeto de controversia⁽⁷⁶⁾.

Mecanismos de Acción de Los Ácidos Grasos (AG) Omega-3

La membrana celular contiene ácidos grasos poliinsaturados, tanto omega 6 como omega 3 y ácido araquidónico, ácidos grasos poliinsaturados precursores de eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos), que funcionan como hormonas locales respecto a la regulación de la célula. Por la vía de estos eicosanoides, los ácidos grasos poliinsaturados están implicados en procesos como la inflamación, inmunoregulación, la modulación de la transmisión sináptica, la regulación de flujo de sangre y el transporte iónico⁽⁷⁴⁾.

El ácido araquidónico es el principal precursor de eicosanoides, entre los más importantes se encuentran la prostaglandina E2 y el tromboxano A2, ambos potentes vasoconstrictores. Su estructura química consiste en una cadena de carbonos unidos con enlaces covalentes simples y dobles⁽³⁵⁾.

De tal manera que los AG Omega-3 ingeridos en la dieta se incorporan rápidamente a los depósitos grasos y fosfolípidos del organismo que debido a su falta de capacidad de síntesis dependen íntegramente de la dieta. Estos AG de los fosfolípidos son utilizados para la síntesis de moléculas como los eicosanoides. La ruta metabólica de síntesis comienza con la toma de un AG de los fosfolípidos de su membrana usando la fosfolipasa A2 ⁽⁷⁸⁾.

El EPA y el DHA poseen estructura química similar al ácido araquidónico y también son precursores de eicosanoides, pero con un perfil menos activo. Así, el EPA se incorpora a los fosfolípidos de las membranas celulares y compite con el ácido araquidónico como sustrato de la ciclooxigenasa (COX). El producto de la oxigenación del ácido eicosapentanoico es el Tromboxano A3, que carece de los efectos de activación plaquetaria y vasoconstricción del Tromboxano A2⁽⁷⁴⁾.

Si el precursor de la ruta metabólica es un AG Omega-3 (EPA o DHA) se produce tromboxano A3, prostaglandina E3 y leucotrieno B5, C5 y D5 con un débil efecto agregante plaquetario y una menor actividad como medidores de la inflamación. El efecto final de esta ruta metabólica cebada por los Omega-3 es un efecto antiinflamatorio por modulación de sus mediadores al sustituirlos por otra serie de moléculas de menor actividad pro-inflamatoria ⁽⁷⁸⁾.

Los AG Omega-3 también tienen la capacidad de modular muchos otros procesos del sistema inmunitario como la producción de citoquinas, expresión de receptores de membrana, respuesta a mitógenos por parte de las célula inmunes, producción de especies oxidantes, producción y tipo de eicosanoides, capacidad de fagocitosis, quimiotaxis, apoptosis, ejerciendo un efecto inmunomodulador.

Farmacocinética de AG Omega-3

Por vía oral, los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (AGPI n-3) se absorben en el duodeno, pero su biodisponibilidad varía marcadamente dependiendo de la formulación y de los cocientes de AGPI n-3/n-6, aunque aumenta en proporción a su concentración. Los estudios farmacocinéticos realizados en animales indican que se produce una hidrólisis completa de los ésteres etílicos y que los AGPI n-3 se absorben mejor cuando se administran con alimentos.

Tras su absorción, los AGPI n-3 pueden: (a) ser transportados al hígado, donde se incorporan a diferentes tipos de lipoproteínas que, posteriormente, se almacenan en el tejido adiposo; (b) acumularse en los fosfolípidos de la membrana celular, para actuar como precursores para diversos eicosanoides, y (c) oxidarse para la obtención de energía por la célula. La concentración de DHA y EPA en los fosfolípidos de la membrana celular está directamente correlacionada con su ingesta.

En un estudio en el que se administraba AG durante una semana se demostró que el EPA y el DHA se incorporan a los fosfolípidos y triglicéridos plasmáticos, y que alcanzan valores plasmáticos estables al cabo de 4 días, pero sólo el EPA se incorporaba al colesterol esterificado circulante. Tras un período de lavado de 7 días, las concentraciones de EPA y DHA habían vuelto a los valores control.

En otro estudio realizado en pacientes con aterosclerosis obstructiva, la alimentación con aceite de pescado rico en AGPI n-3 antes de realizar una endartectomía aumentaba las concentraciones plasmáticas de EPA y DHA (un efecto que alcanzaba valores estables al cabo de 3 semanas), así como en los ésteres de colesterol y en los fosfolípidos de las placas de ateroma.

Tras la administración de 1 g/día de omega-3 las concentraciones de EPA en los fosfolípidos circulantes aumentan de un 0,6 a un 1,4%, y las de DHA de un 2,9 a un 4,3%, pero 10 días después de suspender el tratamiento sus valores habían vuelto a las cifras de control, lo que confirma que no hay depósitos corporales de EPA y DHA que permitan mantener las concentraciones de ambos AGPI n-3. Además, en pacientes que han sobrevivido a un infarto de miocardio, la administración de omega 3 induce un incremento significativo y dependiente de la dosis en las concentraciones de EPA y DHA en los fosfolípidos plasmáticos.

Beneficios de Los Ácidos Grasos Omega-3

Derivados de sus funciones orgánicas los Omega-3 tienen un papel muy interesante en la prevención de enfermedades cardiovasculares, reduciendo los factores de riesgo asociados a estas patologías creando un estado orgánico más antitrombótico, antiinflamatorio y vasodilatador. Su consumo disminuye las VLDL y los triglicéridos en sangre de una forma muy constante en todos los estudios. Aunque sus efectos sobre las HDL y VDL nos son tan claros dependiendo en este caso del tipo de paciente, su estado normo o hiperlipémico y del balance lipídico de la dieta ⁽⁷⁸⁾.

Por su acción sobre el metabolismo de los eicosanoides, los Omega-3 tienen influencia sobre la coagulación, reduciendo la agregación plaquetaria, prolongando el tiempo de coagulación y ejerciendo un efecto beneficioso sobre la deformabilidad eritrocitaria. También disminuyen la presión arterial sistólica y diastólica, tanto en sujetos normo e hipertensos, este efecto se asocia con cambios en los AG de los eritrocitos y membranas celulares. Los AG poliinsaturados en general tienen propiedades antiarritmogénicas, siendo este efecto mucho más marcado en los Omega-

3 que en los Omega-6. Estabilizan eléctricamente la contracción del miocito cardíaco actuando sobre los canales iónicos que desencadenan y regulan la contracción ⁽⁷⁹⁾.

Por su acción moduladora sobre los factores inflamatorios también se han estudiado en enfermedades con un componente inflamatorio crónico como la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa. Se han visto mejoras en el estado de los pacientes, y una mayor duración en los periodos de remisión de síntomas, reduciéndose el uso de fármacos antiinflamatorios. En pacientes diabéticos tipo 2, los Omega-3 pueden ayudar a mejorar la resistencia a la insulina y a equilibrar la dieta reduciendo el consumo de AG saturados.

Estudios epidemiológicos indican una relación entre el consumo de AG monoinsaturados y poliinsaturados Omega-3 con una disminución en la expresión de los cánceres de mama, colon y próstata. In vitro se ha visto que los Omega-3 tienen capacidad de reducir el crecimiento de distintas células cancerígenas humanas y un aumento de la apoptosis. Los tumores incorporan de igual manera que el resto del organismo los AG de la alimentación, modificando su perfil lipídico y ejerciendo su efecto sobre las células cancerosas. Esto es destacable si se considera que la concentración de AG Omega-3 en algunos tumores es muy baja y la actividad de las desaturadas indetectable, lo que explica la mayor efectividad del EPA y DHA frente a otros AG Omega-3 de cadena más corta ⁽⁷⁹⁾.

Contraindicaciones de Los Ácidos Grasos Omega-3

El aceite de pescado está contraindicado en pacientes que se encuentran anticoagulados, ya que el consumo de aceite de pescado, puede producir sangrado excesivo; alergia al pescado o algunos de los componentes que posee.

Entre sus efectos secundarios, que son considerados mínimos se encuentran: problemas gastrointestinales; dispepsia; náuseas; alteraciones hepáticas; gastritis; hipotensión; cefaleas; mareos.

Mecanismo de Acción para la Valoración de la Agregación Plaquetaria

Las plaquetas son estructuras originadas por fragmentos citoplasmáticos anucleados, creados como consecuencia de la ruptura de los megacariocitos. En la sangre, las plaquetas se identifican en forma de discos biconvexos, con un diámetro aproximado de $3 \mu\text{m}^3$ ⁽⁷⁹⁾. Las plaquetas tienen carga eléctrica negativa en su superficie, y se encuentran en una cantidad de 150,000 a 350,000/mm³ ⁽⁸⁰⁾. Tienen una vida media en la sangre de 7 a 10 días ⁽⁸¹⁾. Para que se forme el coágulo, se requieren dos etapas: (a) hemostasia primaria, o vascular-plaquetaria, y (b) hemostasia secundaria, o plasmática. La importancia de la hemostasia primaria estriba en que tiene que formar el tapón hemostático inicial que está constituido principalmente por plaquetas activadas y agregadas ⁽⁸⁰⁾.

La contribución de las plaquetas a la hemostasia estriba en la formación del tapón hemostático primario, la secreción de sustancias importantes para el reclutamiento adicional de plaquetas, la provisión de una superficie para que proceda la coagulación, la liberación de promotores de reparación endotelial, y la restauración de la arquitectura vascular normal ⁽⁸¹⁾.

El proceso de la coagulación se produce con la superposición de tres fases: (1) el inicio, que se produce en las células con un factor tisular; (2) la amplificación, en que las plaquetas se activan junto con cofactores para configurar el escenario de

generación de trombina a gran escala; y (3) la propagación, en que grandes cantidades de trombina se generan en la superficie plaquetaria ⁽⁸⁰⁾.

Por ello, existen diferentes pruebas de laboratorio que evalúan la hemostasia primaria, están el tiempo de sangrado, la cuenta de plaquetas, la agregometría plaquetaria, actividad del factor VIII, cuantificación del antígeno del factor de von Willebrand y la determinación de los multímeros del factor de von Willebrand. De todas ellas la medida fotométrica de la agregación mediante el estudio de agregometría por transmisión de luz constituye la prueba de elección para la evaluación de la función plaquetaria y de la terapia antiplaquetaria ⁽⁸¹⁾.

En este particular, la Agregación Plaquetaria (AP) se determina por Agregometría. Esta prueba permite valorar en una forma relativamente rápida y a bajo costo, se puede evaluar el estado de la función plaquetaria proceso por el cual las plaquetas se unen unas con otras ante un estímulo físico o químico para formar el coágulo. Este fenómeno depende de las glucoproteínas de membrana, fibrinógeno, calcio, así como de agentes agregantes. La agregación se lleva a cabo en plasma rico en plaquetas y sangre total, pudiendo cuantificarse el fenómeno por diferentes métodos.

En cuanto al Método Óptico, Born, en 1962, diseñó un agregómetro utilizando un espectrómetro modificado, adaptado a un registrador. La modificación consistió en la incubación a 37 grados centígrados con agitación constante del plasma rico en plaquetas; posteriormente se adiciona el agonista (ADP, colágena, ristocetina, trombina, etc.) y se registra el cambio en la transmisión de la luz al formarse el agregado de plaquetas, teniendo como referencia un plasma pobre en plaquetas ⁽⁸⁰⁾.

En este estudio, se emplearon los siguientes agonistas comunes: el ADP, el Colágeno y la Epinefrina. Estos se comportan como estímulos fisiológicos para la

agregación plaquetaria, pero difieren en su ubicación tisular, en los receptores de la membrana plaquetaria que estimulan y los mecanismos mediante los cuales activan a estas células.

El adenosín-difosfato (ADP) es un importante activador de la AP, induce la agregación de las plaquetas al activar el receptor específico P2Y₁₂ situado en la superficie externa de la membrana, lo que genera cambios en la concentración intracelular de calcio y en la expresión y ensamblaje de los receptores de fibrinógeno en la superficie de la plaqueta. El más importante de estos receptores es el complejo glicoproteico IIb/IIIa, y es la vía final común utilizada por todos los mecanismos que inducen la Agregación Plaquetaria ⁽⁸²⁾ (Ver Anexo A-1).

El colágeno está indicado para usarse en los estudios rutinarios de agregación plaquetaria en la evaluación de disfunciones plaquetarias o de la activación plaquetaria. Cuando el colágeno se añade al plasma rico en plaquetas, éstas se adhieren al colágeno. La membrana plaquetaria presenta varios receptores para colágeno que incluyen la integrina alfa2-beta1, GPVI, GPIV (CD-36) y la proteína de 65 kDa (p65), específica para colágeno tipo 1. De ellos, sólo el receptor alfa2-beta1 y GPVI presentan un papel definido en las interacciones entre colágeno y plaquetas ⁽⁸³⁾.

Aún en un estado de baja afinidad, alfa2-beta1 puede mediar la adhesión plaquetaria a colágeno antes de la activación inducida por GPVI; éste último se considera indispensable para las interacciones normales entre las plaquetas y el colágeno. Después de esta adhesión, las plaquetas normales cambiarán su forma, liberarán ADP endógeno y se agregarán ⁽⁸⁴⁾. Tras la adición de colágeno al plasma rico en plaquetas, se produce una fase de retardo durante la cual no se observa ninguna

agregación. Las plaquetas normales mostrarán entonces un cambio de forma seguido por una sola onda grande de agregación (Ver Anexo A-2).

La epinefrina (preparación liofilizada de adrenalina) estimula la agregación de las plaquetas. La agregación inducida por la epinefrina se llama “agregación primaria”. Las plaquetas normales responderán más al liberar el ADP endógeno de sus gránulos. La liberación del ADP endógeno produce una onda secundaria de agregación ⁽⁸⁵⁾. Los patrones típicos de agregación por epinefrina, inducirá dos ondas distintas de agregación en plasma normal rico en plaquetas ⁽⁸⁶⁾. Diversos informes indican que el plasma rico en plaquetas del 20-50% de la población normal mostrará solamente una onda primaria de agregación en respuesta a la epinefrina (Ver Anexo A-3).

A continuación, se muestra en la Tabla 2 las respuestas típicas para donantes normales a 250.000 plaquetas/mm³ a los cinco minutos de agregación ⁽⁸⁷⁾ (Ver Tabla 2).

En este mismo orden de ideas, cada laboratorio debe establecer los valores previstos para cada uno de los reactivos (agonistas) a las diferentes concentraciones utilizadas para inducir la agregación plaquetaria (Tabla 2). Entre las limitaciones para el empleo de los agonistas comunes, la revisión documental señala:

1. Se requiere un historial detallado del paciente para hacer una interpretación exacta de la prueba.
2. Eliminar muestras afectadas con Hemólisis, contaminación con eritrocitos, lipemia, quilo, ictericia, trombocitopenia (<75.000/mm³), coágulos en la muestra e hipofibrinogenemia.
3. No reutilizar artículos desechables.
4. Los tubos de ensayo deben ser plásticos (se recomienda polipropileno).

5. Los reactivos almacenados deben equilibrarse a temperatura ambiente antes de usarlos.
6. El recuento de plaquetas debe ser entre $250.000 \pm 50.000/\text{mm}^3$. El recuento de plaquetas puede verse reducido al utilizar PPP preparado a partir de la muestra. Se observarán resultados falsos cuando el recuento plaquetario del plasma rico en plaquetas es inferior a 75.000 plaquetas/ul.
7. El plasma rico en plaquetas que no se haya mantenido a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos antes del análisis puede arrojar resultados anómalos.
8. No se debe dejar que el reactivo (ADP; Colágeno; Epinefrina) chorree por la pared de la cubeta.
9. Sustancias consumidas por el paciente, tales como la cafeína, el tabaco, los extractos de hierbas (o complementos) y el alcohol pueden afectar a los resultados ⁽⁸⁷⁾.

Por otra parte, el método de Born consiste en la medida fotométrica del Plasma Rico en Plaquetas (PRP) a medida que se efectúa la AP. El aparato tiene temperatura constante, agitación permanente y lectura directa o registro en papel. Normalmente hay dos ondas de agregación. La primera onda de agregación depende del número de plaquetas que se activan y se adhieren, y la segunda fase representa la liberación de los gránulos y la agregación secundaria e irreversible ⁽⁸¹⁾.

La valoración de la agregación plaquetaria puede ser medida in vitro a través del cálculo de la densidad óptica con la aplicación del método turbidimétrico de Born⁽⁷⁴⁾, dadas las características histológicas de las plaquetas, proceso de activación, adhesión

y agregación de las mismas. Se evalúa la diferencia de densidad óptica que existe entre el plasma rico en plaquetas (PRP) y el plasma pobre en plaquetas (PPP). En este método, se tomarán como valores de referencia de agregación plaquetaria normal los siguientes: ADP de 60 a 80%; Colágeno de 60 a 80%; y Epinefrina de 70 a 90%.

La agregación plaquetaria será cuantificada empleando la fórmula de Weiss⁽¹⁾; la cual mide la densidad óptica (DO) máxima e inicial para dar un resultado en porcentaje de agregación:

$$\frac{\text{DO Inicial} - \text{DO Máxima} \times 100}{\text{DO Inicial}} = \% \text{ de Agregación}$$

Se aclara que la agregación plaquetaria inducida por agonistas comunes (ADP, Colágeno y Epinefrina) es un sistema de análisis no lineal para los siguientes parámetros: fase de retardo, pendiente primaria, pendiente secundaria, respuesta bifásica y desagregación. La falta de linealidad está causada por muchos factores tales como la química de la reacción y la instrumentación. La agregación plaquetaria mide un índice de respuesta o actividad que no es una medida cuantitativa de los reactantes ni de su concentración:

Respecto a la exactitud, la agregación plaquetaria es un parámetro relativo que depende del sistema de análisis ⁽⁹⁵⁾. Estos análisis de función plaquetaria deben ser realizados por expertos en muestras obtenidas de inmediato para impedir la activación de las plaquetas antes de la prueba. La temperatura, lipemia, toma de la muestra, intervalo desde la venopunción y preparación del plasma rico en plaquetas, son factores que también pueden afectar los perfiles de la agregación plaquetaria ⁽⁸⁸⁾.

Hipótesis

Considerando que ambos medicamentos tienen actividad antiagregante y sabiendo que el AAS es el medicamento con mayor nivel de evidencia hasta el momento, determinaremos que no existe diferencia entre la antiagregación del AAS y de los AG Omega-3.

Objetivo General

Determinar el efecto antiagregante plaquetario del ácido acetil salicílico (AAS) y de los ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 en sujetos sanos.

Objetivos Específicos

1. Medir el porcentaje de antiagregación plaquetaria en individuos que reciben ácido acetilsalicílico o ácidos grasos omega-3.
2. Comparar la eficacia de ácido acetilsalicílico y ácidos grasos Omega-3 para la Inhibición de la Agregación Plaquetaria.

Aspectos Éticos

El presente estudio ha sido autorizado para su ejecución por el Comité de Ética del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”, luego de analizar el proyecto y tomando en cuenta los principios internacionales, la buena práctica clínica y las regulaciones locales.

Luego, como requisito formal del estudio, fueron incluidos los sujetos que brindaron su consentimiento informado (Ver Anexo D) posterior a la información acerca

de los objetivos del estudio, los posibles riesgos y beneficios del tratamiento. Asimismo en las publicaciones y literatura consultadas no se encontró que el omega-3 y el ácido acetil salicílico ocasionaran ningún efecto colateral. Consecuentemente no hay implicación ética negativa que impidiera la realización del estudio.

MÉTODOS

Tipo de Estudio

El estudio fue de tipo descriptivo, prospectivo y comparativo.

Población y Muestra

La población de estudio estuvo conformada por sujetos aparentemente sanos que acudían al Servicio de Medicina Interna del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo en el período abril a junio, 2012. La muestra seleccionada fue intencional y no probabilística, representada por 32 pacientes.

Criterios de Inclusión

1. Edad entre 20 y 35 años.
2. Número igual de género (Masculino/Femenino).
3. pacientes sin factores de riesgo cardiovasculares.
4. Participación voluntaria (Firma del Consentimiento Informado) (Ver Anexo C).

Criterios de Exclusión

1. Presencia de Factores Mayores de Riesgo Cardiovascular.
2. Tabaquismo
3. Obesidad. (IMC > 30 kg/m²)
4. Diabéticos
5. Enfermedades hematológicas, enfermedad acido péptica, enfermedades virales, renales y enfermedades autoinmunes.

6. Trastornos de coagulación.

7. Ingesta de aspirina, omega-3, warfarina, clopidogrel, u otros antiinflamatorios no esteroideos 7 días previos a la toma de muestra.

8. Hipersensibilidad a los productos del mar y AAS.

9. Antecedentes de hemorragias.

10. Embarazadas.

11. Recuento plaquetario $< 140.000 \text{ x mm}^3$ o $>450.000 \text{ x mm}^3$

Procedimientos

La información concerniente al estudio se obtuvo mediante una serie de técnicas que fueron consideradas como las más adecuadas por el carácter práctico que representó para este estudio. Los autores se plantearon el procedimiento, la forma o las condiciones que sirvieron de base para obtener los datos necesarios para el desarrollo de la investigación.

Se empleó la técnica de observación que “consiste en examinar directamente algún hecho o fenómeno según se presenta espontáneamente y naturalmente, teniendo un propósito expreso conforme a un plan determinado y recopilando los datos en una forma sistemática”.

La observación fue directa cuando se aplicaron las mediciones antropométricas y se recogieron datos de interés que suministraron los pacientes directamente a los investigadores a través de la anamnesis (historia clínica); y observación indirecta de acuerdo con los resultados de las pruebas de laboratorio, que se transcribieron, tabularon y analizaron de manera descriptiva. Para ello, se desarrollaron tres fases:

Fase 1. Selección de los Pacientes y Obtención de Datos Generales

Se seleccionaron bajo los criterios de inclusión y exclusión, previo consentimiento informado firmado, los sujetos mujeres/hombres entre la edad comprometida entre 20 y 35 años, que voluntariamente participaron en la investigación. Se les explicó en qué consiste el trabajo de manera de comprometerlos bajo la estricta ética médica profesional, durante los sucesivos días en el que se suministró los fármacos.

Mediante la guía de observación (Anexo C), se realizaron una serie de preguntas (anamnesis) y mediciones antropométricas (estatura, peso, talla, índice de masa corporal, otros) que se registraron en dicho instrumento.

Fase 2. Ejecución de la Marcha Analítica

Se llevó a cabo todo el procedimiento experimental (Ver Anexo D: Marcha Analítica) siguiendo los pasos a continuación:

✓ Preparación Previa del Paciente:

- Se indicó previamente a los pacientes seleccionados que debían abstenerse de tomar aspirina o medicamentos con aspirina, u otros fármacos y complementos alimenticios que afectaran la función plaquetaria durante 7-10 días antes de la recogida de muestras.
- Se les informo a los sujetos del estudio que debían evitar la ingesta de pescado tipo: salmón, sardinas, atún; también aceite canola y cualquier otro alimento enriquecido con omega 3

- Los sujetos debían estar en ayuno y evitar los alimentos grasos y los productos lácteos durante 12 horas antes de la recogida de muestras.

✓ *Recogida de Muestras.*

- Se realizó la recogida de sangre con cuidado (sin torniquete) para evitar situaciones de estasis, hemólisis, contaminación por fluidos tisulares o la exposición al vidrio.
- Se mantuvo las muestras a temperatura ambiente.
- Se desecharon los residuos biológicos y artículos afilados siguiendo las normas del laboratorio.
- Luego, se aplicó la técnica con jeringuilla para la venupunción:
 - a. Se utilizó una aguja con aletas para la venupunción.
 - b. Luego, se extrajo 9,0 ml de sangre con una jeringuilla de plástico (evitando una succión excesiva).
 - c. Seguidamente, se retiró la aguja de la jeringuilla y dispensó la sangre suave e inmediatamente en un tubo de plástico de polipropileno con 1,0 ml de anticoagulante citrato sódico 0,11 M. La relación de sangre: anticoagulante debe ser 9 partes de sangre y 1 parte de anticoagulante (9:1).
 - d. Se tapó con parafina e invirtió el tubo suavemente de 4 a 5 veces para mezclar.
 - e. Se mantuvo a temperatura ambiente (de 15 a 28 °C) en gradilla metálica durante 30 minutos.

✓ *Preparación del Plasma Rico en Plaquetas (PRP) y Plasma Pobre en Plaquetas (PPP)*

- Se preparó el plasma rico en plaquetas centrifugando la sangre anticoagulada a 1000 revoluciones por minuto (rpm) durante 10 minutos a temperatura ambiente (de 15 a 28 °C).
- Se examinó la presencia de hematíes en la capa de plasma (si hay hematíes, volver a centrifugar).
- Se observaron las dos fases formadas en el tubo y retiró con cuidado un volumen de 4,5 lamda de la capa de plaquetas (fase superior) con una pipeta plástica de transferencia, sin disgregar la capa leucocítica o los hematíes y transferir a un tubo de ensayo plástico con la etiqueta (PRP). (Tapar el tubo y dejarlo reposar a temperatura ambiente).
- Luego, se preparó el plasma pobre en plaquetas centrifugando la muestra de sangre restante (fase inferior + restos de la fase 1) a 3400 rpm durante 5 minutos. Se examinó el plasma pobre en plaquetas en busca de hemólisis; seguidamente, se transfirió a un tubo de ensayo plástico con la etiqueta PPP.
- Se realizó el recuento de plaquetas del PRP el cual se debía ajustar entre 200.000 y 250.000 plaquetas/mm³, empleando regla de tres (dilución) en caso de ser superior a este intervalo. El volumen obtenido se completa con volumen de PPP hasta completar la dilución.

✓ *Aplicación de la Prueba.*

- Se completar el análisis a las 3 horas siguientes de la recogida de las muestras.

- Se dispuso de una barra agitadora (opcional).
- Se preparó un blanco para el agregómetro pipeteando 0,5 ml de plasma pobre en plaquetas en otro tubo de ensayo plástico.
- Se pipeteo 0,5 ml de plasma rico en plaquetas en otro tubo. Incubar a 37 °C durante 3 minutos.
- Se procedió a calibrar el agregómetro. Ajustando los valores de referencia del 0% (con PPP) y del 100% (PRP) siguiendo las instrucciones del fabricante del agregómetro.
- Se añadió directamente 0,5 ml del agonista (ADP; Colágeno; Epinefrina) al plasma rico en plaquetas.
- Se permitió que se generara el patrón de agregación durante 5 minutos (agregómetro).
- Se determinó el % de Agregación Plaquetaria (Agregometría basal).
- Finalmente, se les dio instrucciones a los pacientes para que consumieran los antiagregantes Ag Omega-3 (PISCIS 3® de laboratorios VARGAS, composición: ácido eicosapentaenoico 300mg y ácido docosahexaenoico 200mg) o AAS (ASPIRINA® 81 mg de laboratorios BAYER) asignados aleatoriamente y por separado (no combinados) durante 7 días para repetir los pasos 2, 3 y 4 respectivamente.

Se administraron los fármacos (AAS/ Ag Omega-3) previamente aleatorizado por un periodo de 7 días a razón de las siguientes dosis: AAS= 81mg vía oral orden diaria; y AG Omega-3= 1000mg/día vía oral. Los pacientes fueron llamados telefónicamente

para confirmar la toma del medicamento. A los 8 días se realizó la agregometría ya alterada (post) farmacológicamente por los medicamentos expuestos.

Tratamiento Estadístico Adecuado

Se analizaron los resultados empleando técnicas estadísticas. Los puntos controles eran los días 0 y 8 respectivamente. Se realizaron 2 análisis: (1) Una determinación de probabilidad mediante la prueba de t de Student para muestras independientes, para comparar la respuesta individual ante cada una de las dos presentaciones; y (2) Una prueba de las diferencias individuales mediante la t pareada comparando los cambios con cada una de las presentaciones en cada individuo.

Los datos cuantitativos obtenidos fueron expresados como media \pm desviación standard, bajo criterios de significatividad. Se calculó el promedio y la desviación estándar de las variables continuas; en el caso de las variables nominales se calculó sus frecuencias y porcentajes. Los contrastes entre grupos para las variables continuas se basaron en la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney; en el caso de los contrastes entre grupos para las variables nominales se aplicó la prueba chi-cuadrado de Pearson. Los contrastes pareados de la ADP, colágeno y epinefrina entre el pre y el post tratamiento se basó en la prueba W de Wilcoxon.

Seguidamente, se consideró un contraste significativo si $p < 0,05$. Los datos fueron analizados con JMP-SAS 10. Los datos reflejados se contrastaron con la teoría e hipótesis para poder hacer inferencias y emitir la discusión general de los resultados, formulando finalmente las conclusiones y recomendaciones del estudio.

RESULTADOS

Se seleccionaron 50 sujetos de los cuales fueron excluidos 6 que no aceptaron participar, 5 no cumplieron con los criterios de inclusión y 1 por uso previo de AAS; ingresaron al estudio 38 individuos al azar, 19 en el grupo de omega-3 de los cuales 2 pacientes abandonaron el estudio en la fase 1 y 19 en el grupo de AAS de los cuales 3 abandonaron el estudio en fase 1, y 1 fue excluido por mala extracción de la muestra, quedando conformado cada grupo por 17 y 15 sujetos respectivamente. (Figura 9).

En la tabla 3, se aprecian las características clínicas basales, donde se incluyeron 32 individuos 17 mujeres (53%) y 15 hombres (47%), con un promedio de edad de $26,53 \pm 4,1$ años.

Tal y como se evidencia en la tabla 3, el índice de masa corporal (IMC) de la muestra fue similar para Omega 3 ($24,4 \pm 2,8 \text{ kg/m}^2$) y AAS ($24,9 \pm 2,8 \text{ kg/m}^2$), de igual modo la Presión Arterial ($103 \pm 9/68 \pm 6 \text{ mmHg}$ para Omega 3 y $103 \pm 8/67 \pm 5 \text{ mmHg}$ para AAS), cuyos parámetros son normales para el peso y tensión arterial. Asimismo, no hubo variación significativa entre las variables colesterol y triglicéridos, cuyos datos muestran mucha similitud para ambas muestras de diferentes tratamientos.

Respecto a las características hematológicas y de coagulación basales de la muestra, el recuento plaquetario, volumen plaquetario, PT (razón), PTT (diferencia) y fibrinógeno, tampoco mostraron diferencias significativas ($p > 0,05$), además de ser muy similares entre ambos grupos y ubicarse dentro de los parámetros normales.

De allí se infiere que los factores clínicos, hematológicos y de coagulación basales, no debieron influir significativamente en la función antiplaquetaria de la muestra con Omega 3 y AAS de tal manera que pudiese alterar y/o modificar los resultados

recabados en los parámetros de antiagregación plaquetaria según grupos, como se expone a continuación en la tabla 4.

Como se puede observar en la tabla 4 y gráfico 1, se obtuvo los valores de agregación plaquetaria basal y posterior al tratamiento por una semana, de 1000 mg/día (1 gramo) de Omega 3 y de 81 mg/día de AAS, donde no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas con la Epinefrina y ADP ($p > 0,05$). (Ver Gráficos 2 y 3).

Respecto al agonista Colágeno, los valores de agregación plaquetaria para el Omega 3 fueron similares antes ($72 \pm 16 \%$) y después ($73 \pm 16 \%$) del tratamiento. Mientras que para la aspirina, hubo una disminución de la agregación plaquetaria de $73 \pm 11 \%$ hasta $46 \pm 19 \%$ luego de una semana de tratamiento.

Lo que hace considerar, de acuerdo con la confirmación del estadístico ($p < 0,05$) una diferencia significativa y marcada de la agregación plaquetaria a favor de la aspirina. (Ver gráfico 4).

Vale destacar que no se observaron efectos secundarios por el consumo de los ácidos grasos Omega 3 ni de la aspirina en los pacientes participantes.

DISCUSIÓN

Diversos estudios demuestran con mayor evidencia que el consumo de Omega-3 reduce el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares al actuar sobre el perfil lipídico, la presión sanguínea, la coagulación y la función cardíaca^(16,74,76,77). Poblaciones cuya dieta se basa fundamentalmente en la ingesta de pescados de mar poseen una baja incidencia de eventos cardiovasculares pero también posee efectos beneficiosos para aquellos pacientes que han tenido eventos cardiovasculares⁽⁷⁶⁾.

Teniendo en cuenta la evidencia disponible la Asociación Americana del Corazón recomienda el uso de 1 g/día de Omega-3 en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular y de 500mg en prevención primaria. Su acción sobre el perfil lipídico se manifiesta disminuyendo rápidamente los triglicéridos y aumentando un poco el HDL (colesterol bueno). Su acción sobre la coagulación y agregación plaquetaria, a través de la acción de la ciclooxigenasa los Omega-3 poseen efectos antiagregantes plaquetarios y vasodilatadores en el endotelio vascular. Por intermedio de la lipooxigenasa presente en los leucocitos promueve acciones antiagregantes (parecidas a las de la aspirina) y antiinflamatorias^(10,11).

La Aspirina es uno de los fármacos precursores y más maduros del arsenal terapéutico^(19,22), considerado como el antiagregante de oro; inhibe irreversiblemente la actividad de la Ciclooxigenasa por acetilación del grupo hidroxilo de dicha enzima, por lo tanto no se puede producir Tromboxano A₂. Una dosis única de 325mg logra una tasa de inactivación enzimática cercana al 90%. Las plaquetas al ser anucleadas no tienen la capacidad de reponer la actividad enzimática, por tanto el efecto de la Aspirina

se mantiene durante toda la vida de la plaqueta (de 4 a 7 días). Una dosis de 50 mgs de Aspirina mantiene su efecto inhibidor enzimático hasta 3 días después ^(89,90) .

El estudio Gizzi-Prevenzione, así como el de Ayala, López, Hong, Oberto, Paiva y Lares (2009) refiere el uso del omega 3 a dosis de 1 g diarios. No obstante, aún existe controversia en la dosis recomendada para el AAS (75 mg-150mg, según AHA, 2002).

Respecto al presente estudio, se observó que no hubo diferencias significativas en la capacidad de antiagregación entre el Omega 3 y el AAS; excepto al mediado por colágeno. Esto pudiera ser explicado por el mecanismo de acción propuesto para la aspirina en las plaquetas, que al modificar los fosfolípidos de membrana y competir con el ácido araquidónico como sustrato en la COX disminuiría (sin inhibición total) la liberación de Tromboxano A₂, modificando la adhesión plaquetaria por colágeno; a diferencia del Omega 3.

En contraposición, llama la atención que en este estudio el grupo que usó Omega 3 no presentó diferencias significativas en la antiagregación antes y después del tratamiento. Pero al indagar un poco se revela que los porcentajes de agregación plaquetaria, después de una semana de tratamiento con Omega 3, son muy variables permitiendo una gran dispersión de los datos obtenidos que alteraría los cálculos estadísticos subsiguientes; aunado a esto la pequeña muestra lograda en este grupo. A diferencia el AAS mostro un comportamiento más homogéneo en los períodos de pre y post tratamiento. Sin embargo, a pesar de esta evidente dispersión, es importante resaltar que igualmente no se demuestra diferencias significativas en la antiagregación entre el AAS y Omega 3 al comparar los datos obtenidos con las respectivas desviaciones típicas.

Cabe destacar que los valores de las características clínicas basales, hematológicas y de coagulación fueron homogéneas en ambos grupos (AAS, Omega 3), las diferencias de estas características no fueron significativas para relacionar tales variables con modificaciones de la acción de antiagregación plaquetaria de los medicamentos.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

1. No se evidencian diferencias significativas en la agregación plaquetaria con el uso durante una semana de ácido acetilsalicílico o ácidos grasos poliinsaturados (omega 3) a dosis de 81 mg diarios y 1 g diario, respectivamente, dependiente de ADP y epinefrina.

2. Los ácidos grasos omega 3 no demostraron inferioridad como fármacos antiagregantes.

3. Se evidenció diferencia significativa en la capacidad de antiagregación dependiente de colágeno a favor del ácido acetilsalicílico, que puede ser explicado por la farmacodinamia de ambos medicamentos.

4. No hubo efectos secundarios observables ni manifestados por los sujetos participantes en el estudio comparativo de AAS y Omega 3, en el lapso de una semana.

Recomendaciones

1. Establecer estudios de los efectos de antiagregación plaquetaria donde el tamaño de la muestra (n) sea mucho mayor a fin de valorar la eficiencia de la antiagregación plaquetaria con los mismos agonistas ADP, Epinefrina y Colágeno.

2. Usar los ácidos grasos poliinsaturados Omega 3 dentro de la terapia antiagregante, a dosis de 1 g al día. Sin que esto signifique desplazar al AAS como terapia principal de protección cardiovascular.

REFERENCIAS

1. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Gobierno Bolivariano de Venezuela. Anuario de Mortalidad 2008.
2. Fundación Venezolana de Cardiología Preventiva. Evento Cardiología Preventiva. Disponible en : <http://www.svcardiologia.org/svc/svcindex.php>
3. E. Marval y C. L. Arocha Piñango 1993. Efecto de Algunos Venenos y Secreciones de Animales sobre el Mecanismo Hemostático. INTERCIENCIA 18(1): 10-15.
4. Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ. Aspirin resistance: an emerging clinical entity. Eur Heart J 2005; 93: 02-08.
5. Ávila, R., De la Peña, A., González, H., Ramírez, A., González, H. V. Eficacia del clopidogrel como inhibidor de la agregación plaquetaria dependiente de ADP. Un estudio en individuos con enfermedad arterial coronaria. 2000.
6. Harker La, Marzec Um, Kelly Ab, Chronos Nr, Sundellib, Hanson Sr, Et Al. Clopidogrel inhibition of stent, graft, and vascular thrombogenesis with antithrombotic enhancement by aspirin in nonhuman primates. Circulation 1998; 22: 2461-2469.
7. Herbert Jm, Dol F, Bernat A, Falotico R, Lalq A, Savip: The antiaggregating and antithrombotic activity of clopidogrel is potentiated by aspirin in several experimental models in the rabbit. Thromb Haemost 1998; 80: 512-518.}
8. Cornell J. y cols . Colaboración meta-análisis de la asignación al azar ensayos de antiplaquetario la terapia para la prevención de la muerte, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular en alto riesgo de los pacientes. 2002.
9. Figueroa M, Guercio M, Paiva A., Lares M, y Hong A. Efecto de la dipirona sobre la agregación plaquetaria.

10. Molina V., Arruzazabala L., Carbajal D., y Más R. Interacción de los efectos del policosanol y el aceite de pescado sobre el tiempo de sangrado y la agregación plaquetaria intravascular en ratas. 2008.
11. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, et Al. Estudio GISSI Prevenzione. 2002.
12. Jehangir N. Din, Scott A, Harding A, Christopher J. Valerio A, Jaydeep S, et Al. Dietary intervention with oil rich fish reduces platelet-monocyte aggregation in man Elsevier vol 197. 2007, p 290-296.
13. Ayala, J., López, C., Hong, A., Oberto, C., Paiva, A., y Lares, M. Efecto de los ácidos grasos poliinsaturados (Omega 3) sobre la agregación plaquetaria. Trabajo especial de grado en Medicina interna. (14) realizaron un estudio en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Caracas-Venezuela.
14. Guía europea de prevención cardiovascular en la práctica clínica. Ministerio de Sanidad, Madrid, 2005.
15. Villar F., Banegas J.R., Donado M., Rodríguez F. Sociedad Española de Arteriosclerosis. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España. Hechos y Cifras. Informe SEA. 2003.
16. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades cardiovasculares. Nota Informativa. Septiembre de 2011. [Consulta: 2012, febrero 28] Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/index.html>
17. Pan American Health Organization. Health of the Americas. 2002 Edition Volume I.
18. World Health Organization. World Health Report 2002. Disponible en: <http://www.who.int/whr/2002/en/>

19. Instituto Nacional de Estadística. República Bolivariana de Venezuela. Demografía. Estadísticas vitales. Disponible en : www.ine.gov.ve/registrosvital/estadisticasvital.asp.
20. Martínez F, Antó J.M., Gili M, Marsé P, y Navarro V, et al. (Editores). Salud Pública. Madrid: McGraw&Hill, Interamericana, 1999.
21. Dawber TR, Kannel WB. The Framingham Study. An epidemiological approach to coronary Heart disease. *Circulación*. 1996. Oct, 34 (4): 553-5.
22. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks: US population data. *Arch Intern Med*. 1993;153:598-615
23. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-72.
24. WHO. Classifications. International Classification of Diseases. Second ed. Geneva, World Health Organization, 1990.
25. Ángel, B. (2008). Factores de Riesgo Modificables y No modificables. Entorno Médico. [Consulta 2012, 29 de Febrero]. Disponible en: <http://www.entornomedico.org/>
26. Kannel WB. La presión arterial como factor de riesgo cardiovascular. Prevención y tratamiento. *JAMA* 1996; 275: 1571 -1576.

27. Doyle JT, Dawber TR, Kannel WB, Heslin AS, Kahn HA. Cigarette smoking and coronary heart disease: combined experience of the Albany and Framingham studies. *N Engl J Med.* 1962; 266:796-801.
28. Multiple Risk Factor Intervention Trial Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA.* 1982; 248:1465-77.
29. González Maqueda I. Hipertensión arterial, cardiopatía isquémica y. Tratamiento en FASE Crónica. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49 (Supl 1): 43-63.
30. Gil, B., A. Maldonado, J. A., Soto, F. J., Gómez, J. Hiperglucemia postprandial como Factor de Riesgo Cardiovascular. Unidad de Hipertensión y Lípidos. Servicio de Medicina Interna A. Hospital Clínico San Cecilio. Granada. *Rev Clin Esp* 2002; 202(7):399-402.
31. Nordt T.K., Schneider D.J., Sobel, B.E. Augmentation of the synthesis of plasminogen activator inhibitor type-1 by precursors of insulin. A potential risk factor for vascular disease. *Circulation* 1994;89:321-30.
32. Consenso Latinoamericano Sobre Hipertensión Arterial. Epidemiología de la Hipertensión en América Latina y Diabetes mellitus e hipertensión. *J. Hypertens., Argentina.* 2001, 6 (2): 83-110.
33. Caixàs A, Ordóñez J, de Leiva A, Payés A, Homs R, et al. Optimization of glycemic control by insulin therapy, decreases the progression of small dense LDL particles in nondiabetic patients. *Diabetes* 1997; 46:1207-1213.
34. Donnelly R, Emslie-Smith AM, Gardner ID, Morris AD. Vascular complications of diabetes. *BMJ.* 2000;320:1062-1066.

35. King G L, Wakasaki H. Theoretical mechanisms by which hyperglycemia and insulin resistance could cause cardiovascular diseases in diabetes. *Diabetes Care*. 1999; 22:C31-C36.
36. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA*. 1987;257:2176-80.
37. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results II: the relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA*. 1984; 251:365-74.
38. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith Jr S, Fuster, et al. Assessment of Cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation* 1999, 100: 1281-1292.
39. Canto JG, Iskandrian AE. Major risk factors for cardiovascular disease: debunking the "only 50%" myth. *JAMA*. 2003;290:947-9.
40. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA*: Vol. 285 No. 19, May 16, 2001 : 2486-2497.
41. I. J. Kullo; G. T. Gau; and A. J. Tajik, "Novel Risk Factor for Atherosclerosis", *Mayo Clinic Procedures*, 2000; 75; 369-380.
42. American Heart Association. Homocysteine new 'risk factor' for coronary heart disease, says Dutch team, 1997. Disponible en: www.americanheart.org
43. Laragh JN, Simposio de la hipertensión, *Am, J. Med*, 52: 1., 1972.

44. Kannel WB, Gordon T, Schwartz, MJ;. Presión sistólica Vs arterial diastólica y el riesgo de enfermedad coronaria. *AJ Cardiol.*, 17:33, 1971.
45. Organización Mundial de la Salud. La Hipertensión Arterial como problema de Salud Comunitario. Serie PALTEX N.º 3, 1990.
46. Balaguer, V. Estrategias en el control de los factores de riesgo coronario en la prevención primaria y secundaria. Departamento de Cardiología. Hospital Santa Creu Sant Pau. Barcelona. *Revista Española de Cardiología.* 1998; 1(suplemento): 30-35.
47. Artigao R. Control de factores de riesgo en los programas de rehabilitación cardiaca. España, *Revista Española de Cardiología* 1995; 48(suplemento 1): 13-32.
48. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, et al. Obesity and cardiovascular disease: Pathophysiology, evaluation, and effect of Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Statement on Obesity and Heart Disease From the Obesity Committee of the Weight Loss: An update of the 1997 American Heart Association Scientific. *Circulation.* 2006;113;898-918.
49. Micozzi M., D. Albanes, Y. Jones y Chunlea C. Las correlaciones de la composición corporal en hombres y mujeres en las fases I y II. *Am. J. Clin. Nutr.*; 44: 725-731, 1986.
50. Millán CJ, Valderrama RJ, Torres SV, Álvarez WJ. Aspectos generales de la patogenia de la arterosclerosis. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis.* 2000. 12 (2): 3-13.
51. Ross R, Fuster V. The patogénesis of atherosclerosis. En: Ross R, Fuster V, Topol EJ, Editores. *Atheroclerosis and Coronary artery disease.* Filadelfia, Lippincott-Raven, 1996. 491-507.

52. Campbell, Neil A. (2008). Biology (8th edición). London: Pearson Education. p. 912. ISBN 978-0-321-53616-7. Platelets are pinched-off cytoplasmic fragments of specialized bone marrow cells. They are about 2-3µm in diameter and have no nuclei. Platelets serve both structural and molecular functions in blood clotting.
53. Matón A, Hopkins J, William C, McLaughlin, Johnson S, Maryanna Q, et al. (1993). Human Biology and Health. Englewood Cliffs, New Jersey, USA: Prentice Hall.
54. Palomo G, Iván F, et al. Antiagregantes Plaquetarios: mecanismos de acción y riesgos asociados al uso. VITAE, revista de la facultad de química farmacéutica. ISSN 0121-4004 Volumen 16 número 1, año 2009. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. págs. 133-143.
55. San Pedro Cejas J.M. Capítulo 6. 5. Inhibidores de la función plaquetar . Principios de urgencias, emergencias y cuidados críticos. Barranco Ruiz Fernando editores edición impresa Cebrián, J. Gil edición electrónica. SAMIUC. España. 2000.
56. Tendera M, Wojakowski W. Role of antiplatelet drugs in the prevention of cardiovascular events. Thromb Res. 2003; 110 (5-6): 355-359.
57. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, et al. AHA Science advisory and Coordinating Committee. AHA Guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update. Consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular disease. Circulation 2002; 106: 388-91.
58. Bayer Health Care. La Aspirina en la Prevención Primaria de Eventos Cardiovasculares. Consulta: 2012, 1 de marzo. Disponible en: http://www.arrive-study.com/pdfs/SPA/Approved_ARRIVE_Primary_Prevention_Backgrounder_13-8-07%20SPANISH%20Clean.pdf

59. Bartolucci, A, Howard G. Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using acetylsalicylic acid. *Am J Cardiol*, in press. 2006; 89: 746-750.
60. Prescrire Editorial Staff "Antiplatelet drugs for patients at high cardiovascular risk" *Prescrire Int* 2009; 18 (104): 272-273. En: Aspirina y prevención cardiovascular primaria: Tasa riesgo-beneficio incierta. *Rev Prescrire* 2010; 30(321): 523-526.
61. Prescrire Rédaction "5-1-3. Patients sous AINS, dont l'aspirine" *Rev Prescrire* 2009; 29 (314 suppl. interactions médicamenteuses). En: Aspirina y prevención cardiovascular primaria: Tasa riesgo-beneficio incierta. *Rev Prescrire* 2010; 30(321): 523-526.
62. US Preventive Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events. Recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002; 136: 157-60.
63. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295(3):306-313.
64. Born G, Patrono C. Antiplatelet drugs. *Br J Pharmacol*. 2006; 147 Suppl 1: S241-251.
65. M. Sacco, F. Pellegrini, M. C. Roncaglioni, F. Avanzini, G. Tognoni, and A. Nicolucci. Primary Prevention of Cardiovascular Events With Low-Dose Aspirin and Vitamin E in Type 2 Diabetic Patients: Results of the Primary Prevention Project (PPP) trial *Diabetes Care*, December 1, 2003; 26(12): 3264 – 3272.
66. Partnership for Prevention Report. Preventive Care: A National Profile on Use, Disparities, and Health Benefits. 2007.

67. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S: Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 351:1755 -1762, 1998.
68. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose acetylsalicylic acid in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2005;352:1293-1304.
69. Aldunate J, Vial M. Tratamiento antitrombótico. En: Palomo I, Pereira J, Palma J, editores. *Hematología: fisiopatología y diagnóstico*. Talca: Universidad de Talca; 2005.
70. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373:1849-1860.
71. Antithrombotic Trialists' Collaboration. 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.
72. Hankey GJ, Eikelboom JW. Antiplatelet drugs. *Med J Aust.* 2003; 178 (11): 568-574.
73. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, Meade TW, O'Connor CM, Vorchheimer DA, et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004; 126 (3 Suppl): 513S-548S.
74. Nasiff-Hadad A, Pérez Caballero MD, Alvarez Batard G, Jiménez Paneque R, Pau Hidalgo X, de Pablo ME. Efecto de una dieta rica en jurel sobre los lípidos plasmáticos. *Rev Cubana Med* 1990; 29(1):12-20.

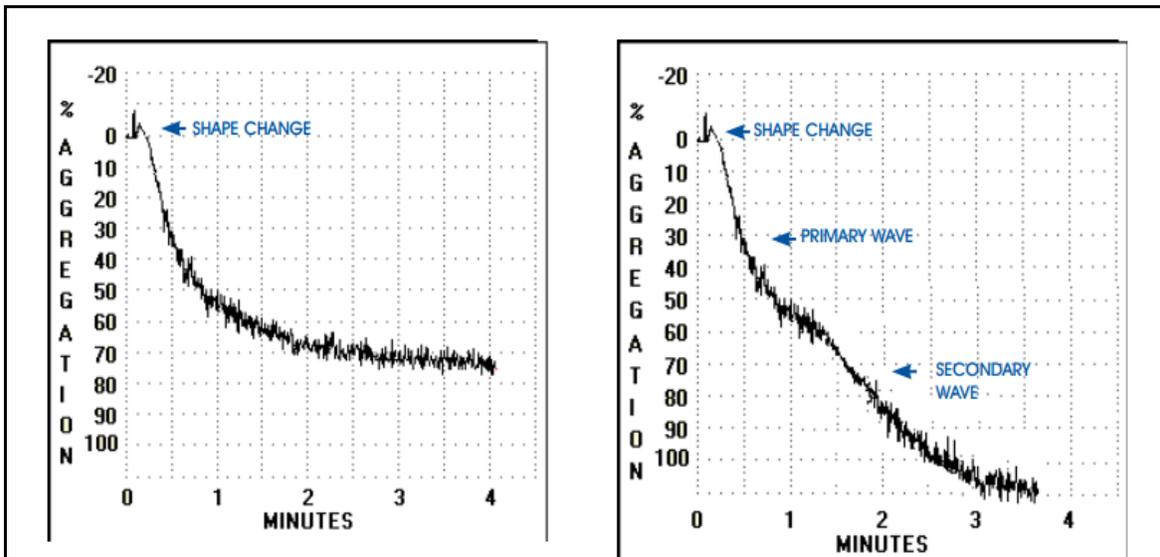
75. Ayala J, López C, Hong A, Oberto C, Paiva A, et al. Efectos de los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 sobre la agregación plaquetaria. *Revista latinoamericana de Hipertensión*, Vol 4, N° 3. 2009, p.71-78.
76. Dyerberg J. Linolenate-derived polyunsaturated fatty acids and prevention of atherosclerosis. *Nutr Rev* 1986;44:125-34.
77. Keys A, Anderson JT, Grande F. Serum cholesterol response to changes in the diet. Particular saturated fatty acids in the diet.
78. Von Schacky C. N-3 fatty acids and the prevention of coronary atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Suppl):224S-227S.
79. Lehninger, Michael, Cox. *Principios de Bioquímica*. Ed. Omega, 2002.
80. Bithell TC. The physiology of primary hemostasis. In: *Wintrobe's Clinical Hematology*. 9a ed. Lee GA, et al. Philadelphia. 1993.
81. Montiel MG. VIII. Hemostasia Primaria. *Gac Méd Méx* 2003; 139(2): 95-97.
82. Harrison P, Frelinger III AL, Furman MI, Michelson AD. Measuring antiplatelet drug effects in the laboratory. *Thrombosis Research* 2007; 120:323-336.
83. Ruggeri Z, Loredana Mendolicchio G. Adhesion Mechanisms in Platelet Function. *Circulation Research* 100(12):1673-1685, Jun 2007 en :Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) . 2002. 96x
84. William WJ, Beutler, E. Erslev AJ, Rundles RW: *Hematology*. McGraw-Hill, 1977.97x
85. Day HJ, Holmsen H: Laboratory tests of platelet function. *Ann Clin Lab Sci*, 2:63, 1972. 98x.
86. McCabe-White, M and Jennings, LK. *Platelet protocols: Research and Clinical Laboratory Procedure*. Academic Press. London. 1999, p 35. 99x

87. Weiss HJ: Aspirin and platelets in drugs and hematologic reactions. Dimittov and Nodine (eds.). Grune and Stratton, New York, 1974. 100x
88. Weiss HJ: Aspirin and platelets in drugs and hematologic reactions. Dimittov and Nodine (eds.). Grune and Stratton, New York, 1974. 100x
89. Bhat DL. Aspirin resistance: more than just a laboratory curiosity. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1127-29.
90. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet* 2006; 367: 606-617.

ANEXOS

[ANEXO A-1]

PATRONES TÍPICOS DE AGREGACIÓN POR ADP



Figuras 2 y 3. Agregación Normal ADP (Concentración final 2×10^{-5} M y 2×10^{-6} M)

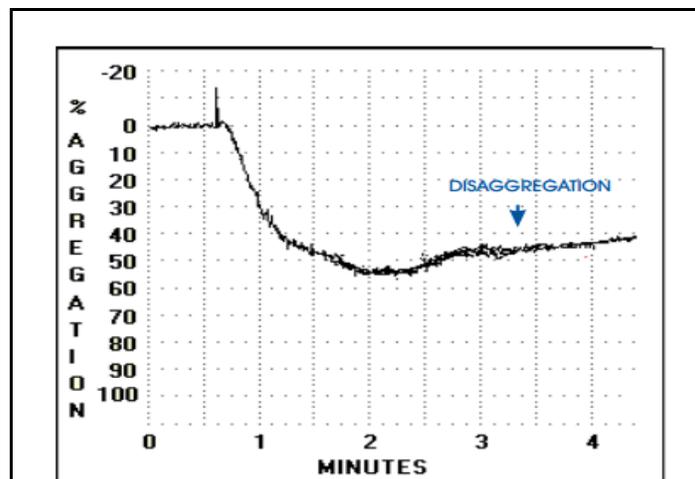


Figura 4. Agregación Anormal ADP (Concentración final 2×10^{-5} M)

[ANEXO A-2]

PATRONES TÍPICOS DE AGREGACIÓN POR COLÁGENO

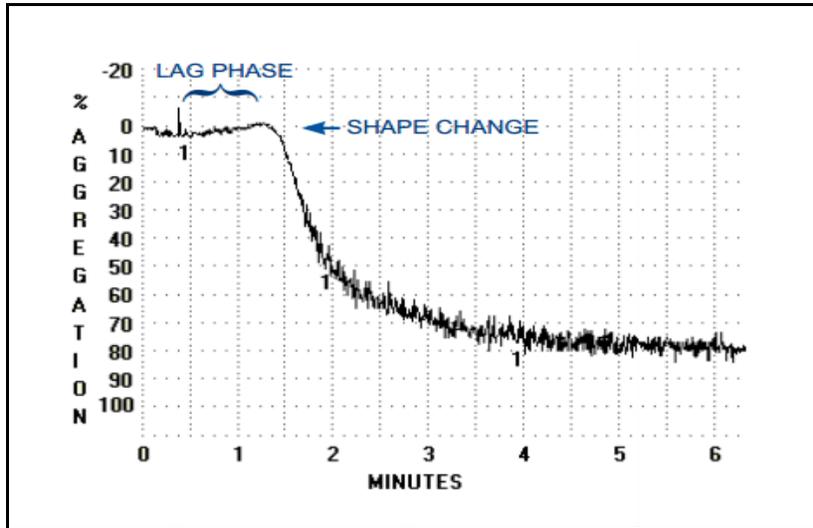


Figura 5. Agregación Normal Colágeno

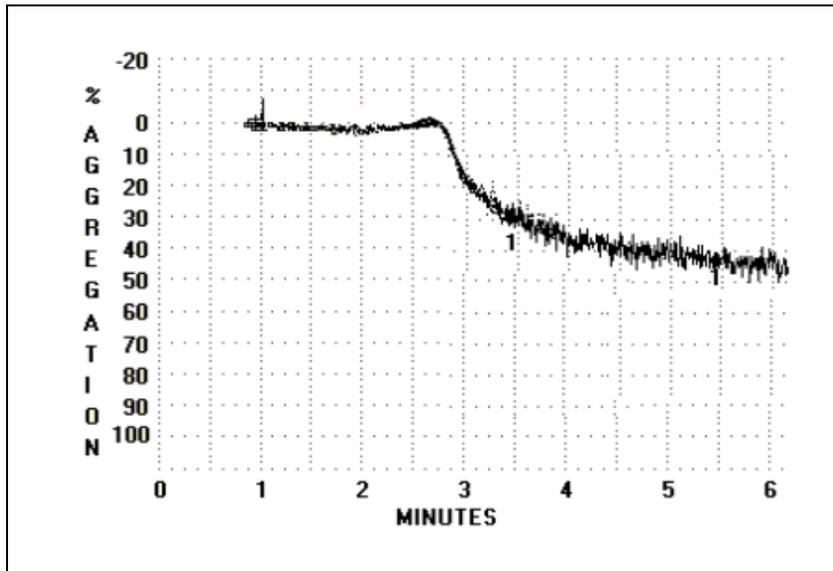


Figura 6. Agregación Anormal Colágeno

[ANEXO A-3]

PATRONES TÍPICOS DE AGREGACIÓN POR EPINEFRINA

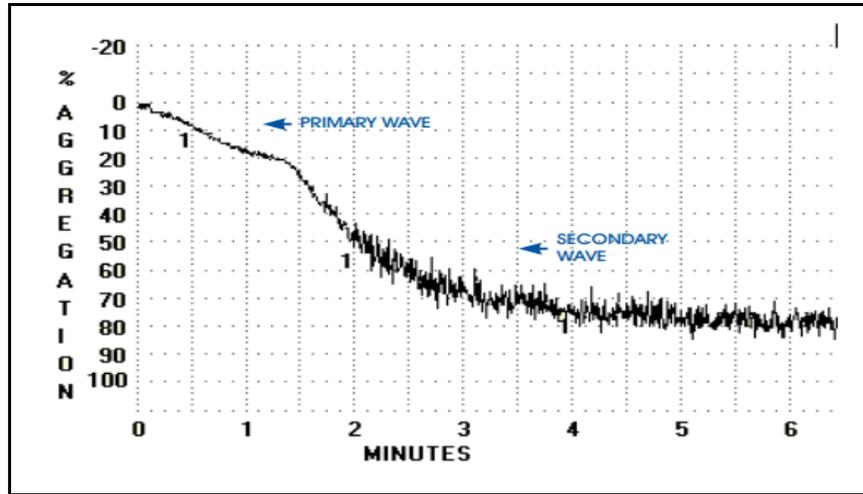


Figura 7. Agregación Normal Epinefrina

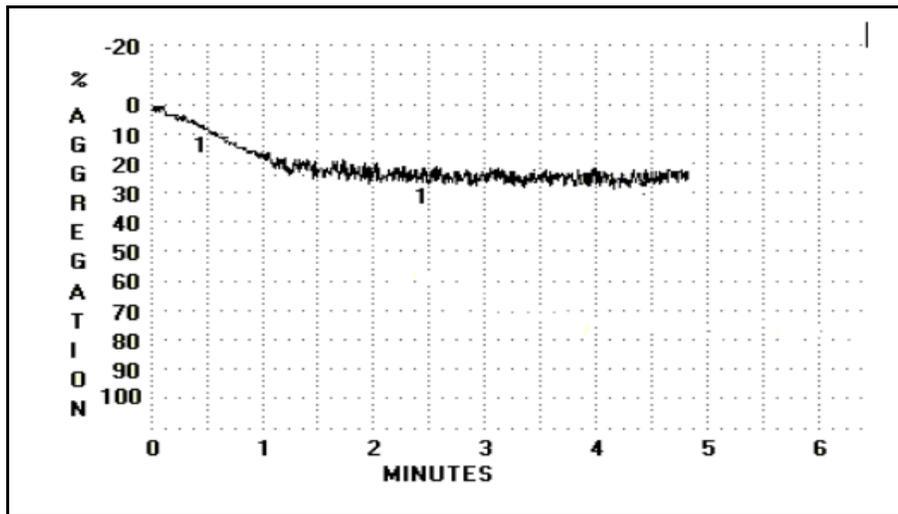


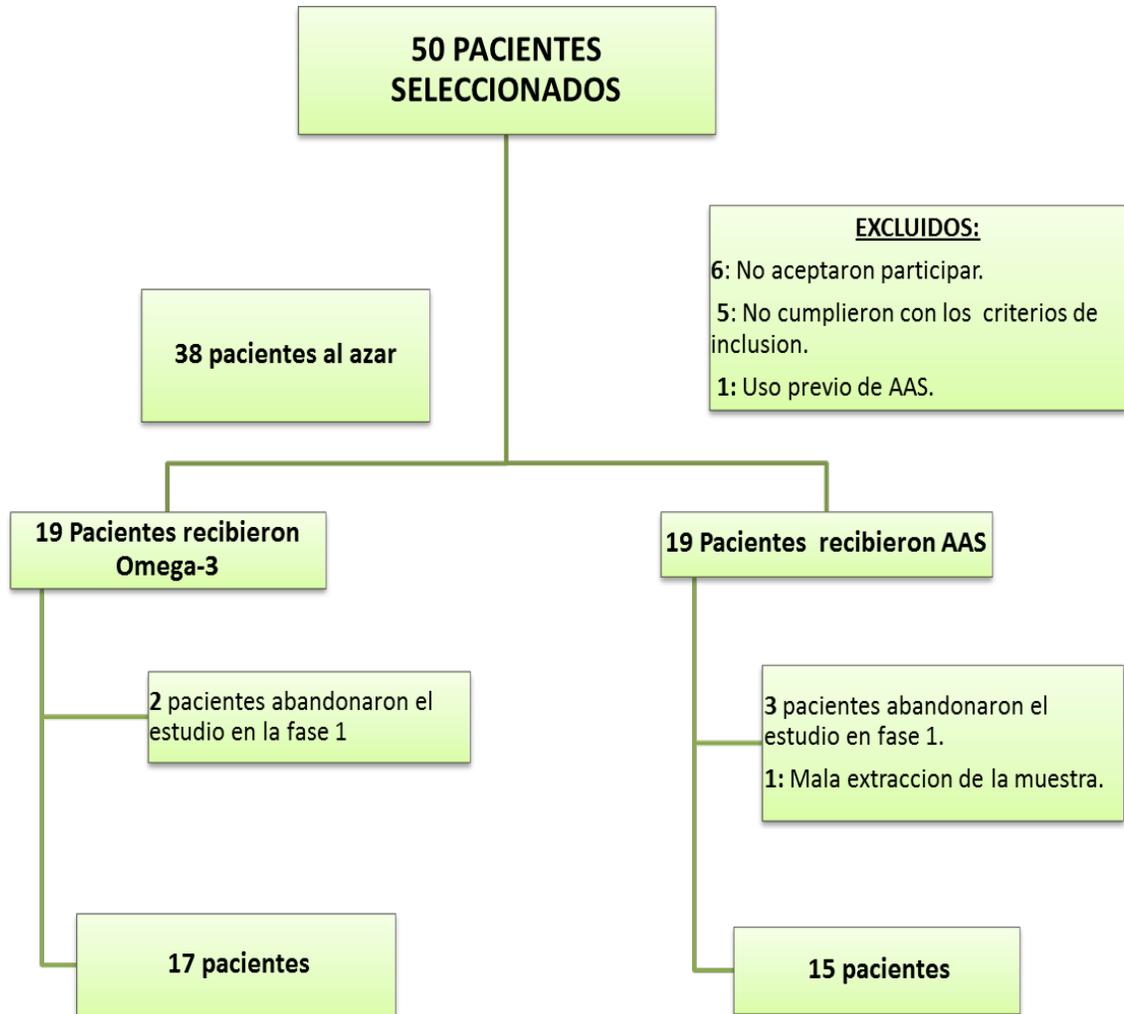
Figura 8. Agregación Anormal Epinefrina

Leyenda: Resultados de agregación plaquetaria inducida por epinefrina en plasmas anómalos y normales. Ejemplo con concentración final de epinefrina en PRP es 1×10^{-4} M. La marca de flecha indica la adición de reactivo.

[ANEXO C]

FLUJOGRAMA PARA LA SELECCIÓN DE LA MUESTRA DE ESTUDIO

Figura 9. Selección de la muestra.



Fuente: Los autores (2012)

[ANEXO D]

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL SUMINISTRO DE ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS
Dentro de las normas exigidas al profesional médico en Venezuela por la Ley de Ejercicio de la Medicina, el suscrito Especialista se encuentra en el deber de informar adecuada y oportunamente a todos sus pacientes los riesgos que pueden derivarse del tratamiento que les será practicado, solicitando su consentimiento anticipadamente. Por tanto, con el presente documento escrito se pretende informar a usted y a su familia acerca del procedimiento en el que participará voluntariamente para el desarrollo de un estudio investigativo en el Área de Medicina Interna, por lo que solicitamos llene de su puño y letra los espacios en blanco.

El (la) paciente _____ de _____ años,
C.I.Nº _____ natural de (ciudad, país) _____
DECLARA:

Que el (los) doctor (es): _____ identificado (s) con la C.I. _____, registro médico _____, en plena formación Especialista de Medicina Interna me ha explicado y suministrado la siguiente información sobre el Consumo de la Aspirina y el Omega 3Antiagregación Plaquetaria:

1. Considerando que la principal causa de muerte en Venezuela son las enfermedades cardiovasculares, la Terapia de Antiagregación es una alternativa que consiste en el suministro de fármacos (en este caso, vía oral) para contribuir con la prevención de enfermedades cardiovasculares, para garantizar el estado de salud integral del individuo con una mayor calidad de vida.
2. Aunque en principio siempre el fin primordial es preservar el sistema cardiovascular, es posible que en el futuro, como consecuencia de los antecedentes familiares (genética) e individuales, la edad, raza, y los malos hábitos tales como el sedentarismo, la obesidad, la inadecuada alimentación, el tabaquismo, alcoholismo, drogadicción, la hipertensión no controlada entre otros, predisponga a la persona a padecer de una enfermedad cardiovascular.
3. Como parte de la terapia cardiovascular, el consenso médico a nivel mundial recomienda el consumo de aspirina y de omega-3 (fármacos) para ayudar a prevenir enfermedades cardiovasculares en forma diaria.
4. Aunque se manifiestan en menor grado, las complicaciones propias por consumir estos fármacos son:
 - 4.1 Hemorragia gastrointestinal
 - 4.2 Gingivorragia
 - 4.3 Equimosis
 - 4.4 Pirosis
 - 4.5 Hipersensibilidad a los productos del mar (Alergia)
 - 4.6 Mareos, náuseas, cefalea, hipotensión.

Por lo tanto, entiendo que tengo probabilidades de presentar estas complicaciones.

5. Si en el momento de consumir los fármacos: _____ durante los ocho días consecutivos, surgiera alguna complicación prevista o no, el equipo médico podrá realizar tratamientos o medidas adicionales, o variar la técnica prevista de antemano en procura de garantizar mi estado de salud.

Instrucciones: Escriba SÍ o NO en los espacios en blanco:

-Se me ha informado en un lenguaje claro y sencillo _____.

-El (los) doctor (es) me ha(n) permitido realizar todas las observaciones, preguntas e inquietudes al respecto _____.

También comprendo que en cualquier momento puedo revocar este consentimiento y eximir al doctor de mi participación en este estudio.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho (a) con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos explicados. En tales condiciones ACEPTO que el (los) Médicos (es): _____ me observen ante el consumo de los antiagregantes plaquetarios señalados.

Firma paciente _____

Firma testigo _____

Firma médico (s) _____

En Caracas a los _____ días del mes de _____ de 2012

[ANEXO D]

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS E INFORMACIÓN

FORMATO No: _____

DATOS GENERALES DEL PACIENTE

Edad: _____

Sexo: M () F ()

Nivel educativo: Primaria () Secundaria () Universitaria () Otro:

Profesión u Oficio: _____

Fecha de Aplicación: Día 0: _____ Día 8: _____

Observaciones:

PARTE I. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y ANTECEDENTES DE USUARIOS

Instrucciones: Complete lo que se le propone a continuación.

CARÁCTERÍSTICAS	RESULTADO
1. Estatura (mts)	
2. Peso (kg)	
3. Índice de Masa Corporal (kg /m ²)	
4. PAS (mmHg)	
5. PAD (mmHg)	
6. Antecedentes Familiares con Enfermedades Cardiovasculares (Especificar)	

PARTE II. CARACTERÍSTICAS HEMATOLÓGICAS Y DE COAGULACIÓN

Instrucciones: Responda lo que se le propone a continuación.

CARACTERÍSTICAS	RESULTADOS	
	DIA 0	DIA 8
1. Recuento Plaquetario (mm ³)		
2. Volumen plaquetario (Fl)		
3. Glóbulos Blancos(mm ³)		
4. Neutrófilos (%)		
5. Linfocitos (%)		
6. Hemoglobina (g/dl)		
7. Hematrocito (%)		
8. PT (razón)		
9. PTT (diferencia)		
10. Fibrinógeno (mg%)		
PERFIL LIPÍDICO	11. HDL	
	12. LDL	
	13. VLDL	
	14. Triglicéridos	

PARTE III. AGREGACIÓN PLAQUETARIA

Instrucciones: Registre en la tabla siguiente lo que se pide a continuación.

CARÁCTERÍSTICAS	RESULTADO	
	DÍA 0	DÍA 8
1. ADP (%)		
2. Colágeno (%)		
3. Epinefrina (%)		

PARTE IV. EFECTOS ADVERSOS CON LA INGESTA DE ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

Instrucciones: Marque con una equis (x) la alternativa que considere correcta de acuerdo al criterio observado.

CARÁCTERÍSTICAS	ALTERNATIVAS	
	SI	NO
Hemorragia Gastrointestinal		
Reflujo Gástrico		
Gingivorragia		
Equimosis		
Ardor		
Pirosis		
Mareos		
Náuseas		
Cefalea		
Hipotensión		
Acidez		
Alergia (hipersensibilidad)		
Otro (s)		

Si el paciente manifiesta otra complicación, especifique:

[ANEXO E]

ESQUEMA GENERAL DE LA MARCHA ANALÍTICA

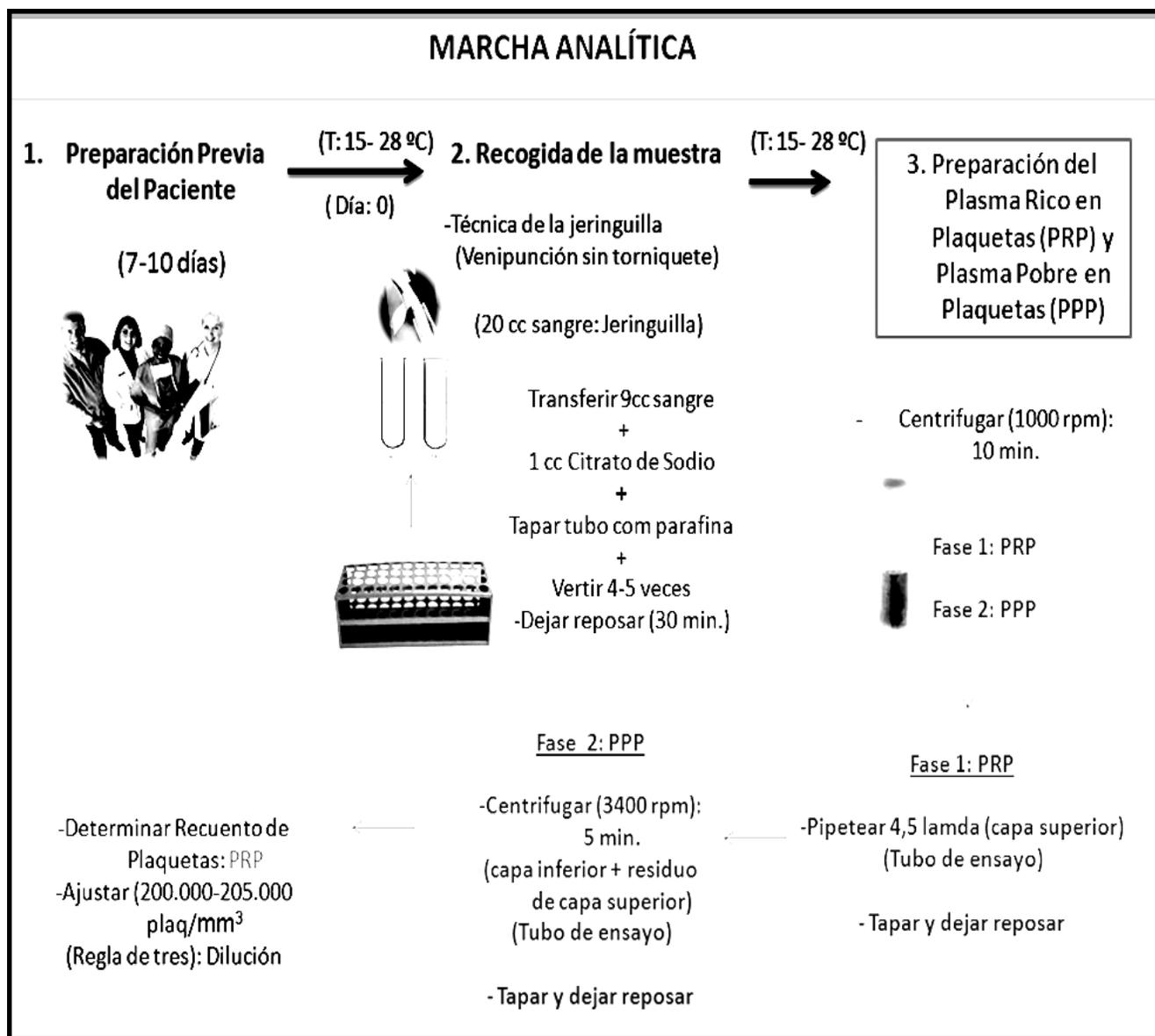


Figura 9. Marcha Analítica

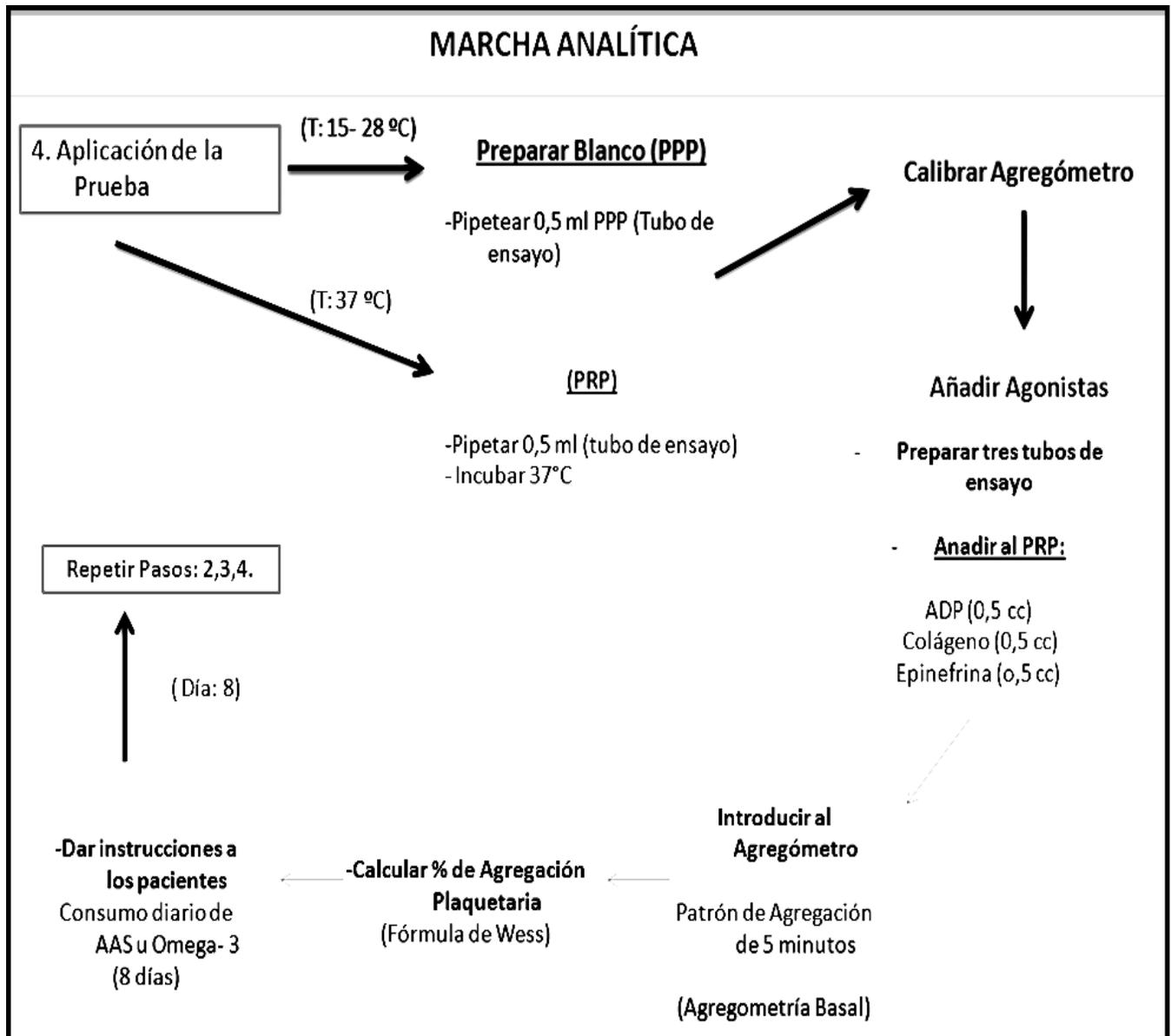


Figura 9. Marcha Analítica (Continuación)

[ANEXO F]

TABLAS

Tabla 1. Estudios que Evalúan la Aspirina como Prevención del Primer Evento Cardiovascular

Variable	BDT	PHS	TPT	HOT	PPP	WHS
Año	1988	1989	1998	1998	2001	2005
Duración de la terapia,†	5.8 años	5 años	6.8 años	3.8 años	3.6 años	10.1 años
Pacientes (mujeres), N	5,139 (0)	22,071 (0)	2,540 (0)	18,790 (8,883)	4,495 (2,583)	0 (39,876)
Dosis de la terapia con Aspirin (N)	500mg/d 300mg/d, si se solicita más tarde (3,429)	325mg/qod (11,037)	75 mg/d liberación controlada (1,268)	75 mg/d (9,399)	100 mg/d (2,226)	100 mg/qod (19,934)
Control (N)	Sin placebo (1,710)	Placebo (11,034)	Placebo (1,272)	Placebo (9,391)	Sin placebo (2,231)	Placebo (19,942)
Terapias adicionales	Ninguna	β -caroteno (50% de pacientes)	Warfarin ‡	Felodipina con o sin inhibidor ECA o β bloqueante	Vitamina E	Vitamina E
Sujetos	Hombres sanos	Hombres sanos	Hombres con alto riesgo de padecer CDH	Hombres y mujeres con DBP 100-115 mm/Hg	Hombres y mujeres con >1 de factores de riesgo de padecer CHD	Mujeres sanas
Edad (años)	<60 (46.9%); 60-69 (39.3%); 70-79 (13.9%)	Media, 53 (rango 40-84)	Media, 57.5 (rango 45-69)	Media, 61.5 (rango 50-80)	<60 (29%); 60-69 (45%); 70-79 (24%)	45-64 (60.2%); 55-64 (29.5%); \geq 65 (10.3%)

Fuente: Adaptado de Bartolucci AA y Howard G; Am J Cardiol 2006; 89: 746-750.

† Valores proporcionados como media, excepto para el valor de TPT, que es la mediana.

‡ Los datos de pacientes que recibieron warfarina no se incluyen en esta tabla.

Tabla 2. Respuestas Típicas de Agregación Plaquetaria para Donantes Normales a 250.000plaquetas/mm³

	ADP	Ácido araquidónico	Colágeno	Epinefrina
Conc. final	2,0x10 ⁻⁵ M	500µg/mL	0,19mg/mL	1,0x10 ⁻⁴ M
Fase de retardo [seg.]	<10	<=20	<60	0
Pendiente primaria	38-67	>20	35-67	7-34
Agregación total (% a los 5 min)	63-89	65-90	61-99	54-101
Agregación bifásica	Dependiente de la concentración	NO	NO	Sí
Otros	Puede mostrar cambio de forma	Puede que todos donantes normales no tengan un PLT CT~175k-300k	No dular	Los donantes normales pueden variar

Fuente: McCabe-White, M and Jennings, LK. Platelet protocols: Research and Clinical Laboratory Procedure. Academic Press. London. 1999, p 35⁽⁹⁹⁾.

Tabla 3. Características Clínicas, Hematológicas y de Coagulación Basales de la Muestra

Variables	Omega 3	Aspirina	p *
n	17	15	-
Edad (años)	25 ± 4	27 ± 4	0,278
IMC (Kg/m ²)	24,4 ± 2,8	24,9 ± 2,8	0,551
PAS (mmHg)	103 ± 9	103 ± 8	0,882
PAD (mmHg)	68 ± 6	67 ± 5	0,970
Sexo			
Masculino	8 (47,1%)	7 (46,7%)	-
Femenino	9 (52,9%)	8 (53,3%)	-
Colesterol HDL (mg/dl)	54 ± 7	54 ± 7	0,882
Colesterol LDL (mg/dl)	96 ± 12	95 ± 13	0,882
Colesterol VLDL (mg/dl)	25 ± 7	26 ± 8	1,000
Triglicéridos (mg/dl)	106 ± 21	106 ± 22	1,000
Recuento plaquetario (mm ³)	296 ± 53	301 ± 72	0,794
Volumen plaquetario (fL)	9,6 ± 1,6	11,1 ± 2,7	0,143
PT (razón)	0,89 ± 0,13	0,88 ± 0,12	0,794
PTT (diferencia)	28,2 ± 2,7	27,8 ± 2,8	0,737
Fibrinógeno (mg%)	308 ± 55	310 ± 55	0,970

* Nivel de significancia p < 0,05

Tabla 4. Comparación de los parámetros de antiagregación plaquetaria según grupos

Grupos	Pre-tratamiento	Post-tratamiento	p*	p (intergrupo)**
ADP				
Omega 3 (%)	68 ± 18	62 ± 19	0,393	0,076
Aspirina (%)	65 ± 15	50 ± 12	0,008	
Colágeno				
Omega 3 (%)	72 ± 16	73 ± 16	0,850	0,001
Aspirina (%)	73 ± 11	46 ± 19	0,001	
Epinefrina				
Omega 3 (%)	61 ± 22	47 ± 27	0,072	0,433
Aspirina (%)	63 ± 16	36 ± 12	0,001	

* Nivel de significancia $p < 0,05$

**Comparación intergrupos solo post-tratamiento.

[ANEXO G]

GRAFICOS

Gráfico 1. Diferencia de la Agregación plaquetaria entre Aspirina y omega 3 post-tratamiento

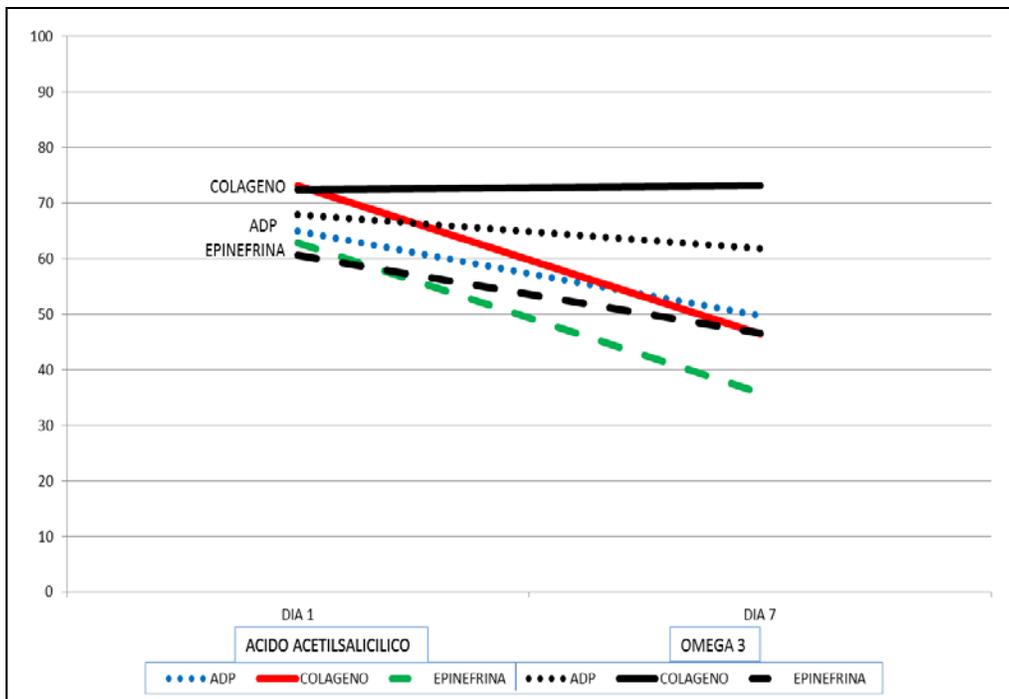


Gráfico 2. Variación de la agregación plaquetaria mediada por ADP según grupo.

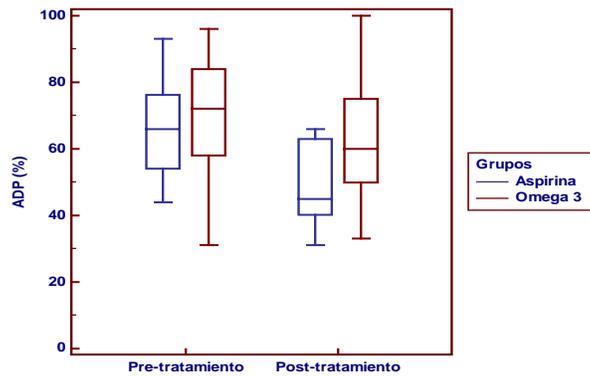


Gráfico 3. Variación de la agregación plaquetaria mediada por Epinefrina según grupo.

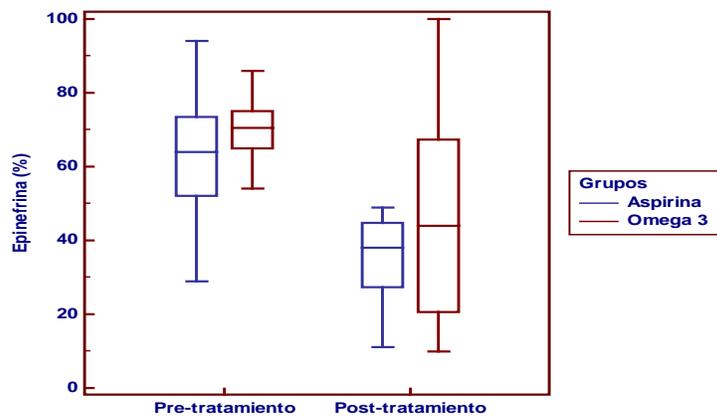


Gráfico 4. Variación de la agregación plaquetaria mediada por Colágeno según grupo.

