



Sociedad Española de Medicina Interna

**PROTOSCOLOS
TRATAMIENTO
ANTIAGREGANTE**

Coordinador

Demetrio Sánchez Fuentes

CAPÍTULO II

Tipos de fármacos antiplaquetarios

DEMETRIO SÁNCHEZ FUENTES

Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Ávila.

Las plaquetas inician la hemostasia y, por tanto, desempeñan un papel clave en este proceso. De forma esquemática, en la formación de un trombo podemos diferenciar las siguientes fases correlativas, aunque potenciadas unas por otras:

1. Adhesión de las plaquetas.
2. Activación de las plaquetas.
3. Agregación de las plaquetas.
4. Finalmente, activación de la fase plasmática de la coagulación.

La lesión endotelial, como ocurre cuando se rompe una placa arteriosclerótica, provoca la adhesión de las plaquetas a la superficie subendotelial gracias a la fijación del receptor plaquetar la/Ila y las fibras de colágeno, fenómeno que es estabilizado por el factor von Willebrand (FvW). Las plaquetas adheridas se activan, mediante procesos en los que intervienen los nucleótidos cíclicos, lo que origina por un lado la producción y liberación de sustancias vasoactivas y promotoras de su agregación, tales como el tromboxano A₂ (TXA₂), generado desde el ácido araquidónico merced a la ciclooxigenasa (COX), el FvW, el

*Tabla 1. Tipos de fármacos antiplaquetarios.***1. Inhibidores de la adhesión plaquetaria**

Inhibidores del Factor von Willebrand
Dextrano

2. Que actúan sobre los mediadores de la activación plaquetaria

a) Inhibidores de la producción de TXA₂ (Inhibidores de la COX)

Ácido acetilsalicílico (AAS)

Indobufeno

Triflusal

Sulfinpirazona

b) Inhibidores de la fosfodiesterasa

Dipiridamol

Ditazol

Pentoxifilina

Cilostazol

Trapidil

c) Antagonistas del receptor del ADP (tienopiridinas)

Ticlopidina

Clopidogrel

3. Bloqueantes del receptor GP IIb/IIIa

a) Uso intravenoso

Abciximab

Eptifibatida

Tirofibán

b) Uso vía oral

Xemilofibán

Orbofibán

Lotrafibán

4. Análogos de inhibidores naturales de la agregación

Epoprosterol

Iloprost

adenosindifosfato (ADP) y la trombina; por otro, las plaquetas activadas sufren cambios en la configuración de su membrana, lo que activa otros receptores y la coagulación plasmática. El más importante de estos receptores es la glucoproteína IIb/IIIa a la

que se une el fibrinógeno. La agregación de las plaquetas consiste en la formación de un entramado entre ellas unidas por fibrinógeno a través del receptor IIb/IIIa de su membrana.

El bloqueo de la función plaquetaria se puede conseguir por diferentes mecanismos y clasificaremos los fármacos antiplaquetarios según su forma fundamental de actuación^{1,2} (**tabla 1**).

Inhibidores del factor von Willebrand

Se han sintetizado varios inhibidores del FvW, algunos de ellos anticuerpos monoclonales, pero aún están en las fases preliminares los estudios de su aplicación.

Dextranos

Los dextranos son polímeros de la glucosa utilizados como expansores del volumen plasmático y en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa. Se ha valorado su utilidad en la prevención de la trombosis arterial porque reducen el FvW plasmático; sin embargo, la experiencia es escasa y se mostraron inferiores a otros antiplaquetarios.

Ácido acetilsalicílico

El AAS bloquea de forma irreversible la ciclooxigenasa-1 (COX1) y, por tanto, la producción de TAX2 y la agregación plaquetaria inducida por dicha vía. La inhibición ocurre en los megacariocitos y las plaquetas generadas son disfuncionales, y como no tienen capacidad de regenerar la COX1, el efecto dura la vida de la plaqueta (7-10 días). El inicio de su efecto se produce a los 30 minutos de su ingesta. Aunque también inhibe la COX del en-

dotelio y, por tanto, la producción de prostaciclina, esta acción es transitoria pues sus células recuperan la producción enzimática. No inhibe la adhesión plaquetaria al subendotelio ni la agregación inducida por otras vías.

Considerando su efectividad ampliamente demostrada y su bajo coste, el AAS es el antiplaquetario de referencia. Tiene indicación en el tratamiento en la fase aguda de todos los síndromes coronarios agudos y del accidente cerebrovascular agudo (ACVA) isquémico; en la prevención secundaria de los pacientes con cardiopatía isquémica y de aquellos que han sufrido ACVA isquémico o AIT; en la prevención primaria en los pacientes con fibrilación auricular en los que no esté justificada la anticoagulación y en pacientes, especialmente diabéticos, con alto riesgo de enfermedad coronaria; además, tiene indicación en la enfermedad de Kawasaki.

La dosis óptima como antiplaquetario está por definir, pero la más utilizada oscila entre 75-325 mg/día.

Indobufeno

Bloquea de forma reversible la COX y además inhibe la activación plaquetaria inducida por otras vías. Ha mostrado efectos beneficiosos, y en ocasiones al menos de forma tan eficaz como otros antiplaquetarios, en pacientes con cardiopatía isquémica, *by-pass* coronarios, enfermedad vascular cerebral y periférica. No está comercializado en España.

Triflusal

Inhibe de forma irreversible la COX plaquetaria sin apenas efecto sobre la endotelial. Tiene acciones antiplaquetarias por

otros mecanismos, como la inhibición de la fosfodiesterasa, y un efecto vasodilatador indirecto. Ha mostrado eficacia muy similar al AAS en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) y con ACVA isquémicos con una menor incidencia de sangrados. Sin embargo, hay mucha menor experiencia y avales de su efectividad que con el AAS. La dosis habitual es de 300-600 mg/día.

Sulfinpirazona

Inhibidor débil y de forma reversible la COX1. Hay pocos estudios de su eficacia clínica y los resultados obtenidos mostraron escasos beneficios por lo que es poco relevante su utilidad como antiplaquetario.

Dipiridamol

Es un inhibidor de la fosfodiesterasa, enzima que degrada el AMPc, lo que ocasiona un incremento de los niveles intraplaquetarios de éste, dificultando la activación de las plaquetas. Además reduce la adhesión plaquetaria a las prótesis valvulares.

No hay datos que demuestren su eficacia aislada y no existe ninguna evidencia de que sea superior al AAS en ninguna indicación. Sólo estudios aislados han mostrado que combinado con AAS puede ser más eficaz que el AAS en la prevención de ictus. Por esto, el dipiridamol no es un antiplaquetario de primera línea y sus indicaciones se limitan a su posible utilización en asociación con el AAS. Asociado con anticoagulantes orales tiene indicación para la profilaxis de tromboembolismos en pacientes con prótesis valvulares cardíacas. Su dosis habitual es de 100 mg/8 horas.

Ditazol

Relacionado estructuralmente con el dipiridamol, inhibe la fosfodiesterasa y origina un aumento de los niveles intraplaquetarios de AMPc; además, inhibe de forma reversible la COX. Apenas hay estudios clínicos que avalen su utilización. Su dosis es de 400 mg/8-12 horas.

Pentoxifilina

Es un fármaco que mejora la oxigenación tisular al disminuir la viscosidad de la sangre y aumentar la flexibilidad de los hematíes por lo que está indicado en la mejora de la sintomatología en pacientes con claudicación intermitente. Aunque tiene alguna acción antiagregante al inhibir la fosfodiesterasa, no hay datos que avalen su utilización en enfermedades trombóticas. Su dosis es de 400 mg/8 horas (ó 600 mg/12 h).

Cilostazol

Es un inhibidor de la fosfodiesterasa que además es vasodilatador arterial y mejora los parámetros de lípidos, acciones éstas con posibles beneficios cardiovasculares. Mostró mejorar los síntomas de la claudicación intermitente; sin embargo, es un fármaco no evaluado en otras indicaciones de tratamiento de las enfermedades aterotrombóticas. No está comercializado en España.

Trapidil

Es un fármaco vasodilatador y antiplaquetario merced a la inhibición de la fosfodiesterasa y a su antagonismo con el factor de

crecimiento derivado de las plaquetas. Se usa principalmente como antianginoso y previene la reestenosis tras angioplastias. Está disponible para uso oral o intravenoso. No se comercializa en España.

Ticlopidina

Es una tienopiridina que inhibe selectivamente y de forma irreversible el receptor plaquetario del ADP lo que bloquea la activación subsiguiente de la glucoproteína IIb/IIIa y la agregación de las plaquetas. La inhibición es irreversible, por lo que su efecto persiste por tiempo similar a la vida media de las plaquetas. A dosis habituales tarda 5-8 días en alcanzar su efecto.

Asociada a AAS ha demostrado su utilidad en la angina inestable y en pacientes sometidos a revascularización coronaria; en monoterapia el estudio STIMS en arteriopatía periférica, y el CATS y el TASS en pacientes con ictus mostraron que reducía la incidencia de nuevos eventos vasculares frente a placebo o al AAS. Tiene indicaciones para prevención secundaria en pacientes con ictus que no toleran o no responden al AAS, en pacientes con claudicación intermitente por arteriosclerosis, y para pacientes con cirugía de derivación aortocoronaria o angioplastia con *stent*. La posible aparición de efectos adversos graves ha conducido a su sustitución progresiva por clopidogrel. Su dosis es de 250 mg/12 horas.

Clopidogrel

Es una tienopiridina y, por tanto, tiene un mecanismo de acción similar, aunque con más potencia, a la ticlopidina.

El primer gran ensayo clínico con este fármaco fue el CAPRIE, en el que demostró una eficacia superior al AAS en la prevención secundaria de episodios vasculares en pacientes con arteriosclerosis sintomática. Estudios posteriores, preferentemente en pacientes con cardiopatía isquémica, han llevado a sus actuales indicaciones: prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes que han sufrido un IAM (desde pocos días hasta un máximo de 35), un infarto cerebral (desde el séptimo día hasta un máximo de 6 meses) o con arteriopatía periférica establecida y en combinación con AAS para pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación de ST. Aunque hay estudios que demuestran su eficacia en prevención de trombosis de *stent* y de episodios cardíacos tras intervención coronaria percutánea, esta indicación no está aprobada en ficha técnica en nuestro país.

La dosis habitual es de 75 mg/día aunque, como su efecto óptimo se alcanza a los 3-5 días de iniciar el tratamiento, para el inicio rápido de su acción (como se requiere en el síndrome coronario agudo) es necesaria una primera dosis de carga de 300-600 mg.

Abciximab

Es un fragmento de anticuerpo monoclonal quimérico con potente acción antiagregante al bloquear la unión del fibrinógeno al receptor IIb/IIIa inducida por diferentes agonistas plaquetarios. Está indicado, junto con heparina y AAS, en pacientes con síndrome coronario agudo a los que se les efectuará una intervención coronaria percutánea (ICP). Su dosis es 0,25 mg/kg en bolo intravenoso de 5 minutos, 10-60 min antes del procedimiento y luego en infusión de 0,125 mg/kg/min (máximo: 10 µg/min) hasta 12 horas después de éste.

Eptifibátida

Es un heptapéptido cíclico antagonista del receptor IIb/IIIa. Está indicado, junto a heparina y AAS, en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) de alto riesgo, vayan o no a ser sometidos a ICP. Su dosis es de un bolo intravenoso de 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$, seguido de una infusión de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ durante un máximo de 72 horas (pauta modificada si se realiza angioplastia).

Tirofibán

Es un antagonista no péptido del receptor IIb/IIIa indicado, junto a heparina y AAS, en pacientes con SCASEST de alto riesgo, vayan o no a ser sometidos a ICP. Su dosis habitual es de 0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ en perfusión intravenosa durante 30 min y luego en dosis de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ durante al menos 48 horas.

Inhibidores del receptor IIb/IIIa por vía oral

Los actuales inhibidores del receptor IIb/IIIa administrables por vía oral en los estudios efectuados en pacientes con síndrome coronario agudo aumentaron la mortalidad y las complicaciones. No están comercializados en España.

Epoprosterol

Es una prostaglandina (PG I2) con acción vasodilatadora y además antiagregante al aumentar los niveles intraplaquetarios de AMPc, de uso intravenoso y con indicación en el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria y en la diálisis para evitar la

agregación plaquetaria durante la circulación extracorpórea cuando hay contraindicación para el uso de heparina.

Iloprost

Es un análogo de la prostaciclina, agonista prostaglandínico con acción vasodilatadora, y además antiagregante al aumentar los niveles intraplaquetarios de AMPc, de uso intravenoso y con indicación en el tratamiento de la tromboangeítis obliterante y arteriopatías periféricas cuando la cirugía no es posible, y en el síndrome de Raynaud grave.

Bibliografía

1. Giugliano RP, Cannon CP. Tratamiento antiplaquetario. En: Animan EM, editor. Terapéutica cardiovascular. Complemento del Braunwald's Heart Disease, 2ª ed. Barcelona: J & C Ediciones Médicas, 2003;601-54.
2. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de especialidades farmacéuticas. Madrid, 2004.