



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: FARMACOLOGÍA DE LA
HEMOSTASIA: ANTIAGREGANTES
PLAQUETARIOS**

Autor: Elena Calvo Moraleda

Fecha: Julio 2020

Tutor: José Antonio Romero Garrido

Índice

1	RESUMEN	3
2	OBJETIVOS Y METODOLOGÍA	3
3	INTRODUCCIÓN	4
3.1	¿Qué es la hemostasia?	4
3.2	Trombosis	4
3.3	Desarrollo del proceso de agregación plaquetaria	6
4	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	6
4.1	Fármacos inhibidores de la síntesis de TXA ₂	7
4.1.1	<i>Ácido acetilsalicílico</i>	7
4.1.2	<i>Triflusal</i>	9
4.2	Fármacos inhibidores de la agregación plaquetaria inducida por ADP.....	9
4.2.1	<i>Antagonistas irreversibles del receptor P2Y₁₂ de ADP</i>	10
4.2.2	<i>Antagonistas reversibles del receptor P2Y₁₂ de ADP</i>	13
4.3	Fármacos inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa	14
4.3.1	<i>Abciximab</i>	15
4.3.2	<i>Eptifibatida y Tirofibán</i>	15
4.4	Fármacos moduladores del monofosfato cíclico intracelular (AMPC).....	16
4.4.1	<i>Inhibidores de fosfodiesterasas</i>	16
4.4.2	<i>Moduladores de ciclasas</i>	17
5	CONCLUSIONES	18
6	BIBLIOGRAFÍA	18

1 RESUMEN

Resumen: La aterosclerosis es una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo. Su etiología no está del todo aclarada. Sin embargo, se ha demostrado que, tras la rotura de la placa aterosclerótica, los procesos de adhesión, activación y agregación plaquetarios juegan un papel importante en la progresión y en las complicaciones isquémicas de las enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y arteriales periféricas. Estos procesos plaquetarios constituyen dianas terapéuticas de interés para el tratamiento de la trombosis arterial. Para ello, se recurre a una amplia variedad de fármacos antiplaquetarios, así como al desarrollo de nuevos antiagregantes plaquetarios.

Palabras clave: antiagregantes plaquetarios, trombosis, enfermedad cardiovascular y cerebrovascular.

Abstract: Atherosclerosis is one of the main causes of morbidity and mortality in the world. Its etiology is not entirely clear. Nevertheless, after breakdown of the atherosclerotic plaque, platelet adhesion, activation, and aggregation processes have been demonstrate to play an important role in the progression and ischemic complications of cardiovascular accident, stroke and peripheral arterial disease. These platelet processes constitute relevant therapeutic targets for the treatment of arterial thrombosis. Therefore, a wide variety of antiplatelet agents are used, as well as the development of new antiplatelet drugs.

Key words: antiplatelet drugs, thrombosis, cardiovascular disease and stroke.

2 OBJETIVOS Y METODOLOGÍA

El presente trabajo se centra en profundizar en los mecanismos de acción de los distintos agentes antiagregantes plaquetarios empleados como base del tratamiento y prevención secundaria de trastornos trombóticos de origen arterial. Para ello:

- Se ofrece una visión detallada acerca de las distintas opciones terapéuticas actuales, incluyendo su aplicación clínica preferente y sus efectos secundarios.
- Se muestran alternativas terapéuticas en situaciones de fracaso o resistencia al tratamiento inicial.
- Se incluyen fármacos autorizados y comercializados en la última década, así como fármacos en desarrollo.

Metodología: Para el desarrollo de esta revisión bibliográfica, se ha realizado una búsqueda sobre la situación actual de la farmacoterapia antiplaquetar. Como fuentes se han empleado diversos libros en formato electrónico de Farmacología, Hematología y Fisiología Humana, así como artículos en la red (procedentes de publicaciones hospitalarias, revistas médicas, entre otros), centrándose la revisión en el mecanismo de acción, características, indicaciones terapéuticas y reacciones adversas de los antiagregantes plaquetarios destacados en la última década.

3 INTRODUCCIÓN

3.1 ¿Qué es la hemostasia?

La **hemostasia** es el conjunto de mecanismos fisiológicos que mantienen la sangre fluida e impiden la pérdida de la misma debida a la rotura o daño de un vaso sanguíneo¹. Ante esta situación, el proceso debe ser rápido, efectivo y localizado en la zona afectada². Consta de cuatro pasos²⁻⁵:

1. **Espasmo vascular.** Cuando se daña un vaso sanguíneo, el músculo liso de sus paredes se contrae para reducir el flujo sanguíneo y la presión dentro del vaso de manera temporal, mientras se ponen en marcha el resto de mecanismos hemostáticos. La vasoconstricción se puede deber al daño directo sobre el músculo liso, a las sustancias paracrinas liberadas por las plaquetas activadas y por el endotelio dañado y a los reflejos desencadenados por los nociceptores.
2. **Formación del tapón plaquetario.** Normalmente, el endotelio del vaso sanguíneo separa las fibras de colágeno de la sangre. Al dañarse la pared vascular, el colágeno queda expuesto y entra en contacto con los elementos circulantes de la sangre, en especial, las plaquetas. Éstas se adhieren al colágeno de la zona vascular dañada (adhesión plaquetaria), se activan, cambian de forma y liberan el contenido de sus gránulos (activación plaquetaria). Gracias a las sustancias liberadas y al cambio de una forma discoide a la emisión de pseudópodos, atraerá más plaquetas a la zona afectada que se unirán a las anteriores, formando el tapón plaquetario (agregación plaquetaria). Este proceso se verá en detalle más adelante (ver apartado 3.3).
3. **Formación del coágulo.** El tapón plaquetario (hemostasia primaria) recién originado es eficaz cuando el orificio generado en la superficie vascular es pequeño. En caso contrario, intervienen las reacciones en cascada de la coagulación sanguínea cuyo producto final es la fibrina (derivada de la conversión del fibrinógeno por acción de la trombina) que refuerza y estabiliza el tapón plaquetario, formando un coágulo (hemostasia secundaria)⁶. Ver figura 2.
4. **Disolución del coágulo.** Una vez reparado el vaso afectado, se disuelve la fibrina del coágulo por acción de la plasmina durante el proceso de fibrinólisis.

3.2 Trombosis

En **condiciones normales** (ausencia de daño), las plaquetas repelen el endotelio vascular y se repelen entre sí. Esto es debido a que las células del endotelio intacto secretan prostaciclina I₂ (PGI₂) a partir de lípidos de su membrana y óxido nítrico (Figura 1). Ambas sustancias actúan como vasodilatadores e inhiben la activación y agregación de las plaquetas. Además, las células endoteliales presentan adenosinfosfatasa CD39, enzima encargada de la conversión de adenosindifosfato (ADP) en adenosinmonofosfato (AMP) y fósforo inorgánico (Pi), pues las plaquetas activadas liberan ADP que promueve la agregación plaquetaria^{1,5,7}. De este modo, se impide que el tapón plaquetario se extienda más allá de la lesión y se obstaculice el flujo sanguíneo.

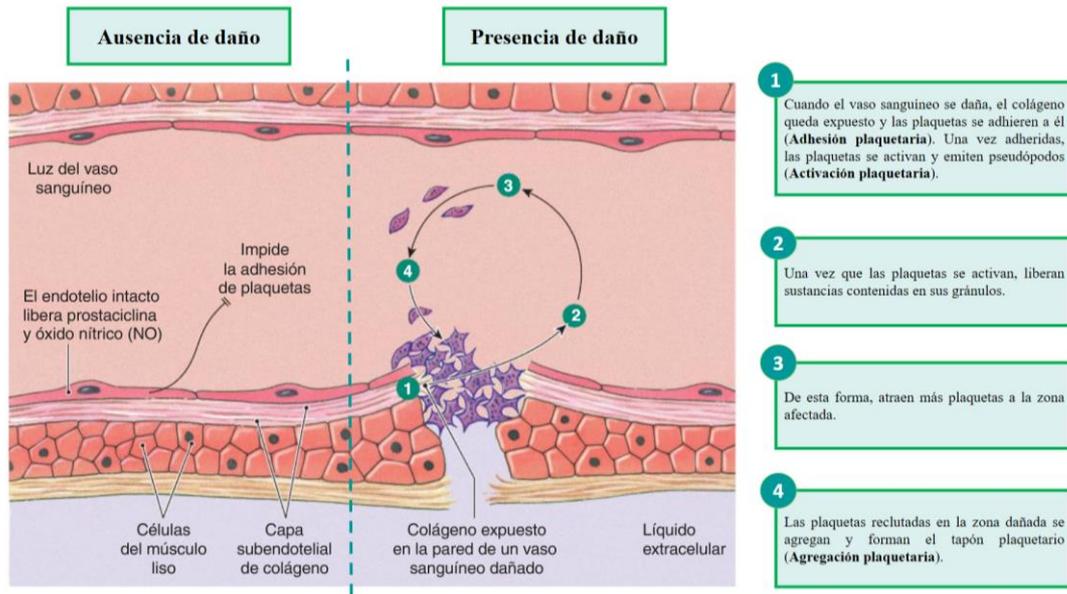


Figura 1. Esquema del endotelio vascular en ausencia y presencia de daño⁵.

Sin embargo, hay situaciones en las que se forma un tapón hemostático en la superficie vascular en ausencia de hemorragia. Este proceso patológico se denomina **trombosis**. Por eso, al tapón hemostático se le conoce como trombo, que altera el flujo sanguíneo^{1,8}. Se diferencian dos tipos de trombos^{8,9}:

- **Trombo arterial o blanco**, por su composición rica en plaquetas, leucocitos y pobre en fibrina. Se asocia fundamentalmente a la aterosclerosis, ya que, al desprenderse el trombo o parte del mismo, interrumpe el flujo sanguíneo provocando isquemia o muerte del tejido irrigado.
- **Trombo venoso o rojo**, por su composición rica en fibrina, eritrocitos y pobre en plaquetas. Se asocia fundamentalmente al estancamiento de la sangre venosa (éstasis sanguínea), generalmente en extremidades inferiores.

Cuando un trombo (arterial o venoso) se desprende, se forma un émbolo que puede seguir la dirección del flujo sanguíneo hasta quedar atrapado en un vaso, pudiendo originar diversas patologías: a nivel cardíaco (infarto agudo de miocardio), a nivel cerebral (accidente cerebrovascular o ictus), a nivel pulmonar (embolia pulmonar) o afectación de otros órganos.

De ahí la importancia del empleo de **fármacos antitrombóticos** como^{1,10,11}:

- **Antiagregantes**. Encargados de inhibir el proceso de activación o agregación plaquetaria. Previenen la formación de trombos en la región arterial. Este grupo de fármacos se desarrollarán en profundidad a lo largo de esta revisión bibliográfica.
- **Anticoagulantes**. Encargados de inhibir el proceso de formación de fibrina. Previenen la formación de trombos en la región venosa.
- **Fibrinolíticos**. Encargados de la degradación de la fibrina (disolución del trombo establecido).

3.3 Desarrollo del proceso de agregación plaquetaria

Como se ha expuesto anteriormente, cuando se daña el endotelio vascular, el colágeno entra en contacto con las plaquetas circulantes. Ante esta lesión, las plaquetas se movilizan hacia la zona afectada y se adhieren a ella (**adhesión plaquetaria**) gracias a la interacción del complejo GP Ib/IX/V, los receptores de colágeno GP VI y GP Ia/IIa de la superficie plaquetaria con las fibras de colágeno, el factor de von Willebrand (FvW) y otras proteínas adhesivas como laminina, vitronectina y fibronectina^{1,6,12}.

A continuación, se produce la **activación plaquetaria** en la que se pone en marcha una cascada de transducción de señales que lleva a la formación de segundos mensajeros responsables del aumento del calcio intracelular y de la emisión de pseudópodos junto con la secreción del contenido de los gránulos plaquetarios. Las sustancias liberadas son: epinefrina, trombina, tromboxano A₂ (TXA₂), ADP, serotonina (5-HT), colágeno, factor activador de plaquetas (PAF) que actúan como agonistas, originando una disminución de los niveles de adenosinmonofosfato cíclico (AMPC), un aumento de los niveles de calcio intracelular, acelerando así la formación del tapón plaquetario y atrayendo más plaquetas hacia la zona^{1,6,7,13}.

Como consecuencia del cambio morfológico de las plaquetas, quedan expuestos mayor número de receptores, entre los que destaca la glicoproteína IIb-IIIa (integrina $\alpha_{IIb}\beta_3$)¹⁴ que reconoce una secuencia aminoacídica característica del fibrinógeno¹⁵. Así, y en presencia de calcio^{1,12}, se establece la unión entre plaquetas (GP IIb-IIIa de la plaqueta A – fibrinógeno – GP IIb-IIIa de la plaqueta B), es decir, la **agregación plaquetaria**^{1,6,16}. Ver Figura 2.

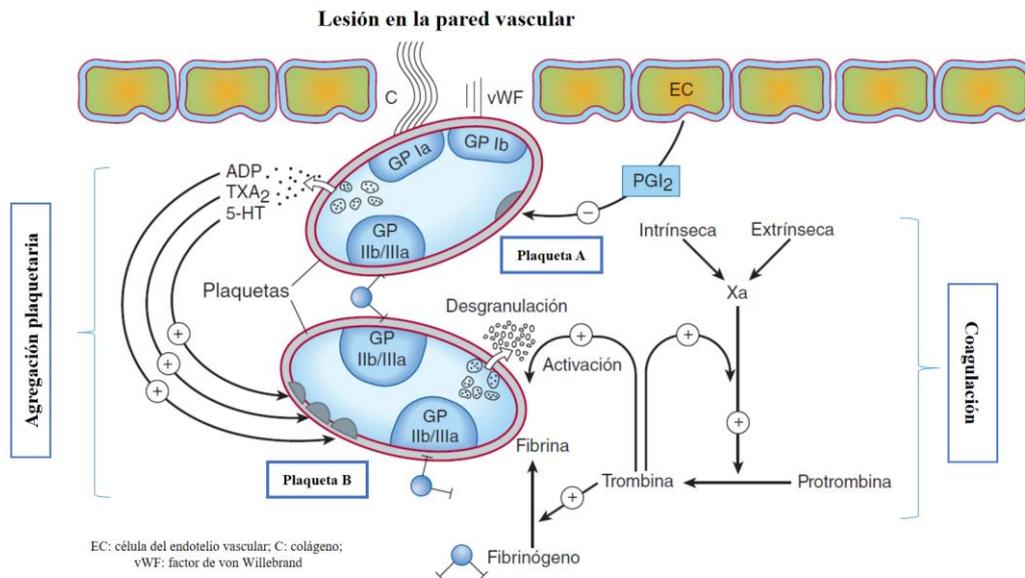


Figura 2. Esquema del proceso de agregación plaquetaria y de coagulación⁹.

4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los antiagregantes plaquetarios son fármacos cuyo objetivo es inhibir la función plaquetaria (solos o en combinación) y suponen una parte importante de la terapia cardiovascular actual^{8,14} en situaciones de riesgo de episodio obstructivo coronario y/o cerebral, cirugía vascular, diálisis o prevención de trombosis venosa profunda¹⁶⁻¹⁸.

Los antiagregantes plaquetarios a desarrollar se clasifican de la siguiente manera^{1,9,13}:

- **Fármacos inhibidores de la síntesis de TXA₂:**
 - Inhibidores de ciclooxigenasa (COX): ácido acetilsalicílico y triflusal.
- **Fármacos inhibidores de la agregación plaquetaria inducida por ADP** (antagonistas del receptor P2Y₁₂ de ADP):
 - Antagonistas irreversibles del receptor P2Y₁₂ de ADP: ticlopidina, clopidogrel y prasugrel.
 - Antagonistas reversibles del receptor P2Y₁₂ de ADP: ticagrelor, cangrelor y elinogrel.
- **Fármacos inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa:**
 - Antagonistas del receptor GP IIb-IIIa intravenosos: abciximab, eptifibatida, tirofiban.
- **Fármacos moduladores del monofosfato cíclico intracelular (AMPC):**
 - Inhibidores de fosfodiesterasas: dipiridamol, cilostazol.
 - Moduladores de ciclasas: epoprostenol, iloprost.

4.1 Fármacos inhibidores de la síntesis de TXA₂

En el proceso de agregación plaquetaria (apartado 3.3), se ha comentado que durante la activación se produce un incremento del calcio intracelular. Este aumento estimula vías metabólicas en las que intervienen fosfolipasas que amplifican la activación plaquetaria y con ello, una mayor adhesión y agregación¹². Es el caso de la fosfolipasa A₂ (PLA₂), que actúa sobre la fosfatidilcolina liberando ácido araquidónico (precursor de prostaglandinas)¹³. El ácido araquidónico (AA) es metabolizado por la enzima COX, formando derivados de prostaglandinas (PGG₂ y PGH₂) que, por acción de la tromboxano sintasa, lleva a la formación de TXA₂, potente agonista plaquetario con efecto proagregante y vasoconstrictor. A partir del AA también se genera PGI₂ (con acciones antagónicas al TXA₂) que inhibe la agregación plaquetaria y es vasodilatador al estimular la adenilciclasa (aumento de AMPC)^{1,12,13}.

4.1.1 Ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico (AAS) actúa de forma selectiva e irreversible sobre la enzima COX, en concreto, sobre la isoforma constitutiva (COX-1) en mayor medida que sobre la inducida (COX-2), inhibiendo así la conversión del AA en la PGH₂ (precursora del TXA₂). Esta inhibición se debe a la acetilación de una serina del sitio activo de la enzima (serina 529 para COX-1 y serina 516 para COX-2)¹⁹.

Como las plaquetas son elementos formes anucleados, dicha inhibición persiste durante toda la semivida circulante de la plaqueta (7-10 días)^{8,13,14,17-20}, a diferencia de las células endoteliales que son capaces de sintetizar de *novo* la enzima¹³. La recuperación de la función plaquetaria normal se debe al recambio plaquetario, ya que a diario se renuevan entre el 10-15% de las plaquetas, normalizándose la hemostasia a los 2-3 días de interrumpir el tratamiento²⁰.

Se ha demostrado que dicha inhibición tiene lugar a dosis bajas de fármaco (75-325 mg/día)^{13,17}, predominando su acción sobre la COX-1 plaquetaria y sin alterar la síntesis de PGI₂ (efecto antiagregante)^{8,14} dependiente de COX-2^{1,11}.

Este fármaco se administra por vía oral y se absorbe rápidamente a nivel del tracto gastrointestinal. Presenta una vida media de 0,3 horas ya que rápidamente es hidrolizado a ácido salicílico, metabolito con cierta acción que compite con el fármaco de partida^{1,13,19,20}.

Indicaciones terapéuticas. Fármaco de primera elección en pacientes de alto riesgo para la prevención secundaria de enfermedades isquémicas cardiovasculares, cerebrovasculares y arteriales periféricas^{1,13}. Autorizado y comercializado en España como tratamiento de larga duración bajo prescripción médica²¹.

Reacciones adversas. Dosis-dependientes y localizadas principalmente a nivel del tracto gastrointestinal. Debido a su mecanismo de acción, se inhibe la síntesis de PGI₂ que contrarresta la secreción ácida del estómago, causando náuseas, pirosis, dolor epigástrico, úlcera gastroduodenal o hemorragia digestiva^{11,15}. Por ello, está contraindicado en pacientes que presenten úlcera péptica activa¹, así como alergia al principio activo, trastornos hemorrágicos o de la coagulación por riesgo de hemorragia generalizada¹³ y en pacientes menores de 16 años en el transcurso de infecciones víricas (gripe o varicela) por la posibilidad de sufrir el Síndrome de Reye¹. Se debe tomar con precaución en pacientes con antecedentes de úlcera péptica o dispepsia¹⁷, afecciones hepáticas o renales, estado de hipovolemia (por el riesgo de toxicidad)¹⁵, asmáticos (riesgo de broncoespasmo) y durante el embarazo.

Resistencia. A pesar de ser el fármaco de primera elección en síndromes coronarios agudos, hay pacientes que, incluso a dosis terapéuticas adecuadas, sufren episodios coronarios recurrentes relacionados con una inhibición antiplaquetaria deficiente²⁴. Este hecho se conoce como resistencia clínica al AAS y está estrechamente relacionada con la variedad interindividual²⁵. La prevalencia de este fenómeno no se ha determinado aún por completo ya que se produce entre un 1% y un 60% de los pacientes tratados²⁴. No obstante, sí se ha podido establecer la correlación entre la resistencia al AAS y el aumento del riesgo de accidentes cardiovasculares y cerebrovasculares, en comparación con pacientes que responden adecuadamente al tratamiento, gracias a diversos estudios prospectivos y retrospectivos²⁵.

Los mecanismos de resistencia al ácido acetilsalicílico son diversos. A continuación, se enumeran en función de su relación con la enzima COX-1^{22,24,25}:

- Mecanismos relacionados con COX-1: incumplimiento terapéutico, dosis prescritas inadecuadas, baja absorción, uso concomitante de AINEs, polimorfismo de la enzima COX-1.
- Mecanismos no relacionados con COX-1: aumento de TXA₂ no vinculado a COX-1, niveles elevados de FvW, P-selectina o ADP, estrés, disfunción endotelial, inflamación, polimorfismo de la glicoproteína IIb-IIIa (alelo PIA2), metabolismo acelerado con aumento de prostaglandinas vasoconstrictoras derivadas del AA (por ejemplo PGF₂) y situaciones clínicas como obesidad, hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, insuficiencia cardiaca congestiva o angina inestable.

Los pacientes resistentes al AAS también se conocen como metabolizadores ultrarrápidos. Se caracterizan por tener una actividad enzimática en la metabolización de fármacos superior a la habitual de manera que, los niveles plasmáticos de AAS formados son menores de los requeridos para una adecuada inhibición de la agregación plaquetaria²⁶.

Interacciones. El riesgo de sangrado y sus complicaciones puede aumentar con el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como el ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno o naproxeno²². El ibuprofeno es un inhibidor reversible de la COX e interfiere en la unión del AAS a su diana, produciendo una interacción de tipo farmacodinámico. De esta manera, cuando el ibuprofeno se libera, la COX ya no puede ser inhibida porque gran parte del AAS se ha eliminado por su corta vida media, siendo menos eficaz como cardioprotector²³. Al ser un AINE, el ibuprofeno también potencia el efecto gastrolesivo del AAS. Como alternativa, en pacientes de alto riesgo cardiovascular se deben emplear analgésicos que no afecten a la agregación plaquetaria, por ejemplo, paracetamol.

4.1.2 Triflusal

El triflusal es un fármaco de investigación española¹⁶ y análogo del AAS que presenta un grupo trifluorometano en su estructura^{11,15}. Carece de actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética pero, al igual que el AAS, inhibe selectivamente la COX-1^{17,18,20}, sin afectar al metabolismo del ácido araquidónico en las células endoteliales^{1,19}. Además, inhibe la fosfodiesterasa del adenosinmonofosfato cíclico (AMPC) y del guanosinmonofosfato cíclico (GMPc), limitando la movilización de calcio y la agregación plaquetaria dependiente de los mismos^{15,17,19,20}. Asimismo, el triflusal estimula la enzima óxido nítrico sintasa que aumenta la producción de óxido nítrico con efecto vasodilatador y antiagregante en mayor proporción que el AAS¹⁹.

El triflusal, por su mecanismo de acción múltiple, presenta un perfil terapéutico similar al del AAS, pero con un perfil de seguridad más favorable^{17,19}. Se administra por vía oral, con una biodisponibilidad superior al 80% y una unión a proteínas plasmáticas del 100%. Su vida media es 0,5 horas ya que se metaboliza rápidamente a ácido 2-hidroxi-4-trifluorometilbenzoico (HTB)^{11,15} por desacetilación. El HTB generado es un metabolito activo con acción antiagregante y semivida superior a las 24 horas que potencia el efecto del triflusal¹⁹, manteniéndose a partir de los 8-10 días de tratamiento¹.

Indicaciones terapéuticas. El triflusal se emplea en la prevención secundaria de enfermedades isquémicas cardiovasculares, cerebrovasculares y arteriales periféricas en situaciones de resistencia al AAS o en pacientes geriátricos^{1,15} y, a una dosis de mantenimiento de 300-600 mg al día^{1,17,18}. Ha sido autorizado y comercializado en España como tratamiento de larga duración bajo prescripción médica²¹.

Reacciones adversas. Similares a las del ácido acetilsalicílico y otros AINEs¹¹. Sin embargo, diferentes estudios señalan que el triflusal provoca menor incidencia de hemorragia y mayor de dispepsia^{1,13}. Algunos autores señalan que también puede ocasionar fotosensibilidad¹⁵.

4.2 Fármacos inhibidores de la agregación plaquetaria inducida por ADP

El segundo grupo de fármacos antiplaquetarios se encuentra relacionado con el adenosindifosfato (ADP) y sus correspondientes receptores P2X, P2Y₁ y P2Y₁₂ plaquetarios¹.

Los receptores P2Y₁ se relacionan con la vía de señalización Gq-PLC-IP₃-Ca²⁺ que inducen cambios conformacionales en el receptor e inician la agregación plaquetaria a través de la movilización del calcio. En cambio, los receptores P2Y₁₂, tras ser activados por ADP, se acoplan a la proteína G inhibidora (Gi) que inhibe la enzima adenilato ciclasa.

Como consecuencia, disminuye la concentración de AMPc intracelular y se produce una menor inhibición de la activación plaquetaria dependiente del mismo¹⁴. Además, se generan otros procesos intracelulares como la liberación del contenido de los gránulos, síntesis de TXA₂ y activación del receptor de la glucoproteína IIb-IIIa, originando una amplificación de la agregación y la estabilización del tapón plaquetario²⁷.

Según estudios farmacológicos, la estimulación de los receptores P2Y₁ y P2Y₁₂ es necesaria para generar la activación plaquetaria, aunque los efectos provocados por el ADP se producen principalmente sobre los receptores P2Y₁₂. El bloqueo de dicho receptor es fundamental para inhibir la activación y agregación e impedir la formación del trombo plaquetario²⁷.

4.2.1 Antagonistas irreversibles del receptor P2Y₁₂ de ADP

4.2.1.1 Ticlopidina

La ticlopidina pertenece a la familia de las tienopiridinas de primera generación que inhiben de manera irreversible la agregación plaquetaria dependiente del ADP. Se administra por vía oral y se caracteriza por una biodisponibilidad elevada¹⁴, una unión del 95% a proteínas plasmáticas, entre las que destaca la albúmina¹³, y una semivida breve de 24 a 33 horas²⁰ para la dosis única y de hasta 14 días tras dosis repetidas¹³. La administración reiterada del fármaco propicia una disminución de la expresión de receptores P2Y₁₂ en lugar de una disminución de la afinidad del ADP por su receptor¹¹.

La ticlopidina es un profármaco que requiere activación hepática por el citocromo P-450, dando lugar a la formación de su metabolito activo, responsable de establecer un puente disulfuro a través de su grupo tiol con un residuo libre de cisteína de la región extracelular del receptor P2Y₁₂^{14,15}. Para causar la inhibición irreversible de dicho receptor se requiere una dosis de 250 mg cada 12 horas. Al ser un fármaco de comienzo de acción lento (de 3 a 7 días para alcanzar su efecto máximo), en ocasiones, se emplean dosis iniciales de 500 mg para que su efecto sea más rápido^{8,9}.

Indicaciones terapéuticas. Su uso está relacionado con la prevención secundaria de la enfermedad cerebrovascular recurrente, especialmente en accidente isquémico transitorio, déficit neurológico isquémico reversible o ictus menor^{14,18}. También en la prevención de accidentes tromboembólicos coronarios en pacientes con claudicación intermitente y en prevención y corrección de las alteraciones plaquetarias inducidas por hemodiálisis o circuitos extracorpóreos¹⁸. Se puede emplear a dosis bajas (100-250 mg diarios) y en combinación con AAS en la prevención de la trombosis de endoprótesis coronarias^{1,9}.

Reacciones adversas. Debido a sus efectos adversos, la ticlopidina es un fármaco de diagnóstico hospitalario²¹ cuyo uso debe limitarse a pacientes que no toleren el AAS o en quienes haya fracasado el mismo^{9,17}. Entre sus reacciones adversas destacan los trastornos hematológicos como agranulocitosis, leucopenia y trombocitopenia, lo que ha limitado su uso. A pesar de su baja incidencia (1 caso de cada 1.600-4.800 pacientes) tras la colocación de un *stent*, puede causar síndrome hemolítico urémico y púrpura trombocitopénica trombótica¹⁴ que revierten tras cesar su administración. Por todo ello, la ticlopidina ha sido desbancada por otros fármacos tienopiridínicos^{1,8,11,14} aun estando autorizada y comercializada en España²¹.

En un 20% de los pacientes causa alteraciones gastrointestinales (náuseas, dispepsia y diarrea), en un 5% hemorragia y en un 1-2% neutropenia grave^{9,11,13,14}. Como es un fármaco de eliminación renal, se debe emplear con precaución en pacientes con insuficiencia renal y por las alteraciones sanguíneas graves que origina, está contraindicado en pacientes con antecedentes de agranulocitosis, leucopenia o trombocitopenia¹.

4.2.1.2 Clopidogrel

El clopidogrel es un fármaco tienopiridínico de segunda generación que ha sustituido a la ticlopidina por ser más potente (8-10 veces) y tener un perfil toxicológico más seguro (su incidencia de reacciones adversas sanguíneas es 12 veces menor)¹¹. Además, presenta una vida media de aproximadamente 8 horas^{13,20,28} y un inicio de acción más rápido que la ticlopidina gracias al empleo de una dosis de carga (600-900 mg)^{20,27}.

El clopidogrel es un profármaco administrado por vía oral que se hidroliza por esterasas intestinales en un 85%. El 15% restante sufre un proceso de biotransformación hepática por varias isoformas del citocromo P-450^{14,17} en dos pasos sucesivos, destacando la isoforma CYP2C19 del mismo^{1,9}. En el primer paso, la oxidación es dependiente de CYP1A2, CYP2B6 y CYP2C19 y, en el segundo, de CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5 y CYP2B6²⁶. El metabolito activo generado (SR 26334) es un derivado carboxílico¹³ que actúa selectivamente sobre el receptor de ADP plaquetario P2Y₁₂, inhibiendo la agregación durante toda la vida de la plaqueta^{1,27}.

Este hecho condiciona que, en caso de cirugía programada, el paciente deba interrumpir el tratamiento, al menos, cinco días antes de la intervención^{19,20}. Sin embargo, en situaciones de cirugía de urgencia, el efecto del fármaco se puede revertir mediante transfusión de plaquetas¹⁹.

Indicaciones terapéuticas. Este fármaco se emplea en la prevención secundaria de episodios vasculares isquémicos como infarto de miocardio, ictus o enfermedad arterial periférica^{17,18}, es decir, aplicaciones similares a las del AAS. Ha sido autorizado y comercializado en España como tratamiento de larga duración bajo prescripción médica²¹.

El clopidogrel se utiliza en monoterapia en accidente cerebrovascular, a una dosis de 75 mg diarios¹⁴ como alternativa al AAS en pacientes intolerantes, resistentes, con episodio vascular oclusivo previo o enfermedad arterial periférica sintomática.

Asimismo, la combinación de clopidogrel y AAS está indicada en síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST)^{9,14,16,27}, angina inestable^{14,27}, tras angioplastia, colocación de endoprótesis coronarias^{14,16,27} e infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST)^{9,27}, como muestran varios ensayos clínicos a gran escala^{14,17,27}. Dicha combinación de fármacos se usa inicialmente a una dosis de carga de 300 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg de clopidogrel^{1,9} y dosis bajas de AAS según las recomendaciones de julio de 2004 del *National Institute for Health Care Excellence* (NICE)¹. Se emplea en un intervalo mínimo de un mes y máximo de un año en pacientes con riesgo moderado o alto de nuevo episodio cardiovascular^{1,14}, a expensas de un aumento considerable del riesgo de hemorragia, incluida la gastrointestinal¹.

Reacciones adversas. Entre otras se encuentran neutropenia y púrpura trombocitopénica trombótica a pesar de ser menos frecuentes que con ticlopidina. También se puede producir diarrea^{8,11}, exantema⁸ y rash cutáneo¹⁵. Según el estudio CAPRIE (*Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events*), el rash cutáneo aparece en un 0,26% de pacientes en tratamiento con clopidogrel frente al 0,1% en pacientes tratados con AAS¹⁵.

Resistencia. Como sucede con el ácido acetilsalicílico, la hiporrespuesta al clopidogrel concierne a varios mecanismos como son baja adherencia al tratamiento, dosis inadecuadas, interacciones farmacológicas, factores de riesgo cardiovascular o polimorfismos genéticos²⁴.

Una limitación importante del clopidogrel se basa en su variedad interindividual de respuesta, de manera que la terapia de inhibición plaquetaria fracasa entre un 5% y un 40% de los pacientes tratados²⁷ y, como consecuencia, tiene un mayor riesgo de nuevos episodios cardiovasculares¹⁹. Esto se debe a polimorfismos en la isoforma CYP2C19 del citocromo P-450 que interviene en ambos pasos del proceso de activación metabólica⁹. Se da en mayor proporción en personas que presentan el alelo CYP2C19*2 de pérdida de función^{24,27} comparado con aquellas que presentan el alelo normal CYP2C19*1. Otros alelos como CYP2C19*3, CYP2C19*4, CYP2C19*5 entre otros también pueden sufrir eventos trombóticos por una deficiente acción del fármaco^{14,23}. Por ello, se plantea conocer el perfil farmacogenético de los pacientes tratados con clopidogrel para revelar aquellos que presenten polimorfismos de menor respuesta al fármaco¹⁴ y, ante esta situación, recurrir a alternativas terapéuticas como prasugrel o ticagrelor²⁴.

Interacciones. Otra limitación del clopidogrel es su baja respuesta como antiagregante debido a interacciones farmacológicas. Se ha visto que este hecho es relevante con fármacos que se metabolizan por las mismas vías que el clopidogrel. Claro ejemplo de ello, son los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) como el omeprazol o esomeprazol, empleados a menudo con el clopidogrel para evitar complicaciones gastrointestinales^{23,26}.

Según el estudio OCLA (*Omeprazole Clopidogrel Aspirin*), el omeprazol disminuye los niveles del metabolito activo del clopidogrel²⁹, incluso espaciando 12 horas la toma de ambos medicamentos³⁰. Además, el omeprazol y el esomeprazol son inhibidores de la isoforma CYP2C19, lo que aumenta el riesgo de fracaso en la inhibición plaquetaria²³ y de aparición de episodios aterotrombóticos^{27,29}. No existen datos suficientes que muestren incidencia de nuevos eventos cardiovasculares en pacientes tratados con clopidogrel y otros inhibidores de la bomba de protones^{23,26}.

A pesar de que otras isoformas del citocromo P-450 también intervienen en la oxidación del fármaco, parece ser que sus polimorfismos no influyen tanto como los de CYP2C19. Sin embargo, un pequeño estudio en pacientes tratados con atorvastatina (fármaco inhibidor competitivo de CYP3A4) y sometidos a intervenciones coronarias percutáneas, mostró un menor efecto antiagregante del clopidogrel²⁷. Aunque actualmente se desconoce su trascendencia en resultados clínicos^{1,14}.

4.2.1.3 Prasugrel

El prasugrel es una tienopiridina de tercera generación aprobada por la Agencia Española del Medicamento en 2009 bajo prescripción médica^{1,21}.

A diferencia del clopidogrel, todo el prasugrel absorbido se activa metabólicamente¹⁴. Para ello, sufre una hidrólisis por carboxiesterasas intestinales²⁷ y posteriormente un solo proceso de oxidación por CYP3A4^{20,28}, CYP2B6^{20,28}, CYP2C9 y CYP2C19²⁸. El metabolito activo generado, una tiolactona²³ conocida como R-138727¹⁵, presenta una vida media superior a la del metabolito activo de la ticlopidina y clopidogrel que inhibe irreversiblemente la agregación plaquetaria dependiente del receptor P2Y₁₂^{1,19}. De esta manera, la rápida producción del metabolito activo¹⁶ mejora el perfil farmacocinético y farmacodinámico del prasugrel respecto a las tienopiridinas de generaciones anteriores.

Por ello, el efecto del prasugrel es más intenso¹⁴, completo y con menor variedad interindividual de respuesta^{11,16,19,20,27,31}. Se consigue a menores dosis que los fármacos anteriores, en concreto, a dosis de mantenimiento de 10 mg al día²⁰ durante 12 meses²⁸ con dosis bajas de AAS¹. En caso de que se necesite una inhibición más rápida, se emplea una dosis de carga de 60 mg^{9,20,28}.

Indicaciones terapéuticas y reacciones adversas. Sus aplicaciones clínicas se centran en la profilaxis de episodios trombóticos arteriales en pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea como consecuencia de síndromes coronarios agudos^{1,27} y, preferiblemente, en ausencia de tratamiento anterior con otras tienopiridinas²⁸. Según el estudio TRITON-TIMI-38 (*Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction*), el perfil de paciente adecuado para este fármaco es aquel que ha sufrido un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST o diabéticos^{24,28,31}.

No obstante, el prasugrel presenta un mayor riesgo de hemorragias graves comparado con el clopidogrel^{16,27}, sobre todo, en pacientes con un peso inferior a 60 kg, una edad superior a 75 años²⁴ o que padezcan disfunción renal, debiéndose utilizar con precaución y a una dosis de 5 mg^{14,31} en ellos. Está contraindicado en individuos con accidente isquémico cerebral previo^{9,24}, por su mayor probabilidad de sangrado.

4.2.2 Antagonistas reversibles del receptor P2Y₁₂ de ADP

4.2.2.1 Ticagrelor

El ticagrelor es el primer fármaco de la familia de las ciclopentiltriazolopirimidinas aprobado por la Agencia Europea del Medicamento en 2010 y autorizado en España desde 2011^{1,21}. Se administra por vía oral y presenta una semivida plasmática de 7-8,5 horas²⁰. Tiene un inicio de acción rápido y causa una inhibición de la agregación plaquetaria mayor, más predecible¹⁴ y menos variable^{19,20,28} que los antagonistas irreversibles del receptor P2Y₁₂^{20,27}.

Los fármacos ciclopentiltriazolopirimidínicos se diferencian de los tienopiridínicos en que no son profármacos, por lo que no precisan de conversión metabólica¹⁵, sino que actúan como antagonistas directos de los receptores P2Y₁₂ de ADP^{1,19,27}. Su efecto es reversible y no repercute en la vida de las plaquetas, recuperándose la agregación plaquetaria normal tras 3-5 días, en lugar de 7-10 días como en las tienopiridinas^{20,28}.

Otra ventaja del ticagrelor es su vía de excreción (no mayoritariamente renal, puesto que también se elimina por heces) de manera que no es necesario reducir su dosis en caso de pacientes con insuficiencia renal^{19,28}.

Indicaciones terapéuticas. El ticagrelor constituye una nueva opción en la prevención de episodios aterotrombóticos en pacientes con síndrome coronario agudo^{1,16}, según el ensayo clínico de fase III PLATO (*Platelet Inhibition and Patient Outcomes*)^{27,28,31}, a una dosis de 90 mg cada 12 horas y con dosis bajas de AAS hasta un máximo de un año^{20,28}.

Reacciones adversas. Este fármaco se asocia con mayor tasa de sangrado (no relacionado con *bypass* coronario²⁷, por lo que se desaconseja su uso en pacientes con historia previa de hemorragia intracraneal), disnea^{28,31}, aumento de los valores de creatinina y ácido úrico séricos²⁷, síncope²⁸ y pausas ventriculares superiores o iguales a 3 segundos^{27,28}.

4.2.2.2 Cangrelor

El cangrelor es una ciclopentiltriazolopirimidina de uso hospitalario²¹ cuyo objetivo es disminuir la incidencia de episodios tromboticos cardiovasculares¹. Fue autorizada en España en 2018 tras su aprobación por la Agencia Europea del Medicamento en 2015²¹. Como es un fármaco de administración intravenosa²⁷, a dosis de 4 µg/kg/min, no sufre efecto de primer paso hepático (conversión metabólica), teniendo que ser activo en el momento que se administra. Su vida media es breve (entre 2 y 5 minutos)^{20,28}, al ser rápidamente desactivado por ectonucleotidasas plasmáticas²⁷ y recuperándose la función plaquetaria entre 1-2 horas después de suspender el goteo intravenoso¹⁹.

Por su estructura, el cangrelor genera una inhibición plaquetaria elevada, potente y reversible en los receptores P2Y₁₂^{20,27}. Está indicado en pacientes que necesitan una intervención coronaria percutánea en situaciones de rápida inhibición plaquetaria^{1,28}, en pacientes intubados o con alteraciones digestivas como émesis frecuente¹⁹. Se emplea con AAS a dosis bajas y es de gran interés en aquellos pacientes sin tratamiento actual con otros antagonistas de los receptores P2Y₁₂ de ADP o cuando éstos no estén disponibles¹.

4.2.2.3 Elinogrel

El elinogrel es un fármaco que actualmente está en ensayo clínico¹, por lo que aún no está autorizado ni comercializado en España. Dentro de los inhibidores directos y reversibles del receptor P2Y₁₂, se encuadra en la familia de las sulfonilureas³². Se caracteriza por administrarse, a diferencia de los fármacos anteriores, por vía oral o intravenosa, siendo su vida media de 12 a 14 horas y de 50 minutos, respectivamente^{20,27,32}. En el caso de la fórmula intravenosa, las plaquetas recuperan su actividad al cabo de 24 horas³², de modo que podría ser una nueva alternativa terapéutica en pacientes con enfermedad coronaria estable que responden mal al clopidogrel²⁷.

4.3 Fármacos inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa

La exposición y activación de la glicoproteína IIb-IIIa favorece la formación del agregado plaquetario, independientemente del estímulo por el que se haya iniciado dicha activación y bloqueando el último paso del proceso trombotico^{1,32}. Constituyen una diana terapéutica de gran interés en síndromes coronarios agudos¹⁵ o en circunstancias que precisen de una rápida intervención coronaria percutánea¹.

Actualmente, los fármacos inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa comercializados se administran por vía intravenosa. Las formas farmacéuticas orales se encuentran en diversas etapas de desarrollo clínico⁹.

4.3.1 *Abciximab*

El abciximab es un fragmento Fab de un anticuerpo monoclonal de origen murino y humanizado^{8,14} que actúa de forma irreversible sobre el receptor Gp IIb-IIIa plaquetario con una alta afinidad y baja velocidad de disociación¹¹. Además, interfiere en la unión del fibrinógeno y del factor de von Willebrand³² evitando la formación del agregado plaquetario¹³. No presenta especificidad por la integrina $\alpha_{IIb}\beta_3$ ^{14,32}, por lo que también se vincula con el receptor de vitronectina plaquetario (integrina $\alpha_v\beta_3$)^{9,13} y con otros receptores de células endoteliales, miocitos del músculo liso y glóbulos blancos (receptor leucocitario Mac-1)³².

Es un fármaco intravenoso de uso hospitalario que fue revocado en 2019 y en la actualidad, no está comercializado²¹. El abciximab sigue una farmacocinética bicompartimental¹³: la fracción del fármaco no unida al receptor presenta una vida media breve, en torno a 15-30 minutos²⁰, mientras que la semivida de la fracción unida al receptor es superior, manteniéndose así la antiagregación durante 4-6 días^{1,13,32} tras interrumpir la infusión intravenosa. Debido a sus características farmacocinéticas, su efecto es difícil de revertir, por lo que en situaciones de hemorragia grave o cirugía de urgencia se recurre a la transfusión de plaquetas^{13,14,32}.

Indicaciones terapéuticas. El abciximab fue autorizado como antiagregante plaquetario en intervenciones coronarias percutáneas en pacientes de alto riesgo^{1,9} con o sin colocación de endoprótesis. Se emplea en inyección en bolo a razón de 0,25 mg/kg, seguido de un goteo de 0,125 μ g/kg/min durante 12 horas^{14,20} y, en combinación con AAS y heparina^{1,8,17} en la prevención de obstrucción vascular tras angioplastia^{16,18}.

Reacciones adversas. Se ha observado que un 5% de los pacientes tratados con abciximab han desarrollado anticuerpos frente al fármaco a partir de las 4-6 semanas de su administración¹³ debido a su capacidad inmunogénica^{8,32}.

Sin embargo, su efecto secundario más destacado es el aumento del riesgo de hemorragia^{1,14}, siendo necesario un estrecho control de los parámetros plaquetarios¹. Al igual que en las tienopiridinas, la trombocitopenia aparece en una proporción entre 1-5% de los pacientes tratados con abciximab debido a la aparición de neoepitopos inducidos por este fármaco¹⁴, aunque revierte después de transfusión plaquetaria^{13,15}.

4.3.2 *Eptifibatida y Tirofibán*

Otros inhibidores del receptor IIb-IIIa son las moléculas intravenosas sintéticas eptifibatida y tirofibán, de uso hospitalario y autorizadas y comercializadas en España desde 1999²¹. Son fármacos antagonistas de tipo competitivo, reversibles y de bajo peso molecular basados en las secuencias de aminoácidos características del fibrinógeno^{1,13}. Concretamente, eptifibatida es un heptapéptido cíclico, análogo a la cadena δ del fibrinógeno⁹, que presenta la secuencia KGD (lisina-glicina-ácido aspártico), en lugar de la RGD (arginina-glicina-ácido aspártico) del fibrinógeno^{13,14,32}. En cambio, tirofibán es una molécula no peptídica que mimetiza la secuencia RGD¹⁴.

Ambos son fármacos específicos con alta afinidad y elevada velocidad de disociación de la glicoproteína IIb-IIIa¹¹, sin afectar al receptor de vitronectina como sucedía con el abciximab^{9,14}.

Presentan una semivida plasmática de dos horas²⁰ y como sus efectos son dosis-dependientes, es necesaria una perfusión continua vía intravenosa³². La inhibición plaquetaria disminuye tras interrumpir la administración del fármaco, recuperándose la función plaquetaria normal a partir de 4-6 horas. Asimismo, su efecto es dependiente de la concentración plasmática¹ y fácilmente reversible tras infusión de plaquetas en pacientes con función hepática y renal normales¹³.

Indicaciones terapéuticas. Similares a las del abciximab ya que se emplea en pacientes que padecen síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (SCASEST)¹⁷ y en intervención coronaria percutánea junto con AAS y heparina^{8,14,16}. Eptifibatida se usa a una dosis de carga de 180 µg/kg, seguida de una administración endovenosa lenta de 2 µg/kg/min²⁰ hasta un máximo de 96 horas^{14,17}. En cambio, tirofiban se utiliza inicialmente en un bolo de 0,4 µg/kg/min durante 30 minutos y con una dosis de mantenimiento de 0,1 mg/kg/min²⁰ de 12 a 24 horas tras angioplastia^{14,17}.

Reacciones adversas. Semejantes a las del abciximab salvo la capacidad inmunogénica puesto que son moléculas sintéticas. Son fármacos eliminados por vía urinaria y, a diferencia del abciximab¹⁴, se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal ya que disminuye su aclaramiento renal y aumenta su vida media plasmática¹⁵.

4.4 Fármacos moduladores del monofosfato cíclico intracelular (AMPC)

Dentro de los fármacos relacionados con el AMPC se encuentran los inhibidores de la enzima fosfodiesterasa y los moduladores de la ciclasa¹⁹.

4.4.1 Inhibidores de fosfodiesterasas

La enzima fosfodiesterasa (PDE) cataliza la conversión del AMPC y GMPc en sus respectivas moléculas no cíclicas. En las plaquetas se expresan las isoformas PDE-2, PDE-3 y PDE-5. Las dos primeras actúan sobre el AMPC y el GMPc, mientras que PDE-5 hidroliza únicamente el GMPc¹.

4.4.1.1 Dipiridamol

El dipiridamol es un derivado pirimidínico oral con propiedades vasodilatadoras a nivel coronario y con cierto efecto antiagregante plaquetario¹³.

Su mecanismo de acción es múltiple:

1. Inhibición de la enzima fosfodiesterasa, cuya consecuencia es un aumento de la concentración intracelular de AMPC y GMPc^{1,9,14}.
2. Bloqueo de la captación de adenosina A2 endotelial, plaquetaria y eritrocítica^{9,14}. De esta manera, se genera un aumento local de la concentración de adenosina A2 que estimula la enzima adenilato ciclasa plaquetaria y como resultado produce un aumento de AMPC^{1,15,17}.

Sea por un mecanismo u otro, la elevación de los niveles de AMPc plaquetario estimula la síntesis de prostaciclina (mediada por la enzima adenilato ciclasa) que interfiere en el proceso de agregación plaquetaria¹³.

Indicaciones terapéuticas. El dipiridamol no se emplea en monoterapia, ya que su efecto antiagregante se obtiene a altas dosis. Por ello, en lugar de actuar como inhibidor, actúa como modulador de la agregación plaquetaria en combinación con otros fármacos que intervienen en la hemostasia¹¹. Se utiliza combinado con AAS a dosis bajas para la prevención secundaria de isquemia en accidentes cerebrovasculares^{8,9,17,20}. También está indicado en la prevención de eventos trombóticos en pacientes con prótesis valvulares cardíacas o *bypass* coronarios (superficies diferentes al endotelio vascular) junto con AAS¹⁶ o anticoagulantes orales^{1,9,14,17,18}.

Reacciones adversas. Se deben principalmente a sus efectos vasodilatadores como la cefalea, generalmente autolimitada^{8,11}.

4.4.1.2 Cilostazol

El cilostazol es un inhibidor selectivo del subtipo cardiovascular de la fosfodiesterasa III (PDE-3A)¹⁵. Por su mecanismo de acción aumenta los niveles de AMPc, disminuye los niveles de calcio intracelular y favorece la vasodilatación^{9,16,17}.

Se trata de un fármaco de diagnóstico hospitalario²¹ desde 2013 como consecuencia de una serie de reacciones adversas cardiovasculares y hemorrágicas recogidas por el Sistema Español de Farmacovigilancia¹. Es activo por vía oral, con una semivida de 11 horas y una pauta posológica de 100 mg dos veces al día²⁰. Se metaboliza por CYP3A4 y CYP2C19 originando un metabolito anhidro y el 4'-trans-hidroxi-cilostazol, con unas potencias de hasta siete y cinco veces superior, respectivamente, en comparación con el cilostazol²³.

Indicaciones terapéuticas y reacciones adversas. Por su efecto vasodilatador mejora la sintomatología de las extremidades inferiores de pacientes con claudicación intermitente^{1,9,17,20}. Sus reacciones adversas son generalmente infrecuentes, aunque destaca la cefalea asociada al efecto vasodilatador, las palpitaciones y la diarrea¹⁵.

4.4.2 Moduladores de ciclasas

La prostaciclina y el óxido nítrico son moduladores de ciclasas propios del organismo que catalizan la conversión de ATP y GMP en AMPc y GMPc, respectivamente. Por ello, se han desarrollado análogos de prostaciclina con potente efecto vasodilatador¹.

4.4.2.1 Epoprostenol

La prostaciclina sintética I₂, conocida como poprostenol, es un fármaco intravenoso²⁰ de uso hospitalario²¹ que actúa sobre los receptores de prostanoides fosfato situados en el endotelio vascular y en las plaquetas⁸, estimulando la enzima adenilato ciclasa. Como consecuencia, se produce un aumento del AMPc intraplaquetario¹¹ y la consiguiente vasodilatación e inhibición de la agregación plaquetaria.

Presenta una vida media de tres minutos aproximadamente²⁰ y, como en condiciones fisiológicas es inestable, se debe administrar en infusión intravenosa continua⁸ a una dosis de 2-4 ng/kg/min²⁰.

Indicaciones terapéuticas y reacciones adversas. Se emplea principalmente para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. Sin embargo, es una alternativa a la heparina cuando está contraindicada para evitar la formación de trombos durante la hemodiálisis^{1,17,20}. Debido a su potente efecto vasodilatador puede causar reacciones adversas tales como cefalea, rubefacción⁸, eritema¹⁸, hipotensión y taquicardia compensadora^{1,18}.

4.4.2.2 Iloprost

El iloprost es un análogo de prostaciclina más estable que el epoprostenol^{11,17}, pero con el mismo mecanismo de acción. Se utiliza en menor dosis, a razón de 0,5 ng/kg/min²⁰. Entre sus aplicaciones clínicas destaca el tratamiento de la tromboangiitis obliterante (enfermedad de Buerger) y arteriopatía periférica en situaciones donde esté contraindicada la revascularización, en el síndrome de Raynaud^{16,17}, como sustituto de la heparina en técnicas de depuración extrarrenal²⁰ y en la prevención e incluso curación de úlceras digitales¹⁶.

5 CONCLUSIONES

El ácido acetilsalicílico y/o el clopidogrel son los fármacos de elección en el tratamiento y la prevención secundaria de accidentes arteriales trombóticos. Sin embargo, un porcentaje destacado de pacientes sufren nuevos eventos cardiovasculares o cerebrovasculares a pesar del correcto cumplimiento de la terapia pautada, por lo que son necesarios nuevos estudios que permitan acotar el intervalo de pacientes afectados. Ante esta situación de resistencia se recurre a otras opciones terapéuticas como la combinación de distintos principios activos o a los nuevos antagonistas del receptor P2Y₁₂ (prasugrel, ticagrelor y cangrelor).

Por ello, es preciso realizar ensayos clínicos que comparen la eficacia y seguridad de los nuevos fármacos desarrollados con respecto a sus predecesores, así como seguir investigando dianas farmacológicas que inhiban selectivamente el proceso de agregación plaquetaria a menores dosis efectivas y sin aumentar (o con el mínimo) el riesgo de sangrado.

6 BIBLIOGRAFÍA

1. Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA, Portolés A. Velázquez: Farmacología básica y clínica [Internet]. 19ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2018 [citado 22 de marzo de 2020]. p 695-714. Disponible en: [https://www-medicapanamericana-com.bucm.idm.oclc.org/VisorEbookV2/Ebook/9786078546084?token=04a0bc43-2c59-48e8-9e12-76872305b61d#{"Pagina":"Portada","Vista":"Indice","Busqueda":""}](https://www-medicapanamericana-com.bucm.idm.oclc.org/VisorEbookV2/Ebook/9786078546084?token=04a0bc43-2c59-48e8-9e12-76872305b61d#{)
2. Derrickson B, Tortora GJ. Principios de Anatomía y Fisiología [Internet]. 15ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2018 [citado 22 de marzo de 2020]. p 668-694. Disponible en: [https://www-medicapanamericana-com.bucm.idm.oclc.org/VisorEbookV2/Ebook/9786078546121?token=1f4aa2ba-0280-47b5-bdca-3d08de080ead#{"Pagina":"Portada","Vista":"Indice","Busqueda":""}](https://www-medicapanamericana-com.bucm.idm.oclc.org/VisorEbookV2/Ebook/9786078546121?token=1f4aa2ba-0280-47b5-bdca-3d08de080ead#{)

3. Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiología Médica [Internet]. 12ª ed. Barcelona: Elsevier; 2011 [citado 23 de marzo de 2020]. p. 451-461. Disponible en: <https://www.elsevierlibrary.es/product/guyton-y-hall-tratado-de-fisiologia-mdica>
4. Barman SM, Barrett KE, Boitano S, Brooks H. Ganong: Fisiología Médica [Internet]. 24ª ed. México, D.F: McGraw Hill Interamericana; 2013 [citado 23 de marzo de 2020]. p 555-586. Disponible en: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/universidadcomplutense-ebooks/reader.action?docID=3214445>
5. Silverthorn DU. Fisiología Humana [Internet]. 8ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2019 [citado 23 de marzo de 2020]. p 510-531. Disponible en: [https://www-medicapanamericana-com.bucm.idm.oclc.org/VisorEbookV2/Ebook/9786078546237?token=22081b02-65e4-4a2f-b84b-d84c7f4b4cb6#{"Pagina":"Cover","Vista":"Indice","Busqueda":""}](https://www-medicapanamericana-com.bucm.idm.oclc.org/VisorEbookV2/Ebook/9786078546237?token=22081b02-65e4-4a2f-b84b-d84c7f4b4cb6#{)
6. Ruiz Argüelles GJ, Ruiz Delgado GJ. Fundamentos de Hematología [Internet]. 5ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2014 [citado 23 de marzo de 2020]. p. 257-275. Disponible en: [http://www-medicapanamericana-com.bucm.idm.oclc.org/VisorEbookV2/Ebook/9786079356132?#{"Pagina":"portada","Vista":"Indice","Busqueda":""}](http://www-medicapanamericana-com.bucm.idm.oclc.org/VisorEbookV2/Ebook/9786079356132?#{)
7. Fox ST. Fisiología Humana [Internet]. 13ª ed. México, D.F: McGraw-Hill Interamericana; 2014 [citado 23 de marzo de 2020]. p. 404-449. Disponible en: http://www.ingebook.com.bucm.idm.oclc.org/ib/NPcd/IB_Escritorio_Visualizar?cod_primaria=1000193&libro=5603
8. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Farmacología [Internet]. 6ª ed. Barcelona: Elsevier; 2008 [citado 23 de marzo de 2020]. p 331-346. Disponible en: <https://www.elsevierlibrary.es/product/rang-y-dale-farmacologa>
9. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Farmacología básica y clínica [Internet]. 12ª ed. México, D.F: McGraw Hill Interamericana; 2013 [citado 23 de marzo de 2020]. p 601-618. Disponible en: http://www.ingebook.com.bucm.idm.oclc.org/ib/NPcd/IB_Escritorio_Visualizar?cod_primaria=1000193&libro=5125
10. Hilal-Dandan R, Brunton L. Goodman and Gilman: Manual de Farmacología y Terapéutica [Internet]. 2ª ed. México, D.F: McGraw Hill Interamericana; 2015 [citado 23 de marzo de 2020]. p 552-574. Disponible en: http://www.ingebook.com.bucm.idm.oclc.org/ib/NPcd/IB_Escritorio_Visualizar?cod_primaria=1000193&libro=5596
11. Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA, Portolés A. Velázquez: Manual de Farmacología básica y clínica [Internet]. 1ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2012 [citado 23 de marzo de 2020]. p 281-295. Disponible en: [https://www-medicapanamericana-com.bucm.idm.oclc.org/VisorEbookV2/Ebook/9788498356991?token=bd687983-1fcc-4912-8942-8e349c882ac6#{"Pagina":"Portada","Vista":"Indice","Busqueda":""}](https://www-medicapanamericana-com.bucm.idm.oclc.org/VisorEbookV2/Ebook/9788498356991?token=bd687983-1fcc-4912-8942-8e349c882ac6#{)
12. Fernández-Tresguerres JA. Fisiología Humana [Internet]. 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2005 [citado 27 de marzo de 2020]. p. 347-362. Disponible en: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/universidadcomplutense-ebooks/reader.action?docID=3195143>

13. Páramo Fernández JA, Aranguren Azparren A, Pérez-Salazar M, Cuesta Palomero B. Antiagregantes plaquetarios. *Medicine* [Internet]. 2001 [citado 27 de marzo de 2020]; 8(53):2823-2831. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(01\)70533-1](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(01)70533-1)
14. Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman and Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica [Internet]. 12ª ed. México, D.F: McGraw Hill Interamericana; 2012 [citado 27 de marzo de 2020]. p 849-876. Disponible en: http://www.ingebook.com.bucm.idm.oclc.org/ib/NPcd/IB_Escritorio_Visualizar?cod_primaria=1000193&libro=4527
15. Palomo IV, Torres CI, Moore-Carrasco RE, Alarcón MA, Maragaño PJ. Antiagregantes plaquetarios: mecanismos de acción y riesgos asociados al uso. *VITAE, Revista de la Facultad de Química Farmacéutica de la Universidad de Antioquia* [Internet]. 2008 [citado 28 de marzo de 2020]; 16(1):133-143. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/vitae/v16n1/v16n1a16.pdf>
16. Bot PLUS [Internet]. Madrid: botplusweb.portalfarma.com; 2016 [revisado diciembre de 2016; citado 1 de abril de 2020]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2016/12/7/105265.pdf>
17. Gómez Ayala AE. El paciente en tratamiento con antiagregantes plaquetarios. *Farmacia Profesional* [Internet]. 2007 [citado 3 de abril de 2020]; 21(11):36-42. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-el-paciente-tratamiento-con-antiagregantes-13114221>
18. Casamitjana i Cucurella N. Antiagregantes plaquetarios. Aplicaciones clínicas. *Farmacia Profesional* [Internet]. 2002 [citado 3 de abril de 2020]; 16(1):62-65. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-antiagregantes-plaquetarios-aplicaciones-clinicas-13025074>
19. Badimon L, Vilahur G. Mecanismos de acción de los diferentes antiagregantes plaquetarios. *Revista Española de Cardiología* [Internet]. 2013 [citado 3 de abril de 2020]; 13(B):8-15. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1131-3587\(13\)70074-8](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(13)70074-8)
20. Sierra P, Gómez-Luque A, LLau JV, Ferrandis R, Cassinello C, Hidalgo F. Recomendaciones de manejo perioperatorio de antiagregantes plaquetarios en cirugía no cardíaca. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación* [Internet]. 2019 [citado 4 de abril de 2020]; 66(1):18-36. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.redar.2018.07.003>
21. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: CIMA; 2017 [citado 23 de abril de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es>
22. García Cubero MC, Rodríguez Morales D, Burgoa Alcalaya B. Actualización en Medicina de Familia: Resistencia al ácido acetilsalicílico y sus repercusiones clínicas. *SEMERGEN* [Internet]. 2008 [citado 15 de abril de 2020]; 34(5):244-248. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1138-3593\(08\)71890-2](https://doi.org/10.1016/S1138-3593(08)71890-2)
23. Girona Brumós L et al. Introducción a las interacciones farmacológicas [Internet]. 1ª ed. Madrid; 2013 [citado 24 de abril de 2020]. p 185-225. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/interacc2014/InteraccionesFarmacologicas_pr.pdf

24. Del Castillo Carnevali H, Barrios Alonso V, Zamorano Gómez JL. Antiagregación: resistencia a fármacos tradicionales y papel de los nuevos antiplaquetarios. Medicina clínica [Internet]. 2014 [citado 15 de abril de 2020]; 143(5):222-229. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.09.034>
25. Cañivano Petreñas L, García Yubero C. Resistencia a la aspirina: prevalencia, mecanismos de acción y asociación con eventos tromboembólicos. Revisión narrativa. Farmacia Hospitalaria [Internet]. 2010 [citado 15 de abril de 2020]; 34(1):32-43. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.farma.2009.08.002>
26. Gallego-Fabrega C, Krupinski J, Fernández-Cadenas I. La resistencia en el tratamiento secundario del ictus isquémico, el componente genético en la respuesta a ácidos acetilsalicílico y clopidogrel. Neurología [Internet]. 2015 [citado 15 de abril de 2020]; 30(9):566-573. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2013.11.003>
27. Angiolillo DJ, Ferreiro JL. Inhibición del receptor plaquetario P2Y12 de adenosina difosfato plaquetario: efectos beneficiosos y limitaciones de las estrategias terapéuticas actuales y perspectivas futuras. Revista Española de Cardiología [Internet]. 2010 [citado 17 de abril de 2020]; 63(1):60-76. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(10\)70010-5](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(10)70010-5)
28. Tello-Montoliu A, Jover E, Valdés M. Nuevos antiagregantes plaquetarios en cardiopatía isquémica. Medicina Clínica [Internet]. 2014 [citado 3 de abril de 2020]; 143(11):508-514. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.12.006>
29. Castillo F. Interacción de clopidogrel con omeprazol y esomeprazol. Revista Offarm [Internet]. 2010 [citado 22 de abril de 2020]; 29(4):78-79. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-farmacovigilancia-X0212047X10540753>
30. Nadal Llover M, Pellicer Jacomet À. Interacción entre clopidogrel e inhibidores de la bomba de protones. Terapéutica en APS [Internet]. 2011 [citado 22 de abril de 2020]; 18(2):94-100. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1134-2072\(11\)70034-2](https://doi.org/10.1016/S1134-2072(11)70034-2)
31. Quiles J, Rodríguez-Manteca M. Indicaciones y duración de las combinaciones de antiagregantes. Terapéutica en APS [Internet]. 2016 [citado 23 de abril de 2020]; 23(1):29-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2015.05.006>
32. Badimon L, Mendieta G, Vilahur G. Diferencias en los mecanismos de acción de los nuevos antiagregantes: ¿cómo actúan? Revista Española de Cardiología [Internet]. 2014 [citado 3 de mayo de 2020]; 14(A):3-9. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1131-3587\(14\)70098-6](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(14)70098-6)