



# FARMACOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA: ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

Elena Calvo Moraleda

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

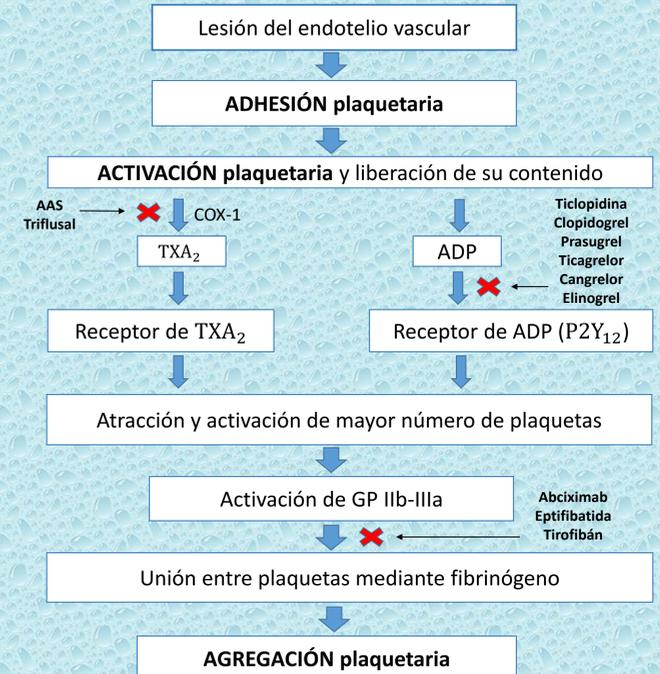
## 1. INTRODUCCIÓN

La **hemostasia** es el conjunto de mecanismos fisiológicos que mantienen la sangre fluida e impiden su pérdida por rotura o daño de un vaso sanguíneo. Consta de 4 pasos: espasmo vascular, **agregación plaquetaria**, coagulación y fibrinólisis.

En cambio, se conoce como **trombosis** al proceso patológico que forma un tapón hemostático (trombo) en la superficie vascular en ausencia de hemorragia. Para evitar la formación de trombos se recurre a distintos fármacos:

- Antiangregantes
- Anticoagulantes
- Fibrinolíticos

Los **antiagregantes plaquetarios** se encargan de inhibir el proceso de activación o agregación plaquetaria (solos o en combinación) para evitar la formación de trombos arteriales. Desempeñan un papel muy importante en la terapia cardiovascular actual: en la enfermedad coronaria, en los accidentes cerebrovasculares isquémicos y en la enfermedad arterial periférica.



## 2. OBJETIVOS

Mostrar una visión detallada de los **antiagregantes plaquetarios** empleados como base del tratamiento y de la prevención secundaria de trastornos trombóticos de origen arterial, centrada en el **mecanismo de acción, dosis, indicación terapéutica y reacciones adversas** de los fármacos y ofrecer **alternativas terapéuticas** en situaciones de fracaso o resistencia al tratamiento inicial.

## 3. MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión bibliográfica a partir de:



## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Fármacos inhibidores de la síntesis de TXA<sub>2</sub>

**Ácido acetilsalicílico (AAS):** actúa de manera selectiva e irreversible sobre COX-1 >> COX-2. Se administra por vía oral a dosis baja (75-325 mg/día) y se absorbe a nivel del tracto gastrointestinal, con una semivida plasmática de 0,3 horas ya que se hidroliza a ácido salicílico.

- ❖ **Indicaciones terapéuticas:** Fármaco de 1ª elección para la prevención secundaria de enfermedades isquémicas cardiovasculares, cerebrovasculares y arteriales periféricas.
- ❖ **Reacciones adversas:** a nivel del tracto gastrointestinal (náuseas, pirosis, dispepsia, úlcera gastroduodenal), incluida hemorragia.
- ❖ **Resistencia clínica al AAS:** ocurre entre un 1-60% de los pacientes tratados a dosis adecuadas. Relacionada con la variedad interindividual. Como consecuencia, aumenta el riesgo de sufrir un nuevo episodio coronario comparado con aquellos que sí responden adecuadamente al tratamiento con AAS.
- ❖ **Interacciones:** con otros AINEs, de manera que aumenta el riesgo de sangrado y potencia el efecto gastrolesivo del AAS. Ejemplos: ibuprofeno, ketoprofeno o naproxeno.

### Fármacos inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa

**Abciximab:** fragmento Fab de anticuerpo monoclonal que actúa de forma **irreversible** sobre GP IIb/IIIa con alta afinidad y baja velocidad de disociación. Presenta una semivida breve (15-30 minutos) ya que se administra por vía intravenosa en bolo de 0,25 mg/kg (seguido de un goteo de 0,125 µg/kg/min) junto con AAS y heparina en la prevención de trombos en ICP. Fue **revocado en 2019** y actualmente no está comercializado debido a su capacidad inmunogénica y al aumento del riesgo de sangrado.

**Eptifibatida y tirofiban:** moléculas sintéticas que inhiben el receptor IIb/IIIa de manera competitiva y **reversible** (alta afinidad y elevada velocidad de disociación). Con una semivida plasmática de 2 horas, se emplean en pacientes con SCASEST y en ICP junto con AAS y heparina. A diferencia del abciximab, no presentan capacidad inmunogénica.

### Fármacos inhibidores de la agregación plaquetaria inducida por ADP

	○ <b>DH</b> Ticlopidina	○ <b>TLD</b> Clopidogrel**	○ Prasugrel <sup>2009</sup>	○ Ticagrelor <sup>2011</sup>	○ <b>H</b> Cangrelor <sup>2018</sup>	Elinogrel
<b>Familia</b>	Tienopiridina 1ª generación	Tienopiridina 2ª generación	Tienopiridina 3ª generación	Ciclopentiltriazolopirimidina	Sulfonilurea	
<b>Mecanismo de acción</b>	Inhibición <b>irreversible</b> del receptor P2Y <sub>12</sub>			Inhibición <b>reversible</b> del receptor P2Y <sub>12</sub>		
<b>Vía de administración</b>	Oral	Oral	Oral	Oral	I.V.	Oral / I.V.
<b>Fármaco activo desde su administración</b>	NO (profármaco) Biotransformación hepática CYP-450	NO (profármaco) Biotransformación hepática CYP-450 (CYP2C19)	NO (profármaco) Biotransformación hepática CYP-450	Sí (antagonista directo con inicio de acción más rápido, mayor inhibición de la agregación plaquetaria, más potente y menos variable)		
<b>Semivida plasmática</b>	24-33 horas (dosis única) hasta 14 días (dosis repetidas)	8 horas	7,4 horas	7-8,5 horas	2-5 minutos	12-14 horas (oral) 50 minutos (I.V)
<b>Dosis de mantenimiento</b>	250 mg/12 h	75 mg/día	10 mg/día + dosis bajas de AAS (máx. 1 año)	90 mg/12h + dosis bajas de AAS (máx. 1 año)	4 µg/kg/min + dosis bajas de AAS	---
<b>Dosis de carga</b>	500 mg	600-900 mg	60 mg	---	---	---
<b>Indicaciones terapéuticas</b>	Prevención secundaria de ACV  Prevención de accidentes tromboembólicos en pacientes con claudicación intermitente  Prevención y corrección de alteraciones plaquetarias por hemodiálisis  Combinado con AAS (dosis bajas) → prevención de trombosis en endoprótesis coronarias	Prevención secundaria de ECV isquémicas, cerebrovasculares y arteriales periféricas  Alternativa al AAS en ACV  Combinado con AAS (a dosis bajas) en SCASEST, IAMCEST, angina inestable, tras angioplastia o colocación de endoprótesis coronarias	Alternativa terapéutica al clopidogrel  Profilaxis de episodios trombóticos arteriales en pacientes sometidos a ICP  Perfil adecuado: paciente que ha sufrido IAMCEST o paciente diabético	Alternativa terapéutica al clopidogrel  Profilaxis de episodios trombóticos arteriales en pacientes con síndrome coronario agudo	Rápida inhibición plaquetaria en ICP, pacientes intubados o con alteraciones digestivas  Perfil adecuado: sin tratamiento actual con otros inhibidores del receptor P2Y <sub>12</sub> o cuando no estén disponibles	Actualmente en ensayo clínico  Alternativa terapéutica en pacientes con enfermedad coronaria estable que responden mal al clopidogrel.
<b>Reacciones Adversas</b>	Agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia, SHU, PTT  Alteraciones gastrointestinales Hemorragia	Más potente (8-10 veces) y segura que ticlopidina (12 veces menos incidencia de trastornos hematológicos) Neutropenia, PTT, otras (diarrea, exantema y rash cutáneo)	Mayor riesgo de hemorragia graves comparado con clopidogrel  Precaución en pacientes >75 años, peso <60 kg o disfunción renal. Emplear dosis de 5 mg	Disnea, ↑ creatinina y ácido úrico, síncope y pausas ventriculares ≥3s	Riesgo de hemorragia	

\*\* **Resistencia al clopidogrel:** ocurre entre un 5-40% de los pacientes tratados a dosis adecuadas. Relacionada con la variedad interindividual (polimorfismo CYP2C19). Como consecuencia, aumenta el riesgo de sufrir un nuevo episodio cardiovascular o cerebrovascular comparado con aquellos que sí responden adecuadamente al tratamiento.

\*\* **Interacciones:** mayoritariamente con fármacos que se metabolizan por las mismas vías que el clopidogrel. Ejemplo: inhibidores de la bomba de protones (omeprazol y esomeprazol).

## ABREVIATURAS

COX: ciclooxigenasa	I.V: intravenosa
TXA <sub>2</sub> : tromboxano A2	ACV: accidente cerebrovascular
ADP: adenosindifosfato	ECV: enfermedad cardiovascular
GP: glicoproteína	IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
AINE: antiinflamatorio no esteroideo	SHU: síndrome hemolítico urémico
AMPc: adenosinmonofosfato cíclico	PTT: síndroma trombocitopénica trombótica
GNPC: guanosilmonofosfato cíclico	○: fármaco sujeto a prescripción médica
ICP: intervención coronaria percutánea	TLD: tratamiento de larga duración
SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST	DH: fármaco de diagnóstico hospitalario
	H: fármaco de uso hospitalario

## 5. CONCLUSIONES

**AAS y/o 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. Ante esta situación de resistencia se recurre a otras opciones terapéuticas: combinación de distintos fármacos o a los nuevos antagonistas del receptor P2Y<sub>12</sub> (prasugrel, ticagrelor y cangrelor). Por ello, es preciso realizar ensayos clínicos que comparen la eficacia y seguridad de los nuevos fármacos desarrollados y seguir investigando dianas farmacológicas que inhiban selectivamente la agregación plaquetaria a menores dosis efectivas y sin aumentar el riesgo de sangrado.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

