

Antiagregantes Plaquetarios

(el rincón del vago)

El proceso de agregación plaquetaria es una parte vital del complejo fenómeno de la coagulación. Lo que sigue es un resumen que hace énfasis en los aspectos relacionados con el mecanismo de acción de los fármacos antiagregantes.

El proceso comienza con la adhesión de las plaquetas a la superficie subendotelial expuesta por la lesión vascular, y la posterior activación plaquetaria. La activación tiene como resultado final la formación de un entramado de plaquetas unidas entre sí por cadenas de fibrinógeno, que será el núcleo y estructura del tapón hemostático o del trombo.

La activación de las plaquetas comprende dos procesos principales:

1. *La formación y liberación de sustancias vasoactivas y participantes en el proceso de coagulación.* Entre ellas destacaremos las que van a amplificar el proceso de agregación induciendo la activación de otras plaquetas: *prostaglandinas* (tromboxano A2 y prostaciclina) adenosina difosfato (ADP) y trombina.
2. *La aparición y activación de receptores de proteínas en la membrana plaquetaria.* Los receptores son *integrinas*, una familia de moléculas que intervienen muy frecuentemente en interacciones célula-proteína. Entre los receptores plaquetarios se encuentra el responsable de la fijación de la plaqueta a la zona lesionada al reconocer y unirse a cadenas proteínicas del subendotelio (notablemente el colágeno y el factor de von Willebrand), pero a nuestros efectos nos interesa más el **receptor de glucoproteína IIb/IIIa**, que reconoce y fija las cadenas de fibrinógeno, formando la trama plaqueta-fibrinógeno-plaqueta del tapón hemostático. Al activarse la plaqueta aparecen en su superficie unos 50.000 receptores IIb/IIIa.

El proceso de agregación es inhibido por varias sustancias naturales (generalmente prostaglandinas) que se producen en el endotelio y cuyo propósito es precisamente evitar que ocurra coagulación intravascular sin previa lesión.

Puede influirse de muy diversas formas sobre este complejo mecanismo. De hecho el grupo está constituido por medicamentos usados inicialmente para otras indicaciones y que han sobrevivido como antiagregantes por haber demostrado utilidad clínica, y por una serie de fármacos nuevos que se han concebido haciendo uso de los modernos conocimientos sobre el mecanismo de la agregación plaquetaria. Muchos de los mecanismos de acción de la clasificación siguiente se han descubierto con posterioridad al uso terapéutico.

- Actúan sobre los mediadores de la activación plaquetaria
- *Inhiben la producción:* Ácido acetilsalicílico, triflusal
- *Bloquean la acción:* Dipyridamol
- Bloqueantes del receptor IIb/IIIa: Abciximab, ticlopidina
- Análogos de inhibidores naturales de la agregación: Epoprostenol, iloprost.

Esta clasificación farmacológica no tiene gran utilidad para la selección de antiagregantes. La experiencia clínica es más importante. Los medicamentos modernos **epoprostenol**, **iloprost** y **abciximab** son mucho más potentes que los antiagregantes tradicionales, pero son productos inyectables cuya utilidad terapéutica está limitada por la vía de administración y por su propia potencia farmacológica. A medida que se profundiza en el mecanismo de la agregación plaquetaria, tanto más se borra la distinción tradicional (y un poco artificial) entre medicamentos *anticoagulantes* y *antiagregantes plaquetarios*.

USOS DE LOS ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

Los antiagregantes se usan como preventivos de la formación de trombos en tres situaciones:

- ◆ Riesgo de episodios obstructivos coronarios y cerebrales.
- ◆ Cirugía vascular y diálisis

◆ Prevención de trombosis venosas profundas.

TABLA I. PRINCIPALES ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

MEDICAMENTO MECANISMO DE ACCIÓN	COMENTARIO
<p>Ácido acetilsalicílico (ver grupo N02B1A) Inhibición irreversible (acetilación) del enzima ciclooxigenasa, que interviene en la síntesis de precursores comunes de tromboxanos (proagregantes) y prostaciclina, PGI₂ (antiagregante). El predominio de la acción antiagregante se debe a que la prostaciclina es sintetizada por células endoteliales vasculares, capaces de producir nuevas moléculas de ciclooxigenasa tras la inactivación inicial por el ácido acetilsalicílico. Por el contrario, las plaquetas (que son fracciones celulares y, que por tanto, carecen de núcleo), son incapaces de producir nuevas moléculas de ciclooxigenasa, con lo que no se sintetizan precursores de los tromboxanos.</p>	<p>El medicamento más experimentado. Se ha convertido en el antiagregante de elección y es el patrón de comparación del grupo. Las dosis como antiagregante están entre 75 y 325 mg/día. Dosis mayores no aumentan la eficacia pero sí los efectos adversos.</p>
<p>Dipiridamol (Ver grupo C01D1A) Eleva de niveles intraplaquetarios de AMP cíclico, impidiendo la acción de los mediadores de la activación plaquetaria.</p>	<p>No se emplea como monoterapia porque el efecto antiagregante se obtiene a dosis que originan efectos secundarios frecuentes por la acción vasodilatadora. Se suele usar asociado al AAS o anticoagulantes en prevención de tromboembolismo en casos de contacto de la sangre con superficies distintas del endotelio vascular: prótesis vascular, "bypass" coronario o femoral-popliteal, prevención de trombosis venosas, etc. En la mayoría de las aplicaciones la asociación AAS+dipiridamol no ha mostrado ser más efectiva que el AAS solo.</p>
<p>Ticlopidina Impide la fijación del fibrinógeno a la plaqueta activada, por interacción con el receptor IIb/IIIa.</p>	<p>La impresión general de la ticlopidina es que es un antiagregante de eficacia similar o marginalmente superior al AAS pero con incidencia de efectos secundarios bastante mayor. Puede producir neutropenia como efecto secundario, con incidencia muy baja y usualmente en los primeros tres meses del tratamiento. Está clasificada como medicamento de diagnóstico hospitalario. Puede ser una alternativa interesante en pacientes que no toleren el AAS. Se ha autorizado su uso en prevención de oclusiones tras procedimientos coronarios quirúrgicos. Hay datos positivos sobre la eficacia de la ticlopidina en el mantenimiento a largo plazo de la funcionalidad de los injertos de vena safena en cirugía de derivación (bypass) de miembros inferiores, además de reducir la incidencia de episodios isquémicos no relacionados con el injerto. Esto resulta de especial interés dado que sin terapia coadyuvante, la tasa de funcionalidad llega a bajar a un 50% a los dos años para injertos femoropoplíteos o femorotibiales.</p>
<p>Triflusal Inhibición irreversible de la ciclooxigenasa, que interviene en la síntesis de tromboxanos y prostaciclina.</p>	<p>Un derivado trifluorado del AAS, con el mismo mecanismo de acción. Medicamento de investigación española. La documentación clínica es más limitada que con los anteriores, pero comienza a ser significativa.</p>
<p>Epoprostenol (Prostaciclina) Es una prostaglandina natural que impide el proceso de agregación espontánea de las plaquetas.</p>	<p>Un antiagregante muy potente, pero muy poco manejable como medicamento. Sólo se puede administrar por infusión IV y su potente acción vasodilatadora es fuente de efectos adversos. Se usa para evitar la coagulación en la circulación extracorpórea y en hipertensión pulmonar primaria</p>

Iloprost Se trata de un análogo químicamente estable del epoprostenol (prostaciclina).	Autorizada en España en la tromboangiítis obliterante avanzada (enfermedad de Buerger) con isquemia grave de las extremidades, en los casos en que no esté indicada la revascularización. También ha demostrado eficacia en la inhibición de la gregación plaquetaria inducida por heparina, incluso en casos refractarios al ácido acetilsalicílico.
Abciximab Es un anticuerpo monoclonal que se acopla a los receptores IIb/IIIa bloqueándolos.	Como el anterior, es un antiagregante muy potente que sólo puede administrarse por infusión IV. La incidencia de episodios hemorrágicos es alta. La indicación autorizada es la prevención de la obstrucción vascular tras angioplastia, en tratamiento aditivo al AAS y heparina.

Prevención de trombosis coronaria y cerebral

El concepto cubre las situaciones siguientes:

Alto riesgo.

- ◆ *Infarto agudo de miocardio*
- ◆ *Post infarto de miocardio*
- ◆ *Antecedentes de trombosis cerebral o ataques isquémicos transitorios (TC/AIT)*
- ◆ *Prevención en otros pacientes de alto riesgo (angina estable e inestable, diabetes, fibrilación auricular, claudicación intermitente, etc.).*

Bajo riesgo.

- ◆ *Prevención primaria en sujetos sin factores especiales de riesgo.*

El ácido acetilsalicílico es el agente más coste-efectivo para la **prevención secundaria** de la enfermedad isquémica cardíaca. Administrado en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio, este fármaco reduce los índices de mortalidad y de infarto recurrente en un 20%. En pacientes con angina inestable, el ácido acetilsalicílico puede prevenir un 30% de los casos de infarto de miocardio. También los pacientes con injertos coronarios o sometidos a angioplastia, así como aquellos con angina estable, pueden beneficiarse de los efectos preventivos del ácido acetilsalicílico.

El uso de este medicamento para la **prevención primaria** de la enfermedad isquémica cardíaca ha sido sometido a debate durante mucho tiempo. Actualmente hay datos que demuestran que el ácido acetilsalicílico puede prevenir el infarto de miocardio en hombres.

En este sentido, se ha comprobado una reducción del 32% del riesgo de infarto de miocardio no mortal por año en sujetos de alto riesgo con ácido acetilsalicílico, frente a un 31% con hipolipemiantes de tipo estatina. Los correspondientes valores para pacientes de bajo riesgo son del 41% (ácido acetilsalicílico) y 37% (estatinas), todo ello en relación al placebo. Tras los correspondientes ajustes estadísticos, estos datos indican que el tratamiento puede prevenir un infarto de miocardio no mortal anual por cada:

Fármaco	Pacientes de bajo riesgo	Pacientes de alto riesgo
Acido acetilsalicílico	643	347
Estatinas	311	263

Como se parecía en la tabla anterior, en hombres sanos, el grado de protección que el ácido acetilsalicílico confiere frente a los infartos de miocardio no mortales es similar al de las estatinas. ¿Significa esto que debería prescribirse ácido acetilsalicílico a todo el mundo para prevenir el infarto de miocardio?

La pregunta debe ser contestada en negativo, ya que, para empezar los datos clínicos disponibles sólo se refieren a hombres (no a mujeres). Por otro lado, en las personas de bajo riesgo, el riesgo absoluto de infarto de miocardio es inferior a un 0,5% anual, por lo que cualquier medida preventiva (incluyendo la administración profiláctica de ácido acetilsalicílico) tendría un efecto muy marginal. Además, aunque este fármaco es muy bien tolerado en general, es capaz

de producir, incluso con dosis pequeñas, molestias gástricas que, en casos raros, pueden convertirse en hemorragias digestivas o cerebrales. Aunque el riesgo de accidente cerebrovascular es muy bajo en términos absolutos, existe un exceso de riesgo de un caso por cada tres infartos de miocardio prevenidos, algo que no ocurre ciertamente con las estatinas.

Por todos estos motivos, sólo los hombres con alto riesgo de infarto de miocardio (fumadores, hipertensos, obesos, hipercolesterolémicos, etc) son candidatos a la prevención primaria con ácido acetilsalicílico, aunque sólo como una más de las medidas preventivas que es preciso adoptar en este tipo de personas (dieta, tabaquismo, actividad física, hipertensión, etc).

La utilización de **anticoagulantes orales** en la prevención primaria del infarto también ha sido objeto de controversia. Teóricamente, la inhibición de la cascada de coagulación y, por consiguiente, de la deposición de fibrina, puede proteger de un infarto de miocardio a los pacientes de alto riesgo. Sin embargo, los efectos adversos de los anticoagulantes orales son más importantes que los del ácido acetilsalicílico y la monitorización del tratamiento es bastante más compleja. Estos son motivos suficientes como para desaconsejar el uso de anticoagulantes orales en la prevención del infarto de miocardio. No obstante, en pacientes que no toleren o en los que esté contraindicado el ácido acetilsalicílico, puede ser una alternativa interesante.

Cirugía vascular y diálisis

En la prevención de *oclusión tras cirugía vascular*, el beneficio es del orden de 90 casos evitados por cada 1000 tratamientos (de siete meses en intervenciones coronarias y 19 meses en las periféricas). En pacientes bajo *hemodiálisis* pueden evitarse 220 oclusiones del acceso por 1000 tratamientos de dos meses.

Los riesgos son de un aumento de 13/1000 tratamientos de los episodios hemorrágicos importantes y de un posible aumento (no significativo estadísticamente) de 1 caso de hemorragia fatal por 1000 tratamientos. No hay diferencia significativa de eficacia si se comienza el tratamiento antes de la operación o inmediatamente después. Puede ser prudente comenzar la terapia antiagregante después de la intervención para minimizar el riesgo de hemorragia.

No hay diferencia de resultados entre los antiagregantes, aunque (dado el número de pacientes en los ensayos) es posible que haya pequeñas diferencias de eficacia no detectadas. En cualquier caso no hay criterios de eficacia para preferir un tratamiento sobre otro.

Sin embargo, estos datos son anteriores a la introducción del **abciximab**. El abciximab es aditivo al tratamiento antiagregante oral en angioplastia coronaria y hay que esperar aumento tanto en la prevención de episodios cardiovasculares como en la incidencia de episodios hemorrágicos.

Prevención de trombosis venosas profundas

El tratamiento antiplaquetario resulta en la disminución de unos 90 casos de trombosis y 17 casos de embolia pulmonar por 1000 tratamientos. Los resultados son parecidos para cirugía general y ortopédica y para pacientes no quirúrgicos de alto riesgo. En el lado negativo hay un aumento de 22/1000 tratamientos en episodios hemorrágicos leves a moderados y de 3/1000 tratamientos en casos que necesitaron transfusión. No parece haber aumento de episodios hemorrágicos mortales. Hay indicios, pero no demostración clara, de que la combinación **AAS+dipiridamol** es más efectiva que el AAS como preventivo de trombosis, pero la controversia real en estos momentos está en el papel de la prevención de la agregación plaquetaria respecto al tratamiento profiláctico con dosis bajas de heparina, que es procedimiento aceptado de prevención de trombosis venosas profundas. Los antiagregantes son más fáciles de usar, pero existe la impresión de que la acción protectora de la heparina es mayor y la experiencia con ella es más fiable. Hay estudios en marcha para confirmar los resultados y para determinar el posible beneficio adicional de la combinación de heparina y antiagregantes.