



BOLETÍN DE INFORMACIÓN
FARMACOTERAPÉUTICA
DE NAVARRA

Volumen 5, nº 4 (septiembre 1997)

[Búsquedas](#)

[Sumario](#)

[Inicio](#)

[e-mail](#)

Antiagregantes Plaquetarios

Miguel Ángel Imízcoz - Jefe de Sección - Servicio de Cardiología - Hospital de Navarra

[Introducción](#)

[Fármacos Antiagregantes más utilizados en la Práctica Clínica](#)

[Aplicaciones Clínicas de los Antiagregantes](#)

[Conclusión](#)

[Bibliografía recomendada](#)

INTRODUCCIÓN

La agregación plaquetaria, activada por un gran número de posibles estímulos (colágeno, trombina, epinefrina, serotonina,...) forma parte activa en la trombosis arterial (responsable de síndromes isquémicos agudos) y en el desarrollo de enfermedad arterial oclusiva (arterioesclerosis) (1). Al activarse la plaqueta se facilita la exposición de los receptores GP IIb/IIIa de la membrana, permitiendo la fijación de fibrinógeno o factor von Willebrand produciéndose la agregación entre plaquetas. La propia plaqueta activada libera a su vez más serotonina, adenosin difosfato y tromboxano A_2 que activa nuevas plaquetas, produciéndose así un fenómeno en cascada activación - agregación. Es a partir de principios de los años 70 cuando el papel de la agregación plaquetaria toma más entidad y se comienzan a investigar efectos de fármacos ya conocidos (aspirina, dipiridamol) y otros nuevos (ticlopidina, inhibidores de IIb/IIIa,...) (2).

[índice](#) 

FÁRMACOS ANTIAGREGANTES MÁS UTILIZADOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

ASPIRINA

Utilizada desde hace más de 100 años por su efecto analgésico, antipirético y antiinflamatorio, es en 1960 cuando se describe su efecto antiagregante plaquetario y en 1971 cuando se descubre que la acetilación irreversible de la ciclooxigenasa es el mecanismo de inhibición del tromboxano A_2 , del que se deriva su efecto antiagregante y la inhibición de la prostaglandina I_2 . A nivel endotelial este fenómeno puede ser transitorio debido a la producción del enzima por las células endoteliales.

La aspirina es absorbida parcialmente en el estómago y rápidamente en el yeyuno. Después de una dosis única a los 20 ó 30 minutos se alcanzan niveles plasmáticos eficaces, con pico máximo una a dos horas después de su administración. La absorción puede modificarse dependiendo del tipo de comprimido (las formas entéricas la retrasan y las masticables producen una absorción irregular con respecto al comprimido oral), del pH de la superficie gástrica y del tiempo de permanencia en el

estómago (1, 2).

La dosis para conseguir efecto antiagregante oscila entre 80 y 325 mg, respetando la síntesis endotelial de prostaglandina (3). En España, debido al contenido de las presentaciones comerciales se viene utilizando una dosis inicial única de 400 ó 500 mg, seguida de 100-300 mg/día.

El efecto adverso más común de la aspirina es la alteración gastrointestinal y existe una clara relación con la dosis utilizada, por esta razón se tiende a utilizar la dosis mínima eficaz (100-300 mg) cuando se indica de forma crónica (3). A pesar de ser bien conocido el efecto gastroerosivo, habitualmente no se preconiza la utilización de medidas farmacológicas gastroprotectoras, salvo en aquellos pacientes con antecedentes de enfermedad gastroduodenal o historia de sangrado previo, en especial los primeros meses de tratamiento. Otros efectos como broncoespasmo (en pacientes con la triada de asma, alergia y pólipos nasales inducidos por aspirina), angioedema, urticaria o reacción anafiláctica son menos frecuentes.

TRIFLUSAL

El triflusal tiene una estructura química emparentada con la aspirina, de la que se diferencia por la presencia de un grupo trifluoro-metilo. A pesar de la similitud de la estructura con la aspirina no comparte con ella la acción analgésica, antitérmica ni antiinflamatoria, al menos a la dosis a la que ejerce su efecto antiplaquetario. Administrado por vía oral se absorbe en intestino delgado, con una biodisponibilidad entre 83 y 100%. Una vez absorbido se une a proteínas plasmáticas en un 99%. La eliminación es renal. A las 4 horas de la administración oral ya no se detectan niveles plasmáticos de triflusal ni de sus metabolitos. El triflusal inhibe la ciclooxigenasa plaquetar y su principal metabolito inhibe la fosfodiesterasa, con aumento de adenosina (doble mecanismo de acción antiagregante) (4).

Los efectos secundarios más frecuentes son molestias gastrointestinales. Los fenómenos de hipersensibilidad son excepcionales.

Desde el punto de vista clínico sus indicaciones son similares a las de la aspirina, a la que por el momento no ha demostrado superar significativamente, ni por eficacia ni por menor número de efectos secundarios. Se encuentran en curso estudios clínicos extensos para conocer las diferencias con aspirina.

DIPIRIDAMOL

Es un vasodilatador, similar a la papaverina, con efecto fundamental a nivel de pequeños vasos. Aumenta la adenosina intra y perivascular por inhibición de la fosfodiesterasa y el mecanismo final antitrombótico no es bien conocido.

La absorción es baja y variable, la fijación a la albúmina es alta (91 a 99%). La vida media de distribución es de 40 a 90 minutos y la de eliminación de 10 a 12 horas. El pico plasmático de concentración se obtiene de 1 a 3 horas después de la administración oral. Su eliminación es principalmente biliar.

El dipiridamol tiene buen efecto antitrombótico en presencia de material protésico como pueden ser la superficie de las prótesis valvulares o en los shunt arteriovenosos realizados con material biológico. Aunque "in vitro" este efecto se potencia con la asociación de aspirina, los ensayos clínicos realizados no han demostrado este sinergismo, excepto en la prevención de la oclusión de injertos aorto-coronarios y en la progresión de la enfermedad vascular periférica. Ambos efectos se encuentran pendientes de estudios más amplios que lo confirmen.

Los efectos secundarios más frecuentes son mareo (10-14%), molestias gastrointestinales (6%), diarrea y náuseas (5%) sobre todo, si se administra por vía intravenosa, cefalea (2%), reacciones alérgicas dérmicas (2%) y aunque se ha descrito, es excepcional la aparición de angina al inicio del tratamiento (2).

TICLOPIDINA

La ticlopidina es una tienopiridina de potente e irreversible acción inhibidora del funcionalismo plaquetario. El efecto se asocia al bloqueo del receptor plaquetario del adenosin difosfato y a la interferencia en la unión del fibrinógeno a su receptor, el complejo GP IIb/IIIa. Aunque el pico plasmático después de su administración oral se produce a las 2 horas, el efecto antiagregante plaquetario comienza ligeramente a las 4 horas y no se obtiene la máxima eficacia hasta 2 ó 3 días después de su inicio. De la misma manera, el efecto antiagregante plaquetario persiste después de la suspensión del fármaco, hasta 10 a 14 días después (tiempo de renovación de las plaquetas circulantes).

Los efectos secundarios pueden aparecer en los 3 primeros meses de tratamiento. Las alteraciones gastrointestinales son frecuentes: diarrea (13%), náuseas (7%) y dolor abdominal (4%). Hasta un 13% abandona el tratamiento por efectos adversos. Se ha descrito colestasis de forma aislada. El rash cutáneo aparece en un 5% y desaparece unos días después de suspender el tratamiento. Los fenómenos hemorrágicos, incluida hemorragia intracraneal se producen entre 0,5 y 1%. Púrpura puede aparecer hasta en un 2% de los pacientes, neutropenia en 2,4% y agranulocitosis en un 0,8% (1).

Como resumen la ticlopidina es un potente antiagregante plaquetario, con efecto irreversible, pero con una tasa de efectos secundarios a tener en cuenta a la hora de indicarlo, debiendo de hacer un control analítico cada dos semanas, en los tres primeros meses después de iniciado el tratamiento. **La Comisión Nacional de Farmacovigilancia en su hoja informativa nº 9, preconiza su uso como antiagregante de segunda elección, en los pacientes que no toleren la aspirina**

INHIBIDORES DE FIJACION A GLICOPROTEÍNAS (IIb/IIIa)

Se trata de un grupo de fármacos (Abciximab, Integrelin,..), con efecto antiplaquetar rápido, potente y de corta duración, administrados por vía endovenosa y que por el momento su única indicación clínica son las angioplastias coronarias con alto riesgo de trombosis. Presentan mayor incidencia de hemorragias que otros antiagregantes (1,5).

[índice](#) 

APLICACIONES CLÍNICAS DE LOS ANTIAGREGANTES

1. Enfermedad coronaria

1.1 Prevención primaria.

Los estudios realizados con aspirina frente a placebo, muestran una reducción del número de infartos de miocardio, sin modificar la mortalidad y un incremento de las hemorragias en el grupo tratado. Análisis posteriores de estos estudios muestran que en el subgrupo que ha seguido correctamente el tratamiento con aspirina, el beneficio de reducción de infarto es más importante que en el global y que aquellos pacientes que sufren un infarto, el tratamiento previo con aspirina puede reducir la isquemia (7,8,9). No se aconseja su uso general salvo en pacientes muy cargados de factores de riesgo no modificables (indicación individualizada: pacientes de más de 50 años que padezcan enfermedad vascular o vaso cerebrobral conocida y 2 factores de riesgo mayores - Tabla 1). **No hay datos que soporten el uso de ticlopidina ni dipiridamol en prevención primaria.**

Tabla 1: Factores de riesgo coronario

Factores de riesgo mayores	Factores de riesgo menores
Hiperlipemia	Sexo
Tabaquismo	Edad
Hipertensión arterial	Obesidad
Diabetes	Vida sedentaria
	Estrés
	Historia familiar de cardiopatía precoz (antes de 50 años)

1.2 Angina estable.

El uso de aspirina es eficaz para disminuir el número de agudizaciones (reducción de hasta el 67% de riesgo de infarto a los 5 años) y posiblemente para reducir la severidad de las mismas (9). Dosis de aspirina de 100-300 mg/día. **No hay datos que avalen el uso de ticlopidina o dipiridamol.**

1.3 Angina inestable.

El efecto beneficioso de la aspirina se ha observado desde hace muchos años. En cuatro estudios randomizados se observa una reducción de riesgo de padecer un infarto de miocardio de hasta el 51% al cabo de 12 semanas (1). Este beneficio se mantiene durante los dos primeros años y se observa tanto cuando se administra sola o asociada a la heparina. Dosis de aspirina de 100-300 mg/día. Se puede utilizar ticlopidina en los pacientes con intolerancia a aspirina.

1.4 Infarto agudo de miocardio

En el infarto agudo de miocardio, al igual que en la angina inestable, la administración de aspirina reduce la mortalidad en la fase aguda y el reinfarto en las primeras semanas. Este beneficio es mayor cuanto más precoz se administre, por tanto se aconseja su uso inmediato ante la sospecha clínica de infarto de miocardio (una primera dosis de 500 mg, seguida de 200-300

mg/día). Si el paciente presenta intolerancia gástrica en las primeras horas de infarto pueden utilizarse las formas intravenosas. La alternativa a la aspirina, en los pacientes que no la toleren de forma crónica puede ser la ticlopidina, recordando que su efecto antitrombótico no comenzará hasta 24-48 horas después de su administración.

1.5 Prevención secundaria después de infarto de miocardio.

El reinfarcto es uno de los factores de mayor mortalidad y morbilidad después de un primer infarto. Existen al menos seis grandes estudios que demuestran que la utilización de forma crónica de aspirina (dosis de 100-300 mg/día) reducen de forma significativa tanto la mortalidad como el reinfarcto. El beneficio es evidente el primer año y se mantiene posiblemente de forma prolongada (1,3,6).

1.6 Pacientes portadores de puentes coronarios.

La frecuencia de oclusión de los puentes de safena se puede estimar en 5 a 15% el primer mes, del 15 al 25% el primer año y del 2 al 4% anual hasta alcanzar el 50% a los 10 años. La trombosis es la responsable de este hecho el primer año y la activación plaquetar facilita la hiperplasia de la íntima como mecanismo responsable de la oclusión tardía. Estos hechos justifican el uso de aspirina, iniciada de forma precoz (en las primeras 24 horas). El beneficio es evidente el primer año y posiblemente se mantenga durante más tiempo. La asociación de dipiridamol y aspirina puede producir un ligero beneficio, sin significación estadística. La ticlopidina tiene efecto clínico similar a la aspirina (2).

1.7 Angioplastia coronaria y prótesis endovasculares (Stent).

La aspirina reduce la oclusión aguda después de una angioplastia. En las angioplastias de alto riesgo se han comenzado a utilizar inhibidores de IIb/IIIa, con potente y transitorio efecto antiagregante, pero con mayor índice de hemorragias. En las prótesis endovasculares (Stent), que hasta ahora se sometían a tratamiento anticoagulante oral para evitar la trombosis precoz, la anticoagulación se ha sustituido por una potente antiagregación durante el primer mes con la asociación de aspirina (200 mg/día) y ticlopidina (500 mg/día), para continuar a partir de ese momento con aspirina sola. En algunos casos se está realizando el tratamiento solo con aspirina si se tiene la certeza que el vaso está bien abierto y con flujo correcto (10). **Ninguno de los fármacos antiagregantes ha modificado el índice de reestenosis.**

2. Otras enfermedades cardíacas

2.1 Portadores de válvulas mecánicas o biológicas de alto riesgo trombótico

En principio debe ser sometido a anticoagulación oral. Los estudios con antiagregantes aislados han mostrado una mayor incidencia de fenómenos tromboembólicos. Si un paciente correctamente anticoagulado presenta un fenómeno embólico, se asociará al tratamiento anticoagulante una dosis baja de aspirina (100 mg/día), que aumenta poco el riesgo de sangrado.

2.2 Fibrilación auricular sin enfermedad valvular.

Los pacientes con fibrilación auricular crónica tienen una mayor incidencia de embolias y por tanto son tributarios de tratamiento anticoagulante. En los grupos de bajo riesgo embólico (sin HTA, diabetes, insuficiencia cardíaca y edad menor de 65-70 años) se puede utilizar aspirina a dosis de 200-300 mg/día (11). **La asociación de dipiridamol y aspirina no es más eficaz que la aspirina sola.**

3. Enfermedad cerebrovascular

3.1 Prevención después de accidente cerebro vascular

La aspirina es el fármaco de primera elección para los pacientes con isquemia cerebral (transitoria o persistente) de origen no cardíaco, aunque no está bien establecida la dosis eficaz para prevenir el episodio isquémico. El fármaco alternativo es la ticlopidina, 500 mg/día. En un estudio comparativo entre ambos fármacos, la ticlopidina es ligeramente más eficaz que la aspirina, pero el mayor número de efectos secundarios hacen que su uso sea más limitado. Analizando por subgrupos la ticlopidina es algo más eficaz en mujeres, pacientes con infarto completo y en presencia de isquemia de la circulación cerebral posterior. Después de endarterectomía carotídea se aconseja el tratamiento con aspirina por mejorar la supervivencia (12,13).

4. Otros

4.1 Preeclampsia

La preeclampsia se relaciona con insuficiencia placentaria, debido a constricción y/o trombosis de pequeños vasos. Bajas dosis de aspirina reducen el índice de cesáreas por dicha razón, aunque no modifican los eventos maternos ni del recién nacido (2,3).

4.2 Trombosis venosa

El trombo venoso se produce por mecanismos diferentes al arterial. Son trombos más ricos en fibrina y el éstasis venoso juega un papel importante. En estudios randomizados, realizados en pacientes después de ser sometidos a cirugía ortopédica, la aspirina ha demostrado ser inferior a anticoagulantes orales o heparina de bajo peso molecular para prevenir episodios de tromboembolismo pulmonar (3).

4.3 Trombosis de shunt arteriovenosos

En estudios reducidos, una dosis baja de aspirina reduce la presencia de trombosis en la fístula de los pacientes sometidos a hemodiálisis (2).

4.4 Enfermedad vascular periférica

La antiagregación plaquetaria hace regresar la arterioesclerosis en el animal de experimentación (mono). Se ha descrito regresión de la arterioesclerosis con la asociación de aspirina y dipiridamol, efecto que es menor con aspirina sola (2).

[índice](#) 

CONCLUSIÓN

La inhibición de la agregación plaquetaria es una medida que ha demostrado eficacia en prevenir la trombosis arterial en la enfermedad vascular.

1- La aspirina a dosis bajas (100-300 mg/día) es el fármaco de elección en todas las indicaciones: enfermedad coronaria aguda o crónica, salvo prevención primaria, pacientes portadores de puentes coronarios, enfermedad vascular cerebral y algunos casos de fibrilación auricular crónica.

2- La ticlopidina se ha mostrado igualmente eficaz, pero su mayor número de efectos secundarios y su coste limitan su indicación a aquellos casos en que esté indicada la antiagregación y no se tolere la aspirina.

3- El uso de dipiridamol quedaría limitado a los pacientes portadores de prótesis biológicas que requieran antiagregación y, asociado a aspirina, tal vez en la enfermedad vascular periférica.

4- El triflusal, con efecto clínico similar a la aspirina, se encuentra pendiente del resultado de estudios clínicos amplios que justifiquen su uso.

Tabla 2: Eficacia clínica de aspirina, ticlopidina y dipiridamol

Indicación	Aspirina	Ticlopidina	Dipiridamol
Enfermedad coronaria			
Prevención primaria de infarto de miocardio	+/-		
Angina estable	+		
Angina inestable	+	+	
Prevención secundaria de infarto de miocardio	+		-
Puentes coronarios	+	+	-
Oclusión aguda después de angioplastia	+	+	-
Reestenosis después de angioplastia	-	-	-
Otras enfermedades cardíacas			
Válvulas mecánicas o biológicas de alto riesgo	+(D)		+(D)

Fibrilación auricular no valvular	+		
Enfermedad cerebrovascular			
Prevención primaria de accidente vascular cerebral (ACV)	-		
ACV o ataque isquémico transitorio después de ACV pequeño	+	+	-
Prevención secundaria después de ACV importante		+	-
ACV o reestenosis después de endarterectomía carotídea	+		
Trombosis de shunt	+		
Enfermedad vascular periférica	+	+	+(A)

+ Efectivo, - Inefectivo, +/- Dudoso, (D) Asociado a dicumarina, (A) Asociado a aspirina

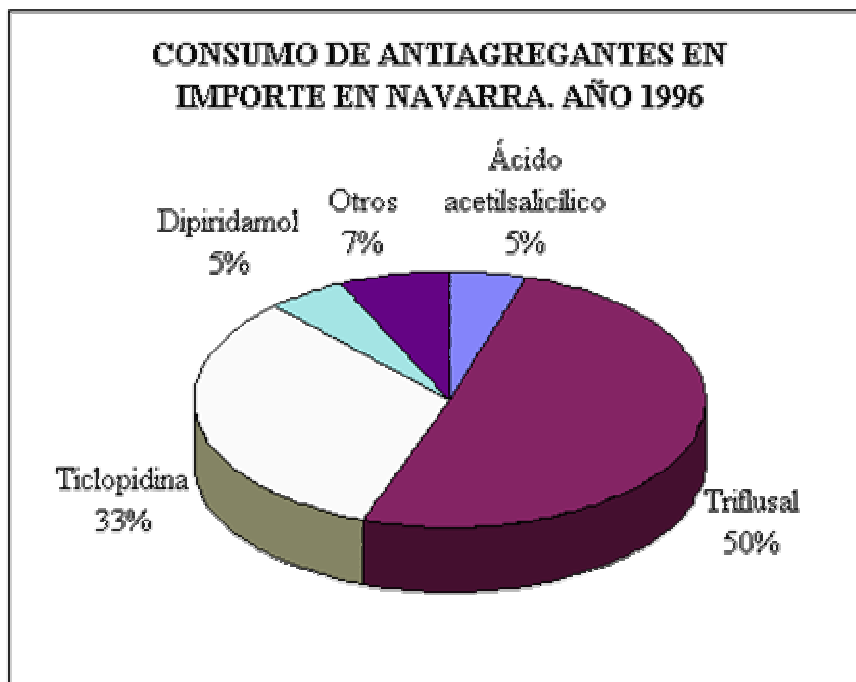
ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS CON ANTIAGREGANTES			
PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE REGISTRADO	PRESENTACIÓN	PRECIO
ACIDO ACETIL SALICILICO	AAS	100 mg 20 comp	179
	ADIRO	200 mg 30 comp	203
	ASPINFANTIL (EFP)	125 mg 20 comp	188
	ASPIRINA (EFP)	125 mg 20 comp	303
	BIOPLAK	125 mg 30 comp	282
		250 mg 30 comp	288
	MEJORAL INFANTIL (EFP)	125 mg 20 comp	279
	OKAL INFANTIL (EFP)	125 mg 20 comp	264
	ORRAVINA	125 mg 15 comp	83
		250 mg 15 comp	85
SASPRYL (EFP)	200 mg 10 comp	33	
CARBASALATO CÁLCICO	ASCAL 38	38 mg 30 sobres	430
DITAZOL	AGEROPLAS	400 mg 30 caps	949
TICLOPIDINA	TICLODONE (DH)	250 mg 20 gg	2442
		250 mg 50 gg	6048
	TIKLID (DH)	250 mg 50 comp	6425
		250 mg 20 gg	2634
TRIFLUSAL	DISGREN	300 mg 30 caps	2593

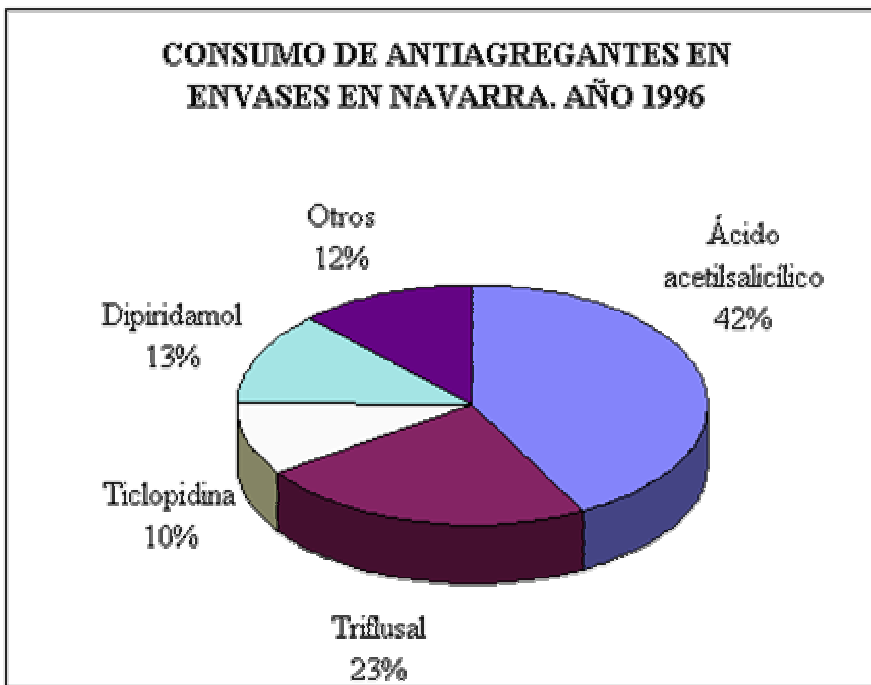
		300 mg 50 caps	4314
--	--	----------------	------

EFP: Especialidad farmacéutica publicitaria, DH: Diagnóstico hospitalario

COSTE TRATAMIENTO DÍA (DDD)		
Fármaco	DDD (mg)	CTD (pesetas)
Aspirina	100-300 *	9-15
Triflusal	300-900 *	86-259
Dipiridamol	400	74
Dipiridamol/AAS	150/225 *	66
Ticlopidina	500	242

* Dosis diaria recomendada por la bibliografía





[Subir](#) [Búsquedas](#) [Sumario](#) [Inicio](#) [e-mail](#)