



ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

Joan Altimiras

Servei de Farmàcia
Corporació Sanitària Parc Taulí (Sabadell)

Resumen

La aterotrombosis representa un elemento crítico en el desarrollo y evolución mórbida de una serie de trastornos cardiovasculares que cursan con isquemia y que afectan la circulación cerebral, coronaria o arterial periférica. Las plaquetas son un componente básico de la hemostasia y elementos clave en la trombosis patológica, por su capacidad de adherirse a los vasos lesionados y acumularse en la propia lesión.

Los antiagregantes plaquetarios que han sido estudiados en ensayos clínicos comparativos con placebo incluyen la aspirina, la ticlopidina, el clopidogrel como agentes para el tratamiento oral crónico y el abciximab, eptifibatida y tirofiban por vía intravenosa en tratamientos cortos. El tratamiento prolongado con antiagregantes orales en pacientes con riesgo cardiovascular elevado ha demostrado la reducción de la incidencia de infarto de miocardio y accidente vascular cerebral no letales y la mortalidad de origen cardiovascular.

La aspirina es el fármaco con más evidencia científica y de primera elección, considerando el clopidogrel como alternativa en casos contrastados de contraindicación, intolerancia a la aspirina, y en algunos casos asociado a ella como tratamiento de elección. La ticlopidina no se recomienda por su peor perfil de seguridad.

Palabras clave: Antiagregantes plaquetarios, riesgo cardiovascular, aspirina, clopidogrel, ticlopidina

Introducción

La aterotrombosis es la formación de un trombo sobre una arteriosclerosis preexistente y representa un elemento crítico en el desarrollo y evolución mórbida de una serie de trastornos cardiovasculares que cursan con isquemia y que afectan la circulación cerebral, coronaria o arterial periférica. Estas enfermedades de origen aterotrombótico, de las que va aumentando la

prevalencia en la mayoría de países, representan una parte muy relevante de las causas de muerte.

Las plaquetas son un componente básico de la hemostasia y elementos clave en la trombosis patológica, por su capacidad de adherirse a los vasos lesionados y acumularse en la propia lesión. El proceso de adhesión comporta la posterior activación de las plaquetas, que se desgranulan y segregan citoquinas, factores de coagulación y vasoconstrictores, promoviendo la formación de trombina, espasmo del vaso y más acumulación de plaquetas. La liberación de adenosina difosfato (ADP) y tromboxano amplifica el proceso que comporta la agregación, facilitada por el fibrinógeno, que favorece la unión de las plaquetas con el receptor de glucoproteínas IIb/IIIa ^(1,2).

Aunque este mecanismo representa una respuesta fisiológica en la fisura o rotura de una placa arteriosclerótica, el progreso incontrolado de esta respuesta puede llevar a un proceso sucesivo de ampliaciones que conducen a la formación de un trombo intraluminal, oclusión vascular y a una isquemia transitoria o a un infarto.

Las plaquetas, que se producen en una cantidad aproximada de 10¹¹ unidades/día, pueden aumentar hasta 10 veces en circunstancias fisiológicas y tienen un ciclo vital máximo de 10 días. Proporcionan una fuente circulante de citoquinas, quimioquinas y factores de crecimiento, además de poder sintetizar prostanoïdes y tromboxano a partir del ácido araquidónico liberado por la membrana, por la actuación coordinada de fosfolipasas ciclooxigenasa (COX1) y tromboxano-sintetasa.

Los fármacos antiagregantes actúan en diferentes etapas del proceso de activación plaquetaria como la adhesión, la liberación o la agregación.

Antiagregantes disponibles: mecanismo de acción

En función de su mecanismo de acción y de las consecuencias clínicas de este, los fármacos antiagregantes se clasifican en:

Los que provocan una modificación permanente de la función plaquetaria: ácido acetilsalicílico (aspirina) y sus derivados, el clopidogrel y la ticlopidina.

Los que provocan una inhibición reversible de la función plaquetaria, entre los que se encuentran los inhibidores reversibles de la COX-1 como los AINE, los bloqueadores de los receptores GPIIb/IIIa de la plaqueta –abciximab, eptifibatida y tirofiban– sólo disponibles por vía intravenosa y los inhibidores del receptor tromboxano activado (TXA2) / prostaglandina H (PGH2), en fase de estudios de precomercialización.

Fármacos que producen una modificación permanente de la función plaquetaria

Aspirina: Produce una disfunción permanente de la plaqueta, que es observable por la prolongación del tiempo de sangrado y que, debido a su ciclo biológico de 7-10 días, se traduce en un efecto clínico de larga duración. La aspirina inhibe permanentemente la COX 1 a concentraciones bajas, a las que la COX 2 no se ve afectada. Este efecto tiene como consecuencia un descenso en los niveles de tromboxano.

Clopidogrel y ticlopidina: Estos fármacos, estructuralmente emparentados con las tienopiridinas, inhiben la agregación plaquetaria inducida por la adenosina difosfato (ADP), sin producir efectos directos en el metabolismo del ácido araquidónico. Este mecanismo de acción sólo es efectivo “in vivo” ya que precisa una transformación hepática en metabolitos activos. La acción antiagregante máxima se aprecia después de 4-7 días de tratamiento y de la misma forma que la aspirina, la funcionalidad plaquetaria vuelve a la normalidad a los 7-10 días de la última dosis, tiempo necesario para que se produzca el recambio por plaquetas nuevas, no afectadas por la inhibición de estos agentes.

Fármacos que producen una inhibición reversible

Al menos cuatro dianas diferentes se ven afectadas por los fármacos que producen inhibición reversible de la función plaquetaria: la COX1, la glucoproteína GPIIb/IIIa, el receptor tromboxano activado/prostaglandina H2 (TP) y los receptores P2Y12 de la ADP.

Inhibidores de la COX1

Muchos de los AINE no selectivos -cuando son utilizados a dosis antiinflamatorias- pueden inhibir la funcionalidad de la plaqueta que depende del tromboxano activado (TXA2), a través de un proceso de inhibición competitiva y reversible de la COX-1. Los fármacos de los que se dispone de algún estudio –aunque con poco número de pacientes– dirigido a examinar su actividad antitrombótica, son la sulfpirazona, el flurbiprofeno, indobufeno y triflusal. Este fármaco, aunque estructuralmente es similar a la aspirina, se clasifica en este grupo por mayor similitud con su mecanismo de acción. Se ha observado que en algunos casos, los pacientes que estaban recibiendo dosis bajas de aspirina como antiagregante y otros antiinflamatorios para

enfermedades reumatológicas podían presentar interacciones. Se ha demostrado que la administración conjunta de ibuprofeno (400 mg/8 h), puede antagonizar la inhibición plaquetaria irreversible para dosis bajas de aspirina, y este efecto no se ha comprobado con paracetamol o diclofenaco³.

Bloqueantes orales de la GP IIb/IIIa

El bloqueo parcial y reversible de esta glucoproteína ha mostrado, en términos de resultados clínicos, su eficacia cuando estos agentes son utilizados de forma aguda por vía intravenosa en pacientes con síndrome coronario agudo a los que se piensa que se les practicará una intervención coronaria percutánea⁴. Pero, en cambio, los resultados a largo plazo con agentes orales (xemilofiban, orbofiban, sibrafiban y lotrafiban) no han demostrado tener valor terapéutico e, incluso, en algún caso se ha evidenciado un aumento de la mortalidad⁵ y de casos de isquemia o muerte súbita⁶.

Antagonistas de la TP

La estimulación de este receptor comporta la activación de la fosfolipasa C y el consiguiente aumento de las concentraciones del inositol-trifosfato, el diacilglicerol y del calcio intracelular. Aunque en fases iniciales de investigación y en algún caso en estudios con resultados negativos, esta vía de inhibición de la función plaquetaria se cree que puede tener ventajas potenciales y que los resultados obtenidos hasta ahora en ensayos clínicos pueden ser debidos a mala definición de las variables de resultado o a errores metodológicos².

Otros antagonistas de la P2Y12

Actualmente en fase de estudio están los inhibidores directos de este receptor y que podrían producir un bloqueo más efectivo que clopidogrel².

Eficacia clínica

Eficacia global

El metaanálisis del Antithrombotic Trialist's Collaboration (ATC)⁷ ha demostrado que el tratamiento prolongado con antiagregantes en pacientes de alto riesgo reduce en un 25% el riesgo combinado de infarto de miocardio (IAM) no letal, accidente vascular cerebral (AVC) no letal o muerte de origen vascular. El metaanálisis identificó 21 ensayos en pacientes con AVC (30.619 pacientes), 47 ensayos con pacientes (59.821) con enfermedad coronaria y 42 con pacientes (9.214) con enfermedad arterial periférica. Tanto para los pacientes con IAM, AVC o ataque isquémico cerebral transitorio previos, se observó una reducción absoluta del riesgo de acontecimientos cardiovasculares graves de 36 por 1000 pacientes tratados durante 2 años. En otros pacientes considerados de alto riesgo -angina estable, enfermedad arterial periférica y fibrilación auricular- y tratados durante 2 años, la reducción absoluta de riesgo fue de 22 de cada 1.000 pacientes. El metaanálisis concluía que en todos estos casos los beneficios superaban de forma sustancial el aumento de riesgo de complicaciones hemorrágicas en los pacientes tratados.

Algunos autores, después de una revisión de los ensayos clínicos con terapia antiagregante en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA), observan un cierto grado de variabilidad en la respuesta y se preguntan si la asociación de diferentes antiagregantes con mecanismos diferentes puede ser eventualmente útil⁸, aspecto que se tratará más adelante.

Eficacia de los agentes individuales

La mayoría de antiagregantes han demostrado su efecto beneficioso en ensayos clínicos comparativos con muestras grandes frente a placebo en pacientes considerados de alto riesgo.

La **aspirina** redujo la mortalidad (23%), el infarto no letal (49%) y el ictus (46%), sin incremento de sangrado grave o intracraneal en pacientes con sospecha de infarto que recibieron también estreptoquinasa⁹. Igualmente en el ATC los resultados integrados de 15 ensayos clínicos en pacientes con IAM tratados con aspirina al menos un mes, mostraron una reducción del 30% de ictus, IAM recurrente o muerte de origen vascular (de 14,2% a 10,4%). En el mismo ATC la aspirina mostró una reducción del orden del 33% (de 14,1% a 9,9%) en el riesgo de acontecimientos cardiovasculares graves en pacientes con angina estable crónica, hecho ya observado en algún estudio individual¹⁰. Aunque la mayoría de estudios dirigidos a comprobar la eficacia de la aspirina en la prevención de morbimortalidad cardiovascular en pacientes con un ictus o AVC previo incluían un escaso número de enfermos y no mostraron resultados concluyentes, en el metaanálisis del ATC que incluyó 21 de estos estudios (23.000 pacientes) el tratamiento antiagregante (mayoritariamente aspirina) mostró una reducción del 22% de ictus isquémico recurrente, infarto de miocardio o muerte de origen vascular (de 21,4% a 17,8%) respecto al grupo placebo.

En una revisión sistemática se concluyó que la aspirina a dosis de 160-300 mg/día iniciada en las 48 h de la sospecha de un ictus isquémico reduce el riesgo de recurrencia sin incrementar de forma importante el riesgo de complicaciones hemorrágicas¹¹.

En la enfermedad arterial periférica ningún estudio individual con aspirina frente placebo ha sido capaz de demostrar la eficacia preventiva del tratamiento antiagregante, mientras que los resultados de los estudios integrados en el metaanálisis del ATC (más de 9.000 pacientes) mostraron una reducción del 23% de acontecimientos vasculares graves (de 7,1% a 5,8%).

Hay que destacar que hasta ahora los estudios orientados a probar el efecto beneficioso de la aspirina en pacientes con diabetes no han aportado resultados concluyentes; por otro lado, algunos estudios utilizando dosis bajas de aspirina en prevención primaria, han dado lugar a resultados controvertidos y, además, discordantes según el sexo¹². Aunque sigue habiendo cierto grado de incertidumbre sobre cual es la dosis recomendada de aspirina, la evidencia disponible lleva a recomendar las dosis diarias de 75-100 mg en la prevención a largo plazo en pacientes

de riesgo elevado, mientras que en las situaciones en las que se busca un efecto inmediato (por ejemplo síndrome coronario agudo) es recomendable una dosis de carga de 160-300 mg².

Clopidogrel y ticlopidina

Los dos fármacos no disponen de un número importante de estudios frente a placebo o control como es el caso de la aspirina. Ticlopidina, en pacientes con accidentes vasculares cerebrales isquémicos demostró una reducción del 23% (de 14,0% a 11,3%) de acontecimientos cardiovasculares¹³. El mismo fármaco estudiado en 687 pacientes con enfermedad arterial periférica (14) demostró frente placebo una reducción del 34% de acontecimientos coronarios y cerebrovasculares (de 29,0% a 25,7%) pero estos resultados no han llevado a recomendar su uso a la práctica, debido al perfil de seguridad del fármaco. **Actualmente el fármaco a considerar de este grupo, debido a su relación beneficio-riesgo es el clopidogrel**, ya que los resultados de los estudios realizados con este fármaco, muestran al menos igual eficacia y una menor incidencia de efectos adversos graves (ver consideraciones sobre la seguridad).

¿Cual es el fármaco de elección?

El fármaco que, con diferencia, dispone de más evidencia tanto en estudios individuales frente a placebo, como lógicamente el que aporta resultados positivos para más pacientes en los metaanálisis como el del ATC es la aspirina. Sólo el clopidogrel (75mg/día) mostró resultados ligeramente mejores que la aspirina (325mg/día) en el estudio CAPRIE (15) que implicó 19.185 pacientes, en el que los tratados con clopidogrel mostraron una reducción del 8,7% en el riesgo de ictus, infarto o muerte de origen vascular (reducción absoluta de 5,82 a 5,32 por 100 pacientes/año).

En cualquier caso, los resultados que se pueden considerar relevantes de este estudio, son los observados en los 6.000 pacientes con enfermedad arterial periférica, en los que la reducción absoluta de riesgo fue de 1.07 (de 4,78 a 3,71) por 100 pacientes tratados al año. Por otro lado, el clopidogrel presentó una incidencia superior de rash grave y diarrea, aunque no de sangrado gastrointestinal (GI). Considerando la posible ventaja del clopidogrel en los pacientes con antecedentes de sangrado GI por aspirina, un reciente estudio (16) ha evidenciado una menor incidencia de sangrado recurrente en pacientes con antecedentes, que recibieron durante 12 meses 80 mg de aspirina y 20 mg de esomeprazol, en comparación con los que fueron asignados aleatoriamente a clopidogrel 75mg/día.

Una revisión publicada por "BestBETs"¹⁷ concluye que **clopidogrel es una alternativa a la aspirina, pero no superior a ella** en pacientes que han estado sometidos a una cirugía de bypass coronario.

¿Cuándo están indicadas las asociaciones de antiagregantes plaquetarios?

En algunos estudios la asociación de clopidogrel y aspirina ha mostrado superioridad a la aspirina

sola. El estudio CURE¹⁸ aleatorizó 12.562 pacientes con síndrome coronario agudo a aspirina 75-325 mg/día o aspirina 75-325 mg/día + clopidogrel 75 mg/día (con una dosis inicial de 300 mg). La asociación mostró un riesgo relativo de 0,8 (IC95% 0,72-0,9) de ictus, infarto o muerte vascular (reducción absoluta de 11,4% a 9,3%), aunque se observaba un riesgo superior de sangrado mayor en este grupo (aumento absoluto de riesgo de 2,7% a 3,7%), sin que hubiesen diferencias significativas en sangrados que amenazasen la vida de los pacientes y conservándose incidencias de sangrado mucho menores en el grupo de pacientes que recibieron dosis de aspirina iguales o menores a 100 mg. En un subestudio -PCI-CURE- en pacientes que fueron sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) el clopidogrel añadido al tratamiento estándar antes del procedimiento y continuado durante 12 meses, mostró una reducción (31%) en la variable de resultado combinada (12,6% a 8,8%) (19). El estudio MATCH no demostró superioridad de la asociación aspirina 75mg + clopidogrel 75 mg y sí más riesgo de hemorragias muy graves que clopidogrel solo en pacientes que habían sufrido un ictus isquémico o un accidente cerebral isquémico transitorio²⁰. También el tratamiento con aspirina 2 horas antes de la ICP y manteniendo el tratamiento de forma indefinida, asociada al clopidogrel 72 horas antes de la intervención y con un tratamiento durante 12 meses demostró buenos resultados en el estudio CREDO²¹. Por otro lado, el estudio CLASSICS²² ha mostrado que esta asociación presenta efectos similares en pacientes sometidos a intervenciones hemodinámicas con colocación de stents.

Recientemente, el estudio CLARITY-TIMI²³ ha demostrado que el clopidogrel añadido a la aspirina y al tratamiento fibrinolítico en pacientes de 75 años o menos con infarto de miocardio con elevación del segmento ST produce una reducción absoluta del riesgo del 6,7% (del 21,7% al 15,0%) de la variable de resultado combinado (muerte, recurrencia de infarto o angiografía).

Se ha sugerido que, el dipiridamol, inhibidor de la fosfodiesterasa, pero con mecanismo de acción poco conocido, añadido a la aspirina a dosis más altas que las usadas inicialmente y en formulaciones de liberación sostenida, puede mejorar la efectividad de esta en pacientes con AVC isquémico. Pero faltan más estudios para considerar que hay bastante evidencia para recomendar este tratamiento²⁴.

Consideraciones sobre la seguridad

La inactivación permanente de la COX-1 por la aspirina, de la misma forma que lleva a la prevención de la trombosis, también ocasiona un exceso de riesgo de sangrado gastrointestinal, tanto por su efecto directo sobre la función de las plaquetas, como por una reducción de la

citoprotección de la mucosa GI. Sin embargo, la inhibición de la función plaquetaria es sobretodo la responsable del incremento de dos veces el riesgo de sangrado GI a dosis de 75-100 mg/día. **Los datos disponibles hasta ahora no aconsejan la prevención sistemática de la toxicidad GI en todos los pacientes aunque se puede considerar la protección con un IBP en pacientes con antecedentes de sangrado¹⁶, como una alternativa al cambio de tratamiento con clopidogrel.**

Es por tanto necesario tener en cuenta el perfil beneficio/riesgo en la indicación de la aspirina que no estaría indicada en pacientes en los que podría evitar 1-2 acontecimientos cardiovasculares por 1000 pacientes tratados/año, por ejemplo en prevención primaria en pacientes con hipertensión esencial, mientras que en **situaciones clínicas en las que el tratamiento puede prevenir más acontecimientos como la angina estable crónica (10/1000 pacientes/año) infarto de miocardio (20/1000 pacientes/año) o angina inestable (50/1000 pacientes/año) es claramente recomendable.**

La seguridad de los antiagregantes en pacientes con hemorragia intracraneal aguda no se demostró claramente en una revisión sistemática y los autores de la misma desaconsejan su uso en estos pacientes²⁵.

La ticlopidina no es actualmente recomendada por su perfil de seguridad. La aparición frecuente de efectos adversos no graves, tales como diarrea, náuseas y otros efectos GI, así como reacciones cutáneas, es acompañada por la presencia de efectos adversos graves como neutropenia (1-2%) y más raramente anemia aplásica, púrpura trombótica trombocitopénica o hepatitis e ictericia colestásica, que suelen aparecer durante los tres primeros meses de tratamiento.

Por otro lado el clopidogrel muestra una mejor tolerancia que la ticlopidina y, en muchos casos comparable a la aspirina -resultados del estudio CAPRIE- en lo que se refiere a efectos adversos graves hematológicos como la neutropenia grave (0,04%) o la púrpura trombótica trombocitopénica y la toxicidad hepática, pero, en comparación a aquella presenta con más frecuencia algunos efectos adversos diarreas (4,5%), reacciones cutáneas (4,2%) y prurito (3,3%)¹⁵. En cuanto a los trastornos hemorrágicos, el estudio CAPRIE mostró una menor incidencia de episodios hemorrágicos menores o mayores con clopidogrel, pero hay que tener en cuenta que la dosis de aspirina en este estudio era de 325 mg al día.

En este sentido hay que resaltar que el estudio CURE que mostró una mayor incidencia de episodios hemorrágicos (mayoritariamente GI y en el lugar de punción) en el grupo tratado con aspirina y clopidogrel, la incidencia de hemorragias graves fue dependiente de la dosis de aspirina (2,6% en dosis >100 mg, 3,5% en dosis de 100-200 mg y 4,0% en dosis > 200 mg)¹⁸.

Intervenciones quirúrgicas en pacientes tratados con antiagregantes

Debido al efecto que los antiagregantes tienen sobre el riesgo de sangrado o sobre el tiempo de este, se recomienda tener muy presente el tratamiento con estos fármacos en pacientes que han de ser sometidos a intervenciones quirúrgicas. Por este motivo es muy importante hacer una buena anamnesis en las visitas preanestésicas o prequirúrgicas y recomendar al paciente que está tratado con estos fármacos que recuerde la importancia de informarlo en estas situaciones. Se recomienda retirar el tratamiento un tiempo antes de la intervención que varía según el fármaco (ver tabla 1).

Recomendaciones para el uso de antiagregantes plaquetarios

En todos los pacientes en los que el tratamiento antiagregante preventivo presenta un perfil beneficio/riesgo favorable **se recomienda la aspirina a dosis de 75-100 mg/día**. En el caso de los pacientes con diabetes tipo 2 la evidencia disponible es lo bastante débil como para no poder realizar una recomendación lo bastante contundente y depende de la valoración global del riesgo cardiovascular de cada paciente. El consenso reciente de la Sociedad Europea de Cardiología sugiere la intervención terapéutica si las cifras son iguales o superiores al 3% anual (2,26). En situaciones clínicas agudas como **el síndrome coronario agudo y el ictus isquémico se recomienda usar dosis de 160-300 mg de aspirina** y, en ausencia de factores de riesgo adicionales, no se recomienda prevención con inhibidores de la bomba de protones (IBPs), ya que no se dispone de evidencia de la efectividad de esta práctica². **La ticlopidina no se recomienda ya que presenta un perfil peor que clopidogrel**, en lo que se refiere a toxicidad hepática y hematológica. **Sin embargo, como alternativa a la aspirina en pacientes con antecedentes de sangrado por este fármaco, se ha demostrado que la asociación de aspirina con IBPs era superior al clopidogrel en prevención de sangrados GI recurrentes. El clopidogrel, sin embargo, sigue estando indicado en casos claros de intolerancia o contraindicación para la aspirina**, sin que los resultados del estudio CAPRIE puedan dar información contundente sobre la relevancia clínica de la posible mejor efectividad que la aspirina en ciertos casos de individuos con riesgo elevado de acontecimientos cardiovasculares (enfermedad arterial periférica). Por otro lado, se puede recomendar **la asociación de aspirina y clopidogrel en algunos casos bien definidos como son los enfermos con síndrome coronario agudo y en pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea, así como en los pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST, junto con el tratamiento trombolítico.**

Al mismo tiempo, así como se puede confirmar que la intensificación del tratamiento antiagregante con antagonistas intravenosos del la GP IIb/IIIa en pacientes que van a ser sometidos a una revascularización es beneficiosa, la incertidumbre de la medida real del efecto beneficioso de estos fármacos en los pacientes en los que no se prevé este proceso, junto con el riesgo incrementado de sangrado no les hace, en este momento recomendables en estos pacientes²⁵.

Bibliografía

- 1 Ferguson JJ. The physiology of normal platelet function. En Ferguson JJ, Chronos N, Harrington RE (eds) *Antiplatelet therapy in clinical practice*. London: Martin Dunitz; 2000; 15-30.
- 2 Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. The Task Force on the use of Antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 166-181
- 3 Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC et al. Cyclooxygenase Inhibitors and the antiplatelet Effects of Aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345:1809-17
- 4 Boersma E, Harrington RA, Molteni DJ et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomized clinical trials. *Lancet* 2002; 359:189-98
- 5 Chew DP, Bhatt DL, Sapp S, Topol EJ. Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: a meta-analysis of phase III multicenter randomized trials. *Circulation* 2001; 103:201-6.
- 6 Newby L K, Califf RM, White H D et al. The failure of orally administered glycoprotein IIb/IIIa inhibitors to prevent recurrent cardiac events. *Am J Med*, 2002;112:647-658.
- 7 Antithrombotic Trialists' Collaboration. Prevention of death myocardial infarction and stroke by antiplatelet therapy in high-risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
- 8 Tran H, Anand SS. Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease and peripheral arterial disease. *JAMA* 2004;292 : 1885-7.
- 9 Baigent C, Collins R, Appleby P, et al. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither. *BMJ* 1998;316:1337-1343
- 10 Juul-Møller S, Teodorsson N, Jahnmatz B, et al. Swedish Angina pectoris aspirin trial (SAPAT) group. Double blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992;340: 1421-5.
- 11 Sandercock P, Gubitz G, Foley P, Counsell C. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. En: *Cochrane Database Syst Rev*. Oxford 2003;(2) CD000029
- 12 Ridker PM, Cook NR, Lee IM et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-304
- 13 Gent M, Blakely JA, Easton JD. The canadian american ticlopidine study (CATS). In *thromboembolic stroke*. *Lancet* 1989;1: 1215-20.
- 14 Janzon L, Bergqvist D, Boberg J, et al: Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication, effects of ticlopidine. *J Intern Med* 1990; 227: 301-308.
- 15 CAPRIE Steering committee. A randomised blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
- 16 Chan FKL, Chin JYL, Hung LCT et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352: 238-44.
- 17 Darbahamulla VN: Is clopidogrel beneficial following coronary bypass surgery. www.bestbets.org. Visitada 24/12/2004
- 18 CURE Steering Committee. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345: 494-502.
- 19 Mentz SR, Yusuf S, Peters RJ et al: Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-533.
- 20 Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high risk patients (MATCH). *Lancet* 2004;364:331-7.
- 21 Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomised controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2411-20
- 22 Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P et al. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin after coronary stenting. The clopidogrel aspirin stent international cooperative study. (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102:624-9.
- 23 Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005 352: 1179-89.
- 24 De Schryver ELLM, Algra A, Van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease (Cochrane Review). In *Cochrane Library*, Issue 4, 2004 Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd Shulman SP. Antiplatelet therapy in non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2004;292:1875-82.
- 25 Keir SL, Wardlaw JM, Sandercock PA, Chen Z. Antithrombotic therapy in patients with any form of intracranial hemorrhage: a systematic review of the available controlled studies. *Cerebrovasc Dis*. 2002;14:197-206
- 26 Shulman SP. Antiplatelet therapy in non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2004;292:1875-82.

Tabla 1 Ejemplo indicativos del tiempo recomendado de suspensión de antiagregantes previo a intervención quirúrgica

PRINCIPIO ACTIVO	TIEMPO RECOMENDADO
Aspirina Ticlopidina Clopidogrel	7 días 10 días 7 días
AINE con efecto antiagregante importante: piroxicam, indometacina, fenilbutazona	7 días
AINE con efecto antiagregante moderado: Diclofenaco, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno Ketorolaco (*)	1 día (*) 2-4 días
AINE con efecto antiagregante poco estudiado Aceclofenaco	1-2 días
Paracetamol, metamizol y ácido mefenámico	12 horas

Tabla 2 Resumen de recomendaciones en el uso de antiagregantes plaquetarios ²

Indicación		Recomendación	Observaciones	Duración del tratamiento	Grado de recomendación
Angina estable		aspirina		Indefinido	1A
		clopidogrel	Como alternativa*	Indefinido	1C
Síndrome coronario agudo sin elevación persistente del ST	Intervención coronaria percutánea (ICP)	aspirina clopidogrel + aspirina Inhibidores de la GP IIb/IIIa IV	+ efectiva que aspirina sola Peri-intervención	Indefinido Clopidogrel hasta 1 año	1A 1A 1A
	Sin ICP	aspirina clopidogrel + aspirina	Más efectiva que aspirina sola	Clopidogrel hasta 1 año Indefinido	1A 1A
IAM con elevación ST	Tratamiento primario con ICP	aspirina aspirina + clopidogrel ** Inhibidores de la GP IIb/IIIa IV	Más efectiva que aspirina sola	Indefinido	1A 2A 1A
IAM previo		aspirina clopidogrel	Como alternativa*	Indefinido	1A
Después de cirugía de "bypass coronario" ICP electiva	Con colocación de stent	aspirina		Indefinido	2A
		aspirina aspirina + clopidogrel	Más efectiva que aspirina sola	Indefinido Clopidogrel hasta 1 año	1A
		Inhibidores de la GP IIb/IIIa IV			2A
AVC isquémico agudo AVC previo	aspirina	aspirina clopidogrel	Como alternativa*	Indefinido Indefinido	1A 1C
Enfermedad vascular periférica		aspirina clopidogrel	Como alternativa*	Indefinido	1A 1C

*En caso de antecedentes de sangrado GI se tiene que valorar la protección con IBP antes que indicar clopidogrel

**junto a trombolíticos

Fecha de redacción: **Junio 2005**

En el próximo número: **Tratamiento actual de la tuberculosis**

Bulletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Director: Rafael Manzanera i López. **Subdirector:** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begonia Eguileor, M^a José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrdejos, M^a Antònia Mangués, Eduard Mariño, Rosa Monteserín, Neus Rams, Emília Sánchez, Joan Serra.

Avaluació fàrmaco-econòmica: Lourdes Girona i Brumós

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent

Composició i impressió: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm>