



ACTUALITZACIÓ EN L'ÚS D'ANTIAGREGANTS PLAQUETARIS

Joan Costa, Eva Portabella

Servei de Farmacologia Clínica
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

Les malalties cardiovasculars representen un dels problemes clínics més habituals en la pràctica clínica diària i són la causa principal de mort als països desenvolupats. L'origen és múltiple, però el procés patològic subjacent en la majoria dels casos és l'arteriosclerosi. En el desenvolupament i la progressió de l'arteriosclerosi intervenen molts mecanismes, com ara l'acumulació de lípids, la inflamació, la disfunció endotelial, etc., però la trombosi, generalment iniciada per la ruptura d'una placa ateroscleròtica, és la responsable de les complicacions més greus: l'infart agut de miocardi i els ictus isquèmics. A més a més, la trombosi, afavorida per l'estasi sanguínia, complica altres malalties cardiovasculars diferents de l'arteriosclerosi, tals com la fibril·lació auricular o la insuficiència cardíaca. Per tot això, és fàcil comprendre que el tractament antitrombòtic té un paper important en l'atenció dels pacients amb aquestes malalties.

Es pot intentar prevenir la trombosi arterial tot inhibint la fase plaquetària de l'hemostàsia, amb els fàrmacs antiplaquetaris, o la fase plasmàtica amb els fàrmacs anticoagulants (heparines, inhibidors directes de la trombina i anticoagulants orals).

L'objectiu del present butlletí és proporcionar les recomanacions actualitzades segons les guies de medicina, basades en les proves existents sobre l'ús, en diferents situacions clíniques, dels fàrmacs antiplaquetaris que puguin ser d'utilitat per a tots aquells professionals que tracten o supervisen pacients amb malalties cardiovasculars. No s'han revisat les indicacions de l'anticoagulació. La informació s'estructura en funció dels dos àmbits en què les afeccions cardiovasculars s'expressen més freqüentment, el cerebrovascular i el cardíac, i en cada cas s'analitzen els escenaris clínics principals en els quals està justificat l'ús de fàrmacs antiplaquetaris. No es comenta cap element diagnòstic, ni tampoc l'avaluació del risc ni altres tractaments que cal associar o per als quals s'ha d'establir una pauta, com ara tractaments etiològics o addicionals en aquestes indicacions.

Taula 1. Tipus de fàrmacs antiplaquetaris comercialitzats al nostre país.¹

1. Que actuen sobre els mitjancers de l'activació plaquetària

a) Inhibidors de la producció de TXA₂ (inhibidors de la COX)

Àcid acetilsalicílic (AAS)	L'AAS bloqueja irreversiblement la ciclooxigenasa 1 (COX1) i, per tant, la producció de tromboxà A ₂ (TXA ₂) i l'agregació plaquetària induïda per aquesta via. La inhibició té lloc als megacariòcits i les plaquetes generades són disfuncionals, i com que no tenen capacitat de regenerar la COX1, l'efecte dura la vida de la plaqueta (7-10 dies). L'efecte comença 30 minuts després de prendre l'AAS. Encara que també inhibeix la COX de l'endoteli i, per tant, la producció de prostaciclina, aquesta acció és transitòria, ja que les cèl·lules en recuperen la producció. No inhibeix l'adhesió plaquetària al subendoteli ni l'agregació induïda per altres vies. Considerant la seva eficàcia àmpliament demostrada i el seu baix cost, l'AAS és l'antiplaquetari de referència. Està indicat en el tractament de la fase aguda de totes les síndromes coronàries agudes i de l'accident vascular cerebral agut (AVCA) isquèmic; en la prevenció secundària dels pacients amb cardiopatia isquèmica i dels que han sofert un AVCA isquèmic o un accident isquèmic transitori (AIT); en la prevenció primària dels pacients amb fibril·lació auricular en els quals no estigui justificada l'anticoagulació i en els pacients, especialment els diabètics, amb un risc alt de malaltia coronària. A més a més, està indicada en l'arteriopatia perifèrica. Encara s'ha de determinar la dosi òptima com a antiagregant, però la més utilitzada oscil·la entre 75 i 325 mg/dia.
Triflusal	Inhibeix irreversiblement la COX plaquetària, sense efecte sobre l'enzim endotelial. Té acció antiplaquetària per altres mecanismes, com la inhibició de la fosfodiesterasa, i un efecte vasodilatador indirecte. Ha mostrat una eficàcia molt semblant a la de l'AAS en pacients amb infart agut de miocardi (IAM) i amb AVCA isquèmic, amb una incidència més baixa d'hemorràgia. Tanmateix, es disposa de menys experiència i garanties que en el cas de l'AAS. La dosi habitual és de 300-600 mg/dia.

b) Inhibidors de la fosfodiesterasa

Dipiridamol És un inhibidor de la fosfodiesterasa, l'enzim que degrada l'AMPc, la qual cosa incrementa la concentració intraplaquetària d'aquest darrer i dificulta l'activació de les plaquetes. A més a més, redueix l'adhesió plaquetària a les pròtesis valvulars. No hi ha dades que demostrin la seva eficàcia aïllada i no hi ha cap prova que indiqui que sigui millor que l'AAS en cap indicació. Únicament alguns estudis aïllats han mostrat que, en combinació amb l'AAS, pot ser més eficaç que aquest en la prevenció de l'ictus. No és un antiplaquetari de primera línia i les seves indicacions es limiten a la possible utilització en combinació amb l'AAS. Associat a anticoagulants orals, està indicat en la profilaxi del tromboembolisme en pacients amb pròtesis valvulars cardíaques. La seva dosi habitual és de 100 mg cada 8 hores.

c) Antagonistes del receptor de l'ADP (tienopiridines)

Ticlopidina És una tienopiridina que inhibeix selectivament i el receptor plaquetari del difosfat d'adenosina (ADP), la qual cosa bloqueja l'activació subseqüent de la glicoproteïna IIb/IIIa i l'agregació de les plaquetes. La inhibició és irreversible, per la qual cosa la durada del seu efecte és semblant a la semivida de les plaquetes. Les dosis habituals de ticlopidina triguen 5-8 dies a produir efecte. Associada a l'AAS ha demostrat la seva utilitat en el tractament de l'angina inestable i en pacients sotmesos a revascularització coronària. En monoteràpia, l'estudi STIMS en arteriopatía perifèrica, i els estudis CATS i TASS en pacients amb ictus, han demostrat que redueix la incidència de nous esdeveniments vasculars en comparació del placebo o l'AAS.

Està indicada per a la prevenció secundària en pacients amb ictus que no toleren o no responen a l'AAS, en pacients amb arteriopatía perifèrica per arteriosclerosi i en pacients amb cirurgia de derivació aortocoronària o angioplàstia amb . La possible aparició d'efectes adversos greus ha conduït a la seva substitució progressiva pel clopidogrel. La seva dosi és de 250 mg cada 12 hores.

Clopidogrel (CPG) És una tienopiridina i, per tant, té un mecanisme d'acció semblant al de la ticlopidina, encara que amb més potència. El primer gran assaig clínic amb aquest fàrmac fou el CAPRIE, en el qual es va demostrar que aquest fàrmac era més eficaç que l'AAS en la prevenció secundària d'episodis vasculars en pacients amb arteriosclerosi simptomàtica. Estudis posteriors, preferentment en pacients amb cardiopatía isquèmica, han portat a les seves indicacions actuals: la prevenció d'esdeveniments aterotrombòtics en pacients que han sofert un IAM (des de fa pocs dies fins a un màxim de 35 dies), un infart cerebral (des del setè dia fins a un màxim de 6 mesos) o amb arteriopatía perifèrica establerta, i en combinació amb l'AAS, en pacients amb síndrome coronària aguda sense elevació del segment ST (angina inestable o infart agut de miocardi sense ona Q), incloent-hi els pacients als quals s'ha col·locat un *stent* després d'una intervenció coronària percutània durant un any. També està indicat en pacients amb infart agut de miocardi amb elevació del segment ST, que són candidats a teràpia trombolítica, en combinació amb l'AAS. La dosi habitual és de 75 mg/dia, encara que, com el seu efecte òptim s'assoleix als 3-5 dies d'haver començat el tractament, cal una primera dosi de càrrega de 300-600 mg per obtenir l'inici d'acció ràpid que es requereix en la síndrome coronària aguda.

Prasugrel (PSG) El prasugrel és una tienopiridina que presenta una estructura i un mecanisme d'acció semblants al del clopidogrel. Com que no s'ha estudiat en monoteràpia, es comercialitza per usar-lo associat a l'AAS (75-325 mg) en la prevenció dels esdeveniments aterotrombòtics en pacients amb síndrome coronària aguda (SCA) o infart de miocardi (IM) amb elevació del segment ST (IMEST), sotmesos a una intervenció coronària percutània (ICP) primària o ajornada. La combinació s'administra habitualment durant dotze mesos.

Les indicacions actuals del PSG es basen fonamentalment en els resultats de l'estudi TRITON-TIMI 38,² un assaig clínic aleatoritzat i amb cegament doble, i en el qual el PSG es va comparar amb el CPG durant quinze mesos, en 13.608 pacients amb la SCA i amb una ICP programada. El PSG presenta alguns avantatges addicionals sobre el CPG, com un inici d'acció més ràpid, una resposta menys variable i un efecte antiplaquetari més potent, cosa que implica una reducció més gran del risc d'esdeveniments aterotrombòtics, però també un risc més alt d'hemorràgies.

L'Institut Nacional de Salut i Excel·lència Clínica del Regne Unit ha considerat que l'ús del PSG només està justificat en els pacients amb IMEST que necessiten una ICP primària immediatament, els pacients que han patit una trombosi de l'*stent* mentre rebien tractament amb CPG i els pacients amb cardiopatía isquèmica i diabetis mellitus. Els estudis publicats mostren que aquest fàrmac és útil en pacients amb intolerància al clopidogrel.³

La dosi inicial és de 60 mg (dosi única), continuada en pacients que pesen més de 60 kg, amb dosis úniques de 10 mg/dia, o 5 mg/dia si pesen menys de 60 kg o tenen més de 75 anys.

2. Blocadors del receptor GP IIb/IIIa

Ús intravenós

Abciximab És un fragment d'anticòs monoclonal quimèric amb una acció antiagregant potent en blocar la unió del fibrinogen al receptor IIb/IIIa induïda per diferents agonistes plaquetaris. Està indicat, juntament amb l'heparina i l'AAS, en pacients amb SCA que s'han de sotmetre a una ICP.

La seva dosi és de 0,25 mg/kg en bol intravenós de 5 minuts, 10-60 minuts abans del procediment i després en infusió de 0,125 mg/kg/min (amb un màxim de 10 µg/min) fins a 12 hores després del procediment. Ús hospitalari.

Eptifibatida És un heptapeptid cíclic antagonista del receptor IIb/IIIa. Està indicat, juntament amb l'heparina i l'AAS, en pacients amb SCA sense elevació del segment ST (SCASEST) d'alt risc, independentment que s'hagin de sotmetre a una ICP o no. La seva dosi és d'un bol intravenós de 180 µg/kg, seguit d'una infusió de 2 µg/kg/min durant un màxim de 72 hores (pauta modificada si es realitza angioplàstia). Ús hospitalari.

Tirofiban És un antagonista no peptídic del receptor IIb/IIIa indicat, juntament amb l'heparina i l'AAS, en pacients amb SCASEST d'alt risc, independentment que s'hagin de sotmetre a una ICP o no. La seva dosi habitual és de 0,4 µg/kg/min en infusió intravenosa durant 30 min i després en dosi de 0,1 µg/kg/min durant almenys 48 hores. Ús hospitalari.

3. Anàlegs d'inhibidors naturals de l'agregació

Epoprostenol (prostaciclina) És una prostaglandina (PGI₂) amb acció vasodilatadora i antiagregant que augmenta la concentració intraplaquetària d'AMPc, d'ús intravenós i amb indicació en el tractament de la hipertensió pulmonar primària i en la diàlisi per evitar l'agregació plaquetària durant la circulació extracorpòria, quan l'ús de l'heparina està contraindicat. Ús hospitalari.

Iloprost És un anàleg de la prostaciclina, agonista prostaglandínic amb acció vasodilatadora i antiagregant que augmenta la concentració intraplaquetària d'AMPc, d'ús intravenós i amb indicació en el tractament de les arteriopaties perifèriques quan la cirurgia no és possible, i en la síndrome de Raynaud greu. Ús hospitalari.

Nivells d'evidència científica i graus de recomanació⁴

Els nivells d'evidència científica i els graus de recomanació s'han avaluat mitjançant el sistema proposat per l'Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) i s'expliciten en la taula següent:

Nivell	Evidència	Grau	Recomanació
1++	Metanàlisis d'alta qualitat, revisions sistemàtiques d'assaigs clínics o assaigs clínics d'alta qualitat amb risc molt baix de biaix.	A	Almenys una metanàlisi, revisió sistemàtica o assaig clínic classificat com 1++ i directament aplicable a la població diana, o un volum d'evidència composta per estudis classificats com 1+ i amb gran consistència entre ells.
1+	Metanàlisis ben realitzades, revisions sistemàtiques d'assaigs clínics o assaigs clínics ben realitzats amb risc baix de biaix.		
1-	Metanàlisis, revisions sistemàtiques d'assaigs clínics o assaigs clínics amb alt risc de biaix.	B	Un volum d'evidència composta per estudis classificats com 2++, directament aplicables a la població diana i que demostrin gran consistència entre ells, o evidència extrapolada des d'estudis classificats com 1++ o 1+.
2++	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de cohorts o de casos i controls. Estudis de cohorts o de casos i controls amb risc molt baix de biaix i una probabilitat alta d'establir una relació causal.		
2+	Estudis de cohorts o de casos i controls ben realitzats amb risc baix de biaix i una probabilitat moderada d'establir una relació causal.	C	Un volum d'evidència composta per estudis classificats com 2+, directament aplicables a la població diana i que demostrin gran consistència entre ells, o evidència extrapolada des d'estudis classificats com 2++.
2-	Estudis de cohorts o de casos i controls amb alt risc de biaix i risc significatiu que la relació no sigui causal.		
3	Estudis no analítics, com informes de casos, sèries de casos o estudis descriptius.	D	Evidència de nivell 3 o 4, o evidència extrapolada des d'estudis classificats com 2+.
4	Opinió d'experts.		

Bona pràctica clínica

✓ Pràctica recomanada basada en l'experiència clínica i el consens de l'equip redactor.

Tractament antiagregant en la prevenció primària de l'accident vascular cerebral⁴

PREVENCIÓ PRIMÀRIA DE L'ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL EN PERSONES SANES

Nivell	Evidència	Grau	Recomanació
1++	En la prevenció primària de la malaltia vascular, l'AAS redueix el risc de malaltia coronària, encara que no redueix el risc d'ictus o la mortalitat total.	A	En la població general no es recomana la prevenció primària dels episodis vasculars amb antiagregants.
1++	L'AAS en dosis de 75-81 mg/dia és suficient per a la prevenció vascular, mentre que dosis més altes estan associades a un efecte protector semblant, amb un risc més alt d'hemorràgia gastrointestinal.	B	En determinats pacients, com els que presenten un risc vascular alt, cal considerar el tractament amb la dosi mínima eficaç d'AAS (100 mg/dia), una vegada ponderats els possibles beneficis i riscos.
1++	L'AAS podria tenir un efecte diferent en les dones i els homes. Aquest efecte, una reducció dels infarts de miocardi en els homes i de l'ictus en les dones, encara és incert.		

Bona pràctica clínica

✓ En pacients amb hipersensibilitat o intolerància als efectes adversos de l'AAS, cal considerar el clopidogrel o el dipiridamol com a alternatives.⁴

PREVENCIÓ PRIMÀRIA DE L'ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL EN CARDIOPATIES EMBOLÍGENES

a) Pacients amb fibril·lació auricular

Nivell	Evidència	Grau	Recomanació
1++	En pacients amb fibril·lació auricular no valvular, el tractament anticoagulant amb antivitaminas K (INR 2 a 3) és més eficaç que el tractament antiagregant en la prevenció d'ictus i presenta una freqüència més alta d'episodis hemorràgics greus.	A	En pacients amb fibril·lació auricular paroxística, persistent o permanent, que presentin un risc ALT de tromboembòlia, es recomana el tractament indefinit amb anticoagulants orals (antivitaminas K) amb un objectiu d'INR de 2 a 3 per a la prevenció primària d'ictus d'origen cardioembòlic.
1+	La combinació d'un tractament antiagregant i un anticoagulant no ha demostrat que sigui més eficaç i presenta un risc més alt d'hemorràgia.	A	En pacients amb fibril·lació auricular paroxística, persistent o permanent, que presentin un risc MODERAT de tromboembòlia, els tractaments amb anticoagulants o antiagregants són opcions terapèutiques raonables per a la prevenció primària d'ictus d'origen cardioembòlic.

B	Es recomana reservar el tractament amb altres antiagregants diferents a l'AAS per als pacients amb intolerància o que presentin efectes indesitjables rellevants a aquest.
---	--

b) Pacients amb infart de miocardi

Nivell	Evidència	Grau	Recomanació
1++	El tractament antiagregant, en comparació del placebo, redueix la incidència d'ictus després d'un infart de miocardi.	A	En pacients que han sofert un infart de miocardi sense elevació del segment ST, sobretot si han estat sotmesos a una intervenció percutània amb implantació d'un <i>stent</i> farmacooactiu, es recomana la doble antiagregació amb AAS (a la dosi mínima eficaç) i clopidogrel (75 mg/dia) durant dotze mesos.
1+	El tractament durant sis o dotze mesos amb la combinació de clopidogrel (75 mg/dia) i AAS (75-325 mg/dia) s'ha mostrat més eficaç que l'AAS sol per reduir els episodis vasculars després d'un infart de miocardi sense elevació del segment ST.	B	En pacients que han sofert un infart de miocardi amb elevació del segment ST, independentment de si se sotmeten a reperfusió aguda amb fibrinòlisi o a una intervenció percutània, es recomana la doble antiagregació plaquetària amb la dosi mínima eficaç d'AAS i clopidogrel (75 mg/dia) durant un període mínim de quatre setmanes.
1+	El tractament a curt termini amb clopidogrel i AAS s'ha mostrat més eficaç que l'AAS sol per reduir el risc de sofrir un episodi vascular després d'un infart de miocardi amb elevació del segment ST.	C	En pacients que han sofert un infart de miocardi amb elevació del segment ST és raonable plantejar el tractament amb doble antiagregació durant un any.
1++	El tractament anticoagulant s'ha mostrat més eficaç que l'AAS per reduir la incidència d'ictus després d'un infart de miocardi. La combinació d'un anticoagulant amb l'AAS fou superior a l'AAS sol, encara que s'associa a un risc més alt d'hemorràgia.	B	En pacients que han sofert un infart de miocardi amb elevació del segment ST, associat a una discinèsia o un aneurisma ventricular, cal considerar el tractament amb anticoagulants orals.

c) Pacients amb miocardiopatia dilatada i altres situacions amb fracció d'ejecció reduïda

Nivell	Evidència	Grau	Recomanació
2+	Els pacients amb una fracció d'ejecció del ventricle esquerre per sota del 30% presenten un risc més alt d'ictus.	B	En pacients amb fracció d'ejecció per sota del 30% cal considerar un tractament amb antiagregants o anticoagulants. Cal individualitzar l'elecció del tractament en funció de la presència d'altres factors de risc vascular.
1+	En pacients amb insuficiència cardíaca, els antiagregants i els anticoagulants han demostrat que redueixen el risc d'ictus.		
1+	No hi ha evidència de la superioritat dels anticoagulants respecte als antiagregants en la prevenció primària d'ictus en pacients amb insuficiència cardíaca.		

d) Pacients amb pròtesis valvulars

Nivell	Evidència	Grau	Recomanació
2+/4	Les pròtesis de vàlvules cardíques de tipus mecànic presenten un risc molt alt de trombosi.	A	En pacients portadors d'una pròtesi valvular mecànica es recomana el tractament anticoagulant amb antivitamina K de manera indefinida, amb un interval d'INR que depèn del tipus de vàlvula i dels factors del pacient.
2+/4	Les pròtesis valvulars d'origen biològic presenten un risc més baix de trombosi, encara que durant els tres primers mesos de la implantació presenten un risc moderat de trombosi.	B	En pacients portadors d'una pròtesi valvular mecànica amb risc alt de tromboembolisme (fibril·lació auricular, estats d'hipercoagulabilitat o disfunció del ventricle esquerre) es recomana afegir antiagregants (AAS 100 mg/dia) al tractament amb anticoagulants.
		A	Durant els tres primers mesos després de la implantació d'una pròtesi de tipus biològic, es recomana el tractament amb anticoagulants antivitamina K amb un objectiu d'INR de 2 a 3.
		B	En pacients portadors d'una vàlvula biològica i sense factors de risc de tromboembolisme es recomana el tractament amb antiagregants (100-300 mg/dia d'AAS).

A	En pacients portadors d'una vàlvula biològica amb factors de risc de tromboembolisme (fibril·lació auricular, estats d'hipercoagulabilitat o disfunció del ventricle esquerre) es recomana el tractament amb anticoagulants antivitaminà K, amb un objectiu d'INR de 2 a 3 en les de localització aòrtica i un INR de 2,5 a 3,5 en les de localització mitral.
---	--

e) Pacients amb estenosi mitral i prolapse de la vàlvula mitral

Nivell	Evidència	Grau	Recomanació
3	L'estenosi mitral d'origen reumàtic és una causa freqüent d'embolisme sistèmic i d'ictus.	A	En pacients amb estenosi mitral amb presència d'un trombus en l'aurícula esquerra i en els que presenten fibril·lació auricular es recomana el tractament anticoagulant amb antivitaminà K amb un objectiu d'INR de 2 a 3.
2++	Els pacients amb estenosi mitral i grandària de l'aurícula esquerra superior a 50 mm. Els pacients d'edat més avançada, amb una reducció de l'àrea mitral, la presència d'un trombus en la aurícula esquerra i els que presenten fibril·lació auricular, tenen un risc més alt de patir fenòmens trombòtics.	C	En pacients amb un prolapse de la vàlvula mitral, només es recomana el tractament amb antiagregants (100-300 mg/dia d'AAS) si presenten criteris ecocardiogràfics d'alt risc.
3	El prolapse de la vàlvula mitral és una forma de cardiopatia valvular relativament comuna amb un espectre clínic molt variable.		
2+	Els pacients amb un prolapse de la vàlvula mitral amb regurgitació mitral (moderada o greu) o augment de gruixària de la vàlvula mitral (>5 mm) mesurat per ecocardiografia, presenten una morbimortalitat vascular més alta.		

Tractament antiagregant en la fase aguda de l'ictus isquèmic^{5,6}

Nivell	Evidència	Grau	Recomanació
1++	El tractament amb 160-300 mg/dia d'AAS, administrats inicialment dins les 48 h posteriors al començament dels símptomes en pacients en els quals es presumeix ictus isquèmic agut, redueix el risc de mortalitat i d'ictus recurrent precoç.	A	S'han d'administrar 300 mg d'AAS tan aviat com es pugui després del començament de l'ictus i un cop s'hagi exclòs la presència d'hemorràgia intracerebral. En els pacients disfàgics s'ha d'administrar per via enteral. S'ha de mantenir indefinidament o fins que es comenci un altre fàrmac antitrombòtic. En alguns casos es pot administrar AAS per via parenteral.
1++	El tractament amb 160-300 mg/dia d'AAS, administrats inicialment dins les 48 h posteriors al començament dels símptomes en pacients en els quals es presumeix ictus isquèmic agut incrementa el nombre d'episodis d'hemorràgia intracranial simptomàtica i extracranial greu.	A	No es pot administrar AAS durant les 24 hores següents a l'administració de trombolítics (Royal College of Physicians, American Stroke Association, New Zealand Guidelines Group).
1++	El tractament amb 160-300 mg/dia d'AAS, administrats inicialment dins les 48 h posteriors al començament dels símptomes en pacients amb hemorràgia intracerebral no incrementa el risc de dependència o mort intrahospitalària.	A	L'administració precoç d'anticoagulants (heparina intravenosa, subcutània, de baix pes molecular o heparinoides) no està recomanada de manera rutinària en la fase aguda de l'ictus isquèmic (American Stroke Association, Royal College of Physicians, New Zealand Guidelines Group). En pacients seleccionats (trombosi aguda de l'artèria basilar, ictus o AIT associat a dissecció de l'artèria caròtida) es pot considerar l'ús d'heparina intravenosa, tot i que no hi ha evidència científica de la seva eficàcia. ⁷

Bona pràctica clínica

- ✓ No es recomana començar el tractament amb antiagregants en l'àmbit extrahospitalari en aquells pacients amb sospita d'ictus, abans de realitzar una TC o una RM.

Prevençió secundària de l'accident vascular cerebral⁴

Nivell	Evidència	Grau	Recomanació
1++	En pacients d'alt risc vascular, els antiagregants (AAS, clopidogrel i triflusal) redueixen el risc d'episodis vasculars com l'ictus, l'infart de miocardi i la mort vascular.	A	En pacients amb ictus isquèmic o atac isquèmic transitori d'etiologia no cardioembòlica es recomana l'antiagregació plaquetària amb AAS (100-300 mg/dia), la combinació d'AAS i dipiridamol d'alliberació sostinguda (50 i 400 mg/dia), el triflusal (600 mg/dia) o el clopidogrel (75 mg/dia).
1+	La combinació d'AAS i dipiridamol d'alliberació sostinguda confereix una eficàcia addicional, si es compara amb l'AAS en monoteràpia, per a la prevenció d'ictus recurrent o altres episodis vasculars.	A	No es recomana utilitzar la combinació d'AAS i clopidogrel a llarg termini a causa de l'increment del risc de complicacions hemorràgiques.
1++	La combinació d'AAS i clopidogrel no es mostra més eficaç que el tractament en monoteràpia per a la prevenció d'ictus recurrent i, a més a més, s'associa a un augment d'hemorràgies greus.	A	En pacients amb ictus isquèmic o atac isquèmic transitori no es recomana tractar-los sistemàticament amb anticoagulants per prevenir els ictus recurrents.
1+	El tractament amb AAS durant les primeres 48 hores després de la sospita d'ictus isquèmic és beneficiós.	A	Es recomana començar el tractament amb AAS durant les primeres 48 hores de la sospita clínica d'ictus isquèmic i després de descartar un ictus de tipus hemorràgic.
1++	El tractament anticoagulant no és més eficaç que els antiagregants per reduir la recurrència d'ictus no cardioembòlic i, a més a més, s'associa a un risc més alt d'episodis hemorràgics.		

Esquemes combinats d'antiagregants

Dipiridamol i àcid acetilsalicílic

Nivell	Evidència	Grau	Recomanació
1++	El dipiridamol no té efectes beneficiosos en la reducció dels esdeveniments cardiovasculars considerats globalment, incloent-hi l'accident vascular cerebral (AVC) isquèmic i, a més a més, presenta una alta incidència de cefalea. ⁸	A	En pacients amb ictus isquèmic o atac isquèmic transitori d'etiologia no cardioembòlica es recomana l'antiagregació plaquetària amb AAS (100-300 mg/dia), la combinació d'AAS i dipiridamol d'alliberació sostinguda (50 i 400 mg/dia), o el clopidogrel (75 mg/dia).
1++	En pacients amb isquèmia cerebral menor d'origen arterial recent, la combinació d'AAS i dipiridamol va ser més eficaç que l'AAS sol per prevenir els esdeveniments vasculars. ⁹		
1++	L'assaig PROfESS va demostrar que, en els pacients amb accident isquèmic no cardioembòlic, el risc de recurrència d'AVC i el risc compost d'AVC, infart de miocardi i mort per causes vasculars són similars amb AAS més dipiridamol d'alliberació prolongada i amb clopidogrel. ¹⁰		

Clopidogrel i àcid acetilsalicílic

Nivell	Evidències	Grau	Recomanacions
1++	El benefici d'aquesta combinació s'ha avaluat en l'estudi CURE. Aquest incloïa 12.562 pacients amb síndrome coronària aguda sense elevació del segment ST (angina inestable o IAM no-Q, dins de les primeres 24 hores). Els pacients es van aleatoritzar a un grup de tractament amb clopidogrel (300 mg com a dosi de càrrega, seguits de 75 mg/dia) o un altre amb un placebo, amb AAS en els dos grups, durant 3-12 mesos. El tractament combinat amb clopidogrel i AAS va reduir significativament el risc d'IAM, AVC i de mort d'origen cardiovascular de l'ordre d'un 20% (RR = 0,80; IC 95%: 0,72-0,90). Hi va haver significativament més hemorràgies majors en el grup de clopidogrel (3,7% respecte a 2,7%.; RR = 1,8), però no més hemorràgies mortals o intracranials. ¹¹	A	No es recomana utilitzar la combinació d'AAS i clopidogrel a llarg termini a causa de l'increment del risc de complicacions hemorràgiques.

1++	En pacients amb AVCA, si es consideren els resultats de l'estudi MATCH que mostren que l'associació d'AAS i clopidogrel en pacients d'alt risc, que han tingut un infart cerebral o un AIT, disminueix lleugerament i de manera no significativa la variable combinada d'esdeveniments isquèmics i incrementa significativament el nombre d'hemorràgies. ¹²
1++	Es van reclutar 15.603 pacients en l'estudi CHARISMA, un assaig aleatoritzat, amb cegament doble, en què es comparava el clopidogrel (75 mg/dia) a llarg termini respecte a un placebo. A més, tots els pacients van rebre AAS (75-162 mg/dia). Hi va haver un increment del risc d'hemorràgia amb el clopidogrel a llarg termini. Aquest augment del risc va ser més gran el primer any. L'hemorràgia moderada es va associar de manera important a la mortalitat per totes les causes. ¹³

Cardiopatia isquèmica¹

Tractament antiagregant en la prevenció primària de la cardiopatia isquèmica

Nivell	Evidència	Grau	Recomanació
1++	L'estudi més significatiu es va realitzar en més de 22.000 metges a qui s'administrà 325 mg d'AAS cada 24-48 h o un placebo, amb un seguiment de cinc anys. S'hi va observar una reducció relativa del 44% en els IAM (1,3% respecte al 2,4%) i aquest resultat va ser més evident en les persones de més de 50 anys. Tanmateix, no hi va haver diferències en la mortalitat global. ¹⁴	B	L'AAS es recomana en pacients de més de 50 anys per prevenir l'IAM.

Cardiopatia isquèmica estable o crònica

Nivell	Evidència	Grau	Recomanació
1++	En la metanàlisi ATC7, en què es van analitzar els resultats de diversos assaigs en més de 54.000 pacients amb malaltia cardiovascular, es va observar que l'AAS reduïa un 25% les complicacions vasculars globals (IAM, AVCA o mortalitat de causa vascular). Les dosis d'AAS més utilitzades en els assaigs analitzats eren de 75-325 mg/dia. ¹⁵	A	Cal donar AAS (75-325 mg/dia) indefinidament per a la prevenció secundària de la cardiopatia isquèmica.
1++	L'assaig CAPRIE va comparar l'eficàcia de 75 mg/dia de clopidogrel amb 325 mg/dia d'AAS en 19.185 pacients amb arteriosclerosi simptomàtica manifestada com cardiopatia isquèmica, ictus o malaltia arterial perifèrica. S'hi va observar una disminució global del risc relatiu d'IAM, ictus o mort d'origen cardiovascular del 8,7% (5,8% respecte al 5,3%, p = 0,042), i la reducció més significativa va ser la de l'IAM (19,2%, p = 0,008). ¹⁶	B	El clopidogrel és l'alternativa quan no es tolera l'AAS.

Infart agut de miocardi amb elevació del segment ST

Nivell	Evidència	Grau	Recomanació
1++	En pacients amb IAM, l'AAS disminueix la mortalitat global i la taxa d'esdeveniments cardiovasculars.	A	L'AAS està indicat en tots els pacients en la fase aguda de l'IAM. Cal administrar-lo durant les primeres hores i mantenir-lo indefinidament.
1++	L'associació de fibrinolítics amb AAS, o d'anticoagulants amb AAS, millora els resultats de qualsevol d'aquests fàrmacs per separat.	B	Altres antiagregants només s'han d'utilitzar en cas d'intolerància a l'AAS.
1-	Altres antiagregants com el triflusal o el dipiridamol han mostrat beneficis en comparació del placebo, però no si es comparen amb l'AAS.		

Angina inestable i síndrome coronària aguda sense elevació del segment ST

Nivell	Evidència	Grau	Recomanació
1++	L'AAS redueix la mortalitat d'origen cardiovascular en totes les varietats de síndromes coronàries agudes (IAM, pacients amb angina inestable o SCASEST), independentment que es realitzi una ICP o no.	A	L'AAS es recomana en tots els pacients amb angina inestable o SCASEST, se sotmetin a una ICP o no.
1++	Las tienopiridines (ticlopidina i clopidogrel) disminueixen la incidència d'IAM i altres complicacions cardiovasculars, les necessitats de revascularització i les taxes de reclusió dels <i>stents</i> .	A	Juntament amb l'AAS, cal administrar clopidogrel a tots els pacients, potser amb l'única excepció d'aquells a qui s'hagi de realitzar una derivació coronària. Cal administrar AAS indefinidament a tots els pacients sotmesos a una ICP, en dosis de 75-162 mg/dia combinat amb clopidogrel (75 mg/dia) durant un mes (i idealment un any) si s'implanta un <i>stent</i> metàl·lic i almenys durant dotze mesos si s'implanta un <i>stent</i> recobert (en pacients que no presenten un risc alt d'hemorràgia).
1++	El clopidogrel es tolera millor que la ticlopidina.	A	Els antagonistes dels receptors de la GPIIb/IIIa estan indicats en el tractament de l'angina inestable i l'SCASEST en els pacients d'alt risc, amb les matisacions següents: <ul style="list-style-type: none"> - abciximab en els pacients a qui s'ha de fer una ICP, - tirofiban en els pacients a qui no s'ha de fer cap ICP, i - eptifibatida en dosis altes, independentment que es realitzi una ICP o no.
1++	Els inhibidors intravenosos de la glicoproteïna IIb/IIIa són eficaços en l'SCASEST i aconseguen disminuir la mortalitat cardiovascular, la incidència d'IAM i les necessitats de revascularització en pacients d'alt risc. Tanmateix, cadascun té les seves peculiaritats: l'abciximab és eficaç només en els pacients que s'han de sotmetre a una ICP; el tirofiban és eficaç en els pacients que no s'han de sotmetre a cap ICP; i l'eptifibatida és eficaç en dosis altes, independentment que es realitzi una ICP o no, i la seva eficàcia depèn del temps.		

Tractament intervencionista amb bypass

Nivell	Evidència	Grau	Recomanació
1++	L'AAS millora la permeabilitat de l'empelt coronari i augmenta la supervivència.	A	Cal administrar AAS a tots els pacients als quals es realitzi cirurgia de revascularització coronària.
1-	El clopidogrel associat a l'AAS augmenta les complicacions de la revascularització coronària.		

Valvulopaties¹

Pròtesis valvulars cardíques

Nivell	Evidència	Grau	Recomanació
1+	En els pacients amb pròtesis valvulars cardíques i alt risc de tromboembolisme, com en el cas que coexisteixin la fibril·lació auricular, un trombus en l'aurícula esquerra, la disfunció greu del ventricle esquerre o haver tingut un embolisme sistèmic previ, l'addició d'antiagregants (dipiridamol o AAS) als anticoagulants disminueix el risc d'aquests episodis.	A	En pacients amb pròtesis valvulars cardíques i alt risc de tromboembolisme està indicat afegir AAS (75-150 mg/dia) al tractament anticoagulant.
		A	Es pot utilitzar dipiridamol (200-400 mg/dia) en cas d'intolerància a l'AAS.
		A	Els pacients amb biopròtesis, i sense cap altre factors de risc cardiovascular, s'han de tractar amb anticoagulants durant els primers mesos i posteriorment amb un antiagregant i AAS (300 mg/dia). ¹⁷

Fibril·lació auricular no valvular¹

Nivell	Evidència	Grau	Recomanació
1++	En els pacients amb fibril·lació auricular, el tractament anticoagulant és el més eficaç per prevenir els AVCA.	A	L' AAS (75-325 mg/dia) es pot usar en pacients amb fibril·lació auricular sense valvulopatia quan els anticoagulants estan contraindicats o quan el risc d'AVCA és baix.
1++	En els pacients de baix risc o amb contraindicacions per a l'anticoagulació, l'antiagregació és una alternativa eficaç.		

Insuficiència cardíaca en ritme sinusal¹

Nivell	Evidència	Grau	Recomanació
3	Alguns estudis retrospectius suggereixen que els antiagregants poden tenir algun petit benefici en els pacients amb insuficiència cardíaca i sense cap altre factor de risc cardiovascular associat.	D	En pacients amb insuficiència cardíaca en ritme sinusal, i sense cap altre factor de risc cardiovascular, no s'aconsella el tractament antiagregant.

Conclusió

És recomanable guiar-se en el maneig dels antiagregants segons el coneixement que s'esdevé fruit de la medicina basada en proves. Cal considerar que aquesta evidència és un element modificable i canviant en funció de les noves aportacions i dels nous coneixements i per tant el contingut manifestat en aquest butlletí d'informació terapèutica no és immutable. Cal que els professionals sanitaris vinculats amb el tractament d'aquest tipus de pacients avaluïn de manera constant la seva pràctica clínica en front de les noves aportacions que es vagin produint en aquest camp, adequant la seva pràctica clínica a la medicina basada en proves.

Bibliografia

- 1 Sánchez Fuentes D, coordinador. Protocolos Tratamiento Antiagregante. Madrid: Sociedad Española de Medicina Interna, 2004.
- 2 Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357(20): 2001-15.
- 3 Van Werkum JW, Braber TL, Verheggen PW, Van Der Have-Roeffel SM. Prasugrel as alternative treatment strategy in a case with a hypersensitivity reaction to clopidogrel. *Platelets* 2010 [publicació electrònica prèvia a impressió].
- 4 Grupo de trabajo de la Guía de prevención del ictus. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de práctica clínica sobre la prevención primaria y secundaria del ictus. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques, 2008. Guia de pràctica clínica: AATRM núm. 2006/15.
- 5 Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Ictus en Atención Primaria. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Ictus en Atención Primaria. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia para la Formación, Investigación y Estudios Sanitarios de la Comunidad

de Madrid Pedro Lain Entralgo, 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS núm. 2007/5-2.

6 Grup de Treball de la Guia de Pràctica Clínica de l'Ictus. Guia de pràctica clínica de l'Ictus, Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques, 2005.

7 Cervical arterial dissection: time for a therapeutic trial? Beletsky V, Nadareishvili Z, Lynch J, Shuaib A, Woolfenden A, Norris JW; Canadian Stroke Consortium. *Stroke*. 2003; 34: 2856-60.

8 Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.

9 ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1665-73.

10 Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1238-51.

11 Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Togtoni G, Fox KK. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. 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.

12 Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331-7.

13 Berger PB, Bhatt DL, Fuster V, Steg PG, Fox KA, Shao M et al. Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Circulation* 2010; 121(23): 2575-83.

14 Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989; 321: 129-35.

15 Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.

16 CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.

17 Little SH, Massel DR. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD003464. DOI: 10.1002/14651858.CD003464

Visiteu el web:
www.cedimcat.info

CedimCat ■
Centre d'informació de
medicaments de Catalunya



Feu la vostra subscripció al BIT en format electrònic

- **CIM virtual.** Servei "on line" de consultes sobre medicaments per a professionals
- **Cercador de medicaments** amb més de 7.500 medicaments, i eina per a construir un **pla de medicació personalitzat** per al pacient

Data de redacció: **Novembre 2010**

En el proper número: **Novetats terapèutiques (II).**

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

Director: David Elvira Martínez. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Maite Alay, Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Isabel Castro, Joan Costa, Laura Diego, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Pilar López, Carles Llor, Rosa Madridejos, M^a Antònia Mangues, Eduardo Mariño, Rosa Monteserín, Neus Rams, Cristina Roure, Francesc Vila.

Secretària tècnica: Adela Perisó i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent

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

ISSN 0213-7801

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.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/spbit.htm>

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

