



ACTUALIZACIÓN EN EL USO DE ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

Joan Costa, Eva Portabella

Servicio de Farmacología Clínica
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

Las enfermedades cardiovasculares representan uno de los problemas clínicos más habituales en la práctica clínica diaria y son la causa principal de muerte en los países desarrollados. El origen es múltiple, pero el proceso patológico subyacente en la mayoría de los casos es la arteriosclerosis. En el desarrollo y la progresión de la arteriosclerosis intervienen muchos mecanismos, como la acumulación de lípidos, la inflamación, la disfunción endotelial, etc., pero la trombosis, generalmente iniciada por la ruptura de una placa aterosclerótica, es la responsable de las complicaciones más graves: el infarto agudo de miocardio y los ictus isquémicos. Además, la trombosis, favorecida por la estasis sanguínea, complica otras enfermedades cardiovasculares diferentes de la arteriosclerosis, tales como la fibrilación auricular o la insuficiencia cardíaca. Por todo esto, es fácil comprender que el tratamiento antitrombótico tiene un papel importante en la atención de los pacientes con estas enfermedades.

Se puede intentar prevenir la trombosis arterial inhibiendo la fase plaquetaria de la hemostasia, con los fármacos antiplaquetarios, o la fase plasmática con los fármacos anticoagulantes (heparinas, inhibidores directos de la trombina y anticoagulantes orales).

El objetivo del presente boletín es proporcionar las recomendaciones actualizadas según las guías de medicina, basadas en las pruebas existentes sobre el uso, en diferentes situaciones clínicas, de los fármacos antiplaquetarios que puedan ser de utilidad para todos los profesionales que traten o supervisen pacientes con enfermedades cardiovasculares. No se han revisado las indicaciones de la anticoagulación. La información se estructura en función de los dos ámbitos en que las afecciones cardiovasculares se expresan más frecuentemente, el cerebrovascular y el cardíaco, y en cada caso se analizan los escenarios clínicos principales en los que está justificado el uso de fármacos antiplaquetarios. No se comenta ningún elemento diagnóstico, ni tampoco la evaluación del riesgo ni otros tratamientos que hay que asociar o para los que se tiene que establecer una pauta, como tratamientos etiológicos o adicionales en estas indicaciones.

Tabla 1. Tipos de fármacos antiplaquetarios comercializados en nuestro país.¹

1. Que actúan sobre los mediadores de la activación plaquetaria

a) Inhibidores de la producción de TXA₂ (inhibidores de la COX)

Acido acetilsalicílico (AAS)	El AAS bloquea irreversiblemente la ciclooxigenasa 1 (COX1) y, por tanto, la producción de tromboxano A ₂ (TXA ₂) y la agregación plaquetaria inducida por esta vía. La inhibición tiene lugar en los megacariocitos y las plaquetas generadas son disfuncionales, y como que no tienen capacidad de regenerar la COX1, el efecto dura la vida de la plaqueta (7-10 días). El efecto empieza 30 minutos después de tomar el AAS. Aunque también inhibe la COX del endotelio y, por tanto, la producción de prostaciclina, esta acción es transitoria, ya que las células recuperan la producción. No inhibe la adhesión plaquetaria en el subendotelio ni la agregación inducida por otras vías. Considerando su eficacia ampliamente demostrada y su bajo coste, el AAS es el antiplaquetario de referencia. Está indicado en el tratamiento de la fase aguda de todas las síndromes coronarios agudos y del accidente vascular cerebral agudo (AVCA) isquémico; en la prevención secundaria de los pacientes con cardiopatía isquémica y de los que han sufrido un AVCA isquémico o un accidente isquémico transitorio (AIT); en la prevención primaria de los pacientes con fibrilación auricular en los que no esté justificada la anticoagulación y en los pacientes, especialmente en los diabéticos, con un riesgo alto de enfermedad coronaria. Además, está indicada en la arteriopatía periférica. Aún se tiene que determinar la dosis óptima como antiagregante, pero la más utilizada oscila entre 75 y 325 mg/día.
Triflusal	Inhibe irreversiblemente la COX plaquetaria, sin efecto sobre el enzima endotelial. Tiene acción antiplaquetaria por otros mecanismos, como la inhibición de la fosfodiesterasa, y un efecto vasodilatador indirecto. Ha mostrado una eficacia muy parecida a la del AAS en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) y con AVCA isquémico, con una incidencia más baja de hemorragia. Sin embargo, se dispone de menos experiencia y garantías que en el caso del AAS. La dosis habitual es de 300-600 mg/día.

b) Inhibidores de la fosfodiesterasa

Dipiridamol Es un inhibidor de la fosfodiesterasa, el enzima que degrada la AMPc, lo que incrementa la concentración intraplaquetaria de este último y dificulta la activación de las plaquetas. Además, reduce la adhesión plaquetaria a las prótesis valvulares. No hay datos que demuestren su eficacia aislada y no hay ninguna prueba que indique que sea mejor que el AAS en ninguna indicación. Únicamente algunos estudios aislados han mostrado que, en combinación con el AAS, puede ser más eficaz que éste en la prevención del ictus. No es un antiplaquetario de primera línea y sus indicaciones se limitan a la posible utilización en combinación con el AAS. Asociado a anticoagulantes orales, está indicado en la profilaxis del tromboembolismo en pacientes con prótesis valvulares cardíacas. Su dosis habitual es de 100 mg cada 8 horas.

c) Antagonistas del receptor de la ADP (tienopiridinas)

Ticlopidina Es una tienopiridina que inhibe selectivamente el receptor plaquetario del difosfato de adenosina (ADP), lo que bloquea la activación subsiguiente de la glicoproteína IIb/IIIa y la agregación de las plaquetas. La inhibición es irreversible, por lo que la duración de su efecto es parecida a la semivida de las plaquetas. Las dosis habituales de ticlopidina tardan 5-8 días en producir efecto. Asociada a el AAS ha demostrado su utilidad en el tratamiento de la angina inestable y en pacientes sometidos a revascularización coronaria. En monoterapia, el estudio STIMS en arteriopatía periférica, y los estudios CATS y TASS en pacientes con ictus, han demostrado que reduce la incidencia de nuevos acontecimientos vasculares en comparación del placebo o el AAS. Está indicada para la prevención secundaria en pacientes con ictus que no toleren o no respondan al AAS, en pacientes con arteriopatía periférica por arteriosclerosis y en pacientes con cirugía de derivación aortocoronaria o angioplastia con . La posible aparición de efectos adversos graves ha conducido a su substitución progresiva por el clopidogrel. Su dosis es de 250 mg cada 12 horas.

Clopidogrel (CPG) Es una tienopiridina y, por tanto, tiene un mecanismo de acción semblante al de la ticlopidina, aunque con más potencia. El primer gran ensayo clínico con este fármaco fue el CAPRIE, en el que se demostró que este fármaco era más eficaz que el AAS en la prevención secundaria de episodios vasculares en pacientes con arteriosclerosis sintomática. Estudios posteriores, preferentemente en pacientes con cardiopatía isquémica, han llevado a sus indicaciones actuales: la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes que han sufrido un IAM (desde hace pocos días hasta un máximo de 35 días), un infarto cerebral (desde el séptimo día hasta un máximo de 6 meses) o con arteriopatía periférica establecida, y en combinación con el AAS, en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto agudo de miocardio sin onda Q), incluyendo los pacientes a los que se ha colocado un stent después de una intervención coronaria percutánea durante un año. También está indicado en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, que son candidatos a terapia trombolítica, en combinación con el AAS. La dosis habitual es de 75 mg/día, aunque, como su efecto óptimo se alcanza a los 3-5 días de haber iniciado el tratamiento, se necesita una primera dosis de carga de 300-600 mg para obtener el inicio de acción rápido que se requiere en el síndrome coronario agudo.

Prasugrel (PSG) El prasugrel es una tienopiridina que presenta una estructura y un mecanismo de acción parecidas al del clopidogrel. Como que no se ha estudiado en monoterapia, se comercializa para usarse asociado al AAS (75-325 mg) en la prevención de los acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) o infarto de miocardio (IM) con elevación del segmento ST (IMEST), sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP) primaria o aplazada. La combinación se administra habitualmente durante doce meses. Las indicaciones actuales del PSG se basan fundamentalmente en los resultados del estudio TRITON-TIMI 38,2 un ensayo clínico aleatorizado y con doble ciego, y en el que el PSG se comparó con el CPG durante quince meses, en 13.608 pacientes con la SCA y con una ICP programada. El PSG presenta algunas ventajas adicionales sobre el CPG, como un inicio de acción más rápido, una respuesta menos variable y un efecto antiplaquetario más potente, lo que implica una reducción más grande del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos, pero también un riesgo más alto de hemorragias. El Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido ha considerado que el uso del PSG sólo está justificado en los pacientes con IMEST que necesiten una ICP primaria inmediatamente, los pacientes que han sufrido una trombosis del stent mientras recibían tratamiento con CPG y los pacientes con cardiopatía isquémica y diabetes mellitus. Los estudios publicados muestran que este fármaco es útil en pacientes con intolerancia al clopidogrel.³ La dosis inicial es de 60 mg (dosis única), continuada en pacientes que pesan más de 60 kg, con dosis únicas de 10 mg/día, o 5 mg/día si pesen menos de 60 kg o tienen más de 75 años.

2. Bloqueantes del receptor GP IIb/IIIa

Uso intravenoso

Abciximab Es un fragmento de anticuerpo monoclonal quimérico con una acción antiagregante potente al bloquear la unión del fibrinógeno con el receptor IIb/IIIa inducida por diferentes agonistas plaquetarios. Está indicado, junto con la heparina y el AAS, en pacientes con SCA que se tienen que someter a una ICP. Su dosis es de 0,25 mg/kg en bolo intravenoso de 5 minutos, 10-60 minutos antes del procedimiento y después en infusión de 0,125 mg/kg/min (con un máximo de 10 µg/min) hasta 12 horas después del procedimiento. Uso hospitalario.

Eptifibatida Es un heptapéptido cíclico antagonista del receptor IIb/IIIa. Está indicado, junto con la heparina y el AAS, en pacientes con SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST) de alto riesgo, independientemente que se tengan que someter a una ICP o no. Su dosis es de un bolo intravenoso de 180 µg/kg, seguido de una infusión de 2 µg/kg/min durante un máximo de 72 horas (pauta modificada si se realiza angioplastia). Uso hospitalario.

Tirofiban Es un antagonista no peptídico del receptor IIb/IIIa indicado, junto con la heparina y el AAS, en pacientes con SCASEST de alto riesgo, independientemente que se tengan que someter a una ICP o no. Su dosis habitual es de 0,4 µg/kg/min en infusión intravenosa durante 30 min y después en dosis de 0,1 µg/kg/min durante al menos 48 horas. Uso hospitalario.

3. Análogos de inhibidores naturales de la agregación

Epoprostenol (prostaciclina) Es una prostaglandina (PGI₂) con acción vasodilatadora y antiagregante que aumenta la concentración intraplaquetaria de AMPc, de uso intravenoso y con indicación en el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria y en la diálisis para evitar la agregación plaquetaria durante la circulación extracorpórea, cuando el uso de la heparina está contraindicado. Uso hospitalario.

Iloprost Es un análogo de la prostaciclina, agonista prostaglandínico con acción vasodilatadora y antiagregante que aumenta la concentración intraplaquetaria de AMPc, de uso intravenoso y con indicación en el tratamiento de las arteriopatías periféricas cuando la cirugía no es posible, y en el síndrome de Raynaud grave. Uso hospitalario.

Niveles de evidencia científica y grados de recomendación⁴

Los niveles de evidencia científica y los grados de recomendación se tienen que evaluar mediante el sistema propuesto por el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) y se explicitan en la tabla siguiente:

Nivel	Evidencia	Grado	Recomendación
1++	Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo.	A	Al menos un metanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana, o un volumen de evidencia compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos
1+	Metanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con riesgo bajo de sesgo.		
1-	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.	B	Un volumen de evidencia compuesto por estudios clasificados como 2++, directamente aplicables a la población diana y que demuestran gran consistencia entre ellos, o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y una probabilidad alta de establecer una relación causal.		
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con riesgo bajo de sesgo y una probabilidad moderada de establecer una relación causal.	C	Un volumen de evidencia compuesto por estudios clasificados como 2+, directamente aplicables a la población diana y que demuestran gran consistencia entre ellos, o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2+.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo que la relación no sea causal.		
3	Estudios no analíticos, como informes de casos, series de casos o estudios descriptivos.	D	Evidencia de nivel 3 o 4, o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2+.
4	Opinión de expertos.		

Buena práctica clínica

✓ Práctica recomendada basada en la experiencia clínica y en el consenso del equipo redactor.

Tratamiento antiagregante en la prevención primaria del accidente vascular cerebral⁴

PREVENCIÓN PRIMARIA DEL ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL EN PERSONAS SANAS

Nivel	Evidencia	Grado	Recomendación
1++	En la prevención primaria de la enfermedad vascular, el AAS reduce el riesgo de enfermedad coronaria, aunque no reduce el riesgo de ictus o la mortalidad total.	A	En la población general no se recomienda la prevención primaria de los episodios vasculares con antiagregantes.
1++	La AAS a dosis de 75-81 mg/día es suficiente para la prevención vascular, mientras que dosis más altas están asociadas a un efecto protector parecido, con un riesgo más alto de hemorragia gastrointestinal.	B	En determinados pacientes, como los que presentan un riesgo vascular alto, hay que considerar el tratamiento con la dosis mínima eficaz de AAS (100 mg/día), una vez ponderados los posibles beneficios y riesgos.
1++	El AAS podría tener un efecto diferente en las mujeres y en los hombres. Este efecto, una reducción de los infartos de miocardio en los hombres y del ictus en las mujeres, aún es incierto.		

Buena práctica clínica

✓ En pacientes con hipersensibilidad o intolerancia a los efectos adversos del AAS, se tiene que considerar el clopidogrel o el dipiridamol como alternativas.⁴

PREVENCIÓN PRIMARIA DEL ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL EN CARDIOPATIAS EMBOLIGENAS

a) Pacientes con fibrilación auricular

Nivel	Evidencia	Grado	Recomendación
1++	En pacientes con fibrilación auricular no valvular, el tratamiento anticoagulante con antivitaminas K (INR 2 a 3) es más eficaz que el tratamiento antiagregante en la prevención del ictus y presenta una frecuencia más alta de episodios hemorrágicos graves.	A	En pacientes con fibrilación auricular paroxística, persistente o permanente, que presenten un riesgo ALTO de tromboembolia, se recomienda el tratamiento indefinido con anticoagulantes orales (antivitaminas K) con un objetivo de INR de 2 a 3 para la prevención primaria de ictus de origen tromboembólico.
1+	La combinación de un tratamiento antiagregante y un anticoagulante no ha demostrado que sea más eficaz y presenta un riesgo más alto de hemorragia.	A	En pacientes con fibrilación auricular paroxística, persistente o permanente, que presenten un riesgo MODERADO de tromboembolia, los tratamientos con anticoagulantes o antiagregantes son opciones terapéuticas razonables para la prevención primaria de ictus de origen cardioembólico.

B	Se recomienda reservar el tratamiento con otros antiagregantes diferentes al AAS para los pacientes con intolerancia o que presenten efectos indeseables relevantes a este.
---	---

b) Pacientes con infarto de miocardio

Nivel	Evidencia	Grado	Recomendación
1++	El tratamiento antiagregante, en comparación del placebo, reduce la incidencia de ictus después de un infarto de miocardio.	A	En pacientes que ha sufrido un infarto de miocardio sin elevación del segmento ST, sobretodo si han estado sometidos a una intervención percutánea con implantación de un stent farmacoactivo, se recomienda la doble antiagregación con AAS (a la dosis mínima eficaz) y clopidogrel (75 mg/día) durante doce meses.
1+	El tratamiento durante seis o doce meses con la combinación de clopidogrel (75 mg/día) y AAS (75-325 mg/día) se ha mostrado más eficaz que el AAS solo para reducir los episodios vasculares después de un infarto de miocardio sin elevación del segmento ST.	B	En pacientes que han sufrido un infarto de miocardio con elevación del segmento ST, independientemente de si se someten a reperfusión aguda con fibrinólisis o a una intervención percutánea, se recomienda la doble antiagregación plaquetaria con la dosis mínima eficaz de AAS y clopidogrel (75 mg/día) durante un periodo mínimo de cuatro semanas.
1+	El tratamiento a corto plazo con clopidogrel y AAS se ha mostrado más eficaz que el AAS solo para reducir el riesgo de sufrir un episodio vascular después de un infarto de miocardio con elevación del segmento ST.	C	En pacientes que han sufrido un infarto con elevación del segmento ST es razonable plantear el tratamiento con doble agregación durante un año.
1++	El tratamiento anticoagulante se ha mostrado más eficaz que el AAS para reducir la incidencia de ictus después de un infarto de miocardio. La combinación de un anticoagulante con el AAS fue superior al AAS solo, aunque se asocia a un riesgo más alto de hemorragia.	D	En pacientes que han sufrido un infarto de miocardio con elevación del segmento ST, asociado a una disquinesia o un aneurisma ventricular, hay que considerar el tratamiento con anticoagulantes orales.

c) Pacientes con miocardiopatía dilatada y otras situaciones con fracción de eyección reducida

Nivel	Evidencia	Grado	Recomendación
2+	En pacientes con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo por debajo del 30% presentan un riesgo más alto de ictus.	B	En pacientes con fracción de eyección por debajo del 30% hay que considerar un tratamiento con antiagregantes o anticoagulantes. Hay que individualizar la elección del tratamiento en función de la presencia de otros factores de riesgo vascular.
1+	En pacientes con insuficiencia cardíaca, los antiagregantes y los anticoagulantes han demostrado que reducen el riesgo de ictus.		
1+	No hay evidencia de la superioridad de los anticoagulantes respecto de los antiagregantes en la prevención primaria de ictus en pacientes con insuficiencia cardíaca.		

d) Pacientes con prótesis valvulares

Nivel	Evidencia	Grado	Recomendación
2+/4	Las prótesis de válvulas cardíacas de tipo mecánico presentan un riesgo muy alto de trombosis.	A	En pacientes portadores de una prótesis valvular mecánica se recomienda el tratamiento anticoagulante con antivitamina K de manera indefinida, con un intervalo de INR que depende del tipo de válvula y de los factores del paciente.
2+/4	Las prótesis valvulares de origen biológico presentan un riesgo más bajo de trombosis, aunque durante los tres primeros meses de la implantación presentan un riesgo moderado de trombosis.	B	En pacientes portadores de una prótesis valvular mecánica con riesgo alto de tromboembolismo (fibrilación auricular, estados de hipercoagulabilidad o disfunción del ventrículo izquierdo) se recomienda añadir antiagregantes (AAS 100 mg/día) en el tratamiento con anticoagulantes.
		A	Durante los tres primeros meses después de la implantación de una prótesis de tipo biológico, se recomienda el tratamiento con anticoagulantes antivitamina K con un objetivo de INR de 2 a 3.
		B	En pacientes portadores de una válvula biológica y sin factores de riesgo de tromboembolismo se recomienda el tratamiento con antiagregantes (100-300 mg/día de AAS).

A	En pacientes portadores de una válvula biológica con factores de riesgo de tromboembolismo (fibrilación auricular, estados de hipercoagulabilidad o disfunción del ventrículo izquierdo) se recomienda el tratamiento con anticoagulantes antivitamina K, con un objetivo de INR de 2 a 3 en las de localización aórtica y un INR de 2,5 a 3,5 en las de localización mitral.
---	---

e) Pacientes con estenosis mitral y prolapso de la válvula mitral

Nivel	Evidencia	Grado	Recomendación
3	La estenosis mitral de origen reumático es una causa frecuente de embolismo sistémico y de ictus.	A	En pacientes con estenosis mitral con presencia de un trombo en la aurícula izquierda y en los que presentan fibrilación auricular se recomienda el tratamiento anticoagulante con antivitamina K con un objetivo de INR de 2 a 3.
2++	Los pacientes con estenosis mitral y tamaño de la aurícula izquierda superior a 50 mm. Los pacientes de edad más avanzada, con una reducción del área mitral, la presencia de un trombo en la aurícula izquierda y los que presentan fibrilación auricular, tienen un riesgo más alto de sufrir fenómenos trombóticos.	C	En pacientes con un prolapso de la válvula mitral, sólo se recomienda el tratamiento con antiagregantes (100-300 mg/día de AAS) si presentan criterios ecocardiográficos de alto riesgo.
3	El prolapso de la válvula mitral es una forma de cardiopatía valvular relativamente común con un espectro clínico muy variable		
2+	Los pacientes con un prolapso de la válvula mitral con regurgitación mitral (moderada o grave) o aumento de grosor de la válvula mitral (>5 mm) medido por ecocardiografía, presentan una morbimortalidad vascular más alta.		

Tratamiento antiagregante en la fase aguda del ictus isquémico^{5,6}

Nivel	Evidencia	Grado	Recomendación
1++	El tratamiento con 160-300 mg/día, administrados inicialmente dentro de las 48 h posteriores al comienzo de los síntomas en pacientes en los que se presume ictus isquémico agudo, reduce el riesgo de mortalidad y de ictus recurrente precoz.	A	Se tienen que administrar 300 mg de AAS tan pronto como se pueda después del comienzo del ictus y una vez se haya excluido la presencia de hemorragia intracerebral. En los pacientes disfágicos se tiene que administrar por vía enteral. Se tiene que mantener indefinidamente o hasta que se inicie otro fármaco antitrombótico. En algunos casos se puede administrar AAS por vía parenteral.
1++	El tratamiento con 160-300 mg/día, administrados inicialmente dentro de las 48 h posteriores al comienzo de los síntomas en pacientes en los que se presume ictus isquémico agudo incrementa el número de episodios de hemorragia intracraneal sintomática y extracraneal grave.	A	No se puede administrar AAS durante las 24 horas siguientes a la administración de trombolíticos (Royal College of Physicians, American Stroke Association, New Zealand Guidelines Group).
1++	El tratamiento con 160-300 mg/día de AAS, administrados inicialmente dentro de las 48 h posteriores al comienzo de los síntomas en pacientes con hemorragia intracerebral no incrementa el riesgo de dependencia o muerte intrahospitalaria.	A	La administración precoz de anticoagulantes (heparina intravenosa, subcutánea, de bajo peso molecular o heparinoides) no está recomendada de manera rutinaria en la fase aguda del ictus isquémico (American Stroke Association, Royal College of Physicians, New Zealand Guidelines Group) En pacientes seleccionados (trombosis aguda de la arteria basilar, ictus o AIT asociado a disección de la arteria carótida) se puede considerar el uso de heparina intravenosa, aunque no hay evidencia científica de su eficacia. ⁷

Buena práctica clínica

- ✓ No se recomienda empezar el tratamiento con antiagregantes en el ámbito extrahospitalario en aquellos pacientes con sospecha de ictus, antes de realizar una TC o una RM.

Prevención secundaria del accidente vascular cerebral⁴

Nivel	Evidencia	Grado	Recomendación
1++	En pacientes de alto riesgo vascular, los antiagregantes (AAS, clopidogrel y triflusal) reducen el riesgo de episodios vasculares como el ictus, el infarto de miocardio y la muerte vascular.	A	En pacientes con ictus isquémico o ataque isquémico transitorio de etiología no cardioembólica se recomienda la antiagregación plaquetaria con AAS (100-300 mg/día), la combinación de AAS y dipiridamol de liberación sostenida (50 y 400 mg/día), el triflusal (600 mg/día) o el clopidogrel (75 mg/ día).
1+	La combinación de AAS y dipiridamol de liberación sostenida confiere una eficacia adicional, si se compara con el AAS en monoterapia, para la prevención de ictus recurrente o otros episodios vasculares.		No se recomienda utilizar la combinación de AAS y clopidogrel a largo plazo a causa del incremento del riesgo de complicaciones hemorrágicas.
1++	La combinación de AAS y clopidogrel no se muestra más eficaz que el tratamiento en monoterapia para la prevención de ictus recurrente y, además, se asocia con un aumento de hemorragias graves.	A	En pacientes con ictus isquémico o ataque isquémico transitorio no se recomienda tratarlos sistemáticamente con anticoagulantes para prevenir los ictus recurrentes.
1+	El tratamiento con AAS durante las primeras 48 horas después de la sospecha de ictus isquémico es beneficioso.	A	Se recomienda comenzar el tratamiento con AAS durante las primeras 48 horas de la sospecha clínica de ictus isquémico y después de descartar un ictus de tipo hemorrágico.
1++	El tratamiento anticoagulante no es más eficaz que los antiagregantes para reducir la recurrencia de ictus no cardioembólico y, además, se asocia a un riesgo más alto de episodios hemorrágicos.		

Esquemas combinados de antiagregantes

Dipiridamol y ácido acetilsalicílico

Nivel	Evidencia	Grado	Recomendación
1++	El dipiridamol no tiene efectos beneficiosos en la reducción de los acontecimientos cardiovasculares considerados globalmente, incluyendo el accidente vascular cerebral (AVC) isquémico y, además, presenta una alta incidencia de cefalea. ⁸	A	En pacientes con ictus isquémico o ataque isquémico transitorio de etiología no cardioembólica se recomienda la antiagregación plaquetaria con AAS (100-300 mg/día), la combinación de AAS y dipiridamol de liberación sostenida (50 y 400 mg/día), o el clopidogrel (75 mg/día).
1++	En pacientes con isquemia cerebral menor de origen arterial reciente, la combinación de AAS y dipiridamol fue más eficaz que el AAS solo para prevenir los acontecimientos vasculares. ⁹		
1++	El ensayo PRoFESS demostró que, en los pacientes con accidente isquémico no cardioembólico, el riesgo de recurrencia de AVC y el riesgo compuesto de AVC, infarto de miocardio y muerte por causas vasculares son similares con AAS más dipiridamol de liberación prolongada y con clopidogrel. ¹⁰		

Clopidogrel y ácido acetilsalicílico

Nivel	Evidencia	Grado	Recomendación
1++	El beneficio de esta combinación se ha evaluado en el estudio CURE. Este incluía 12.562 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o IAM no-Q, dentro de las primeras 24 horas). Los pacientes se aleatorizaron en un grupo de tratamiento con clopidogrel (300 mg como dosis de carga, seguidos de 75 mg/día) u otro con un placebo, con AAS en los dos grupos, durante 3-12 meses. El tratamiento combinado con clopidogrel y AAS redujo significativamente el riesgo de IAM, AVC y de muerte de origen cardiovascular del orden de un 20% (RR = 0,80; IC 95%: 0,72-0,90). Hubo significativamente más hemorragias mayores en el grupo de clopidogrel (3,7% respecto a 2,7%; RR = 1,8), pero no más hemorragias mortales o intracraneales. ¹¹	A	No se recomienda utilizar la combinación de AAS y clopidogrel a largo plazo a causa del incremento del riesgo de complicaciones hemorrágicas.

1++	En pacientes con AVCA, si se consideran los resultados del estudio MATCH que muestran que la asociación de AAS y clopidogrel en pacientes de alto riesgo, que han tenido un infarto cerebral o un AIT, disminuye ligeramente y de manera no significativa la variable combinada de acontecimientos isquémicos e incrementa significativamente el número de hemorragias. ¹²
1++	Se reclutaron 15.603 pacientes en el estudio CHARISMA, un ensayo aleatorizado, a doble ciego, donde se comparaba el clopidogrel (75 mg/día) a largo plazo respecto a un placebo. Además, todos los pacientes recibieron AAS (75-162 mg/día). Hubo un incremento del riesgo de hemorragia con el clopidogrel a largo plazo. Este aumento de riesgo fue mayor el primer año. La hemorragia moderada se asoció de manera importante a la mortalidad para todas las causas. ¹³

Cardiopatía isquémica¹

Tratamiento antiagregante en la prevención primaria de la cardiopatía isquémica

Nivel	Evidencia	Grado	Recomendación
1++	El estudio más significativo se realizó en más de 22.000 médicos a los que se administró 325 mg de AAS cada 24-48 h o un placebo, con un seguimiento de cinco años. Se observó una reducción relativa del 44% en los IAM (1,3% respecto al 2,4%) y este resultado fue más evidente en las personas de más de 50 años. Sin embargo, no hubo diferencias en la mortalidad global. ¹⁴	A	El AAS se recomienda en pacientes de más de 50 años para prevenir el IAM.

Cardiopatía isquémica estable o crónica

Nivel	Evidencia	Grado	Recomendación
1++	En el metanálisis ATC7, en el que se analizaron los resultados de diversos ensayos en más de 54.000 pacientes con enfermedad cardiovascular, se observó que el AAS reducía un 25% las complicaciones vasculares vasculares globales (IAM, AVCA o mortalidad de causa vascular). Las dosis de AAS más utilizadas en los ensayos analizados fueron de 75-325 mg/día. ¹⁵	A	Hay que dar AAS (75-325 mg/día) indefinidamente para la prevención primaria de la cardiopatía isquémica.
1++	El ensayo CAPRIE comparó la eficacia de 75 mg/día de clopidogrel con 325 mg/día de AAS en 19.185 pacientes con arteriosclerosis sintomática manifestada como cardiopatía isquémica, ictus o enfermedad o enfermedad arterial periférica. Se observó una disminución global del riesgo relativo de IAM, ictus o muerte de origen cardiovascular del 8,7% (5,8% respecto al 5,3%, p = 0,042), y la reducción más significativa fue la del IAM (19,2%, p = 0,008). ¹⁶	B	El clopidogrel es la alternativa cuando no se tolera el AAS.

Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

Nivel	Evidencia	Grado	Recomendación
1++	En pacientes con IAM, la AAS disminuye la mortalidad global y la tasa de eventos cardiovasculares	A	El AAS está indicado en todos los pacientes en la fase aguda del IAM. Hay que administrarlo durante las primeras horas y mantenerlo indefinidamente.
1++	La asociación de fibrinolíticos con AAS, o de anticoagulantes con AAS, mejora los resultados de cualquier de estos fármacos por separado.	B	Otros antiagregantes sólo se tienen que utilizar en caso de intolerancia al AAS.
1-	Otros antiagregantes como el triflusal o el dipiridamol han mostrado beneficios en comparación del placebo, pero no si se comparan con el AAS.		

Angina inestable y síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

Nivel	Evidencia	Grado	Recomendación
1++	El AAS reduce la mortalidad de origen cardiovascular en todas las variedades de síndromes coronarios agudos (IAM, pacientes con angina inestable o SCASEST), independientemente que se realice una ICP o no.	A	El AAS se recomienda en todos los pacientes con angina inestable o SCASEST, se sometan a una ICP o no.
1++	Las tienopiridinas (ticlopidina y clopidogrel) disminuyen la incidencia de IAM y otras complicaciones cardiovasculares, las necesidades de revascularización y las tasas de reoclusión de los <i>stents</i> .	A	Junto con el AAS, hay que administrar clopidogrel a todos los pacientes, quizás con la única excepción de aquellos a los que se tenga que realizar una derivación coronaria. Hay que administrar AAS independientemente a todos los pacientes sometidos a una ICO, a dosis de 75-162 mg/día combinado con clopidogrel (75 mg/día) durante un mes (e idealmente un año) si se implanta un <i>stent</i> metálico y al menos durante doce meses si se implanta un <i>stent</i> recubierto (en pacientes que no presenten un riesgo alto de hemorragia).
1++	El clopidogrel se tolera mejor que la ticlopidina.	A	Los antagonistas de los receptores de la GPIIb/IIIa están indicados en el tratamiento de la angina inestable y el SCASEST en los pacientes de alto riesgo, con los matices siguientes: - abciximab en los pacientes a los que se tiene que hacer una ICP; - tirofiban en los pacientes a los que no se tenga que hacer ninguna ICP; y - eptifibatide a dosis altas, independientemente que se realicen una ICP o no.
1++	Los inhibidores intravenosos de la glicoproteína IIb/IIIa son eficaces en el SCASEST y consiguen disminuir la mortalidad cardiovascular, la incidencia de IAM y las necesidades de revascularización en pacientes de alto riesgo. Sin embargo, cada uno tiene sus peculiaridades: el abciximab es eficaz sólo en los pacientes que se tienen que someter a una ICP; el tirofiban es eficaz en los pacientes que no se tienen que someter a ninguna ICP; y el eptifibatide es eficaz a dosis altas, independientemente que se realice una ICP o no, y su eficacia depende del tiempo.		

Tratamiento intervencionista con bypass

Nivel	Evidencia	Grado	Recomendación
1++	El AAS mejora la permeabilidad del injerto coronario y aumenta la supervivencia.	A	Hay que administrar AAS a todos los pacientes a los que se realice cirugía de revascularización coronaria.
1-	El clopidogrel asociado al AAS aumenta las complicaciones de la revascularización coronaria.		

Valvulopatías¹

Prótesis valvulares cardíacas

Nivel	Evidencia	Grado	Recomendación
1+	En los pacientes con prótesis valvulares cardíacas y alto riesgo de tromboembolismo, como en el caso que coexistan la fibrilación auricular, un trombo en la aurícula izquierda, la disfunción grave del ventrículo izquierdo o haber tenido un embolismo sistémico previo, la adición de antiagregantes (dipiridamol o AAS) a los anticoagulantes disminuye el riesgo de estos episodios.	A	En pacientes con prótesis valvulares cardíacas y alto riesgo de tromboembolismo está indicado añadir AAS (75-150 mg/día) al tratamiento anticoagulante.
		A	Se puede utilizar dipiridamol (200-400 mg/día) en caso de intolerancia al AAS.
		A	Los pacientes con bioprótesis, y sin ningún otro factor de riesgo cardiovascular, se tienen que tratar con anticoagulantes durante los primeros meses y posteriormente con un antiagregante y AAS (300 mg/día). ¹⁷

Fibrilación auricular no valvular¹

Nivel	Evidencia	Grado	Recomendación
1++	En los pacientes con fibrilación auricular, el tratamiento anticoagulante es el más eficaz para prevenir los AVCA.	A	El AAS (75-325 mg/día) se puede usar en pacientes con fibrilación auricular sin valvulopatía cuando los anticoagulantes están contraindicados o cuando el riesgo de AVCA es bajo.
1++	En los pacientes de bajo riesgo o con contraindicaciones para la anticoagulación, la antiagregación es una alternativa eficaz.		

Insuficiencia cardíaca en ritmo sinusal¹

Nivel	Evidencia	Grado	Recomendación
3	Algunos estudios retrospectivos sugieren que los antiagregantes pueden tener algún pequeño beneficio en los pacientes con insuficiencia cardíaca y sin ningún otro factor de riesgo cardiovascular asociado.	D	En pacientes con insuficiencia cardíaca en ritmo sinusal, y sin ningún otro factor de riesgo cardiovascular, no se aconseja el tratamiento antiagregante.

Conclusión

Es recomendable guiarse en el manejo de los antiagregantes según el conocimiento que se produce fruto de la medicina basada en pruebas. Hay que considerar que esta evidencia es un elemento modificable y cambiante en función de las nuevas aportaciones y de los nuevos conocimientos y por tanto el contenido manifestado en este boletín de información terapéutica no es inmutable. Hace falta que los profesionales sanitarios vinculados con el tratamiento de este tipo de pacientes evalúen de manera constante su práctica clínica frente de las nuevas aportaciones que se vayan produciendo en este campo, adecuando su práctica clínica a la medicina basada en pruebas.

Bibliografía

- 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 [publicación electrónica previa a impresión].
- 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. Guía de práctica 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 Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica del Ictus. Guía de Práctica Clínica del 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, Tognoni 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—1: 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

Fecha de redacció: **Noviembre 2010**

En el próximo número: **Novedades terapéuticas (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 Perisé 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**

