



ANTIAGREGANTS PLAQUETARIS

Joan Altimiras

Servei de Farmàcia
Corporació Sanitària Parc Taulí (Sabadell)

Resum

La aterotrombosi representa un element crític en el desenvolupament i evolució mòrbida d'una sèrie de trastorns cardiovasculars que cursen amb isquèmia i que afecten la circulació cerebral, coronària o arterial perifèrica. Les plaquetes són un component bàsic de l'hemostàsia i elements claus en la trombosi patològica, per la seva capacitat d'adherir-se als vasos lesionats i acumular-se en la pròpia lesió.

Els antiagregants plaquetaris que han estat estudiats en assaigs clínics comparatius amb placebo inclouen l'aspirina, la ticlopidina, el clopidogrel com agents per el tractament oral crònic i l'abciximab, eptifibatida i tirofiban per via intravenosa en tractaments curts. El tractament perllongat amb antiagregants orals en pacients de risc cardiovascular elevat ha demostrat la reducció de la incidència d'infart de miocardi i accident vascular cerebral no letals i la mortalitat d'origen cardiovascular.

L'aspirina és el fàrmac amb més evidència científica i de primera elecció, considerant el clopidogrel com a alternativa en casos contrastats de contraindicació, intolerància a l'aspirina, i en alguns casos associat a ella com a tractament d'elecció. La ticlopidina no es recomana pel seu pitjor perfil de seguretat.

Paraules clau

Antiagregants plaquetaris, risc cardiovascular, aspirina, clopidogrel, ticlopidina

Introducció

La aterotrombosi és la formació d'un trombus sobre una arteriosclerosi preexistent i representa un element crític en el desenvolupament i evolució mòrbida d'una sèrie de trastorns cardiovasculars que cursen amb isquèmia i que afecten la circulació cerebral, coronària

o arterial perifèrica. Aquestes malalties d'origen aterotrombòtic, de les que va augmentant la prevalença en la majoria de països, representen una part molt rellevant de les causes de mort.

Les plaquetes són un component bàsic de l'hemostàsia i elements claus en la trombosi patològica, per la seva capacitat d'adherir-se als vasos lesionats i acumular-se en la pròpia lesió. El procés d'adhesió comporta la posterior activació de les plaquetes, que es desgranulen i segreguen citocines, factors de coagulació i vasoconstrictors, promovent la formació de trombina, espasme del vas i més acumulació de plaquetes. L'alliberació d'adenosín difosfat (ADP) i tromboxà amplifica el procés que comporta l'agregació, facilitada pel fibrinogen, que afavoreix la unió de les plaquetes pel receptor de glicoproteïnes IIb/IIIa.^(1,2)

Encara que aquest mecanisme representa una resposta fisiològica a la fissura o ruptura d'una placa arterioscleròtica, el progrés incontrolat d'aquesta resposta pot portar a un procés successiu d'ampliacions que condueixen a la formació d'un trombus intraluminal, oclusió vascular i a una isquèmia transitòria o a un infart.

Les plaquetes, que es produeixen en una quantitat aproximada de 10^{11} unitats /dia, poden augmentar fins a 10 cops en circumstàncies fisiològiques i tenen un cicle vital màxim de 10 dies. Proporcionen una font circulant de citocines, quimiocines i factors de creixement, a més de poder sintetitzar prostanoids i tromboxà a partir de l'àcid araquidònic alliberat per la membrana, per l'actuació coordinada de fosfolipases ciclooxigenasa (COX1) i tromboxà-sintetasa.

Els fàrmacs antiagregants actuen en diferents etapes del procés d'activació plaquetària com l'adhesió, la alliberació o l'agregació.

Antiagregants disponibles: mecanisme d'acció

En funció del seu mecanisme d'acció i de les conseqüències clíniques d'aquest, els fàrmacs antiagregants es

classifiquen en:

Els que provoquen una modificació permanent de la funció plaquetària: àcid acetil salicílic (aspirina) i els seus derivats, el clopidogrel i la ticlopidina. **Els que produeixen una inhibició reversible de la funció plaquetària,** entre els que es troben els inhibidors reversibles de la COX-1 com els AINE, els blocadors dels receptors GPIIb/IIIa de la plaqueta – abciximab, eptifibatida, i tirofiban- només disponibles per via intravenosa i els inhibidors del receptor tromboxà activat (TXA2) / Prostaglandina H (PGH2), en fase d'estudis de pre-comercialització.

Fàrmacs que produeixen una modificació permanent de la funció plaquetària

Aspirina: Produeix una disfunció permanent de la plaqueta, que és observable per la prolongació del temps de sagnat i què, atès el seu cicle biològic de 7-10 dies, es tradueix en un efecte clínic de llarga durada. L'aspirina inhibeix permanentment la COX 1 a concentracions baixes, a les que la COX 2 no és afectada. Aquest efecte té com a conseqüència un descens en els nivells de tromboxà.

Clopidogrel i ticlopidina: Aquests fàrmacs, estructuralment emparentats amb les tienopiridines, inhibeixen l'agregació plaquetària induïda per l'adenosina difosfat (ADP), sense produir efectes directes en el metabolisme de l'àcid araquidònic. Aquest mecanisme d'acció només es efectiu "in vivo" ja que precisa una transformació hepàtica en metabòlits actius. L'acció antiagregant màxima s'aprecia després de 4-7 dies de tractament i de la mateixa manera que l'aspirina, la funcionalitat plaquetària torna a la normalitat als 7-10 dies de la última dosi, temps necessari per a que es produeixi el recanvi per plaquetes noves, no afectades per la inhibició d'aquests agents.

Fàrmacs que produeixen una inhibició reversible

Al menys quatre dianes diferents són afectades pels fàrmacs que produeixen inhibició reversible de la funció plaquetària: la COX1, la glicoproteïna GPIIb/IIIa, el receptor tromboxà activat /prostaglandina H2 (TP) i els receptors P2Y12 de l'ADP.-

Inhibidors de la COX1

Molts dels AINE no selectius - quan són utilitzats a dosis antiinflamatòries - poden inhibir la funcionalitat de la plaqueta que depèn del tromboxà activat (TXA2), a través de un procés d'inhibició competitiva i reversible de la COX-1. Els fàrmacs dels que es disposa d'algun estudi -encara que amb poc nombre de pacients- adreçat a examinar la seva activitat antitrombòtica, són la sulfinpirazona, el flurbiprofè, indobufè i triflusal. Aquest fàrmac, encara que estructuralment és similar a l'aspirina, es classifica en aquest grup per major similitud amb el seu mecanisme d'acció. S'ha observat però que en alguns casos, els pacients que estaven rebent dosis baixes d'aspirina com antiagregant i altres antiinflamatoris per malalties reumatològiques podien

presentar interaccions. S'ha demostrat que l'administració conjunta d'ibuprofè (400mg/8h), pot antagonitzar la inhibició plaquetària irreversible per dosis baixes d'aspirina, i aquest efecte no s'ha comprovat amb paracetamol o diclofenac ³.

Blocadors orals de la GP IIb/IIIa

El bloqueig parcial i reversible d'aquesta glicoproteïna ha provat, en termes de resultats clínics, la seva eficàcia quan aquests agents son emprats en forma aguda per via intravenosa en pacients amb síndrome coronària aguda als que es pensa que se'ls hi practicarà una intervenció coronària percutània ⁴. Però, en canvi, els resultats a llarg termini amb agents orals (xemilofiban, orbofiban, sibrafiban i lotrafiban) no ha demostrat tenir valor terapèutic i, fins i tot, en algun cas s'ha evidenciat un augment de la mortalitat ⁵ i d'esdeveniments isquèemics o mort sobtada ⁶.

Antagonistes de la TP

L'estimulació d'aquest receptor comporta l'activació de la fosfolipasa C i el conseqüent augment de les concentracions de l'inositol-trifosfat, el diacilglicerol i del calci intracel·lular. Encara que en fases inicials de recerca i en algun cas amb estudis amb resultats negatius, aquesta via de inhibició de la funció plaquetària es creu que pot tenir avantatges potencials i que els resultats obtinguts fins ara en assaigs clínics poden ser deguts a mala definició de les variables de resultat o a errors metodològics ².

Altres antagonistes de la P2Y12

Actualment en fase d'estudi són inhibidors directes d'aquest receptor i que podrien produir un bloqueig més efectiu que clopidogrel ².

Eficàcia clínica

Eficàcia global

La metaanàlisi del Antithrombotic Trialist's Collaboration (ATC)⁷ ha demostrat que el tractament perllongat amb antiagregants en pacients d'alt risc redueix en un 25% el risc combinat d'infart de miocardi (IAM) no letal, accident vascular cerebral (AVC) no letal o mort d'origen vascular. La metaanàlisi va identificar 21 assaigs en pacients amb AVC (30.619 pacients), 47 assaigs amb pacients (59.821) amb malaltia coronària i 42 en pacients (9.214) amb malaltia arterial perifèrica. Tan pels pacients amb IAM, AVC o atac isquèmic cerebral transitori previs, es va observar una reducció absoluta del risc d'esdeveniments cardiovasculars greus de 36 per 1000 pacients tractats durant 2 anys. En altres pacients considerats d'alt risc -angina estable, malaltia arterial perifèrica i fibril·lació auricular- i tractats durant 2 anys, la reducció absoluta de risc va ser de 22 de cada 1.000 pacients. La metaanàlisi conclouia que en tots aquest casos els beneficis superaven de forma substancial l'augment de risc de complicacions hemorràgiques en els pacients tractats. Alguns autors, després d'una revisió dels assaigs clínics amb teràpia antiagregant en pacients amb

síndrome coronària aguda (SCA), observen un cert grau de variabilitat en la resposta i es pregunten si l'associació de diferents antiagregants amb mecanismes diferents pot ser eventualment útil⁸, aspecte que es tractarà més endavant.

Eficàcia dels agents individuals

La majoria d'antiagregants han demostrat el seu efecte beneficiós en assaigs clínics comparatius amb mostres grans front a placebo en pacients considerats d'alt risc.

L'**aspirina** va reduir la mortalitat (23%) l'infart no letal (49%) i l'ictus (46%), sense increment de sagnat greu o intracranial en pacients amb sospita d'infart que van rebre també estrepitoquina⁹. Igualment en el ATC els resultats integrats de 15 assaigs clínics en pacients amb IAM tractats amb aspirina al menys un mes, van mostrar una reducció del 30% d'ictus, IAM recurrent o mort d'origen vascular (de 14,2% a 10,4%). En el mateix ATC l'aspirina va mostrar una reducció de l'ordre del 33% (de 14,1% a 9,9%) en el risc d'esdeveniments cardiovasculars greus en pacients amb angina estable crònica, fet ja observat en algun estudi individual¹⁰. Encara que la majoria d'estudis adreçats a comprovar l'eficàcia de l'aspirina en la prevenció de morbiditat cardiovascular en pacients amb un ictus o AVC previ incloïen un escàs nombre de malalts i no van mostrar resultats conclouents, en la metaanàlisi del ATC que va incloure 21 d'aquests estudis (23.000 pacients) el tractament antiagregant (majoritàriament aspirina) va mostrar una reducció del 22% de ictus isquèmic recurrent, infart de miocardi o mort d'origen vascular (de 21,4% a 17,8%) respecte al grup placebo.

En una revisió sistemàtica es conclou que l'aspirina a dosis de 160-300mg/dia iniciada en les 48h de la sospita d'un ictus isquèmic redueix el risc de recurrència sense incrementar de forma important el risc de complicacions hemorràgiques¹¹.

En la malaltia arterial perifèrica cap estudi individual amb aspirina front placebo ha estat capaç de demostrar l'eficàcia preventiva del tractament antiagregant, mentre que els resultats dels estudis integrats en la metaanàlisi de l'ATC (més de 9.000 pacients) van mostrar una reducció del 23% d'esdeveniments vasculars greus (de 7,1% a 5,8%).

Cal destacar què fins ara els estudis orientats a provar l'efecte beneficiós de l'aspirina en pacients amb diabetis no han aportat resultats conclouents; d'altre banda, alguns estudis utilitzant dosis baixes d'aspirina en prevenció primària, han donat lloc a resultats controvertits i, a més, discordants segons el sexe¹². Encara que segueix havent cert grau d'incertesa sobre quina és la dosi recomanada de aspirina, l'**evidència disponible porta a recomanar les dosis diàries de 75-100mg en la prevenció a llarg termini en pacients de risc elevat, mentre que en les situacions en les que es busca un efecte immediat (per exemple síndrome coronària aguda) és recomanable una dosi de càrrega de 160-300mg** ².

Clopidogrel i ticlopidina

Els dos fàrmacs no disposen d'un nombre important d'estudis front a placebo o control com és el cas de l'aspirina. Ticlopidina, en pacients amb accidents vasculars cerebrals isquèmics va demostrar una reducció del 23% (de 14,0% a 11,3%) d'esdeveniments cardiovasculars¹³. El mateix fàrmac estudiat en 687 pacients amb malaltia arterial perifèrica (14) va demostrar front placebo una reducció del 34% d'esdeveniments coronaris i cerebrovasculars (de 29,0% a 25,7%) però aquests resultats no han portat a recomanar el seu ús a la pràctica, atès el perfil de seguretat del fàrmac. **Actualment el fàrmac a considerar d'aquest grup, en raó de la seva relació benefici-risc és el clopidogrel**, ja que els resultats dels estudis realitzats amb aquest fàrmac, mostren al menys igual eficàcia i una menor incidència d'efectes adversos greus (vegeu consideracions sobre la seguretat).

Quin és el fàrmac d'elecció?

El fàrmac què, amb diferència, disposa de més evidència tant en estudis individuals front a placebo, com lògicament el que aporta resultats positius per a més pacients en les metanàlisis com el del ATC és l'**aspirina**. Solament el clopidogrel (75mg/dia) va mostrar resultats lleugerament millors que l'aspirina (325mg/dia) en l'estudi CAPRIE (15) que va implicar 19.185 pacients, en el que els tractats amb clopidogrel van mostrar una reducció del 8,7% en el risc d'ictus, infart o mort d'origen vascular (reducció absoluta de 5,82 a 5,32 per 100 pacients/any).

Així i tot, els resultats que es poden considerar rellevants d'aquest estudi, són els observats en els 6.000 pacients amb malaltia arterial perifèrica, en els que la reducció absoluta de risc va ser de 1.07 (de 4,78 a 3,71) per 100 pacients tractats a l'any. D'altre banda, el clopidogrel va presentar una incidència superior de rash greu i diarrea, encara que no de sagnat gastrointestinal (GI). Considerant però la possible avantatge del clopidogrel en els pacients amb antecedents de sagnat GI per aspirina, un recent estudi (16) ha evidenciat una menor incidència de sagnat recurrent en pacients amb antecedents, que reberen durant 12 mesos 80mg d'aspirina i 20mg d'esomeprazol, en comparació amb els que varen ser assignats aleatoriament a clopidogrel 75mg/dia.

Una revisió publicada per "BestBETs"¹⁷ conclou que **clopidogrel és una alternativa a l'aspirina, però no superior a ella** en pacients que han estat sotmesos a una cirurgia de bypass coronari.

Quan estan indicades les associacions antiagregants plaquetaris?

En alguns estudis l'associació de clopidogrel i aspirina ha mostrat superioritat a l'aspirina sola. L'estudi CURE¹⁸ va aleatoritzar 12.562 pacients amb síndrome coronària aguda a aspirina 75-325mg/dia o aspirina 75-325mg/dia + clopidogrel 75mg/dia (amb una dosi inicial de 300 mg). L'associació va mostrar un risc relatiu de 0,8 (IC95% 0,72-0,9) d'ictus, infart o mort vascular (reducció absoluta de 11,4% a 9,3%), encara

que s'observava un risc superior de sagnat major en aquest grup (augment absolut de risc de 2,7% a 3,7%), sense que hi haguessin diferències significatives en sagnats que amenacessin la vida dels pacients i conservant-se incidències de sagnat molt menors en el grup de pacients que reberen dosis d'aspirina iguals o menors a 100mg. En un subestudi -PCI-CURE- en pacients que eren sotmesos a intervenció coronària percutània (ICP) el clopidogrel afegit al tractament estàndard abans del procediment i continuat durant 12 mesos, va mostrar una reducció (31%) en la variable de resultat combinada (12,6% a 8,8%) (19). L'estudi MATCH no va demostrar superioritat de l'associació aspirina 75mg+clopidogrel 75mg i si més risc d'hemorràgies molt greus que clopidogrel sol en pacients que havien sofert un ictus isquèmic o un accident cerebral isquèmic transitori²⁰. També el tractament amb aspirina 2 hores abans de la ICP i mantenint el tractament de forma indefinida, associada al clopidogrel 72 hores abans de la intervenció i amb un tractament durant 12 mesos va demostrar bons resultats en l'estudi CREDO²¹. D'altra banda, l'estudi CLASSICS²² ha mostrat que aquesta associació presenta efectes similars en pacients sotmesos a intervencions hemodinàmiques amb col·locació d'stents.

Recentment, l'estudi CLARITY-TIMI²³ ha demostrat que el clopidogrel afegit a l'aspirina i al tractament fibrinolític en pacients de 75 anys o menors amb infart de miocardi amb elevació del segment ST produeix una reducció absoluta del risc del 6,7% (del 21,7% al 15,0%) de la variable de resultat combinada (mort, recurrència d'infart, o angiografia).

S'ha suggerit que, el dipiridamol, inhibidor de la fosfodiesterasa, però amb mecanisme d'acció poc precisat, afegit a l'aspirina a dosis més altes que les usades inicialment i en formulacions d'alliberament sostingut, pot millorar l'efectivitat d'aquesta en pacients amb AVC isquèmic. Però manquen més estudis per considerar què hi ha prou evidència per recomanar aquest tractament²⁴.

Consideracions sobre la seguretat

La inactivació permanent de la COX-1 per l'aspirina, de la mateixa forma que porta a la prevenció de la trombotosi, també ocasiona un excés de risc de sagnat gastrointestinal, tant pel seu efecte directe sobre la funció de les plaquetes, com per una reducció de la citoprotecció de la mucosa GI. Tanmateix, la inhibició de la funció plaquetària es sobretot la responsable del increment de dos cops el risc de sagnat GI a dosis de 75-100 mg /dia. Les dades disponibles fins ara no aconsellen la prevenció sistemàtica de la toxicitat GI en tots els pacients encara que es pot considerar la protecció amb un IBP en pacients amb antecedents de sagnat¹⁶, com una alternativa al canvi de tractament amb clopidogrel.

És per tant necessari tenir en compte el perfil benefici / risc en la indicació de l'aspirina que no estaria indicada en pacients en els que podria evitar 1-2 esdeveniments cardiovasculars per 1000 pacients tractats/any, per exemple en prevenció primària en pacients amb hipertensió essencial, mentre que en situacions clíniques en les que el tractament pot prevenir més esdeveniments com l'angina estable crònica (10/1000 pacients/any) infart de miocardi (20/1000 pacients/any) o angina inestable (50/1000 pacients/any) és clarament recomanable.

La seguretat dels antiagregants en pacients amb hemorràgia intracranial aguda no es va demostrar clarament en una revisió sistemàtica i els autors de la mateixa desaconsellen el seu ús en aquests pacients²⁵.

La ticlopidina no és actualment recomanada pel seu perfil de seguretat. L'aparició freqüent d'efectes adversos no greus, tals com diarrea, nàusees i altres efectes GI, així com reaccions cutànies, és acompanyada per la presència d'efectes adversos greus com neutropènia (1-2%) i més rarament anèmia aplàstica, púrpura trombòtica trombocitopènica o hepatitis i icterícia colestàsica, que solen aparèixer durant els tres primers mesos de tractament.

D'altra banda el clopidogrel mostra una millor tolerància que la ticlopidina i, en molts casos comparable a l'aspirina -resultats de l'estudi CAPRIE- pel que fa a efectes adversos greus hematològics com la neutropènia greu (0,04%) o la púrpura trombòtica trombocitopènica i la toxicitat hepàtica, però, en comparació a aquella presenta amb més freqüència alguns efectes adversos diarrees (4,5%), reaccions cutànies (4,2%) i pruija (3,3%)¹⁵. Pel que fa als trastorns hemorràgics, l'estudi CAPRIE va mostrar una menor incidència d'episodis hemorràgics menors o majors amb clopidogrel, però s'ha de tenir en compte que la dosi d'aspirina en aquest estudi era de 325mg al dia.

En aquest sentit cal ressaltar que l'estudi CURE que va mostrar una major incidència d'episodis hemorràgics (majoritàriament GI i en lloc de punció) en el grup tractat amb aspirina i clopidogrel, la incidència d'hemorràgies greus va ser depenent de la dosi d'aspirina (2,6% en dosis >100mg, 3,5% en dosis de 100-200mg i 4,0% en dosis > 200mg)¹⁸.

Intervencions quirúrgiques en pacients tractats amb antiagregants

Degut a l'efecte que els antiagregants tenen sobre el risc de sagnat o sobre el temps d'aquest, es recomana tenir molt present el tractament amb aquests fàrmacs en pacients que han de ser sotmesos a intervencions quirúrgiques. Per aquest motiu és molt important fer una bona anamnesi en les visites pre-anestèsiques o pre-quirúrgiques i recomanar al pacient que esta tractat amb aquests fàrmacs que recordi la importància d'informar-ho

en aquestes situacions. Es recomana parar el tractament un temps abans de la intervenció que varia segons el fàrmac (vegeu taula 1).

Recomanacions per l'ús d'antiagregants plaquetaris

En tots els pacients en els que el tractament antiagregant preventiu presenta un perfil benefici / risc favorable es recomana l'aspirina en dosis de 75-100 mg/dia. En el cas dels pacients amb diabetis tipus 2 l'evidència disponible es prou dèbil com per no poder realitzar una recomanació prou contundent i depèn de la valoració global del risc cardiovascular de cada pacient. El consens recent de la Societat Europea de Cardiologia suggereix la intervenció terapèutica si les xifres són iguals o superiors al 3% anual (2,26). En situacions clíniques agudes com la síndrome coronària aguda i l'ictus isquèmic es recomana usar dosis de 160-300mg d'aspirina i, en absència de factors de risc addicionals, no es recomana prevenció amb inhibidors de la bomba de protons (IBPs), ja que no es disposa d'evidència de l'efectivitat d'aquesta pràctica². La ticlopidina no es recomana atès que presenta un perfil molt pitjor que clopidogrel, pel que fa a toxicitat hepàtica i hematològica. Tanmateix, com a alternativa a l'aspirina en pacients amb antecedents de sagnat per aquest fàrmac, s'ha demostrat que la associació d'aspirina amb IBPs era superior al clopidogrel en prevenció de sagnats GI recurrents. El clopidogrel tanmateix, segueix sent indicat en casos clars d'intolerància o contraindicació per a l'aspirina, sense que els resultats de l'estudi CAPRIE puguin donar informació contundent sobre la rellevància clínica de la possible millor efectivitat que l'aspirina en certs casos d'individus amb risc elevat d'esdeveniments cardiovasculars (malaltia arterial perifèrica) Per altre part, es pot recomanar l'associació d'aspirina i clopidogrel en alguns casos ben definits com són els malalts amb síndrome coronària aguda i en pacients sotmesos a una intervenció coronària percutània, així com en els pacients amb infart de miocardi amb elevació del segment ST, junt amb el tractament trombolític.

Al mateix temps, així com es pot confirmar que la intensificació del tractament antiagregant amb antagonistes intravenosos del la GP IIb/IIIa en pacients que van a ser sotmesos a una revascularització és beneficiosa, la incertesa de la mesura real de l'efecte beneficiós d'aquests fàrmacs en els pacients en els que no es preveu aquest procés, junt amb el risc incrementat de sagnat no els fa, en aquest moment recomanables en aquests pacients²⁵.

Bibliografia

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-Moller S, Teduwardsson 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. Menta 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. Steinhilb 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.

Taula 1 Exemples indicatius del temps recomanat de suspensió d'antiagregants previ a intervenció quirúrgica

PRINCIPI ACTIU	TEMPS RECOMANAT
Aspirina Ticlopidina Clopidogrel	7 dies 10 dies 7 dies
AINE amb efecte antiagregant important: piroxicam, indometacina, fenilbutazona	7 dies
AINE amb efecte antiagregant moderat: Diclofenac, ibuprofè, ketoprofe, naproxè Ketorolac (*)	1 dia (*) 2-4 dies
AINE amb efecte antiagregant poc estudiat Aceclofenac	1-2 dies
Paracetamol, metamizol i acid meflenàmic	12 hores

Taula 2 Resum de recomanacions en l'ús d'antiagregants plaquetaris ²

Indicació		Recomanació	Observacions	Durada del tractament	Grau de recomanació
Angina estable		aspirina clopidogrel		Indefinit Indefinit	1A 1C
Síndrome coronària aguda sense elevació persistent del ST	Intervenció coronària percutània (ICP)	aspirina clopidogrel + aspirina Inhibidors de la GP IIb/IIIa IV	+ efectiva que aspirina sola Peri-intervenció	Indefinit Clopidogrel fins 1 any	1A 1A 1A
	Sense ICP	aspirina clopidogrel + aspirina	Més efectiva que aspirina sola	Clopidogrel fins 1 any Indefinit	1A 1A
IAM amb elevació ST	Tractament primari amb ICP	aspirina aspirina + clopidogrel ** Inhibidors de la GPIIb/IIIa IV	Més efectiva que aspirina sola	Indefinit	1A 2A 1A
IAM previ		aspirina clopidogrel	Com alternativa*	Indefinit	1A
Després de cirurgia de "bypass coronari" ICP electiva	Amb col·locació stent	aspirina		Indefinit	2A
		aspirina aspirina + clopidogrel	Més efectiva que aspirina sola	Indefinit Clopidogrel fins 1 any	1A
		Inhibidors de la GP IIb/IIIa IV			2A
AVC isquèmic agut AVC previ	aspirina	aspirina clopidogrel	Com alternativa*	Indefinit Indefinit	1A 1C
		aspirina clopidogrel	Com alternativa*	Indefinit	1A 1C

*En cas d'antecedents de sagnat GI s'ha de valorar la protecció amb IBP abans de indicar clopidogrel

**junt a trombolítics

Data de redacció: **Juny 2005**

En el proper número: **Tractament actual de la tuberculosi**

Butlletí 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 Altiramas, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrdejos, M^a Antònia Mangués, Eduard Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Emília Sánchez, Joan Serra.

Avaluació fàrmaco-econòmica: Lourdes Girona i Brumós

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monerde 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>