

CAPÍTULO XI

Indicaciones del tratamiento con fármacos antiplaquetarios

DEMETRIO SÁNCHEZ FUENTES

Jefe del Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Ávila. Ávila.

INTRODUCCIÓN

Considerando que el objetivo del protocolo es el manejo del paciente con riesgo cardiovascular nos centraremos en la acción fundamental de los fármacos antiplaquetarios, que es la de prevenir los accidentes trombóticos que complican la enfermedad aterosclerótica, sin analizar su papel en otras situaciones, como la diálisis, la enfermedad de Kawasaki, o en la prevención de la trombosis venosa.

TRATAMIENTO EN FASE AGUDA DE ENFERMEDADES

Tratamiento en la fase aguda del infarto cerebral

Los resultados de 2 largos ensayos clínicos, el IST y el CAST, justifican la utilización de la aspirina en la fase aguda del infarto cerebral¹. El IST mostró que la aspirina, en dosis de 300 mg/día, redu-

cía de forma significativa la recurrencia de ictus en las primeras 2 semanas y, aunque no redujo de forma significativa la mortalidad aguda, si la sufrida a los 6 meses². En el CAST, la aspirina, en dosis de 160 mg/día, comparada con placebo, redujo la mortalidad un 14% y las recurrencias en las primeras 4 semanas³.

En la actualidad, no hay datos concluyentes referentes a la eficacia de otros fármacos antiplaquetarios en el tratamiento de la fase aguda del infarto cerebral.

Tratamiento de los síndromes coronarios agudos

Salvo contraindicación, la aspirina debe administrarse a todos los pacientes con cualquier variedad del síndrome coronario agudo, incluso a los que serán sometidos a intervención coronaria percutánea⁴.

Además de la inmediata administración de aspirina, los pacientes con síndrome coronario agudo y elevación de ST son candidatos a recibir tratamiento de reperfusión, bien con trombólisis o con intervención coronaria percutánea primaria.

En la actualidad no hay datos concluyentes sobre la opción del tratamiento conjunto de trombolíticos e inhibidores de la gluco-proteína IIb/IIIa. Pero, ¿cuál es el tratamiento antiplaquetario más adecuado para el tratamiento de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST?

En pacientes con síndrome coronario agudo la asociación de clopidogrel más aspirina se mostró más eficaz que la aspirina sola en la reducción del resultado combinado de muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio e ictus. Como, además, el tratamiento combinado causó una mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas, la asociación de clopidogrel se debe sopesar en los

pacientes en los que se valora la realización de cirugía con *bypass*⁵. En pacientes con síndrome coronario agudo, la administración de aspirina, junto con heparina e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, redujo la incidencia de infarto agudo de miocardio y la necesidad de revascularización^{6,7}.

En pacientes a los que se efectuó una intervención coronaria percutánea, la administración de una dosis de carga de 300-600 mg de clopidogrel seguida de 75 mg/día de clopidogrel más aspirina prolongados durante 9-12 meses fue más eficaz que la aspirina sola en reducir la trombosis vascular y la incidencia de episodios cardiovasculares^{8,9}.

También, en pacientes a los que se efectuó una intervención coronaria percutánea, la infusión previa y posterior al procedimiento de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa redujo la incidencia de infartos y de oclusiones vasculares posteriores que hicieran necesaria una nueva revascularización^{10,11} aunque estos resultados no se reprodujeron en un estudio posterior en pacientes de bajo o moderado riesgo que recibían tratamiento con aspirina más clopidogrel¹².

Resumiendo, con los actuales datos, parece razonable que para los pacientes con síndrome coronario agudo que no reciben tratamiento trombolítico, incluidos a los que se les efectúa una intervención coronaria percutánea, el número y el tipo de fármacos antiplaquetarios que se deben utilizar dependerá del riesgo del paciente, estimado por variables clínicas, el valor de enzimas miocárdicas y los hallazgos angiográficos. Los pacientes con bajo riesgo recibirán aspirina más clopidogrel, y los pacientes de alto riesgo recibirán terapia antiplaquetaria triple, más un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa¹³.

PREVENCIÓN PRIMARIA DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Es controvertido si los fármacos antiplaquetarios son eficaces para prevenir enfermedades cardiovasculares en pacientes que aún no la han padecido. Los estudios en prevención primaria se han efectuado mayoritariamente con aspirina. Los resultados de un metaanálisis mostraron que la aspirina disminuye de forma significativa el riesgo del objetivo combinado de enfermedades coronarias e infartos fatales, incluida la muerte súbita (*odds ratio* [OR] = 0,72; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,60-0,87), sin disminución significativa del riesgo de ictus (OR = 1,02; IC del 95%, 0,85-1,23) ni del total de muertes (OR = 0,93; IC del 95%, 0,84-1,02), pero aumentando la incidencia de ACV hemorrágicos (OR = 1,4; IC del 95%, 0,9-2) y hemorragias digestivas (OR = 1,7; IC del 95%, 1,4-2,1)¹⁴. Los resultados muestran que los beneficios aumentan con el incremento del riesgo de enfermedad coronaria y que la decisión de efectuar la profilaxis se efectuará en función de dicho riesgo; si éste es igual o superior al 3% durante los siguientes 5 años, los beneficios de la profilaxis primaria con aspirina comienzan a superar sus posibles efectos adversos^{15,16}. En algunas guías se recomienda cuando el riesgo de enfermedad coronaria a los 10 años es igual o superior al 10%¹⁷. En este punto conviene recordar que la incidencia de mortalidad de origen cardiovascular en diabéticos, aun sin antecedentes de accidentes cardiovasculares, es tan alta como en no diabéticos que ya han sufrido un infarto de miocardio¹⁸.

PREVENCIÓN SECUNDARIA DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Existe una grandísima evidencia de que el uso de fármacos antiplaquetarios disminuye de forma significativa la incidencia de

infartos de miocardio, ictus isquémicos y muerte de origen vascular en pacientes con historia previa de ictus, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, angina estable o inestable de pecho, enfermedad arterial periférica (incluida la estenosis sintomática o asintomática de la carótida) o de fibrilación auricular¹⁹.

La aspirina, en dosis entre 50-325 mg/día, ha demostrado estos efectos, es el fármaco más ampliamente utilizado para este fin y ha sido aprobada para esta indicación sin limitaciones²⁰.

Se ha comparado la utilidad de las tienopiridinas frente a la aspirina en la prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares. Con los datos conjuntos de varios estudios (ticlopidina o clopidogrel frente a aspirina) las tienopiridinas fueron ligeramente más efectivas, con un riesgo relativo (RR) de 0,92 (IC del 95%, 0,86-0,98) y un número de pacientes que es necesario tratar (NNT) durante 2 años de 92; la incidencia de efectos adversos también fue ligeramente superior, lo que, añadido a su mayor precio, limita su generalización como indicación en la prevención secundaria^{21,22}. De utilizar una tienopiridina es recomendable el clopidogrel, dado que tiene una menor incidencia de efectos adversos graves (principalmente púrpura trombocitopénica y neutropenia) que la ticlopidina.

También se ha estudiado la eficacia del dipiridamol en la prevención secundaria. Aisladamente, comparado con placebo, no ha demostrado claros efectos en la reducción de muerte de causa vascular ni en los episodios vasculares. El tratamiento combinado de dipiridamol y aspirina comparado con placebo redujo la incidencia de episodios cardiovasculares (RR = 0,74; IC del 95%, 0,68-0,80) y de muerte de origen vascular (RR = 0,89; IC del 95%, 0,79-1,01)²³. Hay escasos datos referentes a la comparación de su asociación con aspirina frente a esta última sola. El ESPS-II mostró que 200 mg de dipiridamol de liberación retardada más

25 mg de aspirina administrados cada 12 h pueden ser más eficaces que la aspirina sola en la prevención secundaria del ictus cerebral (RR = 0,90; IC del 95%, 0,80-1), sin diferencias en la mortalidad de origen vascular²⁴.

A modo de resumen, se puede afirmar que la aspirina, en dosis de 50-325 mg/día, es el fármaco de primera elección para la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular, y el clopidogrel, en dosis de 75 mg/día, se reserva para pacientes de alto riesgo o para aquellos con intolerancia o resistencia a la aspirina.

Mención especial merece el tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular. Esta arritmia, con independencia de que sea crónica o paroxística, incrementa de forma significativa el riesgo de ictus y embolias sistémicas, especialmente si está asociada con valvulopatía, por lo que siempre está justificado el tratamiento antitrombótico; la modalidad dependerá de la valoración del riesgo de cada paciente. Para pacientes de bajo riesgo, considerado como tal tener una edad inferior a 65 años y en ausencia de otros factores de riesgo mayor, como antecedentes de ictus, accidente isquémico transitorio o de embolia sistémica, valvulopatía, hipertensión, insuficiencia cardíaca o una fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 50%, está indicado el tratamiento antiagregante con aspirina. Para el resto de situaciones, está indicada la anticoagulación²⁵.

Bibliografía

1. Adams HP, Adams RJ, Brott T, Del Zoppo GJ, Burlan A, Goldstein LB, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. A scientific statement from the stroke council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003;34:1056-83.
2. Internacional Stroke Trial Collaborative Group. The Internacional Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349:1569-81.

3. Chinese Acute Stroke Trial Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;1641-9.
4. Giugliano RP, Cannon CP. Tratamiento antiplaquetario. En: Animan EM, editor. *Terapéutica cardiovascular. Complemento del Braunwald's Heart Disease*. 2.^a ed. Barcelona: J & C Ediciones Médicas, 2003; p. 601-54.
5. The Clopidogrel in Instable 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.
6. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;338:1488-97.
7. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998;339:436-43.
8. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK. Effects of pretreatment with Clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
9. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III, Fry ETA, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288: 2411-20.
10. O'Shea JC, Hafley GE, Greenberg S, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade with eptifibatid in coronary stent intervention: the ESPRIT trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2468-73.
11. Chan AW, Moliterno DJ, Berger PB, Stone GW, DiBattiste PM, Yakubov SL, et al. Triple antiplatelet therapy during percutaneous coronary intervention is associated with improved outcomes including one-year survival: results from the do tirofiban and ReoPro give similar efficacy outcome trial (TARGET). *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1188-95.
12. Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Dirschinger J, Dotzer F, Ten Berg JM, et al. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with Clopidogrel. *N Engl J Med* 2004;350:232-8.

13. Lange RA, Hillis LD. Antiplatelet therapy for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350:277-80.
14. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the US Preventive Service Task Force. *Ann Intern Med*. 2002;136:161-72.
15. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002;136:157-60.
16. Bandolier. Primary prevention with aspirin, febrero de 2003; 108-4. Disponible en: <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier>.
17. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update. Consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. *Circulation* 2002;106:388-91.
18. Mooradian AD. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus. Current management guidelines. *Arch Intern Med* 2003;163:33-40.
19. Antithrombotic Trialists's Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trial of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
20. Bandolier. Secondary prevention with aspirin, febrero de 2003; 108-3. Disponible en: <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier>.
21. Bandolier. Aspirin, clopidogrel or ticlopidine for stroke prevention? Disponible en: <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier>.
22. Hankey GJ, Sudlow CLM, Dunbabin DW. Thienopyridine derivatives (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 2. Chichester: John Wiley & Sons, 2004.
23. De Schryver ELLM, Algra A, Van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 2. Chichester: John Wiley & Sons, 2004.
24. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European stroke prevention study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.
25. Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA. New evidence for stroke prevention. Scientific review. *JAMA* 2002;288:1388-95.