

PROTOSCOLOS
RIESGO
VASCULAR

2.^a edición

2.^a edición

Coordinadora

Carmen Suárez Fernández

ESP Julio ZAR 18

CAPÍTULO XI

Indicaciones del tratamiento con fármacos antiplaquetarios

DEMETRIO SÁNCHEZ FUENTES

*Jefe de Servicio. Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Ávila.
España.*

INTRODUCCIÓN

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

TRATAMIENTO EN FASE AGUDA DE ENFERMEDADES

Tratamiento en la fase aguda del infarto cerebral

Los resultados de 2 amplios 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, redujo de forma significativa la recurrencia de ictus en las primeras 2 semanas, y aunque no redujo de forma significativa la mortalidad aguda, sí lo hizo en 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 sobre la eficacia de otros fármacos antiplaquetarios en el tratamiento de la fase aguda del infarto cerebral.

Tratamiento del síndrome coronario agudo

El tratamiento antiplaquetario combinado está justificado en todo el espectro del síndrome coronario agudo, incluso cuando se realiza una intervención coronaria percutánea (ICP).

Salvo contraindicación, siempre se debe administrar aspirina⁴. En pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación de ST (SCASEST) el estudio CURE⁵ mostró que la asociación de clopidogrel más aspirina fue más eficaz que la aspirina sola en la reducción del resultado combinado de muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio e ictus y justificó su indicación en esta afección. El principal inconveniente del doble tratamiento es el aumento de riesgo de hemorragia que ocasiona, lo que es especialmente importante en los pacientes que finalmente requieren la realización de un puente coronario; por ello, en ese caso se recomienda la suspensión del clopidogrel durante los 5-7 días previos a la cirugía.

El beneficio de la asociación de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa a la aspirina es dudoso en pacientes con SCASEST no programados para revascularización temprana⁶.

En pacientes a los que se efectúa una intervención coronaria percutánea (ICP), la asociación de clopidogrel a la aspirina también mostró un efecto beneficioso en el subgrupo de pacientes del estudio CURE a los que se efectuó ese procedimiento⁷, y los resultados fueron posteriormente corroborados por el estudio

CREDO en el que 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 aspirina sola en reducir la trombosis vascular y la incidencia de eventos cardiovasculares⁸.

Por otro lado, varios estudios han mostrado beneficios con la asociación de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa a la aspirina en pacientes a los que se realiza ICP y se ha valorado la eficacia del tratamiento antiplaquetario triple con resultados no concluyentes. Si bien en el estudio TARGET⁹ el tratamiento con clopidogrel previo al procedimiento mejoró los resultados a corto y largo plazo del tratamiento con aspirina más inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, en el estudio ISAR-REACT¹⁰, en pacientes sometidos a ICP que recibían tratamiento con aspirina más clopidogrel iniciados antes del procedimiento, el tratamiento con abciximab no aportó ningún beneficio, aunque conviene destacar que la dosis de carga de 600 mg de clopidogrel utilizada en este estudio fue superior a la empleada habitualmente.

En los pacientes con síndrome coronario agudo con elevación de ST, además de la inmediata administración de aspirina, ha de efectuarse un tratamiento de reperfusión, bien mediante una ICP primaria, bien con trombólisis. El tratamiento antiplaquetario en pacientes con ICP ya fue comentado previamente y un estudio reciente corrobora el efecto beneficioso del pretratamiento con clopidogrel en pacientes a los que se efectuó ICP en el contexto de un infarto agudo de miocardio con elevación de ST¹¹. Si se opta por la segunda opción, 2 ensayos clínicos mostraron que la asociación de clopidogrel mejora los resultados de la trombólisis^{12,13}.

En la actualidad no hay datos concluyentes sobre la opción del tratamiento conjunto de trombolíticos e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa.

PREVENCIÓN PRIMARIA DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

La recomendación de fármacos antiplaquetarios para prevenir enfermedades cardiovasculares en pacientes que aún no las han tenido es controvertida, ya que los beneficios que se puede obtener con el tratamiento pueden ser contrarrestados fácilmente por los efectos adversos que puede ocasionar.

Cinco ensayos clínicos clásicos valoraron los efectos de la aspirina en la prevención primaria, y su metaanálisis¹⁴ puso de manifiesto que, comparada con placebo, disminuía un 32% el riesgo relativo de eventos coronarios sin causar reducciones significativas en la incidencia de ictus ni de la mortalidad cardiovascular. Con estos datos, utilizar la aspirina en prevención primaria dependerá del riesgo de enfermedad coronaria que el paciente tenga, y se recomienda si éste es $\geq 3\%$ durante los siguientes 5 años¹⁵ o $\geq 10\%$ durante los siguientes 10 años¹⁶.

Sin embargo, en un reciente estudio de prevención primaria realizado exclusivamente en mujeres de 45 o más años¹⁷, la aspirina en dosis de 100 mg a días alternos durante 10 años ocasionó una reducción no significativa de accidentes cardiovasculares mayores, y sólo fue significativa la reducción del riesgo de ictus. En el subgrupo de mujeres de 65 o más años sí hubo una reducción significativa en el riesgo relativo de la variable combinada y en los de ictus isquémico e infarto de miocardio por separado.

No hay estudios amplios con otros antiplaquetarios en prevención primaria y los datos del estudio CHARISMA¹⁸ desaconsejan la asociación de clopidogrel a la aspirina en pacientes sin enfermedad aterotrombótica manifiesta.

La reducción de riesgo en términos absolutos que origina el tratamiento antiplaquetario está en relación directa con el riesgo de desarrollar accidentes trombóticos, y en prevención primaria siempre es pequeña; por ello, compensará el riesgo de efectos adversos sólo cuando el riesgo de accidentes trombóticos sea alto.

Conviene recordar que en diabéticos, aun sin episodios previos de accidentes aterotrombóticos, la incidencia de mortalidad de origen cardiovascular es alta y tienen recomendada la prevención primaria con antiplaquetarios si superan los 40 años o tienen algún factor de riesgo adicional como historia familiar, hipertensión, hábito de fumar o albuminuria¹⁹.

PREVENCIÓN SECUNDARIA DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Se ha hecho evidente 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 fibrilación auricular.

La aspirina, en dosis de 50-325 mg/día, es el fármaco más ampliamente utilizado para este fin, produce una reducción del 22% del riesgo relativo de desarrollar nuevos accidentes isquémicos y tiene esta indicación sin limitaciones^{20,21}.

Las tienopiridinas (ticlopidina y clopidogrel) en monoterapia también han demostrado su eficacia en la prevención secundaria. El clopidogrel fue un 8,7% más efectivo que la aspirina en la pre-

vención de la variable combinada de eventos isquémicos en pacientes con aterosclerosis²² y, globalmente, las tienopiridinas son ligeramente más efectivas que la aspirina, con un riesgo relativo (RR) de 0,92 (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 es ligeramente superior, lo que añadido a su mayor precio, limita su generalización en la indicación de prevención secundaria^{23,24}. De utilizar una tienopiridina, es más recomendable el clopidogrel que la ticlopidina, dado que tiene una menor incidencia de efectos adversos graves, principalmente púrpura trombocitopénica y neutropenia.

El dipiridamol solo, comparado con placebo, no ha demostrado claros efectos en la reducción de las muertes de causa vascular y los eventos vasculares.

El tratamiento combinado de dipiridamol y aspirina comparado con placebo redujo la incidencia de eventos cardiovasculares (RR = 0,74 [0,68-0,80]) y de muerte de origen vascular (RR = 0,89 [0,79-1,01])²⁵. Hay escasos datos referentes a la comparación de su asociación con aspirina frente a la aspirina 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 [0,80-1]) sin diferencias en la mortalidad de origen vascular²⁶.

En el conjunto de pacientes catalogables como de alto riesgo del estudio CHARISMA, que incluía a algunos con antecedentes de enfermedad cardiovascular documentada y otros con varios factores de riesgo de desarrollarla, la adición de clopidogrel a la aspirina no ocasionó una reducción de riesgo significativa respecto a los resultados de la aspirina más placebo, aunque en el subgrupo de pacientes con aterotrombosis sintomática, integrado

por pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria o cerebrovascular o con enfermedad arterial periférica sintomática, se indica que el tratamiento dual podría ser superior a la aspirina¹⁸.

Los pacientes que han tenido un SCASEST y a los que se ha realizado una ICP, el tratamiento combinado de aspirina más clopidogrel prolongado durante 9-12 meses fue superior al aportado por la aspirina sola^{5,7,8}, y en los que tuvieron un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, los beneficios del tratamiento combinado se prolongaron durante el mes de seguimiento del estudio¹².

Contrariamente a lo que ocurre en el síndrome coronario, en los pacientes que han tenido un ictus isquémico o un ataque isquémico transitorio, la adición de aspirina a clopidogrel no ocasionó una reducción significativa de nuevos episodios isquémicos frente a clopidogrel solo, y sin embargo, sí incrementó de forma significativa el riesgo de hemorragias, incluidas las de riesgo vital²⁷.

A modo de resumen, podemos decir que la aspirina, en dosis de 50-325 mg/día, es el fármaco de primera elección para la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular, reservándose el clopidogrel, en dosis de 75 mg/día, para pacientes de alto riesgo o para aquellos con intolerancia o resistencia a la aspirina. Actualmente, sólo en los pacientes que han tenido un síndrome coronario agudo hay una clara justificación del tratamiento antiplaquetario doble con aspirina más clopidogrel.

Mención especial requiere el manejo 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 en una modalidad que dependerá de la valoración del riesgo de cada paciente. Para pacientes de bajo riesgo, considerado como tal el que tiene edad < 65 años en ausencia de otros factores de riesgo mayor tales como: antecedentes de ictus, accidente isquémico transitorio o 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 las demás situaciones está indicada la anticoagulación²⁸.

Bibliografía

1. Adams HP, Adams RJ, Brott T, 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;1641-49.
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. Boersman E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;359:189-98.
7. Metha SR, Yusuf S, Peters RJG, et al. Effects of pretreatment with Clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients under-

going percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.

8. Steinhubl SR, Berger PB, Mann III JT, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-20.
9. Chan AW, Moliterno DJ, Berger PB, 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.
10. Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, et al. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with Clopidogrel. *N Engl J Med* 2004;350:232-8.
11. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Effect of clopidogrel pre-treatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005;294:1224-32.
12. 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.
13. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-21.
14. Eidelman RS, Herbert PR, Weisman SM. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163:2006-10.
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. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, 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.
17. Ridker PM, Cook NR, Lee I-Min, 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.

18. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354.
19. ADA. Standards of medical care in diabetes-2006. *Diabetes Care* 2006;29 Suppl 1:S4-42.
20. 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.
21. Bandolier. Secondary prevention with aspirin. 2003;febrero:108-3. Disponible en: www.jr2.ox.ac.uk/bandolier
22. CAPRIE Steering committee. A Randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
23. Bandolier. Aspirin, clopidogrel or ticlopidine for stroke prevention? Disponible en: www.jr2.ox.ac.uk/bandolier
24. 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.
25. 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
26. 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.
27. 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): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-7.
28. Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA. New evidence for stroke prevention. Scientific review. *JAMA* 2002;288:1388-95.