



Sociedad Española de Medicina Interna

**PROTOCOLOS
TRATAMIENTO
ANTIAGREGANTE**

Coordinador

Demetrio Sánchez Fuentes

© 2004 Obra: Sociedad Española de Medicina Interna
y Scientific Communication Management

Patrocinio y Distribución de la primera edición: Grupo Bristol-Myers Squibb

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios, conclusiones y hallazgos propios de sus autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los del Grupo Bristol-Myers Squibb.

ISBN: 84-7592-755-6

Depósito legal: M-51.323-2004

ÍNDICE

PRÓLOGO	9
CAPÍTULO I	
Introducción	11
Bibliografía	13
CAPÍTULO II	
Tipos de fármacos antiplaquetarios	15
Inhibidores del factor von Willebrand	17
Dextranos	17
Ácido acetilsalicílico	17
Indobufeno	18
Triflusal	18
Sulfpirazona	19
Dipiridamol	19
Ditazol	20
Pentoxifilina	20
Cilostazol	20
Trapidil	20
Ticlopidina	21
Clopidogrel	21
Abciximab	22
Eptifibatida	23
Tirofiban	23
Inhibidores del receptor IIb/IIIa por vía oral	23
Epoprosterol	23
Iloprost	24
Bibliografía	24
CAPÍTULO III	
Territorio cerebrovascular	25
TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE EN LA PREVENCIÓN PRIMARIA DEL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR	
	25

Prevencción primaria del accidente cerebrovascular en individuos sanos	25
Profilaxis primaria de accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular	26
Profilaxis primaria de accidente cerebrovascular en pacientes con alto riesgo cardiovascular	27
ANTIAGREGACIÓN EN LA FASE AGUDA DEL ICTUS ISQUÉMICO	30
PREVENCIÓN SECUNDARIA DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR	31
PACIENTES CON ESTENOSIS CAROTÍDEA	35
ESQUEMAS COMBINADOS DE ANTIAGREGANTES	36
Dipiridamol y ácido acetilsalicílico	36
Clopidogrel y ácido acetilsalicílico	37
Bibliografía	39

CAPÍTULO IV

Enfermedad arterial periférica	43
INTRODUCCIÓN	43
ESCENARIOS CLÍNICOS	44
Antiagregantes en el paciente con claudicación intermitente	44
Antiagregantes en pacientes con isquemia crítica de miembros	47
Antiagregantes en pacientes sometidos a angioplastia o colocación de stent en arterias periféricas	48
Tratamiento antiagregante en pacientes que van a ser sometidos a cirugía de <i>by-pass</i> arterial periférico	50
Antiagregación en pacientes con aneurismas aórticos	53
Tratamiento antiagregante en pacientes con recidiva de los eventos vasculares	54
Pacientes con enfermedad arterial periférica en tratamiento antiagregante que requieren tomar antiinflamatorios no esteroides diferentes al ácido acetilsalicílico	55
Enfermedad arterial periférica en el paciente diabético	57
Bibliografía	58

CAPÍTULO V

Patología cardíaca	63
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	63

Antiagregación en la prevención primaria de la cardiopatía isquémica.....	64
Cardiopatía isquémica estable o crónica	65
Infarto agudo de miocardio con elevación del ST.....	66
Angina inestable y síndrome coronario agudo sin elevación del ST	68
Tratamiento intervencionista con <i>by-pass</i>	75
VALVULOPATÍAS	76
Prótesis valvulares cardíacas	76
Valvulopatías sin prótesis	77
FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR	78
INSUFICIENCIA CARDÍACA EN RITMO SINUSAL	81
Bibliografía	82

CAPÍTULO VI

Resumen de las recomendaciones de tratamiento

con fármacos antiplaquetarios	93
Prevencción primaria de enfermedades cardiovasculares.....	95
Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación de ST ..	95
Tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación de ST	95
Intervención coronaria percutánea	96
Cirugía de revascularización coronaria.....	96
Tratamiento del infarto cerebral.....	97
Prevencción secundaria de enfermedades cardiovasculares.....	97
Fibrilación auricular	98
Bibliografía	98

ÍNDICE DE AUTORES

JOSÉ MANUEL BARRAGÁN CASAS
Servicio de Medicina Interna.
Complejo Hospitalario de Ávila.

JOSÉ LUIS HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Marqués de Valdecilla.
Universidad de Cantabria.

JOSÉ ANTONIO RIANCHO MORAL
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Marqués de Valdecilla.
Universidad de Cantabria.

DEMETRIO SÁNCHEZ FUENTES
Jefe de Servicio de Medicina Interna.
Complejo Hospitalario de Ávila.

CARMEN SUÁREZ FERNÁNDEZ
Sección de Medicina Interna.
Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.

PRÓLOGO

Son notables los esfuerzos que en la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) se están realizando en los últimos años para dinamizar la especialidad y el desarrollo profesional de sus miembros, justo cuando recientemente se ha cumplido el quincuagésimo aniversario de su fundación. Con esta intención se crearon unos Grupos de Trabajo encaminados a impulsar la investigación y se propuso la elaboración de unos protocolos clínicos que facilitarían la labor asistencial. Para este último proyecto, genéricamente denominado Protocolos SEMI, se contó con la colaboración de SCM-Doyma y uno de los temas seleccionados fue el de los antiagregantes.

Desde que en la década de 1950 realizara Craven las primeras publicaciones sobre los efectos beneficiosos del ácido acetilsalicílico en las enfermedades cardiovasculares, se ha avanzado mucho en el desarrollo de fármacos con acciones antiplaquetarias y en el conocimiento de su papel en el tratamiento y en la prevención primaria y secundaria de los eventos trombóticos, que son los responsables de las complicaciones más graves de estas enfermedades. Muchas de estas innovaciones se han generado en los últimos años lo que le confiere interés a una publicación que pretende revisar la mejor evidencia disponible sobre los fármacos antiagregantes y sus indicaciones.

Como coordinador del proyecto, quisiera expresar mi agradecimiento en primer lugar a los que confiaron en mí para su desarrollo, en segundo lugar a todos los autores por el esfuerzo empleado para su realización, en tercer lugar a las entidades

ya citadas como promotoras del proyecto y, por último, a Bristol-Myers Squibb por el apoyo prestado para su elaboración.

DEMETRIO SÁNCHEZ FUENTES

Jefe de Servicio de Medicina Interna.

Complejo Hospitalario de Ávila.

Coordinador de los Protocolos Tratamiento Antiagregante

CAPÍTULO I

Introducción

DEMETRIO SÁNCHEZ FUENTES

Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Ávila.

Las enfermedades cardiovasculares representan uno de los problemas clínicos más habituales en la práctica clínica diaria y son la principal causa de muerte en los países desarrollados. Tienen múltiples etiologías, pero el proceso patológico subyacente en la mayoría de las ocasiones es la arteriosclerosis, proceso del que desconocemos su causa, aunque tenemos bien identificadas determinadas situaciones que contribuyen a su desarrollo y que denominamos “factores de riesgo cardiovascular”. Disponemos de diferentes modelos que, analizando varios parámetros, permiten estimar el riesgo global, es decir, predicen la probabilidad que tiene un paciente concreto de sufrir un accidente cardiovascular durante los próximos años, lo que nos permite establecer una estrategia preventiva racional. Todos estos asuntos son abordados en profundidad en otro protocolo también promovido por la Sociedad Española de Medicina Interna, al que nos remitimos.

En el desarrollo y en la progresión de la arteriosclerosis intervienen muchos mecanismos: cúmulo de lípidos, inflamación, disfunción endotelial, etc., pero la trombosis, generalmente iniciada por la ruptura de una placa aterosclerótica, es la responsable de sus complicaciones más graves: el infarto agudo de miocardio y los ictus isquémicos. Además, la trombosis, favorecida por la estasis sanguínea, complica otras enfermedades cardiovasculares

Tabla 1. Niveles de evidencia y de recomendación.

Nivel de evidencia

Nivel I

Datos obtenidos de ensayos aleatorizados con bajo riesgo de errores por falso negativo o falso positivo.

Nivel II

Datos obtenidos de ensayos aleatorizados con alto riesgo de errores por falso negativo o falso positivo.

Nivel III

Datos obtenidos de estudios de cohortes concurrentes no aleatorizadas.

Nivel IV

Datos obtenidos de estudios de cohortes no aleatorizadas usando controles históricos.

Nivel V

Datos obtenidos de series de casos.

Fuerza de la recomendación

Grado A

Apoiada por datos con nivel de evidencia I.

Grado B

Apoiada por datos con nivel de evidencia II.

Grado C

Apoiada por datos con nivel de evidencia III, IV o V.

Modificada de Sackett DL¹.

diferentes de la arteriosclerosis, tales como la fibrilación auricular o la insuficiencia cardíaca. Por todo ello, es fácil comprender que el tratamiento antitrombótico tiene un importante papel en el cuidado de los pacientes con estas enfermedades.

La prevención de la trombosis arterial se puede intentar inhibiendo la fase plaquetar de la hemostasia, con los fármacos anti-

plaquetarios, o la fase plasmática con los fármacos anticoagulantes: heparinas, inhibidores directos de la trombina y anticoagulantes orales.

El objetivo de la presente guía es proporcionar unas recomendaciones actualizadas sobre el uso, en diferentes situaciones clínicas, de los fármacos antiplaquetarios que puedan ser de utilidad para los médicos internistas y para todos aquellos que tratan pacientes con enfermedades cardiovasculares. No se han revisado las indicaciones de la anticoagulación.

Para su elaboración se ha efectuado una exhaustiva revisión bibliográfica, clasificando el nivel de la evidencia disponible y la fuerza de las recomendaciones según las escalas más utilizadas para el uso de agentes antitrombóticos y que se esquematizan en la **tabla 1**¹.

Su desarrollo se realiza revisando los territorios en los que principalmente se expresan las enfermedades cardiovasculares: cerebrovascular, cardíaco y arterial periférico, analizando para cada uno de ellos los principales escenarios clínicos en los que está justificada la utilización de fármacos antiplaquetarios.

Bibliografía

1. Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1986;89:2S-3S.

CAPÍTULO II

Tipos de fármacos antiplaquetarios

DEMETRIO SÁNCHEZ FUENTES

Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Ávila.

Las plaquetas inician la hemostasia y, por tanto, desempeñan un papel clave en este proceso. De forma esquemática, en la formación de un trombo podemos diferenciar las siguientes fases correlativas, aunque potenciadas unas por otras:

1. Adhesión de las plaquetas.
2. Activación de las plaquetas.
3. Agregación de las plaquetas.
4. Finalmente, activación de la fase plasmática de la coagulación.

La lesión endotelial, como ocurre cuando se rompe una placa arteriosclerótica, provoca la adhesión de las plaquetas a la superficie subendotelial gracias a la fijación del receptor plaquetar la/Ila y las fibras de colágeno, fenómeno que es estabilizado por el factor von Willebrand (FvW). Las plaquetas adheridas se activan, mediante procesos en los que intervienen los nucleótidos cíclicos, lo que origina por un lado la producción y liberación de sustancias vasoactivas y promotoras de su agregación, tales como el tromboxano A₂ (TXA₂), generado desde el ácido araquidónico merced a la ciclooxigenasa (COX), el FvW, el

Tabla 1. Tipos de fármacos antiplaquetarios.

1. Inhibidores de la adhesión plaquetaria

Inhibidores del Factor von Willebrand
Dextrano

2. Que actúan sobre los mediadores de la activación plaquetaria

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

Ácido acetilsalicílico (AAS)

Indobufeno

Triflusal

Sulfinpirazona

b) Inhibidores de la fosfodiesterasa

Dipiridamol

Ditazol

Pentoxifilina

Cilostazol

Trapidil

c) Antagonistas del receptor del ADP (tienopiridinas)

Ticlopidina

Clopidogrel

3. Bloqueantes del receptor GP IIb/IIIa

a) Uso intravenoso

Abciximab

Eptifibatida

Tirofibán

b) Uso vía oral

Xemilofibán

Orbofibán

Lotrafibán

4. Análogos de inhibidores naturales de la agregación

Epoprosterol

Iloprost

adenosindifosfato (ADP) y la trombina; por otro, las plaquetas activadas sufren cambios en la configuración de su membrana, lo que activa otros receptores y la coagulación plasmática. El más importante de estos receptores es la glucoproteína IIb/IIIa a la

que se une el fibrinógeno. La agregación de las plaquetas consiste en la formación de un entramado entre ellas unidas por fibrinógeno a través del receptor IIb/IIIa de su membrana.

El bloqueo de la función plaquetaria se puede conseguir por diferentes mecanismos y clasificaremos los fármacos antiplaquetarios según su forma fundamental de actuación^{1,2} (**tabla 1**).

Inhibidores del factor von Willebrand

Se han sintetizado varios inhibidores del FvW, algunos de ellos anticuerpos monoclonales, pero aún están en las fases preliminares los estudios de su aplicación.

Dextranos

Los dextranos son polímeros de la glucosa utilizados como expansores del volumen plasmático y en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa. Se ha valorado su utilidad en la prevención de la trombosis arterial porque reducen el FvW plasmático; sin embargo, la experiencia es escasa y se mostraron inferiores a otros antiplaquetarios.

Ácido acetilsalicílico

El AAS bloquea de forma irreversible la ciclooxigenasa-1 (COX1) y, por tanto, la producción de TAX2 y la agregación plaquetaria inducida por dicha vía. La inhibición ocurre en los megacariocitos y las plaquetas generadas son disfuncionales, y como no tienen capacidad de regenerar la COX1, el efecto dura la vida de la plaqueta (7-10 días). El inicio de su efecto se produce a los 30 minutos de su ingesta. Aunque también inhibe la COX del en-

dotelio y, por tanto, la producción de prostaciclina, esta acción es transitoria pues sus células recuperan la producción enzimática. No inhibe la adhesión plaquetaria al subendotelio ni la agregación inducida por otras vías.

Considerando su efectividad ampliamente demostrada y su bajo coste, el AAS es el antiplaquetario de referencia. Tiene indicación en el tratamiento en la fase aguda de todos los síndromes coronarios agudos y del accidente cerebrovascular agudo (ACVA) isquémico; en la prevención secundaria de los pacientes con cardiopatía isquémica y de aquellos que han sufrido ACVA isquémico o AIT; en la prevención primaria en los pacientes con fibrilación auricular en los que no esté justificada la anticoagulación y en pacientes, especialmente diabéticos, con alto riesgo de enfermedad coronaria; además, tiene indicación en la enfermedad de Kawasaki.

La dosis óptima como antiplaquetario está por definir, pero la más utilizada oscila entre 75-325 mg/día.

Indobufeno

Bloquea de forma reversible la COX y además inhibe la activación plaquetaria inducida por otras vías. Ha mostrado efectos beneficiosos, y en ocasiones al menos de forma tan eficaz como otros antiplaquetarios, en pacientes con cardiopatía isquémica, *by-pass* coronarios, enfermedad vascular cerebral y periférica. No está comercializado en España.

Triflusal

Inhibe de forma irreversible la COX plaquetaria sin apenas efecto sobre la endotelial. Tiene acciones antiplaquetarias por

otros mecanismos, como la inhibición de la fosfodiesterasa, y un efecto vasodilatador indirecto. Ha mostrado eficacia muy similar al AAS en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) y con ACVA isquémicos con una menor incidencia de sangrados. Sin embargo, hay mucha menor experiencia y avales de su efectividad que con el AAS. La dosis habitual es de 300-600 mg/día.

Sulfinpirazona

Inhibidor débil y de forma reversible la COX1. Hay pocos estudios de su eficacia clínica y los resultados obtenidos mostraron escasos beneficios por lo que es poco relevante su utilidad como antiplaquetario.

Dipiridamol

Es un inhibidor de la fosfodiesterasa, enzima que degrada el AMPc, lo que ocasiona un incremento de los niveles intraplaquetarios de éste, dificultando la activación de las plaquetas. Además reduce la adhesión plaquetaria a las prótesis valvulares.

No hay datos que demuestren su eficacia aislada y no existe ninguna evidencia de que sea superior al AAS en ninguna indicación. Sólo estudios aislados han mostrado que combinado con AAS puede ser más eficaz que el AAS en la prevención de ictus. Por esto, el dipiridamol no es un antiplaquetario de primera línea y sus indicaciones se limitan a su posible utilización en asociación con el AAS. Asociado con anticoagulantes orales tiene indicación para la profilaxis de tromboembolismos en pacientes con prótesis valvulares cardíacas. Su dosis habitual es de 100 mg/8 horas.

Ditazol

Relacionado estructuralmente con el dipiridamol, inhibe la fosfodiesterasa y origina un aumento de los niveles intraplaquetarios de AMPc; además, inhibe de forma reversible la COX. Apenas hay estudios clínicos que avalen su utilización. Su dosis es de 400 mg/8-12 horas.

Pentoxifilina

Es un fármaco que mejora la oxigenación tisular al disminuir la viscosidad de la sangre y aumentar la flexibilidad de los hematíes por lo que está indicado en la mejora de la sintomatología en pacientes con claudicación intermitente. Aunque tiene alguna acción antiagregante al inhibir la fosfodiesterasa, no hay datos que avalen su utilización en enfermedades trombóticas. Su dosis es de 400 mg/8 horas (ó 600 mg/12 h).

Cilostazol

Es un inhibidor de la fosfodiesterasa que además es vasodilatador arterial y mejora los parámetros de lípidos, acciones éstas con posibles beneficios cardiovasculares. Mostró mejorar los síntomas de la claudicación intermitente; sin embargo, es un fármaco no evaluado en otras indicaciones de tratamiento de las enfermedades aterotrombóticas. No está comercializado en España.

Trapidil

Es un fármaco vasodilatador y antiplaquetario merced a la inhibición de la fosfodiesterasa y a su antagonismo con el factor de

crecimiento derivado de las plaquetas. Se usa principalmente como antianginoso y previene la reestenosis tras angioplastias. Está disponible para uso oral o intravenoso. No se comercializa en España.

Ticlopidina

Es una tienopiridina que inhibe selectivamente y de forma irreversible el receptor plaquetario del ADP lo que bloquea la activación subsiguiente de la glucoproteína IIb/IIIa y la agregación de las plaquetas. La inhibición es irreversible, por lo que su efecto persiste por tiempo similar a la vida media de las plaquetas. A dosis habituales tarda 5-8 días en alcanzar su efecto.

Asociada a AAS ha demostrado su utilidad en la angina inestable y en pacientes sometidos a revascularización coronaria; en monoterapia el estudio STIMS en arteriopatía periférica, y el CATS y el TASS en pacientes con ictus mostraron que reducía la incidencia de nuevos eventos vasculares frente a placebo o al AAS. Tiene indicaciones para prevención secundaria en pacientes con ictus que no toleran o no responden al AAS, en pacientes con claudicación intermitente por arteriosclerosis, y para pacientes con cirugía de derivación aortocoronaria o angioplastia con *stent*. La posible aparición de efectos adversos graves ha conducido a su sustitución progresiva por clopidogrel. Su dosis es de 250 mg/12 horas.

Clopidogrel

Es una tienopiridina y, por tanto, tiene un mecanismo de acción similar, aunque con más potencia, a la ticlopidina.

El primer gran ensayo clínico con este fármaco fue el CAPRIE, en el que demostró una eficacia superior al 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 actuales indicaciones: prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes que han sufrido un IAM (desde pocos días hasta un máximo de 35), un infarto cerebral (desde el séptimo día hasta un máximo de 6 meses) o con arteriopatía periférica establecida y en combinación con AAS para pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación de ST. Aunque hay estudios que demuestran su eficacia en prevención de trombosis de *stent* y de episodios cardíacos tras intervención coronaria percutánea, esta indicación no está aprobada en ficha técnica en nuestro país.

La dosis habitual es de 75 mg/día aunque, como su efecto óptimo se alcanza a los 3-5 días de iniciar el tratamiento, para el inicio rápido de su acción (como se requiere en el síndrome coronario agudo) es necesaria una primera dosis de carga de 300-600 mg.

Abciximab

Es un fragmento de anticuerpo monoclonal quimérico con potente acción antiagregante al bloquear la unión del fibrinógeno al receptor IIb/IIIa inducida por diferentes agonistas plaquetarios. Está indicado, junto con heparina y AAS, en pacientes con síndrome coronario agudo a los que se les efectuará una intervención coronaria percutánea (ICP). Su dosis es 0,25 mg/kg en bolo intravenoso de 5 minutos, 10-60 min antes del procedimiento y luego en infusión de 0,125 mg/kg/min (máximo: 10 µg/min) hasta 12 horas después de éste.

Eptifibátida

Es un heptapéptido cíclico antagonista del receptor IIb/IIIa. Está indicado, junto a heparina y AAS, en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) de alto riesgo, vayan o no a ser sometidos a ICP. Su dosis es de un bolo intravenoso de 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$, seguido de una infusión de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ durante un máximo de 72 horas (pauta modificada si se realiza angioplastia).

Tirofibán

Es un antagonista no péptido del receptor IIb/IIIa indicado, junto a heparina y AAS, en pacientes con SCASEST de alto riesgo, vayan o no a ser sometidos a ICP. Su dosis habitual es de 0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ en perfusión intravenosa durante 30 min y luego en dosis de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ durante al menos 48 horas.

Inhibidores del receptor IIb/IIIa por vía oral

Los actuales inhibidores del receptor IIb/IIIa administrables por vía oral en los estudios efectuados en pacientes con síndrome coronario agudo aumentaron la mortalidad y las complicaciones. No están comercializados en España.

Epoprosterol

Es una prostaglandina (PG I2) con acción vasodilatadora y además antiagregante al aumentar los niveles intraplaquetarios 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 hay contraindicación para el uso de heparina.

Iloprost

Es un análogo de la prostaciclina, agonista prostaglandínico con acción vasodilatadora, y además antiagregante al aumentar los niveles intraplaquetarios de AMPc, de uso intravenoso y con indicación en el tratamiento de la tromboangeítis obliterante y arteriopatías periféricas cuando la cirugía no es posible, y en el síndrome de Raynaud grave.

Bibliografía

1. Giugliano RP, Cannon CP. Tratamiento antiplaquetario. En: Animan EM, editor. Terapéutica cardiovascular. Complemento del Braunwald's Heart Disease, 2ª ed. Barcelona: J & C Ediciones Médicas, 2003;601-54.
2. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de especialidades farmacéuticas. Madrid, 2004.

CAPÍTULO III

Territorio cerebrovascular

JOSÉ LUIS HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ Y JOSÉ ANTONIO RIANCHO MORAL
*Servicio de Medicina Interna. Hospital Marqués de Valdecilla.
Universidad de Cantabria.*

TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE EN LA PREVENCIÓN PRIMARIA DEL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

Prevención primaria del accidente cerebrovascular en individuos sanos

Evidencias

La utilidad del ácido acetilsalicílico (AAS) en la prevención primaria del ictus ha sido evaluada en varios trabajos observacionales con resultados controvertidos. Sin embargo, el mayor nivel de evidencia proviene de un metanálisis publicado en el año 2000 por Hart et al¹ y una actualización del mismo, con datos de otros tres estudios². En total se analizaron 8 ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo (un total de 59.977 pacientes), en los que se evaluaron diferentes dosis de AAS (75-990 mg/día). El AAS redujo la frecuencia global de eventos cardiovasculares (RR 0,89; IC 95% 0,82-0,96), sobre todo a expensas de una disminución sustancial del riesgo de infarto agudo de miocardio. Sin embargo, se observó un incremento mar-

ginal del riesgo de ictus (RR 1,07; IC 95% 0,95-1,22) y más hemorragias graves (RR 1,53; IC 95% 1,15-2,04). Estos resultados han sido corroborados por un reciente metanálisis en el que se analizó también el subtipo de accidente cerebrovascular agudo (ACVA)³. Se puso de manifiesto una reducción no significativa del 3% en la incidencia de ACVA isquémico (aunque con IC amplios) y un incremento del 56% en la incidencia de ictus hemorrágicos (aunque basado en un número pequeño de eventos) que rozaba la significación estadística (de una a dos hemorragias cerebrales/1.000 pacientes) (NE-II).

Recomendaciones

- El AAS aumenta el riesgo de ictus hemorrágicos y no reduce significativamente el riesgo de ictus isquémicos. Por tanto, no se recomienda su uso en sujetos sanos para la prevención de eventos cerebrovasculares (R-B).

Profilaxis primaria de accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular

Evidencias

Existen numerosos estudios que demuestran la eficacia de la antiagregación y la anticoagulación en los pacientes con fibrilación auricular (FA)^{2,4-7}. Se detallan en un apartado posterior de esta guía.

Por otro lado, la asociación de anticoagulación y AAS no es superior a la anticoagulación aislada en la prevención del ACVA en pacientes con FA⁸ (NE- I). No hay evidencias establecidas en el momento actual acerca de la utilidad de otros antiagregantes plaquetarios en la prevención primaria del ACVA.

Recomendaciones

- El AAS reduce modestamente (en cerca del 20%) la incidencia de ictus y eventos cardiovasculares mayores en pacientes con FA de causa no valvular (R-A).
- La adición de AAS al tratamiento anticoagulante en pacientes con FA no es superior en la prevención del ACVA que la anticoagulación aislada (R-A).

Profilaxis primaria de accidente cerebrovascular en pacientes con alto riesgo cardiovascular

Evidencias

La existencia de enfermedad arteriosclerosa en algún territorio implica un aumento del riesgo de eventos isquémicos en ese y otros territorios vasculares. Así, la existencia de cardiopatía isquémica, y en particular de infarto de miocardio, se asocia a un aumento en el riesgo de ictus y otros eventos vasculares. En un metanálisis de 12 estudios y más de 18.000 pacientes, el tratamiento antiagregante redujo en un 22% la tasa global de eventos cardiovasculares (**tabla 1**). En términos absolutos, por cada

Tabla 1. Efecto del tratamiento antiagregante mantenido durante dos años en pacientes con historia de infarto de miocardio. Metaanálisis de 12 ensayos clínicos.

	Infarto de miocardio no fatal	Ictus no fatal	Muerte causa vascular	Muerte cualquier causa
Sin antiagregantes	6,5%	1,4%	9,4%	10,3%
Con antiagregantes	4,7%	0,9%	8,0%	9,2%
NNT	56	200	71	83

Modificada de Anthitrombotic Trialists' Collaboration⁸.

1.000 pacientes tratados durante un tiempo medio de 27 meses se prevenían 18 reinfartos no fatales, 5 ictus no fatales y 14 muertes de causa vascular. Ese efecto beneficioso era muy superior al perjuicio ocasionado por los efectos adversos (tres hemorragias extracraneales graves por cada 1.000 pacientes)⁸ (NE- I).

Una revisión sistemática de 39 ensayos clínicos en pacientes con enfermedad vascular periférica ha puesto de manifiesto que la terapia antiagregante (AAS o tienopiridinas) reduce los eventos vasculares graves y la mortalidad de causa vascular en estos pacientes⁹ (NE- I).

Una revisión sistemática de 11 estudios que incluyó un total de 2.428 pacientes con prótesis valvulares puso de manifiesto que el AAS a dosis bajas (100 mg/día) y el dipiridamol, añadidos a la terapia anticoagulante, reducían de forma significativa el riesgo de embolismos sistémicos (OR 0,39; IC 95% 0,28-0,56), aunque también se elevaba significativamente el riesgo de hemorragia grave (OR 1,66; IC 95% 1,2-2,3) (NE- I). En las bioprótesis se aconseja anticoagulación oral durante los primeros tres meses tras la implantación con INR 2-3 y continuar luego con AAS 300 mg/d en pacientes sin factores de riesgo asociados¹⁰ (NE- II).

Hay escasa información sobre la prevención primaria de ictus en pacientes con otras cardiopatías estructurales que se mantienen en ritmo sinusal. Sobre la base de estudios observacionales o ensayos clínicos de baja calidad se ha sugerido que el AAS puede ser útil en las siguientes situaciones^{11,12}:

1. Prolapso mitral: en pacientes menores de 65 años con signos ecocardiográficos de gravedad (NE- IV).
2. Aquinesia segmentaria del ventrículo izquierdo (NE- IV).
3. Miocardiopatía dilatada: un grupo especialmente importante es el de los pacientes con insuficiencia cardíaca en ritmo si-

nusal. Los estudios disponibles son escasos y sus resultados contradictorios. A la espera de las conclusiones de un ensayo en curso (WATCH)¹³, algunos autores sugieren su uso en pacientes con fracción de eyección <30% (NE- IV).

La diabetes mellitus aumenta claramente el riesgo de eventos cardiovasculares y las guías de práctica clínica suelen recomendar el uso de AAS como prevención primaria en estos pacientes¹⁴. Sin embargo, su efectividad parece ser menor que en los pacientes no diabéticos, habiéndose observado una reducción, no significativa estadísticamente, del 7-11%, en la incidencia de ictus y otros eventos cardiovasculares^{8,15} (NE- II).

El beneficio de la antiagregación en pacientes con hipertensión arterial se evaluó en el estudio HOT. La adición de 75 mg de AAS al tratamiento antihipertensivo se mostró eficaz a la hora de reducir la incidencia de infarto de miocardio pero no de eventos cerebrovasculares¹⁶ (NE- I).

Recomendaciones

- Se recomienda el empleo de antiagregantes plaquetarios (principalmente AAS o clopidogrel) en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad vascular periférica (R- A).
- En determinados subgrupos de pacientes con prolapso mitral, aquinesia segmentaria del ventrículo izquierdo y miocardiopatía dilatada (v. apartado de *evidencias*), el AAS podría ser útil en la prevención de eventos cerebrovasculares (R- C).
- Aunque la evidencia no es concluyente, el AAS probablemente es útil para la prevención del ACV en pacientes diabéticos (R- B).
- La adición de AAS al tratamiento antihipertensivo no tiene un efecto beneficioso en la prevención del ACV en pacientes hipertensos (R- A).

ANTIAGREGACIÓN EN LA FASE AGUDA DEL ICTUS ISQUÉMICO

Evidencias

Existe una revisión sistemática reciente de 9 ensayos clínicos y más de 40.000 pacientes (de los cuales el 97% corresponden a dos estudios, CAST e IST, que analizaron el efecto de añadir AAS a dosis de 160-300 mg/día dentro de las primeras 48 horas tras el ictus). Otros regímenes estudiados fueron ticlopidina, aspirina y dipiridamol, OKY046 (inhibidor de la tromboxano sintetasa) y abciximab. El tratamiento antiagregante precoz se asoció a los efectos siguientes:

- Reducción significativa de la probabilidad de muerte o dependencia física (OR 0,95; IC 95% 0,91-0,98). En términos absolutos, 13 pacientes (IC 95% 4-22) adicionales estarían vivos e independientes por cada 1.000 pacientes tratados con antiagregantes.
- Reducción de las muertes por cualquier causa (OR 0,92; IC 95% 0,87-0,98, equivalente a 8 pacientes por cada 1.000 tratados).
- Reducción de la probabilidad de recurrencia de ACV isquémico (OR 0,77; IC 95% 0,69-0,87; o 7 casos por cada 1.000 pacientes tratados).
- Aumento marginalmente significativo en la probabilidad de hemorragia intracraneal sintomática (OR 1,23; IC 95% 1,00-1,50; equivalente a dos casos por cada 1.000 pacientes).
- Aumento de hemorragias mayores extracraneales (OR 1,68; IC 95% 1,34-2,09; o dos casos por cada 1.000 pacientes)¹⁷ (NE- I).

Con el empleo de la fibrinólisis en la fase aguda del ictus isquémico se planteó la posibilidad de administrar AAS como terapia

adyuvante. En este contexto se recomienda no emplearla dentro de las primeras 24 horas del uso de los agentes trombolíticos¹⁸ (NE- II).

Recomendaciones

- El tratamiento antiplaquetario es efectivo y seguro en la fase aguda del ACV isquémico, ya que la reducción del riesgo de recurrencia precoz de ACVA isquémico y la mejora del pronóstico a largo plazo es mayor que el riesgo de complicaciones hemorrágicas precoces. El tratamiento antiagregante con AAS a dosis de 160 a 300 mg/día debe iniciarse lo antes posible (en las primeras 48 horas preferiblemente) tras el inicio de los síntomas deficitarios, siempre que el diagnóstico de un ACVA hemorrágico se considere improbable y no exista contraindicación para su empleo (R- A).
- En caso de intolerancia al AAS se puede emplear otro antiagregante, aunque la evidencia disponible en el caso de la fase aguda del ACVA es limitada (R- B).
- Los anticoagulantes no ofrecen un beneficio neto superior a los antiagregantes plaquetarios en el ACVA isquémico (R- A).

PREVENCIÓN SECUNDARIA DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

Evidencias

El beneficio de los antiagregantes en prevención secundaria ha sido demostrado en varias revisiones sistemáticas^{7, 19}. Así, en un metanálisis de 21 ensayos clínicos con pacientes con historia de ictus o accidente isquémico transitorio (AIT), el tratamiento redujo en un 22% la tasa global de eventos cardiovasculares, incluyendo disminuciones significativas de la mortalidad global, la

Tabla 2. Efecto del tratamiento antiagregante mantenido durante tres años en pacientes con historia de ictus o accidente isquémico transitorio. Metaanálisis de 21 ensayos clínicos.

	Infarto de miocardio no fatal	Ictus no fatal	Muerte causa vascular	Muerte cualquier causa
Sin antiagregantes	2,3%	10,8%	8,7%	12,8
Con antiagregantes	1,7%	8,3%	8,0%	11,3%
NNT	167	40	143	67

Modificada de Anthitrombotic Trialists' Collaboration⁸.

mortalidad cardiovascular, la recurrencia de ictus y los infartos de miocardio (**tabla 2**). Efectos similares se demostraron también en una revisión sistemática que analizó exclusivamente el papel del AAS¹⁹ (NE- I). En estudios de prevención vascular a largo plazo tras el primer episodio ictal no se han encontrado diferencias significativas entre las dosis de 75 a 150 mg/día de AAS y dosis más altas del antiagregante. En cuanto a su seguridad, el AAS se ha asociado con discretos aumentos dosis-dependientes de síntomas gastrointestinales (náuseas, pirosis y epigastralgia) y hemorragias intra y extracraneales²⁰ (NE- I).

El dipiridamol se ha evaluado en una revisión sistemática, sin encontrarse evidencia de que este fármaco aislado sea eficaz en disminuir la mortalidad cardiovascular y en todo caso no es superior al AAS en reducir los eventos cardiovasculares²¹ (NE- I). No obstante, en un ensayo clínico aislado se encontró que la asociación de dipiridamol y AAS podía potenciar el efecto de éste en la prevención de la recurrencia de ictus (v. más adelante).

En el estudio TACIP, Matias Guiu et al²² analizaron la eficacia del triflusal (600 mg/día) y el AAS (325 mg/día) en pacientes con isquemia cerebral previa. Se analizaron un total de 2.113 pacientes que fueron seguidos durante una media de 30 meses. La inciden-

cia de ictus isquémicos o infarto de miocardio no mortales y la mortalidad vascular global fueron similares en ambos grupos. La incidencia de complicaciones hemorrágicas fue algo menor en el grupo de tratamiento con triflusal (NE- II).

Los resultados de dos revisiones sistemáticas recientes^{8,23} muestran que las tienopiridinas (ticlopidina, clopidogrel) son ligeramente más eficaces que el AAS en la reducción de eventos cardiovasculares (alrededor de un 10% en términos relativos). Sin embargo, las diferencias absolutas son escasas. Así, en una revisión Cochrane²³ que incluyó 22.656 pacientes con alto riesgo vascular se estimó que la administración de tienopiridinas en vez de AAS evitaría 11 (IC 95% 2-19) eventos vasculares graves y 7 (IC 95% 1-13) ictus por cada 1.000 pacientes tratados durante dos años. Estos resultados fueron similares en el subgrupo de pacientes con ictus previo, aunque en ellos la reducción absoluta del riesgo de ACV fue algo mayor (10,4% frente a 12%), con 16 eventos prevenidos por cada 1.000 pacientes tratados. Además se observó una menor incidencia de efectos adversos gastrointestinales, incluyendo hemorragias, en el grupo de las tienopiridinas (OR 0,71, IC 95% 0,59-0,86). Sin embargo, se puso de manifiesto una mayor incidencia de diarrea y reacciones cutáneas (NE- I).

En general, en pacientes en ritmo sinusal sin cardiopatía, la anticoagulación no ofrece beneficios sobre la antiagregación²⁴ (NE- I). Por otro lado, tampoco parece que la anticoagulación sea más eficaz que el AAS en la prevención secundaria de ictus en pacientes con foramen oval permeable²⁵ (NE- II).

En el momento actual no existen estudios de adecuada potencia para decidir cuál es el mejor tratamiento en casos de recurrencia del ictus en los pacientes que ya toman AAS (u otros antiagregantes). Además, hay que tener en cuenta que las causas de este fallo aparente del AAS pueden ser variadas (**tabla 3**)²⁶. Aun-

Tabla 3. Causas de fracaso del ácido acetilsalicílico.

-
- Eventos no aterotrombóticos
 - Embolismo de origen cardíaco
 - Arteritis
 - Disminución de la biodisponibilidad
 - Incumplimiento terapéutico
 - Dosis inadecuada
 - Ingesta de otros fármacos (ibuprofeno, indometacina)
 - Activación plaquetaria por vías no bloqueadas por el ácido acetilsalicílico
 - Aumento de la producción de plaquetas (p. ej., en situaciones de estrés o cirugía), con paso a la circulación de plaquetas no expuestas al ácido acetilsalicílico
 - Predisposición genética (polimorfismos de receptores de factores proagregantes, de enzimas implicadas en la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, o del factor XIII)
-

Modificada de Hankey, et al²⁶.

que en un estudio no aleatorizado de 134 pacientes que habían sufrido un ictus mientras tomaban AAS, Levine et al²⁷ observaron que la asociación de AAS y clopidogrel fue bien tolerada y se asoció a una baja tasa de recurrencia (3,7% en 18 meses) (NE- IV), los resultados del estudio MATCH⁴⁰ nos muestran que la asociación de AAS a clopidogrel en pacientes de alto riesgo que han tenido un infarto cerebral o un AIT origina un pequeño descenso no significativo de eventos isquémicos y un incremento significativo del número de hemorragias (NE-I).

Recomendaciones

- El tratamiento antiagregante reduce la recurrencia de nuevos eventos cerebrovasculares y la mortalidad cardiovascular global en pacientes con historia de ictus isquémico o AIT, por lo que se recomienda su utilización en aquellos pacientes que han sufrido uno de estos episodios de origen no cardioembólico (R-A).

- El AAS, en dosis de 75-325 mg/día, el clopidogrel, la combinación de AAS + dipiridamol de liberación retardada o el triflusal son tratamientos con eficacia demostrada (R-A). Aunque el clopidogrel puede ser ligeramente más eficaz que el AAS, atendiendo a razones de coste/eficacia el AAS es el antiagregante de elección en la mayoría de los pacientes.
- En pacientes con contraindicación para el uso de AAS el clopidogrel es una alternativa eficaz (R-A).
- En caso de recurrencia de eventos isquémicos a pesar del tratamiento con AAS parece razonable el cambio a clopidogrel (R-C).

PACIENTES CON ESTENOSIS CAROTÍDEA

Evidencias

Varios estudios han demostrado que la endarterectomía es preferible al tratamiento médico en los pacientes con una estenosis carotídea avanzada (superior al 70%), especialmente si es sintomática, de manera que disminuye aproximadamente al 50% el riesgo de nuevos eventos cerebrovasculares²⁸⁻³⁰ (NE- I).

En una reciente revisión sistemática que incluyó 6 ensayos con un total de 907 pacientes se analizó el efecto de la terapia antiagregante (AAS en la mayor parte de los casos) tras la endarterectomía carotídea. Se concluyó que los agentes antiplaquetarios, aunque no reducen significativamente la mortalidad global, sí disminuyen la incidencia global de ictus de cualquier tipo (incluyendo los hemorrágicos). La OR fue de 0,58 (IC 95% 0,34-0,98). En el análisis no se detectaron diferencias significativas en la frecuencia de eventos particulares, isquémicos o hemorrágicos, si bien su potencia era escasa³¹ (NE- I). La Sociedad Española de Neurología recomienda que si el paciente está tomando AAS

deberá mantenerse la prescripción a lo largo del período perioperatorio, a no ser que el riesgo de sangrado sea muy alto. En los pacientes que toman clopidogrel éste debe retirarse entre una y dos semanas antes de la endarterectomía³² (NE-V).

En prevención primaria, los trabajos que han analizado el beneficio de la antiagregación en pacientes asintomáticos con estenosis carotídea no han obtenido resultados consistentemente beneficiosos, aunque parece probable que los antiagregantes puedan ser útiles en este escenario clínico^{33,34} (NE-II).

Recomendaciones

- Tras la endarterectomía carotídea se recomienda el uso de antiagregantes plaquetarios por su efecto de reducción del riesgo de ACVA de cualquier tipo (R-A).
- Aunque la evidencia no es concluyente, los antiagregantes plaquetarios podrían ser beneficiosos en la prevención primaria de eventos vasculares en pacientes con estenosis carotídea (R-C).

ESQUEMAS COMBINADOS DE ANTIAGREGANTES

Dipiridamol y ácido acetilsalicílico

En la revisión de la *Antiplatelet Trialist' Collaboration*⁸ se puso de manifiesto que el dipiridamol, un inhibidor de la fosfodiesterasa, no tiene efectos beneficiosos en la reducción de los eventos cardiovasculares globalmente considerados (incluido el ACV isquémico) y además presenta una alta incidencia de cefalea (NE-I).

Tampoco se demostró que este fármaco aislado o su combinación con AAS redujesen la mortalidad vascular en pacientes con

enfermedad vascular arterial en una revisión sistemática reciente (26 ensayos clínicos con un total de 19.842 pacientes)²¹. Sin embargo, esa revisión concluyó que existía un beneficio significativo de la asociación dipiridamol-AAS, en comparación con el AAS solo, en la prevención secundaria de eventos cerebrovasculares. Pero ese resultado era dependiente de los datos de un estudio clínico aislado, el ESPS-2³⁵ (cuestionado por emplear una dosis de AAS de 50 mg/día) (NE- II).

Los estudios ESPRIT y ProFESS, actualmente en fase de desarrollo, aportarán más datos acerca del beneficio de la combinación AAS-dipiridamol en pacientes con AIT y ACVA^{36, 37}.

Clopidogrel y ácido acetilsalicílico

El beneficio de esta combinación se ha evaluado en el estudio CURE (*Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events*), que incluyó 12.562 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angor inestable o IAM no-Q, dentro de las primeras 24 horas). Los pacientes fueron divididos en dos grupos aleatorios: clopidogrel (300 mg como dosis de carga seguidos de 75 mg/día) y placebo (junto con AAS en ambas ramas) durante 3-12 meses. Se demostró que el tratamiento combinado con clopidogrel y AAS produce una reducción significativa del riesgo de IAM, ACVA 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% frente a 2,7%; RR 1,8), pero no más hemorragias mortales o intracraneales³⁸ (NE- I).

En un subestudio del CURE, el estudio PCI-CURE, se analizaron 2.658 pacientes que recibieron una angioplastia coronaria percutánea. En el grupo de clopidogrel hubo una reducción del 31% en la mortalidad cardiovascular y del IAM³⁹ (NE- II).

Tabla 4. Resumen de la eficacia del tratamiento antiagregante en la prevención primaria y secundaria de los accidentes cerebrovasculares.

Situación	Nivel de evidencia
• No es beneficioso el empleo de antiagregantes en pacientes sin factores de riesgo cardiovascular	II
• Los antiagregantes disminuyen el riesgo de ictus en pacientes con prótesis valvulares cardíacas o enfermedad arteriosclerosa previa (cardiopatía isquémica, isquemia arterial periférica)	I
• Los antiagregantes posiblemente reducen el riesgo de ictus en pacientes diabéticos con o sin otros factores de riesgo	II
• Los antiagregantes reducen el riesgo de ictus en pacientes con fibrilación auricular, aunque en pacientes de riesgo medio-alto son más eficaces los anticoagulantes	I
• El tratamiento precoz con ácido acetilsalicílico reduce la recurrencia y mejora el pronóstico de los pacientes con ictus isquémico	I
• El tratamiento antiagregante disminuye la incidencia de ictus tras la endarterectomía	I
• El clopidogrel posiblemente tiene un efecto preventivo ligeramente superior al ácido acetilsalicílico, aunque en pacientes no seleccionados la diferencia es pequeña	I
• En profilaxis secundaria el efecto preventivo del triflusal es similar al del ácido acetilsalicílico	I
• El dipiridamol solo no es eficaz; la asociación con ácido acetilsalicílico no ha demostrado aumentar la eficacia de éste de manera consistente	I
• En caso de recurrencia de eventos a pesar del tratamiento antiagregante, es razonable asociar otro antiagregante de diferente mecanismo de acción	IV

Sin embargo, estos datos no pueden ser extrapolados a pacientes con ACVA considerando los resultados del estudio MATCH⁴⁰ que muestran que la asociación de AAS a clopidogrel en pacientes de alto riesgo que han tenido un infarto cerebral o un AIT,

origina un pequeño descenso no significativo de la variable combinada de eventos isquémicos y un incremento significativo del número de hemorragias (NE-I). Además del estudio MATCH, otros 5 ensayos clínicos (CHARISMA, ARCH, CARESS, SPS3 y ACTIVE, este último en pacientes con fibrilación auricular), evaluarán la eficacia de la combinación clopidogrel-AAS frente a AAS en el manejo a largo plazo de los pacientes con eventos cerebrovasculares isquémicos. Los estudios FASTER y ATARI analizarán esta combinación de antiagregantes en pacientes con AIT (dentro de las 12 horas del inicio de los síntomas)³⁷.

Bibliografía

1. Hart RG, Halperin JL, McBride R, Benavente O, Man-Son-Hing M, Kronmal RA. Aspirin for the primary prevention of stroke and other major vascular events: meta-analysis and hypotheses. *Arch Neurol* 2000;57: 326-32.
2. Strauss SE, Majumdar SR, McAlister FA. New evidence for stroke prevention: scientific review. *JAMA* 2002;288:1388-95.
3. Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SM, Hennekens CH. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163:2006-10.
4. Snow V, Weiss KB, LeFevre M, McNamara R, Bass E, Green LA, et al. Management of newly detected atrial fibrillation: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2003;139:1009-17.
5. Benavente O, Hart R, Koudstaal P, Laupacis A, McBride R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks (Cochrane Review). *The Cochrane Library*. Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
6. van Walraven C, Hart RG, Wells GA, Petersen P, Koudstaal PJ, Gullov AL, et al. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med* 2003;163: 936-43.
7. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Powe NR, Goodman SN, Robinson KA, et al. Anticoagulants or antiplatelet therapy for non-rheumatic atrial

- fibrillation and flutter (Cochrane Review). The Cochrane Library. Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
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. Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G. Systematic review of antiplatelet therapy for the prevention of myocardial infarction, stroke or vascular death in patients with peripheral vascular disease. *Br J Surg* 2001;88: 787-800.
 10. Little SH, Massel DR. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves (Cochrane Review). The Cochrane Library. Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
 11. Heras M, Fernández Ortiz A, Gómez Guindal JA, Iriarte JA, Lidón RM, Pérez Gómez F, et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Recomendaciones para el uso del tratamiento antitrombótico en cardiología. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:801-20.
 12. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, et al. European Society of Cardiology. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. 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;25:166-81.
 13. Califf RM. Watching the WATCH trial: The role of sponsors and data monitoring committees. *J Card Fail* 2004;10:113-4.
 14. American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1997;20:1772-3.
 15. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A; PPP Collaborative Group. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003;26:3264-72.
 16. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351:1755-62.
 17. Sandercock P, Gubitz G, Foley P, Counsell C. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). The Cochrane Library. Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
 18. Ciccone A, Motto C, Aritzu E, Piana A, Candelise L. Risk of aspirin use plus thrombolysis after acute ischaemic stroke: a further MAST-I analysis.

- MAST-I Collaborative Group. Multicentre Acute Stroke Trial-Italy. *Lancet* 1998;352:880.
19. Algra A, van Gijn J. Cumulative metaanalysis of aspirin efficacy after cerebral ischemia of arterial origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66: 255.
 20. He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a metaanalysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1998;280:1930-5.
 21. De Schryver EL, Algra A, van Gijn J. Cochrane review: dipyridamole for preventing major vascular events in patients with vascular disease. *Stroke* 2003;34:2072-80.
 22. Matias-Guiu J, Ferro JM, Álvarez-Sabín J, Torres F, Jiménez MD, Lago A, et al. Comparison of trifusal and aspirin for prevention of vascular events in patients after cerebral infarction. The TACIP study: a randomized, double blind, multicenter trial. *Stroke* 2003;34:840-8.
 23. 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). The Cochrane Library. Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
 24. Lip GYH, Gibbs CR. Antiplatelet agents versus control or anticoagulation for heart failure in sinus rhythm (Cochrane Review). The Cochrane Library. Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
 25. Rodríguez CJ, Homma S. Management of patients with stroke and a patent foramen ovale. *Curr Cardiol Rep* 2004;6:143-6.
 26. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *BMJ* 2004;328:477-9.
 27. Levine RL, Dixit SN, Dulli DA, Khasru MA. Aspirin failures, clopidogrel added to aspirin, and secondary stroke prevention in veterans presenting with TIA or mild-to-moderate ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2003;12:37-43.
 28. Hobson RW II, Weiss DG, Fields WS, Goldstone J, Moore WS, Towne JB, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. The Veteran Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:221-7.
 29. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351:1379-87.
 30. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effects of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-53.

31. Engelter S, Lyrer P. Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy (Cochrane Review). The Cochrane Library. Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
32. Díez-Tejedor E, Fuentes B, Gil-Núñez A, Gil-Peralta A, Matías-Guiu J, por el comité ad hoc del grupo de estudio de enfermedades cerebrovasculares de la SEN. Guía para el tratamiento preventivo de la isquemia cerebral. Disponible en: www.sen.es/formacion/ictus/index.htm.
33. Coté R, Battista R, Abrahamowicz M, Langlois Y, Bourque F, Mackey A, and the Asymptomatic Cervical Bruit Study Group. Lack of effect of aspirin in asymptomatic patients with carotid bruits and substantial carotid narrowing. *Ann Intern Med* 1995;123:649-55.
34. Hobson RW, Krupski WC, Weiss DG. Influence of aspirin in the management of asymptomatic carotid artery stenosis. VA Cooperative Study Group on Asymptomatic Carotid Stenosis. *J Vasc Surg* 1993;17:257-65.
35. Diener HC, Forbes C, Riekkinen PJ, et al. European stroke prevention study 2; Efficacy and safety data. *J Neurol Sci* 1997;151:S1-S77.
36. De Schryver EL. Design of ESPRIT: an international randomized trial for secondary prevention after non-disabling cerebral ischaemia of arterial origin. European/Australian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial (ESPRIT) group. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:147-50.
37. Hankey GJ. Ongoing and planned trials of antiplatelet therapy in the acute and long-term management of patients with ischaemic brain syndromes: setting a new standard of care. *Cerebrovasc Dis* 2004;17(Suppl 3): 11-6.
38. 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.
39. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, 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;358:527-33.
40. 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.

CAPÍTULO IV

Enfermedad arterial periférica

CARMEN SUÁREZ FERNÁNDEZ

Sección de Medicina Interna. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad arterial periférica (EAP) es una entidad caracterizada por la oclusión arteriosclerótica de las extremidades inferiores. Al mismo tiempo que es un factor de riesgo mayor para la amputación de extremidades inferiores, es un marcador potente de afectación arteriosclerótica en otros territorios vasculares y de complicaciones tanto cerebrovasculares como coronarias. En los pacientes con EAP se demuestra la coexistencia de lesión coronaria arteriográfica en un 70-90%¹. En determinadas poblaciones, como los sujetos fumadores, diabéticos o mayores de 75 años, su frecuencia es superior al 20%^{2,3}.

El tratamiento antiagregante constituye, junto al estricto control de los factores de riesgo cardiovascular y la administración de estatinas, uno de los pilares terapéuticos para el paciente con EAP. Recientemente se ha publicado el documento de consenso sobre tratamiento antiagregante en EAP⁴. La conclusión del mismo es el indudable beneficio del tratamiento antiagregante en la EAP. La evidencia de los metanálisis confirma que el uso prolongado de agentes antiplaquetarios reduce el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) y de ictus en pacientes con EAP sintomática; sin embargo, su beneficio en determinados es-

cenarios, así como la relación coste-beneficio de los distintos agentes, está por aclarar. A continuación se analizan los principales escenarios clínicos junto con las evidencias existentes en los mismos y en base a ellas las recomendaciones clínicas correspondientes.

ESCENARIOS CLÍNICOS

1. Claudicación intermitente (CI).
2. Isquemia crítica de miembros inferiores (ICMI).
3. Angioplastia/*stent* en arterias periféricas.
4. Pacientes que van a ser sometidos a cirugía de *by-pass* (injerto) arterial periférico.
5. Aneurisma de aorta abdominal.
6. Recurrencia de evento vascular en paciente antiagregado.
7. Pacientes con EAP en tratamiento antiagregante que requieren tomar antiinflamatorios no esteroides (AINE) diferentes al ácido acetilsalicílico (AAS).
8. Paciente diabético.

Antiagregantes en el paciente con claudicación intermitente

Evidencias

El paciente con EAP sintomática es un sujeto de alto riesgo en el que se han realizado la mayoría de los estudios sobre antiagregación. La información disponible viene de tres tipos de estudios: comparación frente a placebo, comparación entre antiagregantes y extrapolación de los datos obtenidos en ensayos realizados en cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular (ECV).

Antiagregantes plaquetarios frente a placebo

Existe una sólida evidencia del beneficio del tratamiento antiagregante para reducir la incidencia de IAM, ictus y muerte cardiovascular en pacientes con EAP sintomática^{5,6}, demostrándose una reducción del orden del 25%. Estos resultados se han obtenido con el AAS y tienopiridinas. No se dispone de ningún ensayo clínico controlado y ciego con dipiridamol en la prevención de eventos vasculares.

Comparación de antiagregantes en sujetos con claudicación intermitente

Existen 5 estudios que comparan AAS con otros antiagregantes, demostrándose en el caso de clopidogrel un mayor beneficio para este fármaco (RRR 23,8% (CI 8,9±36,2; $p < 0,0028$)⁷.

Los estudios que comparan la incidencia de complicaciones hemorrágicas en ensayos con AAS dependiendo de la dosis encuentran una tendencia para presentar un mayor riesgo de hemorragia al incrementar la dosis sin asociarse a una mayor eficacia. Dosis de AAS inferiores a 325 mg/día son igualmente eficaces que dosis mayores. Un metanálisis que compara el riesgo de sangrado en función de la dosis no llega a demostrar diferencias significativas. Sin embargo, dada la similar eficacia parece razonable utilizar dosis más bajas⁸⁻¹⁰. En cuanto a la seguridad de clopidogrel, la mayor información proviene del estudio CAPRIE, comparando AAS 325 mg/d frente a clopidogrel 75 mg/día⁷, que demostró una incidencia significativamente menor de hemorragia digestiva alta en los tratados con clopidogrel. La asociación de ambos fármacos se acompaña de un incremento en el riesgo de hemorragia mayor de 1,38 (CI 1,13±1,67), no existiendo diferencia significativa en el riesgo de hemorragia mortal o que requiera intervención quirúrgica¹¹. No hay evidencias de que el dipiridamol aumente el riesgo de sangrado¹².

Los principales puntos que resumen la información sobre el tratamiento antiagregante en pacientes con EAP sintomática son los siguientes:

1. El AAS en dosis de 75-150 mg es tan eficaz como a dosis superiores⁵.
2. No hay evidencias del beneficio de la administración de dipiridamol solo, por lo que su administración debe realizarse junto a AAS.
3. Las tienopiridinas (clopidogrel y ticlopidina) son más eficaces que el AAS. Al compararse con AAS se evidencia una reducción del OR para eventos vasculares del 10% a favor de clopidogrel, y del 12% a favor de ticlopidina. Los estudios que comparan la eficacia frente a placebo también demuestran una mayor efectividad de las tienopiridinas (RRR 32%) que del AAS (23% RRR). No se ha demostrado diferencias en la eficacia de clopidogrel frente a ticlopidina, pero sí en el perfil de seguridad a favor del primero, lo que sitúa a clopidogrel como de elección.
4. No está claro si el beneficio derivado de la mayor eficacia de clopidogrel frente a AAS justifica la diferencia de coste.
5. El cilostazol no ha demostrado al compararse con placebo que reduzca la incidencia de IAM en pacientes con CI¹³.

En pacientes con EAP asintomáticos la evidencia del beneficio del tratamiento antiagregante es escasa, pero deben ser considerados como pacientes de alto riesgo⁴.

Resumen de las evidencias

- El tratamiento antiagregante reduce la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con EAP sintomática (NE- I).
- Clopidogrel es más efectivo que el AAS en la prevención de eventos vasculares (reducción proporcional media del riesgo del 8,7%) (NE- I).

- El AAS, a dosis de 75-325 mg/día, es efectivo (NE-I) y tiene menos efectos secundarios que a dosis >325 mg (NE- II).

Recomendaciones

- Todos los pacientes con CI o que han sido intervenidos previamente por ella deben recibir tratamiento antiplaquetario a largo plazo (R- A).
- El fármaco a utilizar debe ser AAS en dosis de 75-325 mg/día (R-A) o clopidogrel a dosis de 75 mg/d (R- A).

Antiagregantes en pacientes con isquemia crítica de miembros

Evidencias

No hay ensayos específicos del beneficio del tratamiento antiagregante en estos pacientes. Sin embargo, el riesgo de IAM e ictus es muy alto, lo que aconseja *per se* el tratamiento antiagregante. Estos pacientes deben manejarse con cirugía o intervenciones endovasculares.

Los pacientes con ICMI deben tratarse con antiagregantes, siendo las alternativas AAS o clopidogrel.

Resumen de las evidencias

- Los pacientes con ICMI tienen alto riesgo de IAM e ictus. (NE- II)
- No existen datos que demuestren la eficacia de los antiagregantes en esta situación.

Recomendaciones

- Todos los pacientes con ICMI o que han sido intervenidos deben ser candidatos a tratamiento antiagregante a largo plazo (R- A).
- Puede utilizarse AAS en dosis de 75-325 mg/d (A) o clopidogrel 75 mg/d (R- B).

Antiagregantes en pacientes sometidos a angioplastia o colocación de *stent* en arterias periféricas

Evidencias

El tratamiento antiagregante puede reducir la incidencia de trombosis en el vaso manipulado, pero aumentando el riesgo de sangrado. No hay evidencia de buena calidad que demuestre el beneficio de este tratamiento en la reducción de eventos vasculares peri-procedimiento. Sí está demostrada la reducción en la incidencia de reoclusión tras angioplastia¹⁴, aunque la mayoría de los estudios no se han realizado en EAP, sino en la coronaria. Tras colocación de *stent* en arterias coronarias no solamente está demostrado el beneficio del tratamiento antiagregante, sino también el efecto sinérgico de diferentes antiagregantes^{11,15,16}.

Se sugiere que en los pacientes no antiagregados debe administrarse una dosis de 300 mg de AAS al menos dos horas antes del procedimiento, no siendo adecuado el uso de dosis inferiores por posible retraso en la biodisponibilidad¹⁴.

El ATC demostró que, considerando la enfermedad arterial como un todo, la administración de antiagregación reduce en un

44% la incidencia de oclusión, mientras que el tratamiento persiste; sin embargo, al analizar por separado la angioplastia periférica se observa una reducción no significativa del 47%¹⁷.

Tampoco hay ningún estudio que analice separadamente la incidencia de hemorragia en pacientes con angioplastia o colocación de *stent* en arterias periféricas a los que se les administra tratamiento antiagregante.

El ATC¹⁷ encontró que cuando el tratamiento antiagregante se inicia antes de la intervención se produce un pequeño, pero significativo, incremento en la incidencia de hemorragias mayores (13 ± 4 por 1.000) y en la necesidad de reintervenir. En el subestudio PCI-CURE¹⁸ la asociación de AAS y clopidogrel no se asoció a un incremento significativo en la incidencia de hemorragias mayores. En cualquier caso, estos datos no se han obtenido en arteriopatía periférica.

No hay evidencias que apoyen la suspensión del AAS previamente a una angioplastia o a la colocación de un *stent* en pacientes con EAP. Adicionalmente, se recomienda que aquellos pacientes que no están en tratamiento antiagregante reciban una dosis de AAS de carga (300 mg) al menos dos horas antes de la intervención. Con clopidogrel la opción más segura es iniciar su administración inmediatamente después del procedimiento y si el paciente ya está en tratamiento y su riesgo de sangrado es alto debe considerarse su supresión 5-7 días antes del mismo.

Resumen de las evidencias

- Los pacientes que van a ser sometidos a una intervención revascularizadora tienen alto riesgo de IAM e ictus (NE- I).
- El mantenimiento del tratamiento antiagregante puede reducir el riesgo de IAM peri-procedimiento (NE- III).

- Hay evidencia, limitada y extrapolada de la información obtenida en intervenciones sobre coronarias, de que el tratamiento antiagregante puede incrementar el riesgo de sangrado en las zonas de punción arterial (NE- III).
- La evidencia de que el tratamiento antiagregante reduzca la reestenosis es limitada (NE- III).

Recomendaciones

- Todos los pacientes con EAP sintomática o que han sido sometidos a una intervención de revascularización previa son candidatos a tratamiento antiagregante a largo plazo, salvo contraindicaciones (R- B).
- Debe continuarse el AAS peri-procedimiento salvo que exista una situación de alto riesgo hemorrágico (R- B).
- Debe considerarse la suspensión de clopidogrel 5 días antes de la cirugía electiva (R- C).

Tratamiento antiagregante en pacientes que van a ser sometidos a cirugía de *by-pass* arterial periférico

Evidencias

Existen más evidencias que en la situación previa sobre el uso de antiagregantes en estos pacientes, en los que el riesgo de eventos vasculares perioperatorios es mayor que tras la angioplastia o el *stent*. El metanálisis de Robless et al⁶ encuentra una reducción no significativa (RR 0,76, 95% CI 0,54± 1,05) en la incidencia de eventos vasculares en los pacientes con EAP que recibieron tratamiento antiagregante y que fueron sometidos a un *by-pass* de miembros inferiores, aunque podría ser debido a la no incorporación de estudios que deberían haber sido incluidos.

En relación con la permeabilidad del injerto están los datos del ATC, que demuestra una reducción significativa del 38% ($p < 0,00001$) en la oclusión vascular en 42.000 pacientes antiagregados sometidos a *by-pass* periférico mientras continuaron el tratamiento¹⁹. Estos datos han sido confirmados posteriormente en una revisión sistemática^{20,21}.

Existen datos del efecto beneficioso sobre la permeabilidad del injerto para AAS más dipiridamol, ticlopidina y warfarina. El metanálisis de los 5 ensayos clínicos que comparan AAS más dipiridamol frente a placebo demuestra una reducción significativa en la oclusión de los injertos (RR 0,78; $0,64 \pm 0,95$)²⁰. Este beneficio podría ser más a corto-medio plazo, ya que el estudio que tiene un mayor tiempo de seguimiento no demuestra diferencias a largo plazo. Con ticlopidina sólo existe un estudio²² ciego, controlado con placebo, que muestra a 10 años de seguimiento una permeabilidad del injerto de 66,4 frente a 51,2%, $p < 0,02$, aunque no encontró diferencias en la morbimortalidad cardiovascular. Adicionalmente, sólo existe un estudio con anticoagulación frente a placebo, con seguimiento a 10 años, que demostró superioridad del tratamiento anticoagulante en la permeabilidad del injerto, necesidad de amputación y supervivencia²³.

La comparación del tratamiento antiagregante con el anticoagulante sobre la permeabilidad del injerto fue evaluado en BOA²⁴ y no encontró diferencias en el análisis global, mostrándose el AAS más eficaz si el injerto era protésico (1,26; 95% CI 1,03-1,55) y el tratamiento anticoagulante si era autólogo (vena safena) (0,69; 95% CI 0,54-0,88). Los anticoagulados presentaron un mayor riesgo de hemorragia (1,96, 95% CI 1,42-2,71).

Existe un pequeño estudio ($n < 56$) que demuestra la mayor eficacia de la asociación de ambos frente al AAS solo (permeabilidad acumulada a tres años del 74% frente a 51%, $p < 0,04$)²⁵, pe-

ro dado el alto riesgo de sangrado no parece razonable su recomendación rutinaria.

En cuanto al riesgo de sangrado perioperatorio hay pocos estudios con antiagregantes que lo evalúen. En un estudio multicéntrico que compara AAS más dipiridamol frente a placebo el riesgo de reintervención por sangrado fue el doble ($p < 0,13$)²⁶, no encontrándose diferencias ni en la incidencia de hematomas en la herida quirúrgica ni de hemorragias digestivas.

Existe controversia sobre si los pacientes antiagregados deberían suspender el tratamiento perioperatoriamente. Los datos apoyan una menor reoclusión vascular pero una mayor tasa de sangrado. Los datos en cardiopatía isquémica apoyan el beneficio del tratamiento antiagregante²⁷. La situación sería diferente para las tienopiridinas. El uso de clopidogrel en los 5 días previos a la cirugía coronaria se asocia a un mayor riesgo de sangrado¹¹. Aunque en cirugía vascular periférica no hay estudios, es probable que ocurra lo mismo.

Por tanto, independientemente de su efecto beneficioso sobre la incidencia de IAM e ictus, el tratamiento antiagregante está indicado para mantener la permeabilidad de los injertos infrainguinales. El tratamiento anticoagulante es una alternativa al antiagregante en injertos autólogos. Los metanálisis han demostrado la capacidad del tratamiento antiagregante para prevenir la oclusión de los injertos infrainguinales.

El AAS parece ser más eficaz que el tratamiento anticoagulante en mantener la permeabilidad de los injertos protésicos, mientras que los anticoagulantes parecen ser más eficaces que el AAS en mantener la permeabilidad de los injertos autólogos. Ticlopidina es más eficaz que placebo para mantener la permeabilidad de los injertos venosos.

Resumen de las evidencias

- Los pacientes sometidos a cirugía vascular periférica tienen un alto riesgo de IAM e ictus (NE- I).
- El mantenimiento del tratamiento antiagregante próximo a la cirugía puede aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas (NE- II), y puede reducir el riesgo de IAM (NE- II).
- Las evidencias sugieren que el tratamiento antiagregante o anticoagulante puede mejorar la permeabilidad a largo plazo de los injertos vasculares (NE- II).

Recomendaciones

- El AAS debe continuar peri-procedimiento salvo que exista un riesgo incrementado de hemorragia (R- B).
- Debe considerarse la suspensión del clopidogrel 5 días antes de la cirugía electiva (R- B).

Antiagregación en pacientes con aneurismas aórticos

Evidencias

No existen evidencias que demuestren un efecto favorable del tratamiento con AAS en la prevención de la embolización periférica a partir del aneurisma o en la progresión del mismo. Se acepta que el aneurisma de aorta abdominal es un equivalente a cardiopatía isquémica²⁸ y que estos pacientes deben ser antiagregados.

Recomendaciones

- Se acepta que todo paciente con aneurisma de aorta abdominal, con o sin EAP, sintomática o no, debe recibir tratamiento antiagregante (R- C).

Tratamiento antiagregante en pacientes con recidiva de los eventos vasculares

Evidencias

Entre las posibles causas de una recidiva con tratamiento se encuentran, entre otras: la mala adherencia terapéutica, la resistencia al AAS, o la progresión de la enfermedad.

La resistencia al AAS, en relación con su medida por prueba de agregabilidad plaquetaria, puede ponerse de manifiesto en un 25% de los sujetos. Aunque en el ámbito del laboratorio el incremento de la dosis puede mejorar el efecto antiagregante, no existen evidencias de que ello se traduzca en una menor incidencia de eventos.

Las evidencias sobre recurrencia del evento vascular en pacientes con EAP son escasas, por lo que se admite la extrapolación a partir de la información disponible en cardiopatía isquémica y ECV.

No se dispone de claras evidencias que demuestren el efecto del tratamiento antiagregante sobre la progresión de la enfermedad. En caso de progresar la enfermedad a pesar del tratamiento antiagregante, existen 5 posibilidades:

1. Continuar con el mismo tratamiento a las mismas dosis.
2. Cambiar de dosis (sólo en el caso de AAS).
3. Cambiar de antiagregante.
4. Asociar dos antiagregantes.
5. Anticoagular. Esta opción es especialmente útil ante injertos autólogos.

No existen evidencias que permitan defender una opción sobre las otras, y todas podrían ser válidas.

Resumen de las evidencias

- Los datos disponibles en enfermedad coronaria demuestran que la asociación de AAS y clopidogrel es más eficaz que la AAS solo (NE- III).
- Los datos disponibles en enfermedad cerebrovascular demuestran que la asociación de AAS y dipiridamol es más eficaz que el AAS solo (NE- II).
- En pacientes con injertos venosos autólogos el tratamiento anticoagulante puede ser más eficaz que el antiagregante (NE- III).
- Las evidencias que apoyen el aumento de dosis de AAS son limitadas (NE- III).

Recomendaciones

En pacientes con recurrencia del evento vascular, a pesar del tratamiento antiagregante, pueden considerarse las siguientes opciones:

1. Cambiar de antiagregante: de AAS a clopidogrel (R- C).
2. Asociar dos antiagregantes (R- B).
3. Cambiar a anticoagulante (R- C).

Pacientes con enfermedad arterial periférica en tratamiento antiagregante que requieren tomar antiinflamatorios no esteroides diferentes al ácido acetilsalicílico**Evidencias**

La asociación de AAS con AINE incrementa la toxicidad renal y gastrointestinal. Los inhibidores de la COX-2 provocan menos efectos gastrointestinales, siendo sus efectos renales similares^{29,30}. Por lo que, si es posible, no es aconsejable el consumo simultáneo de AAS y otros AINE, incluidos los inhibidores de la

COX-2³¹. La adición de un inhibidor de la bomba de protones tiene un efecto protector que disminuye la incidencia de toxicidad gastrointestinal^{32,33}. No todos los AINE tienen la misma toxicidad gastrointestinal, presentando la menor toxicidad el ibuprofeno³⁴.

Existen datos que sugieren que algunos inhibidores de la COX-2 pueden reducir el efecto antiagregante del AAS³⁵.

En pacientes con molestias digestivas el clopidogrel puede ser una alternativa dada su menor toxicidad gastrointestinal³⁶. Debe hacerse un análisis de coste para valorar las dos alternativas: AAS junto con un protector gástrico frente a clopidogrel.

Resumen de las evidencias

- Los AINE, distintos del AAS, pueden ser peligrosos en pacientes con EAP y afectación renal, dada su toxicidad renal (NE- II). Ello es aplicable a los inhibidores de la COX-2 (NE- II).
- No hay datos convincentes de que los inhibidores de la COX-2 produzcan protección cardiovascular (NE- II).
- La asociación de AAS a otro AINE aumenta la hemorragia gastrointestinal (NE- II).

Recomendaciones

- Los pacientes con EAP que tomen habitualmente AAS deben evitar, en lo posible, los AINE, incluidos los inhibidores de la COX-2, sobre todo si tienen afectación renal (R- B).
- Los pacientes con EAP antiagregados que requieran un AINE deben tomar AAS y un protector gástrico (inhibidor bomba de protones) (R- B) o cambiar el AAS por clopidogrel (R- C).
- Deben considerarse las siguientes alternativas ante un paciente intolerante al AAS por molestias gástricas:

- Parar el AINE si posible (R- B).
- Cambiar el AAS por clopidogrel (R- B).
- Asociar un inhibidor de la bomba de protones (R- B).

Enfermedad arterial periférica en el paciente diabético

Evidencias

La EAP es más prevalente en el paciente diabético. Dada la afectación preferentemente distal y su frecuente coexistencia con neuropatía, no es infrecuente su curso asintomático.

El ATC mostró el beneficio del tratamiento antiagregante también en pacientes diabéticos¹⁹. En el estudio CAPRIE un tercio de los pacientes eran diabéticos y en ellos se mostró mayor eficacia de clopidogrel frente al AAS¹¹. El documento de la ADA que revisa la EAP en el paciente diabético concluye que éste debe recibir tratamiento antiagregante (AAS o clopidogrel) y que en caso de presentar EAP puede beneficiarse más del uso de clopidogrel que de AAS³⁷.

Datos recientes del estudio PPP³⁸ sugieren que en prevención primaria en el paciente diabético, a diferencia del no diabético, la administración de AAS no reduce las complicaciones cardiovasculares, incluida la EAP, habiéndose postulado como explicación una resistencia al AAS en los diabéticos. Estos datos, en caso de confirmarse, apoyarían el uso de clopidogrel como antiagregante en los diabéticos.

Las últimas recomendaciones de la ADA³⁹ aconsejan la antiagregación de todo paciente diabético con EAP, no definiéndose claramente por clopidogrel con respecto al AAS como primera al-

ternativa, salvo en caso de intolerancia o contraindicación a la misma.

Resumen de las evidencias

- El tratamiento antiagregante reduce la morbimortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos con EAP sintomática (NE- I).
- Clopidogrel es discretamente más efectivo que el AAS en la prevención de eventos vasculares en diabéticos con EAP (NE- I).

Recomendaciones

- Todos los pacientes diabéticos con claudicación intermitente deben recibir tratamiento antiplaquetario a largo plazo con AAS (75-162 mg/d) o clopidogrel (75 mg/d) (R- A).
- Los pacientes diabéticos con EAP pueden beneficiarse más del uso de clopidogrel (R- B).

Bibliografía

1. Scmieder FA, Comerota AJ. Intermittent claudication: magnitude of the problem, patient evaluation, and therapeutic strategies. *Am J Cardiol* 2001;87(Suppl):3D-13D.
2. Collins TC, Petersen NJ, Suárez-Almazor M, Ashton CM. The prevalence of peripheral arterial disease in a racially diverse population. *Arch Intern Med* 2003;163:1469-74.
3. Belch JJ, Topol EJ, Agnelli G, Bertrand M, Califf RM, Clement DL, et al. Prevention of Atherothrombotic Disease Network. Critical issues in peripheral arterial disease detection and management. *Arch Intern Med* 2003;163:884-92.
4. Antiplatelet Therapy in Peripheral Arterial Disease. Consensus Statement Peripheral Arterial Diseases Antiplatelet Consensus Group Department of Vascular Surgery, Northern Vascular Centre, Freeman Hospital, Newcastle upon Tyne, U.K. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:1-16. doi: 10.1053/ejvs.2002.1927. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com>.

5. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for the prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324: 71-86.
6. Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G. Systematic review of antiplatelet therapy for the prevention of myocardial infarction, stroke or vascular death in patients with peripheral vascular disease. *Br J Surg* 2001;88: 787-800.
7. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
8. UK-TIA Study Group. United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psych* 1991;54:1044-54.
9. The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991;325:1261-6.
10. Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsay LE. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2001;85:265-71.
11. The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events 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, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.
13. Beebe HG, Dawson DL, Cutler BS, Herd JA, Strandness DE Jr, Bortey EB, et al. A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized, multicenter trial. *Arch Intern Med* 1999;159: 2041-50.
14. Watson H, Belcher G, Horrocks M. Adjuvant medical therapy in peripheral bypass surgery. *Br J Surg* 1999;86:981-91.
15. Popma J, Ohman E, Weitz J, Lincoff A, Harrington R, Berger P. Antithrombotic therapy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Chest* 2001;119:S321-S36.

16. Schwartz L, Bourassa MG, Lesperance J, Aldridge HE, Kazim F, Salvatori VA, et al. Aspirin and dipyridamole in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1988;318:1714-9.
17. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. II: Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *BMJ* 1994;308:159-68.
18. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, 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;358:527-33.
19. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patient. *BMJ* 1994;308:81-106.
20. Tangelder M, Lawson J, Algra A, Eikelboom B. Systematic review of randomised controlled trials of aspirin and oral anticoagulants in the prevention of graft occlusion and ischaemic events after infrainguinal bypass surgery. *J Vasc Surg* 1999;30:701-9.
21. Girolami B, Bernardi E, Prins M, ten Cate JW, Prandoni P, Simioni P, et al. Antiplatelet therapy and other interventions after revascularisation procedures in patients with peripheral arterial disease: a Meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19:370-80.
22. Becquemain JP. Effect of ticlopidine on the long-term patency of saphenous vein bypass grafts in the legs. *Estude de la Ticlopidine apres Pontage Femoro-Poplite and the Association Universitaire de Recherche en Chirurgie*. *N Engl J Med* 1997;337:1726-31.
23. Kretschmer G, Herbst F, Prager M, Sautner T, Wenzl E, Berlakovich GA, et al. A decade of oral anticoagulant treatment to maintain autologous vein grafts for femoropopliteal atherosclerosis. *Arch Surg* 1992;127:1112-5.
24. Dutch-BOA. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. *Lancet* 2000;355:346-51.
25. Sarac T, Huber T, Back M, Ozaki CK, Carlton LM, Flynn TC, et al. Warfarin improves the outcome of infrainguinal vein bypass grafting at high risk for failure. *J Vasc Surg* 1998;28:446-57.
26. McCollum C, Alexander C, Kenchington G, Franks P, Greenhalgh R. Anti-

- platelet drugs in femoropopliteal vein bypasses: a multicenter trial. *J Vasc Surg* 1991;13:150-61.
27. Dacey LJ, Muñoz JJ, Johnson ER, Leavitt BJ, Maloney CT, Morton JR, et al. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Effect of preoperative aspirin use on mortality in coronary artery bypass grafting patients. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1986-90.
 28. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
 29. Appel GB. COX-2 inhibitors and the kidney. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: S37-S40.
 30. Breyer MD, Hao C, Qi Z. Cyclooxygenase-2 selective inhibitors and the kidney. *Curr Opin Crit Care* 2001;7:393-400.
 31. Guidance on the use of cyclo-oxygenase (Cox) II selective inhibitors, Celecoxib, Rofecoxib, Meloxicam, Etodolac for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. London, U.K.: National Institute for Clinical Excellence (NICE): page 4, section 1.5.
 32. Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002;346:2033-8.
 33. Chan FK, To KF, Wu JC, Yung MY, Leung WK, Kwok T, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:9-13.
 34. Henry D, Lim LL, García Rodríguez LA, Pérez Gutthann S, Carson JL, Griffin M, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996;312:1563-6.
 35. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345:1809-17.
 36. Fork FT, Lafolie P, Toth E, Lindgarde F. Gastroduodenal tolerance of 75 mg clopidogrel versus 325 mg aspirin in healthy volunteers. A gastroscopic study. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:464-9.
 37. Peripheral Arterial Disease in People With Diabetes. *American Diabetes*

Association. *Diabetes Care*, 2003;26:3333-41.

38. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A, on behalf of the PPP Collaborative Group. Primary Prevention of Cardiovascular Events With Low-Dose Aspirin and Vitamin E in Type 2 Diabetic Patients Results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003;26:3264-72.
39. Aspirin therapy in diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004;76:s72-s3.

CAPÍTULO V

Patología cardíaca

JOSÉ MANUEL BARRAGÁN CASAS
Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Ávila.

La antiagregación se emplea en diferentes patologías cardíacas, bien en el tratamiento de la fase aguda o para prevenir los eventos cardiovasculares. En esta revisión consideraremos los siguientes escenarios clínicos:

1. Cardiopatía isquémica
 - Prevención primaria.
 - Cardiopatía isquémica estable o crónica.
 - Infarto agudo de miocardio con elevación del ST.
 - Angina inestable y síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST).
 - Tratamiento intervencionista con *by-pass* .
2. Valvulopatías.
3. Fibrilación auricular no valvular.
4. Insuficiencia cardíaca en ritmo sinusal.

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

En España se produjeron durante 2002 unos 68.500 casos de infarto agudo de miocardio (IAM) con síntomas, de los cuales el 66% ingresaron en los centros hospitalarios, falleciendo el resto sin poder ser atendidos. El 50% de todos los IAM se producen en menores de 74 años. La incidencia de IAM permanece estable

y la mortalidad por el mismo tiende a decrecer, aumentando la prevalencia de cardiopatía isquémica (CI). Se puede comprobar que las altas hospitalarias con diagnóstico de CI han aumentado hasta 6 veces desde 1977 a 1999. La tasa de reingresos a los 6 meses por reinfarto, insuficiencia cardíaca (IC), angina inestable o arritmias ventriculares graves fue del 13%¹.

En la CI el tratamiento con antiagregantes es básico y la elección del mismo depende de la estratificación del riesgo de padecer eventos cardiovasculares².

Antiagregación en la prevención primaria de la cardiopatía isquémica

Se han realizado varios estudios analizando el valor del ácido acetilsalicílico (AAS) en la prevención primaria de la CI; el más significativo se realizó con más de 22.000 médicos a los que se administró 325 mg/24-48 h o placebo, con un seguimiento de 5 años, observándose una reducción relativa de IAM del 44% (1,3% frente a 2,4%); este resultado fue más manifiesto en mayores de 50 años. Sin embargo, no hubo diferencias en la mortalidad global³. Otro gran estudio con más de 5.000 médicos ingleses no aportó información significativa debido al enorme entrecruzamiento de tratamientos⁴.

Resumen de las evidencias

El AAS en prevención primaria reduce la aparición de IAM (NE-I).

Recomendaciones

- El AAS está recomendado en pacientes mayores de 50 años para prevenir IAM (R-B).

Cardiopatía isquémica estable o crónica

Los pacientes con CI estable se benefician del tratamiento permanente con antiagregantes. Se han utilizado varios tipos de antiagregantes, que analizamos a continuación.

El AAS a dosis de 75-325 mg/24 h ha mostrado una reducción importante de IAM, variando entre el 34% (IC 95%: 0,24-0,49, $p = 0,003$) en el ensayo SAPAT⁵ y superior al 50% (3,9% frente a 12,9%, $p = 0,003$) en otro estudio⁶, aunque en este último no se redujo ni el número ni la gravedad de los episodios con angina. En el metanálisis ATC⁷, que analiza los resultados de varios ensayos con más de 54.000 pacientes con enfermedad cardiovascular, se observó que el AAS reduce un 25% las complicaciones vasculares globales (IAM, ACVA o mortalidad de causa vascular); las dosis de AAS más usadas en los ensayos analizados fueron 75-325 mg/24 h.

Las tienopiridinas también han sido valoradas en la CI. De las dos comercializadas en nuestro país, la ticlopidina no se ha comparado con AAS en pacientes con CI estable. El ensayo CAPRIE⁸ comparó la eficacia de 75 mg/24 h de clopidogrel con 325 mg/24 h de AAS en 19.185 pacientes con arteriosclerosis sintomática manifestada como CI, ictus o enfermedad arterial periférica, observándose una disminución global del riesgo relativo de IAM, ictus o muerte de origen cardiovascular del 8,7% (5,8% frente a 5,3%, $p = 0,042$), siendo la reducción más significativa la del IAM (19,2%, $p = 0,008$).

Entre otros antiagregantes empleados en CI estable cabe destacar la eficacia del trapidilo (200 mg/8-12 h) frente a placebo en la disminución de episodios de angina, uso de nitroglicerina, aumento de la tolerancia al ejercicio y retraso de la elevación del ST, manteniéndose su efecto posteriormente⁹.

Resumen de las evidencias

- El AAS (75-325 mg/24 h) previene los eventos cardiovasculares y disminuye la mortalidad global en los pacientes con CI estable (NE-I).
- El clopidogrel y trapidilo pueden ser útiles en el tratamiento de la cardiopatía isquémica estable (NE-II).

Recomendaciones

- El AAS (75-325 mg/24 h) se debe dar por tiempo indefinido en prevención secundaria de la CI (R-A).
- Clopidogrel es la alternativa cuando no tolere el AAS (R-B).

Infarto agudo de miocardio con elevación del ST

En la fase aguda del IAM la antiagregación ha demostrado gran eficacia. Asociado a fibrinolíticos el AAS en dosis de 160 mg/24 h redujo la mortalidad en un 42% frente al 25 y 23% respectivamente originado por cada uno de los tratamientos por separado, según los resultados del estudio ISIS-2¹⁰. Los datos del metanálisis ATC⁷ incluían un 29% de IAM y en este subgrupo el AAS, entre 75-325 mg/24 h, reducía el global de eventos cardiovasculares en un 25%. En otro metanálisis¹¹, que incluía 24 estudios con pacientes en los que se realizó coronariografía previa y de control, se apreció una reducción del 50% en las tasas de reoclusión, con disminución igualmente de los eventos cardiovasculares, manteniéndose estos resultados hasta 4 años después en el seguimiento.

También se ha comprobado en varios estudios¹²⁻¹⁴ que el AAS asociado a anticoagulación con rango adecuado tenía mejores resultados que AAS solo en la reducción de mortalidad, reinfar-

to y ACVA, aunque ocasionando mayor número de hemorragias.

Con otros antiagregantes también se han obtenido beneficios en la reducción de eventos cardiovasculares. En el estudio TIM¹⁵, en pacientes con tratamiento trombolítico, el triflusal (600 mg/24 h) obtuvo resultados similares en la reducción global de eventos que el AAS (300 mg/24 h) (9,1% frente a 10,2%, $p = 0,58$); sin embargo, en la prevención de ACVA fue superior el triflusal (0,48% frente a 1,31%, $p = 0,03$). La sulfpirazona^{16,17} comparada con el placebo también reduce los reinfartos (56%), los eventos tromboembólicos y la mortalidad (4,9% frente a 9,5%), principalmente por reducción de la muerte súbita. En el estudio RAPT¹⁸ se valoraron 907 pacientes con IAM trombolizados con estreptoquinasa tratándose seguidamente con AAS o ridogrel, obteniéndose unos resultados similares en la permeabilidad coronaria valorada mediante angiografía, aunque hubo menor incidencia de episodios isquémicos (angor, reinfarto, ictus) con ridogrel (13% frente a 19%, $p < 0,025$). Otros antiagregantes como dipiridamol^{19,20} o trapidil²¹ parece que presentan un beneficio frente a placebo pero no frente a AAS.

En la fase aguda del infarto no se han realizado ensayos para valorar el efecto de las tienopiridinas.

Evidencias

- En pacientes con IAM el AAS disminuye la mortalidad global y la tasa de eventos cardiovasculares (NE-I).
- La asociación de fibrinolíticos con AAS o anticoagulación con AAS mejora los resultados de cualquiera de ellos por separado (NE-I).
- Otros antiagregantes como triflusal, sulfpirazona, trapidil, ridogrel o dipiridamol han mostrado beneficios frente a placebo pero no frente a AAS (NE-II).

Recomendaciones

- El AAS está indicado en todos los pacientes en la fase aguda del IAM. Se debe de administrar en las primeras horas y mantenerse indefinidamente (R-A).
- Otros antiagregantes sólo deben emplearse en casos de intolerancia a AAS (R-B).

Angina inestable y síndrome coronario agudo sin elevación del ST

La angina inestable (AI) y síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) son el escenario clínico de los considerados que presenta mayores variaciones en su tratamiento, al depender de factores del paciente y de las posibilidades de reperfusión por intervención coronaria percutánea (ICP) o *by-pass* del centro donde se trate. La elección de tratamiento dependerá del riesgo del paciente (probabilidad de muerte, IAM, IC refractaria o arritmias ventriculares en los 30 días siguientes), habiéndose definido diferentes estratos²:

1. Grupo de alto riesgo: cuando presentan algunos de los siguientes criterios: inestabilidad hemodinámica (shock, edema agudo de pulmón, hipotensión o insuficiencia mitral), angina recurrente con tratamiento adecuado, angina de reposo con cambios en el ST > 1mV durante la crisis, alteraciones marcadas o persistentes en el ST, troponina muy elevada (troponina T o I 10 veces su valor normal), angina postinfarto, arritmias ventriculares graves o fracción eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) < 0,35.
2. Grupo de riesgo intermedio: no presentan ninguno de los criterios anteriores y si algunos de los siguientes: angina de

reposo o prolongada con cambios en el electrocardiograma (ECG) en las 24-48 horas previas, angina de reposo con cambios en el ST $< 1\text{mV}$ durante la crisis, onda T negativa profunda en varias derivaciones, antecedentes de IAM o revascularización coronaria, afectación vascular de otros territorios, diabetes mellitus, edad superior a los 70 años o troponina moderadamente elevada.

3. Grupo de bajo riesgo: no presentan ninguno de los criterios anteriormente mencionados.

Los antiagregantes utilizados en la angina inestable se dirigen a estabilizar la placa ateromatosa y evitar la progresión de la isquemia.

El AAS, con dosis variables entre 75-1.300 mg/24 h, disminuye la mortalidad global (43%-57%) de los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA), tanto inicialmente como a largo plazo²²⁻²⁵, sin que conozcamos estudios clínicos que hayan comparado diferentes dosis para valorar cuál es la mejor⁷, aunque en lo referente a la antiagregación se han utilizado dosis de 50-325 mg durante 70 días y se comprobó que con dosis inferiores a 100 mg el grado de la misma era significativamente menor (11,7% frente a 19,8%)²⁶. En el estudio ISIS-2¹⁰ se observó que el AAS asociado a estreptoquinasa mejoraba la supervivencia desde el primer mes (0,71 frente a 0,85, $p < 0,0001$) manteniéndose su efecto a lo largo del tiempo. En los pacientes que van a ser sometidos a tratamiento intervencionista con ICP, los estudios muestran menor incidencia de eventos cardiológicos en los que recibieron AAS frente a los que no lo recibieron²².

Las tienopiridinas han cobrado un protagonismo creciente en el tratamiento del SCA. Inicialmente se empleó ticlopidina (250 mg/12 h) obteniéndose, comparada con placebo, una reducción de la tasa de IAM del 46% ($p = 0,009$), aunque su beneficio em-

pezaba a ser patente a partir de las dos semanas²⁷. En el estudio STARS²⁸ se comparó el efecto del AAS solo o asociado a anticoagulación o ticlopidina, siendo los resultados favorables a la doble antiagregación (3,6% frente a 2,7% frente a 0,5% respectivamente, $p = 0,001$). En el estudio ISAR²⁹ con pacientes a los que se les practicó técnicas de revascularización, con/sin colocación de *stent*, se observó que la ticlopidina asociada a AAS y heparina reducía los riesgos cardiovasculares hasta el 75% (1,6% frente a 6,2%, $p = 0,01$) frente a AAS más anticoagulación, además de que no se produjo ninguna trombosis en los *stents* con dicha modalidad de tratamiento. El estudio FANTASTIC³⁰ mostró que la doble antiagregación con AAS + ticlopidina fue superior al tratamiento anticoagulante en pacientes con colocación de *stent*.

En 4 ensayos clínicos se ha mostrado la eficacia de la asociación AAS + clopidogrel en los pacientes con SCASEST. El estudio CURE^{31,32} mostró que en estos pacientes la asociación de clopidogrel al tratamiento con AAS durante 3-12 meses disminuía la variable de combinación de eventos isquémicos y la isquemia refractaria. En un subgrupo de pacientes del CURE sometidos a ICP, el PCI-CURE³³, el tratamiento combinado (AAS + clopidogrel) antes del tratamiento y durante unos 8 meses después, disminuía la incidencia de eventos isquémicos y la necesidad de nueva revascularización. El estudio CREDO³⁴ confirmó la eficacia en pacientes sometidos a ICP del clopidogrel en dosis de carga antes del procedimiento y luego continuado durante 12 meses. En el estudio CLASSICS³⁵ la eficacia de AAS + clopidogrel fue similar a AAS + ticlopidina, aunque con una mejor tolerancia de la primera combinación.

En el estudio STARC³⁶ sobre 254 pacientes el trapidilo en dosis de 100 mg/8 h, comparado con AAS, mostró una reducción de las tasas de reestenosis medidas por angiografía a los 6 meses (24,2% frente a 39,7%, $p < 0,01$) y disminución de las tasas de angor recurrente (25,8% frente a 43,7%, $p < 0,01$).

Otros antiagregantes como triflusal^{15, 37}, sulfpirazona²³, dipiridamol³⁸, ketanserina³⁹, cilostazol^{40, 41} o indobufeno⁴² no han mostrado beneficio frente a AAS, aunque algunos sí lo demuestran frente a placebo tanto en la reducción de la mortalidad o IAM como en la disminución de las tasas de reestenosis angiográficas.

Recientemente se han desarrollado otros antiagregantes que actúan inhibiendo la glucoproteína IIb/IIIa. Se han probado y comercializado varios, estudiándose en ensayos clínicos en pacientes con SCA con/sin ICP, *stents* u otros procedimientos invasivos. En un metanálisis global⁴³ se observó el efecto beneficioso de los inhibidores de la GPIIb/IIIa al disminuir la incidencia de muerte e IAM en el primer mes ($p < 0,0000001$). En otro metanálisis⁴⁴, que no incluía pacientes con ICP pero sí los del estudio GUSTO IV-ACS, el beneficio fue menor, siendo la reducción global de la mortalidad o IAM del 8% ($p = 0,027$).

En el ensayo GUSTO IV-ACS⁴⁵ con 7.800 pacientes con SCA sin realizar ICP, el añadir abciximab al tratamiento estándar no modificó la mortalidad ni las tasas de IAM. Sin embargo, en el RAPPORT⁴⁶, realizado con pacientes de alto riesgo a los que se les realizó ICP primaria, el tratamiento inicial con abciximab mejoraba los resultados globales de muerte, IAM, necesidades de revascularización urgente o colocación de endoprótesis. El grado de permeabilidad de los vasos trombosados mejora más del 50% tras abciximab después de trombolisis, disminuyendo asimismo la mortalidad, IAM o revascularización urgente⁴⁷. En ICP secundaria sobre pacientes con angina inestable y cambios en el ST, el tratamiento con abciximab mejoró desde los 8 días los resultados globales (8,3% frente a 12,8%, $p = 0,008$)⁴⁸; también cuando se asoció a heparina y AAS el abciximab redujo las mortalidad e IAM^{49,50}. Cuando se realiza coronariografía para adecuar la ICP, como en el ensayo CAPTURE⁵¹, el tratamiento previo con abciximab redujo la mortalidad, IAM, revascularización urgente des-

de antes de realizar ICP y también se demostró mejoría del flujo angiográfico⁵², disminuyendo los efectos obtenidos con el tiempo; el subgrupo más favorecido fue el que presentó niveles elevados de troponina T. En los pacientes a los que se les colocaba *stents* con abciximab también se objetivaba una reducción de la mortalidad, IAM o revascularización urgente tanto comparado con placebo en el estudio EPISTENT⁵⁰ (5,3% frente a 10,8%, $p < 0,001$) como comparado con tirofiban en el estudio TARGET⁵³ (6,01% frente a 7,55%, $p = 0,037$).

El tirofiban, comparado con heparina no fraccionada en 3.232 pacientes con SCA de alto riesgo del estudio PRISM⁵⁴ redujo la mortalidad, isquemia refractaria o IAM desde las 48 horas (12,5% frente a 19,7%, $p = 0,004$) aunque la magnitud de su efecto disminuye a los 30 días. Seguidamente se realizó el estudio PRISM-PLUS^{55, 56} con 1.915 pacientes similares pero sin realizar ICP y el beneficio fue claro para el tirofiban, reduciendo un 47% el IAM, un 30% la isquemia refractaria y un 66% la muerte o IAM a las 48 horas. Los grupos más favorecidos fueron los pacientes de mayor riesgo, como los diabéticos y ancianos con cambios en ST o aquellos con marcadores cardíacos positivos. En pacientes sometidos a ICP en el estudio RESTORE⁵⁷, el tirofiban redujo la mortalidad, IAM, cirugía urgente o reestenosis angiográficas a las 48 horas, perdiendo luego su significación estadística desde la semana a los 6 meses.

En el estudio IMPACT-II⁵⁸, con 4.010 pacientes, se comparó eptifibátide con placebo en el tratamiento del SCA que precisaban ICP, obteniéndose, sólo con determinadas dosis, una reducción de la mortalidad y de la necesidad de intervención urgente desde las primeras 24 horas hasta el mes; al no ser concluyente, posteriormente se publicó el estudio PURSUIT⁵⁹ con 10.948 pacientes que padecían angina inestable o SCASEST empleando dosis más altas de eptifibátide y asociando ticlopidina o clopidogrel, con lo

que el resultado combinado de mortalidad, IAM o revascularización precoz se redujo (10,5% frente a 6,6%, $p = 0,0013$) desde las 72 horas hasta los 6 meses. El mayor beneficio se obtuvo con los pacientes de alto riesgo. De este estudio se desprenden otros dos resultados significativos: en los mayores de 80 años existe un elevado riesgo de hemorragias y el efecto del fármaco es tiempo-dependiente, de modo que la disminución absoluta de mortalidad o IAM es del 2,8% si se emplea antes de 6 horas después del inicio del proceso, 2,3% de 6-12 horas, 1,7% de 2-24 horas y no tiene efecto después de 24 horas.

Si bien los estudios iniciales con lamifibán sugerían que en algunos pacientes reducía la mortalidad o IAM al mes de tratamiento (2,5% frente a 8,19%, $p = 0,03$)⁶⁰, posteriormente en los estudios PARANGON-A⁶¹, con 2.282 pacientes, y en el PARANGON-B, con 5.225 pacientes, administrando varias dosis y asociadas o no con heparina, no se obtuvieron disminuciones de la mortalidad o IAM salvo en un subgrupo de pacientes con cifras elevadas de troponina T⁶².

Se han desarrollado varios inhibidores de la GPIIb/IIIa administrables vía oral, aunque tanto en los ensayos clínicos (OPUS TIMI 16 con orbofibán, EXCITE con xemilofibán, SYMPHONY I y II con sedrafibán y BRAVO con lotrafibán), como en un metanálisis⁶³ con los 4 primeros, que acumuló 33.326 pacientes, hubo aumento de la mortalidad (1,66 frente a 1,13, $p = 0,001$) y de incidencia de hemorragias.

Evidencias

- El AAS reduce la mortalidad de origen cardiovascular en todas las variedades de síndromes coronarios agudos (IAM, pacientes con angina inestable o SCASEST), independientemente de que se realice o no ICP (NE-I).

- 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 *stents* (NE-I). El clopidogrel se tolera mejor que la ticlopidina (NE-I).
- El trapidil disminuye las reestenosis y los episodios de angina (NE-II).
- Los inhibidores intravenosos de la glucoproteína IIb/IIIa son eficaces en el SCASEST logrando disminuir la mortalidad cardiovascular, la incidencia de IAM y las necesidades de revascularización en pacientes con alto riesgo (NE-I). Sin embargo, cada uno tiene sus peculiaridades como son: abciximab es eficaz solamente en los pacientes que van a ser sometidos a ICP (NE-I); tirofibán es eficaz en aquellos en los que no se va a realizar ICP (NE-I); eptifibátida es eficaz a dosis altas, independientemente de que se realice ICP, y su eficacia es tiempo-dependiente (NE-I). Lamifibán no mostró eficacia salvo en un subgrupo con elevación de troponina T (NE-II).
- Los inhibidores vía oral aumentaron la mortalidad y las complicaciones hemorrágicas (NE-I).

Recomendaciones

- El AAS se recomienda en todos los pacientes con angina inestable o SCASEST, sean o no sometidos a ICP (R-A).
- Conjuntamente con AAS se debe asociar clopidogrel en todos los pacientes, quizás con la única excepción de aquellos a los que se les planea realizar un *by-pass* coronario (R-A).
- Los antagonistas de los receptores de la GPIIb/IIIa están indicados en el tratamiento de la angina inestable y SCASEST en los pacientes de alto riesgo (R-A) con las siguientes matizaciones:
 - Abciximab en los que se va a realizar ICP (R-A).
 - Tirofibán en los que no se va a realizar ICP (R-A).
 - Eptifibátida a altas dosis se realice o no ICP (R-A).
 - Lamifibán y otros inhibidores por vía oral no son útiles (R-C).

Tratamiento intervencionista con *by-pass*

En los pacientes con cirugía de revascularización coronaria (CRC) se diseñó un estudio para evaluar los efectos de AAS con diferentes dosis y asociado o no a dipyridamol, sulfpirazona o placebo; la permeabilidad del injerto fue significativamente superior en las pautas con AAS, sin mejorar los resultados con la adición de otros antiplaquetarios⁶⁴, y con una tasa de supervivencia 5 veces superior⁶⁵. En un estudio reciente de 5.065 pacientes el AAS (650 mg/24 h) redujo la mortalidad (1,3% frente a 4,0%, $p < 0,001$), el IAM (2,8% frente a 5,4%, $p < 0,001$), el ACVA (1,3% frente a 2,6%, $p = 0,01$)⁶⁶.

Al igual que el AAS, otros antiagregantes como el indobufeno⁶⁷ o triflusal⁶⁸ mostraron prevenir la reoclusión de los injertos, resultados no obtenidos con la sulfpirazona⁶⁹ ni el dipyridamol^{64,70,71}.

El clopidogrel asociado a AAS aumenta los riesgos hemorrágicos y morbilidad en los pacientes a los que se les va a realizar CRC⁷².

Evidencias

- El AAS mejora la permeabilidad del injerto coronario y aumenta la supervivencia (NE-I).
- Indobufeno y triflusal solos o asociados a AAS también disminuyen la reoclusión de los injertos coronarios (NE-II).
- Clopidogrel asociado a AAS aumenta las complicaciones de CRC (NE-II).

Recomendaciones

- AAS en todos los pacientes a los que se les va a realizar CRC (R-A).
- En caso de intolerancia al AAS se puede emplear triflusal o indobufeno (R-B).

VALVULOPATÍAS

Prótesis valvulares cardíacas

En la prótesis mitral metálica es más eficaz la anticoagulación que antiagregación con AAS solo o asociado con dipiridamol o pentoxifilina para la prevención de tromboembolismo^{73, 74}. En pacientes de alto riesgo (fibrilación auricular [FA], embolia previa, trombo en aurícula izquierda o disfunción grave de VI) con tratamiento anticoagulante ajustado (INR 2,5-3,5) al asociarles antiagregación con AAS (100 mg/24 h) disminuyó la mortalidad y los eventos cardiovasculares mayores (1,9%/año frente a 8,5%/año)⁷⁵.

En 11 estudios con un total de 2.428 pacientes⁷⁶ con una o varias prótesis se comparó la anticoagulación sola o asociada a antiagregación (en 6 ensayos se utilizó dipiridamol entre 225-400 mg/24 h y en otros 5 ensayos AAS a dosis 100-1000 mg/24 h) para valorar la reducción de riesgo de eventos tromboembólicos. Los resultados globales sobre la mortalidad y los eventos cardiovasculares mayores son favorables a la asociación anticoagulación más antiagregación (OR 0,39, IC 95% 0,28-0,56, $p < 0,00001$) y también disminuyó la mortalidad total (OR 0,55, IC 95% 0,4-0,77, $p = 0,0003$). El riesgo de sangrado se incrementó significativamente (OR 1,66, IC 95% 1,18-2,34, $p = 0,003$). Las dosis de 100 mg de AAS son igual de efectivas que dosis más elevadas y tienen menos riesgos hemorrágicos. En algunos estudios con dosis fija de anticoagulante (2,5 mg/24 h de warfarina) se ha comprobado que añadir AAS (100 mg/24 h) + dipiridamol (75 mg/8 h) supone una buena trombopprofilaxis sin aumentar los fenómenos hemorrágicos⁷⁷.

Otros antiagregantes como el dipiridamol asociado a anticoagulación ajustada ha obtenido resultados dispares^{78, 79} en unos se mejora la prevención de eventos cardiovasculares y en otros no. Con la sulfipirazona no se conocen ensayos que lo demuestren.

En las bioprótesis, tras unos meses de tratamiento anticoagulante se continúa con antiagregación con AAS (300 mg/día) si no hay otros factores de riesgo cardiovascular asociados⁸⁰.

Resumen de las evidencias

- En los pacientes con prótesis valvulares cardíacas y alto riesgo de tromboembolismo como supone la coexistencia de FA, de trombos en la aurícula izquierda, disfunción severa del ventrículo izquierdo o haber tenido embolismo sistémico previo, la adición de antiagregantes (dipiridamol o AAS) a la anticoagulación disminuye el riesgo de estos episodios (NE-I).

Recomendaciones

- En pacientes con prótesis valvulares cardíacas y alto riesgo tromboembólicos está indicado añadir AAS en dosis de 75-150 mg/24 h al tratamiento anticoagulante (R-A).
- En caso de intolerancia a AAS se puede utilizar dipiridamol (200-400 mg/24 h) (R-A).
- En pacientes con bioprótesis sin otros factores de riesgo cardiovascular deben recibir tratamiento anticoagulante durante los primeros meses y posteriormente antiagregante con AAS (300 mg/día) (R-B).

Valvulopatías sin prótesis

En las lesiones aisladas de las válvulas cardíacas no se precisa tratamiento antiagregante. En los casos en que se asocie a otros factores de riesgo tromboembólico, tales como embolismo sistémico previo, FA, trombos en aurícula izquierda o disfunción severa de ventrículo izquierdo está indicada la anticoagulación.

FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR

La FA es una arritmia que afecta al 2-5% de la población general mayor de 60 años y a más del 14% de los mayores de 80 años. Aproximadamente se detecta en el 15% de los que padecen un ictus y en el 2-8% de los que padecen un AIT. El riesgo de ACVA en los pacientes con FA está en torno al 2-5% al año. El mayor beneficio de prevención se obtiene con el tratamiento anticoagulante (reducción global de riesgo 60% [NNT 18]; para la prevención primaria el NNT fue de 37 y para la prevención secundaria de 12). La mortalidad global al año disminuyó un 1,6% para todos los pacientes que recibieron anticoagulación⁸¹⁻⁸⁴.

En prevención primaria^{81,82} el riesgo de sufrir un ictus en una FA aislada se distribuye como sigue: en los sujetos menores de 60 años la tasa de ictus es inferior al 0,5; de 60-75 años es de 1,6 y en los que superan los 75 años de edad es de 2,1. En 5 ensayos clínicos la anticoagulación con dosis ajustadas fue más eficaz que el placebo en la prevención primaria de ictus (OR 0,31, IC 95%: 0,19-0,50). En un metanálisis de 16 ensayos clínicos tanto la anticoagulación como el AAS redujeron los ictus, aunque es más eficaz la anticoagulación. En pacientes jóvenes con FA sin cardiopatía estructural y en aquellos menores de 65 años sin hipertensión arterial (HTA), diabetes, ACVA previo o AIT el AAS tiene un perfil de riesgo-beneficio adecuado en la prevención de eventos cardiovasculares^{85,86}. En otras ocasiones el AAS se asoció a un descenso no significativo de los riesgos de ACVA (OR 0,71, IC 95% 0,46-1,10), con aumento del número de hemorragias, sin que éstas fueran importantes según los resultados de un metanálisis, entre 1.680 pacientes sin ictus ni AIT previos⁸⁷.

En prevención secundaria^{81,82} el tratamiento anticoagulante es mejor que el antiagregante en pacientes con FA sin valvulopatía se-

gún los resultados de diversos estudios^{84, 88}. Se pueden usar antiagregantes en pacientes que no sean candidatos a anticoagulación o aquellos que no presentan otros factores de riesgo de ACVA (HTA > 65 años, ACVA/AIT previo, diabetes mellitus o disfunción sistólica de VI o aumento de tamaño de aurícula izquierda)^{88, 89}.

En algunos estudios se demostró que la eficacia de anticoagulación frente a antiagregación era evidente; sin embargo, en un estudio se demostró que entre los pacientes que tenían indicación de anticoagulación, y ésta les fue administrada, los episodios cardiovasculares fueron menores (OR 0,38, CI 0,22-0,66, $p < 0,001$), pero en los que no se podían anticoagular por otras circunstancias (alcohólicos, HTA mal controlada, hemorragia retiniana, ACVA hemorrágico previo, etc.) no había diferencias entre AAS y anticoagulación ni en la prevención ni en las complicaciones. Al analizar los pacientes por subgrupos el beneficio fue más significativo en los mayores que en los jóvenes (15 frente a 5.5/1.000 personas-año). Estos datos sugieren que el AAS puede ser útil en pacientes con bajo riesgo de accidente cardiovascular. Se ha diseñado una escala sencilla para cuantificar el riesgo de ACVA en la FA aislada: la escala CHADS₂⁹¹ (C: insuficiencia cardíaca congestiva, H: hipertensión, A: edad mayor de 75 años, D: diabetes mellitus, S: ictus previo. Todos los ítems valen 1 punto menos el ictus previo, que vale 2). Aquellos pacientes con valor 0-1 serían de bajo riesgo, los de 2-3 de riesgo moderado y los de más de 4 de alto riesgo, indicando la antiagregación en los de bajo riesgo y anticoagulación en los de riesgo moderado y alto.

En conjunto, si se asume un riesgo de ictus de 45 casos/1.000 pacientes-año, la anticoagulación previene 30, con 6 casos de hemorragia; el AAS puede prevenir 17 sin aumento de hemorragias.

Analizando los resultados de 6 ensayos clínicos con 3.225 pacientes con AAS (325 mg/24 h), en los que un 40% tuvieron un

ictus o AIT previo, tenían 70 años de media y un seguimiento de 1,5 años. La tasa de ictus fue del 5,2%-año para los que no habían presentado ictus previamente y de 13% para los que ya presentaron alguno. La reducción promedio con AAS fue del 20% (7,9% frente a 6,5%). Según estos resultados en prevención primaria el NNT/año es de 67 y en prevención secundaria de 40. Sin embargo, la mortalidad global por todas las causas no se redujo con el tratamiento con AAS⁸³.

En otros ensayos se ha comparado anticoagulación a dosis ajustada con el AAS en 2.837 pacientes con una duración media de 2,2 años, y el 21% padecieron ictus previo. La tasa de ictus en el grupo de AAS fue del 2,7%-año sin ictus previo y del 11% en los que habían presentado ictus previamente. La reducción media del ictus en los anticoagulados fue del 35% (4% frente a 2,6%), con NNT global de 35; en prevención primaria el NNT fue 167 y en prevención secundaria el NNT fue 14. La mortalidad global en todos los grupos fue similar⁸³.

A nivel bioquímico también se han realizado estudios valorando los marcadores de trombogénesis en pacientes con FA comparándose el tratamiento anticoagulante con asociación de tratamientos antiagregantes (AAS + clopidogrel), no obteniéndose disminuciones de los valores de los marcadores de trombogénesis con los antiagregantes y sí con la anticoagulación⁹².

Resumen de las evidencias

- En los pacientes con FA el tratamiento anticoagulante es el más eficaz para prevenir los ACVA (NE-I).
- En los pacientes de bajo riesgo o con contraindicaciones para anticoagulación la antiagregación es una alternativa eficaz (NE-I).

Recomendaciones

- El AAS (75-325 mg/24 h) se puede emplear en FA sin valvulopatía cuando está contraindicada la anticoagulación o cuando el riesgo de ACVA es bajo (R-A).

INSUFICIENCIA CARDÍACA EN RITMO SINUSAL

El riesgo anual de ictus en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (IC) es del 1,5% frente al 0,5% en la población general, lo que nos indica que la IC es un factor de riesgo que favorece los fenómenos tromboembólicos^{93,94}.

En un metanálisis⁹² que revisa varios estudios retrospectivos que valoran la utilidad de la antiagregación o anticoagulación en estos pacientes se describe que aquellos que reciben algún tipo de tratamiento antiagregante (AAS, dipiridamol o ambos) tenían una incidencia de eventos tromboembólicos del 0,5/100 pacientes-año frente a 2,7 eventos/100 pacientes-año en los que no recibían ningún tratamiento (resultados de los estudios V-HeFT I), mientras que en el V-HeFT II los resultados fueron 1,6 frente a 2,1 eventos/100 pacientes-año. Cuando se analiza el efecto de la anticoagulación en los estudios V-HeFT I y II, no hubo reducción de eventos tromboembólicos ni muerte cardiovascular en los pacientes anticoagulados. En otros estudios descritos en el metanálisis, como son el SOLVD y el SAVE hubo una reducción de mortalidad cardiovascular y eventos tromboembólicos; sin embargo, no se realizó comparación entre los efectos de la antiagregación y la anticoagulación. Un último estudio retrospectivo que se describe (PROMISE) en pacientes con baja fracción de eyección el AAS no previene eventos tromboembólicos, mientras que la anticoagulación sí los reduce, especialmente en los de muy baja fracción de eyección.

El único estudio prospectivo que compara los resultados de emplear anticoagulación o antiagregación con AAS o clopidogrel o ambos en pacientes con ICC clase II-IV de la NYHA con FE < 30% es el estudio WATCH⁹⁵, que se cerró prematuramente por falta de inclusión de pacientes y los resultados con los que participaron no están disponibles.

Resumen de las evidencias

- Algunos estudios retrospectivos sugieren que los antiagregantes pueden tener algún pequeño beneficio en los pacientes con IC sin otros factores de riesgo cardiovascular asociados (NE-III).

Recomendaciones

- En pacientes con IC en ritmo sinusal, sin otros factores de riesgo cardiovascular, no se aconseja tratamiento antiagregante (R-A).

Bibliografía

1. Marrugat J, Sanz G, Masià R, Valle V, Molina L, Cardona M, et al. Six-month outcome in patients with myocardial infarction initially admitted to tertiary and nontertiary hospitals. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1187-92.
2. López Bescós L, Rós Borau F, Lidón Corbí RM, Cequier Fillat A, Bueno H, Alonso JJ, et al. Actualización (2002) de las Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la angina inestable/infarto sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:631-42.
3. 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.
4. Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:313-6.

5. Juul-Möller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosén A, Sorensen S, Omblus R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet* 1992;340:1421-5.
6. Ridker PM, Manson JE, Gaziano JM, Buring JE, Hennekens CH. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina. A randomised, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1991;114:835-9.
7. Antiplatelet Trialists' Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1995;308:81-106.
8. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
9. Lohr E. Therapy of ischemic heart disease with Trepidil. Observations with 4.014 patients in medical practice. (abstract) *Fortschr Med* 1994;112:446-50.
10. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17.187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *J Am Coll Cardiol* 1988;12(6 Suppl A):3A-13A.
11. Roux S, Christeller S, Ludin E. Effects of aspirin on coronary reocclusion and recurrent ischemia after thrombolysis: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:671-7.
12. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:969-74.
13. van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW, Deckers JW, Grobbee DE. Antithrombotics in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis-2 (ASPECT-2) Research Group. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:109-13.
14. Hurlen M, Smith P, Arnesen H. Effects of warfarin, aspirin and the two combined, on mortality and thromboembolic morbidity after myocardial infarction. The WARIS-II (Warfarin-Aspirin Reinfarction Study) design. *Scand Cardiovasc J* 2000;34:168-71.
15. Cruz-Fernández JM, López-Bescós L, García-Dorado D, López García-Aranda V, Cabadés A, Martín-Jardaque L, et al. Randomized comparative

- trial of trifusal and aspirin following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:457-65.
16. Sulfinpyrazone in the prevention of cardiac death after myocardial infarction. The Anturane Reinfarction Trial. *N Engl J Med* 1978;298:289-95.
 17. Sulphinpyrazone in post-myocardial infarction. Report from the Anturan Reinfarction Italian Study. *Lancet* 1982;1:237-42.
 18. Randomized trial of ridogrel, a combined thromboxane A2 synthase inhibitor and thromboxane A2/prostaglandin endoperoxide receptor antagonist, versus aspirin as adjunct to thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. The Ridogrel Versus Aspirin Patency Trial (RAPT). *Circulation* 1994;89:588-95.
 19. The Persantine-Aspirin Reinfarction Study Research Group. Persantine and aspirin in coronary heart disease *Circulation* 1980;62:449-61.
 20. Klimt CR, Knatterud GL, Stamler J, Meier P. Persantine-Aspirin Reinfarction Study. Part II. Secondary coronary prevention with persantine and aspirin. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:251-69.
 21. Yasue H, Ogawa H, Tanaka H, Miyazaki S, Hattori R, Saito M, et al. Effects of aspirin and trapidil on cardiovascular events after acute myocardial infarction. Japanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study (JAMIS) Investigators. *Am J Cardiol* 1999;83:1308-13.
 22. Lewis HD, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983;309:396-403.
 23. Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, Holder DA, et al. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. Results of a canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985;313:1369-75.
 24. Thérroux P, Quimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, et al. Aspirin, heparin or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319:1105-11.
 25. The RISC group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low-dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990;226:827-30.
 26. Malhotra S, Sharma YP, Grover A, Majumdar S, Hanif SM, Bhargava VK, et al. Effect of different aspirin doses on platelet aggregation in patients with stable coronary artery disease. *Intern Med J* 2003;33:350-4.

27. Balsano F, Rizzon P, Violi F, Scrutinio D, Cimminiello C, Aguglia F, et al. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. A controlled multicenter clinical trial. The Studio della Ticlopidina nell'Angina Instabile Group. *Circulation* 1990;82:17-26.
28. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;339:1665-71.
29. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334:1084-9.
30. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, Fleck E, Bonnier J, Emmanuelson H et al. Randomized Multicenter Comparison of Conventional Anticoagulation Versus Antiplatelet Therapy in Unplanned and Elective Coronary Stenting. The Full Anticoagulation Versus Aspirin and Ticlopidine (FANTASTIC) Study. *Circulation* 1998;98:1597-603.
31. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. 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.
32. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003;108:1682-7.
33. Metha SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan M, 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;358:527-33.
34. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, Fry ET, 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.
35. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000;102:624-9.

36. Maresta A, Balducelli M, Cantini L, Casari A, Chioin R, Fabbri M, et al. Trepidil (triazolopyrimidine), a platelet-derived growth factor antagonist, reduces restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Results of the randomized, double-blind STARC study. *Studio Trepidil versus Aspirin nella Restenosi Coronarica*. *Circulation* 1994; 90:2710-5.
37. Plaza L, López- Bescos L, Martín- Jadraque L, Alegría E, Cruz-Fernández JM, Velasco J, et al. Protective effect of triflusal against acute myocardial infarction in patients with unstable angina: results of a Spanish multicenter trial. *Grupo de Estudio del Triflusal en la Angina Inestable*. *Cardiology* 1993; 82:388-98.
38. Sacks HS, Berrier J, Nagalingham R, Chalmers TC. Dipyridamole in the treatment of angina pectoris: a meta-analysis. *Thromb Res Suppl* 1990;12:35-42.
39. Serruys PW, Klein W, Tijssen JP, Rutsch W, Heyndrickx GR, Emanuelsson H, et al. Evaluation of ketanserine in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. A multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *Circulation* 1993;88:1588-601.
40. Take S, Matsutani M, Ueda H, Hamaguchi H, Konishi H, Baba Y, et al. Effect of cilostazol in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1997;79:1097-9.
41. Yoshitomi Y, Kojima S, Sugi T, Yano M, Matsumoto Y, Kuramochi M. Antiplatelet treatment with cilostazol after stent implantation. *Heart* 1998; 80:393-6.
42. Dalla Volta S. Antiplatelet treatment in the prevention of restenosis after PTCA: an Italian Multicentre Study. *Blood* 1989; 74:176A.
43. Topol EJ. Toward a new frontier in myocardial reperfusion therapy: emerging platelet preeminence. *Circulation* 1998;97:211-8.
44. White HD. Unstable angina: ischemic syndromes. En: Topol EJ, editor. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
45. The GUSTO IV-ACS Investigators: effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularization: the GUSTO IV-ACS randomized trial. *Lancet* 2001;357:1915-24.
46. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, Katz S, George BS, Jones AA, et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *ReoPro and*

- Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation* 1998;98:734-41.
47. Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group. *Circulation* 2000;101:2788-94.
 48. Lincoff AM, Califf RM, Anderson KM, Weisman HF, Aguirre FV, Kleiman NS, et al. Evidence for prevention of death and myocardial infarction with platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade by abciximab (c7E3 Fab) among patients with unstable angina undergoing percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:149-56.
 49. The EPILOG Investigators: Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997;336:1689-96.
 50. The EPISTENT Study Group: randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998;352:87-92.
 51. Umans VA, Kloeg PH, Bronzwaer J. The CAPTURE trial. *Lancet* 1997; 350:445.
 52. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;340:1623-9.
 53. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, et al. Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Trial. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001;344:1888-94.
 54. PRISM Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998; 338:1498-505.
 55. PRISM-PLUS Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb-IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms (PRISM-PLUS) study investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1488-97.
 56. Zhao XQ, Theroux P, Snapinn SM, Sax FL. Intracoronary thrombus and platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with tirofiban in unstable

angina or non-Q-wave myocardial infarction. Angiographic results from the PRISM-PLUS trial (Platelet receptor inhibition for ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms). PRISM-PLUS Investigators. *Circulation* 1999;100:1609-15.

57. RESTORE Investigators: Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban an adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997;96:1445-53.
58. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatid on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. Integrilin to Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II. *Lancet* 1997;349:1422-28.
59. 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.
60. Theroux P, Kouz S, Roy L, Knudtson ML, Diiodati JG, Marquis JF, et al. Platelet membrane receptor glycoprotein IIb/IIIa antagonism in unstable angina. The Canadian Lamifiban Study. *Circulation* 1996;94:899-905.
61. The PARAGON Trial Investigators. International randomized controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor, heparin or both in unstable angina. The PARAGON Investigators. Platelet IIb/IIIa antagonism for the reduction of acute coronary syndrome events in a global organization network. *Circulation* 1998;97:2386-95.
62. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH, Moliterno DJ, Harrington RA, White HD, et al. Benefit of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes and troponin t-positive status: the paragon-B troponin T substudy. *Circulation* 2001;103:2891-6.
63. Chew DP, Bhatt DL, Sapp S, Topol EJ. Increased Mortality With Oral Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Antagonists: A Meta-Analysis of Phase III Multi-center Randomized Trials. *Circulation* 2001;103:201-6.
64. Goldman S, Copeland J, Moritz T, Henderson W, Zadina K, Ovitt T, et al. Improvement in early saphenous vein graft patency after coronary artery bypass surgery with antiplatelet therapy: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation* 1988;77:1324-32.
65. Johnson WD, Kayser KL, Hartz AJ, Saedi SF. Aspirin use and survival after coronary bypass surgery. *Am Heart J* 1992;123:603-8.
66. Mangano DT, Multicenter Study of Perioperative Ischaemia Research Group. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;347:1309-17.

67. Rajah SM, Nair U, Rees M, Saunders N, Walker D, Williams G, et al. Effects of antiplatelet therapy with indobufen or aspirin-dipyridamole on graft patency one year after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1146-53.
68. Guiteras P, Altimiras J, Aris A, Auge JM, Bassons T, Bonal J, et al. Prevention of aortocoronary vein-graft attrition with low-dose aspirin and triflusal, both associated with dipyridamole: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 1989;10:159-67.
69. Baur HR, VanTassel RA, Pierach CA, Gobel FL. Effects of sulfinpyrazone on early graft closure after myocardial revascularization. *Am J Cardiol* 1982;49:420-4.
70. Sanz G, Pajaron A, Alegría E, Coello I, Cardona M, Fournier JA, et al. Prevention of early aortocoronary bypass occlusion by low-dose aspirin and dipyridamole. Grupo Español para el Seguimiento del Injerto Coronario (GESIC). *Circulation* 1990;82:765-73.
71. Goldman S, Copeland J, Moritz T, Henderson W, Zadina K, Ovitt T, et al. Saphenous vein graft patency 1 year after coronary artery bypass surgery and effects of antiplatelet therapy. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation* 1989;80:1190-7.
72. Hongo Rh, Ley J, Dick SE, Yee RR. The effect of clopidogrel in combination with aspirin when given before coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:231-7.
73. Hirsh J, Dalen JE, Guyatt G. The sixth (2000) ACCP guidelines for antithrombotic therapy for prevention and treatment of thrombosis. Platelet-active drugs. The relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001;119:139S-63S.
74. Mok CK, Boey J, Wang R, Chan TK, Cheung KL, Lee PK, et al. Warfarin versus dipyridamole-aspirin and pentoxifyline-aspirin for the prevention of prosthetic heart valve thromboembolism: a prospective clinical trial. *Circulation* 1985;72:1059-63.
75. Turpie AG, Gent M, Laupacis A, Latour Y, Gunstensen J, Basile F, et al. Aspirin and warfarin after heart-valve replacement: a comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med* 1993;329:524-9.
76. Little SH, Massel DR. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves (Cochrane Review). The Cochrane Library. Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.

77. Yamak B, Iscan Z, Mavitas B, Ulus AT, Katircioglu SF, Tasdemir O, et al. Low-dose oral anticoagulation and antiplatelet therapy with St. Jude Medical heart valve prosthesis. *J Heart Valve Dis* 1999;8:665-73.
78. Kawazoe K, Fujita T, Manabe H. Dipyridamole combined with anticoagulant in prevention of early postoperative thromboembolism after cardiac valve replacement. *Thromb Res* 1990;12:27-33.
79. Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR, McGoon DC, Pluth JR, Puga FJ, et al. Trial of combined warfarin plus dipyridamole or aspirin therapy in prosthetic heart valve replacement: danger of aspirin compared with dipyridamole. *Am J Cardiol* 1983;51:1537-41.
80. Little SH, Massel DR. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves (Cochrane Review). *The Cochrane Library*. Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
81. Snow V, Weiss KB, LeFebre M, McNamara R, Bass E, Green LA, et al. Management of newly detected atrial fibrillation: a clinical practice guidelines from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2003;139:1009-17.
82. McNamara RL, Tamariz LJ, Segal JB, Bass EB. Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion and echocardiography. *Ann Intern Med* 2003; 139: 1018-33.
83. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.
84. Koudstall PJ. Anticoagulantes versus tratamiento antiplaquetario para prevenir el accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular no reumática y antecedentes de accidente cerebrovascular o de ataques de isquemia transitoria. *La Cochrane Library plus en español*. Oxford: Update Software.
85. Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, Manning WJ, Petersen P, Singer DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001;119(Suppl 1):194S-206S.
86. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:1406-12.
87. Benavente O, Hart R, Koudstaal P, Laupacis A, McBride R. Tratamiento antiplaquetario para prevenir el accidente cerebrovascular en pacientes con

- fibrilación auricular no valvular y ningún antecedente de accidente cerebrovascular o ataques de isquemia transitoria. La Crochane Library plus en español. Oxford: Update Software.
88. Hart RG, Pearce LA, Koudstaal PJ. Transient ischemic attacks in patients with atrial fibrillation: implications for secondary prevention: the European Atrial Fibrillation Trial and Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III trial. *Stroke* 2004;35:948-51.
 89. Preliminary report of the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. *N Engl J Med* 1990;322:863-8.
 90. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994;343:687-91.
 91. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-70.
 92. Kamath S, Blann AD, Chin BS, Lanza F, Aleil B, Cazenave JP, et al. A study of platelet activation in atrial fibrillation and the effects of antithrombotic therapy. *Eur Heart J* 2002;23:1788-95.
 93. Lip GYH, Gibbs CR. Antiplatelet agents versus control or anticoagulation for heart failure in sinus rhythm (Cochran Review). *The Cochrane Library*. Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
 94. Lip GYH, Gibbs CR. Anticoagulation for heart failure in sinus rhythm (Cochran Review). *The Cochrane Library*. Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
 95. Massie BM, Krol WF, Ammon SE, Armstrong PW, Cleland JG, Collins JF, et al. The Warfarin and Antiplatelet Therapy in Heart Failure Trial (WATCH): Rationale, design, and baseline patient characteristics. *J Card Fail* 2004;10:101-12.

CAPÍTULO VI

Resumen de las recomendaciones de tratamiento con fármacos antiplaquetarios

DEMETRIO SÁNCHEZ FUENTES

Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Ávila.

Revisaremos las situaciones clínicas en las que actualmente está indicado el uso de algún antiplaquetario, describiéndose para cada una de ellas sólo el fármaco o los fármacos y sus dosis de los que están disponibles en España y con suficiente evidencia de su eficacia que avalen su indicación. Queremos advertir que, como en todos los ámbitos de la Medicina, los conocimientos son cambiantes y las indicaciones pueden modificarse en cualquier momento. Además, aconsejamos que antes de cualquier prescripción se corroboren las dosis, vías de administración, el tiempo de prolongación del tratamiento y las contraindicaciones según la ficha técnica vigente.

Los aspectos más relevantes del resumen de las recomendaciones en el tratamiento con antiplaquetarios se presentan en la **tabla 1**.

Tabla 1. Resumen de las principales recomendaciones del tratamiento antiplaquetario.

Indicación	AAS	Clopidogrel	Inhibidores GP IIa/IIIb
Prevención primaria	Pacientes de alto riesgo (riesgo coronario \geq 3%-5 años, o riesgo coronario 10%-10 años). Pacientes en FA (si no está indicada la anticoagulación)	Sin suficiente evidencia	No apropiados
Tratamiento	Cualquier SCA	En todos los pacientes	Sin suficiente evidencia
	SCASEST	En todos los pacientes (AAS+clopidogrel)	En todos los pacientes (AAS+clopidogrel)
	ICP	En todos los pacientes (AAS+clopidogrel)	En todos los pacientes (AAS+clopidogrel)
	Infarto cerebral	En todos los pacientes	Sin suficiente evidencia
Prevención secundaria	Cardiopatía isquémica. Infarto cerebral. AIT. By-pass. Enfermedad arterial periférica. (si no está indicada la anticoagulación)	En pacientes de alto riesgo o intolerancia al AAS (si no está indicada la anticoagulación)	No apropiados

AAS: ácido acetilsalicílico; FA: fibrilación auricular; SCA: síndrome coronario agudo; AIT: accidente isquémico transitorio; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST; ICP: intervención coronaria percutánea.

Prevención primaria de enfermedades cardiovasculares

La decisión de realizar profilaxis se efectuará en función del riesgo que tenga el paciente de sufrir enfermedad coronaria¹. Está justificado el uso de ácido acetilsalicílico (AAS) si éste es alto ($\geq 3\%$ durante los siguientes 5 años² o $\geq 10\%$ durante los siguientes 10 años)³. La dosis óptima de AAS como antiplaquetario está por definir, pero las utilizadas más habitualmente oscilan entre 75-325 mg/día.

Tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación de ST

Está indicado el uso de AAS además del tratamiento de reperfusión.

Tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del ST

El AAS debe ser administrado a todos los pacientes con cualquier variedad del síndrome coronario agudo, incluidos aquellos que serán sometidos a intervención coronaria percutánea. Múltiples estudios han mostrado que la asociación de clopidogrel o inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (eptifibátida o tirofiban) mejora los resultados.

La dosis habitual de clopidogrel para cualquier indicación es de 75 mg/día, aunque en esta situación se suele utilizar una dosis de carga de 300-600 mg.

La dosis habitual de eptifibátida es de un bolo intravenoso de 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$, seguidos de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ durante un máximo de 72 horas (pauta modificada si se realiza angioplastia).

La dosis habitual de tirofiban es de 0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ en perfusión intravenosa durante 30 minutos y luego en dosis de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ durante al menos 48 horas.

No hay un claro consenso respecto al número y tipo de fármacos antiplaquetarios a utilizar, pero se perfila que dependerá del riesgo del paciente, estimado por variables clínicas, el nivel de enzimas miocárdicas y por los hallazgos angiográficos. Los pacientes con bajo riesgo recibirán AAS más clopidogrel, y los pacientes de alto riesgo recibirán terapia antiplaquetaria triple añadiéndole un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa⁴.

Intervención coronaria percutánea

De forma similar a lo que ocurre con el SCASEST, diferentes estudios han mostrado la eficacia del AAS, de las tienopiridinas o de los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa y la estratificación de riesgos será la que orientará hacia el número y tipo de fármacos a utilizar. Es ésta la única indicación actual de abciximab y sus dosis son: 0,25 mg/kg en bolo intravenoso de 5 min, 10-60 min antes del procedimiento y luego en infusión de 0,125 mg/kg/min (máximo: 10 $\mu\text{g}/\text{min}$) hasta 12 horas después de éste⁴.

Cirugía de revascularización coronaria

El AAS reduce el porcentaje de reoclusión del injerto, por lo que se recomienda su administración a los pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria.

El dipiridamol asociado con AAS está autorizado para esta indicación, y se mostró superior al placebo en estos pacientes, aunque cuando la asociación se comparó frente a AAS solo no mejoró los resultados⁵.

En los pacientes intolerantes al AAS está indicado el uso de ticlopidina en dosis de 250 mg/12 horas.

Tratamiento del infarto cerebral

Los resultados de dos largos ensayos clínicos, el IST⁶ (300 mg/día) y el CAST⁷ (160 mg/día), justifican la utilización del AAS en la fase aguda del infarto cerebral.

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, de ictus isquémicos y de muerte de origen vascular en pacientes con historia previa de infarto cerebral, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, angina de pecho estable o inestable, enfermedad arterial periférica (incluida la estenosis de la carótida) o de fibrilación auricular⁸.

El AAS en dosis entre 75-325 mg/día ha demostrado estos efectos y es el fármaco más ampliamente utilizado para este fin y aprobado para esta indicación sin limitaciones.

Las tienopiridinas (ticlopidina y clopidogrel) también han demostrado su eficacia en la prevención secundaria y comparadas frente al AAS en la prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares fueron ligeramente más efectivas, aunque 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. Si se va a utilizar una tienopiridina es recomendable el clopidogrel, dado que tiene una menor incidencia de efectos adversos graves (principalmente la púrpura trombocitopénica y la neutropenia) que la ticlopidina^{9,10}.

A modo de resumen, podemos decir que el AAS, en dosis de 75-325 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 con intolerancia o resistencia al AAS, para aquellos de alto riesgo y, probablemente, para pacientes diabéticos con enfermedad arterial periférica, considerando el análisis de eficacia por subgrupos de pacientes incluidos en el estudio CAPRIE¹¹. La asociación de AAS + clopidogrel prolongada unos meses en prevención secundaria ha demostrado mejores resultados en pacientes con SCASET.

Fibrilación auricular

Esta arritmia, con independencia de que sea crónica o paroxística, incrementa de forma significativa el riesgo de infarto cerebral y embolismos sistémicos, especialmente si está asociada con valvulopatía, por lo que siempre está justificado el tratamiento anti-trombótico, en modalidad que dependerá de la valoración del riesgo de cada paciente. Para pacientes de bajo riesgo, considerado como tal el tener una edad inferior a 65 años y ausencia de otros factores de riesgo mayor tales como antecedentes de infarto cerebral, accidente isquémico transitorio o de embolismo sistémico, valvulopatía, hipertensión, insuficiencia cardíaca o una fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 50%, está indicado el tratamiento antiagregante con AAS. Para el resto de situaciones está indicada la anticoagulación¹².

Bibliografía

1. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Service Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136:161-72.

2. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: Recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002;136:157-60.
3. 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.
4. Lange RA, Hillis LD. Antiplatelet therapy for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:277-80.
5. Goldman S, Copeland J, Moritz T, et al. Improvement in early saphenous vein graft patency after coronary artery bypass surgery with antiplatelet therapy: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation* 1988;77:1324-32.
6. Internacional Stroke Trial Collaborative Group. The Internacional Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349:1569-81.
7. 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.
8. Antithrombotic Trialists' 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.
9. Bandolier. Aspirin, Clopidogrel or ticlopidine for stroke prevention? Disponible en: www.jr2.ox.ac.uk/bandolier
10. 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). The Cochrane Library. Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
11. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
12. Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA. New evidence for stroke prevention. Scientific review. *JAMA* 2002; 288: 1388-95.