

Sumario:

1. Antiagregación plaquetaria: ¿Cuándo está indicado un antiagregante oral distinto al ácido acetilsalicílico?

ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA ¿CUÁNDO ESTÁ INDICADO UN ANTIAGREGANTE ORAL DISTINTO AL ACIDO ACETILSALICÍLICO (AAS)?

Lázaro Fernández E, Rodríguez Padial L (Servicio de Cardiología. Hospital Virgen de la Salud Toledo)

La agregación plaquetaria juega un papel fundamental en la patogenia de numerosos síndromes cardiovasculares, entre los que destaca la aterosclerosis. Numerosos estudios han demostrado que la antiagregación plaquetaria, especialmente con AAS, es eficaz en la prevención de complicaciones cardiovasculares en pacientes con elevado riesgo tromboembólico. La elevada prevalencia de la aterosclerosis y la eficacia del AAS en este contexto, han hecho que sean muy numerosos los pacientes que deben seguir tratamiento crónico con este fármaco. Obviamente, el AAS no está exento de problemas, entre los que destacan los efectos secundarios del mismo, su eficacia limitada en algunos cuadros clínicos y la existencia de cierta resistencia a su efecto en algunos pacientes. Todo ello, junto a la aparición de nuevos y más potentes antiagregantes, ha conducido a que cada vez sea mayor el número de pacientes que estén tomando otros fármacos del mismo grupo, entre los que destaca clopidogrel. Puesto que el coste de este nuevo fármaco es elevado en comparación con AAS, el impacto de esta estrategia de tratamiento en la factura sanitaria es elevado.

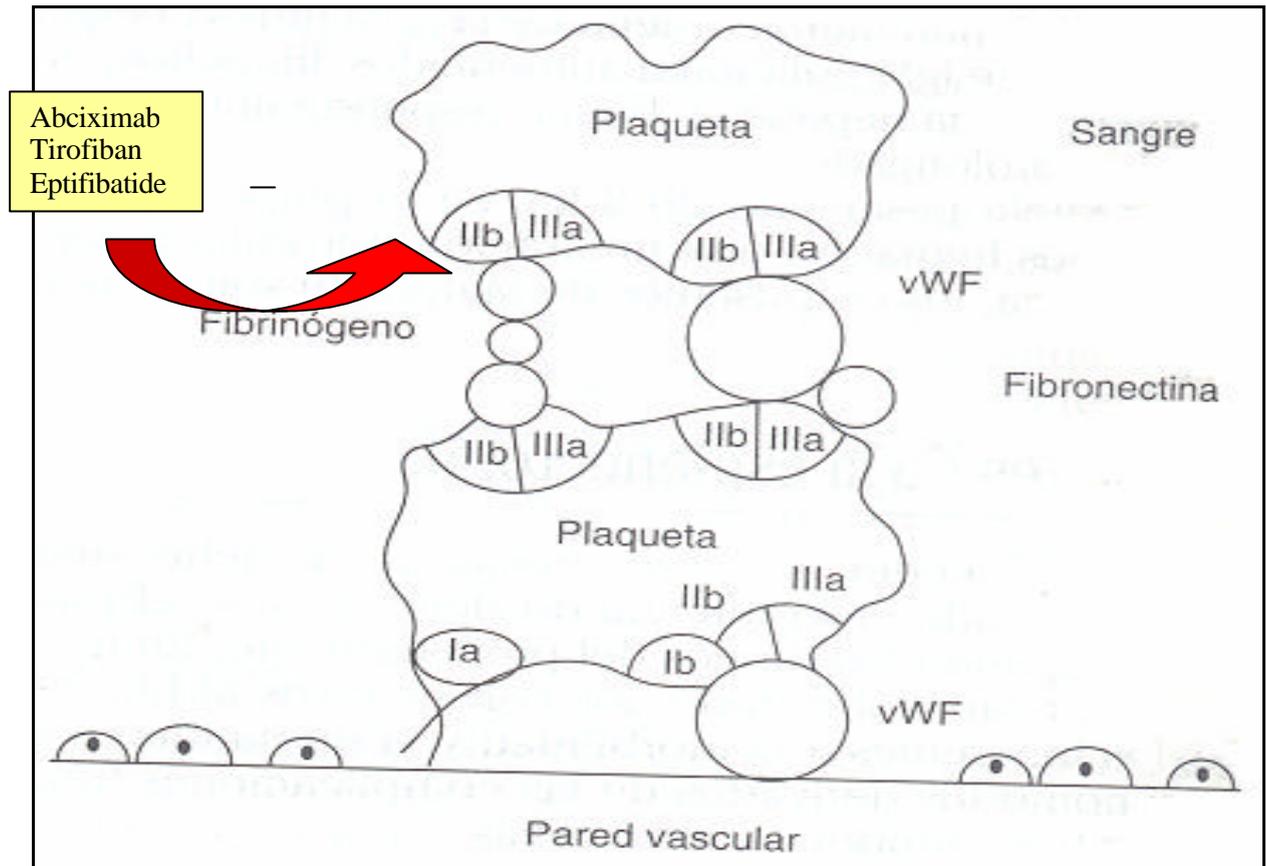
En este artículo resumimos los datos que apoyan la eficacia del AAS y la de los otros fármacos antiagregantes, y, como consecuencia de ello, las situaciones clínicas en las que, desde nuestro punto de vista, debe utilizarse un fármaco antiagregante distinto al AAS.

1. AGREGACIÓN PLAQUETARIA

Las plaquetas son los elementos de menor tamaño de la sangre y están implicadas en la formación del trombo plaquetario. En este proceso intervienen factores de la pared vascular, proteínas del plasma y hematíes. Tras la lesión vascular, las plaquetas se adhieren al subendotelio a través del factor Von Willebrand que se une a las glicoproteínas Ib de la membrana plaquetaria. Existe un complejo glicoproteico (Gp Ia-IIb) que contacta directamente con el colágeno del subendotelio, contribuyendo a la interacción de las plaquetas con la pared vascular.

El fenómeno de la agregación plaquetaria requiere la integridad de las glicoproteínas del grupo IIb-IIIa, que se unen al fibrinógeno, dando así origen a puentes interplaquetarios (ver Figura 1). Tras la adhesión plaquetaria, las plaquetas secretan el contenido de sus gránulos intracitoplasmáticos: los densos contienen adenosindifosfato (ADP), adenosintrifosfato (ATP) y serotonina, los gránulos alfa liberan factor plaquetario 3, beta-tromboglobulina y factor mitógeno que favorecen la agregación plaquetaria.

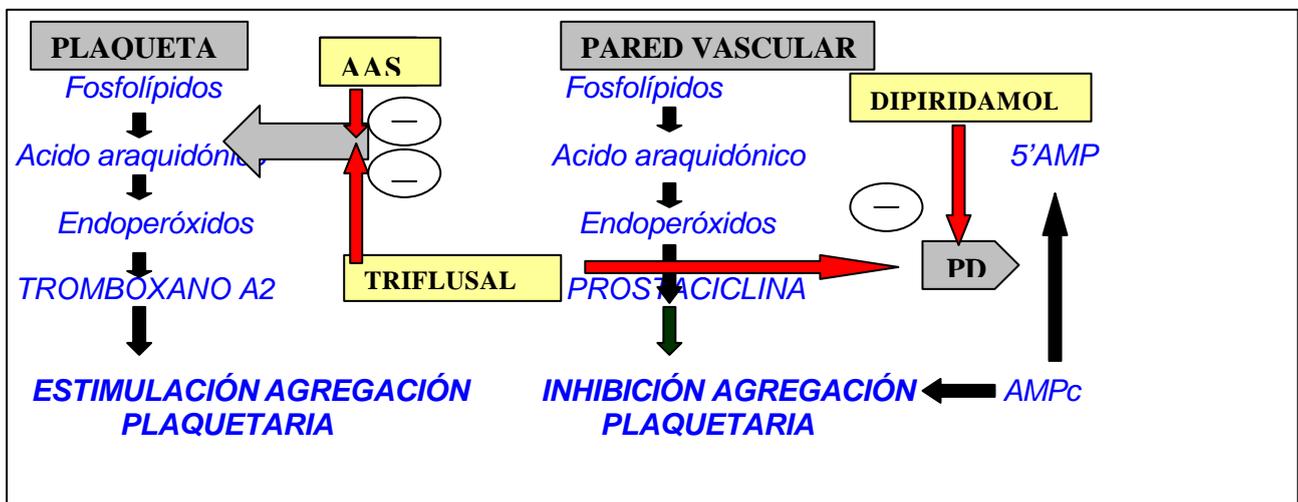
Figura 1. Adhesión y agregación plaquetaria. Mecanismo de acción de los inhibidores de las glicoproteínas IIb-IIIa.



Otro factor importante en la formación del trombo es el tromboxano A₂, potente vasoconstrictor e inductor de la agregación plaquetaria. Se forma a partir del ácido araquidónico de los fosfolípidos de la membrana

plaquetaria. Las células endoteliales también pueden metabolizar el ácido araquidónico y producir prostaciclina (PGI₂) que tiene un gran poder vasodilatador y antiagregante (Figura 2).

Figura 2. Generación de tromboxano A₂ y prostaciclina y mecanismo de acción de los fármacos antiagregantes a este nivel.



COX: Ciclooxygenasa; PDE: Fosfodiesterasa.

2. FÁRMACOS ANTIAGREGANTES

2.1. Ácido acetilsalicílico.

MECANISMO DE ACCIÓN. El ácido acetilsalicílico (AAS) inhibe irreversiblemente la enzima ciclooxigenasa, bloqueando, así, la síntesis de tromboxano A₂ y la agregación plaquetaria.

FARMACOCINÉTICA. El AAS es absorbido en el estómago e intestino delgado, alcanzando niveles plasmáticos adecuados 30-40 minutos después de su ingesta. Inhibe la agregación plaquetaria 1 hora después de la misma. Su efecto permanece aproximadamente 10 días, ya que la inhibición es irreversible.

EFICACIA. El AAS ha demostrado ser eficaz en numerosas situaciones clínicas. La administración de AAS en pacientes con angina inestable o infarto sin onda Q reduce en un 50% el riesgo de muerte e IAM no mortal (1). Reduce la mortalidad cardiovascular en el primer mes postinfarto, y ha demostrado reducir la tasa de reestenosis coronaria tras fibrinólisis (2). Se recomienda una dosis inicial de 250-325 mg. En la angina estable, una dosis de 75-325 mg/día, reduce el riesgo de muerte e infarto de miocardio a corto y largo plazo. Ha demostrado también su eficacia en la prevención de la trombosis aguda durante la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) (3) y, tras la cirugía de revascularización coronaria, en la prevención de la oclusión del injerto hasta un año después de la cirugía (4). En la fibrilación auricular (FA), la administración de AAS está indicada en pacientes con edad comprendida entre 65-75 años con FA no reumática y sin factores de riesgo embólico; también puede considerarse su administración en pacientes con niveles adecuados de anticoagulación, que presentan un episodio tromboembólico; al igual que en aquellos pacientes con contraindicación para la anticoagulación (5). En el resto de los casos de fibrilación auricular está indicada la anticoagulación crónica. Recientemente se han presentado los resultados de un estudio con ximelagrán que ha demostrado ser más eficaz que warfarina en la fibrilación auricular de causa no reumática (6). El AAS es eficaz en la prevención secundaria de ictus y accidentes isquémicos transitorios (AIT). La eficacia del AAS en la prevención primaria de los pacientes diabéticos no está aún clara. La administración de AAS se recomienda en pacientes diabéticos con algún otro factor de riesgo cardiovascular asociado (7).

RESISTENCIA AL AAS. Existe una población importante de personas, de alrededor del 20%, en la que se ha documentado en estudios de laboratorio la existencia de resistencia al AAS. Se han podido detectar metabolitos del tromboxano A₂ en orina de pacientes en tratamiento crónico con AAS, no existiendo, por tanto, una inhibición completa de la ciclooxigenasa (8). Los mecanismos de la resistencia al AAS no son actualmente bien conocidos. Se han implicado factores genéticos, y, en concreto, mutaciones en el gen que codifica la enzima que le confiere relativa resistencia a dosis bajas de AAS. Se debe, sin embargo, tener en cuenta las posibles interacciones farmacológicas que pueden disminuir el efecto antiagregante del AAS (9). Desde el punto de vista clínico, puede sospecharse esta situación en aquellos pacientes que, a pesar de mantener tratamiento antiagregante correcto con AAS, presentan eventos isquémicos agudos.

EFFECTOS ADVERSOS. La mayoría de los efectos adversos del AAS se deben a la inhibición de esta enzima a nivel de las células de la mucosa gastrointestinal y son dosis dependiente. La incidencia de sangrado intestinal se asocia con altas dosis del fármaco (> 325 mg/día); el sangrado importante con menores dosis suele aparecer si coexisten lesiones gástricas o administración concomitante de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (10). Basándonos en la evidencia actualmente disponible, los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de complicaciones digestivas son la presencia de historia ulcerosa o de hemorragia digestiva previa. Otros factores que también parecen tener relevancia, son la administración concomitante de AINES y la infección por *Helicobacter pylori*. Así, el paciente que presente uno de estos factores de riesgo debería recibir terapia profiláctica gastroduodenal. De igual manera, se considera necesaria la profilaxis en pacientes, que sin presentar estos factores de riesgo, sufren alguna enfermedad concomitante grave, en los que la aparición de una hemorragia digestiva pueda poner en peligro la vida (11).

REACCIONES ALÉRGICAS. La alergia al AAS es conocida, pudiendo provocar urticaria, angioedema o asma (12). El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico es raro en ausencia de trastornos de la coagulación o de la hemostasia primaria.

2.2. Tienopiridinas

Son un grupo farmacológico que actúa inhibiendo la agregación plaquetaria inducida por ADP, bloqueando de forma irreversible su receptor de las plaquetas, sin afectar la vía de la ciclooxigenasa.

TICLOPIDINA. Actualmente, está muy limitado su uso por la importancia de sus efectos secundarios, que aunque no muy frecuentes sí son muy graves, (neutropenia, trombocitopenia, anemia aplásica y púrpura trombótica trombocitopénica), por lo que se requiere estrecha vigilancia médica y controles hematológicos durante, al menos, el primer mes de tratamiento.

CLOPIDOGREL. Es un fármaco mejor tolerado y con acción más prolongada que la ticlopidina. Los efectos adversos son principalmente, trastornos gastrointestinales (10%) incluyendo dolor abdominal, vómitos, dispepsia y estreñimiento; afectación dermatológica con rash cutáneo y prurito (4%) y cefalea (4%). Los trastornos hematológicos como agranulocitosis o aplasia medular son extremadamente raros (<1%), por lo que no requiere controles hematológicos durante su administración.

Tabla 1. Toxicidad de clopidogrel vs AAS.

<i>Efectos adversos</i>	<i>Clopidogrel (%)</i>	<i>AAS (%)</i>
<i>Hemorragias</i>	9,3	9,3
<i>Gastrointestinal</i>	2,0	2,7
<i>Otras</i>	7,3	6,5
<i>Hematológicos</i>		
<i>Neutropenia grave</i>	0,04	0,02
<i>Trombocit. Grave</i>	0,2	0,1
<i>Gastrointestinales</i>	27,1	29,8
<i>Diarrea</i>	4,5	3,4
<i>Úlceras</i>	0,7	1,2
<i>Piel y anejos</i>	15,8	13,1
<i>Rash</i>	4,2	3,5
<i>Prurito</i>	3,3	1,6
<i>S. Nervioso Central</i>	22,3	23,8

Fuente: Fichas Técnicas de ISCOVER® y PLAVIX®.

El clopidogrel ha demostrado su utilidad en algunas situaciones clínicas. Asociado al AAS está indicado en el tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación persistente del ST, en el que se incluye la angina inestable y el infarto sin onda Q; el estudio CURE evaluó la

combinación de clopidogrel y AAS, respecto a la administración aislada de este último, observándose una reducción significativa de la mortalidad cardiovascular, IAM o accidente cerebrovascular (13).

Está indicada la administración de clopidogrel (dosis de carga y de mantenimiento), asociado a AAS, en pacientes que van a ser sometidos a intervencionismo coronario. Un subestudio del estudio CURE (PCI-CURE), demostró que el tratamiento con clopidogrel a largo plazo (9 meses) en pacientes sometidos a ACTP, asociado al AAS, reducía la incidencia de muerte cardiovascular e IAM (14).

Las tienopiridinas han demostrado eficacia en la prevención de recurrencias de ictus (15). El estudio CAPRIE comparó la administración de clopidogrel frente a AAS en pacientes con IAM o ictus recientes o vasculopatía periférica aterosclerótica sintomática; en él la reducción del riesgo en los tratados con clopidogrel, fue mayor en pacientes con arteriopatía periférica, seguido de aquellos que habían presentado accidentes cerebrovasculares (16).

No hay evidencia de que el clopidogrel sea útil en la fase aguda del IAM con elevación persistente del segmento ST, ni parece ser superior, en la fase crónica, al AAS en cuanto a reducción de la mortalidad o la incidencia de IAM no mortal. Por tanto, debería administrarse en situaciones de alergia o intolerancia al AAS. Tampoco existe información en la actualidad que nos indique eficacia de este fármaco en la fibrilación auricular.

2.3. Triflusal.

Es un fármaco derivado del AAS. Su acción se debe a la inhibición de la ciclooxigenasa, con disminución de la síntesis de tromboxano A₂, y de la fosfodiesterasa, aumentando, así, la concentración de AMP cíclico y disminuyendo por los dos efectos, la agregación plaquetaria. Ha demostrado disminuir la mortalidad cardíaca y del IAM comparado con placebo (estudio GEAI) (17). En el estudio TIM se comparó la eficacia y seguridad del triflusal con respecto al AAS en prevención de eventos cardiovasculares tras un IAM; no se observaron diferencias significativas en mortalidad, incidencia de reinfarto no fatal o necesidad de revascularización, aunque sí una menor incidencia de ictus hemorrágicos (18). Se ha documentado mejor tolerancia digestiva que con AAS (19).

2.4. Dipyridamol.

Inhibe la actividad de la fosfodiesterasa y de la adenosindeaminasa, produciendo un aumento de AMP cíclico y de adenosina, todo lo cual inhibe la agregación plaquetaria. A su vez, parece poder estimular la liberación de prostaciclina causando vasodilatación arterial.

Tiene escasos efectos secundarios cuando se administra por vía oral: *rash* cutáneo (2%) y trastornos gastrointestinales (6%).

Su principal uso, en el momento actual, es la administración asociado a AAS, en la prevención secundaria de la enfermedad cerebrovascular, siendo la dosis utilizada de 200 mg/12 horas (20).

2.5. Inhibidores de las glicoproteína IIb-IIIa.

Estos fármacos actúan bloqueando las glicoproteínas IIb-IIIa, que son fundamentales en el proceso de interacción entre las plaquetas, impidiendo así la extensión del trombo.

Los fármacos actualmente disponibles, son administrados por vía intravenosa y han demostrado su beneficio como tratamiento coadyuvante en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación persistente del ST, de alto riesgo (elevación de troponina I), que van a ser sometidos a intervencionismo coronario (21, 22).

No se utilizan de forma crónica, puesto que las formas orales han demostrado incrementar la mortalidad cardiovascular.

3. ¿CUÁNDO UTILIZAR UN ANTIAGREGANTE DISTINTO AL AAS?

Obviamente, los fármacos se deben utilizar en aquellas situaciones clínicas en las que estén indicados. En todas las situaciones debe utilizarse AAS, salvo alergia o intolerancia conocida (Figura 3).

En caso de alergia al AAS debe optarse por clopidogrel o anticoagulación, según la situación clínica y la eficacia demostrada por cada fármaco.

Cuando exista intolerancia digestiva al AAS, podremos utilizar otro fármaco que tenga datos que apoyen su eficacia. En la enfermedad coronaria y el accidente cerebrovascular, debe utilizarse clopidogrel; puede optarse por triflusal si este fármaco es tolerado por el paciente y el riesgo de sangrado digestivo es bajo. En la fibrilación auricular, debería optarse por anticoagulación, dado que, de momento, no existen datos de eficacia de otros fármacos. En un

futuro próximo se utilizará ximelagatrán, que ha demostrado ser eficaz en la fibrilación auricular no reumática, pero que no está comercializado. No existen datos en la actualidad que apoyen el uso de clopidogrel en la fibrilación auricular como sustitución al AAS.

En algunas situaciones clínicas se ha demostrado que clopidogrel, asociado a AAS, aumenta la eficacia antiagregante. Entre éstas se encuentran la implantación de *stent* coronario (durante 30 días) y el síndrome coronario agudo (de tres a 9 meses).

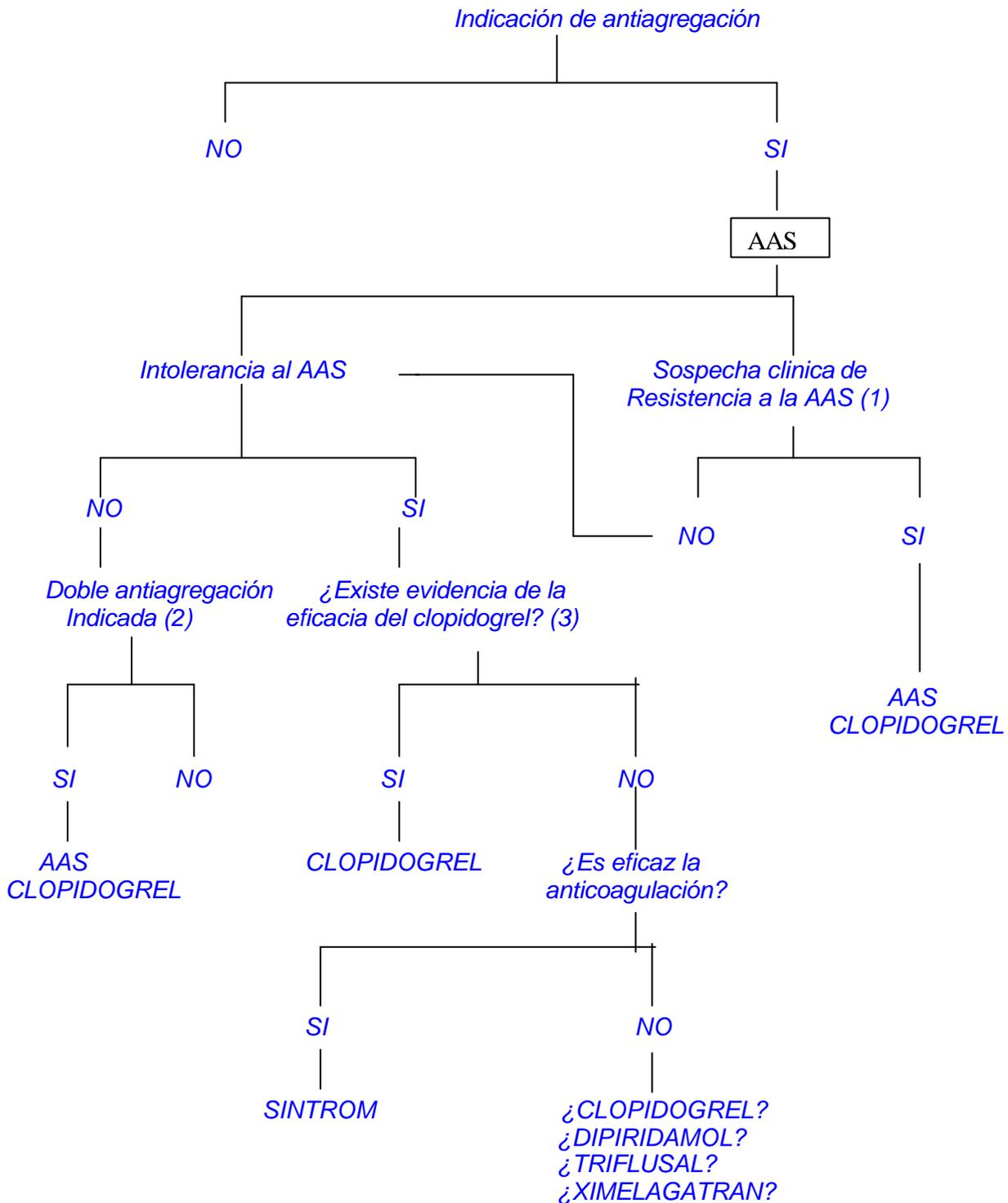
En los pacientes que tengan un evento tromboembólico a pesar de seguir un tratamiento correcto con AAS puede sospecharse la existencia de un cuadro de resistencia; éstos pacientes podrían beneficiarse de la asociación de clopidogrel, aunque no hay estudios de momento que lo avalen.

CONCLUSIONES

- En la mayoría de los casos, el AAS es el antiagregante de elección en los pacientes con riesgo tromboembólico.
- No obstante, existen algunos grupos de pacientes en los que la asociación de un segundo antiagregante está indicada por intolerancia o eficacia limitada del AAS.
- La utilización correcta de ambos fármacos puede conseguir la mejor relación coste-beneficio.

Figura 3

ALGORITMO DEL MANEJO DE LOS ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS



- (1) Pacientes con eventos embólicos a pesar de estar en tratamiento adecuado con AAS
- (2) Tras implantación de stent o en síndrome coronario agudo
- (3) Enfermedad aterosclerótica (coronaria, claudicación, ictus). Si la intolerancia es digestiva, y no alergia a AAS, puede probarse tolerancia a triflusal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen M. New therapies for unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: Recent clinical trials. *Am Heart J* 1998;135:5343-5352.
2. 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;19:671-677.
3. Barnathan ES, Schwartz JS, Taylor L, Laskey WK, Kleaveland JP, Kussmaul WG et al. Aspirin and dipyridamole in the prevention of acute coronary thrombosis complicating coronary angioplasty. *Circulation* 1987;76:125-134.
4. Stein DP, Dalen JE, Goldman S, Theroux P. Antithrombotic therapy in patients with saphenous vein and internal mammary artery bypass grafts. *Chest* 1998;114:658S-665S.
5. Heras M, Fernández A, Gómez JA, Iriarte JA, Lidón RM, Pérez F et al. Guías de la práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología sobre el uso de antiagregantes y anticoagulantes en Cardiología. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:801-820.
6. Estudio SPORTIF III. American College of Cardiology Meeting. Chicago; Marzo 2003.
7. American Diabetes Association. Position Statement.: aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 2001;24 (Suppl 1):S62.
8. Eikelboom JW, Hirst J, Weitz JI, Johnston M, Yi o, Yusuf S. Aspirin resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002; 105:1650-1655.
9. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Rounier B et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effect of aspirin. *N Eng J Med* 2001;345:1809-1817.
10. Patrono C, Collier BS, Dalen JE, Fuster V, Gent M, Karker KA et al. Platelet-active drugs: the relationship among dose, effectiveness and side effects. *Chest* 1998;114(Supl 5):470S-488S.
11. Lanas A, Ferrández A. ¿Deben administrarse protectores gástricos a los pacientes coronarios que toman dosis bajas de aspirina de forma crónica?. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1361-1364.
12. Settipane GA. Aspirin sensitivity and allergy. *Biomed Pharmacother* 1988; 42:493-498.
13. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. The Clopidogrel in Unstable Angina to prevent recurrent events trial investigators (CURE). *N Eng J Med* 2001;345:494-502.
14. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan NK et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE Study. *Lancet* 2001;358:527-533.
15. Albers GW, Amarencu P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and Thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest* 2001;119(Supl):300S-320S.
16. CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
17. Plaza L, López Bescos L, Martín Jadraque, et al. Protective effects of triflusal against myocardial infarction in patients with unstable angina: results of a Spanish multicenter trial. *Cardiology* 1993;82:388-398.
18. Cruz Fernández JM, López Bescos L, García Dorado D, López García-Aranda V, Cabadas A, Martín Jadraque L et al. Randomized comparative trial of triflusal and aspirin following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:457-465.
19. Lanas A, Serrano P, Bajador E, Fuentes J, Sáinz R. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with non-aspirin cardiovascular drugs, analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:173-178.
20. Albers GW, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest* 1998;114 (Supl 5): 1431-1436.
21. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998;97:2386-2395.
22. The RESTORE Study Group. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997;96:1445-1453.

Tabla 2. Presentaciones y coste de los fármacos antiagregantes.

<i>Principio activo</i>	<i>Presentaciones</i>	<i>DDD</i>	<i>Coste / DDD (€)</i>
AAS	20 comprimidos (AAS® 100 mg)	1 UDO	0,06
	30 comprimidos (Adiro® 100 mg, 200 mg y 300 mg)	1 UDO	0,04-0,07
	30 comprimidos (Bioplak® 125 mg y 250 mg)	1 UDO	0,06
	28 cápsulas (Tromalyt® 150 mg y 300 mg)	1 UDO	0,09
Dipiridamol	50 mg 20 comprimidos/grageas (Miosen®, Persantin®)	400 mg	0,46, 0,68
	50 mg 50 comprimidos/grageas (Miosen®, Persantin®)	400 mg	0,40-0,42
	100 mg 50 grageas (Persantin®)	400 mg	0,43
	100 mg 5 ampollas (Persantin®)	200 mg	5,48
Triflusal	300 mg 30 cápsulas (Disgren®)	600 mg	1,00
	300 mg 50 cápsulas (Disgren®)	600 mg	0,99
Ticlopidina	250 mg 20 comprimidos (Ticlopidinas EFG)	500 mg	1,07-1,14
	250 mg 20 comprimidos (Ticlodone®, Tiklid®)	500 mg	1,41
	250 mg 50 comprimidos (Ticlopidinas EFG)	500 mg	1,05-1,12
	250 mg 50 comprimidos (Ticlodone®, Tiklid®)	500 mg	1,39
Clopidogrel	75 mg 28 comprimidos (Iscover®, Plavix®)	75 mg	2,24

Coste/DDD: Coste de la Dosis Diaria Definida; UDO: Unidad de Dosificación Oral.
FUENTE: Nomenclator Digitalis Junio 2003.

Dirección para correspondencia:

Luis Rodríguez Padial
 Servicio de Cardiología
 Hospital Virgen de la Salud
 Avda. Barber, 30
 45004 Toledo
lrodriguez@sescam.org

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Díez de Celis C, González Gero M^a Y, Lloret Callejo M^a A, Montero Fernández M^a J, Moya Gómez P, Muñiz Gavilán A, Muñoz Carreras M^a I, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador A, Ventura López P.

Colaboración:

Comisiones del Uso Racional del Medicamento de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina y Toledo.

Dirección de Correo:

Purificación Ventura López: Avda 1º de Mayo, 32.13500 Puertollano (Ciudad Real). Teléfono: 926-42.74.04, Fax: 926-44.00.29. e-mail: pventura@sescam.org

Edita SESCAM:

Gerencias de Atención Primaria de: Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina y Toledo.

I.S.S.N.: 1576-2408 - D.L.: GU-141-2000 - NIPO: 352-00-029-6