



SUMARIO

Antiagregantes plaquetarios 37

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

Introducción

Los antiagregantes plaquetarios (AGP) junto con los agentes trombolíticos y los anticoagulantes orales (ACO), son la base del tratamiento y la prevención de las enfermedades cardio y cerebrovasculares. En el número anterior abordamos la utilización de ACO. Este número está dedicado a los AGP.

Cuestiones relevantes de la farmacología de los AGP

Ácido acetilsalicílico (AAS): Es un inhibidor irreversible de las ciclooxigenasas (COX), enzimas que participan en la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas (PG) y tromboxanos (TX). Su efecto antiagregante plaquetario se debe fundamentalmente a que, en dosis bajas, inhibe en mayor medida la síntesis de TXA₂ plaquetario (proagregante) posiblemente por acetilar las ciclooxigenasas plaquetarias a nivel prehepático y ser la dosis insuficiente para inhibir la prostaciclina vascular (PGI₂) (inhibidora de la agregación) a nivel sistémico. Además el endotelio, al contrario que las plaquetas, puede sintetizar nueva COX.

La dosis mínima efectiva como antiagregante plaquetario no ha sido definitivamente establecida. En los ensayos clínicos se han evaluado dosis de 50-1200 mg. Se ha comprobado que dosis de 50-75 mg/día son claramente eficaces y que dosis superiores a 75 mg/día no aumentan el efecto antiagregante, pero sí adelantan su efecto máximo, que es casi inmediato tras la administración de 160-325 mg. Se debe utilizar la dosis mínima posible pues la gastrolesividad es dosis-dependiente y, dosis elevadas, podrían dar lugar a un efecto paradójico, al inhibir también la síntesis de las prostaciclinas con actividad antiagregante. Por tanto, para prevención secundaria se suele recomendar una dosis diaria de 50-325 mg en caso de accidente cerebrovascular isquémico (ACV) o isquemia cerebral transitoria (ICT) y de 75-325 mg en caso de infarto de miocardio (IM) o angor. Para el tratamiento de la fase aguda en cualquiera de las situaciones, la dosis recomendada es de 160-325 mg¹.

Los principales efectos indeseados asociados a AAS con dosis antiagregantes han sido reacciones de hipersensibilidad y alteraciones gastrointestinales dosis-dependientes, descritas (incluyendo las leves) en el 25-30% de los pacientes tratados con dosis de 75-325 mg/día. También se ha asociado con hemorragia intracraneal (aparentemente no dosis-dependiente), aunque el riesgo es muy bajo en relación a los posibles beneficios. El AAS está contraindicado en pacientes con úlcera péptica, alteraciones hemorrágicas, hipersensibilidad al AAS, antecedentes de broncoespasmo

El AAS es el antiagregante de elección en la mayoría de situaciones en el tratamiento y prevención de procesos trombóticos

Clopidogrel y Ticlopidina son alternativas cuando el AAS esta contraindicado o no es tolerado

por aines, y se debe usar con precaución en aquellos con alteraciones renales o hepáticas, asma y gota.

Dipiridamol: El efecto antiagregante parece deberse a una inhibición de la fosfodiesterasa, y subsiguiente aumento del AMP-cíclico plaquetario. También parece potenciar la actividad de la PGI₂ lo que explica su efecto vasodilatador. El efecto antiagregante es débil y no modifica el tiempo de hemorragia pero parece potenciar la acción de otros antiagregantes. Presenta un corto tiempo de vida media por lo que es necesario administrarlo 3-4 veces/día. La dosis recomendada es de 100-200 mg, 3-4 veces/día sólo y de 25-75 mg, 3-4 veces/día en asociación con AAS. Los principales efectos indeseados asociados al uso de dipiridamol son rubefacción, hipotensión, empeoramiento de migrañas, cefaleas, alteraciones gastrointestinales y, raramente, formación de cálculos biliares.

Ticlopidina: Inhibe específica e irreversiblemente la agregación plaquetaria bloqueando la unión de la adenosina difosfato (ADP), a sus receptores plaquetarios. También interfiere con la activación de los receptores glucoproteína IIb/IIIa por parte del fibrinógeno. Presenta un efecto aditivo con AAS. Es un profármaco que requiere su biotransformación hepática previa para ejercer su acción antiagregante. El efecto antiagregante máximo se consigue pasados 5-8 días por lo que no es útil cuando se necesite una acción más rápida. Su efecto antiagregante persiste 3-4 días después de retirarla. Se utiliza a dosis de 250 mg/día.

Se ha asociado a alteraciones dermatológicas, hipercolesterolemia, neutropenia (2,4%; grave en el 0,8%), trombopenia, anemia aplásica y púrpura trombótica trombocitopénica (éstas últimas menos frecuentes). La toxicidad hematológica suele aparecer pasadas las 2-3 primeras semanas de tratamiento, durante los 2-3 primeros meses, y se resuelven generalmente tras la retirada del mismo. La dosis recomendada es de 250 mg dos veces al día. Está contraindicada en pacientes con antecedentes de leucopenia, trom-

bocitopenia o agranulocitosis, y en aquellos con enfermedades hematológicas que prolongan el tiempo de hemorragia, o con úlcera gastroduodenal activa o ACV hemorrágico agudo. Debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Clopidogrel: Estructuralmente relacionado con la ticlopidina y con un mecanismo de acción similar a ésta, aunque unas 6 veces más activo y de acción más prolongada. Al igual que ticlopidina, precisa biotransformación hepática previa para ejercer su acción. Su efecto antiagregante máximo lo alcanza tras 4-7 días, siendo también inadecuado para su uso en tratamientos agudos.

Los efectos adversos más frecuentes asociados al clopidogrel son dermatológicos, diarrea grave y alteraciones gastrointestinales. En general, presenta un perfil de toxicidad hematológica más favorable que ticlopidina, aunque se han descrito algunos casos de púrpura trombocitopénica. La dosis recomendada es de 75 mg/día. Está contraindicado en caso de insuficiencia hepática grave, hemorragia activa (gastrointestinal o intracraneal) o úlcera péptica.

Triflusal: Estructuralmente relacionado con el AAS, su acción antiagregante se basa en una inhibición reversible de la ciclooxigenasa plaquetaria con lo que reduce las concentraciones plasmáticas de TXA₂ sin afectar a la PGI₂ vascular. Modifica muy débilmente el tiempo de sangría. La dosis recomendada es de 300-600 mg/día aunque en algún ensayo clínico se han utilizado dosis de 300 mg/8 horas. Se asocia con molestias gastrointestinales.

Antagonistas del receptor de glucoproteína IIb/IIIa (ARG): Son fármacos que actúan inhibiendo de forma específica el receptor de glucoproteína IIb/IIIa al que se unen las cadenas de fibrinógeno en el último paso del proceso de agregación plaquetaria, independientemente del estímulo que lo provoca.

El abciximab, el primer fármaco comercializado de este grupo, es un anticuerpo monoclonal quimérico (humano y murino) que bloquea de manera irreversible la unión del fibrinógeno a su receptor. Tirofiban y eptifibatida, comercializados más recientemente, son péptidos sintéticos que compiten con el fibrinógeno por la unión a la glucoproteína IIb/IIIa. El abciximab presenta una mayor duración de efecto una vez finalizada la infusión (de 24 a 48 h, en comparación con 4 h eptifibatida y tirofiban) y, además de la glucoproteína IIb/IIIa, antagoniza otros receptores como el de la vitronectina que parece regular procesos de migración y proliferación de células del endotelio vascular.

El principal problema es la hemorragia, que puede minimizarse reduciendo la dosis de heparina y que puede ser más relevante con abciximab ya que con los otros dos, el riesgo desaparece rápidamente al suspender la infusión. También puede producir trombopenia (1-2%), ocasionalmente grave (0,5%), que suele revertir espontáneamente pasados algunos días tras suspender la infusión, por lo que se deben realizar controles hematológicos. El abciximab puede estimular el desarrollo de anticuerpos por un mecanismo no conocido, lo que podría reducir su efecto y facilitar las reacciones anafilácticas.

Están contraindicados en pacientes con hemorragia activa o con riesgo elevado de presentar una hemorragia (antecedentes de ACV, hemofilia, tratamiento anticoagulante, cirugía, traumatismo, aneurisma, neoplasia intracraneal, HTA grave) o reacciones de hipersensibilidad previas.

Evaluación clínica de los AGP

Ácido acetilsalicílico (AAS): Se dispone de más de 50 ensayos clínicos randomizados en un total de unos

100000 pacientes, que han mostrado la eficacia del AAS a bajas dosis, para el tratamiento agudo y para la prevención secundaria de complicaciones tromboembólicas en pacientes con angor estable o inestable, IM, ACV o ICT y en distintos tipos de intervenciones quirúrgicas vasculares². Puede reducir en un 25-50 % el riesgo de recidivas y de aparición de nuevos eventos vasculares oclusivos y reducir la mortalidad de origen vascular, sin aumentar significativamente la incidencia de hemorragia intracraneal a corto o a largo plazo. En pacientes con enfermedad arterial periférica e historia de claudicación intermitente, tengan o no evidencia de enfermedad cerebrovascular o coronaria, el AAS puede modificar la historia natural de la enfermedad y prevenir eventos cardiovasculares. Actualmente, salvo contraindicación o intolerancia, el AAS se considera como el antiagregante de elección en:

- El tratamiento agudo de pacientes con angor estable o inestable, IM, ACV isquémico agudo e ICT y en la prevención secundaria de estas situaciones.
- Pacientes con fibrilación auricular de bajo riesgo tromboembólico, o en aquellos con riesgo moderado o alto pero que presenten contraindicación a los ACO, o que éstos no sean aceptados por el paciente.
- Pacientes con enfermedad valvular o prótesis valvulares que, a pesar de tomar ACO, continúan con embolismos sistémicos (añadido a los ACO).
- Pacientes sometidos a cirugía de derivación coronaria.
- Pacientes con claudicación intermitente.
- Prevención primaria de acontecimientos tromboembólicos en pacientes mayores de 50 años, hipertensos o con algún otro factor de riesgo coronario³.

Dipiridamol: Quizá por su débil efecto antiagregante los resultados de la mayoría de los estudios han sido contradictorios² y esto ha limitado su aplicación. Lo más llamativo es un ensayo, el ESPS-2 (European Stroke Prevention Study Group II)⁴, donde el dipiridamol muestra una eficacia similar a AAS y mejor que placebo en la prevención secundaria de ACV o ICT. La asociación dipiridamol + AAS fue más eficaz que ambos por separado. Por ello se acepta que el dipiridamol puede utilizarse, en asociación con AAS, en la prevención secundaria de eventos vasculares oclusivos tras ACV tromboembólico o ICT, pero no en eventos coronarios.

Ticlopidina: La ticlopidina ha sido evaluada en pacientes con ACV o ICT donde se ha mostrado significativamente más eficaz que la aspirina en prevenir un nuevo ACV, pero no en reducir la variable combinada de ACV, infarto de miocardio o muerte. También ha sido evaluada en el angor inestable donde, añadirla a la terapia convencional, reduce la mortalidad vascular y la incidencia de IM. También es más eficaz que placebo en reducir la oclusión aguda del injerto de la derivación coronaria y en mejorar la distancia caminada y las complicaciones vasculares en pacientes con enfermedad vascular periférica².

La ticlopidina combinada con AAS ha mostrado, en varios estudios, su superioridad frente AAS sólo o AAS más ACO, en la prevención de complicaciones trombóticas después de la colocación del "stent" en arterias coronarias⁵. Puede utilizarse en:

- En pacientes con angor inestable e IAM sin onda Q o isquemia cerebral en los que el AAS ha fracasado, no es tolerado o está contraindicado.
- Pacientes sometidos a implantación de "stent" intracoronario para prevenir la trombosis, en asociación a AAS.

Clopidogrel: La experiencia clínica más amplia procede del estudio CAPRIE (Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events)⁶ donde se administra

ron 75 mg diarios de clopidogrel vs 325 mg diarios de AAS a tres grupos de pacientes: con ACV e IM recientes y con enfermedad arterial periférica sintomática. En conjunto, se demuestra una modesta diferencia entre el AAS y el clopidogrel, favorable a este último aunque, el análisis de los tres grupos por separado, muestra que la mayoría de las diferencias ocurren en los pacientes con enfermedad arterial periférica sintomática mientras que en los pacientes con ACV o IM, las diferencias no fueron significativas.

Otro ensayo, el estudio CURE⁷, realizado en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) sin elevación del ST, encuentra que la adición del clopidogrel al tratamiento convencional (incluido el AAS) consigue una disminución del 20% en mortalidad, IM y ACV.

También se ha comparado la eficacia de clopidogrel frente a ticlopidina, ambos en asociación con AAS en intervenciones de prótesis coronarias ("stent"); la eficacia fue comparable entre ambos tratamientos pero con menor incidencia de efectos adversos y menos abandonos en los pacientes tratados con clopidogrel. Actualmente se acepta la utilización del clopidogrel en:

- Prevención secundaria de IM, ACV y enfermedad arterial periférica, cuando exista contraindicación o intolerancia al AAS, como alternativa a la ticlopidina.
- Algunos autores proponen su utilización, asociada a AAS, en intervenciones de prótesis coronarias, como alternativa de ticlopidina, en casos de intolerancia a ésta.

Triflusal: Se ha realizado un estudio multicéntrico a doble ciego en 281 pacientes con angor inestable, donde el triflusal, a una dosis de 300 mg/8h, disminuyó la incidencia de IM no fatal respecto al grupo placebo pero no disminuyó la mortalidad⁸.

Otro estudio frente a AAS en 2124 pacientes con IM, encontró una disminución de eventos cardiovasculares del triflusal respecto a AAS pero sin encontrar diferencias en la variable principal: muerte cardiovascular + IM no fatal + ACV no fatal⁹.

En dos estudios multicéntricos a doble ciego en 2539 pacientes que recientemente habían sufrido ICT o un ACV, el triflusal (600 mg/24 h) y el AAS (325 mg/24 h), presentaron una eficacia similar en la prevención de nuevos ACV^{10,11}. Puede ser considerado una alternativa a clopidogrel y ticlopidina en prevención secundaria de ACV e IM.

Antagonistas del receptor de glucoproteína IIb/IIIa (ARG): El abciximab es el que dispone de más información en la prevención de la reestenosis tras cirugía de reperfusión coronaria percutánea. Se han realizado varios ensayos clínicos controlados frente a placebo, administrando el abciximab asociado a heparina y AAS; en ellos se muestra su eficacia en prevenir las complicaciones tromboembólicas asociadas a la angioplastia transluminal coronaria realizada en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) (IAM o angor inestable). Se mostró una reducción de la mortalidad total y cardiovascular, de eventos isquémicos y de la necesidad de revascularización hasta un mes después de la intervención. Existen datos contradictorios sobre su eficacia en prevenir complicaciones vasculares a largo plazo¹².

El tirofiban y la eptifibatida presentan un efecto antiagregante más rápido y corto que el abciximab. La asociación de tirofiban o eptifibatida con heparina y AAS, es capaz de reducir significativamente la mortalidad y la incidencia de IM hasta los 7 días siguientes en pacientes con SCA sometidos a angioplastia transluminal. Por el momento, no parecen ser útiles en prevenir eventos vasculares a medio y largo plazo.

Están recomendados:

- Como tratamiento coadyuvante de heparina y AAS, para prevenir las complicaciones isquémicas cardíacas asociadas a la angioplastia transluminal coronaria
- Como tratamiento coadyuvante de heparina y AAS en los casos más graves de SCA resistentes a los tratamientos antianginosos o trombolíticos convencionales, vayan o no, a ser sometidos a una angioplastia en un plazo de 18-24 horas.

Sin embargo, cada uno de los ARG IIb/IIIa ha sido autorizado únicamente en las indicaciones para las que se disponía, en el momento de registro, de resultados procedentes de ensayos clínicos: angioplastia, aterectomía y colocación de "stent" (abciximab) y SCA (tirofiban y eptifibatida). Por ahora, no se dispone de ensayos comparativos entre los distintos fármacos que permitan determinar si las diferencias que hay entre ellos tienen alguna relevancia clínica.

Elección del AGP ^{2,5,13,14,15}

SCA (angor inestable o infarto agudo): De elección el AAS (160-325 mg/día). Algunos autores, aunque la mayoría de consensos no, recomiendan la asociación de clopidogrel y AAS en SCA sin elevación de ST, basándose en los datos del CURE. En caso de contraindicación al AAS se recomienda, ticlopidina, clopidogrel. Se recomienda abciximab durante 12 a 24 horas, en pacientes de alto riesgo que se van a someter a angioplastia coronaria en las siguientes 24 horas.

Prevención secundaria tras IM: De elección el AAS (75-325 mg/día). En caso de contraindicación al AAS, clopidogrel (75 mg/día). Una alternativa para estos pacientes es administrar triflusal (300 mg/8 horas) indefinidamente o ACO (ver BIT nº9).

Prevención secundaria tras angor inestable: De elección el AAS (75-325 mg/día). En caso de contraindicación al AAS, clopidogrel (75 mg/día) o ticlopidina (250 mg/día). Una alternativa para estos pacientes es administrar ACO (ver BIT nº9).

Prevención primaria: Se recomienda AAS (75-325 mg/día) en hombres (menor evidencia en mujeres) mayores de 50 años que tengan al menos un factor mayor de riesgo de enfermedad coronaria (tabaquismo, HTA, diabetes mellitus, niveles de colesterol elevados o historia familiar de IM) y que no tengan contraindicaciones al AAS.

Enfermedad arterial coronaria crónica: AAS (75-325 mg/día) a todos los pacientes con angor estable y posiblemente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad arterial coronaria.

ACV: Tratamiento precoz (en las primeras 48 horas) con AAS (160 a 325 mg/día) y prevención secundaria con AAS (50 a 325 mg/día). Puede utilizarse también la combinación de 25 mg de AAS con 200 mg cada 12 horas de dipiridamol de liberación retardada, clopidogrel (75 mg/día) o ticlopidina (250 mg/día). Una alternativa es el triflusal (600 mg/día)

Enfermedad arterial periférica: De elección AAS (75 a 325 mg/día) en ausencia de contraindicaciones. AAS + dipiridamol y clopidogrel son alternativas tanto o más eficaces.

Fibrilación auricular (ver BIT nº 9): Se recomienda administrar AAS en pacientes de alto y moderado riesgo cuando el tratamiento con ACO está contraindicado o no aceptado por el paciente, y si no hay contraindicación a AAS y en pacientes de bajo riesgo (menores de 65 años sin evidencia clínica o ecocardiográfica de enfermedad cardiovascular).

Enfermedad valvular y válvulas protésicas (ver BIT 9. anticoagulantes)

Bypass: En pacientes sometidos a derivación coronaria, se recomienda AAS, 325 mg/día, comenzando a las 6 horas tras la intervención y continuar durante un año para reducir la frecuencia de cierre del injerto. Si hay contraindicación al AAS, se recomienda clopidogrel, 300 mg como dosis de carga tras la intervención, seguido por 50-100 mg/día.

Conclusión

El AAS es el antiagregante de elección en la prevención y tratamiento de complicaciones tromboembólicas cardio y cerebrovasculares. Es así por su mejor relación beneficio/riesgo, por su experiencia de uso, por su mas amplia evaluación mediante ensayos clínicos controlados y por su coste.

La ticlopidina y el clopidogrel son alternativas eficaces al AAS en caso de intolerancia o contraindicación al AAS. En el caso de la ticlopidina, la toxicidad hematológica y necesidad de controles, limita su papel como alternativa al AAS en la mayoría de las situaciones. En contra del clopidogrel está su menor experiencia de uso y menor evaluación que la AAS, y el elevado precio. Precisa visado de inspección. El clopidogrel es mucho mas caro que la ticlopidina pero parece tener menos complicaciones hematológicas que ésta por lo que sería preferible cuando no pueda utilizarse aspirina.

Recientes evaluaciones de coste-efectividad en prevención secundaria, confirman esta preferencia por AAS y demuestran la necesidad de reservar el clopidogrel para intolerancia o contraindicación a aspirina¹⁶. Se ha observado que, en algunas variables de algunos ensayos clínicos, la ticlopidina o el clopidogrel podrían ser mas efectivos que la AAS pero los datos disponibles son insuficientes para aceptar esta afirmación o para clarificar en qué pacientes y en qué situaciones serían preferibles².

El triflusal podría ser otra alternativa pero la información procedente de ensayos clínicos es limitada y no permite situar claramente al triflusal dentro de la terapéutica antiagregante; de hecho la mayoría de los consensos internacionales no lo consideran. En parte, esto puede ser debido a que este producto ha sido evaluado en países con poca tradición y escaso impacto en la literatura científica (España, Italia y Portugal).

En cuanto al dipiridamol el principal problema es la existencia de muchos ensayos clínicos con resultados contradictorios y su débil efecto cuando no va asociado a otros antiagregantes.

Los antagonistas del fibrinógeno presentan un elevado riesgo de sangrado y un coste elevadísimo. Esto unido a que el beneficio observado es moderado y limitado a la fase aguda, y que son agentes de administración endovenosa (los orales no han demostrado eficacia por el momento) obligan a reservarlos para situaciones refractarias de SCA y cirugía de revascularización en pacientes de mayor riesgo. El más evaluado es el abciximab.

Tabla 1. Selección del tratamiento antiagregante

ENFERMEDAD	ELECCIÓN	ALTERNATIVA
CARDIOVASCULAR		
IAM	AAS (160-325 mg/día) ± trombolítico o HBPM (1 sem.)	Ticlopidina (250 mg/día), clopidogrel (75 mg/día)
Episodio de angor inestable	AAS (160-325 mg/día) ± HBPM (1 sem.)	Ticlopidina (250 mg/día), clopidogrel (75 mg/día)
Prevención secundaria	AAS (75-325 mg/día)	ACO, clopidogrel (75 mg/día), ticlopidina (250 mg/día)
Angioplastia / Bypass coronario	AAS (75-350 mg/día)	Abciximab + AAS + heparina (pacientes alto riesgo)
Implantación de "stent"	AAS (250-325 mg/día); luego, AAS (75-325 mg/día) + Ticlopidina (250mg/12h, 1mes)	AAS; luego, AAS + Clopidogrel (75 mg/día) o Abciximab + AAS + heparina (pacientes alto riesgo)
CEREBROVASCULAR		
ACV isquémico agudo	AAS (160-325 mg/día) ± trombolítico o HNF (2 sem.)	
Prevención 2ª en ACV o ICT	AAS (50-325 mg/día)	AAS (50 mg/día)+ Dipiridamol (200 mg/12h) ACO, clopidogrel (75 mg/día), ticlopidina (250 mg/día)
VASCULOPATÍA PERIFÉRICA		
Claudicación intermitente	AAS (75-325 mg/día)	Clopidogrel (75 mg/día)

Referencias bibliográficas

- Chest 2001; 119:39S-63S
- BMJ 2002;324: 71-86
- N Engl J Med 1989; 321: 129-135
- J Neurol Sci 1997;151: (suppl): S1-S77
- Journal of the American College of Cardiology 1996; 28: 1328-1428
- Lancet 1996; 348: 1329-1339
- N Engl J Med 2001; 345: 494-502
- Cardiology 1993;82:388-398.
- Eur Heart J 2000;21:457-465
- Stroke. 2001; 32:329
- Stroke. 2000;32:377.
- Med Clin (Barc) 2000;115:435-437
- Circulation 1999; 100: 1016-1030
- Circulation 2000;102:1193-1209
- Chest 2001;119:1S-370S
- N Engl J Med 2002;346: 1800-1806