

Doble antiagregación

Manuel Ferreiro Madueño

Médico de familia. Centro de Salud Huerta de Rey. Sevilla

La enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria, cerebrovascular y arterial periférica) es la causa más frecuente de muerte y discapacidad en los países desarrollados. En España, según datos del Instituto Nacional de Estadística correspondientes al año 2007, las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la primera causa de muerte (el 33,7% de todas las muertes), con la cardiopatía isquémica a la cabeza en el caso de los varones y la enfermedad cerebrovascular en el de las mujeres¹; por tanto, la prevención y el tratamiento son claves para modificar dicha situación y los antiagregantes constituyen uno de los fármacos de elección en estos pacientes. La mayoría considera que el ácido acetilsalicílico (AAS) es el antiagregante de referencia y es el recomendado en pacientes de riesgo vascular alto² con evidencia sólida en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular y en prevención primaria en pacientes de alto riesgo³.

El AAS actúa mediante la inhibición irreversible de la ciclooxigenasa 1 (COX-1) plaquetaria y, por tanto, en la síntesis del tromboxano A₂, de manera exclusiva. La dosis antiagregante se sitúa entre 75-325 mg/día, si bien dosis superiores a 75-100 mg/día, en las que el efecto de antiagregación plaquetaria es máximo y el riesgo de efectos secundarios gastrointestinales es mínimo⁴, no mejoran el efecto antiagregante; se considera el fármaco de primera elección en la prevención de la trombosis arterial.

El riesgo de sangrado con AAS es debido a la inhibición del tromboxano A₂ y al deterioro de la citoprotección mediada por la prostaglandina E₂ (PGE₂); la inhibición de tromboxano no depende de la dosis, por lo que el tratamiento crónico multiplica el riesgo de sangrado, mientras que el deterioro de la citoprotección sí es dependiente de la dosis.

Ticlopidina. Tienopiridina que inhibe de manera específica e irreversible la agregación plaquetaria inducida por el adenosín difosfato (ADP). El estudio CLASSIC puso de manifiesto un mejor perfil de seguridad de clopidogrel frente a ticlopidina.

Clopidogrel. Tienopiridina que actúa como antagonista no competitivo de los receptores de adenosín difosfato, inhibiendo el receptor P₂Y₁₂ e impidiendo el crecimiento del trombo, con efectos antitrombóticos similares al AAS (dosis de 75 mg) y que se considera como alternativa a la aspirina en pacientes con contraindicación o intolerancia a ésta, así como en tratamiento combinado⁵.

Prasugrel. Tienopiridina, al igual que clopidogrel, que requiere una metabolización a su forma activa⁶, en dosis de 60 mg en dosis de carga y posteriormente 10 mg/día; produce una inhibición plaquetaria mediada por el adenosín difosfato más rápida y consistente que clopidogrel en voluntarios sanos y en pacientes con enfermedad coronaria^{7,8}; las guías no se decantan entre clopidogrel y prasugrel.

Ticagrelor. Antagonista del receptor ADP no tienopiridina. A diferencia de clopidogrel, ticagrelor no es un profármaco, por lo que su inicio de acción es más rápido. Además, es un inhibidor reversible de los receptores del adenosín difosfato, lo que se traduce en que la función plaquetaria vuelve a la normalidad a los 2-3 días tras la retirada del tratamiento (frente a los 5-10 días de clopidogrel). El estudio PLATO confirma un beneficio significativo, incluida mortalidad, frente a clopidogrel sin aumento de la tasa de hemorragia mayor⁹.

Triflusal. Su metabolito activo es un inhibidor reversible de la COX plaquetaria; dosis entre 300-600 mg/día.

Dipiridamol. La formulación con la que han realizado los estudios no está comercializada en España.

Si bien la ticlopidina, el dipiridamol y el triflusal han demostrado eficacia en estas indicaciones y superioridad respecto al placebo, no lo han hecho respecto al AAS.

A pesar de la antiagregación con AAS o con otro antiagregante como clopidogrel, hay pacientes que continúan presentando fenómenos trombóticos; la variabilidad interin-

dividual en la respuesta antiagregante así como el diferente nivel de actuación de los diferentes antiagregantes se propugnan como causantes; por ello, se ha planteado que la combinación de antiagregantes podría ser más beneficiosa que cualquiera de ellos por separado.

INDICACIONES DE DOBLE ANTIAGREGACIÓN

En el estudio CHARISMA¹⁰, que incluyó 15.603 pacientes con riesgo cardiovascular elevado o enfermedad cardiovascular establecida en tratamiento con AAS frente a la combinación AAS y clopidogrel, se concluye que no está recomendada la doble antiagregación en prevención primaria. Asimismo, tampoco se aconseja la doble antiagregación en prevención secundaria; de manera general, sí estaría indicada en diferentes situaciones, como:

Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en pacientes con fibrinólisis

Los antiagregantes plaquetarios han demostrado su eficacia en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) con elevación del ST, tanto en monoterapia como en terapia combinada.

El estudio CLARITY¹¹, en pacientes con IAM y elevación del segmento ST, evalúa el efecto de añadir clopidogrel (dosis inicial de 300 mg/día, seguida de 75 mg/día) al tratamiento fibrinolítico y AAS. Produjo una reducción del riesgo de la variable combinada. Se recomienda la administración por vía oral de 150-300 mg o bolo intravenoso (i.v.) de 250-500 mg de AAS, seguido de 75 mg/día por vía oral, además de una dosis de carga de 60 mg de prasugrel seguida de una dosis de 10 mg/día, o una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor seguida de 90 mg dos veces al día. Es posible utilizar una dosis de carga de 300-600 mg de clopidogrel seguida de 75 mg/día, si no están disponibles los anteriores para todos los pacientes, comenzando de manera precoz y manteniendo el tratamiento durante cuatro semanas.

Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

El tratamiento con la asociación AAS y clopidogrel está avalado por diversos estudios realizados frente a monoterapia. El estudio CURE^{12,13} es un ensayo clínico aleatorizado, doble-ciego, que incluyó a 12.562 pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) sin elevación del segmento ST. El estudio enfrentaba dos estrategias terapéuticas: clopidogrel

75 mg/día y AAS 100 mg/día. La terapia combinada se asoció a una reducción del riesgo desde el primer mes y a un mayor número de eventos hemorrágicos no significativos. Administración por vía oral de 150-300 mg o bolo i.v. de 250-500 mg de AAS, seguido de 75 mg/día por vía oral, además de una dosis de carga de 300-600 mg de clopidogrel seguida de 75 mg/día, o una dosis de carga de 60 mg de prasugrel seguida de una dosis de 10 mg/día, o una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor seguida de 90 mg dos veces al día para todos los pacientes, manteniendo la doble antiagregación durante 12 meses y continuando con AAS indefinidamente.

Tratamiento intervencionista con PCI

La administración de AAS y clopidogrel demostró una disminución de los eventos vasculares en la variable combinada (muerte de causa cardiovascular, IAM o revascularización) en el estudio PCI-CURE¹⁴ y en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea con implantación de *stent*; igualmente, en los estudios PCI-CLARITY. La Sociedad Europea de Cardiología recomienda la administración por vía oral de 150-300 mg o bolo i.v. de 250-500 mg de AAS seguidos de 75-100 mg/día por vía oral, además de una dosis de carga de 300-600 mg de clopidogrel seguida de 75 mg/día para todos los pacientes. La dosis de carga debe instaurarse en el período de las seis horas previas al procedimiento y se recomienda mantener la doble antiagregación para la prevención de eventos durante cuatro semanas en caso de *stents* convencionales. En caso de *stent* vasoactivo, se recomienda prolongar el tratamiento durante seis meses, o doce, si no hay riesgo de hemorragia. En ambos casos se debe proseguir con AAS indefinidamente.

La doble antiagregación con AAS y clopidogrel está indicada en:

- SCA sin elevación del segmento ST.
- Pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea con colocación de *stent*.
- SCA con elevación del segmento ST en pacientes con fibrinólisis.

El tratamiento con doble antiagregación se debe prolongar durante un año tras la implantación del *stent* y se ha de mantener el AAS indefinidamente.

Ictus

La enfermedad cerebrovascular constituye la segunda causa de muerte cardiovascular en el varón y la primera en la

mujer en España, además de significar una causa importante de discapacidad. Si bien la enfermedad coronaria y cerebrovascular tienen en común muchos mecanismos etiopatogénicos, existen diferencias sustanciales que llevan a plantear diferentes estrategias terapéuticas; así, el estudio MATCH y

otros concluyen que la doble antiagregación en el ictus y en el accidente cerebral transitorio, además de no ser útil, incrementa el riesgo hemorrágico de un modo notable. Sólo estaría indicada en pacientes con estenosis carotídea en tratamiento con *stent*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadística. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?type=pcaxis&path=/t38/p604/a2000/l0/&file=0300002.px>.
2. Patrono C, García Rodríguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;353:2373-83.
3. López R, Herrero J, Suárez C. Asociación de antiagregantes, ¿cuándo y cómo? *Med Clin* 2007;128(10):383-9.
4. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):S234-64.
5. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, et al. 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.
6. Niitsu Y, Jakubowski JA, Sugidachi A, Asai F. Pharmacology of CS-747 (prasugrel, LY640315), a novel, potent antiplatelet agent with in vivo P2Y₁₂ receptor antagonist activity. *Semin Thromb Hemost* 2005;31:184-94.
7. Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, Weerakkody G, Farid NA, Small DS, et al. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am Heart J* 2007;153:66.e9-16.
8. Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, Darstein C, Brandt JT, Jakubowski JA, et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:1166-73.
9. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
10. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al.; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354(16):1706-17.
11. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al.; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-89.
12. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators (CURE). 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.
13. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clopidogrel in the treatment of non-ST segment-elevation acute coronary syndrome. Technology Appraisal 80. July 2004. Disponible en: <http://www.nice.org.uk>.
14. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomised controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-20.