

## Antiagregación plaquetaria en pacientes con riesgo cardiovascular

Patología cardiovascular		Fármaco de elección:	
		1ª opción	2ª opción*
<b>PREVENCIÓN PRIMARIA en pacientes con riesgo alto de enfermedad cardiovascular</b>		<b>AAS</b> 100 mg/día indefinido	
<b>PREVENCIÓN SECUNDARIA</b>	Cardiopatía isquémica estable	<b>AAS</b> 100 mg/día indefinido	<b>Clopidogrel</b> 75 mg/día indefinido
	IAM con elevación del segmento ST	<b>AAS</b> 100 mg/día indefinido + <b>Clopidogrel</b> 75 mg/día beneficio establecido durante el primer año	
	SCA sin elevación del segmento del ST	<b>AAS</b> 100 mg/día indefinido + <b>Clopidogrel</b> 75 mg/día beneficio establecido en los tres primeros meses	
	Tratamiento con intervención coronaria percutánea	<b>AAS</b> 100 mg/día indefinido + <b>Clopidogrel</b> 75 mg/día beneficio establecido durante el primer año	
	Ictus	<b>AAS</b> 100 mg/día indefinido	<b>Clopidogrel</b> 75 mg/día indefinido **
	Enfermedad arterial periférica	<b>AAS</b> 75-150 mg/día indefinido	<b>Clopidogrel</b> 75 mg/día indefinido

AAS: ácido acetilsalicílico IAM: infarto agudo de miocardio SCA: síndrome coronario agudo

\* El clopidogrel puede considerarse como una alternativa al AAS en los casos contrastados de intolerancia a este. En caso de sangrado gastrointestinal, debe valorarse la protección con inhibidores de la bomba de protones (IBP) antes que indicar clopidogrel.

\*\* El clopidogrel puede considerarse como una alternativa al AAS en los casos contrastados de intolerancia a este o a la recurrencia que no precise anticoagulación.



---

---

Este documento es un resumen de otro más completo que se encuentra disponible en el portal farmacoterapéutico del Servicio de Salud de las Islas Baleares [www.elcomprimido.com](http://www.elcomprimido.com)

---

---

**Coordinación:**

Aina Soler Mieras. Servicio de Salud de las Islas Baleares.

---

**Revisores:**

Antonio Ballester. CS Arquitecte Bennàzar (GAP Mallorca).  
Mar Crespí. Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Son Dureta.  
Carles Corominas. Servicio de Cirugía Vasculardel Hospital Universitario Son Dureta.  
Pablo Dávila González. Servicio de Neurología del Hospital de Manacor.  
Francisca Fiol. CS Son Serra (GAP Mallorca).  
Maria Fullana. Medicina Interna del Hospital Comarcal de Inca.  
Pilar Galán. Servicio de Hematología del Hospital General Mateu Orfila.  
Bernardo García de la Villa. Servicio de Cardiología del Hospital de Manacor.  
Carmen Jiménez. Servicio de Neurología del Hospital Universitario Son Dureta.  
Antonio Jover. CS Arquitecte Bennàzar (GAP Mallorca).  
Victor Llodrà. Servicio de Farmacia del Hospital de Manacor.  
Jorge Llosà. CS es Viver (Gerencia de Ibiza-Formentera).  
Santiago Mairata. CS Martí Serra (GAP Mallorca).  
Iciar Martínez López. Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Son Dureta.  
Joan Martínez Tur. Servicio de Cardiología del Hospital Can Misses.  
Jordi Nicolás Picó. Servicio de Farmacia del Hospital Son Llàtzer.  
Fernando Rigo. CS Sant Agustí (GAP Mallorca).  
Tomás Ripoll. Servicio de Cardiología del Hospital Son Llàtzer.  
Tomás Rodríguez. CS Son Ferriol (GAP Mallorca).  
Mateo Seguí. CS es Castell (Gerencia de Menorca).  
Rafael Torres. Farmacéutico de atención primaria del Área de Ibiza-Formentera.  
José Manuel Valverde. CS Martí Serra (GAP Mallorca).

---

**Apoyo administrativo:**

Cristina Hernanz Urraca. Servicio de Salud de las Islas Baleares.

**Coordinación de la *Guía farmacoterapéutica interniveles de las Islas Baleares*:**

Dirección Asistencial del Servicio de Salud de las Islas Baleares.

---

Fecha de la última revisión: noviembre de 2008.

Servicio de Salud de las Islas Baleares

ISSN: 1989-0427

---

En este capítulo de la **Guía farmacoterapéutica interniveles de las Islas Baleares** se pretende realizar una selección de tratamiento antiagregante en pacientes con riesgo cardiovascular y definir su lugar en la terapéutica siguiendo criterios de evidencia científica y de eficiencia.

---

Los criterios de selección que se han adoptado son: **eficacia** y **seguridad** (criterios primarios), y **adecuación** y **coste** (criterios secundarios).

Los criterios primarios, deben valorarse en su conjunto, analizando el balance beneficio/riesgo del medicamento. Si en una indicación clínica este balance es más favorable para un determinado medicamento, éste es el de elección, independientemente de los criterios secundarios.

Si la superioridad en el balance beneficio/riesgo no está clara, se pasa a valorar los criterios secundarios, teniendo presente que las mejoras en adecuación deben tener relevancia clínica para ser consideradas como un valor añadido del medicamento. Si la adecuación de ambas alternativas es similar, se elige el medicamento de menor coste para el sistema sanitario, teniendo en cuenta que, a igualdad en los demás criterios, en la sanidad pública deben priorizarse las opciones más eficientes.

Una vez seleccionados los medicamentos, se posicionan en terapéutica, mediante algoritmos de decisión que determinen el medicamento de elección en cada situación particular: en caso de contraindicación, en

determinados subgrupos de pacientes, en caso de intolerancia al tratamiento, en segundas líneas de tratamiento...

Las recomendaciones encaminadas a determinar el riesgo cardiovascular (o, en su caso, riesgo coronario) de los pacientes, y los criterios para decidir cuándo debe iniciarse tratamiento antiagregante en prevención primaria se asumen de la Guía Clínica número 3 de Atención Primaria de Mallorca: 'riesgo cardiovascular'.

---

## Introducción

---

La aterosclerosis es una enfermedad crónica, generalizada y progresiva que afecta sobre todo a las arterias de tamaño mediano. Las enfermedades cardiovasculares –en particular las de origen tromboembólico– representan una importante causa de morbimortalidad en las Islas Baleares; por ello, es prioritario llevar a cabo actividades encaminadas a prevenirlas.

La enfermedad cardiovascular es generalmente la consecuencia de la combinación de varios factores de riesgo (tabaquismo, hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, etc.). Modificar estos factores mediante hábitos de vida saludable y/o tratamiento farmacológico ha demostrado que reduce los eventos cardiovasculares, tanto en los pacientes que no han sufrido un evento previo (prevención primaria) como en los que sí lo han sufrido (prevención secundaria). El tratamiento antiagregante en pacientes con riesgo cardiovascular alto ha demostrado que reduce la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM), ictus no mortal y mortalidad de origen cardiovascular.

Esta revisión pretende hacer una selección del tratamiento antiagregante incidiendo sobretodo en los de mayor uso en la atención primaria (ácido acetilsalicílico [AAS], clopidogrel, dipiridamol i triflusal) para intentar establecer su papel en la terapéutica cardiovascular a la vista de la información y la evidencia disponibles hasta el momento.

A pesar de que 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. Además, en el caso de la ticlopidina, hay un fármaco alternativo en el mismo grupo terapéutico –el clopidogrel– que presenta un perfil de seguridad más favorable. La formulación de dipiridamol empleada en los ensayos clínicos (dipiridamol de liberación sostenida) no está comercializada en España. Y en el caso del triflusal, la menor evidencia en cuanto a eficacia y su mayor coste le impide ser el medicamento de selección por criterios de eficiencia. Por estos motivos se ha decidido no seleccionarlos en este capítulo de la *Guía farmacoterapéutica interniveles de las Islas Baleares*.

---

## Tratamiento antiagregante en la prevención primaria

---

El beneficio del AAS en la prevención secundaria está bien establecido; sin embargo, el uso en la prevención primaria sigue siendo un motivo de controversia: por una parte, el beneficio obtenido está muy cercano al daño potencial derivado de usarlo (hemorragias digestivas, principalmente); por otra, el beneficio neto es menor, dado que su objetivo es evitar la aparición de eventos vasculares en situaciones con un riesgo basal inferior.

El tratamiento antiagregante en la prevención primaria ha sido evaluado en seis ensayos clínicos, que han valorado **solamente la eficacia del AAS vs. placebo** realizados, en dosis entre 75 y 325 mg diarios y en pacientes mayores de 60 años y con algún factor de riesgo cardiovascular, con un porcentaje bajo de diabéticos. Los resultados obtenidos en la evaluación tanto de la eficacia como de la seguridad han sido heterogéneos hasta ahora (véase la tabla 1).

En la mayoría de los estudios, el tratamiento con AAS no ha demostrado que reduzca la mortalidad cardiovascular ni la mortalidad por cualquier causa, a excepción de dos estudios: el Primary Prevention Project, en el que se observó una reducción de la mortalidad cardiovascular, y el Physicians' Health Study, en el que disminuyó la mortalidad por IAM.

→ Tabla 1. Principales estudios publicados sobre el uso de AAS en la prevención primaria.

NC: No consta. LTD: British Doctors' Trial; PHS: Physicians' Health Study; PTP: Thrombosis Prevention Trial; HOT: Hypertension Optimal Treatment Study; PPP: Primary Prevention Project; WHS: Women's Health Study.

Estudio	Número de pacientes	Características	Tratamiento	Tipo de estudio	Duración (años)	Variable principal	Resultados	
							Eficacia	Seguridad
BMD	5.139	Hombres > 60 años: 53,2 % Fumadores: 30,7 % Hipertensión arterial: 10 % Diabetes mellitus: 2 %	AAS 500 mg/día	Abierto no controlado	5,8	Mortalidad cardiovascular	Sin diferencias para la variable principal Sin diferencias para otros acontecimientos cardiovasculares	Aumenta la incidencia de ulcus péptico Sin diferencias en la incidencia de ictus hemorrágico
PHS	22.071	Hombres > 60 años: 25,2 % Fumadores: 11 % Hipertensión arterial: 9,4 % Diabetes mellitus: 2 %	AAS 325 mg/48h	Aleatorizado comparado con placebo	5	Mortalidad cardiovascular	Sin diferencias para la variable principal. Disminución del riesgo de IAM con AAS	Sin diferencias en la incidencia de hemorragia digestiva Sin diferencias en la incidencia de ictus hemorrágico
TPT	2.540	Hombres Media de edad: 57,7 Fumadores: 41 % Hipertensión arterial: NC Diabetes mellitus: 2 %	AAS 75 mg/día	Aleatorizado comparado con placebo	6,8	Mortalidad coronaria, infarto de miocardio (mortal y no mortal)	Disminución de la variable principal con AAS Sin diferencias en la mortalidad total	Aumento del riesgo de ictus hemorrágico Sin diferencias en la incidencia de hemorragia digestiva
HOT	18.790	Hombres: 53 % Media de edad: 61,5 Fumadores: 16 % Hipertensión arterial: 100 % Diabetes mellitus: 8 %	AAS 75 mg/día	Aleatorizado comparado con placebo	3,8	Mortalidad total, infarto de miocardio (mortal y no mortal), ictus (mortal y no mortal)	Disminución de la variable principal con AAS Disminución del riesgo de IAM con AAS	Sin diferencias en la incidencia de ictus hemorrágico Sin diferencias en la incidencia de hemorragia digestiva
PPP	4.495	Hombres: 42 % > 60 años: 71 % Fumadores: 15 % Hipertensión arterial: 50 % Diabetes mellitus: 17 %	AAS 100 mg/día	Abierto no controlado	3,6	Mortalidad total, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal	Sin diferencias en la variable principal Disminución de la mortalidad cardiovascular con AAS	Sin diferencias de riesgo de ictus hemorrágico Sin diferencias en la incidencia de hemorragia digestiva
WHS	39.876	Mujeres > 60 años: 10,3 % Fumadores: 13,1 % Hipertensión arterial: 10 % Diabetes mellitus: 25,9 %	AAS 100 mg/48 h	Aleatorizado comparado con placebo	10,1	Mortalidad total, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal	Sin diferencias en la variable principal Disminución del riesgo de ictus con AAS	Sin diferencias de riesgo de hemorragia digestiva

Más recientemente se llevó a cabo un metaanálisis que agrupó los datos de todos los ensayos clínicos publicados, con un total de 90.000 pacientes. Los resultados mostraron la reducción del riesgo de eventos coronarios, IAM no mortal y el total de acontecimientos con AAS, aunque no se observaron diferencias en la incidencia de ictus o mortalidad de causa cardiovascular.

## ¿Qué pacientes podrían beneficiarse del tratamiento antiagregante en la prevención primaria?

Es difícil establecer la población diana –en especial en personas con un riesgo bajo de presentar eventos cardiovasculares–, ya que el riesgo de los efectos adversos podría no compensar un efecto beneficioso cuantitativamente modesto.

Los resultados de distintos metaanálisis muestran una relación entre el beneficio y el riesgo favorable para el AAS en la prevención primaria en pacientes con alto riesgo basal de enfermedad cardiovascular (riesgo cardiovascular igual o superior al 20 % en 10 años o mortalidad cardiovascular  $\geq 5$  %). El mayor beneficio se observó en pacientes con presión controlada (presión arterial sistólica entre 110 y 130 mmHg), y se observaron diferencias significativas estadísticamente con aquellos con presión arterial sistólica mayor de 145 mmHg, en los que el beneficio del tratamiento disminuyó y a la vez el riesgo de ictus hemorrágico aumentó.

## ¿Cuál es la dosis indicada?

El uso del AAS en la prevención primaria ha sido evaluado con diferentes dosis (entre 75 y 325 mg diarios) y se han obtenido beneficios con dosis bajas (100 mg/día). Por ahora no hay motivo para recomendar una dosis diferente.

## ¿Cuál es la eficacia de la antiagregación en la prevención primaria en los diabéticos?

La diabetes se ha asociado a un mayor riesgo de cardiopatía isquémica y a mayores tasas de mortalidad por esta causa. Las complicaciones macro-

vasculares son la causa principal de morbimortalidad en estos pacientes, que en líneas generales presentan un riesgo claramente superior al de la población general.

Hasta ahora se han llevado a cabo dos ensayos específicamente con pacientes diabéticos: el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) y el recientemente publicado Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes (POPAD). El primero comparó el efecto de 650 mg/día de AAS vs. placebo en diabéticos, con o sin antecedentes de acontecimientos cardiovasculares. El tratamiento con AAS no se asoció a **ninguna reducción significativa estadísticamente de la mortalidad total** ni de otras variables secundarias, como la mortalidad de causa cardiovascular o el IAM. Los resultados del ensayo clínico POPAD fueron similares. El tratamiento con dosis de 100 mg/día de AAS tampoco se asoció a disminución de la mortalidad ni de la variable compuesta de mortalidad por enfermedad coronaria o ictus, IAM o ictus no mortal o amputación por encima de la rodilla.

En el último metaanálisis del Antiplatelet Trialists' Collaboration (ATC) se observó una reducción similar –sin significación estadística– del 7 % de acontecimientos cardiovasculares mayores (IAM, ictus o muerte vascular) en los pacientes diabéticos tratados con AAS.

A pesar de estos resultados, algunas asociaciones médicas han recomendado el tratamiento con AAS en la prevención primaria en pacientes diabéticos, por lo que continúa abierto el debate sobre su uso. Estos resultados no eximen del hecho de que los pacientes diabéticos presentan un riesgo cardiovascular alto; pero en general serían necesarios los resultados de grandes ensayos clínicos que evalúen la efectividad del AAS para la prevención primaria en estos pacientes que se están llevando a cabo en la actualidad (ACCEPT-D, JPAD, ASCEND).

Basándonos en la evidencia disponible en la actualidad, de momento es aconsejable ser prudentes y recomendar la evaluación individual del riesgo cardiovascular global de cada paciente considerando la diabetes *mellitus* un factor de riesgo más y, dependiendo de ello, aplicar o no terapias basadas en fármacos.

**El AAS en dosis bajas (100 mg/día) es el único antiagregante con evidencia de uso en la prevención primaria.** El tratamiento debería tomarse en consideración para pacientes con riesgo basal de enfermedad cardiovascular con riesgo cardiovascular igual o superior al 20 % en diez años o mortalidad cardiovascular  $\geq 5\%$  siempre que las cifras tensionales estén normalizadas.

## Tratamiento antiagregante en la prevención secundaria

El beneficio del tratamiento antiagregante en la prevención secundaria está bien establecido. A pesar de ello, hay controversia en la elección del tratamiento antiagregante en las diferentes patologías cardiovasculares y en definir en qué situaciones está indicado el tratamiento antiagregante en monoterapia o en terapia combinada.

El metaanálisis del ATC es uno de los estudios principales para evaluar la eficacia de la antiagregación en pacientes de riesgo cardiovascular. Este ensayo incluyó 195 ensayos clínicos en que se evaluaba el tratamiento antiagregante frente a control en pacientes de alto riesgo ( $n = 135.640$ ). Demostró que el tratamiento prolongado con antiagregantes en pacientes de alto riesgo reduce en un 25 % el riesgo combinado de IAM no letal, ictus no letal o muerte de causa cardiovascular. En los principales subgrupos evaluados (IAM, ictus o enfermedad vascular periférica) los beneficios del tratamiento antiagregante superaron los riesgos de complicaciones hemorrágicas. Asimismo, las dosis bajas de AAS (75-100 mg/día) fueron la pauta más evaluada y demostraron la misma eficacia que las dosis altas, con reducciones del 19 % con dosis altas (500-1500 mg/día), del 26 % con dosis medias (160-325 mg/día) y del 32 % con dosis bajas (75-150 mg/día).

El ensayo clínico más importante realizado con clopidogrel es el Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE). Este ensayo comparó dosis de 75 mg/día de clopidogrel con dosis de 325 mg/día de AAS en pacientes con IAM, ictus isquémico o enfermedad vascular periférica previa. En las dosis comparadas, el riesgo de ictus isquémico, IAM o muerte de causa cardiovascular fue ligeramente menor con el clopidogrel que con el AAS (5,32 % contra 5,84 % por año,  $p = 0,043$ ).

En el análisis de subgrupos, el beneficio del clopidogrel solamente se observó en pacientes con enfermedad vascular periférica, lo cual sugiere que este fármaco puede ser particularmente eficaz en estos. A pesar de los resultados obtenidos, el NNT (número de pacientes que es necesario tratar) de este estudio fue alto (NNT = 196, es decir, necesidad de tratar 196 pacientes al año para evitar un evento arteriosclerótico adicional), lo cual pone en cuestión la relevancia clínica de la superioridad del clopidogrel sobre el AAS, y no justificaría la diferencia de coste.

El tercero de los ensayos destacados en la valoración del tratamiento antiagregante en la prevención secundaria es el estudio Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization Management and Avoidance (CHARISMA). Este estudio evaluó el efecto del tratamiento combinado del clopidogrel y del AAS comparado con el AAS en monoterapia en pacientes con riesgo cardiovascular alto o enfermedad cardiovascular establecida para prevenir eventos aterotrombóticos. En este estudio, la terapia combinada no redujo de manera significativa la incidencia de la muerte cardiovascular, del ictus o del IAM en comparación con el AAS en monoterapia. La incidencia fue del 6,8 % con terapia combinada contra el 7,3 % (RR 0,93; IC95 % 0,83-1,05,  $p = 0,22$ ), y aumentó el riesgo de hemorragia.

## Patología cardíaca

### **Cardiopatía isquémica estable o crónica.**

Diversos ensayos clínicos han demostrado el beneficio del tratamiento con AAS vs. placebo o vs. control en pacientes con cardiopatía isquémica estable por reducción de la incidencia del IAM y de la mortalidad. Estos resultados coinciden con los obtenidos en el estudio ATC, en que en el grupo de pacientes con cardiopatía isquémica estable se observó la reducción del riesgo de eventos cardiovascular (IAM no letal, ictus no letal o muerte de causa cardiovascular) del 33 % con el tratamiento con antiagregantes plaquetarios vs. placebo (9,9 % contra 14,1 %,  $p < 0,001$ ).

Tal como hemos comentado, en el ensayo CAPRIE se observó una disminución global del riesgo de IAM, ictus o muerte de origen cardiovascular en cuanto al tratamiento con clopidogrel en pacientes con arteriosclerosis sintomática.

## **Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.**

El tratamiento con AAS ha demostrado eficacia en diversos ensayos en la fase aguda del IAM reduciendo de manera significativa la mortalidad, la tasa global de eventos cardiovasculares, la tasa de reestenosis y el mantenimiento de estos resultados a largo plazo.

En algunos ensayos clínicos, la asociación del clopidogrel y del AAS ha demostrado superioridad en comparación con el AAS solo. El ensayo Clopidogrel Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY) evaluó el efecto de añadir clopidogrel al tratamiento fibrinolítico y AAS. Al final del seguimiento de treinta días se observó una reducción del riesgo de la variable combinada muerte, recurrencia de IAM o angiografía en los pacientes que recibieron clopidogrel.

Otro de los ensayos que avala el uso de la doble antiagregación contra el AAS en estos pacientes es el Clopidogrel and Metoprolol i Myocardial Infarction Trial (COMMIT), de cuatro semanas de duración. En este ensayo, la terapia combinada de clopidogrel y AAS añadidos al tratamiento fibrinolítico contra el AAS en monoterapia supuso la reducción de nueve eventos por cada 1.000 pacientes en dos semanas, y los resultados de seguridad no mostraron exceso de riesgo de complicaciones hemorrágicas graves con la terapia combinada.

## **Angina inestable y síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.**

El AAS ha demostrado eficacia en pacientes con angina inestable y síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en numerosos ensayos clínicos comparados con placebo o frente a un control en cuanto a mortalidad, riesgo de IAM y la necesidad de angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP). En el ensayo ATC también se hizo el análisis de este subgrupo de pacientes y el tratamiento con antiagregantes plaquetarios redujo en un 46 % el riesgo de eventos cardiovasculares (8,0 % contra el 13,3 %,  $p < 0,001$ ).

Varios ensayos avalan la doble antiagregación contra el AAS en monoterapia en este grupo de pacientes. En el estudio Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE), la terapia combinada de AAS y clopidogrel se asoció a la reducción del riesgo de sufrir un evento arterosclerótico (reducción absoluta del 11,4 % al 9,3 %). Se observó el beneficio desde el primer mes

hasta el año de tratamiento, y alcanzó el máximo a los tres meses. A pesar de que la doble antiagregación se asoció con un incremento significativo del riesgo de sangrado, no se observaron diferencias significativas estadísticamente en cuanto a sangrados con riesgo vital, por lo que el balance entre riesgo y beneficio es suficiente para recomendar el uso de la combinación en estos pacientes.

## **Tratamiento con intervención coronaria percutánea (ICP).**

Entre las indicaciones en las que la terapia combinada con AAS y clopidogrel ha mostrado superioridad contra el AAS en monoterapia está el tratamiento antiagregante tras ACTP. En el ensayo PCI-CURE, en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST sometidos a ICP con implantación de *stent*, el clopidogrel añadido al tratamiento estándar con AAS antes del tratamiento y continuado durante doce meses mostró una disminución significativa estadísticamente de la variable combinada (muerte de causa cardiovascular, IAM o revascularización) del 12,6 % al 8,8 %, comparado con el AAS en monoterapia.

La terapia combinada del AAS desde dos horas antes de la intervención y mantenida de manera prolongada con clopidogrel desde 72 horas antes de la intervención y durante doce meses también obtuvo resultados similares en el ensayo clínico CREDO. Se observó una reducción del 27 % en la variable combinada de muerte, IAM o ictus (RR 3 %, IC95 % de 3,9-44,4), con un riesgo de complicaciones hemorrágicas que, aunque fue mayor para la terapia combinada, no alcanzó significación estadística (8,8 % contra 6,7 %,  $p = 0,07$ ).

Por otro lado, el ensayo PCI-CLARITY también demostró la superioridad de la doble antiagregación en los pacientes sometidos a ICP. Al final del seguimiento de treinta días, la terapia combinada redujo de manera significativa la incidencia de muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio o ictus tras la ACTP (7,5 % contra 12 %,  $p = 0,001$ ; NNT = 23).

## **¿Cuánto tiempo debe mantenerse la doble antiagregación?**

Actualmente es difícil evaluar la duración óptima del tratamiento combinado, ya que puede variar dependiendo de la situación clínica. **En los pacien-**

**tes con enfermedad cardiovascular estable, el balance negativo entre riesgo y beneficio que se observó en el estudio CHARISMA no apoya la doble antiagregación.**

En general, los estudios hechos con pacientes sometidos a una intervención percutánea coronaria con implantación de *stent* en los que el tratamiento con terapia combinada con clopidogrel ha sido superior al AAS en monoterapia han tenido una duración de doce meses, por lo se aconseja mantenerlo durante este tiempo. Aunque es importante mantener el tratamiento durante un año, ya que la suspensión precoz se ha relacionado con episodios de trombosis, actualmente carecemos de evidencia suficiente para recomendar su uso por tiempo indefinido.

En un estudio observacional con 4.666 pacientes tratados con *stent* liberador de fármaco o con *stent* convencional se evaluó el beneficio de prolongar el tratamiento con clopidogrel en ambos tipos de *stent*. Se observó que en los pacientes a los que se había implantado un *stent* convencional, el hecho de prolongar el tratamiento con clopidogrel no tuvo ninguna influencia sobre la incidencia de muerte o infarto entre los 6 y los 24 meses. Por el contrario, la prolongación de la doble antiagregación sí redujo la incidencia de muerte o infarto durante este tiempo en los pacientes con un *stent* liberador de fármaco. En general, el riesgo de trombosis tardía (después de un año tras la implantación del *stent*) en los pacientes con *stent* liberador de fármaco es bajo (aprox. 0,6 /1.000 pacientes por año), lo cual plantea la duda de qué hacer con estos pacientes.

**El AAS en dosis de 100 mg/día se considera el fármaco de primera elección en la prevención secundaria en pacientes con cardiopatía isquémica.** El clopidogrel puede considerarse como una alternativa al AAS en los casos contrastados de intolerancia a este.

La doble antiagregación con AAS y clopidogrel ha demostrado superioridad al AAS en monoterapia en las situaciones siguientes:

- Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.
- Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST .
- Pacientes sometidos a una intervención corona-

ria percutánea con colocación de *stent*.

Es importante mantener el tratamiento con clopidogrel durante un año tras la implantación de un *stent*, ya que la suspensión precoz se ha relacionado con episodios de reestenosis. Sin embargo, actualmente carecemos de evidencia suficiente para recomendar su uso por tiempo indefinido.

## Patología cerebrovascular

### **Antiagregación en la fase aguda del ictus isquémico.**

Hay varios estudios que han evaluado la eficacia del AAS en la fase aguda del ictus isquémico. Los resultados obtenidos en estos ensayos avalan el tratamiento con AAS en esta fase y coinciden con los obtenidos en los dos metaanálisis que se han llevado a cabo abordando la eficacia de este tratamiento en estos pacientes.

En el estudio ATC, el tratamiento con antiagregantes plaquetarios comparado con placebo redujo un 11 % la tasa global de eventos cardiovasculares (8,2 % contra 9,1 %,  $p < 0,001$ ). A pesar de que el tratamiento con antiagregantes plaquetarios se asoció a un exceso de riesgo de ictus hemorrágico de 1,9 por cada 1.000 pacientes, se compensaba por una reducción absoluta del ictus isquémico de 6,9 por cada 1.000 pacientes.

Recientemente, en una revisión Cochrane se han evaluado la eficacia y la seguridad del tratamiento con antiagregantes plaquetarios para el ictus isquémico agudo. El tratamiento con AAS se asoció a una disminución significativa de la muerte o la dependencia a los seis meses. En términos absolutos, por cada 1.000 pacientes tratados, trece más sobrevivían sin secuelas al final del seguimiento, y diez de cada 1.000 pacientes tratados alcanzaban la recuperación completa. El tratamiento se asoció con un exceso pequeño –pero real– de dos hemorragias intracraneales sintomáticas por cada 1.000 pacientes, pero este hecho estuvo compensado por una reducción de siete ictus isquémicos recurrentes y aproximadamente un TEP por cada 1.000 pacientes tratados.

### **Antiagregación en la prevención secundaria del ictus.**

Los resultados de numerosos ensayos apoyan el beneficio del tratamiento con antiagregantes plaquetarios en la prevención secundaria del ictus is-

quémico o accidente isquémico transitorio. El AAS es el fármaco más estudiado.

El metaanálisis ATC en el análisis de subgrupos de pacientes con antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio, el tratamiento con antiagregantes plaquetarios redujo un 22 % la tasa global de eventos cardiovasculares, incluidas disminuciones significativas de la mortalidad global, de la mortalidad cardiovascular, de la recurrencia de ictus y de los infartos de miocardio (17,8 % contra 21,4 %,  $p < 0,001$ ).

En estudios de prevención vascular a largo plazo tras el primer episodio de ictus no se han encontrado diferencias significativas entre las dosis de 75 a 150 mg/día de AAS y dosis más altas del antiagregante, lo que refuerza el uso de dosis bajas.

En el caso del clopidogrel, los resultados globales del ensayo CAPRIE apoyarían usarlo para estos pacientes, ya que se asoció a una reducción del ictus isquémico, el IAM o la muerte de causa cardiovascular en la prevención secundaria de estos pacientes, aunque en el análisis del subgrupo de pacientes del ensayo CAPRIE de pacientes con antecedentes de ictus, el tratamiento con clopidogrel produjo una reducción del riesgo del 7,3 %, que no fue significativa estadísticamente (7,15 % contra 7,71 % al año,  $p = 0,26$ ).

En la prevención secundaria del ictus, la combinación de AAS y clopidogrel (75 mg/día) no ha demostrado mayor eficacia que el AAS solo y se ha asociado a un mayor riesgo de hemorragia.

En el ensayo clínico Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk Patients (MATCH), en pacientes con antecedentes de ictus isquémico y al menos un factor de riesgo vascular adicional, la combinación de clopidogrel y AAS (75 mg/día) no redujo el riesgo de eventos isquémicos en comparación con el clopidogrel y aumentó el riesgo de hemorragia. Estos resultados coinciden con los que se obtuvieron del análisis de este subgrupo de pacientes en el CARISMA, en que se observó una reducción del riesgo a favor de la terapia combinada sin que fuera significativa estadísticamente.

### **Tratamiento en caso de recurrencia en pacientes en tratamiento con AAS.**

En el momento de la revisión, no se han identificado estudios de potencia adecuada para decidir

cuál es el mejor tratamiento en casos de recurrencia del ictus en los pacientes que ya toman AAS (u otros antiagregantes). Las estrategias posibles que pueden plantearse incluirían: continuar con el AAS, cambiar a otro antiagregante o añadir otro (clopidogrel, dipiridamol o ticlopidina) o empezar con la anticoagulación oral crónica (INR 2-3).

Se ha identificado un estudio observacional en que se evaluaron diferentes opciones terapéuticas en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con antecedentes de ictus y que ya estaban en tratamiento con AAS. Los pacientes recibieron AAS y clopidogrel (135), anticoagulación oral (25) o fueron sometidos a endarterectomía (15). La doble antiagregación se asoció a una baja incidencia de eventos cardiovasculares (ictus no mortal, IAM no mortal o antecedente de ictus isquémico) 4,5 % contra 33 % en los pacientes con anticoagulación oral.

A pesar de estos resultados, en prevención secundaria, en el estudio MATCH la asociación del AAS con el clopidogrel frente a clopidogrel sólo, en pacientes de alto riesgo que han tenido un ictus isquémico se asoció a un descenso no significativo de eventos isquémicos y un aumento significativo del número de hemorragias, por lo que la doble antiagregación no debería plantearse en estos pacientes.

En general, diversos ensayos han evaluado la eficacia del AAS frente a la anticoagulación oral en la prevención secundaria en pacientes con enfermedad cerebrovascular de **origen no cardioembólico** y en ninguno de ellos la anticoagulación oral demostró superioridad comparada con el AAS y si se asoció a un mayor riesgo de hemorragia. El clopidogrel, podría plantearse como una alternativa en casos de recurrencia que no precise anticoagulación.

**El AAS es el antiagregante de elección en la prevención secundaria en pacientes con patología cerebrovascular.** El clopidogrel podría ser una alternativa en los casos de contraindicación o de recurrencia que no precise anticoagulación.

El tratamiento antiagregante es efectivo y seguro en la fase aguda del ictus isquémico, ya que la reducción del riesgo de recurrencia precoz de ictus isquémico y la mejora del pronóstico a largo plazo es mayor que el riesgo de complicaciones hemorrágicas precoces. **El tratamiento antiagre-**

**gante con AAS debe iniciarse en las primeras 48 horas, preferiblemente tras el inicio de los síntomas deficitarios, siempre que el diagnóstico de un ictus hemorrágico se haya descartado y no haya contraindicación para usarlo.**

## Enfermedad arterial periférica

El tratamiento antiagregante ha demostrado eficacia en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad arterial periférica y claudicación intermitente.

El metaanálisis del ATC incluyó en su análisis de subgrupos a los pacientes con enfermedad arterial periférica, en los que se observó una reducción absoluta del riesgo del 23 %, similar a la de otros grupos (5,8 % contra 7,1 %;  $p < 0,004$ ). Dentro de este subgrupo, en los pacientes con claudicación intermitente ( $n = 3.295$ ) la reducción fue del 18 % (RR 0,78; IC95 % 0,5-1,1) y no fue significativa estadísticamente.

En un ensayo clínico reciente en que se evaluó la eficacia del AAS (100 mg/día) durante dos años en pacientes con enfermedad arterial periférica se observó una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares en un 64 % (RR 0,35; IC95 % 0,15-0,82;  $p = 0,016$ ).

Por otro lado, en el ensayo clínico CAPRIE los resultados del clopidogrel fueron discretamente superiores a los del AAS en cuanto a la reducción de la mortalidad de causa cardiovascular. Posteriormente, al hacer un análisis de subgrupos, el beneficio del clopidogrel solamente se observó en el subgrupo de pacientes con enfermedad vascular periférica ( $n = 6.452$ ) con una reducción del riesgo del 23,8 % (3,71 % contra 4,86 % al año,  $p = 0,0028$ ), lo cual sugiere que este fármaco puede ser particularmente eficaz en la prevención de episodios vasculares en pacientes con enfermedad arterial periférica sintomática. A pesar de estos resultados, el NNT que se obtuvo fue alto (NNT = 196, es decir, necesidad de tratar 196 pacientes al año para evitar un evento arteriosclerótico adicional), lo que pone en cuestión la relevancia clínica de la superioridad del clopidogrel sobre el AAS. **El escaso beneficio derivado del tratamiento con clopidogrel contra el AAS no justifica la diferencia del coste.**

Las dosis de 75-150 mg de AAS han demostrado eficacia en el tratamiento de estos pacientes

al igual clopidogrel. En pacientes sometidos a angioplastia o cirugía de derivación (*bypass*), el AAS previene la oclusión arterial y la necesidad de la reintervención, al igual que la terapia combinada. Ninguna de las terapias combinadas estudiadas ha demostrado superioridad al AAS en monoterapia.

El AAS en dosis bajas (75-150 mg/día) de manera indefinida es el fármaco de elección como prevención secundaria en pacientes con EAP. El clopidogrel en dosis de 75 mg/día es una alternativa para aquellos pacientes en los que esté contraindicado el AAS. La terapia combinada no ha demostrado superioridad al AAS solo en estos pacientes.

## Consideraciones de seguridad

El principal aspecto de seguridad a valorar en la evaluación del tratamiento antiagregante es el sangrado digestivo. Esto es debido al daño en la mucosa gástrica relacionado con la dosis y al efecto antiagregante, y la incidencia de hemorragias gastrointestinales puede aumentar en general con cualquier régimen antiplaquetario.

En el estudio CAPRIE, la hemorragia gastrointestinal sólo fue ligeramente inferior con clopidogrel que con AAS (el 1,99 frente al 2,66 % durante 1,9 años de tratamiento), a pesar de la dosis relativamente alta de AAS (325 mg/día). Se debe tener presente que este estudio no incluyó a pacientes con intolerancia a la AAS y que no conocemos el riesgo de hemorragia digestiva con clopidogrel comparado con placebo. En general, el clopidogrel tiene una tolerancia comparable a la AAS en lo que hace referencia a efectos adversos hematológicos graves (neutropenia grave) y hepatotoxicidad, pero presenta con mayor frecuencia sarpullido y diarrea.

En cuanto al riesgo de hemorragia intracraneal asociado al tratamiento con AAS, aunque el riesgo relativo aumenta un 30 %, el riesgo absoluto de dicha complicación atribuible a la terapia antiplaquetaria con AAS en dosis próximas a los 75 mg/día es inferior a 1/1.000 pacientes por año de tratamiento. No hay evidencia de riesgo de sangrado intracraneal dependiente de la dosis con AAS en rango terapéutico.

## Tratamiento antiagregante en pacientes con intolerancia gastrointestinal al AAS

El tratamiento con AAS a largo plazo aumenta significativamente la incidencia de hemorragia digestiva, incluso cuando se emplea en dosis bajas (50-162,5 mg/día), aunque el riesgo es menor con dosis inferiores a 100 mg/día.

El efecto gastroprotector de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) en estos casos está establecido. En un metaanálisis en el que se evaluó la eficacia de IBP (omeprazol o pantoprazol) en la prevención de hemorragias digestivas recidivantes de distintos orígenes, el tratamiento con IBP demostró reducir el riesgo de resangrado y de intervención quirúrgica, sin que se observara una disminución de la mortalidad. A pesar de esto, no se recomienda el uso rutinario de gastroprotectores en los casos de tratamiento con dosis bajas de AAS.

Hasta el momento se ha llevado a cabo un solo ensayo clínico en pacientes con úlcera digestiva asociada al tratamiento con AAS valorando el cambio de tratamiento a clopidogrel o mantener la AAS con un IBP. El estudio incluyó 320 pacientes con úlcera digestiva asociada al tratamiento con AAS. Tras la cicatrización de la úlcera, los pacientes se asignaron a dos ramas de tratamiento: clopidogrel 75 mg/día + placebo, frente a AAS + esomeprazol 40 mg/día. A los 12 meses, la recidiva de sangrado gástrico en el grupo de los tratados con clopidogrel fue del 7,9 % contra el 0,7 % entre los tratados con AAS + esomeprazol.

Recientemente, se ha publicado un estudio observacional sobre el riesgo de hemorragia digestiva alta (HDA) asociada al uso de antiagregantes y cómo prevenirla con fármacos gastroprotectores. Se observó que en pacientes que tomaban simultáneamente un IBP (generalmente omeprazol) con la AAS no tenían un mayor riesgo de sangrado.

Otra opción que hay que valorar sería sustituir el tratamiento con AAS por clopidogrel con un IBP. En un ensayo clínico, simple ciego, en el que se comparaban la eficacia y la seguridad de la administración conjunta de clopidogrel (75 mg/día) + omeprazol (20 mg/día) vs. AAS (80-160 mg/día) +

omeprazol (20 mg/día) en pacientes (n = 129) con dispepsia o hemorragia gastrointestinal asociada al tratamiento con AAS en dosis bajas, no se observaron diferencias significativas en la incidencia de dispepsia ni de hemorragia digestiva entre los dos grupos.

Basándonos en la evidencia disponible, el clopidogrel no parece una alternativa segura para pacientes con antecedentes de sangrado GI, por lo que en general debe adicionarse un IBP a cualquiera de los tratamientos antiagregantes en este tipo de pacientes.

---

## Tratamiento antiagregante en pacientes quirúrgicos

---

El tratamiento antiagregante desempeña un papel muy importante en la profilaxis secundaria y primaria de eventos cardiovasculares, pero a la vez determina que aumente el sangrado quirúrgico. Retirar dosis bajas de AAS en pacientes de riesgo cardiovascular alto se ha asociado con la aparición de eventos cardiovasculares, tal como muestran estudios retrospectivos, por lo que el AAS en dosis bajas debe mantenerse preoperatoriamente, salvo cuando la morbimortalidad del riesgo hemorrágico sea superior o igual al riesgo trombótico secundario a retirarlo (es decir a la posibilidad de aparición de IAM, ictus o muerte de origen vascular).

En los pacientes con enfermedad arteriosclerótica debemos considerar el riesgo y el beneficio de la suspensión del AAS, ya que en los pacientes de riesgo cardiovascular alto la suspensión del AAS incrementa el riesgo de IAM e ictus y se ha relacionado con la disminución de la permeabilidad de los procedimientos, por lo que debería mantenerse el tratamiento preoperatorio y postoperatorio.

En las cirugías con riesgo alto de hemorragia se recomienda suspender el tratamiento con clopidogrel entre siete y nueve días antes de la cirugía, para evitar complicaciones hemorrágicas. Así mismo se recomienda la suspensión en cirugías en las que el aumento del sangrado presenta un riesgo alto para el paciente (cirugía de retina o intracraneal).

En el caso de pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea y que estén recibiendo un

tratamiento de doble antiagregación, la suspensión precoz se ha relacionado con episodios de trombosis, por lo que en los casos de cirugía no cardiaca se recomienda lo siguiente:

– No implantar *stent* liberador de fármaco en pacientes que vayan a ser sometidos a una cirugía en el año siguiente si no se puede demorar esa cirugía.

– Los procedimientos quirúrgicos o invasivos no cardiacos que precisen suspender alguno o los dos antiagregantes deben retrasarse hasta que los pacientes completen un año de doble antiagregación tras la implantación de un *stent* liberador de fármaco y un mes tras el tratamiento con *stents* convencionales. Si no es posible, se recomienda al menos no suspender el AAS y reiniciar la tienopiridina lo antes posible tras la intervención.

---

## Coste del tratamiento con los fármacos seleccionados

---

Se ha calculado el coste anual del tratamiento con cada uno de los fármacos evaluados. Los datos siguientes provienen del Catálogo Corporativo de Medicamentos del Servicio de Salud de noviembre de 2008.



