

ÍNDICE

EDITORIAL	1
TELITROMICINA	2
TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE EN PREVENCIÓN SECUNDARIA ¿CUÁNDO UTILIZAR CLOPIDOGREL? INDICACIONES Y CONDICIONES DE USO	4

COMITÉ EDITORIAL

Àngela Aguiló	M ^a Vega Martín
M ^a Victoria Álvarez	Margarita Prats
Ignacio Blasco	Manel Pinteño
M ^a Asunción Boronat	Francesc Puigventós
Beatriz Calderón	Marta Rovira
Francisco Campoamor	Joan Serra
Olga Delgado	Rafael Torres
Esperanza Estaún	Montserrat Vilanova
Àngels Lladó	María Zaforteza
Victor Llodrà	

IMAGEN DEL MES

"...el médico..."



EDITORIAL

Controversias sobre el uso de los nuevos medicamentos

La aparición continua en el mercado de medicamentos "me too", de escasa o nula aportación en términos de eficacia, seguridad y/o adecuación terapéutica, respecto al principio activo de referencia para su clase o patología, requiere un posterior trabajo de posicionamiento terapéutico de los mismos por parte de los profesionales sanitarios. Estos medicamentos no llenan un vacío terapéutico, por lo que resultan prescindibles.

Los facultativos centran la mayor parte de su prescripción en los llamados "medicamentos p", aquellos fármacos con los que están más familiarizados y con los que pueden cubrir un alto porcentaje de sus prescripciones. Un nuevo fármaco sólo debería incorporarse a esta batería de "medicamentos p" cuando la evidencia científica garantiza al menos igualdad en términos de eficacia y un mejor perfil de seguridad y/o adecuación terapéutica. Resulta necesario, por tanto, poner a disposición de los prescriptores, información objetiva, completa y adecuada en el tiempo sobre los nuevos medicamentos, que puedan contrastar con cualquier otra que reciban (estudios financiados por la industria farmacéutica, reuniones de presentación de nuevas moléculas,...) antes de incorporarlos a su prescripción habitual.

Estas actividades de posicionamiento de nuevos fármacos deben ser apoyadas desde las propias instituciones sanitarias. Asimismo, la política de autorización de nuevos fármacos debería ser coherente con las recomendaciones de utilización de los medicamentos de referencia para cada patología. Consideración aparte merecen las autorizaciones de retirada de determinadas especialidades farmacéuticas que obligan a una modificación del patrón de prescripción preexistente, por sustitución de fármacos tradicionales, de eficacia y seguridad contrastadas, por otros nuevos con menor experiencia de uso.

La farmacoterapia requiere de un enfoque integral consecuente, con implicación de todos los agentes implicados (instituciones, agencias autonómicas de evaluación, comisiones de Farmacia y Terapéutica, sociedades científicas y médicos) para fomentar el uso racional de los medicamentos.

Comité Editorial

TELITROMICINA

La telitromicina (Ketec®) es el primer antibiótico comercializado de la clase de los ketólidos, antibacterianos relacionados con los macrólidos.

Inhibe la síntesis de proteínas actuando a nivel del ribosoma: es activa "in vitro" frente a *S. pneumoniae* (incluidas cepas resistentes a betalactámicos y macrólidos), *S. pyogenes*, *M. catarrhalis*, *Clamidia*, *Legionella*, *Micoplasmas* y en menor grado (sensibilidad intermedia) a *H. influenzae*.

Puntos de corte de la sensibilidad

CMI recomendados: Sensible $\leq 0,5$ mg/l, Resistente > 2 mg/l.

Indicaciones clínicas autorizadas

- Mayores 18 años:

Neumonía adquirida en la comunidad leve o moderada.

Reagudización bronquitis crónica y Sinusitis aguda: sólo debe utilizarse para infecciones causadas por cepas bacterianas para las que se sospecha o se ha probado que sean resistentes a antibióticos macrólidos o beta-lactámicos, o para pacientes que no puedan ser tratados con estos antibióticos.

- A partir de 12 años:

Amigdalitis/faringitis, producidas por estreptococos beta del grupo A como alternativa cuando los antibióticos betalactámicos no son adecuados.

Posología

La dosis recomendada es de 800 mg (2 comprimidos) una vez al día durante 7-10 días para neumonía y 5 días en el resto de las indicaciones.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a macrólidos.

Historia de síndrome de alargamiento del intervalo QT o con historia familiar.

Miastenia gravis.

Interacciones

Simvastatina, lovastatina y atorvastatina, astemizol, terfenadina, ergotamina, dihidroergotamina y pimozida.

Monitorizar pacientes con digoxina, anticoagulantes orales, benzodiazepinas, tacrolimus, sirolimus y ciclosporina, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital.

EFICACIA

Los ensayos clínicos, en general, hablan en favor de una eficacia similar de la telitromicina en relación con sus comparadores para las indicaciones investigadas.

En NAC: frente amoxiclavulánico, cefuroxima-axetilo y claritromicina.

En exacerbación de la bronquitis crónica: frente a amoxiclavulánico, cefuroxima-axetilo y claritromicina

En sinusitis: frente amoxiclavulánico, cefuroxima-axetilo y moxifloxacino

En faringitis: frente a penicilina V y claritromicina

El diseño de los ensayos publicados es de no inferioridad (establecen unos límites predefinidos del -15%). La variable principal para evaluar la eficacia utilizada en los estudios de neumonía, exacerbación de la bronquitis crónica y sinusitis es la tasa de curación clínica en la visita realizada 16-24 días tras el inicio del tratamiento. Se define curación clínica como la resolución de signos y síntomas previos al tratamiento o la mejoría sin necesidad de tomar antibiótico adicional.

En los estudios de amigdalitis/faringitis, la variable principal es la curación bacteriológica.

Los resultados se analizan por protocolo, es decir la población evaluada es aquella con diagnóstico confirmado que ha tomado al menos una dosis de fármaco y no ha incumplido ningún aspecto del protocolo del ensayo.

¿Y EN PATÓGENOS RESISTENTES A MACRÓLIDOS?

Van Rensburg DJ y col han publicado los resultados extraídos de 9 ensayos acerca del uso de telitromicina en pacientes con NAC causada por neumococos con resistencia a penicilina y/o eritromicina: de 327 pacientes con neumonía causada por *S. pneumoniae* se detectaron 61 casos causados por cepas de neumococos resistentes. El tratamiento con telitromicina obtiene un 91,8% de curación clínica global: un 91% en cepas resistentes a penicilina y/o eritromicina y un 94% en cepas sensibles a penicilina y/o eritromicina.

El problema es que estos resultados son difíciles de aplicar a nuestra población, ya que el número de cepas de neumococo resistente en los estudios es pequeño, mientras que nuestras tasas de resistencia de neumococo a macrólidos y penicilina son altas.

SEGURIDAD

Trastornos gastrointestinales y del sistema nervioso.

Miastenia gravis (que podría amenazar la vida del paciente), pérdida transitoria de la conciencia y alteraciones temporales de la visión.

Daño hepático grave. La AEMPS recomienda precaución en pacientes con enfermedad hepática.

ADECUACIÓN

Pauta de administración corta (5 ó 7 días) y de una sola toma diaria, lo que podría facilitar el seguimiento completo y adecuado del tratamiento por parte de los pacientes.

COSTE

Telitromicina tiene un coste (PVP + IVA) por tratamiento de 33,66€ en los tratamientos de 5 días y 67,32 € en los tratamientos de 7 ó 10 días.

CONCLUSIONES Y LUGAR EN LA TERAPEÚTICA

La telitromicina pertenece a una **nueva clase de antibióticos** cuyo mecanismo de acción difiere del resto de los antibióticos existentes.

En los ensayos clínicos publicados, la telitromicina ha demostrado una **eficacia clínica y bacteriológica similar** a los resultados obtenidos por los fármacos con los que se ha comparado. Aunque telitromicina parecía presentar poca capacidad para inducir resistencias in vitro, ya han aparecido resistencias cruzadas entre eritromicina y telitromicina en *S. pyogenes*.

En cuanto a la **seguridad clínica, la publicación reciente de casos de daño hepático** grave asociados a la administración de telitromicina, la sitúa en una posición desfavorable frente a otros antibióticos con la misma eficacia en el tratamiento de infecciones, principalmente en Atención Primaria, ya que los demás antibióticos presentan menor potencial de interacciones y mejor perfil de seguridad.

Aunque presenta la ventaja de tener una **mejor adecuación** respecto a sus comparadores, lo que podría traducirse en mejor cumplimiento del tratamiento, desde el punto de vista **económico está en desventaja frente a otras** alternativas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Ketec
2. Hagberg L, et al. Infection 2002 ;30 378-86.
3. Dunbar LM et al.. Clin Ther. 2004;26:48-62.
4. Tellier Get al. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2004; 54:515-23.
5. Aubier M et al.. Respire Med.2002;96(11):862-71.

6. Servos MJ, et al. Journal of International Medical Research. 2003;31:157-69.
7. Fogarty et al. Chest. 2005;128(4):1980-8
8. Luterman M et al. Ear Nose and Throat Journal. 2003;82:576-90.
9. Buchanan PP et al. American Journal of Rhinology. 2003;17:369-77.
10. Ferguson BJ et al. Efficacy. Otolaryngol Head Neck Surg. 2004;131:207-14
11. Ragnar Norrby S, et al. Scand J Infect Dis. 2002;33:883-90.
12. Quinn J, et al. Clin Ther. 2003;25:422-443.
13. Informe EPAR EMEA: Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/ketek/101401en6.pdf> (último acceso: 14 agosto 2007)
14. van Rensburg DJ, et al. Chemotherapy. 2005;51:186-92
15. RESTRICCIONES DE USO Y ADVERTENCIAS SOBRE TELITROMICINA (KETEK®) Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/telitromicina-abril07.htm>
16. SEPAR. Arch Bronconeumol. 2005; 41(5):272:89.
17. Tratamiento antibiótico empírico inicial de la Neumonía Adquirida en la comunidad en el adulto inmunocompetente. Rev Esp Quimioter. 2003; 16(4):457:66.
18. Segundo documento de consenso sobre el uso de antimicrobianos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol. 2003; 39(6):274-82.
19. Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ), Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES), Sociedad Española de Medicina General (SEMG), Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista (SEMERGEN) y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Tercer documento de consenso sobre el uso de antimicrobianos en la agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Rev Esp Quimioterap, Marzo 2007; Vol. 20 (Nº 1): 93-105

Beatriz Calderón. Servicio de Farmacia - Hospital Son Llútz

TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE EN PREVENCIÓN SECUNDARIA ¿CUÁNDO UTILIZAR CLOPIDOGREL? INDICACIONES Y CONDICIONES DE USO

La aterotrombosis es el principal elemento que condiciona el desarrollo y mal pronóstico de diversos trastornos cardiovasculares que cursan con isquemia y que afectan a la circulación arterial periférica, cerebral o coronaria, siendo las plaquetas un elemento clave en la trombosis patológica. El tratamiento antiagregante en pacientes con riesgo cardiovascular elevado ha demostrado una reducción de la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM), accidente vascular cerebral (AVC) no letal y mortalidad de origen cardiovascular.¹⁾

La aspirina se considera el fármaco de primera elección en la prevención farmacológica de la trombosis arterial. Actúa mediante la inhibición irreversible de la ciclooxigenasa 1 (COX-1) plaquetaria y, por tanto, de la producción de tromboxano. La dosis antiagregante óptima de aspirina se sitúa en 75-150 mg/día, ya que la reducción relativa del riesgo que ofrece puede ser menor con una dosis inferior o superior a este rango. Al contrario que los efectos antiplaquetarios, los efectos secundarios gastrointestinales de la aspirina aumentan con dosis superiores.¹⁻³⁾

El **clopidogrel** es una tienopiridina que actúa como antagonista no competitivo de los receptores de difosfato de adenosina y tiene efectos antitrombóticos similares a los de la aspirina. Hoy en día puede considerarse una alternativa a la aspirina en pacientes con contraindicación o intolerancia a la misma, y en algunos casos asociado a ella como tratamiento de elección.¹⁻²⁾

Recientemente, se han ampliado las indicaciones de clopidogrel en base a los estudios realizados en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA). Por este motivo, y debido al uso extenso del clopidogrel y a las dudas que puedan surgir sobre sus condiciones de uso, creemos importante realizar una revisión valorando estos aspectos.

Indicaciones y duración del tratamiento de clopidogrel (según ficha técnica):

CLOPIDOGREL EN MONOTERAPIA	
Antiagregación en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio	Desde los pocos días hasta un máximo de 35 días
Antiagregación en pacientes que han sufrido un infarto cerebral	Desde los 7 primeros días hasta un máximo de 6 meses
Antiagregación en pacientes con arteriopatía periférica establecida	Duración indefinida
DOBLE ANTIAGREGACIÓN CON ASPIRINA	
SCA sin elevación de segmento ST, incluyendo pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea con colocación de stent	Dosis de carga y posteriormente en combinación con aspirina durante 12 meses (beneficio máximo a los 3 meses)
SCA con elevación del segmento ST	Dosis de carga y posteriormente en combinación con aspirina, con o sin trombolíticos, durante 4 semanas

EFICACIA CLÍNICA**CLOPIDOGREL EN MONOTERAPIA**

El ensayo clínico más importante realizado con clopidogrel es el *Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE)*.⁴⁾ Se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego, comparando clopidogrel 75 mg/día frente a aspirina 325 mg/día. En él se incluyeron a 19.185 pacientes con infarto de miocardio previo, accidente cerebral previo o enfermedad vascular periférica y su duración media fue de 1.9 años. A las dosis comparadas, el riesgo de AVC isquémico, IAM o muerte de causa cardiovascular (variable principal compuesta) fue ligeramente menor con clopidogrel que con aspirina (5.32% frente a 5.84% año, $p=0.043$). Posteriormente, al realizar un análisis de subgrupos, el beneficio del clopidogrel sólo se observó en el subgrupo de pacientes con enfermedad vascular periférica (3.71% frente a 4.86% año, $p=0.0028$) sugiriendo que este fármaco puede ser particularmente eficaz en la prevención de episodios vasculares en pacientes con enfermedad arterial periférica sintomática.

Los resultados del estudio apoyan la indicación del clopidogrel en monoterapia en pacientes que hayan sufrido IAM, AVC o pacientes con arteriopatía periférica establecida. Aunque en el estudio CAPRIE, clopidogrel demostró ser ligeramente más eficaz que la aspirina, el elevado NNT resultante, de 196 (necesidad de tratar 196 pacientes al año para evitar un evento arteriosclerótico adicional), pone en cuestión la relevancia clínica de la superioridad de clopidogrel sobre aspirina en este tipo de pacientes¹⁾.

Hasta el momento no puede garantizarse una superioridad clara de clopidogrel frente a la aspirina, motivo por el que únicamente se considera una alternativa apropiada para pacientes de alto riesgo con enfermedad coronaria, cerebrovascular o enfermedad arterial periférica, que presentan contraindicaciones para recibir aspirina a dosis bajas.

¿EN QUE CASOS ESTA INDICADA LA DOBLE ANTIAGREGACIÓN?

Actualmente existen diversas situaciones en las que la terapia combinada con **aspirina** y **clopidogrel** ha mostrado superioridad frente a aspirina en monoterapia:

SCA sin elevación de segmento ST, incluyendo pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea con colocación de stent

En estos pacientes, existen varios ensayos que avalan la doble antiagregación frente a aspirina en monoterapia. El estudio CURE,⁵⁾ *Clopidogrel in Unstable Angina to prevent Recurrent Events*, es un ensayo clínico aleatorizado, doble-cego que incluyó a 12.562 pacientes con SCA sin elevación del segmento ST. El estudio comparaba dos ramas de tratamiento: clopidogrel 75 mg/día + aspirina 100 mg/día (con una dosis inicial de clopidogrel 300 mg/día) frente a aspirina 100 mg/día. La terapia combinada se asoció a una reducción del riesgo de sufrir un evento ateroesclerótico

(reducción absoluta de 11.4% a 9.3%) durante 9-12 meses. El beneficio en el estudio apareció desde el primer mes hasta el año de tratamiento, siendo máximo a los tres meses.

En el ensayo PCI-CURE, que incluyó a 2.658 pacientes con SCA sin elevación ST sometidos a intervención coronaria percutánea con colocación de stent, el clopidogrel añadido al tratamiento estándar con aspirina antes del tratamiento y continuado 12 meses, mostró una disminución estadísticamente significativa de la variable combinada (muerte de causa cardiovascular, IAM o revascularización), de 12.6% a 8,8%, comparado con aspirina en monoterapia.⁶⁾

El ensayo CREDO, que incluyó a 2.116 pacientes que requerían intervención coronaria percutánea, comparó el tratamiento con aspirina, desde 2 horas antes de la intervención y mantenida de forma prolongada, combinado con clopidogrel desde 72 horas antes de la intervención y durante 12 meses, frente a aspirina en monoterapia. Tras 12 meses de seguimiento se observó una reducción del 27% en la combinación de muerte, IAM o AVC (IC al 95% de 3.9 – 44.4).⁷⁾

SCA con elevación del segmento ST

El ensayo CLARITY, *Clopidogrel Adjunctive reperfusion Therapy*, incluyó 3.491 pacientes con IAM y elevación del segmento ST y evaluó el efecto de añadir clopidogrel (dosis inicial 300 mg/día, seguido de 75 mg/día) al tratamiento fibrinolítico y aspirina. Los pacientes se siguieron durante 30 días. El tratamiento con clopidogrel produjo una reducción del riesgo del 6.7% (del 21.7% al 15%) de la variable combinada muerte, recurrencia de IAM o angiografía.⁸⁾

¿CUÁNTO TIEMPO DEBE MANTENERSE LA DOBLE ANTIAGREGACIÓN?

Actualmente es difícil evaluar la duración óptima del tratamiento combinado, ya que puede variar en función de la situación clínica. **En pacientes con enfermedad cardiovascular estable, el balance negativo de riesgo-beneficio que se observó en el estudio CHARISMA no apoya la doble antiagregación.**

En este estudio se incluyeron 15.603 pacientes con riesgo cardiovascular elevado o enfermedad cardiovascular establecida y se evaluó el efecto de la terapia combinada (aspirina 75-162 mg/día y clopidogrel 75 mg/día) frente a aspirina en monoterapia, en la prevención de eventos aterotrombóticos, durante 28 meses. El estudio no mostró que la terapia combinada fuera superior a la aspirina sola en reducir la tasa de IAM, AVC o muerte de causa cardiovascular.⁹⁾

En general, los estudios realizados en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea con colocación de stent en los que el tratamiento con terapia combinada con clopidogrel ha sido superior a la aspirina en monoterapia han tenido una duración de 12 meses, por lo se aconseja mantenerlo durante este tiempo.

Recientemente se han realizado dos revisiones evaluando el riesgo de trombosis tras la implantación de stent. En ellos se observó que el riesgo de trombosis tardía (> 1 año tras la implantación) fue bajo, con una incidencia de 5 eventos por cada 1.000 pacientes, a pesar de que se observaron diferencias en función del tipo de stent.¹⁰⁻¹¹⁾

A pesar de que el riesgo de trombosis tardía es bajo, es importante mantener el tratamiento durante un año, ya que la suspensión precoz se ha relacionado con episodios de reestenosis,¹²⁾ sin embargo actualmente carecemos de suficiente evidencia para recomendar su uso indefinido.

¿EXISTEN PACIENTES RESISTENTES AL TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE?

Los posibles problemas relacionados con la "resistencia a la aspirina"¹³⁾ y también con la "resistencia al clopidogrel"¹⁴⁾ son de gran interés, pero dada la falta de conclusiones claras sobre su relevancia clínica y sin contar con un patrón estándar que permita evaluar la resistencia a la aspirina, es preciso esperar a futuras investigaciones antes de establecer recomendaciones para su manejo.

SEGURIDAD

El principal aspecto de seguridad a valorar en la evaluación del tratamiento antiagregante es el sangrado digestivo. La inactivación permanente de la COX-1 que produce la aspirina, de la misma manera que conlleva un efecto beneficioso en la prevención de la trombosis, también ocasiona un

riesgo de sangrado gastrointestinal (GI). Esto es debido al daño en la mucosa gástrica relacionado con la dosis y al efecto antiagregante. El clopidogrel es un antiplaquetario alternativo que no tiene efectos directos en la mucosa gástrica y puede producir menos síntomas de dispepsia, pero 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 aspirina (el 1,99 frente al 2,66% durante 1,9 años de tratamiento), a pesar de la dosis relativamente alta de aspirina (325 mg/día). Se debe tener presente que este estudio no incluyó a pacientes con intolerancia a la aspirina y que no conocemos el riesgo de hemorragia gastrointestinal con clopidogrel comparado con placebo. En general clopidogrel tiene una tolerancia comparable a la aspirina en lo que se refiere a efectos adversos hematológicos graves (neutropenia grave) y hepatotoxicidad, pero presenta con mayor frecuencia rash cutáneo y diarrea.

En el ensayo CURE la adición de clopidogrel a aspirina supuso un mayor riesgo de sangrado (aumento del riesgo absoluto de un 2.7% a un 3.7%), pero sin diferencias estadísticamente significativas en episodios hemorrágicos con riesgo vital para el paciente.

En cuanto al riesgo de hemorragia intracraneal asociado al tratamiento con aspirina, aunque el riesgo relativo aumenta un 30%, el riesgo absoluto de dicha complicación atribuible a la terapia antiplaquetaria con aspirina en dosis próximas a los 75 mg/día es inferior a 1/1.000 pacientes por año de tratamiento.^{1,4)} No hay evidencia de riesgo de sangrado intracraneal dependiente de la dosis con aspirina en rango terapéutico.

En general, la dosis de aspirina debe ser la menor dosis efectiva para optimizar el equilibrio entre los beneficios terapéuticos y los efectos secundarios gastrointestinales durante el tratamiento indefinido.

¿CÓMO DEBEMOS ANTIAGREGAR A LOS PACIENTES CON RIESGO DE HEMORRAGIA DIGESTIVA?

En caso de intolerancia gastrointestinal, la erosión de la mucosa producida por la aspirina mejora con la inhibición de la secreción ácida gástrica; en casos de infección por *Helicobacter pylori*, su eliminación también reduce el riesgo de sangrado GI por aspirina.¹⁵⁾

Hasta el momento se ha realizado un único ensayo clínico en pacientes con úlcera digestiva asociada al tratamiento con aspirina, valorando el cambio de tratamiento a clopidogrel o el mantener la aspirina con un inhibidor de la bomba de protones (IBP). El estudio incluyó 320 pacientes con úlcera digestiva asociada al tratamiento con aspirina. Tras la cicatrización de la úlcera, los pacientes se asignaron a dos ramas de tratamiento: clopidogrel 75 mg/día + placebo, frente a aspirina + esomeprazol 40 mg/día. A los 12 meses, la recidiva de sangrado gástrico en el grupo de los tratados con clopidogrel fue de un 7.9% frente a un 0.7% entre los tratados con aspirina + esomeprazol.¹⁶⁾

Recientemente, se ha publicado un estudio observacional sobre el riesgo de hemorragia digestiva alta (HDA) asociada al uso de antiagregantes y su prevención con fármacos gastroprotectores. Se observó que en pacientes que tomaban simultáneamente un inhibidor de la bomba de protones (IBP, generalmente omeprazol) con la aspirina, no incrementó el riesgo de HDA (OR 1.1 (0.5-2.6, IC 95%).¹⁷⁾

A pesar de lo expuesto anteriormente, no está recomendado el uso rutinario de inhibidores de la bomba de protones o de agentes citoprotectores en pacientes que tomen dosis diarias de aspirina en el rango de 75-100 mg, debido a la ausencia de estudios clínicos aleatorizados que demuestren la eficacia de este tipo de estrategias de protección gastrointestinal en este contexto.

En base a la evidencia disponible, el clopidogrel no parece una alternativa segura en 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.

CONCLUSIONES

- La aspirina a dosis de en 75-150 mg/día, se considera el fármaco de **primera elección** en la prevención secundaria de la trombosis arterial.
- El clopidogrel puede considerarse como una alternativa a la aspirina en casos contrastados de intolerancia a ésta.
- La doble antiagregación con aspirina y clopidogrel esta indicada en:
 - SCA sin elevación de segmento ST, incluyendo pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea con colocación de stent.
 - SCA con elevación del segmento ST.
- Es importante mantener el tratamiento durante un año tras la implantación de un stent, ya que la suspensión precoz se ha relacionado con episodios de estenosis. Sin embargo, actualmente carecemos de suficiente evidencia para recomendar su uso indefinido.

En base a la evidencia disponible, el clopidogrel no parece una alternativa segura en 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.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antithrombotic Trialists Collaboration. Prevention of death myocardial infarction and stroke by antiplatelet therapy in high-risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
2. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R et al. 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.
3. 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 Suppl 3:S234-64.
4. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329-39.
5. The 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
6. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ 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.
7. Steinhubl SR, Berger PB Mann JT 3rd et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomised controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2411-20.
8. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G et al. CLARITY-TIMI Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005 Mar 24;352(12):1179-89.
9. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR 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.
10. Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, Borek PP, Mood GR, Bhatt DL. Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Med*. 2006 Dec;119:1056-61.
11. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *Engl J Med*. 2007 Mar 8;356:1020-9.
12. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007;115:813-8.
13. Patrono C, Rocca B. Drug insight: aspirin resistance--fact or fashion? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007 Jan;4(1):42-50. Review.
14. Wiviott SD, Clopidogrel response variability, resistance, or both? *Am J Cardiol*. 2006 Nov 20;98(10A):18N-24N.
15. Chan KF. Helicobacter pylori and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterol Clin North Am*. 2001;30:937-52.
16. Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN, et al. Clopidogrel vs. aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med*. 2005;352:238-44.
17. Ibáñez I, Vidal X, Vendrell I, Moretti U, Laporte JR. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 235-42.

Aina Soler Mieras y Cecilia Calvo Pita. Servei de Salut de les Illes Balears