

Antiagregación en prevención primaria y secundaria

Sumario

- 1 Características generales de los antiagregantes. 2 Eficacia clínica en prevención primaria.
- 3 Antiagregación en prevención primaria en pacientes diabéticos. 4 Antiagregación en prevención secundaria
- 5 Consideraciones sobre la seguridad

Presentación

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la primera causa de muerte en España. Por ello, es prioritario para las administraciones y profesionales sanitarios llevar a cabo actividades encaminadas a la prevención de las mismas. Dado que la ECV generalmente es fruto de la combinación de varios factores de riesgo como tabaco, hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, etc, la modificación de dichos factores de riesgo mediante hábitos de vida saludable y/o tratamiento farmacológico ha demostrado reducir los eventos cardiovasculares (ECV), tanto en los pacientes que no han sufrido un evento previo (prevención primaria) como en los que sí lo han sufrido (prevención secundaria).

La aterotrombosis es la formación de un trombo sobre una placa de ateroma preexistente y puede ocasionar una serie de trastornos cardiovasculares (CV) que cursan con isquemia y presentan afectación de la circulación cerebral, coronaria o arterial periférica. Los antiagregantes plaquetarios inhiben la activación plaquetaria, impidiendo o minimizando el fenómeno trombótico. Estos medicamentos han mostrado su eficacia en los procesos trombóticos arteriales (coronarios, cerebrovasculares o periféricos) mediados por plaquetas. Sin embargo, como todos los fármacos, los antiagregantes no están exentos de efectos adversos. Por ello, se deben valorar los beneficios y riesgos del tratamiento. Los pacientes que más se benefician del uso de antiagregantes son aquellos con mayor riesgo CV basal. Dado el precio tan reducido del antiagregante de elección, ácido acetil

salicílico (AAS), el coste del tratamiento no es una cuestión a valorar.

Afortunadamente, España se caracteriza por presentar un índice de riesgo cardiovascular (RCV) bajo (casi tres veces menor) en comparación con las poblaciones anglosajonas, es decir, que para una misma exposición a un factor de riesgo, la probabilidad de sufrir un evento es menor. Por ello, debemos ser cautos a la hora de extrapolar las recomendaciones en prevención de RCV de otros países, ya que si no se valoran adecuadamente, puede que se traten a muchos pacientes cuyo balance beneficio-riesgo del tratamiento sea desfavorable.

El objetivo de este Sacylite es recopilar la evidencia disponible, y a partir de ella establecer recomendaciones prácticas que den respuesta a las cuestiones más importantes sobre la eficacia, seguridad y uso de los antiagregantes, tanto en prevención primaria como en prevención secundaria. Así mismo, dentro de la prevención primaria, se ha valorado de forma separada el grupo de pacientes diabéticos, dado el elevado RCV que se le atribuye por su enfermedad (entre 2 y 4 veces superior a un no diabético). La antiagregación en los diabéticos es un tema controvertido, en el que abundan las discrepancias, no sólo en los resultados de los estudios, sino también en las recomendaciones de las sociedades científicas (cuestión que se abordará en profundidad en un futuro boletín Ojo de Markov).

Resumen

Los fármacos antiagregantes disponibles actualmente en el mercado son el ácido acetil salicílico (AAS), clopidogrel, dipyridamol, ticlopidina y trifusal por vía oral y abciximab, tirofiban, eptifibatida por vía intravenosa. Estos fármacos inhiben el proceso de agregación y evitan la formación de trombos que originan oclusión de los vasos y pueden dar lugar a la aparición de infarto de miocardio (IM), ictus y otras enfermedades CV. El riesgo de este proceso es mayor en los pacientes que han sufrido un evento previo y en aquellos con elevado RCV, y por lo tanto, estos pacientes son los que más se benefician del tratamiento antiagregante. Dado que el uso de estos fármacos está asociado a un aumento del riesgo de sangrado, es importante seleccionar los pacientes en los que el balance beneficio/riesgo del tratamiento sea favorable:

- En prevención primaria, el uso de antiagregantes sólo está justificado para aquellos con RCV alto, calculado por tablas de RCV. En este caso, el AAS a dosis bajas (75-100 mg) es el único fármaco evaluado y por tanto el de elección.
- Para el caso de pacientes diabéticos sin ECV previa, a pesar de las recomendaciones de tratamiento agresivas de algunas sociedades, no se ha demostrado que el beneficio del tratamiento en prevención primaria sea mayor en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos. Por ello, se deberán tratar con AAS 75-100 mg sólo los diabéticos con riesgo cardiovascular alto.
- En prevención secundaria, todo paciente debe estar tratado con algún fármaco antiagregante de por vida. El tratamiento de elección a largo plazo es el AAS a dosis bajas, al igual que en prevención primaria. En los primeros meses tras un síndrome coronario agudo (SCA), la terapia combinada clopidogrel + AAS ha demostrado reducir los eventos isquémicos. Al inicio del tratamiento se debe administrar una dosis de carga de clopidogrel de 300 mg seguido de 75 mg diarios, en combinación con AAS. La duración de tratamiento con la asociación se debe establecer en función de diversos factores como riesgo de sangrado, tipo de SCA, de stent implantado, etc.

1 Características generales de los antiagregantes

- **Ácido acetilsalicílico (AAS):** inhibe irreversiblemente la enzima ciclooxigenasa 1 (COX 1) a concentraciones bajas y bloquea la síntesis de tromboxano A2 y la agregación plaquetaria. Está **indicado en la profilaxis secundaria tras un primer evento isquémico** coronario o cerebrovascular de: IM, angina estable o inestable, angioplastia coronaria, accidente cerebrovascular (ACV) no hemorrágico transitorio o permanente y reducción de la oclusión del injerto después de realizar un by-pass coronario. Es el **antiagregante oral de elección** y el patrón de comparación del grupo^{1,2}.
- **Clopidogrel y Ticlopidina:** pertenecen al grupo de las tienopiridinas y actúan inhibiendo la agregación plaquetaria inducida por la adenosina difosfato (ADP), mediante bloqueo de forma selectiva e irreversible de su receptor de las plaquetas, sin afectar la vía de la ciclooxigenasa ni el metabolismo del ácido araquidónico. Son antiagregantes de **eficacia similar al AAS**. Ambos pueden ser una **alternativa interesante en pacientes que no toleren el AAS**².
- **Triflusal:** es un derivado fluorado del AAS, con el mismo mecanismo de acción. La evidencia de uso con este fármaco es escasa, y no ha demostrado

ser más eficaz que AAS, por lo que no se recomienda un uso generalizado^{2,3}.

- **Dipiridamol:** eleva los niveles intraplaquetarios de AMP cíclico, impidiendo la acción de los mediadores de la activación plaquetaria. No se emplea como monoterapia porque el efecto antiagregante se obtiene a dosis que originan efectos secundarios frecuentes por la acción vasodilatadora. En asociación con AAS, la formulación retardada ha demostrado cierta eficacia; sin embargo, en España sólo se dispone de dipiridamol de liberación rápida².
- **Abciximab, tirofiban, eptifibatida:** actúan **bloqueando las glucoproteínas IIb-IIIa**, que impiden la extensión del trombo. Se caracterizan por inhibir la agregación plaquetaria en su estado final. Se administran por **vía IV** y han demostrado su beneficio como tratamiento coadyuvante en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación persistente del segmento ST (SCA-SEST), de alto riesgo². Dado que estos medicamentos son de uso hospitalario y su utilización se restringe a determinados servicios, no se van a abordar en esta revisión.

2 Eficacia clínica en prevención primaria

El tratamiento antiagregante en personas con factores de riesgo cardiovascular (FRCV), pero sin enfermedad CV previa (prevención primaria), ha sido evaluado en **6 ensayos clínicos**⁴⁻⁹ y **3 metaanálisis**¹⁰⁻¹², todos ellos comparados con placebo y que se caracterizan por la **heterogeneidad de sus resultados** (ver Tabla 1). En general analizan variables combinadas. Los pacientes incluidos en los estudios son mayores de 60 años y con algún factor de riesgo CV (HTA, tabaco, etc). El porcentaje de diabéticos fue bajo. Tres de los estudios⁴⁻⁶ solo incluyeron varones y otro⁹ sólo mujeres. **El único antiagregante evaluado ha sido el AAS¹³, a dosis entre 75 y 325 mg diarios** en la mayoría de los estudios.

En la Figura 1 se muestran las recomendaciones sobre la antiagregación en prevención primaria de diversas sociedades y organismos. Del análisis de los estudios disponibles (Tabla 1) se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- **El único antiagregante con evidencia de uso en prevención primaria es el AAS.** Por ello, no está justificada la utilización de otro antiagregante, salvo que exista contraindicación o intolerancia al AAS¹³.
- En la mayoría de los estudios, el tratamiento con AAS **no ha demostrado reducir la mortalidad cardiovascular**^{10,12} **ni la mortalidad por cualquier causa**^{5-8,10}. Hay dos excepciones, que corresponden a dos estudios^{5,8} en los que se observaron reducciones de mortalidad CV en uno⁸ y de mortalidad por infarto en otro⁵, en el grupo tratado en comparación con placebo.
- El tratamiento con AAS ha demostrado **reducir el IM no fatal entre un 28% y un 44%**^{5,7,10,11}; sin embargo, estos resultados no han sido corroborados en otros estudios^{4,8}. También se observó una **reducción de los eventos coronarios isquémicos no fatales**⁵.
- Los **efectos** beneficiosos y perjudiciales globales del tratamiento con AAS son **similares en mujeres y varones**, pero en **hombres** el beneficio se ob-

tiene en la **reducción de IM** y en las **mujeres** en la **reducción del ictus**¹².

- Si la presión arterial sistólica (PAS) es >145 mm Hg, el beneficio del tratamiento desaparece y aumenta el riesgo de ictus hemorrágico. **El beneficio neto es máximo cuando la PA está controlada** (PAS entre 110 y 130 mm Hg)^{5,10,18,20}.
- El tratamiento antiagregante se asocia con un **aumento de hemorragias digestivas graves**, que oscila **entre el 40% y el 70%**^{9,10,12}, de magnitud similar en hombres y mujeres¹².
- **AAS se asocia con un aumento** al límite de la significación estadística **de los ictus hemorrágicos entre un 40% y un 56%**^{5,10,11}. También se observó una **mayor incidencia de úlcera péptica** en los tratados en comparación con placebo^{4,9}.
- La mayoría de los estudios realizados⁶⁻⁹ han utilizado **dosis de AAS de 75 o 100 mg diarios**, o incluso a días alternos. Aunque no hay estudios que comparen diferentes dosis, parece que dosis de 100 mg diarios son suficientes^{14,21,22}. Las formulaciones entéricas no han demostrado reducir de forma clara los efectos adversos gastrointestinales del AAS^{18,22,23}.
- **El beneficio neto del tratamiento antiagregante aumenta en los pacientes con mayor riesgo CV**¹⁰.

Figura 1. Recomendaciones de antiagregación en prevención primaria.

RECOMENDACIONES DE SOCIEDADES CIENTÍFICAS	
AHA ¹⁴	Antiagregar si el riesgo coronario* es $\geq 10\%$ en 10 años.
CEIPC ¹⁵	Existen pruebas de que dosis bajas de AAS pueden reducir el riesgo de ECV en varones con múltiples factores de RCV.
PAPPS ¹⁶	No antiagregar si el riesgo coronario es $< 6\%$ en 10 años.
BHS ¹⁷	Antiagregar si el riesgo coronario es $\geq 15\%$ en 10 años y TAS < 145 mm Hg, considerando prevención secundaria a los $>$ de 50 años
RECOMENDACIONES EN GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA (GPC) Y OTRAS PUBLICACIONES	
SIGN ¹⁸	Se debe considerar el uso de AAS 75 mg diarios en pacientes con RCV $> 20\%$ a los 10 años. En los hipertensos, se iniciará el tratamiento antiagregante cuando se hayan conseguido cifras de TA $< 150/90$.
PRESCRIRE ¹⁹	En prevención primaria no se recomienda el uso de AAS en pacientes con RCV bajo.

AHA: American Heart Association; CEIPC: Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular; PAPPS: Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud; BHS: British Hipertension Society; SIGN: Scottish Intecollegiate Guidelines Network.

*Los riesgos están calculados según la Tabla de riesgo Framingham.

El AAS es el único antiagregante evaluado en la prevención primaria de un ECV. **No reduce la mortalidad CV ni total, pero se ha observado una disminución de la incidencia de IM en los tratados en comparación con placebo.** Por otro lado, su uso se ha asociado con un **aumento de eventos hemorrágicos** (ictus, hemorragia digestiva, etc). Por ello, la decisión de iniciar el tratamiento se debe basar en una valoración del beneficio-riesgo. Se ha establecido que **sólo los pacientes con riesgo CV alto** (medido según tabla de riesgo) **se benefician del tratamiento con AAS, a dosis de 75-100 mg diarios.**

3 Antiagregación en prevención primaria en pacientes diabéticos

Los diabéticos tienen un **riesgo de ECV entre 2 y 4 veces superior a los pacientes sin diabetes**²⁴. Por ello, la prevención cardiovascular en esta población es un tema controvertido. La polémica se debe a que **algunos autores consideran la diabetes como equivalente de riesgo**^{25,26}; es decir, que los diabéticos tienen el mismo riesgo y por tanto requieren el mismo tratamiento que los pacientes con enfermedad coronaria previa, **mientras que otros la consideran como un factor de riesgo añadido**^{27,28}.

La evidencia del uso de antiagregación en pacientes diabéticos se limita al **ensayo clínico ETDRS**²⁹ (el único realizado exclusivamente en diabéticos) y **varios análisis de subgrupos de diabéticos en estudios con población general**^{5,30,31}. Todos ellos han utilizado como antiagregante el AAS, y como control el placebo. Hay un ensayo en marcha (ASCEND), realizado en población diabética, que en el futuro aportará información importante sobre la antiagregación en este grupo de pacientes.

Hasta la fecha **no hay evidencia sólida que justifique considerar a la diabetes como equivalente de riesgo**. La **discrepancia en los resultados de 4 estudios observacionales**²⁵⁻²⁸, además de la limitación propia del diseño de los mismos, impiden responder al objetivo principal de los estudios: comparar el RCV de los diabéticos sin enfermedad coronaria con el de los no diabéticos con enfermedad coronaria.

Por otro lado, un estudio de cohortes³² evaluó el RCV de una población en la que se incluyeron diabéticos con diversos factores de riesgo asociados y pacientes con enfermedad coronaria previa. Se observó que **el riesgo de sufrir un evento coronario es mayor a medida que aumentan los factores de riesgo asociados a la diabetes**, y en cualquier caso, es menor que el de los pacientes con enfermedad coronaria previa.

Los estudios que evalúan la antiagregación en diabéticos se describen en la Tabla 2, y las conclusiones del análisis se exponen a continuación. Así mismo, en la Figura 2 se muestran las recomendaciones de algunas sociedades científicas y organismos.

- Al igual que se ha visto en el apartado anterior, en diabéticos el **AAS no reduce la mortalidad CV ni total**^{29,31} **y sí se observa una reducción del riesgo de IM del 30% aproximadamente**^{5,29} en comparación con placebo (re-

ducción similar a la obtenida en prevención primaria en población general). Así mismo, se observan datos discordantes: los análisis de los subgrupos de diabéticos de dos ensayos no mostraron beneficios en reducción de ECV con el tratamiento^{30,31}.

- **El efecto beneficioso del AAS es similar en diabéticos y en no diabéticos**, conclusión basada en el ensayo ETDRS y en el análisis de los subgrupos de diabéticos de diversos ensayos^{5,7}. Es más, un estudio³¹ concluye que dicho efecto es menor en los diabéticos que en los no diabéticos.
- Los estudios **sólo han valorado la eficacia** del tratamiento antiagregante **y no los riesgos del mismo**. A la hora de establecer un tratamiento, se deben tener en cuenta, suponiendo que son **similares a los observados en los estudios de prevención primaria en población general**.
- El único antiagregante evaluado es el AAS. En pacientes diabéticos con o sin enfermedad coronaria previa, la **dosis óptima de AAS es 75-162 mg diarios**^{18,34}.
- Como se observa en la figura 2 las recomendaciones sobre este tema son muy variadas. Se considera que la Sociedad Americana de Diabetes (ADA) hace un abordaje agresivo, y que no se justifica con la evidencia actual disponible. Esta discusión será objeto de otra publicación (Ojo de Markov).

Figura 2. Recomendaciones de antiagregación en prevención primaria en diabéticos.

SOCIEDADES CIENTÍFICAS	
ADA ^{33,34}	Antiagregar si la edad es >40 años o si se tiene otro factor de riesgo en pacientes diabéticos.
BHS ¹⁷	Considera prevención secundaria a los >50 años o con diabetes de evolución >10 años.
GPC Y OTRAS	
PRESCRIRE ^{19,35}	La utilización sistemática de AAS en los diabéticos con RCV elevado no se fundamenta en pruebas sólidas.

ADA: American Diabetes Association

El **efecto beneficioso** de la antiagregación **en diabéticos es similar al de los pacientes no diabéticos en prevención primaria**. Por ello, la decisión de inicio de tratamiento se debe hacer mediante **valoración del beneficio-riesgo**, al igual que en el resto de pacientes. De este modo, se recomienda tratar con **AAS a dosis bajas** (100 mg diarios) a aquellos diabéticos con **RCV alto** (calculado según tablas).

4 Antiagregación en prevención secundaria

El objetivo de la prevención secundaria es evitar la aparición de nuevos eventos CV en pacientes con enfermedad coronaria establecida u otra enfermedad arteriosclerótica (enfermedad cerebrovascular o arteriopatía periférica) que ya han sufrido un evento previo. Los fármacos antiplaquetarios que se han probado con éxito frente a placebo en estudios clínicos aleatorizados lo suficientemente grandes incluyen AAS, ticlopidina y clopidogrel (vía oral) y abciximab, tirofiban y eptifibatida (vía IV). En este boletín sólo se valorarán los antiagregantes orales.

Todos los pacientes que han sufrido un evento CV deben estar tratados con un antiagregante de por vida (salvo que presente alguna contraindicación o esté tratado con anticoagulantes). A continuación, a partir de los estudios (ver Tabla 3) se establecerán las recomendaciones sobre el fármaco a utilizar, la dosis y las situaciones en las que la terapia combinada con dos antiagregantes sea beneficiosa. En la figura 3 se exponen los antiagregantes recomendados según el tipo de evento previo.

Monoterapia

- El **AAS a dosis bajas (75-150 mg diarios)** es el antiagregante más estudiado y es la **primera opción para la mayoría de los pacientes con IM**^{13,23,30}. En el caso de pacientes que han sufrido un **ictus**, el intervalo de dosis recomendada es más amplio (**75-325 mg/día**)^{18,44,45}. En situaciones agudas, pueden ser necesarias dosis de carga superiores a 150 mg³⁰.
- En pacientes con **ictus o IM previo**, la **eficacia de clopidogrel 75 mg/día es similar a la de AAS 325 mg/día**; no se observan diferencias en mortalidad,

ni en reducción de la variable combinada (ictus o muerte). Sólo se observa beneficio con clopidogrel en comparación con AAS en pacientes con enfermedad arterial periférica previa^{36,45}.

- El **clopidogrel** a dosis de 75 mg diarios es una **alternativa** adecuada en pacientes de alto riesgo con enfermedad CV que tengan alguna **contraindicación al AAS a dosis bajas**⁴⁶.
- En cuanto a la **seguridad**, **no se observaron diferencias en los episodios de sangrado entre clopidogrel y AAS**⁴⁵; aunque la incidencia de **hemorragia gastrointestinal** fue menor con clopidogrel. Sin embargo, se detectaron **más episodios de rash asociados al tratamiento con clopidogrel**³⁶.

Terapia combinada

- En pacientes que han sufrido un **síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST)**, la adición de **clopidogrel (300 mg de dosis de carga seguido de 75 mg diarios)** a la terapia estándar con AAS durante los 9-12 primeros meses reduce los eventos coronarios^{37, 47}, pero también se ha asociado a un aumento de hemorragias graves^{37,48}. El **beneficio** de la terapia combinada se limita a los **tres primeros meses**; posteriormente, no hay diferencias³⁷.
- En pacientes que han sufrido un **síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST)**, la asociación de **clopidogrel y AAS** a las dosis descritas anteriormente, durante los **30 días** posteriores al SCA, reduce las oclusiones arteriales en relación con el infarto, así como la incidencia de eventos. No se detectaron diferencias en la aparición de hemorragias³⁸. La evidencia de la terapia combinada en esta situación es limitada.

- En pacientes con **SCA que son sometidos a angiografía coronaria transluminal percutánea (ACTP)**, la asociación de **clopidogrel** (dosis de carga de 300 mg entre 6 y 24 horas previo al ACTP, seguido de 75 mg diarios) con **AAS**, durante un periodo **máximo de un año**, ha demostrado ser eficaz en la reducción de eventos isquémicos. A los 30 días, la asociación no produjo mayor incidencia de hemorragias que la monoterapia con AAS^{41,47}.
- La **duración** del tratamiento combinado con AAS y clopidogrel en pacientes a los que se les implanta un **stent** coronario está condicionada por el tipo de stent: el beneficio neto del tratamiento combinado a largo plazo (hasta un año) es **mayor en el caso de stents recubiertos** con paclitaxel o sirolimus que en los stents no recubiertos⁴⁹.
- La asociación de **ticlopidina con AAS**, en pacientes con SCA a los que se les ha implantado un stent coronario, parece tener una **eficacia similar a clopidogrel + AAS**, pero un **perfil de seguridad peor** (trombocitopenia, neutropenia, retirada por eventos no cardíacos, etc)^{41 bis}.
- En pacientes que han sufrido un **ictus o AIT previo**, el balance beneficio-riesgo de la terapia combinada con **clopidogrel y AAS** es negativo; por lo que **no se recomienda** dicha combinación⁴⁰.
- En pacientes que han sufrido un **ictus o accidente isquémico transitorio (AIT)**, **no está claro el beneficio neto de la asociación de dipiridamol de liberación modificada con AAS a dosis bajas** durante los primeros meses tras el evento. Basándose en dos estudios^{42,43}, algunas guías recomiendan la terapia combinada^{18,51}. Sin embargo, otros estudios y revisiones^{30,50} no apoyan su uso por no haber mostrado reducción de mortalidad y estar asociado su uso a efectos adversos. En cualquier caso, **en España sólo se dispone de presentación de liberación rápida**.

Los pacientes en prevención secundaria deben estar antiagregados y el AAS a dosis bajas es el antiagregante de elección. En los primeros meses tras un SCA, la combinación de AAS con clopidogrel ha demostrado reducir el número de eventos, aunque también se ha asociado a un mayor número de episodios de sangrado. La duración de la terapia combinada depende, entre otros, del tipo de SCA, de la realización o no de ACTP y del tipo de stent implantado y se debe valorar siempre el riesgo de sangrado. En pacientes que han sufrido un ictus, la terapia combinada **no ha demostrado ser eficaz**.

Figura 1. Recomendaciones de antiagregación en prevención secundaria.

INDICACIÓN		RECOMENDACIÓN	OBSERVACIONES	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	GRADO RECOMENDACIÓN**
angina estable		1-AAS		Indefinido	1 A
		2-clopidogrel	Como alternativa	Indefinido	1 C
SCASEST	Con ACTP	- AAS - clopidogrel+AAS	más efectiva que AAS sola	Indefinido Durante los primeros meses (máximo 1 año)	1 A
	Sin ACTP	- AAS - clopidogrel+AAS	más efectiva que AAS sola	Indefinida Beneficio en los 3 primeros meses	1 A
SCACEST	Con ACTP	- AAS		Indefinido	1 A
IAM previo		1-AAS		Indefinido	1 A
		2-clopidogrel	como alternativa***	Indefinido	1 A
AVC isquémico agudo		AAS		Indefinido	1 A
AVC previo		1-AAS		Indefinido	1 A
		2- clopidogrel	como alternativa***	Indefinido	1 A

*Adaptado de 46 y 13

** Grados de recomendación de agentes antitrombóticos, tal como está definido por Guyatt et al⁵². Grado 1 significa que los beneficios sobrepasan claramente a los riesgos, problemas y costes. Grado 2 indica que el balance entre el equilibrio y el riesgo es bastante incierto. La calidad metodológica de la evidencia existente se resume como A, B o C para indicar una confianza decreciente en la recomendación debido a debilidad metodológica, resultados inconsistentes, generalización de los resultados o estudios observacionales. En las guías de actuación clínica de la Sociedad Europea de Cardiología se ha adoptado un sistema de puntuación ligeramente diferente.

*** en caso de sangrado GI se tiene que valorar la protección con inhibidores de la bomba de protones (IBP) antes que indicar clopidogrel^{23,53}

Ver bibliografía en pág 8.

Agradecimientos: José María Asin Guillén (Cardiólogo del Complejo Hospitalario Río Carrión).



Comité de Redacción: Rosa Miranda Hidalgo, Judit Ceruelo Bermejo, Alejandra García Ortiz,
Comité Editorial: M^a Ángeles de Marino Gómez-Sandoval, Nieves Martín Sobrino,
 José María Pino Morales



Tabla 1. Estudios que valoran antiagregación en prevención primaria

ESTUDIO REF. AÑO	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	RESULTADOS/EFFECTOS DEL TRATAMIENTO
PHS ⁵ (1989)	ECA doble ciego, con diseño factorial 2X2. 22.071 varones (75% menores de 60 años). AAS (325 mg a días alternos) vs placebo, (ambos con o sin betacaroteno). Duración: 5 años.	- No se observan diferencias significativas en la incidencia de ictus, ni en la mortalidad por cualquier causa. - Reduce el riesgo IM: RR= 0,56 (0,45-0,70). El beneficio se obtuvo sólo en los mayores de 50 años. - Reduce la mortalidad por IM: RR=0,31 (0,14-0,68). - No diferencias significativas en la incidencia de úlcera péptica 1,5 vs 1,25% (p=0,08), aunque si se observó un mayor número de problemas hemorrágicos menores. Tampoco se detectan diferencias en el riesgo de ACV hemorrágico con AAS 0,21 vs 0,11% (p=0,06).
TPT ⁶ (1998)	ECA con diseño factorial 2X2. 5.085 varones, edad media 57 años, 41% fumadores. AAS (75 mg/día) vs placebo (ambos con o sin warfarina). Duración: 6,8 años Variable principal: combinado de eventos isquémicos coronarios (mortalidad coronaria e IAM fatal y no fatal)	<u>AAS monoterapia:</u> - Variable principal: RR=0,80 (0,65-0,99); la diferencia se debe a los eventos no fatales; en los fatales, no hay diferencias significativas. - No se observaron diferencias en mortalidad por cualquier causa. - Se detectó un aumento de los ictus hemorrágicos asociados al tratamiento (personas año): 0,6% vs 0,1% (p=0,01). <u>Tratamiento combinado AAS y warfarina:</u> - Variable principal: RR= 0,66 (0,49-0,89): diferencias significativas a favor del tratamiento combinado. - Aumento de ictus fatales y hemorrágicos.
HOT ⁷ (1998)	ECA. 18.790 personas con hipertensión. AAS (75 mg/día) vs placebo. Duración: 3,8 años. Variable principal: Eventos CV mayores: IM (fatales y no fatales)+ictus (fatal y no fatal)+otras muertes de origen CV.	- Variable principal: el tratamiento reduce el número de eventos mayores: RR= 0,85 (0,73-0,99). - Se observó una reducción de IM: RR=0,64 (0,49-0,85). - No se observaron diferencias en la incidencia de ictus ni en mortalidad. - No se detectaron diferencias en los sangrados mayores, pero si, una mayor incidencia en los menores en el grupo de AAS: RR=1,8 (p<0.001).
PPP ⁸ (1998)	ECA abierto con diseño factorial 2X2. 4.495 personas con al menos un FRCV (68% hipertensos). AAS (100mg/día) vs placebo (con o sin vitamina E) Duración: 3,6 años. Variable principal: mortalidad CV total+IM no fatal+ictus no fatal.	- Variable principal: No se observaron diferencias: RR=0,71 (0,48-1,04). - No se observaron diferencias en mortalidad total, pero si en mortalidad cardiovascular: RR=0,56 (0,31-0,99). - Tampoco se detectaron diferencias en la incidencia de ictus ni de infarto de miocardio no fatal.
BDT ⁴ (2003)	ECA abierto 5.139 varones con FRCV. AAS (500 mg/día) vs placebo. Duración: 5,8 años.	- No se observaron diferencias significativas en IM fatal y no fatal, e ictus no fatales (incluidos los hemorrágicos) - Reducción de la incidencia de accidente isquémico transitorio (AIT). - Aumento de úlcera péptica con AAS (46,8 vs 29,6 por 100.000 pacientes).
WHS ⁹ (2005)	ECA. 39.876 mujeres mayores de 45 años con algún FRCV. AAS (100 mg a días alternos) vs placebo. Duración: 10,1 años. Variable principal son eventos cardiovasculares mayores (IAM, ictus, o muerte por causas cardiovasculares).	- Variable principal: no se observaron diferencias: RR=0,91 (0,80-1,03). - Reducción de todo tipo de ictus: RR= 0,83 (0,69-0,99); ictus isquémico: RR= 0,76 (0,63 a 0,93); ictus no fatal: RR= 0,81 (0,67-0,97). - Aumento del riesgo de hemorragias gastrointestinales que requieren transfusión con AAS: RR=1,40 (1,07-1,83). - Aumento significativo de riesgo de úlcera péptica con AAS: RR=1,32 (1,16-1,50).
Hayden ¹⁰ (2002)	Metaanálisis de 5 ECA (PHS, TPT, HOT, PPP y BDT). 50.000 personas sin ECV. AAS (75-500 mg/día) vs placebo.	- No se observaron diferencias significativas en mortalidad coronaria, mortalidad por cualquier causa, ni en ictus. - Reducción de IAM no fatal y de enfermedad coronaria fatal: OR=0,72 (0,60 a 0,87). - Aumento de hemorragias digestivas graves: OR=1,7 (1,4 a 2,1). - Aumento no significativo del riesgo de ictus hemorrágicos: OR= 1,4 (0,9 a 2,0).
Eidelman ¹¹ (2003)	Metaanálisis de 5 ECA (PHS, TPT, HOT, PPP y BDT). 55.580 personas con algún FRCV. AAS (75 y 500 mg/día) vs placebo.	- Reducción del riesgo de IM no fatal: RR=0,68 (0,59-0,79). - Reducción del riesgo de eventos vasculares: RR=0,85 (0,79-0,93). - Aumento no significativo de los ictus hemorrágicos: RR=1,56 (0,99-2,46). - No se observaron diferencias significativas en la incidencia de ictus no fatal ni ictus isquémico.
Berger ¹² (2006)	Metaanálisis de 6 ECA (PHS, TPT, HOT, PPP, BDT y WHS). 95.456 personas. AAS (50-500 mg/día) vs placebo. Valora si los beneficios y riesgos de AAS en prevención primaria varían en función del sexo.	<u>Resultados en mujeres</u> (51.342): - Reducción de eventos CV: OR= 0,88 (0,70-0,97). - Reducción de ictus: OR= 0,83 (0,70-0,97). - No se observan diferencias significativas en reducción de IM o muerte de origen CV. - Aumento del riesgo de sangrado: OR=1,68 (1,13-2,52) <u>Resultados en varones</u> (44.114): - Reducción de eventos CV: OR=0,86 (0,78-0,94). - Reducción de IM: OR=0,68 (0,54-0,86). - No se observaron diferencias en ictus o muerte de origen CV. - Aumento del riesgo de sangrado OR= 1,72 (1,35-2,20).

* Todos los intervalos de confianza que se muestran son del 95%
Duración: se refiere a la duración media del estudio.

Tabla 2. Estudios que valoran antiagregación en pacientes diabéticos

ESTUDIO REF. AÑO	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	RESULTADOS/EFFECTOS DEL TRATAMIENTO
ETDRS ²⁹ (1992)	ECA 3.711 pacientes con diabetes avanzada (83% más de 10 años), retinopatía, algún FRCV (HTA 45%, fumadores 44%, etc), y un 49% con ECV previa. AAS (650 mg/día) vs placebo. Duración: 5 años. Variable principal: mortalidad por cualquier causa.	- No se observaron diferencias en la mortalidad por cualquier causa (variable principal) entre el grupo tratado y placebo: RR=0,91 (0,75-1,11). - Tampoco se detectaron diferencias en otras variables como IM fatal o no fatal en el periodo total de seguimiento: RR=0,83 (0,66-1,04), ictus: RR=1,17 (0,79-1,28) o muerte de origen CV: RR=0,91 (0,75-1,10) a lo largo de todo el estudio. En el análisis a los 5 años se observó una reducción del IM en el grupo tratado: RR=0,72 (0,55-0,95). - En el análisis ajustado por sexo se observó una menor incidencia de IM en el grupo de hombres tratados en comparación con placebo: RR=0,74 (0,54-1,00). Los autores concluyen que los efectos de AAS en los ECV considerados en este estudio no fueron sustancialmente diferentes de los observados en otros estudios realizados en población no diabética. Apoya el uso de AAS en pacientes con diabetes y RCV aumentado.
PPP ³¹ (2003)	ECA abierto. Subgrupo de diabéticos: 1031 pacientes. AAS (100mg/día) vs placebo (ambos con o sin vitamina E) Duración: 3,7 años. Variable principal: mortalidad CV total+ IM no fatal+ ictus no fatal.	- Variable principal: no se observaron diferencias: RR=0,90 (0,50-1,62). - Tampoco se observaron diferencias en eventos CV: RR=0,89 (0,62-1,26), ni en mortalidad CV: RR=1,23 (0,69-2,19). - Se detectó un mayor número de eventos debido a complicaciones hemorrágicas en el grupo de AAS en comparación con placebo 1,9% vs 0,2% (p=0,007). Los autores concluyen que el efecto del AAS en diabéticos es menor que el observado en pacientes con otros factores de RCV. (Comparación con el análisis global del estudio PPP ³¹).
PHS ⁵ (1989)	ECA doble ciego Subgrupo de diabéticos: 533 pacientes. AAS (325 mg a días alternos) vs placebo. Duración: 5 años.	- No se observaron diferencias en los riesgos de IM entre el grupo de diabéticos y el total del estudio: RR= 0,39 vs 0,60 (p=0,22). Los resultados indican que la terapia con AAS es tan efectiva en hombres diabéticos que en hombres no diabéticos.
ATC ³⁰ (2002)	Metaanálisis de 287 estudios, 9 de ellos en diabéticos. 5.125 pacientes Antiagregantes (diversos) vs placebo.	- No se observaron diferencias significativas en el riesgo de eventos vasculares entre el grupo tratado y el placebo en la población diabética. Los propios autores explican este resultado como una limitación estadística.
HOT ⁷ (1998)	ECA. Subgrupo de diabéticos: 1503 pacientes. AAS (75 mg/día) vs placebo. Duración: 3,8 años. Variable principal: Eventos CV mayores: IM + ictus (fatales y no fatales) + otras muertes CV.	- El beneficio del tratamiento con AAS en los eventos CV mayores y todos los IM fue el mismo en los grupos de pacientes con diabetes que en la población general del estudio.

Tabla 3. Estudios que valoran antiagregación en prevención secundaria

ESTUDIO REF. AÑO	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	RESULTADOS/EFFECTOS DEL TRATAMIENTO
ATC ³⁰ (2002)	Metaanálisis de 287 estudios. 135.640 pacientes: antiagregantes (varios) vs placebo. 77.000 pacientes: comparan diferentes antiagregantes. Variable principal: "eventos vasculares graves": IM no fatal, ictus no fatal, o muerte vascular.	Las reducciones absolutas en el riesgo de tener un evento vascular graves fueron: - 36 por 1000 tratados durante 2 años en pacientes con IM previo. - 38 por 1000 tratados durante 1 mes entre pacientes con IM agudo. - 36 por 1000 tratados durante 2 años entre aquellos con ictus previo o AIT. - 9 por 1000 tratados durante 3 semanas entre los que presentan ictus agudo. - 22 por 1000 tratados durante 2 años entre otros pacientes de alto riesgo (angina estable, enfermedad arterial periférica y fibrilación auricular). En todas las situaciones anteriores, los beneficios fueron superiores a los riesgos. Dosis bajas de AAS (75-150 mg/día) son efectivas para el uso continuado, sin embargo en situaciones agudas pueden ser necesarias dosis de carga de 150 mg.
CAPRIE ³⁶ (1996)	ECA 19.185 pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica (ictus isquémico, IM, o enfermedad arterial periférica sintomática). Clopidogrel 75 mg/día vs AAS 325 mg/día. Duración: 1,9 años. Variable principal: variable combinada: ictus isquémico, IM, o muerte vascular.	- Variable principal: la incidencia de eventos fue ligeramente inferior en el grupo de clopidogrel en comparación con AAS (5,32% frente a 5,83%; RRR=8,7% (0,3 a 16,5) (NNT=196). - En el resto de variables (muerte vascular, muerte por cualquier causa, y otras variables combinadas) no se observaron diferencias significativas. - En el análisis de subgrupos según el antecedente, sólo se observó un mayor beneficio del clopidogrel en los pacientes con enfermedad arterial periférica previa: RRR=23,8% (8,9-36,2), pero no en el resto (ictus previo, IM previo...). - Mayor incidencia de hemorragia gastrointestinal (GI) en los tratados con AAS y una mayor incidencia de rash en los tratados con clopidogrel. La mayor incidencia de hemorragias con AAS se puede deber a la elevada dosis (325 mg/día).
CURE ³⁷ (2001)	ECA doble ciego. 12.562 pacientes con SCASEST en las 24 horas previas. Clopidogrel (300 mg el primer día y 75 mg diarios posteriormente) + AAS vs placebo + AAS. Duración: 12 meses. Variable principal: combinada de muerte por causa CV, IM no fatal o ictus.	- Variable principal: Se observó una reducción de los eventos en el grupo de clopidogrel+AAS frente a AAS: RR=0,80 (0,72-0,90) (NNT=48). - También se observaron diferencias en otras variables como isquemia refractaria u otro evento e IM a favor del tratamiento combinado (clopidogrel + AAS). - La diferencia de efectos entre los grupos se alcanza entre el primer y tercer mes; a partir del tercer mes, los beneficios en ambos grupos son iguales. - Hemorragias graves: más frecuentes en el grupo de terapia combinada en comparación con AAS:RR=1,38 (1,13 a 1,67), pero no se observaron diferencias en ictus hemorrágicos. - Por cada 100 pacientes tratados, se previenen 2 eventos CV, y se produce 1 hemorragia grave en el grupo de terapia combinada en comparación con AAS en monoterapia.

CLARITY - TIME ³⁸ (2005)	ECA 3.491 pacientes, que han sufrido un SCACEST en las 12 horas previas. Clopidogrel (300 mg dosis de carga, seguido de 75 mg diarios)+ AAS vs placebo+AAS. Duración: 30 días. Variable principal (eficacia): combinada de oclusión arterial en relación con el infarto, muerte por cualquier causa o IM en aquellos a los que se realizó angiografía (94%). Variable principal (seguridad): tasa de sangrado mayor.	- Variable principal (eficacia): La incidencia fue menor en el grupo de clopidogrel: OR=0,64 (0,53-0,76). Dicha diferencia fue debida a la reducción de oclusiones, no se observaron diferencias en muerte ni en IM. - Clopidogrel mejoró todas las medidas angiográficas. - A los 30 días, se observó una menor incidencia de la variable combinada muerte de origen CV e IM o isquemia recurrente: OR=0,80 (0,65-0,97). Al igual que con la variable anterior, no se observaron diferencias en mortalidad. - Variable principal (seguridad): No se observaron diferencias en la incidencia de hemorragia mayor ni menor entre ambos grupos, ni al principio, ni a los 30 días. En pacientes que han sufrido un SCACEST, la adición de clopidogrel a la terapia estándar mejora la vascularización de la arteria infartada y reduce las complicaciones isquémicas.
PCI-CURE ³⁹ (1988)	Estudio aleatorizado prospectivo. 2.658 pacientes con SCASEST que son sometidos a ACTP. Clopidogrel 300 mg o placebo previo al ACTP. En las 4 primeras semanas tras la intervención, la mayoría recibieron clopidogrel o ticlopidina, y de la semana 4 al final (media de 8 meses tras ACTP) se asignaron a clopidogrel o placebo. Además todos los pacientes recibieron AAS durante todo el estudio. Variable principal: combinado de muerte CV, IM o revascularización urgente en los 30 días post ACTP.	- Variable principal: Menor incidencia en el grupo tratado con clopidogrel vs grupo placebo: RR=0,70 (0,50-0,97). - Del mismo modo, se observó una menor incidencia de muerte CV, IM y revascularización en el grupo de clopidogrel durante todo el periodo de seguimiento (media 8 meses tras ACTP): RR=0,75 (0,56-1,00). - No se observaron diferencias en la incidencia de sangrado ni a corto ni a largo plazo. En pacientes con SCASEST que se van a someter a ACTP, el clopidogrel administrado antes del procedimiento y después a largo plazo, reduce los eventos isquémicos cardiovasculares, tanto a corto (30 días) como a largo plazo (8 meses).
CREDO ⁴¹ (2002)	ECA doble-ciego. 2.116 pacientes sometidos a ACTP. Clopidogrel 300 mg previo a intervención vs placebo. Tras ACTP, todos reciben clopidogrel 75 mg durante los 28 días, y del día 29 al mes 12 vuelven a la asignación inicial: clopidogrel 75 mg diarios o placebo. Además todos los pacientes recibieron AAS durante todo el estudio. Variables principales: - A los 28 días de ACTP: combinado de muerte, IM y revascularización urgente. - Al año de ACTP: combinado de muerte, IM o ictus.	Resultados de los primeros 28 días: - Variable principal: Dosis de carga de clopidogrel no fue mejor que placebo. Se observó una reducción no significativa de 18,5% (-14,23% a 41,8). - En el análisis por subgrupos, se observó un mayor beneficio (diferencia no significativa) en los pacientes tratados con clopidogrel 6 a 24 horas antes del ACTP: RRR=38,6 (62,9 a -1,6) que en aquellos en los que se administró de 3 a 6 horas antes de ACTP: RRR=-13,4 (29,8 a -83,3). Resultados al año de ACTP: - Variable principal: Se observó una reducción de la variable combinada en el grupo de clopidogrel de 26,9% (3,9-44,4). Tras ACTP, el tratamiento a largo plazo (1 año) con clopidogrel reduce el riesgo de eventos isquémicos. La dosis de carga de clopidogrel parece que es más eficaz si se administra al menos 6 horas antes del ACTP.
MATCH ⁴⁰ (2004)	ECA doble ciego. 7.599 pacientes con ACV o AIT reciente (en los últimos 3 meses) y al menos un factor de riesgo adicional (DM o evento en los 3 últimos años (ACV isquémico, IAM, u otros). AAS 75 mg/día vs placebo en pacientes en tratamiento con clopidogrel 75 mg/día. Duración 18 meses. Variable principal: combinado de ictus isquémico, IM, muerte origen vascular o rehospitalización por isquemia aguda.	- Variable principal: No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos: RRR=6,4 (-4,6-16,3), RAR=1% (-0,6-2,7). - Tampoco se observaron diferencias significativas entre los grupos en ninguna de las variables en el análisis estratificado. - Se detectó un aumento de los sangrados severos (que amenazan la vida) en el grupo con terapia combinada (clopidogrel+AAS) comparado con clopidogrel: RRA=1,3% (0,6%-1,9%). El beneficio-riesgo de la terapia combinada en pacientes con ACV o AIT previo es negativo; no redujo los eventos y se observaron más hemorragias.
CLASSICS ⁴¹ (2000)	ECA 1.020 pacientes a los que se les implanta un stent coronario. Grupos de tratamiento: (1) 300 mg de clopidogrel y 325 mg de AAS en día 1, seguido de 75 mg/d de clopidogrel y 325 mg/d de AAS. (2) 75 mg/d de clopidogrel y 325 mg/d de AAS. (3) 250 mg/d de ticlopidina y 325 mg/d de AAS. Duración: 28 días. Variable principal: combinado de eventos (sangrado, neutropenia, trombocitopenia o retirada temprana por evento no cardíaco).	- Variable principal: La incidencia en los grupos con clopidogrel fue inferior que en el de ticlopidina: RR=0,50; (0,31-0,81); Se observó un menor número de eventos en el grupo 1 (2,9%) en comparación con 2 (6,3%) y con 3 (9,1), ambas, diferencias significativas, pero no se detectaron diferencias significativas entre 2 y 3. (Variable de seguridad). - La incidencia de complicaciones hemorrágicas fue baja y similar en los grupos. - La tasa de eventos cardíacos mayores (muerte cardíaca, IM, revascularización de la lesión diana) fue reducida: 1,2% (1), 1,5% (2) y 0,9% (3), sin observarse diferencias entre los grupos. (Variable de eficacia). La seguridad/tolerabilidad de clopidogrel + AAS es superior a la de ticlopidina + AAS; sin embargo, no hay diferencias en eficacia en cuanto a eventos mayores.
ESPS-2 ⁴² (1996)	ECA doble ciego con diseño factorial 2X2. 6.602 pacientes con ACV o AIT previo. Dipiridamol 400 mg/día vs AAS 50 mg/día vs Dipiridamol + AAS vs placebo. Duración: 2 años. Variables principales: ictus, muerte y variable combinada ictus+muerte.	- Dipiridamol, AAS y la combinación de ambos fueron eficaces en la reducción de ictus, y de la variable combinada ictus+muerte. - Ninguno de los grupos de tratamientos redujo la mortalidad por cualquier causa. - El beneficio en la reducción de la incidencia de ictus recurrentes fue mayor en el grupo de dipiridamol + AAS que en el grupo de AAS sólo: RRR=23,1% (p=0,006) y dipiridamol sólo: RRR=24,7 (p=0,002). Sin embargo, la terapia combinada no mostró beneficios en la reducción de mortalidad. - El tratamiento combinado se asoció con una mayor frecuencia y severidad de episodios hemorrágicos.
ESPIRIT ⁴³ (2006)	ECA 2.739 pacientes con ACV o AIT previo. Dipiridamol 200 mg/día + AAS 75 mg/día (dosis media) vs dipiridamol (formulación liberación modificada en la mayoría de los casos). Duración: 3,5 años. Variable principal: combinado de muerte de origen vascular, ictus no fatal, IM no fatal o sangrado mayor.	- Variable principal: reducción de eventos en el grupo de terapia combinada en comparación con AAS en monoterapia: HR= 0,80 (0,66-0,98). - No se observaron diferencias significativas en mortalidad por cualquier causa entre los dos grupos. - Mayor porcentaje de abandonos de tratamiento en el grupo de terapia combinada en comparación con AAS en monoterapia (34% vs 13%), principalmente debido a efectos secundarios. - La incidencia de sangrado (mayor y menor) no fue significativamente diferente entre ambos grupos.

5 Consideraciones sobre la seguridad

AAS

Los **efectos adversos** más característicos del uso de AAS son los relacionados con el **aumento de sangrado**: hemorragia gastrointestinal, úlcera gástrica o duodenal, ictus hemorrágicos, etc. Otros efectos frecuentes son hipoprotrombinemia, rinitis, espasmo bronquial paroxístico, etc.

No se recomienda el uso rutinario de **gastroprotectores**, como inhibidores de la bomba de protones, en pacientes que tomen dosis diarias de AAS en el rango de 75-100 mg, debido a la ausencia de estudios clínicos aleatorizados que demuestren la eficacia de este tipo de estrategias protectoras en este contexto⁴⁶. El uso de un gastroprotector sólo debe iniciarse en pacientes de alto riesgo (edad >60 años, enfermedad ulcerosa, uso simultáneo de 2 o más medicamentos gastrolesivos: AINES, AAS, anticoagulantes, corticosteroides, etc.). En caso de sangrado, es preferible asociar un gastroprotector que cambiar de antiagregante²³. Un estudio aleatorizado⁵³ valoró la incidencia de sangrado recurrente en pacientes tratados con clopidogrel en comparación con aquellos tratados con AAS+gastroprotector. Se observó una mayor incidencia de sangrado en el grupo de clopidogrel: 8,6 vs 0,7 (p<0,001).

El uso de AAS está **contraindicado** en pacientes con úlcera gastroduodenal, alteraciones de la coagulación, alergia a salicilatos, y en aquellos con historial de reacciones con espasmo bronquial.

No hay evidencia de que altas dosis de AAS sean más efectivas que dosis bajas. Sin embargo, el riesgo de complicaciones hemorrágicas se incrementa con la dosis. Un reciente meta-análisis⁵⁴ de 31 ensayos (n=192.036) mostró que la incidencia de **complicaciones hemorrágicas era tres veces superior en los pacientes tratados con dosis de 100-200 mg o >200 mg en comparación con aquellos con menos de 100 mg diarios**⁵¹. Así mismo, en un estudio en pre-

vención secundaria⁴⁷ se observó un incremento significativo de la incidencia de sangrados mayores a medida que aumenta la dosis de AAS, tanto en monoterapia (1,9% (100mg), 2,8% (101-199 mg) y 3,7%(200mg)) como en asociación con clopidogrel (3,0% (100mg), 3,4% (101-199 mg) y 4,9% (200mg)).

CLOPIDOGREL

Al igual que con AAS, los **efectos adversos** más relevantes son los episodios hemorrágicos. También se han observado alteraciones hematológicas, como neutropenia grave y trombocitopenia grave, trastornos gastrointestinales como diarrea, dolor abdominal y dispepsia y otras⁵⁵.

Su uso está **contraindicado** en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales, insuficiencia hepática grave o aquellos que presenten hemorragia activa.

No hay suficiente evidencia que justifique considerar al clopidogrel como un fármaco más seguro que AAS a dosis bajas⁵¹. El estudio que valora la seguridad comparada entre ambos fármacos, utilizó dosis de 325 mg de AAS⁵⁶.

TICLOPIDINA

Su uso se ha asociado con efectos adversos hematológicos (neutropenia: 1-2%, y raramente anemia aplásica), principalmente al inicio del tratamiento; por ello, se recomienda realizar controles hematológicos al inicio del tratamiento, y cada 15 días durante los tres primeros meses. La ticlopidina ha tenido un uso masivo durante muchos años. Desde la introducción en el mercado de clopidogrel, han surgido diversas publicaciones y alertas que advierten de la toxicidad hematológica de ticlopidina. Sin embargo, se ha observado que estas reacciones aparecen fundamentalmente cuando no se respetan las contraindicaciones y precauciones de su ficha técnica⁵⁶.

Bibliografía

- Adiro. Ficha Técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aged.es/>
- Catálogo de Especialidades 2006. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.
- Alvarez J, Aylon R, Gangoso A, et al. Antiagregación en atención primaria ¿a quien tratar? Salud Madrid. 2005;12. Disponible en: <http://www.elrincondesifiso.es/inf905.pdf>
- Peto R, Gray R, Collins, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in british male doctors. BMJ. 1988;296:313-6.
- Steering Committee of the Physicians' Health Study. Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing physicians' health study. N Engl J Med. 1989;321:129-35.
- The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. Lancet. 1998;351:233-41.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers G, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial. Lancet. 1998;351:1755-62.
- Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Lancet. 2001;357:89-95.
- Ridker PM, Cook NR, Lee I-M, et al. A randomised trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. N Engl J Med. 2005; 352:1293-304.
- Hayden M, Pignone M, Phillips C, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2002;136:161-72.
- Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SM, et al. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. Arch Intern Med. 2003;163:2006-10.
- Berger JS, Roncagliani MC, Avanzini F, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2006;295:306-13.
- Patrón C, Bachmann F, Baigent C, et al. The Taskforce 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.
- Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke. 2002 Update. Circulation 2002;106:388-91.
- Brotons C, Royo-Bordonada MA, Álvarez-Sala L, et al. Adaptación Española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular. Clin Invest Arterioscl. 2005;17:19-33.
- Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud. Grupo de Trabajo de Prevención Cardiovascular. Guía de Prevención Cardiovascular en Atención Primaria. Barcelona: SEMFYC. 2003;1-76.
- Williams B, Poulter NR, Brown MJ, et al. British Hypertension Society Guidelines. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004- BHS IV. J Hum Hypertens. 2004;18:139-85.
- Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. A national clinical guideline. SIGN. Febrero 2007.
- La Revue Prescrire. Pas d'aspirine systématique en prévention primaire cardiovasculaire. Rev Prescr. 2002;22:780.
- Meade TW, Brennan PJ. Determination of who may derive most benefit from aspirin in primary prevention: subgroup result from a randomised controlled trial. BMJ. 2000;321:13-7.
- Antiagregantes plaquetarios y riesgo de hemorragia digestiva. Butletí Groc. 2005;18.
- US Preventive Services Task Force: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. Ann Intern Med. 2002;136:157-60.
- National Prescribing Centre. Antiplatelet agents for stroke patients MeReC Bulletin. 2003;14.
- Colwell JA. Aspirin therapy in diabetes. Diabetes Care. 1997;20:1767-71.
- Haffner SM, Lehto S, Rönkämaa T, et al. Mortality from coronary Heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Eng J Med. 1998;339:229-34.
- Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D, et al. Should diabetes be considered a coronary risk equivalent? Diabetes Care. 2005;28:1588-93.
- Lee CD, Folsom AR, Pankow JS, et al. Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. Circulation. 2004;109:855-60.
- Evans JM, Wang, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. BMJ. 2002;324:939-42.
- ETDRS investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. JAMA. 1992;268:1292-300.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trial of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324:71-86.
- Sacco M, Pellegrini F, Roncagliani MC, et al. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2003;26:3264-72.
- Howard B V, Best L G, Galloway J M, et al. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes depends on concomitant risk factors. Diabetes Care. 2006;29:391-7.
- American Diabetes Association. Aspirin Therapy in Diabetes. Diabetes Care. 2004;27:S72-3.
- Standards of Medical care in Diabetes 2007. American Diabetes Association-2007. Diabetes Care. 2007;30:S4-S41.
- La Revue Prescrire. Suivre les diabétiques de type 2. Rev Prescr. 2001;21:361-71.
- Caprie Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet. 1996;348:1329-39.
- The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (CURE) trial investigators. 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.
- Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med. 2005;352:1179-89.
- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ et al: Effects of pre-treatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI Cure Study. Lancet. 2001;358:527-33.
- Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2004;364:331-7.
- Steinhilb SR, Berger PB, Mann JT, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. a randomised controlled trial. JAMA. 2002;288:2411-20.
- (bis). Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, et al. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting. The Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). Circulation. 2000;102:624-9.
- Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European stroke prevention study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. J Neurol Sci. 1996;143:1-13.
- The ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. Lancet. 2006;367:1665-73.
- Prendre en charge les accidents vasculaires cérébraux. La Revue Prescrire. 2005;25:436-42.
- Clopidogrel and modified-release dipyridamole in the prevention of occlusive vascular events. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Mayo 2005.
- Patrón C, Bachmann F, Baigent C, et al. Documento de consenso de expertos sobre el uso de agentes antiplaquetarios. Rev Esp Cardiol. 2004;57:963-80.
- Peters RIG, Mehta SR, Fox KAA, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. Circulation. 2003;108:1682-7.
- National Institute for Clinical Excellence. Clopidogrel in the treatment of non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome. Technology Appraisal 80. 2004. Disponible en: <http://www.nice.org.uk>
- Levine GN, Berger PB, Cohen DJ, et al. Newer pharmacotherapy in patients undergoing percutaneous coronary interventions: a guide for pharmacists and other health care professionals. Pharmacotherapy. 2006;26:1537-56.
- De Schryver ELLM, Algra A, Van Gijn J. Dipiridamol para la prevención de accidentes cerebrovasculares y otros eventos vasculares en pacientes con enfermedad vascular (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 1, 2007. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Prescribing antiplatelet drugs in primary care: Merck Bulletin volume 15, number 6.
- Guyat G, Schünemann H, Cook D, et al. Grades of recommendation for antithrombotic agents. Chest. 2001;119:35-75.
- Chan FKL, Chin JYL, Hung LCT et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. N Engl J Med. 2005; 352:238-44.
- Serebruany VL, Steinbuhl BR, Berger PB, et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192.036 patients enrolled in 31 randomised controlled trials. Am J Cardiol. 2005;95:1218-22.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica de clopidogrel. Disponible en: <http://www.aged.es/>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica de ticlopidina. Disponible en: <http://www.aged.es/>