

Revisión de los antiagregantes plaquetarios y sus indicaciones en atención primaria. Ocho años después...

M. Blasco Valle^a y J.F. Lucía Cuesta^b



LECTURA RÁPIDA

Introducción

En el año 1993 realizamos una revisión de los antiagregantes plaquetarios y de sus indicaciones en la práctica clínica dirigiendo los comentarios sobre todo con relación a la atención primaria. Ha transcurrido suficiente tiempo como para volver a hacer una nueva valoración del tema, intentando aportar nuevas proposiciones prácticas, a través de una revisión bibliográfica reciente.

Las prostaglandinas siguen estudiándose dentro de un contexto hospitalario. La PG_{I₂} se ha ensayado en diabéticos, en los que se ha observado una mejoría en el dolor anginoso y curación de las úlceras dérmicas; sin embargo, es dudoso que esta terapéutica prevenga la amputación en las fases tardías de la enfermedad.

Introducción

En el año 1993 realizamos una revisión de los antiagregantes plaquetarios y de sus indicaciones en la práctica clínica dirigiendo los comentarios sobre todo con relación a la atención primaria (AP)¹. Creemos que ha transcurrido suficiente tiempo como para volver a hacer una nueva valoración del tema, intentando aportar nuevas proposiciones prácticas, a través de una revisión bibliográfica reciente.

Comenzaba el mencionado artículo haciendo un repaso conceptual y fisiopatológico de los mecanismos de anticoagulación y de la actividad plaquetaria. Aun existiendo algunas variaciones menores, puede seguir siendo útil para explicar el fenómeno de la agregación plaquetaria el que se resume de nuevo en la figura 1. Se añade ahora un esquema sobre los lugares donde actúan los fármacos que se comentan, bien bloqueando activadores o activando enzimas que influyen en vías metabólicas liberadoras de Ca²⁺, agente final desencadenante de los procesos de agregación (fig. 2).

Continuaba dicha revisión comentando algunos fármacos sobre los que no existían aún datos provenientes de estudios controlados y, así, respecto al ácido eicosapenta-

noico se afirmaba: «en la práctica su uso como antiagregante plaquetario debe considerarse en fase de experimentación». Hoy sigue sin un desarrollo clínico práctico, sin que puedan hacerse recomendaciones definidas para su uso en AP.

Con respecto a la prostaciclina (PGI₂) se afirmaba que «... debido a su vida media corta, su inestabilidad a pH neutro, su vía de administración y su propensión a originar efectos hipotensores, será difícil que se aplique en el futuro como fármaco de interés para su uso en procesos extrahospitalarios».

En efecto, debido a estas circunstancias no anuladas por compuestos de nueva síntesis, las prostaglandinas siguen estudiándose dentro de un contexto hospitalario. La PG_{I₂} se ha ensayado en diabéticos, en los que se ha observado una mejoría en el dolor anginoso y curación de las úlceras dérmicas; sin embargo, es dudoso que esta terapéutica prevenga la amputación en las fases tardías de la enfermedad².

Se han realizado dos estudios con la PGE₁. En el primero de ellos³, con un número discreto de pacientes, se observó una mejoría espectacular en el grupo tratado con PGE₁ frente a otros dos, uno tratado con ejercicio y otro con ejercicio más pentoxifilina por vía intravenosa. En el segundo⁴ (más reciente), con 1.560 pacientes, los resultados se revelaron más modestos y al cabo de los 6 meses la diferencia entre los grupos no fue significativa.

También se ha ensayado un compuesto, el AS-013 (un profármaco de la PGE₁) con resultados esperanzadores, pero su investigación se ha detenido al detectarse dos importantes complicaciones: hipotensión grave y prolongada, y fibrilación auricular⁵. Se puede concluir, pues, que en la práctica, a falta de compuestos orales, y dados los efectos hemodinámicos secundarios, así como la ausencia de una evidente superioridad de estos compuestos sobre agentes convencionales, como el ácido acetilsalicí-

^aCentro de Salud Delicias Sur. Zaragoza. España.

^bHospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

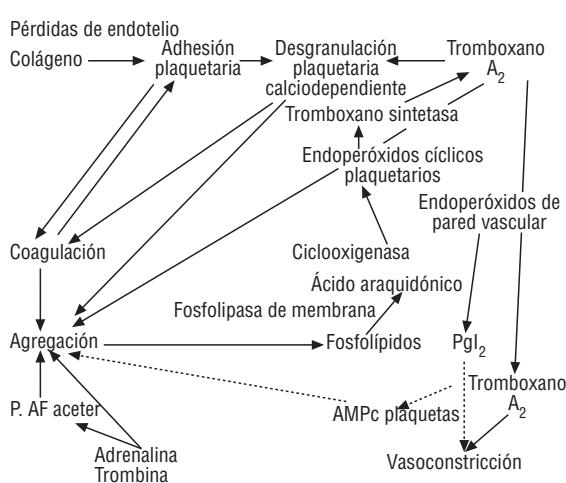
Palabras clave: Tratamiento antitrombótico. Enfermedad tromboembólica. Antiagregantes plaquetarios.

Correspondencia:
 Mariano Blasco Valle.
 Paseo M.^a Agustín 72, 3.^o B.
 50003 Zaragoza. España.
 Correo electrónico: mblascov@meditex.es

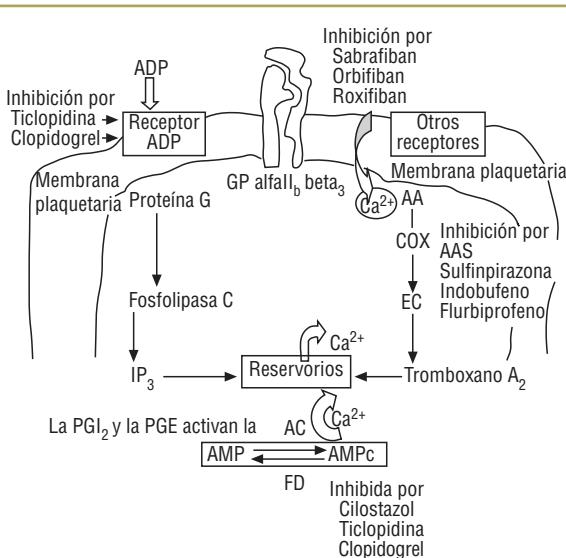
Manuscrito recibido el 17 de diciembre de 2001.
 Manuscrito aceptado para su publicación el 18 de febrero de 2002.

FIGURA 1

Fisiología de la agregación plaquetaria. La línea continua indica estímulo; la línea discontinua, inhibición. (Modificada de Horga JF. Antiagregantes plaquetarios en el infarto de miocardio. ITTS 1985;9:113-21.)

**FIGURA 2**

Lugar de actuación de los diferentes antiagregantes plaquetarios. IP₃: 1,4,5 inositol trifosfato; AA: ácido araquidónico; AMP: adenosín monofosfato; COX: ciclooxigenasa; AMPc: adenosín monofosfato cíclico; EC: endoperóxidos cíclicos; AC: adenilatociclasa; FD: fosfodiesterasa.



lico (AAS), estos fármacos siguen teniendo un uso limitado sin aplicación práctica en la clínica extrahospitalaria.

Con respecto al dipiridamol, inhibidor de la fosfodiesterasa que impide el paso del 3'5' AMPc plaquetario a AMP, se comentaba su indicación en pacientes con superficies valvulares artificiales, ya que, en algunos estudios, parecía favorecer la supervivencia de las mismas. Hoy cada vez es más escaso el número de usuarios que portan este tipo de prótesis y los que aún lo hacen suelen asociar anticoagulación oral (ACO), por lo que esta indicación no persistirá largo tiempo. También se comentaba del dipiridamol: «En el tratamiento o la prevención de la isquemia cerebral transitoria (ICT) no ofre-

ce beneficios adicionales asociado al AAS»⁶.

Hoy se está revaluando este aserto en función de los resultados del estudio ESPS, en el que se ha incluido a 6.602 pacientes que habían sufrido ataques isquémicos transitorios previos. Los resultados demuestran una reducción del riesgo del 18% con AAS solo, de un 16% con dipiridamol solo y de un 37% con dipiridamol más AAS frente a placebo⁷. Está pendiente de comprobar si estos resultados dependen de la mayor dosis de dipiridamol empleada en este ensayo (400 frente a 250 mg diarios) y de una biodisponibilidad mejorada recientemente en comparación con la formulación anterior, o bien refleja un mayor grupo de pacientes

LECTURA RÁPIDA

▼ Se han realizado dos estudios con la PGE₁. En el primero de ellos, con un número discreto de pacientes, se observó una mejoría espectacular en el grupo tratado con PGE₁ frente a otros dos, uno tratado con ejercicio y otro con ejercicio más pentoxifilina por vía intravenosa. En el segundo, con 1.560 pacientes, los resultados se revelaron más modestos y al cabo de los 6 meses la diferencia entre los grupos no fue significativa.

▼ Se puede concluir que en la práctica, a falta de compuestos orales, y dados los efectos hemodinámicos secundarios.

▼ Estos fármacos siguen teniendo un uso limitado sin aplicación práctica en la clínica extrahospitalaria.

▼ Con respecto al dipiridamol, inhibidor de la fosfodiesterasa que impide el paso del 3'5' AMPc plaquetario a AMP, se comentaba su indicación en pacientes con superficies valvulares artificiales.

▼ Hoy cada vez es más escaso el número de usuarios que portan este tipo de prótesis y los que aún lo hacen suelen asociar anticoagulación oral, por lo que esta indicación no persistirá largo tiempo.

LECTURA RÁPIDA

▼ Dipiridamol: «En el tratamiento o la prevención de la isquemia cerebral transitoria (ICT) no ofrece beneficios adicionales asociado al AAS».

▼ En el estudio ESPS, en el que se ha incluido a 6.602 pacientes que habían sufrido ataques isquémicos transitorios previos, los resultados demuestran una reducción del riesgo del 18% con AAS solo, de un 16% con dipiridamol solo y de un 37% con dipiridamol más AAS frente a placebo. Está pendiente de comprobar si estos resultados dependen de la mayor dosis de dipiridamol empleada en este ensayo y de una biodisponibilidad mejorada en comparación con la formulación anterior, o bien refleja un mayor grupo de pacientes estudiados y, por tanto, un refuerzo estadístico importante frente a estudios anteriores.

▼ La opinión general sigue siendo también que el dipiridamol asociado a AAS no ofrece claras ventajas frente a este último usado aisladamente en la prevención de fenómenos trombóticos y embolismos sobre superficies biológicas.

estudiados y, por tanto, un refuerzo estadístico importante frente a estudios anteriores.

Con respecto a su uso en patología coronaria, se puede seguir afirmando que, en la prevención secundaria de nuevos episodios en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio (IM), no hay evidencias suficientes que demuestren su efectividad. La opinión general sigue siendo también que el dipiridamol asociado a AAS no ofrece claras ventajas frente a este último usado aisladamente en la prevención de fenómenos trombóticos y embolismos sobre superficies biológicas.

Pentoxifilina

No siendo propiamente un antiagregante plaquetario, se indicaba como tratamiento en la claudicación intermitente y se concluía que «los diferentes resultados de los diversos estudios hacen dudar de que la pentoxifilina ofrezca más beneficios en el tratamiento de la arteriopatía periférica que el entrenamiento...».

De nuevo, una revisión crítica de los ensayos realizados con pentoxifilina en la claudicación intermitente permite concluir que la mejoría real en la marcha, sin síntomas de claudicación, atribuible a la pentoxifilina es a menudo impredecible y puede no ser clínicamente importante cuando se compara con el placebo, no justificando el gasto añadido en muchos pacientes⁸. Con todo, se podría admitir su uso siempre que se hubiera abandonado el hábito tabáquico y existiera imposibilidad física para el entrenamiento.

Cilostazol

No se comentaba en la revisión citada, ya que es el agente más recientemente aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en el tratamiento de la claudicación intermitente. Se trata de un inhibidor de tipo III de la fosfodiesterasa y posee propiedades antiagregantes y vasodilatadoras. El mecanismo de actuación en el tratamiento de la claudicación intermitente se desconoce. Existen varios ensayos clínicos para valorar la efectividad de la sustancia. En el primero de ellos mejoró significativamente la distancia recorrida sin claudicación, comparado con el placebo; del mismo modo existieron más efectos

colaterales en el grupo con cilostazol en forma de cefaleas (30%) y diarreas (12,6%)⁹. Otros dos estudios posteriores demuestran igualmente beneficios con este fármaco pero, contrariamente al ensayo anterior, sin complicaciones asociadas¹⁰⁻¹². En la actualidad está comercializado en Japón y presumiblemente pronto estará disponible en Europa.

Ticlopidina

En la anterior revisión se comentaban los estudios CATS¹³ (ensayo clínico aleatorizado y doble ciego realizado para evaluar la prevención de la recurrencia de ictus con 250 mg/12 h), TASS¹⁴, que comparaba aleatoriamente a doble ciego la ticlopidina a dosis de 250 mg/12 h y 650 mg/12 h de AAS para la prevención del ictus y otras complicaciones cardiovasculares, y también se hacía referencia al STAI (Studio della Ticlopidina nell'Angine Instabile)¹⁵. Los resultados de estos estudios concluían en beneficios y auguraban un prometedor porvenir para el fármaco, siempre que fuera apoyado por índices de coste/beneficio positivos. De hecho, textualmente se afirmaba: «... Globalmente la mayoría de los autores determina que la ticlopidina es útil en prevención de recurrencias de episodios micro y macrovasculares, deduciéndose una disminución de riesgo de IM, de mortalidad cardiovascular en la angina inestable y de morbimortalidad cardiovascular en enfermos con ictus siendo más efectiva que el AAS en la ICT».

Sin embargo, y aunque el tiempo no haya negado estos asertos o aunque la FDA aprueba su uso para la prevención de ictus en pacientes que no toleran el AAS, los efectos adversos del fármaco (diarreas y exantemas) y, entre los más graves, las neutropenias (moderadas en el 2,4% de los casos pero con cifras de granulocitos inferiores a $450 \times 10^9/l$ en otros) han dificultado su uso. Además, el hecho de que haya aparecido otra tienopiridina más efectiva y con menos efectos secundarios (el clopidogrel) ha sido determinante para que vaya cayendo, si no lo ha hecho ya, en desuso. Con todo, y aunque su indicación siga proviniendo del medio intrahospitalario, en AP deberemos seguir manteniendo los niveles de precaución en cuanto a los controles hemáticos (necesidad periódica de hemogra-

mas) en pacientes aún tratados con ticlopidina.

Clopidogrel

Es un fármaco que comparte estructura bioquímica con la ticlopidina pero aporta mayor actividad antiagregante con menos efectos adversos. Se trata de una especialidad farmacéutica con receta médica y visado de inspección, pero dado que aumenta su indicación, consideramos adecuado hacer una breve revisión de este fármaco, ya que el médico de AP contará sin duda con pacientes que lo usen.

Como la ticlopidina, el clopidogrel basa su efecto en un metabolito generado tras su paso hepático (metabolismo dependiente del citocromo P-450) no siendo, por tanto, activo *in vitro*¹⁶. Su acción antiagregante es 100 veces superior a la de ticlopidina sin que exista efecto acumulativo con la administración prolongada¹⁷.

El clopidogrel inhibe irreversiblemente la agregación inducida por ADP, atenúa el bloqueo de la adenilciclasa inducido por el ADP y reduce el número de puntos de unión del ADP sin afectar la afinidad por el receptor. También inhibe la fosforilación de los residuos tirosina acoplada con la agregación¹⁸⁻²¹. Estos efectos son dependientes de la dosis; así, a altas dosis (375 mg o más) reduce la agregación plaquetaria mediada por el ADP; a dosis de carga (525 mg o más y a las 2 h de su ingesta) produce una inhibición completa, y a la dosis habitual (75 mg/día) produce, en enfermos con enfermedad vascular y a las 48 h de la toma, una reducción modesta de la agregación. El lugar de actuación del clopidogrel parece radicar en la unión del ADP y en un efecto sobre el catabolismo de la adenilatociclasa²²⁻²⁶. No influye en la síntesis de la ciclooxygenasa o el tromboxano, en la de la fosfodiesterasa o en la incorporación de adenosina. El inicio del efecto antiagregante se da a las 2 h de administrar 75 mg/día, pero este tiempo se reduce a 30 min tras la administración de 350 mg como dosis de carga, hecho que puede interesar en algunos casos, como en la implantación de *stents*²⁷. Los estudios sobre su efecto en el crecimiento de los trombos tienen únicamente una base experimental, siendo la combinación de clopidogrel (75 mg/día) y AAS (350 mg/día) superior en efectividad a la acción del AAS solo²⁸.

El clopidogrel también prolonga el tiempo de sangría en voluntarios sanos y en pacientes con enfermedad arteriosclerótica sintomática, efecto que disminuye en los 8 días siguientes a la interrupción del tratamiento^{23,29}.

Propiedades farmacocinéticas

El clopidogrel se metaboliza rápidamente en el hígado tras su absorción en el tracto gastrointestinal. El principal metabolito y compuesto activo es un derivado carboxílico desesterificado que se detecta en individuos sanos en menos de 1 h de la administración oral del fármaco³⁰. Se desconoce el efecto en el embarazo y la lactancia, por lo que no se aconseja su uso en estas circunstancias. También está contraindicado en la insuficiencia hepática grave y en situaciones de hemorragia patológica activa. No se debe utilizar en los primeros días tras un IM y entre sus recomendaciones aún no figuran el injerto aortocoronario y el ictus isquémico agudo de menos de 7 días de evolución. Si el paciente debe ser sometido a una intervención quirúrgica, debe suspenderse su administración 7 días antes. Como contraindicaciones relativas (extremar la vigilancia) figuran la insuficiencia renal y la insuficiencia hepática moderada.

Interacciones farmacocinéticas

y farmacodinámicas

El AAS asociado al clopidogrel produce un alargamiento no significativo del tiempo de sangría sin modificarse la agregación inducida por ADP, lo que indica que se permite la administración simultánea de ambos fármacos, pero con las debidas precauciones. La asociación de clopidogrel y warfarina no es recomendable por aumentar la tendencia hemorrágica; sin embargo, no se ha demostrado ninguna interacción farmacológica entre el clopidogrel y la heparina cuando se administran a voluntarios sanos, aunque queda por evaluar la seguridad de esta asociación³¹.

No se han observado mayores efectos hemorrágicos en los pacientes tratados con el activador tisular del plasminógeno recombinante más heparina frente a otro grupo con el mismo tratamiento y AAS en lugar de heparina. Se desconoce el efecto con otros agentes trombólíticos. Existe un aumento de hemorragias cuando se asocian

LECTURA RÁPIDA

Pentoxifilina

Una revisión crítica de los ensayos realizados con pentoxifilina en la claudicación intermitente permite concluir que la mejoría real en la marcha atribuible a la pentoxifilina es a menudo impredecible y puede no ser clínicamente importante cuando se compara con el placebo, no justificando el gasto añadido en muchos pacientes.

Cilostazol

Se trata de un inhibidor de tipo III de la fosfodiesterasa y posee propiedades antiagregantes y vasodilatadoras. Existen varios ensayos clínicos para valorar la efectividad de la sustancia. En el primero de ellos mejoró significativamente la distancia recorrida sin claudicación, comparado con el placebo; del mismo modo existieron más efectos colaterales en el grupo con cilostazol en forma de cefaleas (30%) y diarreas (12,6%). Otros dos estudios posteriores demuestran igualmente beneficios con este fármaco pero sin complicaciones asociadas.



LECTURA RÁPIDA

Ticlopidina

▼ Globalmente la mayoría de los autores determina que la ticlopidina es útil en prevención de recurrencias de episodios micro y macrovasculares, deduciéndose una disminución de riesgo de IM, de mortalidad cardiovascular en la angina inestable y de morbimortalidad cardiovascular en enfermos con ictus siendo más efectiva que el AAS en la ICT.

▼ Sin embargo, y aunque el tiempo no haya negado estos asertos, los efectos adversos del fármaco (diarreas y exantemas) y, entre los más graves, las neutropenias han dificultado su uso. Aunque su indicación siga proviniendo del medio intrahospitalario, en AP deberemos seguir manteniendo los niveles de precaución en cuanto a los controles hemáticos.

Clopidogrel

▼ Es un fármaco que comparte estructura bioquímica con la ticlopidina pero aporta mayor actividad antiagregante con menos efectos adversos.

al tratamiento antiinflamatorios no esteroides. No se han observado modificaciones con los activadores (fenobarbital) o inhibidores (cimetidina) del citocromo P-450, agente que da origen al metabolito activo del fármaco.

Estudios de aplicación

El estudio CAPRIE³² (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risks for Ischemic Events) se diseñó para valorar la hipótesis de que el clopidogrel (75 mg/día) era capaz de reducir los acontecimientos vasculares en los pacientes de alto riesgo vascular frente a la aspirina (325 mg/día) en al menos un 15%. El universo de la muestra consistía en pacientes con arteriosclerosis manifiesta con accidentes isquémicos recientes, IM reciente o enfermedad vascular periférica. Se incluyó a un total de 19.185 pacientes, y el seguimiento medio fue de 1,91 años. Los pacientes tratados con clopidogrel presentaron una incidencia de accidentes isquémicos del 5,32%, frente al 5,8% en el grupo con aspirina; esto supone una reducción relativa del 8,7%, lo que implica una prevención de un 26% más de acontecimientos a favor de este fármaco que frente al AAS. El porcentaje de accidentes cerebrales establecidos fue del 7,15 frente al 7,71% en el grupo con AAS, y la reducción relativa, del 7,3%. En pacientes con IM el efecto no fue superior al AAS; sin embargo, en los pacientes con enfermedad vascular periférica, un 3,71% presentó complicaciones, frente a un 4,86% en el grupo con AAS, lo que significa una reducción relativa del riesgo de un 23,5%³². Las ventajas del clopidogrel fueron las mismas con independencia de la magnitud de la arteriosclerosis³³.

El número de hemorragias intracraneales no mortales o de muertes por hemorragia en pacientes tratados con clopidogrel fue menor que con AAS³⁴.

El estudio CURE³⁵ (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) ha demostrado un beneficio clínico significativo del clopidogrel cuando se administra junto con AAS para el tratamiento de los síndromes coronarios agudos (angina inestable e infarto de miocardio no Q). Se ha comprobado una reducción relativa de la muerte de causa cardiovascular, IM o ac-

cidente cerebrovascular, existiendo un incremento de la tendencia hemorrágica que puede ser aceptable si se tienen en cuenta los beneficios observados.

En conclusión, el clopidogrel es un fármaco que tiene actualmente amplio predominio, y están en marcha nuevos estudios para confirmar la reducción de acontecimientos ateroescleróticos en pacientes con antecedentes de ateroesclerosis sintomática (infarto cerebral isquémico, IM y arteriopatía periférica).

Ácido acetilsalicílico

Fármaco clásico y versátil que esconde todavía sorpresas terapéuticas y del que en el artículo anterior se destacaba que «... a dosis de tan sólo 1 mg/kg/día (y de forma prolongada) acetila irreversiblemente la ciclooxygenasa plaquetaria que transforma el ácido araquidónico en tromboxano A₂ (TXA₂)³⁶. Con relación a su acción sobre la función plaquetaria y sobre el tiempo de hemorragia esta dosis realiza el mismo efecto que otra 10 veces mayor y con menor gastrolesividad³⁷. Los estudios mejor diseñados con este fármaco se han realizado empleando dosis que oscilaban entre 100 y 1.500 mg observándose efectos anti-trombóticos con bajo índice de gastrolesividad cuando se usaban dosis de 160 a 325 mg/24 h³⁸. Asertos todavía válidos y a tener presentes cuando se indique este fármaco.

En la prevención primaria del IM se analizaban dos estudios, el American Physicians Health Study³⁹ y el British Doctors Trial⁴⁰, concluyéndose de ellos que no había razones para el empleo generalizado del AAS (fuera cual fuera la dosis) como forma de prevención primaria de la mortalidad cardiovascular en individuos sanos (se preconiza para prevención primaria actuar sobre los factores de riesgo cardiovascular conocidos). Esta propuesta sigue también vigente y se ve reforzada por los resultados de un trabajo reciente diseñado para valorar los beneficios de dosis bajas de AAS en pacientes con hipertensión⁴¹; del análisis colectivo, los datos aportados demuestran que el AAS reduce la probabilidad de IM, pero a costa de un riesgo significativo de complicaciones, incluido el accidente cerebrovascular.

Con respecto a la angina inestable y la mortalidad durante un infarto, se constatan las aserciones del artículo anterior apostando por su utilidad y añadiendo que nuevas revisiones de estudios ya realizados⁴² refieren que, en general, en los pacientes de alto riesgo, y en conjunto, la terapéutica antiplaquetaria (predominantemente con AAS) reduce el IM no fatal en un tercio de los casos y la muerte vascular casi en un cuarto. Y eso a pesar de que los acontecimientos cardíacos que ocurren mientras se está tomando AAS se consideran a menudo «fracasos de la terapéutica», cuando la naturaleza del acontecimiento y el resultado clínico deberían ser considerados cuidadosamente, ya que los pacientes con síndromes coronarios agudos es menos probable que sufran una elevación del segmento ST o un IM si han tomado AAS en los días o semanas previos al proceso cardíaco⁴³.

Para el médico de AP tiene que seguir siendo inexcusable la presencia de AAS en su botiquín de urgencias y su administración oral ante la sospecha de un IM agudo desde que el ISIS-2⁴⁴ determinara el beneficio de su pronta administración al disminuir la mortalidad cardiovascular y la frecuencia de reinfarto no fatal a la quinta semana, aun usado solo pero dentro de las primeras 24 horas (el estudio se realizó asociando estreptocinasa y los resultados mejoraban claramente al asociarse).

Además, esta práctica presenta escasas contraindicaciones en relación con el potencial beneficio y no aumenta el riesgo hemorrágico posterior.

En la prevención secundaria del IM su utilización sigue apuntalada por el metaanálisis de 6 ensayos, donde se constata una disminución de la mortalidad global en pacientes con IM del 8-13%⁴⁵. En conjunto se admite que el AAS disminuye la mortalidad o el riesgo de presentación de nuevo infarto^{46,47}, siendo ésta una indicación aprobada por la FDA⁴⁸. Al parecer debe instaurarse antes de los 6 meses tras el diagnóstico⁴⁹, aunque también se valoran los resultados de un ensayo⁵⁰ en el que el AAS instaurado varios años tras el padecimiento de un IM disminuía la mortalidad total y la incidencia de procesos coronarios.

¿Cuánto tiempo dura la protección y a qué dosis debe mantenerse? El mayor efecto

beneficioso se observa en el primer año y va descendiendo, sin que existan todavía datos que avalen su eficacia tras dos años de sufrir el IM, exceptuando el caso del anterior comentario. En estas indicaciones de larga duración se siguen prefiriendo dosis pequeñas (100-300 mg/24 h), pues son las que ofrecen más relación riesgo-beneficio, asociadas o no, según casos clínicos, a anticoagulación oral u otros antiagregantes.

En la enfermedad de la válvula mitral (prevención de embolismos) el AAS continúa siendo una opción de segunda línea después de que el estudio AFASAK⁵¹ y otros^{52,53} concluyeran que la warfarina es de uso indiscutible (estenosis mitral con fibrilación auricular o con antecedentes de embolia sistémica o aurícula mayor de 55 mm medida por ecografía). Sólo cuando existe contraindicación para la anticoagulación puede usarse el AAS a dosis de 325 mg/24 h de forma indefinida.

Los beneficios del AAS en la fibrilación auricular de origen no valvular siguen siendo discutidos, aunque algunos autores lo indican si existe contraindicación para la anticoagulación.

En la ICT o el accidente vascular cerebral transitorio (AVC), en el anterior artículo comentábamos que, a partir del análisis de diversos estudios, la FDA había autorizado el uso de AAS para la prevención de la ICT en varones⁴⁸. La autorización persiste. En general se infiere que el AAS puede ser útil en la prevención secundaria del AVC en varones no diabéticos y sin IM previo. Nuevas aportaciones del año 1997, como el ITS (International Stroke Trial)⁵⁴ y el Chinese Acute Stroke Trial⁵⁵, valoran el uso de AAS en una dosis diaria de 300 mg y 160 mg, respectivamente, en casi 40.000 pacientes con ICT. El tratamiento se inició a las 48 h del comienzo de los síntomas y continuó de dos a 4 semanas. Los resultados combinados demuestran un beneficio absoluto en el primer mes de tratamiento, aunque el riesgo de AVC hemorrágico se incrementaría. Se confirma que la administración a largo plazo de AAS reduce las probabilidades de AVC en pacientes con ICT o AVC menores⁵⁶.

En conjunto, los metaanálisis realizados han confirmado que la terapéutica antipla-

LECTURA RÁPIDA

▼ Es de uso hospitalario pero, dado que aumenta su indicación, consideramos adecuado hacer una breve revisión de este fármaco, ya que el médico de AP contará sin duda con pacientes que lo usen.

▼ Su acción antiagregante es 100 veces superior a la de ticlopidina sin que exista efecto acumulativo con la administración prolongada.

▼ El clopidogrel inhibe irreversiblemente la agregación inducida por ADP atenua el bloqueo de la adenilciclase inducido por el ADP y reduce el número de puntos de unión del ADP sin afectar la afinidad por el receptor. También inhibe la fosforilación de los residuos tirosina acoplada con la agregación.

▼ Estos efectos son dependientes de la dosis; y a la dosis habitual (75 mg/día) produce, en enfermos con enfermedad vascular y a las 48 h de la toma, una reducción modesta de la agregación.



LECTURA RÁPIDA



El inicio del efecto antiagregante se da a las 2 h de administrar 75 mg/día, pero este tiempo se reduce a 30 min tras la administración de 350 mg como dosis de carga, hecho que puede interesar en algunos casos, como en la implantación de stents. Los estudios sobre su efecto en el crecimiento de los trombos tienen únicamente una base experimental, siendo la combinación de clopidogrel (75 mg/día) y AAS (350 mg/día) superior en efectividad a la acción del AAS solo.



El AAS asociado al clopidogrel produce un alargamiento no significativo del tiempo de sangría sin modificar la agregación inducida por ADP, lo que indica que se permite la administración simultánea de ambos fármacos, pero con las debidas precauciones. La asociación de clopidogrel y warfarina no es recomendable por aumentar la tendencia hemorrágica, no se ha demostrado ninguna interacción farmacológica entre el clopidogrel y la heparina cuando se administran aunque queda por evaluar la seguridad de esta asociación.

quetaria con AAS protege frente a los acontecimientos vasculares en pacientes con angina estable, claudicación intermitente y (si los anticoagulantes están contraindicados) en situaciones de fibrilación auricular.

La terapia debe iniciarse tempranamente, y en lo que se refiere a la patología vascular cerebral, preferiblemente en la fase isquémica aguda del ataque cerebral, debiendo ser continuada a largo plazo. La dosis diaria de AAS de 75 a 150 mg parece ser tan efectiva como las dosis altas en tratamientos a largo plazo (el clopidogrel constituye una opción apropiada en los pacientes con contraindicación al mismo).

La asociación a corto plazo de inhibidores de la glucoproteína beta₃ con aspirina previene frente a los accidentes vasculares en pacientes con intervenciones coronarias percutáneas y en aquellos con angina inestable pero, como contrapartida, la tendencia hemorrágica es mayor⁵⁷.

La asociación de dosis bajas de AAS (100 mg/día) a la vitamina E (300 mg/día), para aprovechar el efecto antioxidante de la última, no ha demostrado efectos concluyentes en los estudios realizados⁵⁸.

Inhibidores reversibles de la ciclooxygenasa (COX)

Respecto a los inhibidores reversibles de la COX que han sido probados en ensayos aleatorizados se encuentran la sulfinpirazona, el indobufeno y el flurbiprofeno.

Como se comentaba, la sulfinpirazona originaba discrepancias en cuanto a su utilidad como preventivo de acontecimientos cardiovasculares estando sólo indicada en pacientes intolerantes al AAS⁵⁹ o en asociación con anticoagulación oral en pacientes portadores de válvulas mecánicas antiguas (potenciación del efecto de los cumarínicos)⁶⁰. También se comentaba que parecía disminuir la tasa de oclusión de los injertos de vena safena⁶¹. Las dudas persisten y los resultados negativos respecto a su efectividad en la prevención secundaria del IM (o en lo que respecta a la patología vasculocerebral) ya no sólo provienen de las carencias metodológicas de los ensayos realizados⁶²⁻⁶⁶, sino de la constatación *in vitro* de su débil efecto inhibidor sobre las pla-

quetas. No sucede así con la potencia del indobufeno, que inhibe la formación sérica de TXB₂ y reduce la excreción urinaria de TXA₂ en la misma proporción que el AAS, aunque ninguno de los estudios, que han incluido en total a más de 4.000 pacientes para valorar su efecto en enfermos con riesgo embólico cardíaco, ha revelado beneficios superiores a los tratamientos convencionales⁶⁷.

El flurbiprofeno se ha evaluado en un ensayo⁶⁸ frente a placebo en un total de 461 pacientes que han sufrido infarto agudo de miocardio. El porcentaje de reinfartos a los 6 meses fue menor en el grupo tratado (3%) que en el placebo (10,5%); sin embargo, el tamaño de la muestra limita la interpretación de los resultados.

Otros agentes

Triflusal

A esta sustancia se le ha reconocido una acción estimulante de la producción de óxido nítrico (NO) en los neutrófilos. Estas células inhiben tanto la agregación como la secreción plaquetaria, pero sólo la agregación es dependiente del NO⁶⁹.

El triflusal ha demostrado en varios estudios aleatorizados que tiene una eficacia similar al AAS en la prevención de los acontecimientos cardiovasculares tras el infarto de miocardio y, además, sin sus efectos indeseables⁷⁰; sin embargo, sus indicaciones se restringen a situaciones en las que está contraindicado el primero.

Inhibidores orales de la glucoproteína IIb/IIIa ($\alpha_{lib}\beta_3$)

Recientemente se han desarrollado inhibidores no peptídicos que, administrados por vía oral, inhiben la glucoproteína $\alpha_{lib}\beta_3$, receptor responsable de la última fase de la agregación plaquetaria; sin embargo, se enfrentan a una serie de problemas no resueltos, como son el desconocimiento del bloqueo óptimo de los receptores para maximizar la seguridad, eficacia y la dificultad para establecer pruebas de laboratorio (como la agregación al ADP) con objeto de monitorizar su efecto. El mayor ensayo clínico ya completado se ha realizado con el sibrafibán. Se trata del SYMPHONY⁷¹, que agrupa a 9.233 pacientes con síndromes coronarios agudos estabili-

TABLA 1 Indicaciones de los antiagregantes plaquetarios

Sustancia	Aplicación	Dosis	Comentarios
Ácido eicosapentanoico	Experimental	Sin definir	No existen recomendaciones
Prostaciclina (PGI ₂)	Experimental	Según ensayos	Uso IH. Origina efectos secundarios de difícil control
Dipiridamol	Clínica	Variable	Asociado a AAS en ICT pero a dosis de 400 mg/24 h. Puede asociarse a los ACO en portadores de válvulas metálicas o con AAS si existe contraindicación de los ACO
Pentoxifilina	Clínica	400 mg/8 h	En claudicación intermitente tras abandono de tabaco y si es imposible el entrenamiento
Cilostazol	Clínica	–	Útil en claudicación intermitente. No comercializado en Europa
Ticlopidina	Clínica	500 mg /24 h	Amplias indicaciones pero actualmente en desuso por efectos secundarios
Clopidogrel	Clínica	75 mg/24 h	Está sustituyendo a la ticlopidina en sus indicaciones por efectos secundarios menos graves. Más beneficios asociado a AAS en prevención de la angina inestable y/o tras infarto de miocardio sin onda Q. Parece más efectivo que AAS solo en la prevención secundaria de ictus y muerte en la enfermedad cerebrovascular con episodio previo en varón no diabético y sin IM. En general indicado como sustituto si hay intolerancia al AAS
Sulfinpirazona	Clínica	–	Débil efecto <i>in vitro</i> . Carencias metodológicas de los ensayos
Indobufeno	Experimental	–	Los beneficios no son superiores a los de fármacos convencionales
Flurbiprofeno			
Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa	Experimental	No comercializado	Línea prometedora

AAS: ácido acetilsalicílico; ICT: isquemia cerebral transitoria; ACO: anticoagulantes orales; IH: intrahospitalario; AVC: accidente vascular cerebral; IM: infarto de miocardio.

zados, los cuales se aleatorizaron bien con AAS, bien con altas o bajas dosis de sibrafibán. La incidencia, como punto final de muerte, reinfarto no fatal o isquemia recurrente aguda, fue la misma en los grupos con AAS y en los de altas o bajas dosis de sibrafibán. La incidencia de hemorragias fue mayor en el de los inhibidores de los receptores.

Otros dos grandes ensayos con antagonistas de la glucoproteína $\alpha_{IIb}\beta_3$, el OPUS y el EXCITE⁷², se interrumpieron prematuramente debido a un exceso de mortalidad en uno de los grupos en el que se usaba el orbifibán, mortalidad que se atribuyó a trombosis coronaria, lo que ha llevado a pensar que estos agentes pueden causar efectos paradójicos.

Los antagonistas de la $\alpha_{IIb}\beta_3$ no han demostrado ser más útiles en la profilaxis cuando se comparan con el AAS o incluso con la ticlopidina; sin embargo, la apari-

ción de nuevos agentes con nuevas formulaciones, como el roxisibán, que se disocia más lentamente de las plaquetas, o la creación de nuevos métodos de control de la terapéutica con ellos está en marcha y hace de esta línea de investigación una de las más prometedoras⁷³.

Conclusiones

Para el médico práctico de AP siguen siendo útiles (con exclusiones y modificaciones) las indicaciones del tratamiento antiplaquetario que resumíamos en 1993 (tablas 1 y 2).

Si exceptuamos la aparición del clopidogrel (de uso hospitalario) en estos 8 años no ha habido grandes aportaciones farmacológicas y, sin embargo, el paso del tiempo sí ha reforzado la afirmación con que cerrábamos aquel artículo: «No se debe olvidar que el fenómeno trombótico tiene otras «cerraduras» de apertura más sencilla

LECTURA RÁPIDA

▼ El número de hemorragias intracraneales no mortales o de muertes por hemorragia en pacientes tratados con clopidogrel fue menor que con AAS.

▼ El estudio CURE ha demostrado un beneficio clínico significativo del clopidogrel cuando se administra junto con AAS para el tratamiento de los síndromes coronarios agudos.

Ácido acetilsalicílico

▼ Fármaco clásico y versátil que a dosis de tan sólo 1 mg/kg/día (y de forma prolongada) acetila irreversiblemente la ciclooxygenasa plaquetaria que transforma el ácido araquídónico en tromboxano A₂. Con relación a su acción sobre la función plaquetaria y sobre el tiempo de hemorragia esta dosis realiza el mismo efecto que otra 10 veces mayor y con menor gastroresidividad.

▼ En la prevención primaria del IM se analizaban dos estudios, el American Physicians Health Study y el British Doctors Trial, concluyéndose de ellos que no había razones para el empleo generalizado del AAS como forma de prevención primaria de la mortalidad cardiovascular en individuos sanos.



LECTURA RÁPIDA

▼ El AAS reduce la probabilidad de IM, pero a costa de un riesgo significativo de complicaciones, incluido el accidente cerebrovascular.

▼ En la ICT o el accidente vascular cerebral transitorio (AVC), en general se infiere que el AAS puede ser útil en varones no diabéticos y sin IM previo.

▼ Los resultados combinados demuestran un beneficio absoluto en el primer mes de tratamiento, aunque el riesgo de AVC hemorrágico se incrementara. Se confirma que la administración a largo plazo de AAS reduce las probabilidades de AVC en pacientes con AVC menores.

Inhibidores reversibles de la ciclooxygenasa (COX)

▼ Se encuentran la sulfinitpirazona, el indobufeno y el flurbiprofeno.

▼ La sulfinitpirazona originaba discrepancias en cuanto a su utilidad como preventivo de acontecimientos cardiovasculares estando sólo indicada en pacientes intolerantes al AAS o en asociación con anticoagulación oral en pacientes portadores de válvulas mecánicas antiguas.

TABLA
2

Indicaciones de interés en AP del AAS como antiagregante plaquetario

Prevención de ictus si se asocian alteraciones valvulares

En el prollapso valvular mitral tras ICT previa o tras embolia sistémica (325 mg/24 h largo plazo)
(no se indica si no se da embolismo o ICT. Si aun con el AAS el episodio se repite, es obligatorio indicar ACO)

En el prollapso valvular mitral con FA y aurícula no dilatada: prevención de ictus (325 mg/24 h largo plazo)

Bioprótesis mitral (325 mg/24 h largo plazo). Durante los primeros meses se debe indicar ACO

Estenosis mitral sin FA, sin antecedentes de embolia y con aurícula menor de 55 mm (325 mg/24 largo plazo)

Enfermedad valvular mitral, prevención de embolismos cuando están contraindicados los ACO

En fibrilación auricular con alteración cardíaca asociada en mayores de 60 años y con contraindicación de ACO (325 mg/24 h a largo plazo)

Patología isquémica cardíaca

Angina inestable (325 mg/24 h largo plazo, al menos dos años)*

Infarto de miocardio

Prevención primaria: uso en sujetos de alto riesgo (325 mg/24 h) excluyendo casos con HTA
(no se recomienda uso generalizado en sanos)

Prevención secundaria: 325 mg/24 h durante un año tras IM. A largo plazo se puede seguir uno o dos años más con dosis de 75-100 mg/24 h

IM en curso e IM sin onda Q: 325 mg dosis única cuanto antes (dentro de la primera hora).
Posteriormente se utiliza la pauta de prevención secundaria*

Enfermedad vascular cerebral

Prevención secundaria de ictus y muerte en la enfermedad cerebrovascular con AVC previo en varón no diabético y sin IM previo (1.000-1.300 mg/24 h al menos durante un año)*

ictus isquémico progresivo y establecido: 1.000 mg/24 h largo plazo (algunos autores indican 300 mg)

Prevención de recurrencias e ICT y disfunciones neurológicas de origen vascular (300 mg/24 h durante un año)

ECV: enfermedad cardiovascular; AP: atención primaria; ACO: anticoagulantes orales; AO: aortocoronaria; AAS: ácido acetilsalicílico; ICT: isquemia cerebral transitoria; FA: fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial.

*Se asocia clopidogrel o se indica sólo si hay intolerancia al AAS.

para acceder a la salud. Eliminar hábitos favorecedores de este tipo de patología será siempre más importante y oportuno que confiar a una sustancia el remedio de lo que pudo haberse evitado».

Bibliografía

1. Blasco M, Vitoria A, Esteban M. Antiagregantes plaquetarios: revisión de sus indicaciones en atención primaria. Aten Primaria 1993;11:142-50.
2. Crononwett JJF, McKay, Zalenock GB, Withehose WM, Rabioleet J. Prostacyclin treatment of ischemic ulcers and rest pain in unreconstructable peripheral arterial occlusive disease. Surgery 1986;100:369-82.
3. Scheffler P, De la Hamette D, Gross J. Intensive training in stage IIb of peripheral arterial occlusive disease: the additive effects of intravenous prostaglandin E1 or intravenous pentoxifylline during training. Circulation 1994;90:818-22.
4. The ICAI Study Group. Prostanoids for chronic critical leg ischemia: a randomized, controlled, open-label trial with prostaglandin E1. Ann Intern Med 1999;130:412-21.
5. Belch JJF, Bell PRF, Creissen D. Randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of AS-013, a prostaglandin E1 prodrug, in patients with intermittent claudication. Circulation 1997;95:2298-302.
6. Bousser MG, Eschwege E, Hagueman H, Leffau Connier JM, Benton L, Corners, et al. AICLA controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of atherosclerotic cerebral ischaemia. Stroke 1983; 14:5-14.
7. Drener HC, Cunha L, Forbes C, Kummer H, Carnig F, Rosset W, et al. European Stroke Prevention Study: II. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. J Neurol Sci 1996;143:1-13.
8. Radack K, Wyderski RJ. Conservative management of intermittent claudication. Ann Intern Med 1990;113:135-46.
9. Money SR, Herd JA, Isaacsohn JL. Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by pe-

- riperipheral vascular disease. *J Vasc Surg* 1998;27: 267-75.
10. Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, Hagini RT, Beeve HG, DeManobus CA, et al. Cilostazol has beneficial effects in the treatment of intermittent claudication: results from a multicenter, randomized, prospective, double blind trial. *Circulation* 1998;98:678-86.
 11. Dawson DL, DeMaioribus CA, Hagini RT. The effect of withdrawal of drugs treating intermittent claudication. *Am J Surg* 1999;178: 141-6.
 12. Beebe HG, Dawson DL, Cutler BS, DeMaioribus CA, Hagini RT, Currier JA, et al. A new pharmacologic treatment for intermittent claudication: results of a randomized, multi-center trial. *Arch Inter Med* 1999;159:2041-50.
 13. Gent M, Easton J, Chachinsky V, Hammel J, Rosedo V, Rossel N, et al. CATS Canadian-American-Ticlopidine Study in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989;1:1215-20.
 14. Hass WK, Easton JD, Adams HP, Vernille H, Kunnelis JA, Morrit JH, et al. TASS Ticlopidine Aspirin Stroke Study. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 1989;321:501-7.
 15. Balsamo F, Rizzon P, Violi F, STAI Group Studio della Ticlopidina nell'Angine Instabile. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina: a controlled multicenter clinical trial. *Circulation* 1990;82:17-26.
 16. Hebert JM, Savi P. Non-specific inhibition of ADP induced platelet antiaggregation by clopidogrel in vitro [letter]. *Thromb Haemost* 1999;82:156-7.
 17. Becker RC, Fintel DJ, Green D. En: Antithrombotic therapy. 4th ed. Baltimore: Balton, 2000; p. 83.
 18. Maffrand JP, Bernat A, Delebassee D, Jetile K. ADP plays a key role in thrombogenesis in rats. *Thromb Haemost* 1998;59:225-30.
 19. Defreyn G, Gachet C, Savi P, Laplace MC, Maffrand JP, Bulling A, et al. Ticlopidine and clopidogrel (SR 25990c) selectively neutralize ADP inhibition of PCE1-activated platelet adenylate cyclase in rats and rabbits. *Thromb Haemost* 1991;65:186-90.
 20. Savi P, Laplace MC, Maffrand JP, Bulling A, Gachet C, Roteri F, et al. Binding of [³H]-2-methylthio ADP to rats platelets-effect of clopidogrel and ticlopidine. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;269:772-7.
 21. Savi P, Artcanuthurry V, Bornia J, Laplace MC, Maffrand JP, Bulling A, et al. Effect of clopidogrel treatment on ADP-induced phosphorylations in rat platelets. *Br J Haematol* 1997;97:185-91.
 22. Herbert JM, Savi P, Maffrand JP. Biochemical and pharmacological properties of clopidogrel: a new ADP receptor antagonist. *Eur Heart J Suppls* 1999;1(Suppl A):31-40.
 23. Gachet C, Stierlé, Cazenave JP. The thienopyridine PCR 4099 selectively inhibits ADO-

induced platelet aggregation and fibrinogen binding without modifying the membrane glycoprotein IIb-IIIa complex in rat and in man. *Biochem Pharmacol* 1990;40: 229-38.

24. Gachet C, Savi P, Ohlmann P, Jakobs KH, Cazenave JP, Hu CJ. ADP receptor induced activation of guanine nucleotide binding proteins in rat platelet membranes—an effect selectively blocked by thienopyridine clopidogrel. *Thromb Haemost* 1992;68:79-83.
25. Mills DCB, Puri R, Hu CJ, Mafrand JP, Jakobs KH, Cazenave JP. Clopidogrel inhibits the binding of ADP analogues to the receptor mediating inhibition of platelet adenylate cyclase. *Arteroscl Thromb* 1992;12:430-6.
26. Savi P, Herbert JM, Pfieger AM. Importance of hepatic metabolism in the antiaggregating activity of the thienopyridine clopidogrel. *Biochem pharmacol* 1992;44:527-32.
27. Savcic M, Hauert J, Bachmann F. Clopidogrel loading dose regimens: kinetic profile of pharmacodynamic response in healthy subjects. *Semin Thromb Hemost* 1999;25(Suppl 2):15-9.
28. Cadroy Y, Bossavy JP, Sakariassen KS, Mafrand JP, Jakobs KH, Cazenart JP, et al. Pharmacodynamics of the antithrombotics effects of aspirin and clopidogrel with or without a loading dose versus aspirin alone in an ex vivo model of arterial thrombosis in man [poster]. Actas de American Heart Association Meeting; 1999, noviembre 7-10; Atlanta. Atlanta: American Heart Association Meeting, 1999.
29. Denninger MH, Necciari J, Serre-Lacroix E, Valentine Y, Oslan RE, Kunring Z, et al. Clopidogrel antiplatelet activity is independent of age and presence of atherosclerosis. *Semin Thromb Hemost* 1999;25(Suppl 2):41-5.
30. Caplain H, Donat F, Gaud C. Pharmacokinetics of clopidogrel. *Semin Thromb Hemost* 1999;25(Suppl 2):29-33.
31. D'Honneur G, Caplain H, Cario R, Necciari J, Herbert JM, Gaud C, et al. Interaction study between clopidogrel and prolonged intravenous heparin administration in young healthy volunteers. *Haemostasis* 1996;26(Suppl 3): abstract 555.
32. CAPRIE Steering committee. A randomised blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
33. Coccheri S, on behalf of the CAPRIE investigators. Distribution of symptomatic atherothrombosis and influence of atherosclerotic disease burden on risk of secondary ischemic events: results from CAPRIE [poster]. Actas de XX Congress of European Society of Cardiology; 1998, agosto 22-26; Vienna. Vienna: European Society of Cardiology, 1998.
34. Rupprecht HJ, on behalf of the CAPRIE investigators. Consistency of the benefit of clopidogrel across a range of vascular-related endpoints: results from CAPRIE [poster]. *Eur Heart J* 1999;20(Suppl):666.

LECTURA RÁPIDA

▼ El indobufeno inhibe la formación sérica de TXB₂ y reduce la excreción urinaria de TXA₂ en la misma proporción que el AAS, aunque ninguno de los estudios ha revelado beneficios superiores a los tratamientos convencionales.

▼ El flurbiprofeno se ha evaluado en un ensayo frente a placebo en un total de 461 pacientes que han sufrido infarto agudo de miocardio. El porcentaje de reinfartos a los 6 meses fue menor en el grupo tratado (3%) que en el placebo (10.5%); sin embargo, el tamaño de la muestra limita la interpretación de los resultados.

Otros agentes

▼ Triflusol
El triflusol ha demostrado en varios estudios aleatorizados que tiene una eficacia similar al AAS en la prevención de los acontecimientos cardiovasculares tras el infarto de miocardio y, además, sin sus efectos indeseables; sin embargo, sus indicaciones se restringen a situaciones en las que está contraindicado el primero.



LECTURA RÁPIDA

▼ Inhibidores orales de la glucoproteína IIb/IIIa
Recientemente se han desarrollado inhibidores no peptídicos que, administrados por vía oral, inhiben la glucoproteína $\alpha_{IIb}\beta_3$, receptor responsable de la última fase de la agregación plaquetaria.

▼ Los antagonistas de la $\alpha_{IIb}\beta_3$ no han demostrado ser más útiles en la profilaxis cuando se comparan con el AAS o incluso con la ticlopidina; la aparición de nuevos agentes con nuevas formulaciones, como el roxitibán o la creación de nuevos métodos de control de la terapéutica con ellos está en marcha y hace de esta línea de investigación una de las más prometedoras.

Conclusiones

▼ Para el médico práctico de AP siguen siendo útiles las indicaciones del tratamiento antiplaquetario que resumíamos en 1993.

▼ Si exceptuamos la aparición del clopidogrel en estos 8 años no ha habido grandes aportaciones farmacológicas.

35. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *Lancet* 2001;345: 494-502.
36. Moncada S, Vane JR. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A2 and prostacyclin. *Pharmacol Rev* 1978;30:293-331.
37. Hirs J. Antiplatelet agents: their mode of action rationale and clinical effectiveness. *Prog Pharmacol* 1982;4:21-50.
38. Información de medicamentos. Tomo II. USP DI. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1998.
39. De Gaetano G. Prevención primaria de las enfermedades vasculares con AAS. *Lancet* (ed. esp.) 1988;1:1093-4.
40. Peto R, Gray R, Collins R, Wernell H, Feteri RL, Goneray I, et al. Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ* 1988;296:313-6.
41. Hansson L, Zanchetta A, Carruthers SG, Kuerrt W, Koller JH, Beneront Z, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351: 1755-62.
42. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients [published correction appears in *BMJ* 1994;308:1540]. *BMJ* 1994; 308:81-6.
43. Borzak S, Cannon CP, Kraft PL. For the TIMI 7 investigators. Effects of prior aspirin and anti-ischemic therapy on outcome of patients with unstable angina. *Am J Cardiol* 1998;81:678-81.
44. ISIS-2 Ensayo aleatorio con estreptocinasa iv, AAS oral, ambos o ninguno en 17.187 pacientes con sospecha de IM agudo (segundo estudio internacional sobre supervivencia tras IM). *Lancet* (ed. esp.) 1988;2:349-60.
45. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *BMJ* 1988;296: 320-31.
46. Elwood PC, Cocharane AL, Burr ML, Kinery JH, Burnelli C, Moret K, et al. A randomized controlled trial of AAS in the secondary prevention of mortality from myocardial infarction. *Br Med J* 1974;1:436-40.
47. Mustard JF. Aspirin in the secondary prevention from myocardial infarction. *Am J Med* 1983;74:43.
48. FDA. AAS e infarto de miocardio. *Drug Bull* 1985;15:34.
49. UK-TIA Sondey Group United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA). Aspirin trial; interim results. *BMJ* 1988;296:316-20.
50. Coronary Drug Project Group. Aspirin in coronary heart disease. *J Chronic Dis* 1976;29: 625-42.
51. Estudio AFASAK. *Lancet* 1989;1:175-9.
52. Szekely P. Systemic embolism and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *Br Med J* 1964;1:1209-12.
53. Fleming HA, Bailey SM. Mitral valve disease. Systemic embolism and anticoagulants. *Postgrad Med J* 1971;47:599-604.
54. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569-81.
55. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1641-9.
56. The SALT Collaborative Group. Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1991;338: 1345-9.
57. Antithrombotic Trialist's Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
58. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). Low-dose aspirin in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001;357:89-95.
59. The Anturane Reinfarction Trial. Reevaluation of outcome. *N Engl J Med* 1982;306: 1005-8.
60. Steele PP. Platelet suppressive therapy patients with prosthetic cardiac valves. *Circulation* 1979;60:910-3.
61. Goldman S, Copeland J, Moritz T. Improvement in early saphenous vein graft patency after coronary artery bypass surgery with antiplatelet therapy. *Circulation* 1988; 77:1324-32.
62. Mitchell JRA. Secondary prevention of myocardial infarction, the present state of the art. *Br Med J* 1980;280:1128-32.
63. Bernal S, Fuster V. Papel del tratamiento inhibidor plaquetario en el IM. *Cardiovasc Drugs Ther* 1991;1:139-56.
64. Anturane Reinfarction Trial Study (ARIS). Report from the Anturane Reinfarction Italian Study sulfipyrazone in post myocardial infarction. *Lancet* 1982;1:237-42.
65. Canadian Cooperative Study Group. A randomized trial of aspirin and sulfipyrazone in treatment stroke. *N Engl J Med* 1978;299:53-9.
66. Candelise L, Landi G, Perrone P, Tarkel L, Ternerisse HJ, Urkel JJ, et al. Randomized trial of aspirin and sulfipyrazone in patients with TIA. *Stroke* 1982;13:175-9.
67. Fornaro G, Rossi P, Mantica P. Indobufen in the prevention of thrombo-embolic complica-

- tions in patients with heart disease. Circulation 1993;87:162-4.
68. Brochier ML. Evaluation of flurbiprofen for prevention of reinfarction and reocclusion after successful thrombolysis or angioplasty in acute myocardial infarction: the Flurbiprofen French Trial. Eur Heart J 1993;14:951-7.
69. Sánchez de Miguel L, Montón M, Mar Arriero M, Guerra JL, Jiménez A, González-Fernández F, et al. The effect of triflusil on human platelet aggregation and secretion: the role of nitric oxide. Rev Esp Cardiol 2000; 53:205-11.
70. Cruz-Fernández JM, López-Bescós L, García-Dorado D, López García-Aranda V, Ca-
bades A, Martín-Jadraque L, et al. Randomized comparative trial of triflusil and aspirin following myocardial infarction. Eur Heart J 2000;21:457-65.
71. The SYMPHONY investigators. Comparison of sibrafiban with aspirin for prevention of cardiovascular events after acute coronary syndromes: a randomised trial. Lancet 2000;355:337-45.
72. Heeschen C, Hamm CW. Difficulties with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists. Lancet 2000;355: 330-1.
73. Topol EJ, Byzova TV, Plow EF. Platelet GPIIb/IIIa blockers. Lancet 1999;353:227-31.