

Perspectivas terapéuticas de la doble antiagregación plaquetaria

P. Cía Gómez y P. Cía Blasco

Servicio de Medicina Interna A. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

Introducción

El tratamiento antiagregante ha mostrado ser una aportación eficaz en la prevención de episodios coronarios y cerebrovasculares de origen arterioesclerótico. Entre estos tratamientos, ha sido ampliamente comprobada la eficacia preventiva de ácido acetilsalicílico (AAS)¹, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la producción de tromboxano A₂, inhibiendo la actividad de la ciclooxigenasa.

Sin embargo, también la eficacia de otros antiagregantes con diferentes mecanismos de acción (tabla 1) ha sido comprobada comparativamente con el AAS y en los últimos años la acción de la doble antiagregación ha despertado interés en la investigación clínica.

Doble antiagregación con clopidogrel y ácido acetilsalicílico

La eficacia y seguridad de esta asociación ha sido analizada en el estudio CURE² sobre 12.562 pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) sin elevación del segmento ST del electrocardiograma (ECG) (angina inestable e infarto no Q).

Los pacientes fueron randomizados para recibir un antiagregante del grupo de las tienopiridinas (clopidogrel, 300 mg, seguidos de 75 mg/día) o bien placebo, siempre en asociación con AAS (75-325 mg/día), que se dio a todos los pacientes durante 3 a 12 meses (siendo 9 meses la duración media del tratamiento).

El beneficio de la combinación se reveló ya desde el primer día de tratamiento y continuó hasta el final del seguimiento.

Se consiguió una reducción del riesgo relativo del 20% en cuanto al criterio principal (infarto de miocardio, ictus o muerte cardiovascular).

Esta reducción se consiguió sobre todo a costa de disminuir en un 23% la incidencia de infarto de miocardio.

El beneficio de clopidogrel abarcó también el subgrupo de pacientes con SCA sin elevación del ST que recibieron intervención coronaria percutánea, según se analizó en el estudio PCI-CURE³. En caso de programarse cirugía de *by-pass* coronario, clopidogrel debe suspenderse 5 días antes.

El ensayo no fue diseñado para apreciar efecto protector sobre el ictus. Solamente 75 ictus se presenta-

TABLA 1
Mecanismo de acción de antiagregantes comúnmente utilizados en clínica

Antiagregante	Mecanismo
AAS	Inhibición de ciclooxigenasa
Clopidogrel	Interferencia en activación plaquetaria mediada por ADP
Inhibidores de receptores GPIIb/IIIa	Inhibición de la agregación plaquetaria por fibrinógeno
Dipiridamol	Inhibición de fosfodiesterasa plaquetaria

AAS: ácido acetilsalicílico; ADP: adenosina difosfato.

ron en el grupo AAS más clopidogrel y 87 en los tratados con AAS. No obstante, la reducción de riesgo relativo del 14% de ictus puede ser expresivo de un cierto beneficio de la combinación⁴.

Sin embargo, hay que tener presente que los beneficios de esta combinación conllevan un aumento de las hemorragias, importantes en un 1%, aunque no aumentaron significativamente las hemorragias intracraneales o las mortales.

En cuanto a la aplicación práctica de estas adquisiciones quedan varios aspectos a considerar.

Por una parte se ha evidenciado el beneficio en prevención secundaria de la doble antiagregación en pacientes con SCA sin elevación de ST, pero por ahora no pueden extrapolarse los resultados a infartos con ST elevado.

La asociación de clopidogrel ha demostrado beneficio en todos los grupos de riesgo, aunque naturalmente fue mayor el beneficio en el grupo de alto riesgo, y así se necesitó tratar a 63 pacientes en los de riesgo bajo y también en los de riesgo medio para evitar un episodio (infarto agudo de miocardio [IAM], accidente cerebrovascular [ACV] o muerte cardiovascular), mientras que el número que se necesita tratar para evitar un episodio en el grupo de alto riesgo es sólo de 21⁵.

En pacientes con riesgo elevado, como es el caso de la diabetes mellitus, el beneficio esperado será mayor, y de hecho clopidogrel ha mostrado su beneficio en este tipo de pacientes; sin embargo, será el estudio CHARISMA, actualmente en curso, el que probablemente podrá responder a esta cuestión⁶.

En cuanto a la duración del tratamiento, el beneficio se ha evidenciado a lo largo de 12 meses (duración media: 9 meses) del ensayo y éste sería en principio el tiempo recomendable para el tratamiento⁷. Sin embargo, la decisión de continuar puede ser adecuada en pacientes con alto riesgo.

A esta cuestión ofrece también respuesta el estudio CREDO⁸ al que para pacientes tratados con clopidogrel

Correspondencia: Pedro Cía Gómez.
Servicio de Medicina Interna A.
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
Avda. San Juan Bosco, 15.
50009 Zaragoza.

Aceptado para su publicación el 3 de abril de 2003. el 7 de marzo de 2002.

grel y AAS antes de la intervención coronaria percutánea y que siguieron con la citada asociación farmacológica durante un año tuvieron una reducción relativa del 26,9% en el objetivo combinado de muerte, ACV o IAM.

Doble antiagregación con antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa y ácido acetilsalicílico

Los antagonistas de receptores GPIIb/IIIa han sido también probados en asociación al AAS en pacientes con angina inestable.

Los receptores GPIIb/IIIa activados ligan proteínas adhesivas (vitronectina, fibronectina, factor von Willebrand y fibrinógeno), aunque entre ellas son importantes el factor von Willebrand y el fibrinógeno en el proceso de agregación plaquetaria y los antagonistas del receptor GPIIb/IIIa actúan sobre todo previniendo la interacción entre fibrinógeno y plaquetas. Dichos antagonistas han sido clasificados en parenterales y orales.

Entre los parenterales se distinguen varios grupos, como son los anticuerpos monoclonales (abciximab), los peptídicos (eptifibatide) y los antagonistas miméticos no peptídicos (lamifibán y tirofiban).

Distintos estudios, entre ellos CAPTURE⁹ con abciximab, PURSUIT¹⁰ con eptifibatide y PRISM¹¹ con tirofiban han evaluado los posibles beneficios de asociar los diferentes antagonistas parenterales de receptores GPIIb/IIIa con tratamientos habituales de angina inestable o IAM sin elevación del segmento ST y que ya incluían el tratamiento antiagregante con AAS.

El beneficio se obtuvo en aquellos pacientes con angina inestable en los que se indica intervención coronaria percutánea, administrando la infusión antes o durante dicha intervención.

En algunos de los estudios antes citados¹¹ se demuestra beneficio en el grupo con troponina I superior a 0,1 µg/l, pero no en el subgrupo de troponina igual o menor de 0,1.

En relación con dichas indicaciones, los resultados del estudio GUSTO IV ACS^{12,13} han dejado abierto el debate sobre la utilidad de los antagonistas cuando dicho tratamiento no se acompaña de angioplastia. En cambio, la intervención precoz en pacientes de alto riesgo tratados con antagonistas, como tirofiban, sí parece aportar beneficio.

También conviene tener en cuenta que entre clopidogrel y antagonistas GPIIb/IIIa no existe incompatibilidad, pues en el caso de utilizar ambos fármacos no aumentó el riesgo de hemorragia mayor en el estudio CURE².

El tratamiento con antagonistas orales del receptor GPIIb/IIIa no ha mostrado en cambio ningún beneficio, e incluso podría ser perjudicial¹⁴.

Doble antiagregación con dipiridamol y ácido acetilsalicílico

La inhibición de la activación plaquetaria mediante doble antiagregación se ha conseguido también gracias a la asociación de AAS y dipiridamol.

La acción de dipiridamol es efectiva gracias a la inhibición de fosfodiesterasa.

Ya en los ochenta el estudio AICLA¹⁵ valoró comparativamente los efectos de AAS (1 g/día) con los de AAS (1 g/día) y dipiridamol (225 mg/día). En este estudio no se apreció efecto beneficioso de dipiridamol ya que no hubo diferencias entre los resultados de AAS y de la asociación AAS-dipiridamol. En cambio, el estudio ESPS (*European Stroke Prevention Study*)¹⁶ que evaluó resultados de la asociación AAS dipiridamol frente a placebo evidenció la reducción en un 33% de episodios cerebrovasculares con la citada asociación de antiagregantes. Sin embargo, el abandono del estudio por un importante número de pacientes dejó dudas sobre la realidad del beneficio.

Más recientemente, el estudio ESPS-2¹⁷ valoró tanto la eficacia como la seguridad de AAS (50 mg/día), dipiridamol (400 mg/día en formulación de reducción de liberación prolongada) y la asociación de ambos.

La disminución del riesgo de episodios vasculares cerebrales fue del 37% en 2 años con la asociación AAS dipiridamol, es decir, similar al resultado de reducción del 38% que antes señalábamos para el ESPS-1.

En conjunto, los resultados de estos estudios muestran la superioridad de la combinación con respecto a AAS solo en la prevención secundaria del ACV y, sin embargo, el riesgo de hemorragia no es superior al que se produjo sólo con AAS.

Sin embargo, el estudio ESPS-2 abre el debate sobre las dosis de AAS utilizadas, ya que es muy baja en este estudio.

Por otra parte, dipiridamol disminuye la presión arterial y éste puede ser un efecto importante para la prevención de los ACV, al margen de la acción antiagregante.

Aplicaciones prácticas y perspectivas de futuro

Por ahora, la doble antiagregación ha mostrado beneficios en algunas situaciones concretas.

En la enfermedad coronaria la asociación de clopidogrel con AAS estaría indicada en pacientes con SCA, sin elevación del segmento ST, de 24 h o menos de evolución, para continuar durante un año. Sin embargo, hay que pensar en el 1% de aumento de hemorragias (aunque no aumenten las mortales ni las intracraneales) a la hora de decidir o no la prolongación del tratamiento más allá del año (tabla 2).

Estos beneficios aún no son extrapolables al infarto con elevación del ST, para cuyo enfoque en cuanto a doble antiagregación habrá que esperar los resultados del estudio CES-2/COMMIT¹⁸, que presentará resultados sobre 40.000 pacientes con infarto de miocardio.

La asociación de los antagonistas del receptor GPIIb/IIIa al AAS han aportado beneficio adicional en el SCA en pacientes de alto riesgo en los que se plantea intervención coronaria percutánea, siendo evidente el beneficio según algunos trabajos cuando se detecta elevación de troponina I (tabla 2).

TABLA 2
Indicaciones de la doble antiagregación plaquetaria

Doble antiagregación	Indicación
Clopidogrel + AAS	SCA sin elevación del segmento ST
Inhibidores de receptores GPIIb/IIIa + AAS	SCA sin elevación del segmento ST antes o durante la intervención coronaria percutánea
Dipiridamol de liberación retardada + AAS	Prevención secundaria tras ACV o AIT (después del primer o segundo episodio)

AAS: ácido acetilsalicílico; SCA: síndrome coronario agudo; ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio.

En la prevención secundaria del ictus quedaría la asociación dipiridamol de liberación retardada y AAS como tratamiento de primera línea según algunos autores¹⁹ o sólo para cuando ya se han producido dos episodios, según otros²⁰ (tabla 2).

La asociación de clopidogrel + AAS se sabrá si es superior por el estudio MATCH que está en curso³.

En definitiva, la doble antiagregación está aportando beneficios adicionales y los resultados de estudios en curso proporcionarán probablemente nuevas posibilidades, pero en todo caso deberán individualizarse bien las indicaciones para que el balance riesgo-beneficio resulte favorable.

BIBLIOGRAFÍA

1. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation* 2000;102:1193-209.
2. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators (CURE). Effects of clopidogrel in addition to aspirin patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
3. Mehta S, Yusuf S, Petters R, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, 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.

4. Alberts MJ, Easton JD. Clopidogrel plus aspirin for stroke prevention. *Stroke* 2002;33:2546-7.

5. Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, Fox KAA, Tognoni G, Zhao F, et al. Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (CURE) Trial Investigators. Benefit of Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. *Circulation* 2002; 106:1622-6.

6. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am Cardiol* 2002;90:625-7.

7. Salim Y, Metha SR, Zhao F, Gersh BJ, Commerford PJ, Blumenthal M, et al. CURE. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107:966-72.

8. Steinhilber SR, Berger BP, Mann III JT, Fry E, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ, CREDO. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002;288:2411-20.

9. The CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary interventions in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997;349:1429-35.

10. Schulman SP, Goldschmidt-Clermont PJ, Topol EJ, Califf RM, Navetta FI, Willerson JT, et al. Effects of integrilin, a platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist, in unstable angina. A randomized multicenter trial. *Circulation* 1996;94:2083-9.

11. Theroux P, Kouz S, Roy L, Knudtson ML, Diodati JG, Marquis JF, et al. Platelet membrane receptor glycoprotein IIb/IIIa antagonism in unstable angina. The Canadian Lamifiban Study. *Circulation* 1996;94:8999-905.

12. The GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation. GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001;375:1915-24.

13. Boersma E, Akkerhuis JM, Thérone P, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes: early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1999;100:2045-8.

14. Chew DP, Bhatt DL, Sapp S, Topol EJ. Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: a meta-analysis of phase III multicenter randomized trials. *Circulation* 2001;103:201-6.

15. Bousser MG, Eschwege E, Haguenu M, Lefauconnier JM, Thibault N, Touboul D, Touboul PJ. AICLA controlled trial of aspirin and dipiridamol in the secondary prevention of atherothrombotic cerebral ischemia. *Stroke* 1983;14:5-14.

16. The ESPS group. The European Stroke Prevention Study (ESPS): principal end points. *Lancet* 1987;2:1351-4.

17. Diener HC, Cuhna L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.

18. Valentin V. Clopidogrel en el síndrome coronario agudo sin ascenso del segmento ST. Repercusiones clínicas del estudio CURE. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1127-34.

19. Diener HC. Aspirin therapy should be first-line treatment in secondary prevention of Stroke-Against. *Stroke* 2002;33:2138-9.

20. Donnan GA, Davis SM. Aspirin therapy should be first line probably, but watch this space. *Stroke* 2002;33:2139-40.