

# CAPÍTULO 12

## Antiagregantes plaquetarios

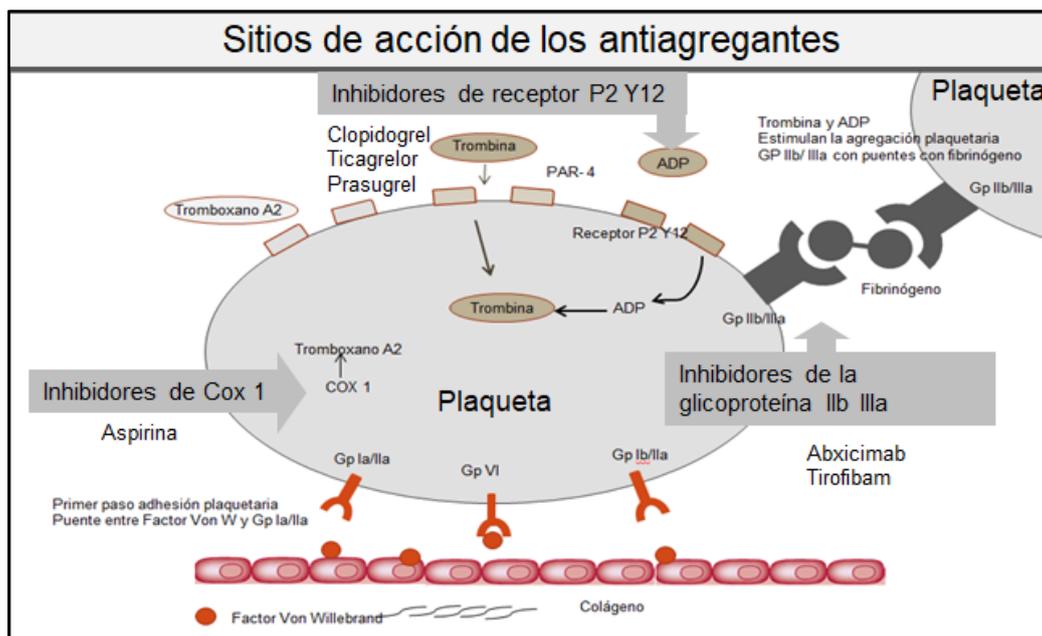
*Eliseo Hernán Ferrari*

### Aspirina

La aspirina inhibe la enzima prostaglandin sintetasa (COX1) que produce la prostaglandina H2 (PTGH 2) precursora del tromboxano A2, que genera agregación de las plaquetas y vasoconstricción. Existen dos isoenzimas que son claves en la actividad de la aspirina y se hallan en la plaqueta y el endotelio vascular. La COX 1 es una enzima constitutiva, que se encuentra en muchos tejidos y en la plaqueta, mientras que la COX 2 se halla en la superficie endotelial y, si bien se halla en menores cantidades, es fundamentalmente inducible en estados de inflamación o por el estrés vascular (*shear stress*).

La unión de la aspirina a la COX 1 es irreversible y, por ende, la inhibición dura toda la vida de la plaqueta, es decir unos 7 a 10 días (Figura 14-1). Este efecto se obtiene con dosis bajas de aspirina. Las dosis más altas de aspirina se inhiben la COX 1 y COX 2, que media en la síntesis de prostaglandina G2, y PTG F y prostaciclina. La COX 2 se halla en los tejidos y se resintetiza de manera rápida; su inhibición también está implicada en la actividad antiinflamatoria que tendría la aspirina en dosis más altas (*Kerstin Hogg*).

**Figura 12.1. Sitios de acción de los antiagregantes.**



## Eficacia de la aspirina como antiagregante

La aspirina se ha empleado en pacientes que no han tenido eventos cardiovasculares previos lo que se denomina prevención primaria, o en pacientes que han desarrollado eventos cardiovasculares, es decir, prevención secundaria.

### Prevención primaria

Los ensayos clínicos controlados en prevención primaria hace algunos años, habían mostrado algún beneficio, discreto analizado en términos absolutos. Sin reducción en mortalidad cardiovascular (*Lauer M*).

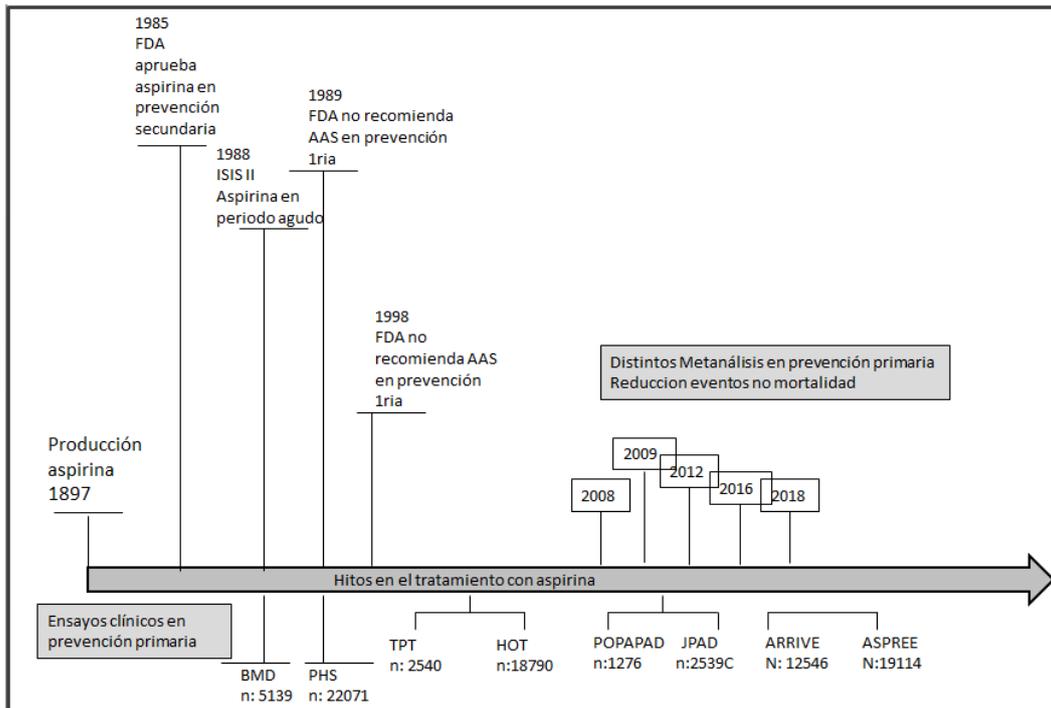
En un estudio en varones de edad mayor a 40 años, la aspirina demostró una reducción del riesgo cardiovascular de 39% (RR 0,61 IC 0,50-0,94).

Un primer metaanálisis documentó una reducción de eventos cardiovasculares de 28%, (RR 0,72 IC de 0,60 a 0,87), acompañado de aumento de riesgo de hemorragia digestiva, aproximadamente 3 casos (2 a 4) cada 5 años por cada 1.000 pacientes tratados. También hubo un aumento discreto del riesgo de ACV hemorrágico, que fue marginal, de 1 (0 a 2) /1.000 en 5 años (*Hayden M*).

Otro metaanálisis que incluyó a 95.000 pacientes en prevención primaria, concluye que la aspirina reduce tasa de eventos un 12% (RR 0,88 IC: 0,82-0,94), sin reducción de la mortalidad. Pero en términos absolutos los resultados obtenidos fueron muy discretos y apenas llegan a una reducción de eventos de 0,06% por año (*ATT Collaboration*).

En otro metaanálisis, que abarcó 9 estudios, con alrededor de 100.000 pacientes en un seguimiento medio de 6 años, demostró que la aspirina reduce riesgo de eventos 10% (RR 0,90 IC de 0,85 a 0,96 con un NNT de 120). Reduce riesgo de IAM 20% (RR 0,80 IC de 0,67 a 0,96). No reduce mortalidad cardiovascular RR 0,99 IC de 0,85 a 1,15). En contrapartida aumenta el riesgo de sangrado alrededor de 31% (RR 1,31 con un NNH 73) (*Rao S*).

**Figura 12.2.** Historia de la aspirina en prevención primaria ascenso y caída de la aspirina.



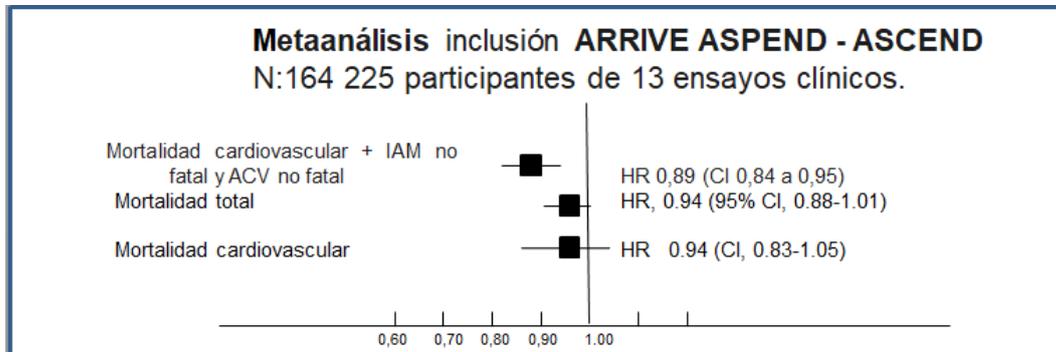
En el estudio *ARRIVE* reclutaron a pacientes de sexo masculino, edad mayor a 55 años con 2 a 4 factores de riesgo cardiovascular o mujeres de más de 60 años, con 3 o más factores de riesgo. Los pacientes tenían en su mayor parte un riesgo intermedio de desarrollar eventos de 10 a 20% a 10 años. Excluyeron a pacientes con eventos previos y diabéticos. Participaron 12.546 pacientes y la duración del estudio fue de 60 meses. Un grupo recibió aspirina 100 mg día y otro grupo placebo. La variable primaria elegida fue tiempo al primer evento, que resultaba de la suma de IAM, ACV, fatal y no fatal y muerte cardiovascular. Al cabo de 60 meses no se mostraron diferencias significativas (HR 0,96 IC 0,81 a 1,13). Se incrementó el riesgo de sangrado, aunque no hubo diferencias en el sangrado mayor (*Gaziano JM*).

En el estudio *ASPREE* se reclutaron 19.144 pacientes de edad >70 años, o bien mayores de 65 años de raza negra o hispánica. Se comparó aspirina 100 mg/día vs placebo. La variable primaria elegida fue la suma de muerte + demencia + incapacidad. El estudio tuvo una duración de 4,7 años, al cabo de los cuales no se pudieron demostrar beneficios con la aspirina, el HR fue de 1,01 (0,92 a 1,11). Se redujeron los eventos mayores CV de manera no significativa HR 0,89 (0,77 a 1,03). Se observó un aumento del riesgo de sangrado 6,8 vs. 8,2 %, RR 1,38 (IC 1,18 a 1,62). Además, la mortalidad total se incrementó en el grupo aspirina, aunque se tiene dudas sobre el valor de este hallazgo en tanto el período de observación fue corto (*McNeill J*).

En un metaanálisis se incluyeron los resultados de los nuevos estudios, y se analizaron los datos de 164 225 participantes de 13 ensayos clínicos. La aspirina redujo el resultado compuesto de mortalidad cardiovascular, más IAM no fatal y ACV no fatal (HR 0,89 con un IC de 0,84 a 0,95), con una reducción absoluta del riesgo de 0,38% y un NNT de 265. No hubo diferencias en mortalidad por cualquier causa o cardiovascular. Se detectó un aumento del riesgo de sangrado

(HR 1,43 IC 1,30 a 1,56), con un aumento de riesgo absoluto de 0,47% que resulta en un NNH de 210 (Figura 3) (Zheng SL).

**Figura 12.3. Metaanálisis en prevención primaria.**



Se nota una gran discordancia entre los estudios publicados antes del año 2000 y los más recientes. Algunos atribuyen estas diferencias a varias razones. Una de ellas sería el empleo de otras drogas de probada eficacia en la prevención cardiovascular como estatinas y al mejor control de los factores de riesgo y tratamiento de la hipertensión. Esto explicaría la baja tasa de eventos en los nuevos estudios en el grupo placebo, que por ejemplo en estudios ARRIVE fue menor a 10 %.

Como **conclusión** los beneficios en prevención primaria son discretos, a expensas de aumento de riesgo de sangrado y no se replican de la misma manera en todos los estudios. Por ende, se debería seleccionar cada caso antes de indicar tratamiento en pacientes en prevención primaria. Se puede discutir cual sería el punto de corte sugerido para indicar aspirina y desde ya tomar decisiones individuales (*Inbar Raber*).

Las guías norteamericanas de la *US Task Force*, en el año 2016, recomendaban aspirina en pacientes de edad entre 50 a 70 años en prevención primaria, si el riesgo cardiovascular a 10 años es mayor a 10%, no solo por los beneficios cardiovasculares, sino también por la reducción de riesgo de cáncer de colon. Más allá de los 70 años los beneficios de la aspirina se diluyen (*Guirguis J-Richman I*). En el año 2022, reducen su recomendación a pacientes de 40 a 60 años, con riesgo mayor a 10% (*Mallick S*).

Las guías del ACC americano proponen aspirina en prevención primaria en pacientes de 40 a 70 años, aunque no adoptan un umbral claro para establecer el punto de corte.

No se propone la antiagregación en prevención primaria por encima de los 70 años (*Malick S*)

Otras guías proponen puntos de corte diferentes. Las guías británicas *Guidelines off Joint British Society* sugieren emplear aspirina si el riesgo es mayor 20%.

## Prevención secundaria

El ATC Trial es un metaanálisis que evaluó el papel de la aspirina en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o de alto riesgo, definidos como un riesgo anual superior al 3% de eventos cardiovasculares. Incluyó un total de 195 estudios. La reducción de eventos fue significativa estadísticamente, alcanzando una reducción de 22%. En términos absolutos reduce el riesgo de nuevos eventos de 8,2 a 6,7% por año. El NNT para prevenir cualquier tipo de eventos fue de 48 (*ATC TRIAL*).

En otro metaanálisis se mostró que en pacientes con enfermedad cardiovascular estable las dosis bajas reducen la tasa de nuevos eventos un 21% (*Annad Pareckh*). En pacientes con angina estable, la aspirina reduce riesgo de IAM, ACV, muerte cardiovascular y mortalidad total, por lo que se sugiere su indicación a todos los pacientes sin contraindicaciones y mantenerla en forma indefinida.

En angina inestable las evidencias muestran una disminución de riesgo de la suma de infarto y mortalidad cardíaca de 40%. En general se sugiere una dosis inicial de 80-325 mg/día y continuar con 80 a 160 mg/día por tiempo indefinido. Se utiliza en la fase aguda en combinación con heparina e inhibidores del receptor P2Y12, esto lo abordaremos con más detalle con las tienopiridinas.

En pacientes con IAM con elevación del ST, varios ensayos clínicos, como el ISIS 2, donde se empleó aspirina en el período agudo, demostraron reducción del riesgo de muerte, reinfarto y ACV.

En ACV isquémico agudo dos ensayos clínicos probaron la eficacia (disminución de la mortalidad y mayor recuperación) y la seguridad de la aspirina. Asimismo, existen evidencias para indicarla en la prevención del ACV isquémico luego de un accidente isquémico transitorio (AIT). Comparadas diferentes dosis, no se pudo demostrar que mayores dosis brindaran beneficios adicionales.

En diferentes estudios se compararon distintas dosis de aspirina, dosis altas vs dosis bajas en enfermedad cerebrovascular, o cardiopatía isquémica. Se llegó a la conclusión de que las dosis óptimas en pacientes en prevención secundaria son de 75 a 160 mg.

En un estudio se compararon diferentes dosis de aspirina. Participaron 15.076 pacientes con eventos cardiovasculares previos y se le administró a un grupo 81 mg y al otro grupo 325 mg día. La duración del estudio fue de 26 meses y el diseño abierto. Se desarrollaron nuevos eventos definidos como IAM fatal o no fatal o ACV en 7.28% del grupo dosis bajas vs 7.51% del grupo dosis altas (hazard ratio, 1.02; 95% 0,91 a 1,14), tampoco hubo diferencias en las tasas de hospitalización por efectos adversos, aunque más pacientes del grupo dosis altas se pasaron al de dosis bajas o bien hubo más abandono en ese grupo. En conclusión, las dosis bajas son igual de efectivas desde ya mejor toleradas (*W.S. Jones*).

Pese a todo en 10 a 20% de los pacientes tratados con aspirina se siguen produciendo eventos cardiovasculares. Algunos han propuesto el término “resistencia a la aspirina” para designar este estado (*Dalen J*).

## Diabetes

Los pacientes con diabetes tipo 2 tienen como principal causa de muerte las enfermedades cardiovasculares en 2/3 de los casos. Por esa razón se ha propuesto considerarlos como pacientes de alto riesgo, equiparables casi a prevención secundaria. Si bien bajo ese punto de vista el empleo de aspirina sería una estrategia racional, los resultados no han sido concluyentes (*Pignone M*). Se han publicado los últimos años varios trabajos en prevención con aspirina a pacientes con diabetes. Un estudio japonés sobre 2.359 pacientes con diabetes tipo 2 no pudo demostrar que aspirina en prevención primaria brinde beneficios (*Ogawa H*). Otros estudios han mostrado resultados similares generando dudas sobre el rol de aspirina en pacientes con diabetes (*Belch J*).

En el estudio *ASCEND*, se reclutaron a pacientes con diabetes de edad mayor a 40 años. El diseño del estudio fue doble ciego, de diseño factorial, en una rama se comparó 100 mg AAS vs placebo y en la otra rama Omega 3 en dosis de 1 grs vs placebo. La variable primaria fue el desarrollo del primer evento serio, resultado de la suma de ACV+ IAM+ muerte cardiovascular. Se reclutaron 15.480 pacientes desde el año 2005 hasta el 2011. El seguimiento medio fue de 7,4 años, al cabo de los cuales se observó una reducción de la tasa de eventos cardiovasculares de 12%; 658/8,5 % vs. 743/9,6% RR 0,88 (IC 0,79 a 0,97). Aumento el riesgo de sangrado 29%; 314/41 % vs. 245/32 % RR 1,29 (IC 1,09 a 1,52). La distribución de los sitios de sangrado fue predominantemente digestiva 41%, ocular 21% y SNC 17% (*The ASCEND Study Collaborative Group*).

En definitiva, los beneficios de la aspirina en pacientes con diabetes permiten una relación riesgo beneficio con un NNT de 9, a costa de una NNH de 112. No se observó reducción de cáncer, aunque se estima que el plazo de observación fue demasiado breve.

Las recomendaciones de diferentes sociedades científicas acerca de indicación de aspirina en diabetes sugieren administrar bajas dosis en pacientes con edad mayor a 55 años en el varón y 65 años en la mujer con, al menos, un factor de riesgo adicional como tabaquismo, hipertensión, cardiopatía isquémica prematura en la familia.

## Fibrilación auricular

Hay pacientes con fibrilación auricular de muy bajo riesgo, definidos por edad menor de 65 años, sin otros factores de riesgo de embolia (ACV isquémico previo, AIT, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, diabetes), con un sistema de puntuación CHADS 2 Vasc de 0 o 1. En estos casos, en lugar de indicar anticoagulación oral, la aspirina podría ser una opción. La eficacia de la aspirina es menor que la warfarina, lo que se hace evidente en los pacientes con puntuación CAHDS 2 Vasc mayor a 2. En un estudio en pacientes con FA el riesgo de desarrollo de ACV con aspirina vs warfarina. El riesgo de ACV isquémico con aspirina fue de 3,8% por año vs 1,8%

por año para warfarina, lo que representó una reducción de 52% (RR 0,48 IC de 0,28 a 0,80) en favor de la warfarina (*the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA*).

## EDEV

La aspirina se ha ensayado en prevención de TVP en el estudio ASPIRE, donde se reclutaron los pacientes luego de terminada la anticoagulación con warfarina y se los randomizó a aspirina 100 mg/día vs placebo. La variable primaria fue la aparición de un nuevo episodio de TVP. Tuvo una tendencia a la reducción estadísticamente no significativa RR 0,74 (IC 0,52 a 1,05) (*Beccatini C*).

## Seguridad. Efectos adversos

Entre los más importantes tenemos la intolerancia digestiva y el aumento de riesgo de sangrado digestivo. El riesgo de sangrado mayor digestivo es de 1 a 2 casos por cada 1.000 pacientes por año de tratamiento. El riesgo se relaciona con la dosis. Dosis de 75 mg/día producen aumento de riesgo de sangrado más de 2 veces (RR 2,3 - IC 1,2 a 4,4), que se incrementa con la dosis. Las dosis de 300 mg/día aumentan el riesgo de sangrado casi cuatro veces (RR 3,9 – IC 2,5 a 6,3) y más aún con dosis de 1.200 mg (RR 6,4 -2,5 a 16,5) (*Kerstin Hogg*).

Las cápsulas de cubierta entérica ocasionan el mismo riesgo de sangrado que las formas comunes (*Kerstin Hogg*).

La aspirina puede producir distintas reacciones alérgicas, que van desde crisis asmáticas o reacciones cutáneas tipo angioedema o urticaria.

## Farmacocinética

Después de su absorción llega a la sangre donde alcanza un pico de concentración a los 20 a 30 minutos de su ingesta. Las formas de cubierta entérica tienen una absorción más lenta en 3 a 4 hs, por lo que si se desea un efecto más rápido se deberían masticar. La biodisponibilidad es 40 a 50%. La vida media es 15 a 20 minutos, pero por su unión irreversible a la ciclooxigenasa, el efecto dura toda la vida de la plaqueta (*Kerstin Hogg*).

## Dosis

Una dosis de 30 mg parece lograr inhibición de la COX1, aunque se suelen emplear dosis mayores. En una revisión sistemática se observó un aumento del riesgo de sangrado, dosis dependiente con dosis mayores a 75 mg/día. Dosis mayores a 81 mg/día no parecerían brindar beneficios adicionales.

Existe cierta controversia sobre cuáles serían las dosis más efectivas para cada indicación, por lo tanto, se podría recomendar lo siguiente:

**Dosis síndrome coronario agudo (Eikelborn J):**

Inicial	162-325 mg primer contacto
Continuar luego con	75 a 160 mg/día por tiempo indefinido.
IAM	80 a 100 mg.
Angina de pecho	75 a 150 mg.
ACV AIT	50-325 mg.

## Contraindicaciones. Precauciones

Alergia, alteraciones plaquetarias y enfermedades hemorrágicas, insuficiencia renal. En pacientes que deben ser intervenidos quirúrgicamente debe suspenderse, si es posible, una semana antes. Los AINEs interfieren con la actividad antiagregante de la aspirina. Ibuprofeno ocasiona una interacción farmacodinámica con la aspirina (*Kerstin Hogg*).

## Clopidogrel

### Mecanismo de acción

Es un inhibidor de la agregación y la activación plaquetaria. Actúa a través de la unión irreversible de su metabolito activo a los receptores de ADP plaquetarios (clase P2Y<sub>12</sub>), con lo que impide la agregación plaquetaria (Figura 1). La inhibición plaquetaria se obtiene en 5 a 7 días con la dosis de mantenimiento de 75 mg/día. Una dosis de carga de 300 mg obtiene efectos mucho más rápidos, y con la administración de dosis de carga de 600 mg la inhibición se obtiene a las 2 a 4 horas.

### Clopidogrel en cardiopatía isquémica

La terapia dual con la combinación de aspirina y un inhibidor de adenosin difosfato (ADP) es el tratamiento estándar luego de un síndrome coronario agudo (*Rodriguez F*).

El más empleado es clopidogrel, aunque han surgido nuevos inhibidores de ADP de comienzo de acción más rápido como prasugrel y ticagrelor.

Clopidogrel se ensayó en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) sin elevación del ST en el estudio *CURE*. En este estudio se comparó la asociación clopidogrel más aspirina, administrada dentro de las 12 horas del ingreso a la unidad coronaria, vs aspirina sola. El estudio

reclutó 12.562 pacientes con SCA sin elevación ST. La variable primaria fue la suma de muerte, IAM no fatal o ACV. Tuvo un RR 0,80 (0,72-0,90). Aunque se incrementó el riesgo de sangrado 38% (*Yusuf S, Zhao F, Mehta SR*). Los beneficios se mostraron tempranamente antes de la realización de angiografía o colocación de stent, por ende, debe indicarse en forma rápida ante un SCA. Luego de la colocación de un stent coronario, la administración de clopidogrel también demostró reducción de las principales complicaciones al mes de tratamiento en el estudio PCI CURE (*Mehta S, PCI CURE Investigators*).

La asociación de clopidogrel más aspirina, en pacientes con SCA, a los que se les hacía trombolisis, fue evaluada en el estudio *CLARITY*. Se reclutaron 3.491 pacientes, que recibieron una dosis de carga de 300 mg y mantenimiento de 75 mg/día vs placebo. La variable primaria, que fue la suma de eventos cardiovasculares, se redujo al cabo de 30 días un 36% (RR 0,64 IC de 0,53 a 0,76) (*Sabatine M*).

En el *COMMIT* trial el añadido de clopidogrel se comparó con aspirina más placebo en un grupo de 45.582 pacientes con SCA con elevación ST, tratados con trombólisis. Al cabo de 15 días se redujo la mortalidad en forma marginal (7,5 vs 8,1%) y también se redujo la suma de eventos en forma significativa a los 30 días (*Chen ZM*).

**En conclusión**, en pacientes con síndrome coronario agudo con y sin elevación ST se recomienda la asociación aspirina-clopidogrel por 9 a 12 meses, independientemente de la utilización de un stent (*Rodriguez F*).

## Clopidogrel en enfermedad cerebrovascular

En pacientes con AIT o ACV previos se comparó el beneficio del añadido de clopidogrel a la aspirina en reducción de nuevos eventos y no se lograron beneficios significativos, HR 0,94 (0,86-1,04) y hubo un mayor riesgo de sangrado en el grupo tratado con clopidogrel (*Diener H*).

Sin embargo, estudios más recientes dieron resultados diferentes, aplicados en el período agudo del ACV. En el estudio *CHANCE* la administración de clopidogrel dentro de las 24 horas de un AIT o ACV menor, durante 21 días permitió una reducción de eventos muy significativa, 8.2% en el grupo clopidogrel-aspirina vs 11.7% en el grupo aspirina (HR 0,68; IC de 0,57 a 0,81) (*Wang Y*).

En un meta análisis de estudios clínicos de pacientes con AIT y ACV menor, clopidogrel asociado a aspirina mostró beneficios significativos, con una reducción de nuevos eventos de 30%, HR 0,70 (IC de 0,61 a 0,80). La reducción en términos absolutos es de 1,9% (*Qiukui Hao*).

Como conclusión se justifica la asociación aspirina clopidogrel luego de un AIT o un ACV menor si el score ABCD es mayor a 2. La asociación se mantiene por 21 días, luego de lo cual continua solo con aspirina (Figura 4) (*Shah J*).

**Tabla 12.1. Escore ABCD.**

Escore ABCD		
A: Edad	< 60 años	0
	> 60 años	1
B: Presión arterial	TAS < 140 mm Hg	0
	TAS > 140 mm Hg	1
C: Clínica		
	Debilidad unilateral	2
	Disturbios del habla	1
	Otros	0
D: Duración		
	> 60 minutos	2
	10 a 60 minutos	1
	< 10 minutos	0
D: Diabetes	si	1
	no	0

## Clopidogrel en pacientes del alto riesgo

La eficacia del clopidogrel en pacientes de alto riesgo fue comparada con aspirina en dos grandes estudios. En el estudio *CAPRIE*, la reducción de nuevos eventos en los pacientes tratados con clopidogrel brindó un beneficio marginal comparado con la aspirina. Expresado en términos absolutos fue apenas de 0,51%, lo que resulta en un NNT de 196 pacientes por año de tratamiento (*The CAPRIE Steering Committee*).

Los pobres resultados del estudio *CAPRIE*, parecen demostrar que en pacientes de alto riesgo el añadido de clopidogrel no parece aportar beneficios mayores, lo cual parece confirmarse en otros estudios.

El añadido de clopidogrel a un grupo de 15.603 pacientes con enfermedad cardiovascular previa, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular o arterial periférica sintomática seguidos durante 28 meses no pudo demostrar beneficios. La variable de estudios suma de IAM fatal y no fatal, ACV o muerte cardiovascular, tuvo una reducción estadísticamente no significativa, (HR 0,93 IC de 0,83 a 1,05) (*Brat D Charisma investigators*).

Se ha ensayado el uso de clopidogrel en pacientes con fibrilación auricular para evitar la exposición de los pacientes a los anticoagulantes orales con el riesgo de sangrado y los resultados no fueron favorables. En el estudio *ACTIVE* se comparó aspirina más clopidogrel con warfarina. Se reclutaron 6.706 pacientes. La variable primaria fue el desarrollo del primer ACV o embolia, IAM o muerte vascular. El grupo clopidogrel tuvo un aumento de riesgo de 44%, y el estudio fue suspendido prematuramente (RR fue 1,44 IC de 1,18-1,76; p=0.0003). El riesgo

de ACV aumentó 70% (RR 1,7 IC de 1,24 a 2,37). En el sangrado mayor la diferencia no fue significativa (*The ACTIVE investigators*).

## Efectos adversos

A nivel gastrointestinal se ha reportado hemorragia digestiva en 1,5 a 2% de los pacientes tratados. Dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. A nivel hematológico hay casos de agranulocitosis y anemia aplásica. Se ha observado neutropenia, trombocitopenia y mayor riesgo de sangrado postoperatorio. Hay casos raros de púrpura trombocitopénica trombótica. Efectos dermatológicos como rash cutáneo y prurito; más raro, casos de angioedema. Se ha descrito mayor riesgo de sangrado en los pacientes tratados con clopidogrel. Puede producir cefalea, depresión y fatiga. Dolor muscular y artralgias en pocos casos. Aumento de enzimas hepáticas y algunos casos de hepatitis (*Kerstin Hogg-Sung J*).

## Farmacocinética

Es una prodroga que requiere la actividad del CYP450 para formar su metabolito activo. Después de la absorción, 85% es degradado por hidrolasas en componentes inactivos. El 15% remanente sufre un proceso de activación en 2 pasos por el citocromo P450, CYP2C19 principalmente, aunque también intervienen CYP1 A2, CYP2 B6, CYP 3A4 y CYP 3A5. La variación genética CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 o CYP2C19 puede afectar su capacidad antiagregante al disminuir la producción de su metabolito activo (*Mega J*). De igual forma algunas drogas que tiene la capacidad de inhibir el CYP 450 CYP 2C19 pueden interferir con su efecto antiagregante como ser omeprazol. Mucho se ha publicado sobre las potenciales interacciones de los IBP, particularmente omeprazol y lanzoprazol y una menor actividad de clopidogrel; sin embargo, no parece ser de significación clínica (*Douglas I*). Requiere dosis de carga para lograr sus efectos en aproximadamente 4 a 6 hs (*Kerstin Hogg*).

## Dosis

La dosis de carga es de 300 mg y luego se pasa a una dosis de mantenimiento de 75 mg/día. Iniciando con una dosis de carga de 300 mg y con 75 mg por día, mantenidos durante 9-12 meses en pacientes con síndrome coronario agudo. Esta estrategia se recomienda independientemente de la colocación de un stent (*Kerstin Hogg*).

## Prasugrel

### Mecanismo de acción

Igual al clopidogrel es una prodroga que requiere activación enzimática en el sistema citocromo P 450. Pero lo hace de manera más rápida y con menos interacciones. La eficacia antiagregante plaquetaria es más rápida, más potente y estable. No presenta interacciones con medicamentos metabolizados por el CYP450, ni es afectado por la variabilidad genética CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 o CYP2C19 (*Kerstin Hogg-Wiviott S*).

### Eficacia clínica

En el ensayo clínico *TRITON-TIMI 38*, se reclutaron 13.608 pacientes con síndrome coronario agudo de moderado a alto riesgo, que fueron sometidos a angioplastia percutánea con stent. Un grupo recibió clopidogrel y otro prasugrel. La variable elegida fue la suma de muerte cardiovascular más IAM y ACV no fatal. Se logró una reducción de un 19% (RR 0,81 IC 0,73 a 0,90). Con relación a clopidogrel se incrementó el riesgo de sangrado 1,1 vs 2,4%, aproximadamente un 32% (RR 1,32 IC 1,03 a 1,68). Se calcula que, por cada 1.000 pacientes tratados con prasugrel, se lograron 24 eventos cardiovasculares menos. Pero se produjeron 10 eventos más de sangrado mayor y 19 de sangrado menor con caída de Hb de, al menos, 3 gr/dl. El estudio no mostró diferencias significativas en variables como mortalidad por todas las causas (*Wiviott SD, Braunwald E*).

En conclusión, prasugrel tiene mayor eficacia comparada a clopidogrel, pero ocasiona mayor riesgo de hemorragias. Sería recomendable No usarlo en pacientes con ACV previo o mayores de 75 años (*Wiviott S, Gabriel P*).

### Farmacocinética

Prasugrel es rápidamente absorbido y se convierte en un metabolito activo en un solo paso, lo que le otorga un comienzo de acción más rápido que clopidogrel. El Comienzo de acción es en 30 minutos con una dosis de carga (*Meja J*).

Prasugrel tendría alguna ventaja comparativa a clopidogrel en pacientes que presenten síndrome coronario agudo con elevación del ST, en particular diabéticos, a los que se les colocará stent, o aquellos que hayan presentado una trombosis del stent durante el tratamiento con clopidogrel (*Kerstin Hogg*).

Comparado a clopidogrel tiene mayor riesgo de sangrado. El riesgo es mayor en las personas mayores de 75 años o con ACV previo (*Kerstin Hogg*)

## Dosis

Carga 60 mg y luego mantenimiento de 10 mg/día (*Kerstin Hogg*).

## Ticagrelor

### Mecanismo de acción

Se une al receptor P2 Y 12 en un sitio diferente a clopidogrel y prasugrel y no requiere activación. La unión al receptor es reversible. El inicio de acción de ticagrelor es más rápido, comienza a los 30 minutos y no requiere activación previa por el CYP2C19 (*Kerstin Hogg-Wiviot S, Steg G-Mega J*).

En el estudio PLATO se reclutaron 18.624 pacientes con SCA. Un grupo recibió terapia dual con clopidogrel y otro grupo ticagrelor. La variable suma de eventos, IAM, ACV y muerte cardiovascular se redujo significativamente un 16% (RR 0,84 IC de 0,77 a 0,92) al cabo de 12 meses. Expresado en términos absolutos la diferencia entre ambas ramas de tratamiento fue de 9,8 vs 11,7%, lo que significa una reducción de riesgo absoluta (RRA) de 1,9%. La mayoría fueron pacientes a los que se les realizó angioplastia.

### Efectos adversos

No hubo diferencias significativas en el riesgo de sangrado mayor. Como efectos adversos se desarrolló disnea, aumento de ácido úrico, aumento de la creatinina, que no tuvieron implicancia clínica (*Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al*)

### Farmacocinética

Es metabolizado en el citocromo CYP 3A4, por lo que múltiples drogas que se metabolizan en esta vía podrían interferir con su efecto.<sup>10</sup>

### Duración de la terapia dual

Duración de la terapia dual es un tema de controversia. Los pacientes a los cuales se les ha colocado un stent tienen un elevado riesgo de trombosis del mismo. La curación vascular y endotelización lleva 1 a 3 meses. En ese período el riesgo es máximo (*Cuisset T*). Pasado ese

período el riesgo pasa a ser la reestenosis coronaria, que se produce entre 4 a 6 meses. En el caso de stent con drogas el riesgo podría extenderse (*Baron T*). Hay algunas dudas acerca del riesgo en el caso de los stents con drogas, pues se han reportado casos de trombosis tardías, más allá de los 12 meses.

En algunos estudios evaluaron la extensión de la terapia dual más allá de los 12 meses. Se desarrollaron menos eventos en el grupo con terapia dual, a expensas de un aumento del riesgo de sangrado. Sin mayores diferencias en la mortalidad (*Elmariah S-Kereiakes M-Rodriguez F*).

En el mismo sentido, dos metanálisis mostraron que la extensión de la terapia dual más allá de 12 meses reduce de manera discreta el riesgo de un nuevo infarto, a expensas de un aumento de riesgo de sangrado, sin diferencias en la mortalidad (*Bavishi C*).

En pacientes con síndrome coronario agudo con elevación ST, que recibieron un stent coronario se les recomienda, al menos, 12 meses de terapia dual (*Wiviott S, Steg G- Rodriguez F*).

Se discute si la prolongación más allá de 12 meses podría ser recomendada en pacientes con stent con drogas. Se debe tener en consideración, por lo tanto, a la hora de decidir la posible extensión un balance entre el riesgo de sangrado, las comorbilidades y el tipo de procedimiento. La prolongación de la terapia dual más allá de 12 meses reduce riesgo de nuevo infarto, pero aumenta riesgo de sangrado, por ende, debería reservarse para un grupo de pacientes de riesgo elevado riesgo con stents diluidos (*Rodriguez F-Kedhi E*).

En pacientes con angina estable a los que se colocó un stent, la terapia dual podría acortarse a 6 meses, pues son de menos riesgo (*Cuisset T*). No se recomienda su utilización si se realizará cirugía de revascularización inmediata por el mayor riesgo hemorrágico.

## Terapia triple

Uno de los mayores problemas es el paciente con fibrilación auricular previa que evoluciona a un síndrome coronario agudo, y que, a su vez, pudo haber necesitado la colocación de un stent. Se trataría de una situación frecuente, pues 20 a 30% de los pacientes con FA pueden evolucionar a un síndrome coronario agudo y requerir colocación de un stent (*Asensio A-Rodriguez F*).

En estos casos se requeriría terapia triple, es decir a la terapia dual estándar en pacientes con un stent, se le mantiene el anticoagulante oral. El uso asociado de anticoagulantes orales en estos casos conlleva un aumento de riesgo de sangrado por lo menos 3 veces mayor (*Asensio A*). Por esta razón se están explorando otras posibilidades. Una de ellas es acortar los tiempos de uso del clopidogrel a menos de 6 meses. Incluso se han ensayado con algún éxito 6 semanas de tienopiridinas. Una de las opciones que se ha ensayado es la suspensión de la aspirina mientras el paciente recibe clopidogrel asociado a rivaroxabán (*Rodriguez F*).

Un estudio comparó terapia dual con un anticoagulante directo sumado a clopidogrel vs terapia triple. Se observó la misma eficacia. En otro estudio compararon dabigatran 110 mg vs dabigatran 150 mg vs terapia triple con warfarina, en una relación 1:1:1. Se reclutaron 2.275 pacientes

con FA y síndrome coronario agudo. La terapia dual con dabigatran mostró tener la misma eficacia que la terapia triple con menor riesgo de sangrado (*Canoon C, Deepak L*).

En conclusión, la terapia triple debe ser administrada por el menor tiempo posible.

Podría suspenderse la aspirina y continuar al menos 12 meses con clopidogrel y un anticoagulante directo (*Rodriguez F*).

En un paciente con angina estable y FA, que va ser revascularizada con colocación de stent, se recomienda 1 mes de terapia triple.

## Dipiridamol

Su mecanismo de acción es motivo de debate, pero parecería ser una inhibición de la fosfodiesterasa que degrada el AMP cíclico. Esto ocasiona una reducción de la captación de adenosina. Se postula que habría una estimulación de la síntesis de PTG I<sub>2</sub> (*Kerstin Hogg*).

La absorción es variable y resulta en una pobre biodisponibilidad de la droga.

El estudio ESPRIT evaluó la eficacia de dipiridamol en pacientes con ACV. Reclutó a 2.739 pacientes con AIT o ACV no incapacitante. Los pacientes fueron randomizados a aspirina dosis entre 30 a 325 mg/día (N: 1363) o la combinación aspirina más dipiridamol (N: 1376). Los eventos primarios elegidos fueron muerte de origen vascular, ACV no fatal e infarto no fatal. La duración del estudio fue de 3,5 años. La reducción de eventos fue de un 20%, significativa estadísticamente, RR 0,80 IC 0,66-0,98. Como críticas al estudio podemos mencionar que el diseño fue abierto no ciego y las dosis de AAS fueron reducidas (promedio 75 mg), por debajo de las dosis claramente eficaces (*Esprit study Group*).

## Ticlopidina

Es similar al clopidogrel, pero tiene un inicio de acción más lento, y presenta un marcado riesgo de neutropenia, y mayor frecuencia de púrpura trombocitopénica trombótica. Por esta razón actualmente no se recomienda (*Kerstin Hogg*).

## Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa

La glicoproteína IIb/IIIa actúa como receptor del fibrinógeno y del factor Von Willebrand en la membrana plaquetaria. Interviene en la adhesión y agregación plaquetaria. Los inhibidores de este receptor son potentes agentes antiplaquetarios. El abciximab, el eptifibatide y el tirofiban han resultado efectivos en angina inestable, donde han demostrado disminuir la progresión a IAM y muerte, en particular en pacientes de muy alto riesgo, sometidos a angioplastia, asociados

a heparina y aspirina. Producen un aumento de riesgo de sangrado 1 a 10%. Su costo elevado restringe su utilización (*Kerstin Hogg*).

## Bibliografía

ACTIVE Investigators; Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 May 14;360(20):2066-78.

Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009 May 30;373(9678):1849-60.

Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009 May 30;373(9678):1849-60..

ASCEND Study Collaborative Group; Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, Murphy K, Aung T, Haynes R, Cox J, Murawska A, Young A, Lay M, Chen F, Sammons E, Waters E, Adler A, Bodansky J, Farmer A, McPherson R, Neil A, Simpson D, Peto R, Baigent C, Collins R, Parish S, Armitage J. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2018 Oct 18;379(16):1529-1539.

Asencio L. Combining antiplatelet therapy and antithrombotic therapy *Am J Med* 2014;127:579.

Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med*. 2013 May 30;368(22):2113-24.

Bavishi C, Trivedi V, Singh M, Katz E, Messerli FH, Bangalore S. Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients with an Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Med*. 2017 Nov;130(11):1325.e1-1325.e12.

Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, Bianchi M, Moia M, Ageno W, Vandelli MR, Grandone E, Prandoni P; WARFASA Investigators. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012 May 24;366(21):1959-67.

Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008;337:a1840.

Campbell C Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease *JAMA* 2007;297: 2018.

- Cannon C, M.D., Deepak L. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI. in Atrial Fibrillation N Engl J Med 2017;377:1513-24.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet. 1996 Nov 16;348(9038):1329-39.
- Chen ZM, Jiang LX, Chen YP. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled Trial. Lancet 2005;366:1607.
- Cuisset T, Freek W A Verheugt, Laura Mauri Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation Lancet 2017; 390: 810-20.
- Dalen J Aspirin Resistance Am J Med 2007;120:1.
- Diener H, Bagoudslavsky j et al Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischemic stroke or transient ischemic attack in high-risk patients (MACH) Lancet 04;364:331
- Eikelborn J. Antiplatelet Drugs: Antithrombotic Therapy Evidence-Based Clinical Practice Guidelines American College of Chest Physicians and Prevention of Thrombosis, 9th ed: *Chest* 2012;141:e89S-e119S .
- Elmariah S, Mauri L, Doros G, et al. Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2015: 385. 792
- ESPRIT Study Group; Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. Lancet. 2006 May 20;367(9523):1665-73.
- Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2018; 392: 1036-46.
- Hao Q, Tampi M, O'Donnell M, Foroutan F, Siemieniuk RA, Guyatt G. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for acute minor ischaemic stroke or high risk transient ischaemic attack: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2018 Dec 18;363:k5108.
- Hayden M. Aspirin for the prevention of cardiovascular events Ann Int Med 2002; 136: 161.
- Jones WS, H. Mulder, L.M. Wruck, M.J. Pencina, S. Kripalani, D. Muñoz, D.L. Crenshaw, M.B. Effron, et al, for the ADAPTABLE Team\* Comparative Effectiveness of Aspirin Dosing in Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2021;384:1981-90.
- Kedhi E, Fabris E, van der Ent M, et al. Six months versus 12 months dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in ST-elevation myocardial infarction (DAPT-STEMI): randomised, multicentre, non-inferiority trial. BMJ. 2018;363:k3793
- Kedhi E, Enrico F. Six months versus 12 months dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in ST-elevation myocardial infarction (DAPT-STEMI): randomised, multicentre, non-inferiority trial. *BMJ* 2018;363:k3793
- Kerstin H, Jeffery W. Blood Coagulation and Anticoagulant, Fibrinolytic, and Antiplatelet Drugs en Goodman & Gilman's THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS 13<sup>th</sup> ed. Chap 29 page 527

- Lauer M Aspirin for primary prevention N Engl J Med 2002; 346: 1468.
- Mallick S. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: What do the current USPSTF guidelines say? CLEVELAND CLINIC JOURNAL OF MEDICINE VOLUME 90 • NUMBER 5 MAY 2023 287
- Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E; BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. Lancet. 2007 Aug 11;370(9586):493-503.
- Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR Jr, Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. N Engl J Med. 2014 Dec 4;371(23):2155-66.
- McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, y cols. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. N Engl J Med 379:1519-28.
- Mega J, Tabassome S Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments Lancet 2015; 386: 281-91.
- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet. 2001 Aug 18;358(9281):527-33.
- Paravattil B, Elewa H. Strategies to Optimize Dual Antiplatelet Therapy After Coronary Artery Stenting in Acute Coronary Syndrome. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2017 Jul;22(4):347-355.
- Parekh AK, Galloway JM, Hong Y, Wright JS. Aspirin in the secondary prevention of cardiovascular disease. N Engl J Med. 2013 Jan 17;368(3):204-5.
- Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, Cushman M, Inzucchi SE, Mukherjee D, Rosenson RS, Williams CD, Wilson PW, Kirkman MS. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. Circulation. 2010 Jun 22;121(24):2694-701.
- Raber I, McCarthy CP, Vaduganathan M, Bhatt DL, Wood DA, Cleland JGF, Blumenthal RS, McEvoy JW. The rise and fall of aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. Lancet. 2019 May 25;393(10186):2155-2167.
- Richman IB, Owens DK. Aspirin for Primary Prevention. Med Clin North Am. 2017 Jul;101(4):713-724.
- Rodriguez F, Harrington RA. Management of antithrombotic therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2021;384:45260.
- Sabatine M. addition of Clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy in patients with acute coronary syndromes without st-segment elevation N Engl J Med 2005; 352.

- Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Erqou S, Sattar N, Ray KK. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012 Feb 13;172(3):209-16.
- Shah J Contemporary management antiplatelet therapy for secondary stroke prevention. *Nuerology* 2022; doi:10.1136/syn-2021-001166
- Sung J. Combining aspirin with antithrombotic agents *BMJ* 2006;333:712.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-57.
- Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al, CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369:11-9.
- Wiviott S, Philippe Gabriel Steg Clinical evidence for oral antiplatelet therapy in acute
- Wiviott SD, Braunwald E , McCabe CH , et al ; TRITON TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* . 2007; 357 ( 20 ); 2001 - 2015.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345(7):494–502
- Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2019; **321**: 277–87.