

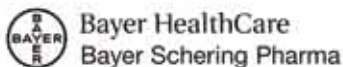
Preguntas frecuentes sobre **antiagregación**



Una iniciativa de:



Con el patrocinio de:



INTRODUCCIÓN

En la década de los años 50 aparecieron las primeras publicaciones sobre los efectos del ácido acetilsalicílico sobre la agregación de las plaquetas y sus beneficios sobre la arteriosclerosis. Desde entonces, la antiagregación plaquetaria es un aspecto importante en la prevención y tratamiento de la enfermedad vascular. La evidencia disponible y las guías de práctica clínica actuales indican las condiciones específicas y los beneficios y riesgos potenciales para cada intervención.

Esta guía pretende ser una ayuda para el médico de atención primaria en sus intervenciones ante la arteriosclerosis y la enfermedad vascular. En cada situación se expone la mejor evidencia disponible, las opciones recomendadas así como la dosificación y duración del tratamiento. Las citas bibliográficas se han intentado actualizar al máximo, aunque en antiagregación y arteriosclerosis las modificaciones como consecuencia de la publicación de nuevos ensayos clínicos son constantes.

Nos ha parecido que el formato pregunta-respuesta es ágil, rápido de consultar y con soluciones concretas. En las consultas de Atención Primaria, muchas veces saturadas y con muy poca disponibilidad de tiempo, este tipo de formato puede ser eficaz.

Por último queremos insistir siempre en que la enfermedad vascular está muy relacionada con estilos de vida. Las modificaciones en los hábitos, a veces difíciles de cumplir, continuarán siendo una intervención prioritaria.

Preguntas frecuentes sobre antiagregación

ÍNDICE

1. ¿A qué **pacientes se recomienda** antiagregar en prevención primaria de eventos **cardiovasculares** para obtener un **mayor beneficio clínico** del tratamiento?
2. ¿Qué **tablas** de estimación del **riesgo cardiovascular** conviene **emplear**?
3. ¿Qué **beneficio clínico** se obtiene del **tratamiento antiagregante** en prevención secundaria de nuevos eventos **cardiovasculares**?
4. ¿Cuándo está indicada la **doble antiagregación**?
5. ¿Ante qué **intervenciones** quirúrgicas se debe **interrumpir** el tratamiento **antiagregante**? ¿Durante cuánto **tiempo**?
6. ¿Cuándo debe asociarse un **inhibidor de la bomba de protones** al tratamiento **antiagregante** para mejorar **su tolerancia gástrica**?
7. ¿Las indicaciones de la **antiagregación** en prevención cardiovascular son coste **efectivas**?
8. ¿Qué **dosis** de **ácido acetilsalicílico** es la más **recomendable**?
9. ¿Mejora la **formulación galénica** la **tolerabilidad**?



¿A qué **pacientes se recomienda** antiagregar en prevención primaria de eventos **cardiovasculares** para obtener un **mayor beneficio clínico** del tratamiento?

El ácido acetilsalicílico es el antiagregante más ampliamente estudiado.

Es el antiagregante de elección excepto en el caso de alergia, contraindicación o mala tolerancia. Las indicaciones actuales de la antiagregación plaquetaria en prevención primaria se indican a continuación:

Pacientes diabéticos

Tratar con ácido acetilsalicílico a dosis bajas a los pacientes con diabetes (tipo 1 y 2) que presentan riesgo elevado según las tablas de riesgo cardiovascular. También se incluye en esta recomendación a los diabéticos varones mayores de 50 años o mujeres mayores de 60 años con uno o más factores de riesgo reconocidos (tabaquismo, hipertensión, dislipemia, síndrome metabólico, albuminuria u otras).

Fuente: Consenso ADA/ACC/AHA. Mayo 2010.

Pacientes con hipertensión arterial

Se recomienda prescribir ácido acetilsalicílico en pacientes con eventos previos, función renal reducida o riesgo cardiovascular alto.

Fuente: Clinical guidelines of ESH. Eur Heart J 2007; 28(19): 2.375-2.414. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Heart Journal 2009.

Pacientes con insuficiencia renal crónica

Desde los estadios iniciales se recomienda antiagregar con dosis bajas de ácido acetilsalicílico, dado que, incluso en grado leve, la insuficiencia renal crónica, supone un aumento importante del riesgo cardiovascular.

Fuente: Directrices de la Sociedad Española de Nefrología. Nefrología 2008; Supl 3: 39-48.

Pacientes con enfermedad arterial periférica

Se aconseja el tratamiento con antiagregantes en todos los pacientes con enfermedad arterial periférica ya que puede reducir la tasa de nuevos eventos cardiovasculares, incluyendo pacientes con EAP asintomática.

Fuente: Antithrombotic Trialist Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients.



¿Qué tablas de estimación del riesgo cardiovascular conviene emplear?

Las tablas más utilizadas para estimar el riesgo cardiovascular son: la de Framingham, la adaptada a la población española por los investigadores del estudio REGICOR en colaboración con los del Framingham Heart Study y más recientemente la función SCORE.

Existe una cierta controversia sobre cuál es la tabla más adecuada y en general se siguen las indicaciones de los responsables de salud de cada país o región para su aplicación a nivel local.

La tabla de Framingham

Es la primera tabla que se utilizó. Estima el riesgo de eventos coronarios (infarto agudo de miocardio, angina de pecho o muerte coronaria) en un período de 10 años. Sin embargo, parece sobreestimar el riesgo en poblaciones con baja mortalidad coronaria, como España.

Regicor (Registre Gironí del Cor)

Es la adaptación a la población española de la tabla de Framingham. El estudio VERIFICA (Validez de la Ecuación de Riesgo Individual de Framingham de Incidentes Coronarios Adaptada) mostró su validez en población española.

Estima el riesgo de eventos coronarios en los próximos 10 años. A partir del 10% se considera que un paciente es de riesgo alto. No es aplicable en personas de más de 74 años de edad.

Score

Basada en una cohorte europea, estima el riesgo de muerte de causa cardiovascular en los próximos 10 años. Pese a que existen dos versiones, según se utilice en zonas de alto o bajo riesgo, parece sobreestimar el riesgo en algunas poblaciones tanto de alto como de bajo riesgo. Se considera que un paciente es de riesgo alto a partir del 5%.

[¿Qué tablas de estimación del riesgo cardiovascular conviene emplear?]

Nombre	¿Qué estiman?	¿Está calibrada para España?	Nivel al que un paciente es de alto riesgo	Particularidades
Framingham		No	20%	Sobreestiman el riesgo absoluto en poblaciones con baja mortalidad como la española
REGICOR (Registre Gironí del cor)	El riesgo de eventos coronarios a 10 años	Sí	10%	No estima bien el riesgo cardiovascular en la población diabética, que estuvo poco representada en la cohorte original del estudio
SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation)	El riesgo de muerte por causa cardiovascular a 10 años	Sí (versión que estima un 13% más riesgo que la SCORE de países de bajo riesgo)	5%	Hay 2 versiones principales según sea para países de alto o bajo riesgo
UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) risk engine	El riesgo de evento isquémico coronario o ictus (fatal y no fatal) a 10 años	No		Especialmente calibrada para diabéticos

[Presión arterial (mmHg)]

Otros factores de riesgo, LO o enfermedad	Normal PAS 120-129 o PAD 80-84	Normal alta PAS 130-139 o PAD 85-89	HTA grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HTA grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	HTA grado 3 PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110
Sin otros factores de riesgo	Riesgo medio	Riesgo medio	Riesgo adicional bajo	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional alto
1-2 factores de riesgo	Riesgo adicional bajo	Riesgo adicional bajo	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional muy alto
3 o más factores de riesgo, SM, LO o diabetes	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional muy alto
Enfermedad cardiovascular o renal establecida	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto

Estratificación del riesgo cardiovascular en cuatro categorías. El riesgo bajo, moderado, alto y muy alto hace referencia a 10 años de un episodio cardiovascular mortal o no mortal. El término "adicional" indica que en todas las categorías el riesgo es superior al medio. La línea a trazos indica la manera en la que puede variar la definición de la hipertensión en función del grado del riesgo cardiovascular total. CV: cardiovascular; HTA: hipertensión; LO: lesión subclínica de órganos; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SM: síndrome metabólico.

[Tablas SCORE calibrada para España]

Presión sistólica (mmHg)	MUJERES				HOMBRES															
	No fumadoras		Fumadoras		No fumadores		Fumadoras													
	Edad	4	5	6	7	8	Edad	4	5	6	7	8								
180	5	6	7	8	9	10	11	13	16	18	10	12	14	17	20	20	23	27	32	37
160	3	4	5	6	7	7	8	9	11	13	7	9	10	12	14	14	17	20	23	27
140	2	3	3	4	5	5	6	7	8	9	5	6	7	8	10	10	12	14	17	19
120	2	2	2	3	3	3	4	5	5	6	4	4	5	6	7	7	8	10	12	14
100	1	1	2	2	2	2	3	3	4	5	2	3	3	4	5	5	6	7	8	10
180	2	3	3	4	5	5	6	7	8	9	6	7	8	10	12	12	14	16	19	22
160	2	2	2	3	3	3	4	5	5	6	4	5	6	7	8	8	10	12	14	16
140	1	1	2	2	2	2	3	3	4	4	3	3	4	5	6	6	7	8	10	11
120	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	2	2	3	3	4	4	5	6	7	8
100	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6
180	1	1	2	2	2	2	3	4	4	5	4	4	5	6	7	7	8	10	12	14
160	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	2	3	3	4	5	5	6	7	8	10
140	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	3	3	3	4	5	6	7
120	0	0	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	2	2	2	2	3	3	4	5
100	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3
180	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3	2	3	3	4	4	4	5	6	8	9
160	0	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	3	3	3	4	4	5	6
140	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	4
120	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	3	3
100	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2
180	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4
160	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3
140	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	2	2
120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1
100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1



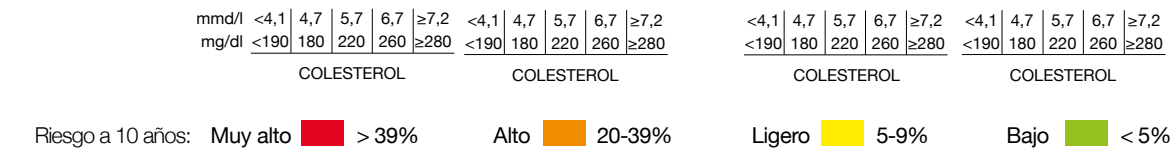
Es necesario considerar individualmente los denominados modificadores de riesgo, es decir, aquellas circunstancias que indican un riesgo mayor al obtenido por la tabla y que, por tanto, permiten corregir la puntuación obtenida en función de su presencia:

- Sedentarismo y obesidad, especialmente la obesidad central.
- Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura.
- Nivel socioeconómico bajo.
- El riesgo en diabéticos comparados con no diabéticos puede ser 5 veces superior en mujeres y 3 en varones.
- cHDL bajo o triglicéridos elevados.
- Personas asintomáticas con pruebas de arteriosclerosis preclínica. Por ejemplo, índice tobillo-brazo reducido, o evidencias obtenidas mediante imagen: ultrasonografía carotídea, TC o resonancia magnética.

Rev Esp Cardiol 2007; 60(5): 476-485.

[Tablas REGICOR para no diabéticos]

Presión arterial sistólica/diastólica (mmHg)	HOMBRES				MUJERES															
	No fumadores		Fumadores		No fumadoras		Fumadoras													
	Edad	4	5	6	7	8	Edad	4	5	6	7	8								
$\ge 160/100$	5	8	10	13	15	7	13	15	20	23	5	6	8	8	10	6	8	10	10	12
140-159/90-99	4	7	9	12	14	7	12	14	19	21	4	5	6	6	8	5	7	8	8	11
130-139/85-89	3	6	7	9	11	5	10	11	15	17	3	4	5	5	6	4	5	6	7	9
120-129/80-84	2	5	5	7	8	4	7	9	12	14	3	4	5	5	6	4	5	6	7	9
$< 120/80$	3	5	5	7	8	4	7	9	12	13	2	3	3	3	4	3	3	4	4	5
$\ge 160/100$	3	5	6	8	10	5	8	10	13	15	5	6	8	8	10	6	8	10	10	13
140-159/90-99	3	5	6	8	9	4	8	9	12	14	4	5	6	6	8	5	7	8	8	11
130-139/85-89	2	4	5	6	7	4	6	7	10	11	3	4	5	5	6	4	5	6	7	9
120-129/80-84	2	3	4	5	5	3	5	6	8	9	3	4	5	5	6	4	5	6	7	9
$< 120/80$	2	3	4	5	5	3	5	6	8	9	2	3	3	3	4	3	3	4	4	5
$\ge 160/100$	2	3	4	5	6	3	5	6	9	10	3	4	5	5	7	4	5	6	7	9
140-159/90-99	2	3	4	5	6	3	5	6	8	9	3	3	4	4	5	4	4	5	5	7
130-139/85-89	2	3	3	4	5	2	4	5	6	7	2	3	3	3	4	3	4	4	4	6
120-129/80-84	1	2	2	3	4	2	3	4	5	6	2	3	3	3	4	3	4	4	4	6
$< 120/80$	1	2	2	3	4	2	3	4	5	6	2	2	2	2	3	2	2	3	3	4
$\ge 160/100$	1	2	3	4	4	2	4	4	6	6	2	1	2	2	3	2	2	2	3	3
140-159/90-99	1	2	3	3	4	2	3	4	5	6	1	2	2	2	2	2	2	2	2	3
130-139/85-89	1	2	2	3	3	2	3	3	4	5	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2
120-129/80-84	1	2	2	2	2	1	2	3	3	4	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2
$< 120/80$	1	2	2	2	2	1	2	3	3	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2



Rev Esp Cardiol 2003; 56(5): 253-261. Si el colesterol de HDL <math>< 35\text{ mg/dl}</math> el riesgo real = riesgo x 1,5. Si el colesterol de HDL $\ge 60\text{ mg/dl}</math> el riesgo real = riesgo x 0,5.$

Bibliografía

- Marrugat J, Sala J. Nuevos instrumentos y los riesgos de siempre. Rev Esp Cardiol 2007; 60(5): 464-467.
- Recomendaciones Conjuntas de las Sociedades Europeas sobre Prevención de la Enfermedad Coronaria en la Práctica Clínica por el Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC). European Heart Journal, Atherosclerosis and Journal of Hypertension 1998.
- Buitrago F et al. Comparación de las tablas REGICOR y SCORE para la clasificación del riesgo cardiovascular y la identificación de pacientes candidatos a tratamiento hipolipemiente o antihipertensivo. Rev Esp Cardiol 2007; 60 (2): 139-147.
- Sans S et al. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. Rev Esp Cardiol 2007; 60(5): 476-485.
- Conroy R M et al. Estimation of ten-year risk of fatal CVD in Europe: the SCORE Project. Eur Heart J 2003; 24: 987-1.003.
- Marrugat J et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. J Epidemiol Community Health 2003; 57: 634-648.
- Marrugat J et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. Rev Esp Cardiol 2003; 56: 253-261.
- Marrugat J et al. Validity of an adaptation of the Framingham Cardiovascular Risk Function: the VERIFICA Study. J Epidemiol Community Health 2007; 61: 40-47.
- González C et al. Comparación entre el algoritmo de Framingham y el de SCORE en el cálculo del riesgo cardiovascular en sujetos de 40-65 años. Med Clin (Barc) 2006; 126: 527-531.

3

¿Qué beneficio clínico se obtiene del tratamiento antiagregante en prevención secundaria de nuevos eventos cardiovasculares?

El último metaanálisis de la Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATC) muestra que el tratamiento antiplaquetario reduce el riesgo global de eventos vasculares graves en un 25% en pacientes con riesgo elevado. En particular, el riesgo de infarto no fatal se reduce aproximadamente en un 33%; el de ictus no fatal, en un 25%, y el de muerte de causa vascular, en un 15%. Dado que gran parte de esta evidencia proviene de estudios que han utilizado ácido acetilsalicílico como antiagregante plaquetario, este fármaco se ha convertido en la base del tratamiento y la prevención de recurrencias en los pacientes con enfermedad aterotrombótica.

En la revisión de la Antiplatelet Trialist' Collaboration (ATC) (287 estudios con 135.000 pacientes comparando la terapia antiplaquetaria *versus* control y 77.000 comparando diferentes antiplaquetarios), se concluyó que:

- El tratamiento a largo plazo con dosis bajas de ácido acetilsalicílico es beneficioso para los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio, un accidente cerebrovascular o un ataque isquémico transitorio.
- La dosis de ácido acetilsalicílico con mayor evidencia clínica de eficiencia (Ensayo CURE, Guía de práctica clínica American Collage of Chest Physicians) se sitúa entre 75 y 100 mg al día.

[Ácido acetilsalicílico]

Parámetro	Efecto clínico
ECV graves	- 19% (p < 0,0001)
Eventos coronarios graves	- 20% (p < 0,0001)
IM no mortales	- 31% (p < 0,00001)
Mortalidad coronaria	- 13%
Ictus total	- 19%
Ictus isquémico	- 22% (p = 0,04)
Mortalidad vascular	- 9%

Metanálisis ATTC Lancet 2009; 373: 1.849-1.860.

Bibliografía

- European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J 2003; 24: 1.601-1.610.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Br Med J 2002; 324: 71-86.
- Low-Dose Aspirin for the Prevention of Atherothrombosis. N Engl J Med 2005; 353: 2.373-2.383.
- Becker R et al. The primary and secondary prevention of coronary artery disease. Chest 2008; 133: 776S-814S.
- Ron JG et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes.: Observations from the Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (CURE) Study. Circulation 2003; 108: 1.682-1.687.

4

¿Cuándo está indicada la doble antiagregación?

La evidencia ha demostrado que en determinadas situaciones clínicas, la doble antiagregación resulta en un mayor beneficio:

- En pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST), la adición de clopidogrel (300 mg de dosis de carga seguido de 75 mg diarios) a la terapia estándar con ácido acetilsalicílico durante los 9-12 primeros meses reduce los eventos coronarios, pero también se ha asociado a un aumento de hemorragias graves. El beneficio de la terapia combinada se limita a los tres primeros meses; posteriormente, no hay diferencias.
- En pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST), la asociación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico a las dosis de entre 75-325 mg, durante los 30 días posteriores al síndrome coronario agudo (SCA), reduce las oclusiones arteriales en relación con el infarto, así como la incidencia de eventos. No se detectaron diferencias en la aparición de hemorragias. La evidencia de la terapia combinada en esta situación es limitada.
- En pacientes con SCA que son sometidos a angiografía coronaria transluminal percutánea (ACTP), la asociación de clopidogrel (dosis de carga de 300 mg entre 6 y 24 horas previo al ACTP, seguido de 75 mg diarios) con ácido acetilsalicílico, durante un periodo máximo de un año, ha demostrado ser eficaz en la reducción de eventos isquémicos.
- La asociación de ticlopidina con ácido acetilsalicílico, en pacientes con SCA a los que se les ha implantado un stent coronario, parece tener una eficacia similar a clopidogrel + ácido acetilsalicílico, pero un perfil de seguridad peor (trombocitopenia, neutropenia, retirada por eventos no cardíacos, etc.).
- Cuando se indica doble antiagregación la dosis adecuada de ácido acetilsalicílico no debiera ser superior a 100 mg ya que dosis superiores podrían aumentar el riesgo de sangrado.

[Recomendaciones de la Guía CHEST 2008 en prevención primaria y secundaria de enfermedad arterial coronaria]

Grado	Perfil del paciente	Antiagregante recomendado
1A	SCA sin elevación del segmento ST	75-100 mg/día de ácido acetilsalicílico oral
	Alérgicos o con contraindicaciones al ácido acetilsalicílico	Clopidogrel, 75 mg/día (como monoterapia)
	Tras IM, tras SCA, y aquellos con enfermedad arterial coronaria estable y pacientes después de la intervención coronaria percutánea (PCI)	Ácido acetilsalicílico (75-100 mg) diariamente con duración indefinida
	Pacientes con elevación del segmento ST o síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST	Clopidogrel + ácido acetilsalicílico
	Para la prevención primaria en pacientes con riesgo moderado de evento coronario	Ácido acetilsalicílico, 75-100 mg/día, además del tratamiento antitrombótico o antagonistas de la vitamina K
1B	Pacientes que se someten a la colocación de stent de metal no recubierto	Combinación de ácido acetilsalicílico y clopidogrel durante al menos 4 semanas
	En tratamiento a largo plazo después de PCI en pacientes que reciben agentes antitrombóticos, como clopidogrel o warfarina	Ácido acetilsalicílico (75 a 100 mg/día)
2A	Para pacientes que recibieron clopidogrel y se han programado para la cirugía de revascularización coronaria	Se sugiere la suspensión de clopidogrel 5 días antes de la cirugía programada
	Para las mujeres de < 65 años en riesgo de un accidente cerebrovascular isquémico y con bajo riesgo de hemorragia grave	Ácido acetilsalicílico en dosis de 75-100 mg/día
2B	Se recomienda para los pacientes que llevan un stent con liberación de fármaco	Ácido acetilsalicílico (325 mg/día los primeros 3 meses seguidos de 75-100 mg/día) y clopidogrel 75 mg/día. Durante un mínimo de 12 meses
	Para las mujeres de > 65 años en riesgo de un accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio y con bajo riesgo de hemorragia grave	Ácido acetilsalicílico en dosis de 75-100 mg/día

- Ácido acetilsalicílico + Clopidogrel
- Clopidogrel solo
- Ácido acetilsalicílico solo

The Primary and Secondary Prevention of Coronary Artery Disease. American College of Chest Physicians Evidence- Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) Chest 2008; 133: 776S- 814S.

Bibliografía

- Steinhubl SR et al. Aspirin to Prevent Cardiovascular Disease: The Association of Aspirin Dose and Clopidogrel With Thrombosis and Bleeding. Ann Intern Med 2009; 150: 379-386.
- Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. Circulation 2003; 108: 1.682-1.687.
- Bhatt DL et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2006; 354(16): 1.706-1.717.
- Maresta A et al. Trapidil (triazolopyrimidine), a platelet-derived growth factor antagonist, reduces restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Results of the randomized, double-blind STARC study. Studio Trapidil versus Aspirin nella Restenosi Coronarica. Circulation 1994; 90(6): 2.710-2.715.
- 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. N Engl J Med 2001; 345: 494-502.
- Mehta SR et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by longterm therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet 2001; 358: 527-533.
- Diener HC et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2004; 364 (9.431): 331-337.

¿Ante qué intervenciones quirúrgicas se debe interrumpir el tratamiento antiagregante? ¿Durante cuánto tiempo?

Es importante estratificar el riesgo según la patología previa y según el tipo de intervención a realizar. Recientemente, el American College of Chest Physicians (ACCP) ha publicado una guía sobre el manejo perioperatorio de estos fármacos. A continuación se exponen algunas de sus recomendaciones:

- En pacientes con alto riesgo trombótico, las recomendaciones van orientadas en primer lugar a reducir el riesgo trombótico, siendo menos prioritario el riesgo hemorrágico.
- En pacientes de bajo riesgo trombótico, las recomendaciones, por el contrario, van dirigidas en primer lugar a minimizar el riesgo hemorrágico, siendo menos prioritario el riesgo trombótico.

Riesgo de sangrado	Intervención
<ul style="list-style-type: none"> • Alto 	Revascularización arterial coronaria o de válvulas cardíacas Cirugía intracraneal o espinal Reparación de aneurisma de aorta By-pass de arteria periférica Otras cirugías vasculares mayores Cirugía mayor ortopédica, como la de cadera o de rodilla Cirugía plástica reconstructiva Cirugía mayor por cáncer Cirugía de próstata y de vejiga Amigdalectomía
<ul style="list-style-type: none"> • Bajo, pero clínicamente trascendente 	Resección de pólipos de colon, especialmente pólipos sesiles Biopsia de próstata y de riñón Implantación de marcapasos o desfibriladores cardíacos Cirugía de retina
<ul style="list-style-type: none"> • Bajo, sin trascendencia clínica 	Procedimientos dentales, dermatológicos y oftalmológicos

Procedimientos	Tratamiento	Recomendación	Nivel de evidencia
<ul style="list-style-type: none"> • Procedimientos dentales menores (extracción de una o más piezas dentales o procedimientos de endodoncia) 	Anticoagulante	Continuarlo durante todo el procedimiento y coadministrar un hemostático tópico (p.ej.: ácido tranexámico, -Amchafibrin®, ácido aminocaproico, -Caproamin Fides®-).	1B
	Ácido acetilsalicílico	Continuar durante todo el procedimiento.	1C
	Clopidogrel	Interrumpirlo al menos 5 días (preferentemente 10 días) antes de la cirugía. En pacientes con stent reciente: continuar con ácido acetilsalicílico y clopidogrel.	1C
<ul style="list-style-type: none"> • Procedimientos dermatológicos menores (incluye escisión de células carcinomatosas basales y escamosas, queratosis actínica y nevus malignos y premalignos) 	Anticoagulante	Continuar durante todo el procedimiento.	1C
	Ácido acetilsalicílico	Continuar durante todo el procedimiento.	1C
	Clopidogrel	Interrumpirlo al menos 5 días (preferentemente, 10 días) antes de la cirugía. En pacientes con stent reciente: continuar con ácido acetilsalicílico y clopidogrel.	1C
<ul style="list-style-type: none"> • Operación de cataratas 	Anticoagulante	Continuar todo el tiempo del procedimiento.	1C
	Ácido acetilsalicílico	Continuar con el ácido acetilsalicílico durante todo el procedimiento.	1C
	Clopidogrel	Interrumpirlo al menos 5 días (y, preferentemente, 10 días) antes de la cirugía. En pacientes con stent reciente: continuar con ácido acetilsalicílico y clopidogrel.	1C

En intervenciones que requieran suspender los antiagregantes, los niveles de evidencia para su retirada y su reanudación son los siguientes:

- Administrar la última dosis de clopidogrel o ácido acetilsalicílico: Aproximadamente 7 a 10 días antes de la cirugía (evidencia 2C).
- Reanudar el ácido acetilsalicílico o el clopidogrel: Aproximadamente 24 horas después (evidencia 2C).

Adaptado de: The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133(6 Supl): 299S-339S.

Bibliografía

- Agustí A, López F. Antiagregantes orales en el perioperatorio, ¿mantener o retirar el tratamiento? Med Clin (Barc) 2007; 128(17): 674-675.
- The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133(6 Supl): 299S-339S.
- Infac 2009; 17(8): 43-48. Anticoagulantes y antiagregantes en cirugía, ¿mantener o suspender?
- Biondi-Zoccai GG et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. Eur Heart J 2006; 27(22): 2.667-2.674.
- Di Minno et al. Perioperative handling of patients on antiplatelet therapy with need for surgery. Inter Emerg Med 2009; 4(4): 279-288.
- Liron M. Aspirin withdrawal prior to invasive medical procedures: a strategy based on thromboembolic and bleeding risk stratification. Isr Med Assoc J 2007; 9(6): 435-438.



¿Cuándo debe asociarse un inhibidor de la bomba de protones al tratamiento antiagregante para mejorar su tolerancia gástrica?

Los factores que aumentan el riesgo de complicaciones hemorrágicas no son bien conocidos en su totalidad pero incluyen factores como la dosis de antiagregante, el uso concomitante de AINE (incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2), la historia previa de úlcera péptica, edad avanzada, presencia de enfermedad grave concomitante o infección por *Helicobacter pylori*.

Los datos disponibles en la actualidad sobre la eficiencia del uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) en pacientes tratados con ácido acetilsalicílico muestran tan sólo un balance coste-efectividad favorable en pacientes con alto riesgo de sangrado.

El único ensayo clínico controlado con placebo sobre úlcera péptica en pacientes tratados con ácido acetilsalicílico en prevención secundaria mostró que no se producía aumento de úlceras en el grupo antiagregante. La valoración endoscópica a las 12 semanas de tratamiento no encontró diferencias significativas entre los dos grupos.

En el caso de antiagregar con clopidogrel, debe evitarse el uso concomitante con inhibidores de la bomba de protones a menos que sea absolutamente necesario, ya que disminuye la concentración plasmática del metabolito activo de clopidogrel. Esta acción se atribuye a la interacción producida en el sistema microsomal CYP2C19.

[Annals of Internal Medicine - Clinical Guidelines]

Resumen de la recomendaciones del consenso para el manejo de los pacientes con hemorragia gastrointestinal superior no varicosa

Alan N. Barkun, MD, MSc (Clinical Epidemiology); Marc Bardou, MD, PhD; Ernst J. Kuipers, MD; Joseph Sung, MD; Richard H. Hunt, MD; Myriam Martel, BSc; and Paul Sinclair, MSc, for the International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group*.

Ácido acetilsalicílico y AINE tras el alta

- En los pacientes con hemorragia por úlcera previa que requieren un AINE, hay que saber que el tratamiento con un AINE tradicional más un IBP, o un inhibidor COX-2 solo, se sigue asociando con un riesgo clínicamente importante de hemorragia digestiva ulcerosa recurrente.
- En los pacientes con hemorragia ulcerosa previa que requieren un AINE, se recomienda la combinación de un IBP y un inhibidor de la COX-2 para reducir el riesgo de hemorragia recurrente producido por los inhibidores de la COX-2 solos.
- En los pacientes que reciben dosis bajas de ácido acetilsalicílico y desarrollan una hemorragia ulcerosa aguda, debe reiniciarse la terapia con ácido acetilsalicílico en cuanto el riesgo de la complicación cardiovascular supere el riesgo de hemorragia.
- En los pacientes con hemorragia ulcerosa previa que requieren protección cardiovascular, hay que saber que el clopidogrel solo tiene un mayor riesgo de resangrado que el ácido acetilsalicílico combinado con un IBP.

Barkun et al. International Consensus Recommendations on the Management of Patients With Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Ann Intern Med* 2010; 152: 101-113.

Bibliografía

- Saini SD et al. Cost-effectiveness of Proton Pump Inhibitor Cotherapy in Patients Taking Long-term, Low-Dose Aspirin for Secondary Cardiovascular Prevention. *Arch Intern Med* 2008; 168(15): 1.684-1.690.
- Laine L. Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin: what's the risk? *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(6): 897-908.
- McQuaid K R, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 2006; 119(8): 624-638.
- Frere C et al. Effect of cytochrome P450 polymorphisms on platelet reactivity after treatment with clopidogrel in acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1088-1.093.
- Siller-Matula J M et al. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009; 157: 148e1-148.e5.
- Saini S D et al. Cost-effectiveness of Proton Pump Inhibitor Cotherapy in Patients Taking Long-term, Low-Dose Aspirin for Secondary Cardiovascular Prevention. *Arch Intern Med* 2008; 168(15): 1.684-1.690.
- Gellatly R M, Ackmon M L. Single Antiplatelet Therapy for Patients with Previous Gastrointestinal Bleeds. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 836-840.
- Yeomans N D et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 795-801.
- Public Health Advisory: Updated Safety Information about a drug interaction between Clopidogrel Bisulfate (marketed as Plavix) and Omeprazole (marketed as Prilosec and Prilosec OTC). FDA's MedWatch Adverse Event Reporting program online.



¿Las indicaciones de la antiagregación en prevención cardiovascular son coste efectivas?

Coste-efectividad

El coste-efectividad de los antiagregantes plaquetarios se basa en el precio del fármaco, el riesgo inicial del paciente y la reducción de este riesgo asociado a este tratamiento. El beneficio se puede medir en eventos evitados, por años de vida ganados o mejor por QALYs (*quality adjusted life years*).

El coste-efectividad se ha analizado a través de los datos obtenidos de los estudios CAPRIE, CHARISMA, CURE, CREDO, COMMIT, CLARITY, ESPS y ESPRIT.

Basado en datos farmacoeconómicos, el ácido acetilsalicílico se muestra coste-efectivo frente a placebo en prevención secundaria tanto en pacientes

con cardiopatía isquémica como en pacientes con accidente vascular cerebral.

Asimismo se muestra coste-efectivo y medido en QALYs para pacientes con enfermedad arterial periférica.

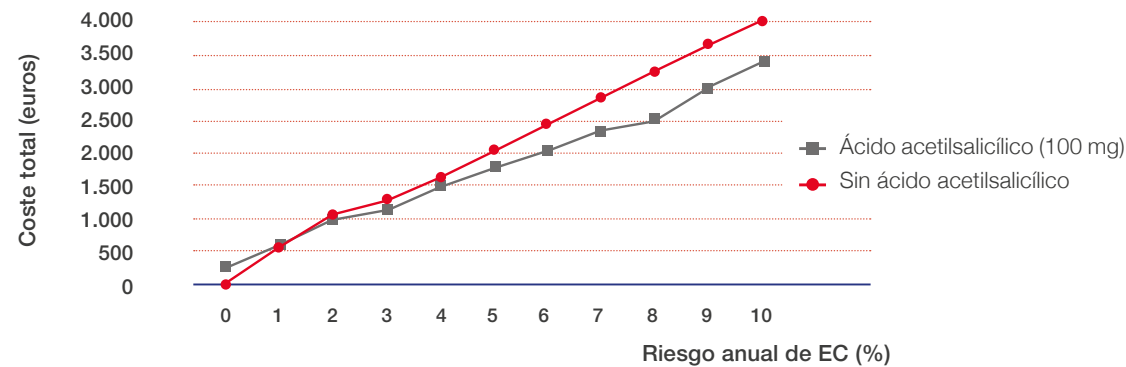
En prevención primaria el ácido acetilsalicílico se muestra claramente coste-efectivo en hombres con un riesgo cardiovascular superior al 10% y en mujeres con un riesgo superior al 15%.

El tratamiento con ácido acetilsalicílico es coste-efectivo en los segmentos de población indicados.

Sin embargo en población general el coste-eficacia del tratamiento con ácido acetilsalicílico parece variar según el género, un aspecto que requiere atención.

[La administración de ácido acetilsalicílico a dosis bajas en pacientes con riesgo de EC > 15% a 10 años ahorra 797 € desde el primer año]

- El tratamiento de toda la población española de riesgo produciría un ahorro de 26,5 M € en servicios sanitarios desde el primer año.

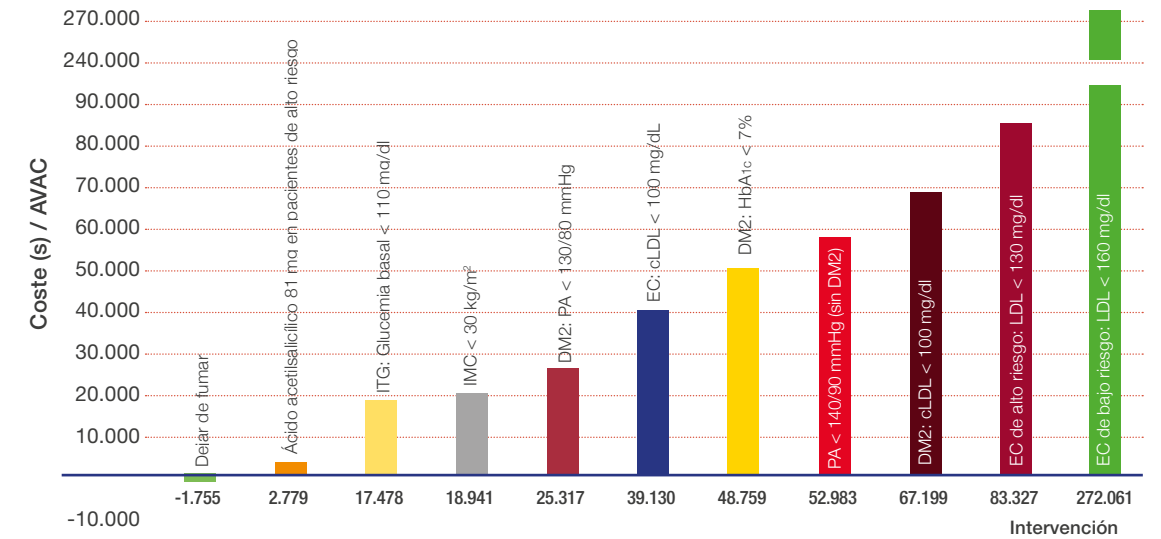


Impacto del riesgo anual de EC sobre el coste (basado en un riesgo anual de EC del 0.244%, umbral en el que el tratamiento con ácido acetilsalicílico produce un ahorro de costes).

EC: enfermedad coronaria.

Lamotte et al. Rev Esp Cardiol 2006; 59(8): 807-815.

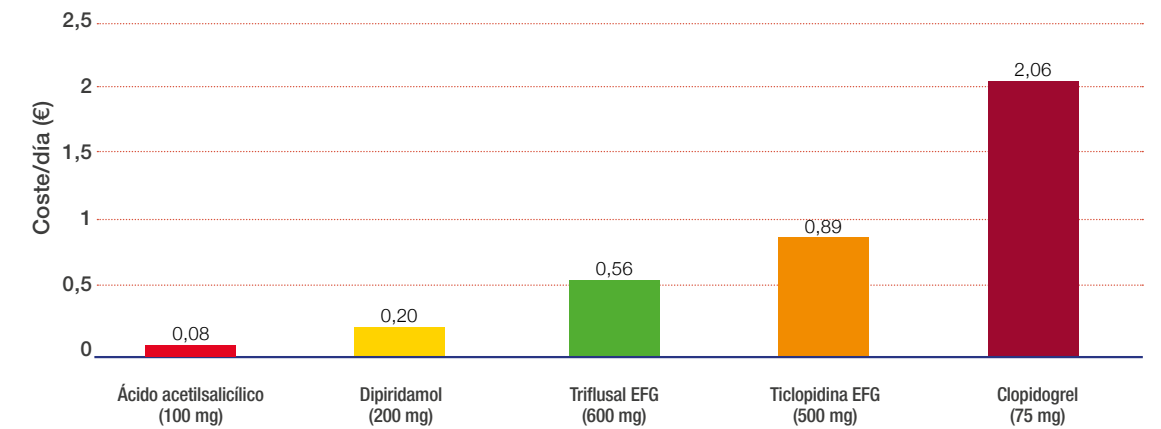
[El tratamiento con dosis bajas de ácido acetilsalicílico es la medida farmacológica de prevención del riesgo cardiovascular más coste-efectiva]



Efecto de las intervenciones sobre el coste por año de vida ajustado por calidad (AVAC) durante el resto de su vida hasta 30 años

IMC: índice de masa corporal. PA: presión arterial. DM2: diabetes mellitus tipo 2. EC: enfermedad coronaria. ITG: intolerancia a la glucosa
Kahn et al. Diabetes Care 2008; 31: 1.686-1.696.

[El ácido acetilsalicílico es el antiagregante de menor coste]



Bibliografía

- Heeg B et al. Oral antiplatelet therapy in secondary prevention of cardiovascular events: An assessment from the payer's perspective. Pharmacoeconomics 2007; 25(12): 1.063-1.082.
- Piñol C. Análisis coste-efectividad del uso de ácido acetilsalicílico en comparación con clopidogrel en la prevención secundaria en pacientes con IAM previo. XXV Jornadas de economía de la salud. Barcelona, 2005.
- Schelein MD et al. Clopidogrel versus aspirin for secondary prophylaxis of vascular events: a cost effectiveness analysis. Am J Med 2004; 116: 797-806.
- Greiving JP et al. Cost effectiveness of aspirin treatment in the primary prevention of cardiovascular disease events in subgroups based on age, gender, and varying cardiovascular risk. Circulation 2008; 117(22): 2.875-2.883.



¿Qué dosis de ácido acetilsalicílico es la más recomendable?

Se dispone de varios estudios para poder establecer la dosis mínima eficaz de ácido acetilsalicílico en la prevención de eventos cardiovasculares. En la *Seventh American College of Chest Physicians Conference* se indicaron, basándose en la evidencia disponible, las dosis mínimas necesarias:

[Dosis mínima efectiva de ácido acetilsalicílico según patología]

Patología	Dosis mínima efectiva (mg)
Hombres con riesgo cardiovascular alto	75
Hipertensión	75
Angina estable	75
Angina inestable*	75
Policitemia vera*	100
AIT – Ictus isquémico*	50
Estenosis carotídea grave*	75
Ictus isquémico (agudo)*	160
Infarto agudo de miocardio	160

*Se han estudiado dosis más altas en otros ensayos clínicos y no se ha encontrado que proporcionen una mayor reducción del riesgo.

Patrono C et al. Eur Heart J 2004; 25: 166-181.
Patrono C et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28: s25-s32.
Ann Pharmacother 2010; 44: 851-862.

Varios ensayos clínicos apoyan los datos de que un aumento de la dosis de ácido acetilsalicílico no conlleva beneficios adicionales:

- En CURE y PCI-CURE se constata que aumentos de la dosis de ácido acetilsalicílico no mejoran la eficacia del tratamiento, aumentando los efectos secundarios.
- En el contexto de estudios anteriores, CHARISMA indica que dosis más altas de ácido acetilsalicílico no conducen a mejorar la eficacia y pueden estar asociadas con más efectos secundarios.
- Los primeros resultados del CURRENT-OASIS 7 presentados en el congreso de la Sociedad Europea de Cardiología de 2009 revelan que los pacientes que no requieran una intervención percutánea coronaria no se benefician del aumento de la dosis de antiagregantes.
- La guía de farmacoterapia de la Comunidad de Madrid afirma en el apartado de prevención de complicaciones tromboembólicas: “Dosis bajas de ácido acetilsalicílico en uso prolongado son tan efectivas como dosis mayores en la prevención de eventos vasculares graves, no existiendo evidencia de que dosis menores de 75 mg diarios sean tan efectivas. Además a estas dosis no hay evidencia de riesgo de hemorragia”

Bibliografía

- Patrono C et al. Platelet active drugs: The relationships among dose, effectiveness and side effects. The seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004; 126: 234S-264S.
- Patrono C et al. Low-Dose Aspirin for the Prevention of Atherothrombosis. N Engl J Med 2005; 353: 2.373-2.388.
- Among Dose, Effectiveness, and Side Effects Platelet-Active Drugs: The Relationships. Chest 2004; 126: 234S-264S.
- CHARISMA Investigators. Aspirin to prevent cardiovascular disease: the association of aspirin dose and clopidogrel with thrombosis and bleeding. Ann Intern Med 2009; 150: 379-386.
- U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2009; 150: 396-404.

La implicación práctica de esta evidencia es que pautas de 75 a 100 mg de ácido acetilsalicílico al día constituyen la dosis mínima efectiva requerida para obtener un efecto farmacodinámico claro. En consecuencia, esta pauta estaría protegiendo incluso a aquellos individuos con un cierto grado de variabilidad interindividual en la respuesta al medicamento.

- En el Antithrombotic Trialist Collaboration se indica que el ácido acetilsalicílico (o cualquier otro antiplaquetario oral) protege a la mayoría de los pacientes de alto riesgo cardiovascular, incluyendo aquellos con un infarto agudo de miocardio o de accidente cerebrovascular isquémico agudo, angina estable o inestable, cardiopatía isquémica crónica, infarto cerebral o isquemia cerebral, enfermedad arterial periférica o fibrilación auricular. Las dosis bajas de ácido acetilsalicílico son eficaces en tratamiento antiplaquetario a largo plazo. Dosis de 75-300 mg también son efectivas pero la dosis más eficiente es la de 100 mg al día.

- Jolly SS et al. Effects of aspirin dose on ischaemic events and bleeding after percutaneous coronary intervention: insights from the PCI-CURE study. Eur Heart J 2008.
- American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 630S- Eur Heart J 2007; 29: 2.909-2.945.
- Steinhubl S, Berger P. Eur Heart J 2009; 30: 882-884.
- Shamir R. Mehta on behalf of the CURRENT Investigators. Presentado en ESC 2009 y TCT 2009.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Br Med J 2002; 324: 71-86 .

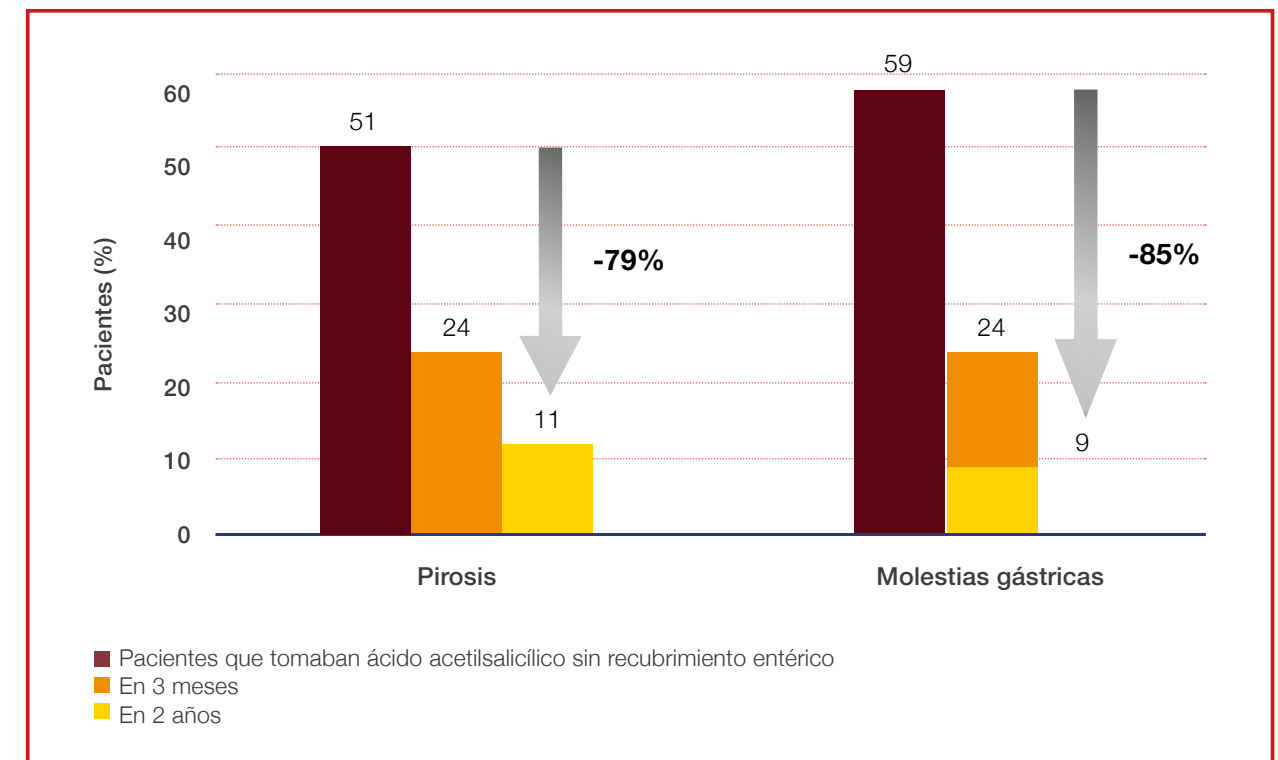




¿Mejora la formulación galénica la tolerabilidad?

La administración de ácido acetilsalicílico a la mínima dosis eficaz y el recubrimiento entérico mejoran claramente la tolerabilidad de su administración, reduciendo la incidencia de efectos adversos y facilitando la adherencia al tratamiento.

En este sentido, en un estudio con 1.570 pacientes que tomaban ácido acetilsalicílico a dosis bajas sin recubrimiento entérico, el 51% padecía pirosis y el 59% padecía molestias gástricas. El cambio de formulación galénica a un comprimido de la misma mínima dosis eficaz con recubrimiento entérico redujo a menos de la mitad los efectos secundarios digestivos a los 3 meses, reduciendo finalmente en un 79% el porcentaje de pacientes con pirosis y en un 85% el porcentaje con molestias gástricas a los dos años de su administración.



Bibliografía

- Darius V. Pharm Ztg 2006; 34(151): 26-34.

Una iniciativa de:



Con el patrocinio de:



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma