

## Documento de Consenso de Expertos sobre el uso de agentes antiplaquetarios

Grupo de Trabajo sobre el uso de agentes antiplaquetarios en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica de la Sociedad Europea de Cardiología

Carlo Patrono\* (Coordinador) (Italia), Fedor Bachmann (Suiza), Colin Baigent (Reino Unido), Christopher Bode (Alemania), Raffaele De Caterina (Italia), Bernard Charbonnier (Francia), Desmond Fitzgerald (Irlanda), Jack Hirsh (Canadá), Steen Husted (Dinamarca), Jan Kvasnicka (República Checa), Gilles Montalescot (Francia), Luis Alberto García Rodríguez (España), Freek Verheugt (Países Bajos), Jozef Vermylen (Bélgica) y Lars Wallentin (Suecia)

Comité de la ESC para la elaboración de Guías de Práctica Clínica (GPC), Silvia G. Priori (Presidente) (Italia), María Ángeles Alonso García (España), Jean-Jacques Blanc (Francia), Andrzej Budaj (Polonia), Martin Cowie (Reino Unido), Veronica Dean (Francia), Jaap Deckers (Países Bajos), Enrique Fernández Burgos (España), John Lekakis (Grecia), Bertil Lindahl (Suecia), Gianfranco Mazzotta (Italia), João Morais (Portugal), Ali Oto (Turquía) y Otto A. Smiseth (Noruega)

Revisores del documento, João Morais (Coordinador de revisión de GPC) (Portugal), Jaap Deckers (Países Bajos), Rafael Ferreira (Portugal), Gianfranco Mazzotta (Italia), Philippe-Gabriel Steg (Francia), Frederico Teixeira (Portugal), Robert Wilcox (Reino Unido)

Con permiso de *The European Society of Cardiology (ESC)*.

### PREÁMBULO

Las Guías de Práctica Clínica y los Documentos de Consenso de Expertos tienen como objetivo presentar todas las evidencias relevantes sobre un tema particular para ayudar a los médicos a sopesar los riesgos y los beneficios de un procedimiento diagnóstico o terapéutico particular. Deberían ser útiles para la toma diaria de decisiones clínicas.

En los últimos años, diferentes organizaciones han elaborado un gran número de Guías de Práctica Clínica y Documentos de Consenso de Expertos, como la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y otras sociedades relacionadas. Varios centenares de Guías de Práctica Clínica se encuentran disponibles a través de enlaces a páginas web de las Sociedades Nacionales. Esta gran profusión puede poner en riesgo la autoridad y validez de las Guías, que sólo pueden estar garantizadas si se han desarrollado mediante un proceso inquestionable de toma de decisiones. Ésta es una de las

razones por las que la ESC y otras sociedades han hecho pública una serie de recomendaciones para abordar y formular las Guías de Práctica Clínica y los Documentos de Consenso de Expertos.

A pesar de que los estándares para elaborar las Guías de Práctica Clínica y los Documentos de Consenso de Expertos de calidad están bien definidos, algunas evaluaciones recientes de las Guías de Práctica Clínica y los Documentos de Consenso de Expertos publicadas en revistas con evaluación por pares entre 1995 y 1998 han mostrado faltas en el cumplimiento de los estándares metodológicos en la mayoría de los casos. Por lo tanto, es de la máxima importancia que las Guías y recomendaciones se presenten en formatos que puedan ser fácilmente interpretados. Consecuentemente, sus programas de implementación también deben ser correctamente realizados. En este sentido, se han realizado algunos intentos para determinar si las Guías mejoran la calidad de la práctica clínica y la utilización de los recursos sanitarios.

El Comité para las Guías de Práctica Clínica de la ESC supervisa y coordina la preparación de nuevas Guías de Práctica Clínica y Documentos de Consenso de Expertos elaborados por los Grupos de Trabajo, grupos de expertos o paneles de consenso. El Comité es responsable también de la aprobación de estas Guías de Práctica Clínica y Documentos de Consenso de Expertos o de sus comunicados.

Los comentarios-anotaciones (\*) incluidos en esta traducción de las Guías han sido realizados por la Dra. Magda Heras (Barcelona, España).

\*Correspondencia: Carlo Patrono, Coordinador, Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología sobre Antiplaquetarios, Universidad de Roma «La Sapienza», Il Facoltà di Medicina e Chirurgia, Via di Grottarossa, 1035, 00189 Roma, Italia.  
Teléfono: +39-0871-541260/Fax: +39-0871-541261  
Correo electrónico: cpatrono@unich.it (C. Patrono)

## INTRODUCCIÓN

El papel de la aspirina y de otros fármacos que actúan sobre las plaquetas en el tratamiento y la prevención de la aterotrombosis ha sido revisado recientemente por el Sixth American College of Chest Physicians Consensus Conference on Antithrombotic Therapy<sup>1</sup> (disponible en internet en [www.chestnet.org](http://www.chestnet.org)). Además, se dispone de información actualizada sobre la eficacia y la seguridad de la terapia antiplaquetaria a través del metaanálisis colaborativo de 287 ensayos de prevención secundaria, preparado por el Antithrombotic Trialist (ATT) Collaboration<sup>2</sup> (disponible en internet en [www.bmj.com](http://www.bmj.com)). El propósito de estas guías es integrar la comprensión del mecanismo por el cual algunos fármacos antiplaquetarios funcionan y otros no, con una definición basada en la evidencia de las categorías de pacientes para las que los beneficios de la terapia antiplaquetaria superan claramente a los riesgos de sus complicaciones hemorrágicas. También se proporcionarán recomendaciones relativas al uso de agentes antiplaquetarios individuales y discusiones sobre cuestiones abiertas (\*).

Las recomendaciones específicas de tratamiento están fuera del alcance de este documento y se encuentran convenientemente abordadas en las guías orientadas a las afecciones emitidas por la ESC (disponibles en internet en [www.escardio.org](http://www.escardio.org)). A diferencia de las guías anteriores, que incorporaban el uso de los fármacos antiplaquetarios en el manejo terapéutico de una entidad patológica concreta (p. ej., el infarto agudo de miocardio), el documento actual intenta proporcionar al cardiólogo clínico un instrumento nuevo para guiar su elección respecto a la estrategia antiplaquetaria disponible más adecuada para el paciente individual que presenta diferentes manifestaciones clínicas de la cardiopatía isquémica.

## FISIOPATOLOGÍA PLAQUETARIA

Las plaquetas son componentes vitales de la homeostasis normal y participantes clave en la trombosis patológica, gracias a su capacidad de adherirse a los vasos sanguíneos dañados y acumularse en los lugares de lesión<sup>3</sup>. Aunque la adhesión y la activación plaque-

tarias deben considerarse como una respuesta «fisiológica» a la fisura o rotura súbita de una placa aterosclerótica, que puede contribuir finalmente a su reparación, la progresión incontrolada de este proceso mediante una serie de respuestas de amplificación autoalimentadas puede conducir a la formación de trombos intraluminales, oclusión vascular e isquemia transitoria o infarto. Los medicamentos antiplaquetarios actualmente disponibles interfieren en algunos de los pasos implicados en el proceso de activación, incluidas la adhesión, la liberación y la agregación<sup>3</sup>, y tienen un impacto cuantificable en el riesgo de trombosis arterial que no debe ser disociado de un aumento en el riesgo de hemorragias<sup>4</sup> (\*).

Cuando se discuten las estrategias antiplaquetarias es importante tener en cuenta que se producen aproximadamente 10<sup>11</sup> plaquetas cada día en condiciones fisiológicas, un nivel de producción que puede aumentar hasta 10 veces en situaciones de necesidad<sup>5</sup>. Las plaquetas se forman por la fragmentación del citoplasma del megacariocito y tienen una esperanza de vida máxima de alrededor de 10 días en los humanos<sup>5</sup>. Por ello, las plaquetas son células sanguíneas anucleadas que proporcionan una fuente circulante de quimiocinas, citocinas y factores de crecimiento, que se forman y se acumulan en gránulos de almacenamiento. Además, las plaquetas activadas pueden sintetizar prostanoïdes (principalmente tromboxano [TX] A<sub>2</sub>) a partir del ácido araquidónico liberado de los fosfolípidos de membrana, mediante una activación rápida y coordinada de fosfolipasas, ciclooxigenasa (COX) 1 y TX-sintasa<sup>3</sup> (fig. 1). Las plaquetas de nueva formación también expresan las isoformas inducibles de COX (COX-2) y prostaglandina (PG) E-sintasa, y este fenómeno se halla marcadamente amplificado en situaciones de regeneración plaquetaria acelerada<sup>6</sup>. Aunque las plaquetas activadas no parecen sintetizar proteínas *de novo*, pueden traducir el ARNm constitutivo en proteínas, incluida la interleucina 1β, durante varias horas<sup>7</sup>. De esta forma, las plaquetas pueden tener un papel no reconocido previamente en la inflamación y el daño vascular, y es de esperar que las estrategias antiplaquetarias tengan un impacto en las señales proteicas derivadas de las plaquetas que están implicadas en las respuestas inflamatorias y proliferativas<sup>7,8</sup>.

La modulación negativa de la adhesión y la agregación plaquetarias está ejercida por varios mecanismos, como la prostaciclina derivada de endotelio (PGI<sub>2</sub>), el óxido nítrico, la CD39/ecto-ADPasa y la molécula plaquetaria 1 de adhesión celular al endotelio (PECAM-1)<sup>9-11</sup>. Algunos fármacos pueden interferir en estas vías reguladoras, como se ejemplifica por la inhibición de

(\*) Los autores señalan como característica singular de estas guías el hecho de revisar los fármacos antiplaquetarios en su conjunto, en lugar de incorporarlos en guías dirigidas al manejo de alguna patología concreta (p. ej., infarto de miocardio). Sin embargo, la Sociedad Española de Cardiología también publicó una guía dedicada al tratamiento antitrombótico que incluía los fármacos antiplaquetarios y anticoagulantes (1). A diferencia de la previa, la presente guía dedica una parte importante a la explicación de los mecanismos antiagregantes de los diversos fármacos y revisa exhaustivamente los fármacos clásicos y los de reciente desarrollo.

(1) Heras M, Fernández-Ortiz A, Gómez Guindal JA, Iriarte JA, Lidón R, Pérez Gómez F, Roldán I. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Recomendaciones para el uso del tratamiento antitrombótico en cardiología. Rev Esp Cardiol 1999;52:801-20.

(\*) Es interesante el nuevo concepto sobre la capacidad de las plaquetas activadas de traducir ARNm constitutivo en proteínas (interleucina 1β) y el posible papel que esta característica pueda conferirles en los procesos inflamatorios, entre otros.

tipo dependiente de la dosis de la producción de PGI<sub>2</sub> por la aspirina y otros inhibidores de la COX<sup>1,9</sup>. La aparente redundancia en los mecanismos de la tromboresistencia endotelial sirve probablemente para limitar las consecuencias clínicas de la inhibición de la PGI<sub>2</sub> por los inhibidores de la COX.

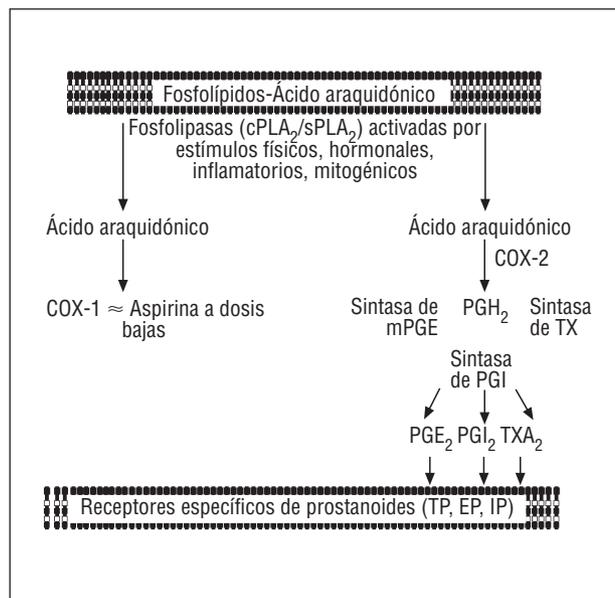
## MECANISMO DE ACCIÓN Y EFICACIA CLÍNICA DE LOS MEDICAMENTOS ANTIPLAQUETARIOS

### Fármacos que inducen una modificación permanente de la función plaquetaria

Un agente antiplaquetario ideal es aquel que puede sacar partido de los aspectos metabólicos únicos de las plaquetas mencionados anteriormente mediante un mecanismo de acción de tipo «golpea y huye», es decir, mediante la inactivación permanente de una proteína plaquetaria (una enzima o receptor), que no puede ser resintetizada en un intervalo de 24 h, a través de una región activa de vida media corta, limitando de esta forma el grado y la duración de cualquier potencial efecto extraplaquetario. Actualmente existen 2 fármacos antiplaquetarios que cumplen estos requerimientos, el ácido acetilsalicílico (aspirina) y el clopidogrel (tabla 1).

### Aspirina

La aspirina induce un defecto funcional a largo plazo en las plaquetas, que puede ser detectado clínicamente como una prolongación en el tiempo de sangría. Este efecto parece ser debido principalmente, si no exclusivamente, a la inactivación irreversible de una enzima clave en el metabolismo plaquetario del ácido araquidónico (fig. 1). Esta enzima, la prostaglandina (PG) H-sintasa, es responsable de la formación de PGH<sub>2</sub>, el precursor del TXA<sub>2</sub>. En las plaquetas humanas, el TXA<sub>2</sub> proporciona un mecanismo para amplificar la señal de activación debido a que se sintetiza y se libera en respuesta a varios agonistas plaquetarios (como p. ej., el colágeno, la adenosina difosfato [ADP], el factor de activación plaquetaria, la trombina) y, a su vez, induce una agregación irreversible<sup>12</sup>.



**Fig. 1.** Metabolismo del ácido araquidónico por la vía de la ciclooxigenasa (COX). Se muestra cómo la aspirina a dosis bajas inhibe la vía de la COX-1. Esto resulta en una supresión de la síntesis de tromboxano (TX) A<sub>2</sub> y de prostaglandina (PG) E<sub>2</sub> en las plaquetas. Sin embargo, los mismos productos pueden formarse a través de la vía de la COX-2 de forma insensible a la aspirina. PLA<sub>2</sub>: fosfolipasa A<sub>2</sub>; EP: receptor de la PGE<sub>2</sub>; IP: receptor de la prostaciclina; TP: receptor del tromboxano.

La aspirina acetila selectivamente el grupo hidroxilo de un único residuo de serina en la posición 529 (Ser<sup>529</sup>) dentro de la cadena polipeptídica de la PGH-sintasa plaquetaria. Esta enzima exhibe 2 actividades catalíticas diferentes: una bisoxigenasa (ciclooxigenasa [COX]) involucrada en la formación de PGG<sub>2</sub>, y una hidroxiperoxidasa que permite la reducción neta de 2 electrones en el grupo 15-hidroperoxil de la PGG<sub>2</sub>, lo que da lugar a la formación de PGH<sub>2</sub>. Mediante la O-acetilación de la Ser<sup>529</sup> por parte de la aspirina, la actividad ciclooxigenasa se pierde permanentemente, mientras que la actividad hidroxiperoxidasa no se afecta. Se ha identificado una forma inducible de la PGH-sintasa llamada PGH-sintasa 2 o COX-2<sup>13</sup>. La aspirina inhibe la actividad ciclooxigenasa de la PGH-sintasa 2, pero a concentraciones más elevadas de las requeridas para inhibir la PGH-sintasa 1 o COX-1 (es decir, la en-

**TABLA 1. Principales características de la aspirina, el clopidogrel y los antagonistas de los receptores de la GPIIb/IIIa\***

| Característica                                   | Aspirina | Clopidogrel       | Antagonistas GPIIb/IIIa         |
|--|----------|-------------------|---------------------------------|
| Proteína plaquetaria diana                       | COX-1    | P2Y <sub>12</sub> | α <sub>IIb</sub> β <sub>3</sub> |
| Reversibilidad del efecto                        | no       | no                | sí                              |
| Vida media del fármaco o de su metabolito activo | min      | min               | horas                           |
| Necesidad de monitorización                      | no       | no                | ?                               |
| Necesidad de titulación de la dosis              | no       | no                | sí                              |

\*Modificado de Patrono et al<sup>1</sup>.

TABLA 2. Relación beneficio/riesgo de la profilaxis antiplaquetaria con aspirina en diferentes contextos clínicos

| Contexto clínico                              | Beneficio <sup>a</sup> (número de pacientes en los que se evita un episodio vascular mayor por 1.000/año) | Riesgo <sup>b</sup> (número de pacientes en los que se causa una hemorragia gastrointestinal mayor por 1.000/año) |  |
|---|---|---|--|
| Varones con riesgo cardiovascular bajo a alto | 1-2   | 1-2   | Beneficio y riesgo similares                   |
| Hipertensión esencial                         | 1-2   | 1-2   |  |
| Angina estable crónica                        | 10  | 1-2   | Los beneficios superan ampliamente los riesgos |
| Infarto de miocardio previo                   | 20  | 1-2   |  |
| Angina inestable                              | 50  | 1-2   |  |

<sup>a</sup>Los beneficios están calculados a partir de los datos de los estudios clínicos aleatorizados revisados en las referencias 1 y 2.

<sup>b</sup>Los riesgos de hemorragias digestivas altas se han valorado a partir de una tasa de 1 episodio por 1.000 por año en la población general que no toma aspirina, y un riesgo relativo de 2 a 3 asociado a la profilaxis con aspirina. Este cálculo asume la comparabilidad de otros factores de riesgo para el sangrado gastrointestinal, como la edad y el uso concomitante de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, y puede, por tanto, infravalorar el riesgo absoluto en la población de edad avanzada expuesta a «prevención primaria». El exceso absoluto de complicaciones hemorrágicas mayores en los estudios clínicos de prevención «primaria» revisados en la referencia 1 varió de 0,3 a 1,7 por 1.000 pacientes por año. Modificado a partir de Patrono et al<sup>1</sup>.

zima constitutiva)<sup>14</sup>. Esto puede explicar, al menos en parte, las diferentes dosis necesarias para obtener el efecto analgésico y antiinflamatorio en comparación con el efecto antiplaquetario del fármaco.

Existe una gran base de datos de los ensayos clínicos aleatorizados (revisados recientemente en las referencias 1 y 2) que ofrece las evidencias más convincentes del hecho de que la prevención del infarto de miocardio y de los accidentes cerebrovasculares isquémicos por parte de la aspirina se debe fundamentalmente a la inactivación permanente de la COX-1 plaquetaria. Estos estudios, que han probado la eficacia y la seguridad del fármaco cuando se administra a dosis diarias que varían de 30 a 1.500 mg<sup>1</sup>, han establecido 2 hechos importantes. Primero, que el efecto antitrombótico de la aspirina se satura a dosis que se encuentran en el rango de 75 a 100 mg, tal como cabría esperar de los estudios hechos en humanos sobre la inactivación de la COX-1 plaquetaria<sup>12</sup>. Segundo, que a pesar de tener una vida media en la circulación humana de aproximadamente 20 min, el efecto antitrombótico de la aspirina se puede observar con intervalos de dosis de 24 a 48 h, lo que refleja la naturaleza permanente de la inactivación de la COX-1 plaquetaria y la duración de la supresión del TXA<sub>2</sub> tras la administración oral en humanos<sup>12</sup>. Otros mecanismos de acción que se ha sugerido pueden contribuir al efecto antitrombótico de la aspirina, tales como el efecto antiinflamatorio del fármaco, son simplemente incompatibles con estas propiedades únicas.

Aunque la búsqueda de la dosis mínima efectiva de la aspirina para inhibir las plaquetas fue motivada fundamentalmente por la preocupación de que hubiera una inhibición concomitante de la producción de PGI<sub>2</sub> vascular<sup>1,2</sup>, todavía no está claro si la supresión dependiente de la dosis de esta última atenúa el efecto antitrombótico de la aspirina en los síndromes clínicos de oclusión vascular. La selectividad bioquímica de la aspirina a dosis bajas procede tanto de determinantes farmacocinéticos, tales como la acetilación de la COX-

1 plaquetaria que tiene lugar en la sangre portal (previa al primer paso del metabolismo), como de determinantes farmacodinámicos, por la limitada sensibilidad de la COX-2 endotelial al fármaco<sup>14</sup>. La aspirina es un agente antitrombótico efectivo en un amplio rango de dosis diarias. El hecho de que la inhibición dosis-dependiente por parte de la aspirina de un mediador de la tromborresistencia, como el PGI<sub>2</sub>, pueda ser responsable de que su eficacia esté de alguna manera atenuada con dosis diarias altas<sup>15</sup> no ha podido demostrarse todavía de una forma convincente.

Esta característica única de la aspirina para inhibir la COX-1 plaquetaria (es decir, su capacidad para inactivar irreversiblemente la enzima a través de una región activa de vida media corta) se adapta perfectamente a su papel como fármaco antiplaquetario, ya que reduce de forma significativa el grado y duración de los efectos extraplaquetarios del fármaco, incluidos los derivados de la inhibición de PGI<sub>2</sub>. Además, la naturaleza acumulativa de la acetilación de la COX-1 plaquetaria por repetición de dosis bajas de aspirina<sup>16</sup> explica la eficacia clínica de dosis tan bajas como 30 a 50 mg diarios, la predecible gran inhibición de la biosíntesis de TXA<sub>2</sub> plaquetario, y la persistencia de los efectos del fármaco. Estas características, a su vez, pueden limitar las consecuencias de un cumplimiento inadecuado del tratamiento.

La inactivación permanente de la COX-1 plaquetaria por parte de la aspirina puede conducir a la prevención de la trombosis tanto como al exceso de sangrado. Al menos 2 mecanismos diferentes dependientes de la COX-1 contribuyen al riesgo aumentado de hemorragias del tracto gastrointestinal superior asociadas al tratamiento con aspirina: la inhibición de la función plaquetaria mediada por el TXA<sub>2</sub> y el deterioro de la citoprotección mediada por la PGE<sub>2</sub> en la mucosa gastrointestinal<sup>1</sup>. Mientras que el primero de estos efectos no depende de la dosis, al menos en dosis diarias superiores a 30 mg, el segundo efecto es claramente dosis-dependiente. La inhibición de la función plaquetaria es

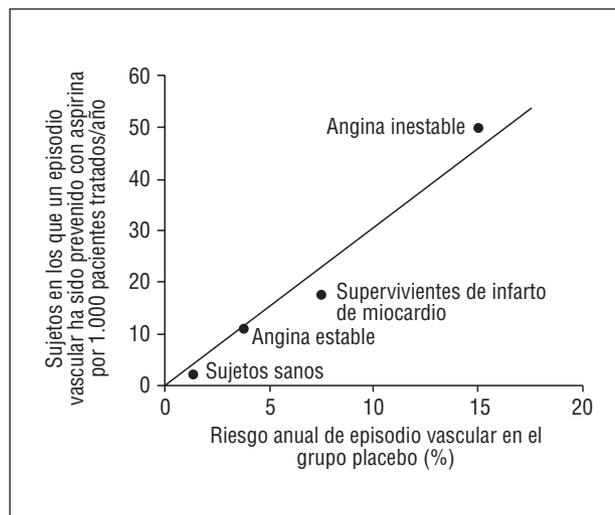
la principal causa de un aumento de 2 veces en el riesgo de sangrado del tracto gastrointestinal superior asociado a dosis diarias de aspirina en el rango de 75 a 100 mg, ya que un riesgo relativo similar se asocia al tratamiento con otros agentes antiplaquetarios que no actúan sobre la COX y que, por lo tanto, no pueden afectar a la citoprotección mediada por la PGE<sub>2</sub><sup>17</sup>. La inhibición de la citoprotección dependiente de la COX-1 amplifica el riesgo de hemorragia y perforación al causar nuevas lesiones en la mucosa o agravar las existentes, y está asociada a un aumento del riesgo relativo de 4 a 6 veces a las dosis más altas de aspirina, o a las dosis analgésicas o antiinflamatorias. Para poder establecer el efecto neto de la aspirina se requiere una estimación del riesgo absoluto de cada paciente individual para las complicaciones trombóticas o hemorrágicas (tabla 2). En sujetos con muy bajo riesgo de oclusión vascular (menos de un 1% al año), el beneficio absoluto es muy pequeño y puede ser contrarrestado por la exposición de un gran número de sujetos sanos a la posibilidad de complicaciones hemorrágicas importantes (véase más adelante). A medida que aumenta el riesgo de sufrir un episodio vascular mayor, también aumenta el beneficio absoluto de la profilaxis antiplaquetaria con aspirina y, por encima de un cierto umbral, los beneficios sobrepasan claramente el riesgo de hemorragia (fig. 2)<sup>1</sup> (\*).

### Ticlopidina y clopidogrel

La ticlopidina y el clopidogrel son tienopiridinas, estructuralmente relacionadas, con propiedades antiplaquetarias. Los dos fármacos inhiben selectivamente la agregación plaquetaria inducida por la ADP, y no tienen efectos directos en el metabolismo del ácido araquidónico<sup>4</sup>. La ticlopidina y el clopidogrel también pueden inhibir la agregación plaquetaria inducida por el colágeno y la trombina, pero estos efectos inhibidores se encuentran suprimidos al aumentar la concentración del agonista y, por lo tanto, probablemente reflejan una amplificación mediada por la ADP de la respuesta a otros agonistas.

Ni la ticlopidina ni el clopidogrel afectan a la agregación plaquetaria inducida por la ADP cuando se añaden *in vitro* hasta una concentración de 500 μM, lo que sugiere que la transformación hepática que tiene lugar *in vivo* a la forma de uno o varios metabolitos activos es necesaria para su efecto antiplaquetario. Se ha ca-

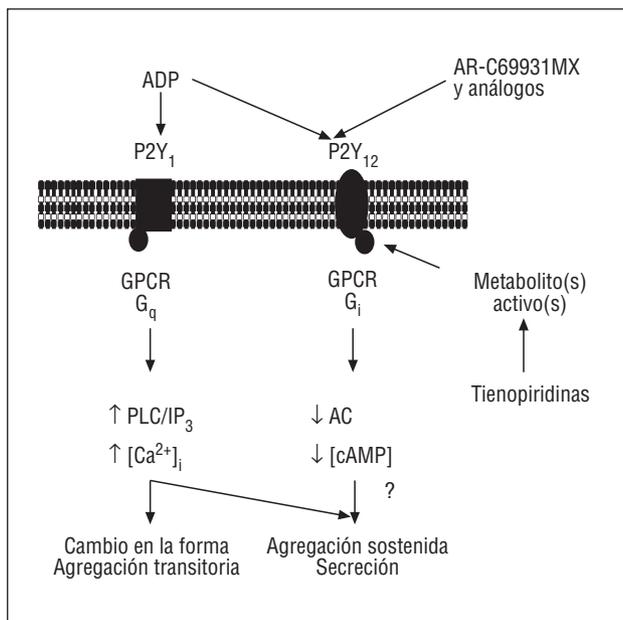
(\*) Excelente revisión de los mecanismos de acción de la aspirina y los efectos terapéuticos y secundarios según la dosis utilizada. No hay ninguna mención sobre la posible existencia/mecanismo de lo que se ha descrito recientemente en algunos artículos como «resistencia a la aspirina» en pacientes con síndrome coronario agudo. En la página 975, al final del apartado «Áreas en las que se necesitan nuevos estudios clínicos» se menciona este grupo de pacientes («fracasos de la aspirina») con infarto previo o accidente cerebrovascular que repiten nuevos episodios estando en tratamiento con aspirina.



**Fig. 2.** El riesgo absoluto de complicaciones vasculares es el principal determinante del beneficio absoluto de la profilaxis antiplaquetaria. Los datos que se muestran proceden de los estudios clínicos que comparan aspirina frente a placebo en diferentes contextos clínicos. Para cada categoría de pacientes, el eje de las abscisas muestra el riesgo absoluto de experimentar un episodio vascular mayor, tal como se registra en el grupo placebo del estudio. El beneficio absoluto del tratamiento antiplaquetario se muestra en el eje de las ordenadas como el número de sujetos en los que un episodio vascular importante (infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal o muerte de causa vascular) ha sido prevenido tratando a 1.000 pacientes con aspirina durante 1 año. Reproducción a partir de la referencia 1, con permiso del American College of Chest Physicians.

racterizado un metabolito activo, de vida corta, para el clopidogrel<sup>18</sup>. Evidencias recientes sugieren que el clopidogrel y, probablemente, la ticlopidina inducen alteraciones irreversibles del receptor de la ADP plaquetario P2Y<sub>12</sub>, que media la inhibición de la actividad ciclasa de adenilato estimulada por la ADP<sup>19</sup> (fig. 3). La inhibición de la función plaquetaria por el clopidogrel se asocia a una reducción selectiva de los lugares de unión a la ADP, sin que se produzcan cambios consistentes en la afinidad de la unión. La modificación permanente de un receptor de la ADP por las tienopiridinas es coherente con una inhibición acumulativa, a lo largo del tiempo, de la agregación plaquetaria inducida por la ADP en situaciones de dosis diarias repetidas, y con una recuperación lenta de la función plaquetaria tras la supresión del tratamiento<sup>4</sup>.

Después de una dosis única de clopidogrel por vía oral, la agregación plaquetaria inducida por la ADP se vio inhibida de forma dependiente de la dosis en voluntarios sanos, con un efecto máximo aparente (de un 40% de inhibición) a los 400 mg. La inhibición de la agregación plaquetaria fue detectable a las 2 h tras la administración por vía oral de 400 mg, y se mantuvo relativamente estable hasta las 48 h<sup>4</sup>. Con la administración de dosis diarias repetidas de 50 a 100 mg en voluntarios sanos, la agregación plaquetaria inducida por la ADP se vio inhibida a partir del segundo día de



**Fig. 3.** Modelo de dos receptores de la activación plaquetaria inducida por la ADP. Las tienopiridinas, ticlopidina y clopidogrel, inhiben la agregación plaquetaria inducida por la ADP mediante metabolitos activos que inactivan irreversiblemente el receptor P2Y<sub>12</sub>. Otros agentes antiplaquetarios, como el AR-C69931MX, compiten con la ADP para unirse reversiblemente al mismo receptor. GPCR: receptor acoplado a la proteína G; PLC: fosfolipasa C; AC: ciclasa de adenilato.

tratamiento (25-30% de inhibición) y alcanzó un nivel máximo estable (50-60% de inhibición) después de 4-7 días. Esta inhibición máxima es comparable con la obtenida con ticlopidina (500 mg diarios). La ticlopidina, no obstante, ha demostrado tener un comienzo más lento de su efecto antiplaquetario comparado con el clopidogrel.

La mejor interpretación que tenemos de estas observaciones es que el metabolito activo del clopidogrel presenta un patrón farmacodinámico bastante parecido al de la aspirina en su capacidad para producir una inhibición plaquetaria acumulativa tras la administración diaria y repetida de dosis bajas<sup>1</sup>. Tal como ocurre con la aspirina, la función plaquetaria se restableció 7 días después de la última dosis. Tanto la naturaleza acumulativa de los efectos inhibidores como la baja tasa de recuperación de la función plaquetaria son consistentes con el hecho de que las regiones activas de vida media corta de la aspirina (ácido acetilsalicílico) y del clopidogrel (metabolito activo) causan un defecto permanente en una proteína plaquetaria que no puede ser reparado en un intervalo de dosis de 24 h y que sólo puede ser reemplazado por el mecanismo de sustitución plaquetaria<sup>1</sup>. De esta forma también se justifica el régimen de administración de 1 vez al día de los 2 fármacos, a pesar de su corta vida media en la circulación. Los tiempos de sangría medidos en el mismo estudio de dosis múltiples de clopidogrel descritos anteriormente muestran una prolongación comparable

(de alrededor de 1,5 a 2 veces respecto a los controles) a una dosis de 50 a 100 mg diarios o, en el caso de la ticlopidina, a una dosis de 500 mg diarios<sup>4</sup> (\*).

El clopidogrel ha experimentado un desarrollo clínico poco habitual, con estudios limitados de fase II y un único gran estudio de fase III (CAPRIE) para probar su eficacia y seguridad a una dosis de 75 mg diarios comparados con aspirina a 325 mg diarios<sup>20</sup>. El clopidogrel fue ligeramente más efectivo que la aspirina, y a partir de una prueba de heterogeneidad marginalmente significativa se sugirió que el clopidogrel puede ser particularmente efectivo en la prevención de episodios vasculares en pacientes con enfermedad arterial periférica sintomática. Este interesante y, quizá, inesperado hallazgo sugiere que la importancia fisiopatológica del TXA<sub>2</sub> y la ADP varía en las distintas situaciones clínicas. En el estudio CAPRIE, la frecuencia de sarpullido grave fue más alta con el clopidogrel que con la aspirina (exceso absoluto de aproximadamente 1-2 por 1.000), y también la frecuencia de diarrea, lo que reproduce los efectos secundarios característicos de la ticlopidina. No se produjo, sin embargo, una mayor neutropenia asociada al tratamiento con clopidogrel, aunque la frecuencia de esta complicación tan seria fue extremadamente baja (0,05%) en este estudio<sup>20</sup>. El estudio CURE<sup>21</sup> ha demostrado la eficacia y seguridad de añadir clopidogrel (a una dosis inicial de 300 mg, seguida de 75 mg diarios) a la aspirina en el manejo a largo plazo de pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Además, la combinación de aspirina y clopidogrel se ha convertido en un tratamiento estándar de 1 mes después de la implantación de un *stent* coronario<sup>22</sup>. El reciente estudio CREDO<sup>23</sup> ha demostrado que tras una intervención coronaria percutánea, la terapia a largo plazo (1 año) con clopidogrel reduce significativamente el riesgo de episodios isquémicos adversos.

### Fármacos que inducen una inhibición reversible de la función plaquetaria

Al menos 4 proteínas plaquetarias distintas pueden actuar como dianas de los inhibidores reversibles con efectos antiplaquetarios variables: la COX-1, la glicoproteína (GP) IIb/IIIa, el receptor PGH<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub> (TP) y el receptor de la ADP P2Y<sub>12</sub><sup>4</sup>. Todavía no se ha probado de manera adecuada en ensayos aleatorizados si la inhibición reversible e incompleta de la COX-1 plaquetaria por los fármacos antiinflamatorios no esteroideos clásicos se asocia a beneficios clínicos. Dos estudios observacionales de base poblacional no han podido demostrar una asociación entre la prescripción de fármacos antiinflamatorios no esteroideos distintos

(\*\*) Se resalta la similitud entre la farmacodinámica del metabolito del clopidogrel con la aspirina cuando se administra diariamente.

de la aspirina y la reducción en el riesgo de desarrollar episodios cardiovasculares<sup>24,25</sup>. La inhibición reversible e incompleta de la GPIIb/IIIa plaquetaria por antagonistas orales no se asocia a un beneficio clínico detectable, a pesar de producir un aumento dependiente de la dosis de las complicaciones hemorrágicas<sup>1</sup>. Esta aparente paradoja puede ser reconciliada si consideramos que es necesario un bloqueo completo y persistente de estas proteínas plaquetarias para prevenir la trombosis que aparece en respuesta a una fisura súbita de una placa aterosclerótica, en contraposición a una inhibición transitoria de la misma diana que puede causar hemorragias en una lesión gastrointestinal preexistente<sup>8</sup>. El éxito de la utilización del bloqueo intravenoso completo de los receptores de la GPIIb/IIIa mediante antagonistas disponibles comercialmente (abciximab, tirofiban, eptifibatida)<sup>1</sup> es coherente con estas consideraciones mecanicistas y no va a ser discutido aquí.

### *Inhibidores reversibles de la COX-1*

Existe una gran variedad de fármacos antiinflamatorios no esteroideos no selectivos que pueden inhibir la función plaquetaria dependiente del TXA<sub>2</sub> mediante una inhibición competitiva y reversible de la COX-1. Cuando se usan a dosis antiinflamatorias convencionales, estos fármacos generalmente inhiben la actividad de la COX-1 plaquetaria en sólo un 70-90%. Sin embargo, esta inhibición puede ser insuficiente para bloquear adecuadamente la agregación plaquetaria *in vivo* debido a la importante capacidad biosintética de las plaquetas humanas para producir TXA<sub>2</sub><sup>1</sup>. Los únicos inhibidores reversibles de la COX-1 que han sido examinados por su eficacia antitrombótica en ensayos clínicos aleatorizados relativamente pequeños son la sulfinpirazona, el flurbiprofeno, el indobufeno y el triflusal<sup>1</sup>. Ninguno de estos inhibidores reversibles de la COX-1 está aprobado como fármaco antiplaquetario en los Estados Unidos, aunque se encuentran disponibles en algunos países europeos. Además, los ensayos clínicos aleatorizados que comparan el indobufeno con la aspirina o el triflusal con la aspirina carecen del adecuado poder estadístico para probar diferencias en su eficacia biológicamente plausibles, y tampoco fueron diseñados para establecer la equivalencia terapéutica<sup>1,2</sup>.

La administración concomitante de ibuprofeno, pero no de rofecoxib, un inhibidor selectivo de la COX-2<sup>26</sup>, y acetaminofeno o diclofenaco, antagoniza la inhibición plaquetaria irreversible inducida por dosis bajas de aspirina<sup>27</sup>.

### *Antagonistas orales de los receptores de la GPIIb/IIIa*

El éxito del bloqueo completo y a corto plazo de los receptores de la GPIIb/IIIa plaquetarios por agentes

intravenosos ha conducido al desarrollo de un abanico de antagonistas orales de los receptores de la GPIIb/IIIa, con la esperanza de poder extender este beneficio al manejo a largo plazo de los pacientes con síndrome coronario agudo. Hasta la fecha se han completado 5 estudios clínicos a gran escala (EXCITE, OPUS, SYMPHONY 1 y 2, BRAVO), y se ha publicado un metaanálisis de 4 de ellos<sup>28</sup>. Un hallazgo consistente en todos estos ensayos clínicos a gran escala que incluyen más de 40.000 pacientes es que los antagonistas orales de los receptores de la GPIIb/IIIa (xemilofiban, orbofiban, sibrafiban y lotrafiban) no son más efectivos que la aspirina o que cuando se combinan con aspirina no son superiores al placebo y pueden, de hecho, incrementar la mortalidad<sup>1,28</sup>. Se han propuesto varios mecanismos para explicar estos resultados. Uno de ellos es que la baja biodisponibilidad oral de estos compuestos y que el objetivo de inhibición de la agregación plaquetaria, en un 50% aproximadamente, tuvieron como resultado una actividad antiplaquetaria pobre en muchos de los pacientes. Esto podría explicar la ausencia de respuesta clínica, pero no el aumento de la mortalidad. De hecho, en conjunto se produjo un aumento de la frecuencia de hemorragias y una disminución de la necesidad de revascularización urgente, lo que sugiere un cierto grado de eficacia clínica<sup>28</sup>.

Una explicación alternativa es que los antagonistas de los receptores de la GPIIb/IIIa pueden activar las plaquetas, al menos en ciertos sujetos<sup>29,30</sup>. La GPIIb/IIIa no es un receptor pasivo, sino que, más bien, como todas las integrinas, responde a la unión del ligando activando la célula. De esta forma, la unión del fibrinógeno produce una serie de señales que conducen a la activación de las plaquetas y que son esenciales para la agregación plaquetaria. Varios estudios sugieren que los ligandos diseñados para unirse al receptor y prevenir la agregación plaquetaria pueden activar algunas de estas señales activadoras<sup>29,30</sup>. Además, puede ser que la actividad agonista parcial no esté restringida a los fármacos orales, ya que se ha descrito que el abciximab activa las plaquetas y promueve una actividad procoagulante al favorecer el desprendimiento del CD40L (\*).

### *Antagonistas del receptor TP*

El receptor del TXA<sub>2</sub>/PGH<sub>2</sub> (TP) es un receptor acoplado a proteína G que, tras la estimulación con su ligando, produce la activación de la fosfolipasa C y un incremento subsiguiente de la concentración de 1,4,5-trifosfato de inositol, diacilglicerol y Ca<sup>2+</sup> intracelular<sup>4</sup>.

Se han desarrollado antagonistas potentes (Kd en el rango del nanomolar bajo) y de efecto prolongado

(\*) Repaso a los mecanismos implicados en el exceso de mortalidad de los anti-GPIIb/IIIa orales. Es interesante destacar el nuevo concepto de la activación plaquetaria durante la unión del fibrinógeno a su ligando, el receptor de la GPIIb/IIIa.

(vida media mayor de 20 h) del receptor TP, como el GR 32191, el BMS-180291 (ifetroban) y el BM 13177 (solutroban). A pesar de haber demostrado tener actividad antitrombótica en varias especies animales, y de sus interesantes efectos «cardioprotectores» probados en perros y en hurones, estos compuestos han dado unos resultados decepcionantes en los estudios clínicos de fase II/III<sup>4</sup>. Pero antes de lanzar conclusiones definitivas respecto al aparente fracaso de este enfoque, habría que mencionar que estos estudios tienen diversas limitaciones, como son: 1) poner a prueba hipótesis no realistas acerca de la reducción del riesgo (p. ej., un 50% de reducción del fracaso clínico tardío después de una angioplastia coronaria exitosa); 2) variables de estudio heterogéneas y consideradas en conjunto, como p. ej. «reestenosis importante desde el punto de vista clínico», de la que no se había obtenido una evidencia que demostrara su dependencia del TXA<sub>2</sub> en los estudios clínicos previos sobre aspirina, y 3) probar un efecto antiisquémico en sujetos con síndrome coronario inestable tratados con una terapia estándar, que incluye aspirina y heparina<sup>4</sup>.

El desarrollo clínico del GR 32191 y del solutroban ha sido interrumpido debido a estos resultados decepcionantes (aunque predecibles). Sería interesante poder ver, por lo menos, alguno de estos compuestos desarrollarse a lo largo de un estudio clínico de fase III que utilizara variables de estudio adecuadas y tamaños muestrales realistas. Las ventajas potenciales de los antagonistas del receptor TP comparados con la aspirina a dosis bajas se relacionan con el descubrimiento reciente de los agonistas del receptor plaquetario insensibles a la aspirina, como el TXA<sub>2</sub> derivado de la vía de la COX-2<sup>31</sup> y el F<sub>2</sub>-isoprostano, y el 8-isoPGF<sub>2α</sub>, que es un producto de la peroxidación catalizado por radicales libres del ácido araquidónico<sup>32</sup>. Este último puede actuar sinérgicamente con otros agonistas plaquetarios presentes a concentraciones subumbrales y producir una respuesta de agregación completa, amplificando de esta forma la activación plaquetaria en los contextos clínicos asociados a un aumento de la peroxidación lipídica<sup>33</sup>. El antagonista del receptor TP S-18886 acaba de completar el desarrollo clínico de fase II con resultados prometedores (\*).

### Otros antagonistas del P2Y<sub>12</sub>

Una nueva clase de antagonistas directos del P2Y<sub>12</sub> (como el AR-C69931MX) está siendo desarrollada actualmente, y parece que bloquea este receptor de la ADP de forma más efectiva que el clopidogrel<sup>34</sup>.

(\*) El receptor TXA<sub>2</sub>/PGH<sub>2</sub> (TP) tiene diversos agonistas, como el TXA<sub>2</sub> producido por la vía de la COX-2, entre otros. Recientemente se ha descrito que estos agonistas son insensibles a la acción de dosis bajas de aspirina.

## PACIENTES QUE PUEDEN BENEFICIARSE DE UNA TERAPIA ANTIPLAQUETARIA

En el metaanálisis más reciente de la colaboración ATT<sup>2</sup>, la aleatorización de pacientes de alto riesgo a una terapia antiplaquetaria a largo plazo redujo la incidencia de la variable combinada compuesta por infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal o muerte de causa vascular («episodios vasculares graves») en un 25%, aproximadamente. El infarto de miocardio no fatal se redujo en una tercera parte, los accidentes cerebrovasculares no fatales se redujeron en una cuarta parte y la mortalidad de causa vascular, en una sexta parte. Las reducciones absolutas en el riesgo de tener un episodio vascular grave fueron de 36 por 1.000 pacientes tratados durante 2 años entre los pacientes con infarto de miocardio previo; 38 por 1.000 pacientes tratados durante 1 mes entre los pacientes con infarto agudo de miocardio; 36 por 1.000 pacientes tratados durante 2 años entre los pacientes con accidente cerebrovascular previo o accidente isquémico transitorio (TIA); 9 por 1.000 pacientes tratados durante 1 mes entre los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo, y 22 por 1.000 pacientes tratados durante 2 años entre otros pacientes de alto riesgo, incluidos aquellos con angina estable, enfermedad arterial periférica y fibrilación auricular<sup>2</sup>. En cada una de estas categorías de alto riesgo, los beneficios absolutos superaron ampliamente los riesgos absolutos de tener complicaciones hemorrágicas mayores<sup>2</sup>.

Dos tercios de la información proceden de los estudios clínicos con aspirina, mientras que las tienopiridinas son componentes importantes del tercio restante. La eficacia de la terapia antiplaquetaria en cada uno de estos contextos de alto riesgo (p. ej., en el infarto agudo de miocardio, los accidentes cerebrovasculares isquémicos agudos, la angina inestable, la angina estable, la fibrilación auricular, el accidente cerebrovascular previo o el TIA) procede de estudios clínicos individuales controlados por placebo, con diferencias estadísticamente significativas en las variables principales, y de metaanálisis de estudios clínicos relativamente pequeños y no concluidos (es el caso de la enfermedad arterial periférica).

Tanto la ticlopidina como el clopidogrel han sido probados frente a la aspirina en pacientes con infarto de miocardio reciente, y los 2 estudios clínicos han demostrado una disminución no significativa de la tasa de episodios vasculares mayores en los pacientes que recibieron aspirina, incluido un menor número de muertes de causa vascular<sup>20,35</sup>. En pacientes con angina estable crónica, la aspirina (75 mg diarios) redujo significativamente la incidencia de la variable principal de estudio (infarto de miocardio o muerte súbita), en un 34% después de un seguimiento medio de 50 meses, sin evidencia de atenuación de este beneficio tras

TABLA 3. Estudios clínicos planificados/en marcha de clopidogrel más aspirina

| Estudio        | Contexto clínico   | Número de pacientes |
|----------------|--|---------------------|
| CHARISMA       | Aterotrombosis de alto riesgo                                | 15.000              |
| CCS-2/COMMIT   | Infarto agudo de miocardio                                   | 40.000              |
| CLARITY/TIMI28 | Infarto agudo de miocardio + trombólisis                     | 2.200               |
| CASPAR         | Cirugía de <i>bypass</i> para enfermedad arterial periférica | 1.460               |
| CAMPER         | Angioplastia para enfermedad arterial periférica             | 2.000               |
| ACTIVE         | Fibrilación auricular  | 14.000              |

un período de observación tan largo<sup>36</sup>. Tanto la aspirina como la ticlopidina han demostrado reducir en un 50% aproximadamente la tasa de infarto de miocardio y muerte en estudios controlados en pacientes con angina inestable, y el beneficio de la aspirina se ha demostrado en un amplio rango de dosis diarias, de 75 a 1.300 mg, en 4 estudios clínicos controlados por placebo<sup>1,2</sup>. El bloqueo de la COX-1 plaquetaria con aspirina y del receptor de la ADP plaquetario P2Y<sub>12</sub> con clopidogrel produjo efectos aditivos en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, al reducir la variable de resultado principal (una variable compuesta por muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular) en un 20% comparado con la administración de aspirina sola, sin evidencia de atenuación del beneficio adicional tras 12 meses de seguimiento<sup>21</sup>. Tal como se esperaría de una terapia antiplaquetaria más radical, hubo un número significativamente mayor de pacientes con complicaciones hemorrágicas mayores en el grupo que recibió aspirina y clopidogrel que en el grupo de aspirina sola (el 3,7 frente al 2,7%;  $p = 0,001$ ). La eficacia y la seguridad de esta estrategia antiplaquetaria combinada están siendo puestas a prueba actualmente en pacientes con infarto agudo de miocardio, un contexto clínico en el que la aspirina sola (162,5 mg administrados dentro de las 24 h del comienzo de los síntomas) redujo la variable principal de estudio de muerte de causa vascular en un 23% y la de episodios vasculares no fatales en un 50%<sup>37</sup>. Al menos 6 estudios de clopidogrel y aspirina en aproximadamente 75.000 pacientes de alto riesgo están en marcha actualmente (tabla 3).

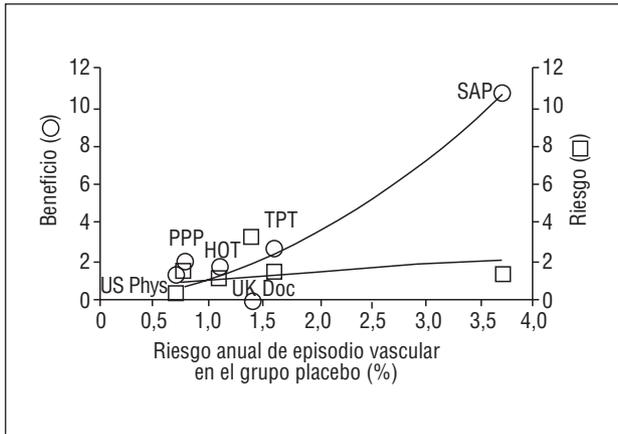
### BALANCE ENTRE LOS BENEFICIOS Y LOS RIESGOS DE LA TERAPIA ANTIPLAQUETARIA

Los beneficios absolutos de la terapia con aspirina sobrepasan significativamente los riesgos absolutos de las complicaciones hemorrágicas mayores (especialmente gastrointestinales) en un número importante de contextos clínicos caracterizados por un riesgo moderado a alto de sufrir episodios vasculares oclusivos (tabla 2). Sin embargo, en sujetos de bajo riesgo el perfil beneficio/riesgo de este tipo de estrategia preventiva

es incierto. De este modo, la obtención de un beneficio absoluto muy pequeño puede ser contrarrestada por la exposición de un gran número de sujetos sanos a unas complicaciones hemorrágicas excesivas. El riesgo de hemorragias del tracto gastrointestinal superior asociadas a dosis de aspirina medias-altas puede ser reducido a un riesgo relativo de 2,0 frente a los que no reciben aspirina<sup>38</sup> utilizando la dosis efectiva más baja del fármaco (de 75 a 165 mg diarios). Sin embargo, este riesgo ya no puede ser reducido más por otras estrategias (como, p. ej., formulaciones con cubierta entérica o amortiguadas), ya que lo más probable es que esté relacionado con el efecto antiplaquetario de la aspirina, que es fundamentalmente independiente de la dosis para dosis mayores de 30 mg<sup>12</sup>. Así, los estudios recientes han intentado determinar qué grupos de pacientes pueden obtener un beneficio particular o ser perjudicados por el uso de aspirina a dosis bajas para la prevención primaria de la cardiopatía isquémica<sup>39-41</sup>. Se ha alegado, sobre la base de análisis de subgrupos del Thrombosis Prevention Trial, que el beneficio de la aspirina a dosis bajas puede tener lugar principalmente en los pacientes con una presión arterial sistólica más baja, aunque no está claro que incluso en este caso los beneficios sobrepasen los riesgos potenciales<sup>39</sup>. Un estudio clínico que se ha interrumpido recientemente sobre aspirina a dosis bajas en la práctica general no ha podido demostrar que exista un perfil claramente favorable beneficio/riesgo de esta estrategia preventiva en pacientes de ambos sexos mayores de 50 años, con uno o más factores de riesgo cardiovasculares<sup>40</sup> (\*).

Un metaanálisis de 4 estudios clínicos de prevención primaria sugiere que el tratamiento con aspirina es seguro y recomendable cuando el riesgo de sufrir un episodio coronario es igual o mayor al 1,5% al año<sup>42</sup>. No obstante, tal como se muestra en la figura 4, no disponemos de suficientes datos procedentes de estudios clínicos en esta área tan crítica e importante de riesgo cardiovascular que está en la zona intermedia

(\*) Importante nota de cautela sobre la imposibilidad de reducir el riesgo relativo de la hemorragia gastrointestinal, que es el doble para los pacientes tratados con dosis bajas de aspirina en relación con los no tratados, con diferentes preparaciones de aspirina (en búfer, con protección entérica).



**Fig. 4.** Beneficio absoluto y riesgo de hemorragia de la aspirina en la prevención primaria. Los datos que se muestran proceden de los estudios clínicos que comparan aspirina frente a placebo en diferentes contextos clínicos caracterizados por un riesgo cardiovascular variable, tal como se muestra en el eje de las abscisas. El beneficio (○) se muestra en el eje izquierdo de las ordenadas como el número de sujetos en los que un episodio vascular importante (infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal o muerte de causa vascular) ha sido prevenido tratando a 1.000 pacientes con aspirina durante 1 año. El riesgo de hemorragia (□) se muestra en el eje derecho de las ordenadas como el número de sujetos en los que una complicación hemorrágica mayor ha sido causada tratando a 1.000 pacientes con una dosis baja de aspirina durante 1 año. Para cada uno de los 6 estudios clínicos, un par de símbolos denota beneficio (○) y riesgo de hemorragia (□) asociado a la profilaxis a largo plazo con aspirina. US Phys: US Physicians' Health Study; PPP: Primary Prevention Project; HOT: Hypertension Optimal Treatment; UK Doc: British Doctors Trial; TPT: Thrombosis Prevention Trial; SAPAT: Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial.

entre el riesgo observado en el grupo placebo del Thrombosis Prevention Trial<sup>39</sup> y el observado en el estudio sueco en pacientes con angina crónica estable<sup>36</sup>, y que se encuentra en el rango de 1-3% al año. La relación exacta entre el riesgo cardiovascular subyacente (es decir, la tasa observada de episodios vasculares mayores en el grupo placebo) y el beneficio absoluto obtenido por la profilaxis con aspirina en los 6 estudios de prevención «primaria» representados en la figura puede estar influida por el hecho de que para el análisis de estos estudios se utilizaron variables de resultado compuestas, como infarto de miocardio no fatal, accidentes cerebrovasculares no fatales y muerte de causa vascular. Conviene hacer hincapié en que, si bien la aspirina tiene un efecto significativo en cada una de estas variables de resultado compuestas en contextos clínicos de «alto riesgo» (incluida la angina estable crónica)<sup>1,2</sup>, el impacto cuantificable de la profilaxis antiplaquetaria a largo plazo en sujetos de «bajo riesgo» está restringido fundamentalmente a su acción en el infarto de miocardio no fatal<sup>1</sup>.

Otra lección importante que se deriva del análisis de los estudios clínicos de prevención «primaria» es que la tasa actual de episodios vasculares mayores que se registra en estudios que incluyen a sujetos considera-

dos de «alto» riesgo cardiovascular ha sido menor de la esperada, y bastante comparable a la registrada en estudios clínicos previos de médicos americanos y británicos (p. ej., compárese la tasa de episodios en el PPP con el PHS y en el TPT con la de médicos del Reino Unido en la fig. 4). El tratamiento agresivo de factores de riesgo modificables dentro del contexto de los estudios clínicos aleatorizados más recientes (como el PPP)<sup>40</sup> es probable que pueda reducir de forma sustancial la tasa de biosíntesis de TXA<sub>2</sub> que se relaciona con los desórdenes metabólicos complejos y con el consumo de cigarrillos<sup>43-45</sup> y, por lo tanto, la tasa de complicaciones trombóticas sensibles a la aspirina, y justifica la necesidad de practicar una profilaxis con aspirina a largo plazo (\*).

## RECOMENDACIONES QUE CONCIERNEN A AGENTES ANTIPLAQUETARIOS INDIVIDUALES

### Aspirina

La aspirina, administrada una vez al día, está recomendada en todas las condiciones clínicas en las que la profilaxis antiplaquetaria tiene un perfil beneficio/riesgo favorable. En cuanto a la toxicidad gastrointestinal dependiente de la dosis y su potencial impacto en el cumplimiento del tratamiento, se recomienda a los médicos que receten la dosis más baja de aspirina que ha demostrado ser efectiva en cada contexto clínico<sup>1</sup>. La evidencia disponible apoya el uso de dosis diarias de aspirina en el rango de 75-100 mg para la prevención a largo plazo de episodios vasculares graves en pacientes de alto riesgo (es decir, de un 3% o más por año). En las situaciones clínicas en que se requiera un efecto antitrombótico inmediato (como en los síndromes coronarios agudos o en los accidentes cerebrovasculares isquémicos agudos), debe administrarse una dosis inicial de 160-300 mg en el momento del diagnóstico para asegurar una inhibición completa y rápida de la agregación plaquetaria dependiente del TXA<sub>2</sub><sup>2</sup>. No se recomienda realizar una prueba de la función plaquetaria para comprobar el efecto antiplaquetario de la aspirina en pacientes individuales.

Tampoco está recomendado el uso rutinario de inhibidores de la bomba de protones o de agentes citoprotectores en pacientes que tomen dosis diarias de aspirina en el rango de 75-100 mg, debido a la ausencia de estudios clínicos aleatorizados que demuestren la eficacia de este tipo de estrategias de protección gastrointestinal en este contexto.

(\*). Mensaje clínicamente muy relevante sobre la importancia del control de los factores de riesgo coronario (tabaquismo, problemas metabólicos) y su impacto en la prevención de la trombosis en población de bajo riesgo. La prevención primaria en pacientes diabéticos de bajo riesgo se discute en las páginas 974-5 («Áreas en la que se necesitan nuevos estudios clínicos»).

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos diferentes de la aspirina han sido investigados de forma inadecuada en cuanto a sus potenciales efectos cardiovasculares. Por lo tanto, los médicos que prescriban este tipo de fármacos a pacientes con artritis que hayan tenido complicaciones vasculares previas no deben interrumpir el tratamiento con dosis bajas de aspirina, a pesar de que la administración concomitante de los 2 fármacos pueda amplificar el riesgo de hemorragias digestivas altas<sup>1</sup>. En pacientes tratados con dosis bajas de aspirina que requieran terapia con fármacos antiinflamatorios no esteroideos, los inhibidores selectivos de la COX-2 (coxibs) pueden ofrecer una ventaja en cuanto a su seguridad gastrointestinal en comparación con los fármacos antiinflamatorios no esteroideos convencionales<sup>26</sup>.

La importante heterogeneidad de las indicaciones cardiovasculares aprobadas para la aspirina entre los diferentes países europeos requiere una regularización para armonizar estas indicaciones.

### Ticlopidina

El papel de la ticlopidina en el repertorio terapéutico actual es incierto. Ahora que la ticlopidina está disponible como fármaco genérico en muchos países, se está haciendo hincapié en su precio más bajo si se compara con el clopidogrel en el contexto de ampliar una estrategia de contención de costes. Aunque no hay comparaciones directas suficientemente grandes entre las 2 tienopiridinas<sup>22</sup>, las comparaciones indirectas sugieren fuertemente una menor carga de toxicidad grave de la médula ósea asociada al clopidogrel si se compara con la ticlopidina<sup>1</sup>. Además, a diferencia del clopidogrel, la ticlopidina no tiene una indicación aprobada para el caso de pacientes con infarto de miocardio reciente.

### Clopidogrel

Aunque el clopidogrel pueda ser ligeramente más efectivo que la aspirina, la magnitud de cualquier beneficio adicional es estadísticamente incierta<sup>2</sup> y las autoridades reguladoras no pueden garantizar una superioridad de este medicamento frente a la aspirina. El clopidogrel, a una dosis diaria de 75 mg, es una alternativa apropiada para pacientes de alto riesgo con enfermedad coronaria, cerebrovascular o enfermedad arterial periférica que presentan contraindicaciones para recibir aspirina a dosis bajas.

La reciente publicación del estudio clínico CURE<sup>21</sup> ha llevado a la Food and Drug Administration a aprobar una nueva indicación para el clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Se debe usar una dosis inicial de 300 mg de clopidogrel en este contexto, seguido por 75 mg diarios. La revisión de las guías de práctica clínica

existentes va a necesitar un consenso por parte de los expertos en cuanto al momento de la intervención percutánea, la duración del tratamiento con clopidogrel, y la combinación con antagonistas de los receptores de la GPIIb/IIIa<sup>46,47</sup>.

### Dipiridamol

La adición de dipiridamol a la aspirina no ha demostrado de forma clara ser capaz de producir una reducción adicional de los episodios vasculares graves, en una amplia revisión general de 25 estudios clínicos en aproximadamente 10.000 pacientes de alto riesgo<sup>2</sup>, aunque 1 de los estudios sugirió que puede haber una reducción adicional en la incidencia de accidentes cerebrovasculares<sup>48</sup>. Las razones de este efecto aparente en los accidentes cerebrovasculares, puesto de manifiesto en el estudio ESPS-2, incluyen la posibilidad de que la nueva formulación del dipiridamol, con una biodisponibilidad oral mejorada, así como la administración de una dosis diaria 2 veces mayor (400 mg frente a los 225 mg de los estudios previos), ha resultado en un efecto antiplaquetario clínicamente detectable del fármaco. También es plausible que estos hallazgos sean, en su mayor parte, si no en su totalidad, fruto del azar o que se deban a un efecto vasodilatador del dipiridamol que se acompaña de una disminución de la presión arterial. Aunque la combinación de aspirina a dosis bajas y dipiridamol de acción retardada (200 mg/2 veces al día) pueda ser considerada una opción aceptable para la terapia inicial de pacientes con episodios isquémicos cerebrales no cardioembólicos<sup>49</sup>, no existe fundamento para recomendar esta combinación en pacientes con cardiopatía isquémica.

### Abciximab, eptifibatida y tirofiban

La farmacocinética y la farmacodinámica de los antagonistas de los receptores de la GPIIb/IIIa comercialmente disponibles se han revisado junto con un informe detallado de los datos procedentes de los estudios clínicos aleatorizados, lo que ha conducido a su aprobación<sup>1</sup> (disponible en internet en [www.chestnet.org](http://www.chestnet.org)). Aunque actualmente el abciximab no tiene aplicación más allá de los laboratorios de hemodinámica, los resultados decepcionantes del estudio GUSTO IV ACS<sup>50</sup> también están llevando a una nueva evaluación del papel de la eptifibatida y el tirofiban en pacientes que han recibido un tratamiento conservador<sup>46</sup>. Un metaanálisis reciente de los principales estudios clínicos aleatorizados de los antagonistas de los receptores de la GPIIb/IIIa en 31.402 pacientes con síndrome coronario agudo que no fueron programados de forma rutinaria para recibir revascularización coronaria temprana, sugiere una reducción del 9% en la probabilidad de muerte o infarto de miocardio a los 30 días<sup>51</sup>. Sin embargo, la verdadera magnitud del benefi-

cio adicional que resulta del bloqueo completo a corto plazo de los receptores de la GPIIb/IIIa, combinado con la terapia antitrombótica estándar, es hasta cierto punto incierta, ya que el intervalo de confianza del 95% en la reducción posterior de los episodios vasculares graves varió desde un 2% hasta un 16%. Además, la diferencia absoluta del 1% en la tasa de muerte o infarto de miocardio estaba contrarrestada por el 1% de exceso absoluto en las complicaciones hemorrágicas mayores asociadas al tratamiento con antagonistas de los receptores de la GPIIb/IIIa frente al grupo control<sup>51</sup>. Los investigadores del estudio PARAGON-B<sup>52</sup> han informado recientemente que el lamifiban administrado a dosis individualizadas no tuvo efectos significativos en los resultados clínicos en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, a pesar de asociarse a un exceso de hemorragias, lo que refuerza la incertidumbre que se ha mencionado antes.

Así pues, creemos que el perfil beneficio/riesgo de los antagonistas de los receptores de la GPIIb/IIIa disponibles actualmente es bastante incierto para los pacientes con síndrome coronario agudo que no han sido programados de manera rutinaria para recibir revascularización temprana. Por el contrario, en el caso de los pacientes que son sometidos a una intervención coronaria percutánea, la intensificación de la terapia antiplaquetaria añadiendo un antagonista de los receptores de la GPIIb/IIIa por vía intravenosa, constituye una estrategia apropiada para reducir el riesgo de complicaciones tromboticas relacionadas con el procedimiento.

### Otros fármacos antiplaquetarios

Tal como se ha mencionado, el indobufeno, el triflusal y la picotamida son medicamentos que se encuentran disponibles comercialmente en unos pocos países europeos, sobre la base de una evidencia relativamente limitada de su eficacia y seguridad<sup>1,2</sup>. Existe una incertidumbre estadística en torno a las comparaciones aleatorizadas directas de estos agentes antiplaquetarios frente a la aspirina, y un poder estadístico inadecuado de los estudios que han probado de manera fiable cualquier diferencia en la incidencia de complicaciones hemorrágicas graves. Por lo tanto, el uso de indobufeno, triflusal o picotamida en lugar de aspirina no está recomendado.

### ÁREAS EN LAS QUE SE NECESITAN NUEVOS ESTUDIOS CLÍNICOS

Cuando consideramos las estrategias para la prevención de los episodios vasculares graves entre los pacientes con enfermedad arterial oclusiva, un principio clave es que, en general, las diferencias proporcionales entre los agentes antitrombóticos activos tienden a ser menores que las que existen entre un agente activo y la

ausencia de tratamiento. Por consiguiente, pueden acumularse unos beneficios mucho mayores a escala poblacional mediante la identificación y el tratamiento de los pacientes que no reciben ninguna terapia antitrombótica que mediante el cambio de un fármaco a otro en los pacientes que ya están siendo tratados. También queda claro, a partir de los estudios clínicos aleatorizados, que pueden acumularse grandes beneficios cuando la eficacia antitrombótica se intensifica mediante la adición de un segundo agente antitrombótico a la aspirina, siempre que el riesgo de hemorragia sea aceptable. Por lo tanto, cuando tenemos en cuenta el diseño de estudios clínicos aleatorizados para probar nuevos fármacos, conviene tener presente que un estudio clínico que demuestre que un nuevo agente añade un efecto significativo al efecto de la aspirina tendrá una relevancia mayor en la salud pública que un estudio clínico que demuestre que un fármaco es «equivalente» a la aspirina. Así pues, hay que poner énfasis en 2 preguntas: primero, ¿existe algún grupo de pacientes que pueda beneficiarse de la aspirina, pero para el que la evidencia procedente de los estudios clínicos sea incompleta? Segundo, ¿cuál es la evidencia de que la adición de otro agente antitrombótico a la terapia con aspirina puede ser beneficiosa, y cuáles son los estudios clínicos posteriores que pueden ser útiles?

Mientras que la aspirina es claramente beneficiosa en los pacientes de alto riesgo con infarto de miocardio previo o accidente cerebrovascular, o con alguna otra evidencia clara de enfermedad arterial oclusiva, muchos pacientes que se encuentran en un estado «intermedio» de riesgo anual (es decir, entre el 1 y el 3%) de padecer un episodio vascular grave también pueden beneficiarse de la aspirina. En ausencia de una historia clínica de infarto de miocardio o de accidente cerebrovascular, existen 2 condiciones específicas que parecen estar asociadas a un riesgo «intermedio» de padecer un episodio vascular grave, y en las que las evidencias procedentes de los estudios clínicos que apoyan el uso de aspirina son actualmente deficientes: diabetes mellitus e insuficiencia renal crónica.

a) Diabetes mellitus: está establecido que la terapia antiplaquetaria es efectiva en los pacientes diabéticos con una historia de enfermedad arterial oclusiva, pero los efectos de la terapia antiplaquetaria en los pacientes diabéticos de bajo riesgo sin historia de enfermedad vascular no están claros, y diversos estudios epidemiológicos indican que menos de una cuarta parte de estos pacientes toman aspirina de manera regular<sup>53,54</sup>, a pesar de las recomendaciones *ad hoc* procedentes de la American Diabetes Association<sup>55</sup>. El estudio clínico Prevention of Progression of Assymptomatic Diabetic Arterial Disease (POPADAD), actualmente en marcha, compara la aspirina frente a placebo en 1.200 pacientes diabéticos sin car-

diopatía isquémica (pero con reducción en el índice de presión tobillo-brazo), aunque este estudio puede ser demasiado pequeño para proporcionar una evidencia definitiva de eficacia y seguridad. Estudios de este tipo deben ser una prioridad en nuestros días, ya que las predicciones indican que la prevalencia de diabetes aumentará significativamente en las próximas décadas<sup>56</sup>.

b) Insuficiencia renal crónica: en los pacientes con una insuficiencia renal en fase terminal la mortalidad cardíaca es alrededor de 20 veces mayor que en la población general, e incluso una insuficiencia renal leve (creatinina sérica > 150 µmol/l o 1,7 mg/dl) en ausencia de una enfermedad vascular declarada se asocia a un aumento de 2 a 3 veces en el riesgo vascular<sup>57</sup>. Sin embargo, aunque los resultados de los estudios a corto plazo sugieren que la terapia antiplaquetaria puede prevenir los episodios vasculares graves en pacientes con insuficiencia renal<sup>2</sup>, la enfermedad renal aumenta el riesgo de hemorragias<sup>58</sup>, de manera que cualquier beneficio de la aspirina puede estar contrarrestado por un aumento excesivo en el riesgo de hemorragias. Mientras que el fallo renal en estado terminal es relativamente raro, grados menos severos de insuficiencia renal son comunes, especialmente entre los pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, sería de gran interés realizar un estudio clínico que comparase la aspirina frente a placebo en pacientes con grados variables de insuficiencia renal.

En los sujetos de bajo riesgo sin una historia clara de enfermedad vascular, en los que el riesgo anual de padecer un episodio vascular está generalmente en torno al 1% o menos, cualquier pequeña reducción en el riesgo absoluto de padecer algún episodio vascular grave (del orden de unos pocos menos por cada 1.000) debida a la aspirina puede ser contrarrestada por un pequeño aumento en las hemorragias mayores (del orden de unos pocos más por cada 1.000). Para poder estar seguros de que la aspirina se usa adecuadamente en la prevención primaria de los episodios vasculares en los sujetos sanos, es importante determinar la fiabilidad (si existe alguna) con la que estos pacientes son candidatos probables a obtener algún beneficio que claramente sobrepase los riesgos. En la práctica, esto significa que es necesario identificar a los individuos aparentemente sanos con múltiples factores de riesgo de tener una enfermedad arterial, y que se encuentran en un estado «intermedio» (es decir, del 1-3%) en el riesgo anual de padecer un episodio vascular grave. Un metaanálisis que está actualmente en marcha, y que incluye datos de pacientes individuales obtenidos a partir de estudios clínicos concluidos que comparan el efecto de la aspirina frente a placebo en poblaciones de bajo riesgo, puede ayudar a clarificar esta área, y varios estudios clínicos que se están llevando a cabo se dirigen también a esclarecer esta cuestión entre mujeres (el Womens' Health Study<sup>59</sup>), y entre pacientes con reducción en el índice de presión tobillo-brazo (el

Aspirin in Asymptomatic Atherosclerosis [AAA] Study). Existe, no obstante, una escasez de información acerca de los efectos de la aspirina en sujetos sanos de 80 años o más, y podría ser útil realizar estudios clínicos que comparasen la aspirina frente a placebo en este grupo.

El dipiridamol, las tienopiridinas ticlopidina y clopidogrel, y los antagonistas de los receptores de la GPIIb/IIIa han sido probados en estudios clínicos que han comparado el efecto de la aspirina administrada junto con otro antiagregante plaquetario frente a una dosis equivalente de aspirina. En el metaanálisis actualizado ATT, la adición de dipiridamol a la aspirina se asoció a una reducción subsiguiente no significativa estadísticamente en el riesgo de padecer episodios vasculares graves<sup>2</sup>, pero sí que produjo una reducción en el riesgo de accidente cerebrovascular recurrente. Los estudios clínicos europeo y australiano que están actualmente en marcha, Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial (ESPRIT), ayudarán a esclarecer si la adición de aspirina al tratamiento con dipiridamol tiene un interés particular en la prevención de los accidentes cerebrovasculares<sup>60</sup>.

El gran estudio clínico Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) ha demostrado que la adición de clopidogrel a la aspirina reduce el riesgo de sufrir episodios vasculares graves en alrededor de una quinta parte de los pacientes con angina inestable<sup>21</sup>, y un estudio similar, el Chinese Cardiac Study (CCS-2)<sup>61</sup>, está probando actualmente los efectos de añadir clopidogrel a la aspirina en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. Diversos estudios clínicos que se encuentran en marcha comparan el efecto de la combinación de clopidogrel y aspirina con otro régimen antiplaquetario activo, pero ninguno de ellos ha sido diseñado específicamente para establecer si la adición de clopidogrel a la aspirina produce un beneficio adicional. Así pues, nuevos estudios a largo plazo diseñados para comparar el efecto del clopidogrel (o quizá de otro agente antiplaquetario que inhiba la agregación plaquetaria dependiente de la ADP) junto con aspirina, frente *al mismo* régimen terapéutico de aspirina, podrían ser de gran utilidad en pacientes de alto riesgo que han tenido un infarto de miocardio previo, un accidente cerebrovascular o un accidente isquémico transitorio y, especialmente, en los que han sufrido estos episodios mientras tomaban aspirina (los llamados «fracasos de la aspirina»).

## CONCLUSIÓN

Existen varias estrategias potenciales para mejorar la prevención del infarto de miocardio, los accidentes cerebrovasculares y la muerte vascular mediante la terapia antitrombótica. Una tarea importante es asegurarnos de que el uso de la aspirina es lo suficientemente amplio entre los pacientes que pueden beneficiarse de ello (tabla 4). Algunos estudios epidemiológicos recientes han

**TABLA 4. Recomendaciones sobre el uso de agentes antiplaquetarios en las diferentes presentaciones clínicas de la enfermedad vascular (\*)**

| Contexto clínico  | Recomendación                        | Especificaciones  | Grado <sup>a</sup> | Referencia |
|---|--------------------------------------|---|--------------------|------------|
| Cardiopatía isquémica   |                                      |   |                    |            |
| Angina estable crónica  | aspirina                             |   | 1 A                | 2, 36      |
|   | clopidogrel                          | como alternativa a la aspirina  | 1 C+               | 20         |
| Síndrome coronario agudo sin elevación persistente del segmento ST <sup>b</sup> | con ICP aspirina                     |   | 1 A                | 2          |
|   | clopidogrel + aspirina               | más efectivo que aspirina sola  | 1 A                | 21         |
|   | inhibidores GPIIb/IIIa i.v.          | uso relacionado con el procedimiento  | 1 A                | 62         |
|   | sin ICP aspirina                     |   |                    | 1 A 2      |
|   | clopidogrel + aspirina               | más efectivo que aspirina sola  | 1 A                | 21         |
|   | inhibidores GPIIb/IIIa i.v.          | tirofiban o eptifibatida  | 2 A                | 50, 63, 64 |
| Infarto de miocardio con elevación ST <sup>b</sup>                              | con ICP aspirina                     |   | 1 A                | 2          |
|   | primaria inhibidores GPIIb/IIIa i.v. | abciximab   | 1 A                | 65-68      |
| Infarto de miocardio previo   | aspirina                             |   | 1 A                | 2          |
|   | clopidogrel                          | como alternativa a la aspirina  | 1 A                | 20         |
| Después de cirugía coronaria de <i>bypass</i>                                   | aspirina                             |   | 1 A                | 69         |
| ICP electiva  | aspirina                             |   | 1 A                | 62         |
|   | clopidogrel                          | en caso de implantación de <i>stent</i>   | 1 A                | 62         |
|   | ticlopidina                          | en caso de implantación de <i>stent</i>   | 1 A                | 62         |
|   | inhibidores GPIIb/IIIa i.v.          | grado 2 en pacientes estables   | 2 A                | 62         |
| Accidente cerebrovascular isquémico/TIA   | aspirina                             |   | 1 A                | 2, 49      |
| Accidente cerebrovascular isquémico previo/TIA                                  | aspirina                             |   | 1 A                | 2, 49      |
|   | clopidogrel                          | como alternativa a la aspirina  | 1 A                | 20         |
| Enfermedad vascular periférica  | aspirina                             |   | 1 C+               | 2, 70      |
|   | clopidogrel                          | como alternativa a la aspirina  | 1 A                | 20         |
| Prevención primaria en grupos de alto riesgo                                    |                                      |   |                    |            |
| Diabetes mellitus   | aspirina                             |   | 2 B                | 71         |
| Hipertensión  | aspirina                             |   | 2 A                | 72         |
| Fibrilación auricular   | aspirina                             | en pacientes de riesgo intermedio o alto que no sean candidatos a warfarina               | 1 A                | 2          |
| Enfermedad valvular   | aspirina                             | enfermedad reumática de la válvula mitral en pacientes que no sean candidatos a warfarina | 1 B                | 2, 73      |
| Cirugía valvular  | aspirina                             | en combinación con warfarina en pacientes con válvulas mecánicas <sup>c</sup>             | 2 B                | 2, 74      |

<sup>a</sup>Grados de recomendación de agentes antitrombóticos, tal como está definido por Guyatt et al<sup>25</sup>. Grado 1 significa que los beneficios superan claramente a los riesgos, problemas y costes. Grado 2 indica que el balance entre el equilibrio y el riesgo es bastante incierto. La calidad metodológica de la evidencia existente se resume como A, B o C para indicar una confianza decreciente en la recomendación debido a debilidad metodológica, resultados inconsistentes, generalización de los resultados o estudios observacionales. En las guías de actuación clínica de la Sociedad Europea de Cardiología se ha adoptado un sistema de puntuación ligeramente diferente.

<sup>b</sup>Las guías de actuación clínica de la Sociedad Europea de Cardiología están disponibles en internet en: [www.escardio.org](http://www.escardio.org)

<sup>c</sup>El dipiridamol se ha aprobado también en algunos países europeos para pacientes con válvulas cardíacas mecánicas.

TIA: accidente cerebrovascular transitorio; ICP: intervencionismo coronario percutáneo.

demostrado que muchos de los pacientes que pueden obtener un beneficio no reciben aspirina, y se requiere un esfuerzo considerable para remediar esta situación. En algunos pacientes, no obstante, las bajas tasas en el

uso de la aspirina se deben a que las evidencias aleatorizadas que apoyan su uso son inadecuadas, lo que pone de manifiesto la necesidad de realizar estudios adicionales en determinadas áreas, una de las cuales la constituyen los pacientes diabéticos sin antecedentes de enfermedad arterial oclusiva. Sin embargo, en estos pacientes de alto riesgo que ya toman aspirina, los principales beneficios proceden probablemente de la adición de un segundo agente antitrombótico (ya sea un

(\*) Aunque en estas guías se han presentado los antiagregantes solamente en relación con la enfermedad aterosclerosa, en la tabla 4 se hace referencia a las recomendaciones de la aspirina en la fibrilación auricular, la enfermedad valvular y las prótesis valvulares.

antiplaquetario o un anticoagulante, dependiendo de las circunstancias), y aunque ya existe una cierta evidencia aleatorizada que apoya el uso de esta estrategia, se necesita más. Por el contrario, el reemplazo de un fármaco antitrombótico por otro del mismo tipo (o similar) ofrece poco margen para obtener una mejoría importante en la prevención cardiovascular, ya que la verdadera diferencia entre estos medicamentos es probablemente modesta (y en muchos casos, los estudios clínicos que son lo suficientemente grandes para demostrar esta diferencia son enormemente caros).

## RESUMEN

### Fármacos antiplaquetarios que pueden prevenir la aterotrombosis

- Existen aproximadamente 20 fármacos diferentes que han demostrado inhibir la agregación plaquetaria mediante distintos mecanismos de acción.
- Sin embargo, la inhibición de la agregación plaquetaria tal como se mide *ex vivo* no se traduce necesariamente en una prevención de la aterotrombosis.
- Los fármacos antiplaquetarios que se han probado con éxito frente a placebo en estudios clínicos aleatorizados lo suficientemente grandes incluyen la aspirina, la ticlopidina y el clopidogrel para la administración por vía oral crónica, y el abciximab, el tirofiban y la eptifibatida para la administración por vía intravenosa a corto plazo.

### Pacientes que pueden beneficiarse de una terapia antiplaquetaria

- La asignación de pacientes de alto riesgo a la terapia antiplaquetaria prolongada reduce la incidencia de la variable combinada compuesta por infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal o muerte de causa vascular («episodios vasculares graves») en un 25% aproximadamente.
- La reducción absoluta en el riesgo de episodios vasculares graves fue del 36 por 1.000 pacientes tratados por 2 años entre los pacientes que habían tenido un infarto de miocardio previo; 38 por 1.000 pacientes tratados por 1 mes entre los pacientes con infarto agudo de miocardio; 36 por 1.000 pacientes tratados por 2 años entre los pacientes con un accidente cerebrovascular previo o con un accidente isquémico transitorio; 9 por 1.000 pacientes tratados por 1 año entre los pacientes con un accidente cerebrovascular isquémico agudo; y 22 por 1.000 pacientes tratados por 2 años entre otros pacientes de alto riesgo, incluidos aquellos con angina estable, enfermedad arterial periférica y fibrilación auricular.
- En cada una de estas categorías de alto riesgo, los beneficios absolutos superaron significativamente los riesgos absolutos de sufrir complicaciones por hemorragias mayores.

### Evidencia basada en ensayos clínicos en pacientes con cardiopatía isquémica

- Tanto la ticlopidina como el clopidogrel se han probado

frente a la aspirina en pacientes que han tenido un infarto de miocardio reciente, y en los 2 estudios se ha demostrado una tasa menor de episodios vasculares graves que no fue significativa en el grupo de pacientes que recibieron aspirina, incluido un número menor de muertes de causa vascular.

- En pacientes con angina estable crónica, la aspirina (75 mg diarios) redujo significativamente la variable principal de estudio (infarto de miocardio o muerte súbita) en alrededor de un 34% después de un seguimiento medio de 50 meses, sin evidencias de atenuación del beneficio tras un período de observación tan largo.
- Tanto la aspirina como la ticlopidina han demostrado reducir en un 50% aproximadamente la tasa de infarto de miocardio y muerte en estudios aleatorizados de pacientes con angina inestable, y el beneficio de la aspirina se ha demostrado en un rango amplio de dosis diarias, desde 75 a 1.300 mg, en 4 estudios diferentes controlados con placebo.
- El bloqueo de la COX-1 plaquetaria con aspirina y del receptor de la ADP plaquetario P2Y<sub>12</sub> con clopidogrel produjo efectos aditivos en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, al reducir la tasa de la variable principal de estudio (una variable compuesta por muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular) en un 20% comparado con la administración de aspirina sola, sin evidencia de atenuación del efecto adicional después de 12 meses de seguimiento.
- La eficacia y la seguridad de esta estrategia antiplaquetaria combinada están siendo evaluadas en pacientes con infarto agudo de miocardio, una situación clínica en la que la aspirina sola (162,5 mg administrados dentro de las 24 h desde el comienzo de los síntomas) redujo la variable principal de muerte de causa vascular en un 23% y de episodios vasculares no fatales en un 50%.

### Balance entre los beneficios y los riesgos de la terapia antiplaquetaria

- Los beneficios absolutos de la terapia con aspirina sobrepasan significativamente los riesgos absolutos de complicaciones hemorrágicas (particularmente de hemorragias gastrointestinales), en una gran variedad de situaciones clínicas caracterizadas por la existencia de un riesgo de moderado a alto de episodios vasculares oclusivos (tabla 2). Sin embargo, en sujetos de bajo riesgo el perfil beneficio/riesgo es incierto.
- Un metaanálisis de 4 estudios clínicos de prevención primaria sugiere que el tratamiento con aspirina es seguro y recomendable cuando el riesgo de episodios coronarios es igual o mayor al 1,5% por año.

### Recomendaciones sobre los agentes antiplaquetarios individuales

#### Aspirina

- La aspirina una vez al día está recomendada en todas las condiciones clínicas en las que la profilaxis antiplaquetaria tiene un perfil beneficio/riesgo favorable.
- Debido a su toxicidad gastrointestinal y al potencial impacto que esto pueda tener en el cumplimiento del trata-

miento, se recomienda a los médicos que receten la dosis más baja de aspirina que haya demostrado ser efectiva en cada contexto clínico.

- La evidencia disponible apoya el uso de dosis diarias de aspirina en el rango de 75-100 mg para la prevención a largo plazo de episodios vasculares graves en pacientes de alto riesgo (es decir,  $\geq 3\%$  por año).

- En situaciones clínicas en las que se requiere un efecto antitrombótico inmediato (como en el síndrome coronario agudo o en los accidentes cerebrovasculares isquémicos agudos), se debe administrar una dosis de 160 mg en el momento del diagnóstico, para asegurar una inhibición rápida y completa de la agregación plaquetaria dependiente del  $TXA_2$ .

- No se recomienda hacer una prueba de la función plaquetaria para comprobar el efecto antiplaquetario de la aspirina en pacientes individuales.

- No se recomienda el uso rutinario de inhibidores de la bomba de protones o de agentes citoprotectores en pacientes que tomen dosis diarias de aspirina en el rango de 75-100 mg, debido a la ausencia de estudios clínicos aleatorizados que demuestren la eficacia de este tipo de estrategias protectoras en este contexto.

- Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos no han sido adecuadamente investigados en cuanto a sus potenciales efectos cardiovasculares. Por lo tanto, los médicos que prescriban estos fármacos a pacientes con artritis con complicaciones vasculares previas no deben interrumpir el tratamiento con dosis bajas de aspirina.

- Debido a las posibles interacciones farmacodinámicas entre los fármacos no esteroideos clásicos (p. ej., el ibuprofeno) y la aspirina, los pacientes que estén siendo tratados con dosis bajas de aspirina y que requieran terapia con fármacos no esteroideos pueden beneficiarse del uso de inhibidores selectivos de la COX-2.

### *Ticlopidina*

- El papel de la ticlopidina en el arsenal terapéutico actual es incierto. Ahora que la ticlopidina está disponible como un fármaco genérico en muchos países, su menor coste comparado con el del clopidogrel está siendo subrayado en el contexto de una política general de contención de costes.

- Aunque no existen grandes comparaciones directas entre las 2 tienopiridinas, las comparaciones indirectas sugieren fuertemente que existe una menor carga de toxicidad de la médula ósea asociada a clopidogrel que la que existe asociada a ticlopidina.

- Al contrario que el clopidogrel, la ticlopidina no tiene una indicación aprobada en pacientes con infarto de miocardio reciente.

### *Clopidogrel*

- Aunque el clopidogrel puede ser ligeramente más efectivo que la aspirina, la magnitud de sus posibles beneficios adicionales es incierta desde el punto de vista estadístico, y las autoridades reguladoras no han garantizado una superioridad del clopidogrel frente a la aspirina.

- El clopidogrel, a una dosis diaria de 75 mg, es una alternativa adecuada en pacientes de alto riesgo con enferme-

dad coronaria, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica que tengan alguna contraindicación para tomar aspirina a bajas dosis.

- Los resultados del estudio clínico CURE han llevado a la aprobación de una nueva indicación para el clopidogrel en pacientes con un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. En este contexto clínico, se recomienda usar una dosis inicial de clopidogrel de 300 mg, seguida de una dosis diaria de 75 mg. La revisión de las guías de práctica clínica existentes requerirá un acuerdo por consenso por parte de los expertos respecto al momento de realizar la intervención coronaria percutánea, la duración del tratamiento con clopidogrel y la combinación con antagonistas de los receptores de la GPIIb/IIIa.

### *Dipiridamol*

- Aunque la combinación de aspirina a dosis bajas y dipiridamol de acción retardada (200 mg/12 h) se considera una opción aceptable para la terapia inicial de pacientes con episodios isquémicos cerebrales no cardioembólicos, no existe una base clara para recomendar esta combinación en pacientes con cardiopatía isquémica.

### *Abciximab, eptifibatida y tirofiban*

- El perfil beneficio/riesgo de los antagonistas de los receptores de la GPIIb/IIIa actualmente disponibles es muy incierto para los pacientes con síndrome coronario agudo que no han sido programados rutinariamente para recibir una revascularización temprana.

- Por el contrario, en el caso de pacientes que se sometan a una intervención coronaria percutánea, la intensificación de la terapia antiplaquetaria añadiendo un antagonista de los receptores de la GPIIb/IIIa por vía intravenosa es una estrategia adecuada para reducir el riesgo de las complicaciones tromboticas asociadas al procedimiento.

### *Otros fármacos antiplaquetarios*

- El indobufeno, el triflusal y la picotamida se encuentran disponibles comercialmente en unos pocos países europeos, debido a la relativamente limitada evidencia que existe de su seguridad y eficacia.

- Como consecuencia de la gran incertidumbre estadística que ha habido en las comparaciones aleatorizadas directas de estos agentes antiplaquetarios frente a la aspirina, y al inadecuado poder estadístico de los estudios para probar de una manera fiable cualquier diferencia en el riesgo de padecer episodios vasculares graves, el uso de indobufeno, triflusal o picotamida en lugar de aspirina no está recomendado.

### **Conclusiones**

- Existen varias estrategias potenciales para mejorar la prevención del infarto de miocardio, los accidentes cerebrovasculares y la muerte de causa vascular mediante terapia antitrombótica. Una tarea importante es asegurarnos de que la aspirina se usa ampliamente en los pacientes que se sabe pueden obtener un beneficio (tabla 4). Estudios epidemiológicos recientes han demostrado que muchos pacientes que

podrían beneficiarse no reciben aspirina, por lo que se requerirá un esfuerzo considerable para remediar esta situación.

- En algunos pacientes, sin embargo, la baja tasa en la utilización de aspirina procede principalmente del hecho de que las evidencias aleatorizadas que apoyan su uso son inadecuadas, lo que plantea la necesidad de llevar a cabo más estudios clínicos en estas áreas, un ejemplo de las cuales lo constituyen los pacientes diabéticos sin historia de enfermedad arterial oclusiva.

- En los pacientes de alto riesgo que ya toman aspirina, no obstante, es probable que el principal beneficio adicional proceda de la adición de un segundo agente antitrombótico (ya sea un antiplaquetario o un anticoagulante, dependiendo de las circunstancias), y aunque ya disponemos de algunas evidencias procedentes de estudios aleatorizados que apoyan esta estrategia, todavía se necesitan más.

- Por el contrario, la sustitución de un fármaco antitrombótico por otro del mismo tipo (o similar) ofrece poco margen para una mejoría importante en la prevención cardiovascular, ya que la verdadera diferencia entre este tipo de fármacos es probablemente modesta.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la experta asistencia editorial de la Sra. Daniela Basilico.

## BIBLIOGRAFÍA

- Patrono C, Collier B, Dalen JE et al. Platelet-Active Drugs: The relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001;119:39S-63S.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Prevention of death, myocardial infarction and stroke by antiplatelet therapy in high-risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
- Kroll MH, Sullivan R. Mechanisms of platelet activation. In: Loscalzo J, Schafer AI, editors. *Thrombosis and Hemorrhage*. Baltimore: William & Wilkins; 1998, p. 261-91.
- Patrono C. Pharmacology of antiplatelet agents. In: Loscalzo J, Schafer AI, editors. *Thrombosis and Hemorrhage*. Baltimore: William & Wilkins; 1998, p. 1181-92.
- Kaushansky K. Regulation of megakaryopoiesis. In: Loscalzo J, Schafer AI, editors. *Thrombosis and Hemorrhage*. Baltimore: William & Wilkins; 1998, p. 173-93.
- Rocca B, Secchiero P, Ciabattini G et al. Cyclooxygenase-2 expression is induced during human megakaryopoiesis and characterizes newly formed platelets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:7634-9.
- Lindemann S, Tolley ND, Dixon DA et al. Activated platelets mediate inflammatory signaling by regulated interleukin 1b synthesis. *J Cell Biol* 2001;154:485-90.
- Patrono C, Patrignani P, García Rodríguez LA. Cyclooxygenase-selective inhibition of prostanoid formation: transducing biochemical selectivity into clinical read-outs. *J Clin Invest* 2001;108:7-13.
- FitzGerald GA, Austin S, Egan K et al. Cyclooxygenase products and atherothrombosis. *Ann Med* 2000;32(Suppl 1):21-6.
- Marcus AJ, Broekman MJ, Drosopoulos JH et al. Inhibition of platelet recruitment by endothelial cell CD39/ecto-ADPase: significance for occlusive vascular diseases. *Ital Heart J* 2001;2:824-30.
- Cicmil M, Thomas JM, Leduc M et al. Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 signaling inhibits the activation of human platelets. *Blood* 2002;99:137-44.
- Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994;330:1287-94.
- Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenase)-1 and -2. *J Biol Chem* 1996;271:33157-60.
- Cipollone F, Patrignani P, Greco A et al. Differential suppression of thromboxane biosynthesis by indobufen and aspirin in patients with unstable angina. *Circulation* 1997;96:1109-16.
- Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;355:1295-305.
- Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest* 1982;69:1366-72.
- García Rodríguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG et al. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 1998;158:33-9.
- Savi P, Pereillo JM, Uzabiaga MF et al. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. *Thromb Haemos* 2000;84:891-6.
- Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D et al. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature* 2001;409:202-7.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
- CURE Steering Committee. 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.
- Bertrand ME, Rupprecht H-J, Urban P et al. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting. The clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000;102:624-9.
- Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288: 2411-20.
- García Rodríguez LA, Varas C, Patrono C. Differential effects of aspirin and non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the primary prevention of myocardial infarction in postmenopausal women. *Epidemiology* 2000;11:382-7.
- Ray WA, Stein CM, Hall K et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet* 2002;359:118-23.
- FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001;345:433-42.
- Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345:1809-17.
- 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.
- Peter K, Schwarz M, Ylanne J et al. Induction of fibrinogen binding and platelet aggregation as a potential intrinsic property of various glycoprotein IIb/IIIa (alphaIIb beta3) inhibitors. *Blood* 1998;92:3240-9.
- Cox D, Smith R, Quinn M et al. Evidence of platelet activation during treatment with a GPIIb/IIIa antagonist in patients presenting with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2000;36: 1514-9.
- Maclouf J, Folco G, Patrono C. Eicosanoids and iso-eicosanoids: constitutive, inducible and transcellular biosynthesis in vascular disease. *Thromb Haemostas* 1998;79:691-705.
- Patrono C, FitzGerald GA. Isoprostanes: potential markers of oxidant stress in atherothrombotic disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2309-15.
- Cipollone F, Ciabattini G, Patrignani P et al. Oxidant stress and as-

- pirin-insensitive thromboxane biosynthesis in severe unstable angina. *Circulation* 2000;102:1007-13.
34. Storey F. The P2Y<sub>12</sub> receptor as a therapeutic target in cardiovascular disease. *Platelets* 2001;12:197-209.
  35. Scrutinio D, Cimminiello C, Marubini E et al. Ticlopidine versus aspirin after myocardial infarction (STAMI) trial. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1259-65.
  36. Juul-Möller S, Edvardsson N, Jahnmatz B et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992;340:1421-5.
  37. ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349-60.
  38. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combination of these agents. *Arthritis Res* 2001;3:98-101.
  39. Meade TW, Brennan PJ. Determination of who may derive most benefit from aspirin in primary prevention: subgroup results from a randomized controlled trial. *BMJ* 2000;321:13-7.
  40. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). Lowdose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomized trial in general practice. *Lancet* 2001;357:89-95.
  41. Hayden M, Pignone M, Phillips C et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136:161-72.
  42. Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR et al. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomized trials. *Heart* 2001;85:265-71.
  43. Nowak J, Murray JJ, Oates JA et al. Biochemical evidence of a chronic abnormality in platelet and vascular function in healthy individuals who smoke cigarettes. *Circulation* 1987;76:6-14.
  44. Davì G, Catalano I, Averna M et al. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type-II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990;322:1769-74.
  45. Davì G, Notarbartolo A, Catalano I et al. Increased thromboxane biosynthesis in type IIa hypercholesterolemia. *Circulation* 1992;85:1792-8.
  46. Hamm CW, Bertrand M, Braunwald E. Acute coronary syndrome without ST elevation: implementation of new guidelines. *Lancet* 2001;358:1533-8.
  47. Cannon CP, Turpie AGG. Unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2003;107:2640-5.
  48. Diener HC, Cunha L, Forbes C et al. European Stroke Prevention Study II. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.
  49. Albers GW, Amarenco P, Easton JD et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest* 2001;119:300S-20S.
  50. The GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IVACS randomised trial. *Lancet* 2001;357: 1915-24.
  51. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;359: 189-98.
  52. The Platelet IIb/IIIa Antagonist for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network (PARAGON)-B Investigators. Randomized, placebo-controlled trial of titrated intravenous lamifiban for acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105:316-21.
  53. Stafford RS. Aspirin use is low among United States outpatients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;101:1097-101.
  54. MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease: early safety and efficacy experience. *Eur Heart J* 1999;20:725-41.
  55. American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(Suppl 1):S78-9.
  56. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabetic Med* 1997;14(Suppl 5):S1-S85.
  57. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 2000;356:147-52.
  58. Jubilerer SJ. Hemostatic abnormalities in renal disease. *Am J Kidney Dis* 1985;5:219-25.
  59. Buring JE, Hennekens CH, for the Women's Health Study Research Group A. The Women's Health Study: summary of the study design. *J Myocard Isch* 1992;4:27-9.
  60. De Schryver ELLM, on behalf of the European/Australian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial (ESPRIT) Group. Design of ESPRIT: An International Randomized Trial for Secondary Prevention after Non-Disabling Cerebral Ischaemia of Arterial Origin. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:147-50.
  61. Second Chinese Cardiac Study (CCS-2) Collaborative Group. Rationale, design and organisation of the Second Chinese Cardiac Study (CCS-2): a randomised trial of clopidogrel plus aspirin, and of metoprolol, among patients with suspected acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Risk* 2000;7:435-41.
  62. Popma JJ, Ohman EM, Weitz J et al. Antithrombotic therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Chest* 2001;119:321S-36S.
  63. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;338: 1488-97.
  64. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998;339:436-43.
  65. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE et al. Randomized, placebo controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation* 1998;98:734-41.
  66. Neumann FJ, Kastrati A, Schmitt C et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35: 915-21.
  67. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1895-903.
  68. Stone GW, Grines CL, Cox DA et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;346:957-66.
  69. Stein PD, Dalen JE, Goldman S et al. Antithrombotic therapy in patients with saphenous vein and internal mammary artery bypass grafts. *Chest* 2001;119:278S-82S.
  70. Jackson MR, Clagett GP. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. *Chest* 2001;119:283S-99S.
  71. TDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early treatment diabetic retinopathy study report 14. *JAMA* 1992;268:1292-300.
  72. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351: 1755-62.
  73. Salem DN, Daudelin DH, Levine HJ et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease. *Chest* 2001;119:207S-19S.
  74. Stein PD, Alpert JS, Bussey HJ et al. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 2001;119:220S-7S.
  75. Guyatt G, Schunemann H, Cook D et al. Grades of recommendation for antithrombotic agents. *Chest* 2001;119:3S-7S.