

11

Antiagregantes plaquetarios, usos en neurología

Germán Enrique Pérez

Introducción

Las enfermedades cardio cerebro vasculares como el infarto agudo del miocardio (IAM), el ataque cerebro vascular (ictus) y la enfermedad arterial periférica representan la primera causa de morbilidad en los llamados países desarrollados y quizá superen la causada por la violencia en el nuestro. La prevención primaria está orientada al control de los factores de riesgo y a la adopción permanente de un estilo de vida saludable mientras que en la prevención secundaria, además, se deben utilizar medicamentos que alteren la agregación plaquetaria, la adherencia de las plaquetas a los endotelios o modifiquen las propiedades reológicas (o del comportamiento de los fluidos) de la sangre (Figura 1). Cada medicamento actúa mediante

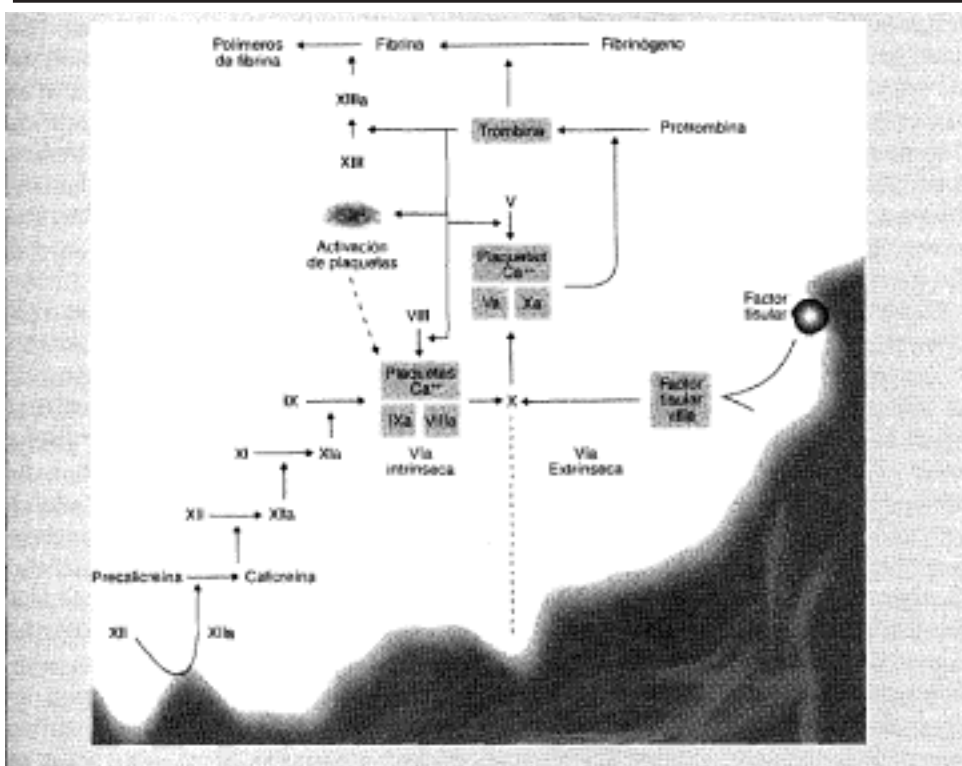


Figura 1. Elementos de la cascada de coagulación. (Modificado: www.galenored.com/profesional/formacion/varios/terap_antitromb.htm)

mecanismos diferentes pero todos producen una reducción cuantificable en el riesgo de un nuevo episodio de enfermedad vascular. En cardiología y neurología la prevención secundaria ha demostrado excelentes beneficios con intervenciones que tienen bajo costo y riesgo y que los clínicos en cualquier nivel de atención deben conocer de manera sustancial.

Ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico (ASA) es el más antiguo de los antiagregantes plaquetarios y quizás el medicamento con el cual se ha realizado la mayor cantidad de estudios clínicos en prevención primaria y secundaria de enfermedad vascular en general y del ataque cerebro vascular (ACV) en particular.

El ASA causa una inhibición no reversible y casi inmediata; desde su inicial contacto con las plaquetas en la circulación portal, con un pico de acción 15 a 30 minutos después de la ingesta y una vida media farmacológica que alcanza hasta los seis días, tiempo en el cual se han recambiado en promedio 50% de las plaquetas; de la enzima plaquetaria llamada ciclooxigenasa (por acetilación de la porción serina terminal); camino inicial de los tromboxanos pero especialmente del destinado a producir tromboxano A₂ (TAX₂); también inhibe, de manera reversible, la prostaciclina I₂ (PGI₂) encargada de impedir que las plaquetas se adhieran a los endotelios (esta doble acción se denomina “la paradoja” del ASA, pues el ideal farmacológico es inhibir el tromboxano A₂ sin alterar la síntesis de PGI₂). Existió una gran discusión sobre la dosis diaria de ASA que prevenía de manera adecuada la recurrencia del ACV. Los autores europeos demostraron en diversos ensayos clínicos que dosis bajas desde 75 mg/día hasta 324 mg/día lo hacían bien, mientras que la mayoría de autores norteamericanos consideraron que no menos de 1g/día lo hacía de manera adecuada. Cuando menos tres estudios metaanalíticos (1988, 1994, 2002) han demostrado que las dosis más seguras y eficaces están entre 100 y 300 mg/día (comenzando en 75 mgr/día) y que las dosis de 100 mg/día ofrecen el mejor beneficio con los más bajos riesgos.

El primer estudio de prevención secundaria cuyas características permiten obtener conclusiones confiables fue realizado en Canadá con 1.300 mg/día de ASA en 600 pacientes y obtuvo una reducción de 31% en la frecuencia de ACV o muerte; el primer estudio con dosis bajas se realizó en la Gran Bretaña con médicos menores de 65 años que habían experimentado un AIT o un ACV menor produciendo una reducción desde 18% hasta 7% en ACV o muerte. Con el ánimo de unificar el lenguaje y de permitir una mejor apreciación de la utilidad del ASA se creó la Antiplatelet Trialists Collaboration que realizó un metaanálisis de los estudios clínicos realizados con ASA antes de 1988, en pacientes con AIT o ACV menor. Este análisis demostró que la reducción en el riesgo, usando dosis de ASA entre 100 y 1.000 mg/día en pacientes con AIT o ACV menor, era significativa cuando se medía en términos de ACV, muerte vascular o infarto agudo del miocardio. En 1992 Van Gijn y diversos grupos europeos demostraron mediante una metodología similar la utilidad de dosis tan pequeñas de ASA como 30 mg/día. El paso del tiempo y la revisión exhaustiva de varios de estos estudios produjo en 1994 un consenso inicial en torno al uso diario de 300 mg de ASA en la prevención secundaria de ACV con una reducción de riesgo absoluto (RRA) de 3,3% y un número

necesario por tratar (NNT) de 30 personas durante dos años y medio. Este estudio también demostró que en los pacientes con antecedente de infarto agudo del miocardio, angina estable o inestable, ataque isquémico transitorio (AIT), cirugía de puentes coronarios (bypass), angioplastia y enfermedad vascular periférica; el uso de ASA reduce el riesgo de ACV recurrente, con una RRA de 0,5% y un NNT de 200 personas durante tres meses. En pacientes con ACV agudo, su uso en las primeras 48 horas ocasiona una reducción del riesgo de muerte o dependencia con una RRA de 1,3% y un NNT de 77 personas durante tres meses. En otras palabras el uso de ASA 300 mg/día en 77 personas con ACV agudo y por tres meses evita una muerte o una dependencia. El más reciente estudio metaanalítico, liderado por el grupo de Oxford, demostró que el ASA en dosis de 100 mg/día reduce en forma significativa el riesgo de recidiva de ACV en pacientes con ACV reciente, con ataque isquémico transitorio o ACV menor, en pacientes con infarto agudo del miocardio y con antecedentes de enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca. En los términos de este grupo, la terapia evita cuando menos 36 eventos vasculares serios (IAM, ACV; muerte vascular) en cada 1.000 personas con antecedente de IAM que la reciben por dos años; 38 por cada 1.000 personas con IAM que la toman durante un mes; 36 por cada 1.000 pacientes con historia de AIT o ACV que la utilizan por dos años; nueve por cada 1.000 con ACV (agudo) que la toman durante un mes y cuando menos 22 por cada 1.000 personas de alto riesgo (riesgo de evento vascular mayor de 5% y por año, enfermedad ácido péptica (EAP), angina estable y fibrilación auricular (FA). Cuando se indique ASA en pacientes con ACV agudo o IAM se recomienda una dosis inicial de 150 mg/día. En este estudio se demostró además un efecto benéfico en la prevención de trombosis venosa profunda (TVP) en especial para quienes recibieron aspirina, pero no se redujo de manera sustancial la tasa de tromboembolismo pulmonar.

En prevención primaria el riesgo de hemorragia, tanto gastrointestinal como del sistema nervioso central continúa siendo muy cercano al factor de protección de un primer ataque cerebro vascular (no así de un infarto agudo del miocardio) y por tanto su uso debe recomendarse sólo en pacientes de alto riesgo. En otras palabras por cada 1.000 pacientes tratados durante cinco años se pueden evitar entre seis y 20 infartos del miocardio pero se ocasionarán hasta dos hemorragias intracerebrales y de dos a cuatro hemorragias gastrointestinales; en pacientes con menor nivel de riesgo hay más efectos adversos que prevenciones.

Este balance de riesgo-beneficio debe tenerse presente en particular frente a los pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus, dos entidades en las cuales hay marcada disfunción endotelial y de los mecanismos reológicos y antitrombóticos naturales. Estos grupos constituyen la población en la cual se prescribe con mayor frecuencia ASA con la intención de prevención primaria.

El uso clínico prolongado de ASA está asociado a efectos secundarios, siendo su acción sobre la mucosa gástrica la más común, y la presencia de hemorragia del tracto digestivo la más importante; hoy se sabe que este efecto es dosisdependiente que puede ser más importante en ancianos y en personas con antecedentes ulcerosos y que puede ocasionar hemorragias que demandan atención médica, incluso hospitalaria. Se dispone de diversas presentaciones de ASA de cubierta entérica cuyo principal atractivo es el de reducir el contacto del ASA con la mucosa gástrica y por tanto disminuir la frecuencia de hemorragia sintomática de las vías digestivas, aun así es indispensable un análisis de riesgo-beneficio en cada paciente. Es necesario

tener en cuenta que su ingesta debe suspenderse al menos cinco días antes de una cirugía mayor, traumatológica, neuroquirúrgica o intraocular.

Tienopiridinas

Ticlopidina

Esta sustancia altera la unión a los receptores en la superficie celular responsables de la agregabilidad plaquetaria particularmente de los purínicos que ligan ADP. Su acción es independiente del tromboxano A2 y altera también la respuesta a la trombina, el colágeno y el factor de Von Willebrand (Figura 2). Su pico de acción suele demorarse algunos días. Su uso clínico se basa en dos estudios multicéntricos realizados el primero de ellos en el Canadá (CAST) en 1.053 pacientes con ACV menor o lacunar, un ensayo controlado por placebo y dos dosis de 250 mg al día y asignado al azar que demostró una reducción del riesgo equivalente al 23.3% tanto en hombres como en mujeres. Un segundo estudio multicéntrico realizado en Canadá y EE.UU. (TASS) comparó la eficacia de la ticlopidina como 250 mg dos veces al día versus ASA 650 mg dos veces al día, en 3.069 pacientes con AIT o ACV menor asignados al azar y seguidos durante tres años, demostrando una reducción de 21% en la presentación de un nuevo ACV fatal. En este estudio también se demostró que cuando se medía el evento clínico final como nuevo ACV o muerte de cualquier causa el efecto de la ticlopidina era 12% mejor que el ASA. Algunos análisis posteriores permitieron demostrar que el mejor efecto de la ticlopidina se conseguía durante el primer año y que en los dos años siguientes las cifras de prevención se acercaban a las de ASA.

Hasta 12% de quienes consumen ticlopidina pueden experimentar diarrea, un porcentaje menor se queja de reacciones dérmicas urticariformes y cerca de 2% experimenta neutropenia (que en la minoría de casos no es reversible) por recuentos menores a 1.200 células por mm cúbico; por ello se recomienda realizar un

cuadro hemático cada dos semanas durante los tres primeros meses. Algunas autoridades consideran que el costo de la ticlopidina la coloca como un medicamento de segunda línea y que su mayor acción se observa en pacientes en quienes el uso de ASA ha fallado como terapia de primera línea. La colaboración Cochrane demostró en el año 2000 que el efecto real de la ticlopidina sobre el ASA fue solamente 2,6% mayor pero que era neutralizado por los efectos secundarios (neutropenia severa en cada 111 pacientes o NNA, diarrea severa en 25 y eritema cutáneo en 50).

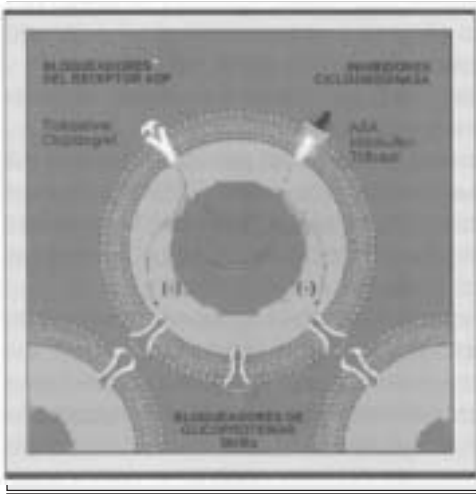


Figura 2. Esquema que recuerda los sitios de acción de los diversos antiagregantes plaquetarios. (Modificado: www.galenored.com/profesional/formacion/varios/terap_antitromb.htm)

Clopidogrel

Este medicamento es otra tienopiridina familiar de la ticlopidina que actúa inhibiendo la agregación plaquetaria mediante la inhibición selectiva e irreversible

del receptor de ADP, inhibiendo así la activación del complejo GpIIb-IIIa que actúa como el mayor receptor del fibrinógeno en la superficie plaquetaria.

Su uso clínico se sustenta en el mayor estudio clínico multicéntrico y comparativo (clopidogrel 75 mg/día) contra ASA (325 mg/día) realizado hasta el presente (CAPRIE). En él se involucraron 19.185 pacientes con ACV isquémico reciente, IAM reciente o enfermedad arterial periférica sintomática. La eficacia se midió luego de tres años (observación mínima de 1.9 años) en la reducción de ACV isquémico, IAM o muerte vascular; demostrando un riesgo anual de 5.32% en quienes recibieron clopidogrel contra un riesgo anual de 5.83% en quienes tomaron ASA. En otras palabras se produjo una disminución de riesgo de 8.7% a favor del clopidogrel. Es decir en quienes recibieron clopidogrel el RR fue de 0.92, la RRA fue de 0.9% y el NNT de 115 personas. El clopidogrel también puede causar diarrea y reacciones dérmicas y se demostró disminución de los neutrófilos a 1.200 en menos del 0.2%. El estudio CAPRIE se ha debatido ampliamente y muchos consideran que la reducción adicional al efecto del ASA, es pequeño en relación con la magnitud del estudio que la obtuvo, otros han criticado la introducción de enfermedad arterial periférica; en todo caso parece claro que el clopidogrel reduce la frecuencia de un nuevo ACV en la tercera parte y el ASA lo hace en una cuarta parte.

El clopidogrel es metabolizado en el citocromo P450 (CYP 3A4) sitio en el cual se realiza el de algunas estatinas: en comunicaciones recientes se ha demostrado que el uso concomitante de atorvastatina (pero no de pravastatina) disminuye la actividad antiplaquetaria del clopidogrel. Se recomienda mantener bajo observación esta frecuente asociación.

Dipiridamol

Esta droga inhibe la fosfodiesterasa, causando un aumento intraplaquetario del AMP cíclico y una reducción en los segundos mensajeros. Es posible que también actúe inhibiendo el tromboxano A2 y aumentando la prostaciclina. Su uso clínico es antiguo pero se afianza en los resultados del ESPS-2, estudio que demostró un mejor resultado en pacientes que recibieron una combinación fija de ASA con dipiridamol de liberación prolongada (la combinación redujo el riesgo de recidiva de ACV 23% más que el ASA sola). El metaanálisis del referido grupo de Oxford al mezclar los estudios antiguos con éste más reciente no halló una franca ventaja de la mezcla, asunto que ha suscitado una amplia polémica; en todo caso esta combinación no se halla disponible en nuestro medio y siempre será necesario analizar su costo.

Es obvio que todos los tratamientos producen una adecuada prevención secundaria de los eventos vasculares como se demuestra en la Figura 3.

Combinaciones

La apenas obvia solución a las posibles contradicciones halladas en el uso de diversos antiagregantes y de sus potenciales ventajas parece avanzar en vías de resolución mediante la utilización de asociaciones como ya parece haberse demostrado en el CURE, estudio en el cual se adicionó clopidogrel (mediante una dosis de carga de 300 mg y 75 mg/día de mantenimiento) a pacientes con eventos coronarios agudos y terapia estándar, que incluía 75 a 325 mg/día de ASA; obteniendo un beneficio sostenido durante los doce meses de seguimiento, 20% mejor en pacientes con angina y

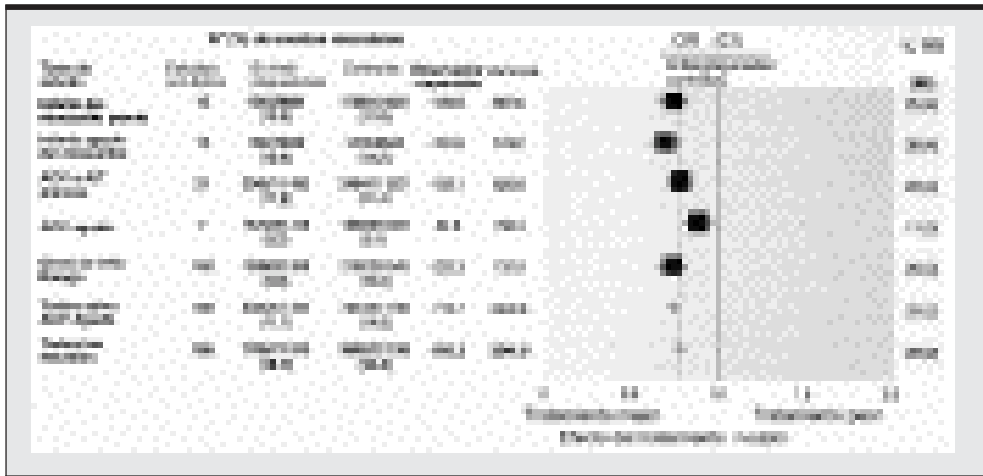


Figura 3. Se presentan los resultados de los estudios incluidos en el metaanálisis en el cual se demuestra la ventaja del tratamiento con antiplaquetarios versus los diversos controles. (Modificado de *Antithrombotic Trialists' Collaboration Br M J* 2002; 324: 71-86).

30% en pacientes con angioplastia que recibieron la asociación. El estudio CREDO analizó el beneficio de esta combinación en pacientes con angioplastia electiva demostrando una reducción de 25% del ACV en doce meses y de 27% en eventos vasculares. De igual manera el estudio MATCH investiga el uso a largo plazo de la combinación ASA más clopidogrel en quienes han presentado angina inestable o AIT y el ATARI en pacientes con AIT.

Triflusal

Este compuesto es familiar de los salicilatos y actúa inhibiendo la ciclooxigenasa plaquetaria y la actividad de la AMP-cíclico-fosfodiesterasa, no actúa sobre la prostaciclina I₂ (PGI₂) y en el organismo es metabolizado a HTB (ácido 2-hidroxi-4-trifluorometilbenzoico) que también inhibe la agregación plaquetaria inducida por ADP.

Este medicamento se ha experimentado ampliamente en Europa (España en especial) en enfermedades vasculares y cirugía cardiovascular. En ECV se dispone de algunos estudios clínicos controlados que incluyeron hombres jóvenes con ACV isquémico, demostrando que triflusal 300 mg tres veces al día versus ASA 330 mg día producía una menor frecuencia de nuevo ACV, de muerte vascular o de cardiopatía isquémica en el grupo tratado con triflusal. En un estudio más reciente se realizó la misma comparación (triflusal 300 BID vs. ASA 325 UID) en pacientes con ACV o AIT teniendo como desenlace una combinación de ACV no fatal, IAM no fatal o muerte vascular y con un seguimiento de tres años. El estudio no logró demostrar una diferencia significativa en los desenlaces cardiovasculares pero sí hubo menor frecuencia de eventos gastrointestinales en el grupo del triflusal.

Indobufen

Se trata de un inhibidor reversible de la ciclooxigenasa plaquetaria, que ha demostrado su utilidad como antitrombótico especialmente en afecciones

cardiovasculares incluido el bypass. Los efectos gastrointestinales son menores. Existe al menos un metaanálisis en el cual se compara su uso contra aspirina o warfarina en la fibrilación auricular no valvular del adulto (FANV), en el cual no se demostró un beneficio neto a favor de la anticoagulación, quizá por fallas en el diseño de los estudios. Empero continúa considerándose que en pacientes con FANV y factores que aumentan el riesgo embólico como hipertensión arterial, diabetes mellitus, más de 75 años, disfunción ventricular izquierda y crecimiento comprobado (Eco-TE) de la aurícula izquierda; el uso de warfarina puede ser mejor. En paciente con bajo riesgo (FANV e hipertensión arterial, por ejemplo) los antiagregantes plaquetarios son mejores.

Cilostazol

Es un potente y reversible inhibidor de la monofosfatoguanosilciclasa (3':5' cGMP)-que ocasiona una franca inhibición de la fosfodiesterasa (PDE III). Se metaboliza en el hígado (CYP 3^a4) a productos también activos. Causa una franca inhibición reversible de la agregación plaquetaria y ha demostrado su utilidad en el manejo farmacológico de la enfermedad arterial periférica en especial de la claudicación intermitente, en la cual además se ha comprobado un efecto vasodilatador cuyo origen no se ha establecido con precisión. También se ha utilizado en la prevención de estenosis de los stents coronarios.

Antagonistas de receptores IIb/IIIa

Los receptores IIb/IIIa de la superficie plaquetaria para el fibrinógeno, pueden bloquearse por diversas sustancias deteniendo así la agregación de las plaquetas.

La utilización de estas sustancias reduce el riesgo de eventos vasculares en pacientes con síndrome coronario sin elevación del segmento ST en 10% y en pacientes con angioplastia percutánea hasta en 30%, cuando se comparan con ASA; empero su uso en el tratamiento del ACV agudo y en la prevención secundaria posterior no se ha establecido.

Conviene al terminar hacer referencia a una situación bastante común en pacientes de edad, en quienes es fácil hallar trombocitosis ya sea reactiva o esencial. En algunos de ellos el aumento incluso transitorio de las plaquetas suele estar asociado con otros factores de riesgo para enfermedad vascular y por tanto varía de manera sustancial el riesgo del paciente. Ello demanda el uso de antiagregantes y en los casos de trombocitosis esencial de sustancias que además reduzcan el recuento plaquetario como la hidroxiurea.

Lecturas recomendadas

- **Antiplatelet Trialists' Collaboration.** Collaborative overview of randomized trial of antiplatelet therapy I Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994; 308: 81-106.
- **Caprie Steering Committee.** A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-1339
- **Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, et al.** The Canadian American Ticlopidine Study (CAST). *Lancet* 1989; i: 1215-1220.
- **Gubitz G, Sandercock P, Counsell C.** Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). The Cochrane Library. Issue 4, 2000. Oxford: Update Software.
- **Hankey GJ, Sudlow CLM, Dunbabin DW.** Thienopyridine derivatives (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients (Cochrane Re-

- view). The Cochrane Library. Issue 4, 2000. Oxford: Update Software
- **Hass WK, Easton JD, Adams JP et al.** A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 1989; 321: 501-507
 - **Hayden M, Pignone M, Phillips C, Murlow C.** Aspirin for de primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 15: 161-172.
 - **Kamath S, Blann AD, Chin BS, Lip GY.** A prospective randomized trial of aspirin-clopidogrel combination therapy and dose-adjusted warfarina o indices of thrombogenesis and platelet activation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 484-490.
 - **Lau WC, Gaskell LA, Watkins PB.** Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation. *Circulation* 2003; 107: 32-37.
 - **Matías-Guiu J, Alvarez-Sabin J, Galiano L, Codina A.** The efficacy and safety of low doses aspirin versus triflusal in the long-term outcome of young stroke patients. *Neurology* 1994; 44 (Suppl 2): A288
 - **Matias-Guiu J, Ferro JM, Alvarez-Sabin J, Torres F, Jimenez MD, Lago A, Melo T; TACIP Investigators.** Comparison of triflusal and aspirin for prevention of vascular events in patients after cerebral infarction: the TACIP Study: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Stroke* 2003; 34: 840-848.
 - **Taylor FC, Cohen H, Ebrahim S.** Systematic review of long term anticoagulation or antiplatelet treatment in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Br Med J* 2001; 332: 321-326