

Indicaciones y duración de las combinaciones de antiagregantes

Juan Quiles^{a,*} y Mónica Rodríguez-Manteca^b

^aCardiólogo en Servicio de Cardiología. Hospital Universitario San Juan. Alicante. España.

^bMedicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Babel. Alicante. España.

*Correo electrónico: juanquiles@secardiologia.es

Puntos clave

- Los fármacos antiagregantes son un pilar fundamental del tratamiento de prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular.
- La combinación de antiagregantes consigue un beneficio adicional respecto a la monoterapia.
- Existen beneficios demostrados del tratamiento combinado de antiagregantes para el tratamiento de la cardiopatía isquémica (fundamentalmente síndrome coronario agudo [SCA]), sin embargo, no tiene indicación en la enfermedad cerebrovascular o arterial periférica.
- La doble terapia antiagregante consiste en la combinación de ácido acetilsalicílico con clopidogrel, prasugrel o ticagrelor.
- La combinación con prasugrel o ticagrelor es de elección frente a clopidogrel al haber demostrado un mayor beneficio.
- La combinación con prasugrel está contraindicada en pacientes con accidente cerebral vascular previo y debe evitarse en pacientes de más de 75 años o con menos de 60 kg, o en todo caso ajustar la dosis.
- Prasugrel se utiliza únicamente en pacientes en los que se realiza una angioplastia, siendo los pacientes diabéticos el subgrupo que obtiene un mayor beneficio. No tiene indicación en el SCA con manejo conservador.
- Ticagrelor puede utilizarse en cualquier tipo de SCA, y como efecto secundario destaca la aparición de disnea, aunque suele ser leve y transitoria.
- Como norma general, tras un SCA, el tratamiento combinado de antiagregantes debe mantenerse durante 12 meses.
- En pacientes con elevado riesgo de sangrado o tratados con anticoagulantes, la duración del tratamiento combinado debe individualizarse, reduciendo la duración.

Palabras clave: Síndrome coronario agudo • Antiagregantes • Prevención secundaria.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad y morbilidad, y el mecanismo fisiopatológico principal que las origina es la activación plaquetaria. El daño al endotelio vascular provocado por los factores de riesgo origina el desarrollo de placas de aterosclerosis, las cuales pueden romperse y se origina la activación y agregación plaquetaria. Las plaquetas se adhieren a la placa rota, se agregan y liberan sustancias que actúan como mensajeros secundarios que a su vez provocan una cascada de trombosis y vasoconstricción que da lugar a la aparición de trombos ricos en plaquetas en la luz vascular, los cuales sirven como superficie de activación de la cascada de coagulación, provocando finalmente la oclusión de la arteria donde se ha origi-

nado el proceso o dar lugar a una embolización distal, resultando en la aparición de eventos cardiovasculares agudos como el infarto agudo de miocardio (IAM) o el accidente cerebral vascular (ACV).

Los fármacos antiagregantes actúan sobre las plaquetas inhibiendo la formación de trombos y es por eso por lo que han conseguido importantes avances en el tratamiento de los eventos cardiovasculares agudos, especialmente del síndrome coronario agudo (SCA), y en la prevención de recurrencias. Dado que la activación plaquetaria ocurre por múltiples mecanismos, la utilización de combinaciones de antiagregantes dirigidos hacia diferentes vías da lugar a una inhibición plaquetaria más potente que el uso de antiagregantes en monoterapia, con mejores resultados clínicos en algunos contextos. En este documento se realiza una revisión de los principales fármacos antiagregantes y sus indi-

caciones, con especial interés en el tratamiento combinado de los mismos.

Tipos de antiagregantes

Aspirina

El ácido acetilsalicílico (AAS) produce una inhibición irreversible de la ciclooxigenasa 1 plaquetaria, lo que bloquea la producción de tromboxano A₂. Fue el primer antiagregante que demostró un beneficio en el tratamiento del IAM, en el estudio ISIS-2¹ en el que su combinación en dosis bajas junto al tratamiento con fibrinólisis mostró un beneficio adicional e independiente de la misma. En la actualidad es el antiagregante más usado y más ampliamente estudiado. En pacientes con enfermedad cardiovascular, su utilización en dosis bajas reduce la aparición de eventos², con una disminución relativa aproximada del 22% del riesgo de eventos cardiovasculares y de ictus, así como una reducción absoluta del riesgo (6,7 vs. 8,2% por año para eventos cardiovasculares, y 2,08 vs. 2,54% por año para ictus)².

Inhibidores del receptor P2Y₁₂

El primer antagonista del receptor P2Y₁₂ fue la ticlopidina, una tienopiridina que fue reemplazada por clopidogrel, una tienopiridina de segunda generación, por la incidencia, grave aunque poco frecuente, de trombocitopenia y neutropenia. Clopidogrel es un profármaco que una vez activado por el metabolismo hepático inhibe selectiva e irreversiblemente el receptor plaquetario P2Y₁₂. Puede utilizarse en monoterapia en pacientes con alergia a AAS y también como antiagregante de elección en prevención secundaria en pacientes con enfermedad vascular periférica o ACV isquémico o accidente isquémico transitorio, sin embargo, sus principales beneficios se demostraron con su utilización combinada junto a AAS en el paciente con SCA.

Una tercera generación de inhibidores P2Y₁₂ ha surgido para mejorar la variabilidad interindividual del clopidogrel, para el tratamiento combinado con AAS. Prasugrel es también una tienopiridina, con un inicio de acción más rápido, que consigue una mayor inhibición plaquetaria. Ticagrelor deriva de una nueva clase de agentes, las ciclopentil-triazolopirimidinas. A diferencia de las tienopiridinas, se une reversiblemente y de manera no competitiva al receptor P2Y₁₂, por lo que su efecto antiagregante disminuye a las 48 h de la última dosis.

Bloqueadores del receptor de la trombina (receptores de proteasa activada 1)

Una de las vías de activación de las plaquetas es su activación mediada por dosis bajas de trombina a través de receptores de proteasa activada (PAR), en concreto, el receptor PAR-1. Diversos inhibidores de PAR-1 están en desarrollo,

sin embargo, únicamente vorapaxar ha completado estudios fase III y se ha utilizado en forma de tratamiento combinado el tratamiento antiagregante estándar^{3,4} junto con el tratamiento antiagregante estándar.

Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa

Abciximab, eptifibatide y tirofiban bloquean la unión del fibrinógeno al receptor IIb/IIIa de la plaqueta. Se utilizan únicamente por vía intravenosa en pacientes de alto riesgo, generalmente en el contexto de una angioplastia, por lo que no serán tratados en esta revisión.

Combinaciones de antiagregantes

Clopidogrel en tratamiento combinado

El estudio CURE⁵ fue el estudio que estableció el beneficio de la doble terapia antiplaquetaria en el tratamiento del SCA, al demostrar que la combinación de AAS y clopidogrel (dosis de carga 300 mg y de mantenimiento 75 mg al día) en pacientes con SCA sin elevación de ST reducía un 20% la aparición del evento combinado de muerte cardiovascular, IAM y ACV comparado con placebo tras 9 a 12 meses de tratamiento. Los beneficios de la doble terapia con clopidogrel y AAS se confirmaron también en pacientes con IAM con elevación del segmento ST en los estudios CLARITY⁶ y COMMIT⁷, con reducción de la tasa de eventos en pacientes tratados con fibrinólisis, sometidos a intervencionismo coronario entre 2 y 8 días tras fibrinólisis o con manejo conservador. La dosis de carga de 600 mg en lugar de 300 mg consigue incrementar el inicio del efecto antiagregante y su intensidad.

Sin embargo, a pesar de ser uno de los antiagregantes más utilizados, clopidogrel tiene un inicio de acción lento a pesar de dosis de carga elevadas (pico de efecto a las 6-12 h), con una modesta inhibición plaquetaria y una amplia variabilidad en su respuesta⁸ estimándose entre el 4 y 34% los pacientes con respuesta inadecuada al clopidogrel y por tanto estos pacientes tendrían un mayor riesgo de recurrencia de eventos. Todas estas limitaciones han llevado al desarrollo de nuevos antagonistas del receptor P2Y₁₂.

Prasugrel en tratamiento combinado

El prasugrel, al igual que clopidogrel necesita una conversión desde una forma inactiva hasta un metabolito activo a través de los citocromos, pero esta conversión es rápida y más completa, lo que permite a prasugrel un inicio de acción más rápido, mayores niveles de inhibición plaquetaria y menor variabilidad interindividual.

El principal estudio clínico con prasugrel es el TRITON-TIMI 38⁹ en el que se comparó el tratamiento combinado con AAS de prasugrel (60 mg dosis de carga y 10 mg al día de mantenimiento) frente a clopidogrel (300 mg dosis de

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3470031>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3470031>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)