

Evidencias para el uso combinado de ácido acetilsalicílico (aspirina) y clopidogrel en síndromes coronarios agudos.

Omaira Velázquez de Campos.

Cátedra de Farmacología. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Escuela Luis Razetti. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

Palabras clave: aspirina; clopidogrel; terapia dual; síndrome coronario agudo; *stent* coronario; tabletas de combinación fija

Resumen. Las enfermedades tromboembólicas siguen siendo una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. El mecanismo fisiopatológico subyacente en los síndromes coronarios agudos es la trombosis coronaria. Por eso, la base de su tratamiento se ha centrado en los fármacos antiplaquetarios, fibrinolíticos y anticoagulantes. En un número importante de individuos deben emplearse medidas adicionales como, por ejemplo, el intervencionismo percutáneo coronario (angioplastia y la colocación de los llamados *stents* intracoronarios). La aspirina se ha considerado como el fármaco de primera elección en la prevención de las afecciones tromboembólicas. La combinación aspirina-clopidogrel ha representado una terapéutica sumamente eficiente en el tratamiento de los eventos tromboembólicos. La introducción de tabletas de combinación fija representa un avance para facilitar el cumplimiento de la terapia.

Autor de Correspondencia: Omaira Velázquez de Campos. Cátedra de Farmacología. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Escuela Luis Razetti. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela. Correo electrónico: omacampos@gmail.com

Evidences about combination use of acetylsalicylic acid (aspirin) and clopidogrel in acute coronary syndrome

Invest Clin 2017; 58(1): 79 - 91

Keywords: aspirin; clopidogrel; dual therapy; acute coronary syndrome; *stent*; fixed combination tablets

Abstract. Thromboembolic diseases remain one of the most important causes of morbidity and mortality worldwide. The pathophysiologic mechanism underlying the acute coronary syndromes is coronary thrombosis. That is why the basis of its treatment has focused on antiplatelet, fibrinolytic and anticoagulant drugs. In a significant number of individuals, additional measures must be used, such as, for example, the coronary percutaneous intervention (angioplasty and placement of the so-called intracoronary *stents*). Aspirin has been regarded as the drug of first choice in the prevention of thromboembolic diseases. The combination aspirin-clopidogrel has represented a highly efficient therapeutic measure for thromboembolic events. The introduction of fixed combination tablets represents a step forward in order to facilitate therapeutic compliance.

Recibido: 07-07-2016 Aceptado: 10-11-2016

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo occidental. Las muertes por cardiopatía coronaria (CC), enfermedad cerebrovascular y vasculopatía periférica constituyeron el 38,5% de los 2,4 millones de muertes en Estados Unidos durante 2001 (1). Según un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS), actualmente el número de muertes atribuibles a enfermedades cardiovasculares (ECV), asciende ya en los países en desarrollo al doble de la cifra en los países desarrollados. En términos globales, las ECV ocupan en los países en desarrollo el tercer lugar dentro de la carga de morbilidad (después de los traumatismos y los trastornos neuropsiquiátricos). Incluso en los países en desarrollo con alta mortalidad, las ECV figuran en un pue-

to destacado. Señala el informe “Hay que hallar dentro de los programas de los sistemas de salud impulsados por la atención primaria un hueco para la prevención y el control de las ECV. Hace 25 años, en Alma-Ata ello no se consideró necesario; hoy día, en cambio, constatamos que es indispensable.” (2). La misma OMS, en el 2016 señala que las ECV causaron casi 17,5 millones de muertes en 2012, es decir, 3 de cada 10 muertes. De estas, 7,4 millones se atribuyeron a la cardiopatía isquémica y 6,7 millones a enfermedad cerebro vascular, antiguamente conocida como accidente cerebrovascular (ACV) (3). Las proyecciones apuntan a que, en el 2030, aproximadamente 23,6 millones de personas morirán cada año debido a complicaciones cardiovasculares. Dentro de las ECV, el síndrome coronario agudo (SCA) ocupa un lugar preponderante de importancia, por su frecuencia y por la seriedad

Investigación Clínica 58(1): 2017

de su presentación. El SCA por lo general se presenta con un síntoma descollante, como lo es la angina inestable, y frecuentemente se asocia con infarto al miocardio (IM) (4).

Manifestaciones clínicas, factores de riesgo, fisiopatología

Las manifestaciones clínicas de aterosclerosis dependen del lecho vascular afectado. En el territorio coronario se manifiestan por la aparición del llamado SCA, que comprende el IM, la angina inestable y la muerte súbita (4).

Los factores principales de riesgo para eventos aterotrombóticos coronarios son: historia previa de CC, dislipidemia, hipertensión arterial (HTA), diabetes y hábito de fumar. También están asociados la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico y la obesidad. Los factores de riesgo para ictus y enfermedad arterial periférica (EAP) son similares a los de la CC, aunque difieren en su relativa importancia. Por ejemplo, el hábito de fumar está más relacionado con la EAP y la HTA con el ACV. Ciertos grupos de población, tienen un riesgo incrementado de aterotrombosis, entre ellos los afroamericanos y las mujeres hispanas. Entre los individuos con aterosclerosis, un número de subgrupos está en un mayor riesgo de eventos isquémicos. Estos incluyen pacientes con un evento isquémico previo, pacientes con diabetes y aquellos con una historia de cirugía cardíaca previa (5).

El mecanismo fisiopatológico subyacente en los SCA, es la trombosis coronaria. Por eso la base de su tratamiento se ha centrado en los fármacos antiplaquetarios, fibrinolíticos y anticoagulantes. En un número importante de individuos deben emplearse medidas adicionales como, por ejemplo, el intervencionismo percutáneo coronario, que pasa por la angioplastia, y más recientemente, por la colocación de los llamados *stents* intracoronarios.

Las plaquetas juegan un papel fundamental en la patogénesis de los eventos aterotrombó-

ticos, por lo que se justifica el uso de agentes antiplaquetarios en su prevención. A lo largo de los últimos años se ha demostrado que las plaquetas son importantes, no solo en la hemostasis y la trombosis, sino también en la inflamación vascular y en la propagación de la enfermedad aterosclerótica. La función establecida de las plaquetas es detener la hemorragia luego de trauma tisular o lesión vascular. Una primera etapa es la adherencia de las plaquetas sobre la superficie lesionada; la activación y agregación plaquetaria se inducen luego de la interacción de proteínas con receptores plaquetarios. Así se forma el llamado trombo plaquetario. El colágeno y el factor de von Willebrand son un componente importante en este proceso, al igual que la trombina generada localmente, fibronectina y otras proteínas de adhesión. El fibrinógeno/fibrina no son sintetizados por la pared vascular, pero deben ser considerados como sustratos trombogénicos relevantes. Todos los componentes tisulares son capaces de interactuar con las plaquetas y contribuyen a la formación del trombo. Existen varios agonistas solubles plaquetarios que se hacen disponibles en los sitios de lesión vascular después de la adherencia inicial de las plaquetas. Tales proteínas adherentes solubles, que son relevantes al proceso de activación del receptor de fibrinógeno (GP IIb-IIIa) son el adenosín-di-fosfato (ADP), α -trombina y tromboxano A₂. Las plaquetas no solo están involucradas en el desencadenamiento de la aterosclerosis, sino también en su progresión, lo que marca a la plaqueta como un importante blanco terapéutico y en este sentido se desarrolla gran cantidad de fármacos antitrombóticos (6). Hoy en día se conoce que las plaquetas pueden interactuar con una gran variedad de tipos celulares incluyendo leucocitos y células endoteliales, además de demostrar una elevada carga inflamatoria, y son capaces de transportar, sintetizar y depositar citocinas, quimioquinas y mediadores lipídicos (6, 7).

Aproximación terapéutica

La aspirina se ha considerado como el fármaco de primera elección en la prevención farmacológica secundaria de la trombosis arterial. Actúa mediante la inhibición irreversible de la ciclooxigenasa 1 (COX-1) plaquetaria y, por lo tanto, de la producción de tromboxano A₂, uno de los agentes vasoconstrictores y agregantes plaquetarios más potentes. La dosis antiagregante óptima de aspirina se sitúa entre 75 y 162 mg/día. Al utilizar dosis superiores no se incrementa el efecto antiplaquetario, y en cambio, sí se incrementan sus efectos adversos gastrointestinales, que pueden ir desde una dispepsia leve hasta hemorragias gastrointestinales importantes. En general, la dosis de aspirina debe ser la menor dosis efectiva para un equilibrio óptimo entre los beneficios terapéuticos y los efectos secundarios gastrointestinales.

Es bien conocido que un grupo de pacientes no va a responder adecuadamente a la terapia con aspirina sola. Ellos van a presentar posteriores eventos clínicos trombóticos a pesar de recibir las dosis profilácticas usuales de aspirina y constituyen lo que se conoce como “resistencia a la aspirina” (8, 9). La “resistencia a la aspirina” es un fenómeno multifactorial, en el cual intervienen factores dependientes e independientes de COX-1, algunos de los cuales pueden ser modificables (por ejemplo, el cumplimiento del paciente, la dosis de aspirina, interacciones medicamentosas y recambio incrementado de plaquetas). Diversos autores han señalado que, en lugar de hablar de “resistencia a la aspirina”, debería hablarse más bien de “pacientes no respondedores a la aspirina”. El tratamiento adecuado de condiciones clínicas que pueden intervenir, tales como el hábito de fumar, hiperlipidemia, hiperglicemia, insuficiencia cardíaca, infección e inflamación, puede incrementar la eficacia del tratamiento antiplaquetario con aspirina (8, 9).

La edad, el peso y el consumo de inhibidores de bomba de protones pueden afectar la

biodisponibilidad de la aspirina. El consumo de ciertos fármacos antiinflamatorios no esteroideos, tales como el ibuprofen o el naproxen, interfiere con la actividad acetiladora de la aspirina sobre la ciclooxigenasa (ver más adelante el apartado sobre interacciones). Aunque la baja dosis de aspirina puede potencialmente ser una causa aparente de falta de respuesta a la aspirina, el uso de dosis mayores no está justificado, y se ve sobrepasado por el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Sin embargo, en condiciones de recambio plaquetario incrementado (por ejemplo, SCA, derivación de arteria coronaria y otros procedimientos quirúrgicos, infección aguda o crónica, o inflamación), parece razonable un incremento temporal en la dosis de aspirina, aunque no está comprobado.

Evidencias para el uso de la terapia dual

El enfoque más prometedor para estos cuadros, más que el reemplazo de la aspirina, o el incremento de su dosis, parece ser el añadido de otro agente antiplaquetario o antitrombótico. Entre esos agentes se encuentra el clopidogrel, el cual es un derivado estructural de la ticlopidina y también es un pro-fármaco. Es varias veces más potente que la ticlopidina y presenta menos efectos secundarios. Es un antagonista de los receptores de ADP plaquetarios, interfiere con la activación plaquetaria, la degranulación y evita la activación del receptor GP IIb/IIIa. Combinado con la aspirina, constituye la terapia dual antiagregante más conocida y utilizada. Varios estudios, como lo detallaremos a continuación, han soportado el enfoque de la terapia dual aspirina-clopidogrel.

Hay condiciones en las cuales no se ha demostrado que la terapia dual sea mejor que la aspirina sola como, por ejemplo, en la prevención primaria de eventos coronarios o cerebrales en pacientes con un alto riesgo. La aspirina (75 a 162 mg) es el tratamiento preferido para prevención primaria; el clopidogrel sólo se uti-

lizaría en estos casos en pacientes con alergia o intolerancia a la aspirina. Igualmente, no es recomendable la terapia dual en pacientes con un ictus reciente o un ataque isquémico transitorio, ya que se incrementan los efectos adversos sin ofrecer un beneficio adicional.

El beneficio clínico del uso temprano de la llamada terapia dual antiagregante a base de aspirina y clopidogrel en pacientes con infarto al miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI, por sus siglas en inglés) se hizo evidente con el estudio clásico CURE (Clopidogrel en Angina Inestable para Prevenir Eventos Recurrentes) (10). El tratamiento por 3-12 meses (promedio: 9 meses) de 12.562 pacientes disminuyó la incidencia de muerte cardiovascular, IM e ictus a los 12 meses a 9,3%, en comparación con 11,4% en los pacientes que recibieron aspirina sola ($p < 0,001$). Es de hacer notar que una proporción significativa de estos pacientes recibió posteriormente alguna forma de revascularización (angioplastia por balón, colocación de *stent* o injerto coronario por derivación) durante su hospitalización inicial, pero los resultados fueron similares, independientemente de si se realizó el procedimiento o no.

El tratamiento en los pacientes con SCA e IM sin elevación del segmento ST sometidos a intervención coronaria percutánea (PCI, por sus siglas en inglés) se evaluó en el estudio PCI-CURE (11), estudio en el cual se corroboró que esta combinación fue muy eficaz en esta población. Los pacientes que recibieron clopidogrel más aspirina por 1 año después de PCI tuvieron una incidencia combinada de muerte, infarto al miocardio o ictus de 8,8% comparado con 12,6% en los pacientes que recibieron la terapia de combinación por 28 días seguido de aspirina sola ($p = 0,03$).

El *stent* coronario ha mejorado los resultados de la intervención coronaria percutánea. Sin embargo, la trombosis del *stent* ha sido una de las preocupaciones principales, por lo cual con-

tinúan desarrollándose estudios clínicos para evitar esta complicación, sin llegar a los riesgos de hemorragia severa que se han observado con fármacos del tipo de inhibidores orales de la glicoproteína IIb/IIIa. Clopidogrel ha demostrado ser una droga eficaz y con un mejor perfil en cuanto a complicaciones hemorrágicas. El uso de la combinación clopidogrel-aspirina se ha convertido en el estándar de cuidado para evitar la trombosis del *stent*. La angioplastia con *stent* fue aprobada en los Estados Unidos por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) a mediados de 1.990. El procedimiento se basa en el cateterismo de la arteria enferma y la colocación del *stent*, que es un pequeño tubo de malla de alambre de acero inoxidable expandible, para mantener la permeabilidad del vaso. Además de tratar las arterias coronarias, los *stents* también son utilizados en otras arterias del organismo (Iliacas, renales, carótidas). Este procedimiento, si bien lleva a una disminución hasta en un 90% de la obstrucción inicial, exacerba el riesgo de una nueva trombosis coronaria, motivado a los factores de crecimiento liberados por las plaquetas en la pared vascular, la liberación de endotelina y angiotensina II, que penetran en las células musculares lisas de la capa media arterial y promueven el crecimiento de células musculares lisas y fibroblastos. Como resultado, se produce hiperplasia de la íntima y la consiguiente re-estenosis. Se dice que el riesgo de re-estenosis es de aproximadamente el 20% dentro de los primeros 6 meses de colocado, frente al 30-40% que sigue a la angioplastia con balón. Los pacientes con re-estenosis tienen peor pronóstico y una alta incidencia de IM y mortalidad elevada en comparación con los que no han sufrido re-estenosis. El riesgo de re-estenosis del *stent* se trató de enfrentar con los llamados *stents* liberadores de fármacos (SLF), los cuales utilizan medicamentos con propiedades antiproliferativas, antiinflamatorias, inmunosupresoras y con citostáticos. Si bien es cierto que estos dispo-

sitivos han reducido el riesgo de re-estenosis y la necesidad de revascularización temprana, los SLF se han asociado con un exceso de trombosis tardía y muy tardía (12-15).

Para minimizar el riesgo de re-estenosis, se utilizan distintos fármacos antiplaquetarios luego del procedimiento. Luego de intervencionismo coronario, varios fármacos han demostrado poseer un sitio de acción conocido y establecido, al igual que sus efectos secundarios (16). Entre dichos fármacos podemos mencionar los siguientes:

-Aspirina: inactiva la ciclooxigenasa (COX) y bloquea la formación de tromboxano A₂; su efecto secundario más conocido es la hemorragia gastrointestinal. A dosis bajas inhibe irreversiblemente la COX 1; a dosis moderadas o altas inhibe de manera no selectiva la COX (1 y 2).

-Ticlopidina y clopidogrel: son tienopiridinas. Bloquean el receptor de adenosín difosfato (ADP) e inhiben la agregación plaquetaria inducida por ADP. La ticlopidina puede producir neutropenia y púrpura trombocitopénica; el clopidogrel produce estos efectos aparentemente en menor proporción que la ticlopidina, aunque siempre existe un riesgo de sangrado.

-Prasugrel: es también una tienopiridina, similar al clopidogrel. En algunos aspectos ha demostrado ventajas, pero hasta el momento no ha demostrado ser superior. Aparentemente tiene mayor riesgo de sangrado que con el clopidogrel.

-Abciximab: es un anticuerpo monoclonal. Bloquea el receptor de glucoproteína IIb/ IIIa. Puede producir trombocitopenia y sangrado.

-Eptifibatida: es una molécula peptídica, derivada del veneno de serpiente. Inhibe al receptor IIb/ IIIa y puede producir

trombocitopenia y sangrado.

-Tirofiban: es un derivado no peptídico que inhibe al receptor IIb/ IIIa y puede producir trombocitopenia y sangrado.

-Ticagrelor: inhibe P2Y₁₂. No requiere activación metabólica, como el clopidogrel. La inhibición plaquetaria con el ticagrelor es reversible, lo cual presenta riesgos.

La duración óptima del tratamiento dual antiagregante puede variar en función de la condición clínica. En general, para los pacientes sometidos a *stent*, se recomienda mantenerlo al menos por 12 meses. La suspensión precoz se ha asociado con eventos de re-estenosis. Una terapia más prolongada debería indicarse solamente en aquellos pacientes con un riesgo protrombótico definido (ej., pacientes con IM previo) y un riesgo relativamente bajo de hemorragia. Se deben excluir pacientes con un elevado riesgo para hemorragia, como serían los siguientes: historia de tendencia hemorrágica, edad avanzada, trombocitopenia, ictus o ataque isquémico transitorio reciente, o los que están bajo tratamiento crónico con anticoagulantes o con antiinflamatorios no esteroideos (AINES); así mismo, pacientes de muy bajo peso, con hipertensión mal controlada, insuficiencia renal crónica o alcoholismo.

El estudio CREDO (Clopidogrel para la Reducción de Eventos Durante Observación) (17) evaluó 2.116 pacientes que debían ser sometidos a PCI electiva o fueron considerados como con alta probabilidad de ser sometidos a PCI, enrolados en 99 centros en Norteamérica, entre junio de 1.999 y abril de 2.001. Los resultados del estudio indicaron que, en pacientes sometidos a PCI, la continuación de la terapia con clopidogrel y aspirina por 1 año lleva a una reducción significativa en eventos aterotrombóticos irreversibles comparado con el tratamiento por sólo 4 semanas.

Si bien los estudios clásicos (10, 11) ya han demostrado la utilidad de la terapia dual antiagregante en el SCA sin elevación del segmento ST y en la utilización de PCI y de *stents*, estudios clínicos recientes también han proporcionado evidencia para el uso combinado de clopidogrel más aspirina en la reducción del riesgo de eventos tromboticos en pacientes con SCA con elevación del segmento ST. El Estudio Clopidogrel y Metoprolol en Infarto al Miocardio/ Segundo Estudio Chino Cardíaco (COMMIT/CCS-2) (18) fue un estudio de gran poder estadístico, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, coordinado conjuntamente por la Unidad de Servicio de Estudios Clínicos de la Universidad de Oxford, UK, y el Hospital Fuwai, Academia China de Ciencias Médicas, Beijing, China. Con una duración de 5 años, se reclutaron 45.852 pacientes en 1.250 hospitales con atención de emergencia de IM en toda China. Los objetivos del brazo antiplaquetario del estudio fueron investigar si la adición de clopidogrel (75 mg/día) a aspirina y terapia estándar fibrinolítica y anticoagulante podría reducir aún más el riesgo combinado de muerte, IM recurrente o ictus o mejorar la mortalidad, comparado con placebo. Los pacientes fueron enrolados dentro de las 24 horas del inicio de los síntomas, y el período programado de tratamiento fue de 4 semanas, o antes del egreso del hospital. No hubo limitación de edad; la edad promedio fue 61 años; 26% de los pacientes tenían 70 años o más. Los resultados del estudio mostraron que la adición de clopidogrel redujo significativamente el riesgo relativo de muerte hospitalaria en 7% ($p = 0,03$), y el riesgo de complejo de eventos cardiovasculares (muerte, re-infarto o ictus) en aproximadamente 10% ($p = 0,002$). No hubo aparente incremento en hemorragias mayores, aun cuando la terapia dual se administró junto con agentes fibrinolíticos, o en ancianos. Estos resultados representan el primer cambio en más de 10 años en la terapia farmacológica

de re perfusión que logra un beneficio en la mortalidad para pacientes con IM con elevación del segmento ST (STEMI) (18). Los estudios anteriores con terapia fibrinolítica habían demostrado falla en restaurar el flujo coronario en aproximadamente 20% de los pacientes, e incremento de la mortalidad. Los beneficios de añadir clopidogrel a la aspirina se apreciaron en un amplio rango de pacientes, aún en mayores de 70 años y en aquellos que se presentaron varias horas después del inicio de los síntomas. Los hallazgos derivados de este gran estudio, usando un protocolo sencillo, que permite la aproximación a la práctica clínica en el mundo real, son aplicables a pacientes con STEMI en muchos otros países del mundo.

El estudio CLARITY (19) enroló 3.491 pacientes, entre 18 y 75 años de edad, que se presentaron dentro de las 12 horas después del comienzo de un IM con elevación ST, y fueron asignados al azar a recibir clopidogrel (300 mg de dosis de carga seguido por 75 mg una vez al día) o placebo. Los pacientes habían recibido un agente fibrinolítico, aspirina, y, si estaba indicada, heparina (dispensada de acuerdo con el peso corporal), y se programaron para serle practicada una angiografía 48 a 192 horas después del inicio de la medicación del estudio. El punto final primario de eficacia fue una combinación de una arteria ocluida, relacionada con el infarto (definida por un flujo grado 0 a 1 de trombolisis en IM) en la angiografía, o muerte o IM recurrente antes de la angiografía. Se observó una reducción absoluta de 6,7 puntos porcentuales en la tasa del punto final primario de eficacia con clopidogrel. A los 30 días, la terapia con clopidogrel redujo el riesgo del punto final combinado de muerte por causas cardiovasculares, IM recurrente o isquemia recurrente llevando a la necesidad de revascularización urgente en un 20 por ciento ($p = 0,03$). La incidencia de hemorragia mayor y hemorragia intracranial fue similar en los dos grupos. La conclusión de

este trabajo fue que, en pacientes de 75 años o más, que tienen STEMI y que reciben aspirina y un régimen estándar fibrinolítico, la adición de clopidogrel mejora la tasa de permeabilidad de la arteria relacionada con el infarto, y reduce las complicaciones isquémicas.

Los estudios COMMIT y CLARITY han demostrado que el clopidogrel es una terapia añadida segura y efectiva en el tratamiento temprano del STEMI. Considerando toda la evidencia, resulta razonable indicar clopidogrel 300 mg para pacientes menores de 75 años de edad con IM anterior con elevación del segmento ST y clopidogrel 75 mg para pacientes mayores de 75 años. Iniciar clopidogrel en la ambulancia puede reducir el tiempo de isquemia y promover una mejor y más rápida re-perfusión. “Si se administrara, sobre la base de los resultados de COMMIT y CLARITY una terapia temprana con clopidogrel en el hospital a justamente 1 millón de los 10 millones de pacientes que tienen un IM cada año, entonces, con la presente evidencia, se podrían prevenir 5.000 muertes y 5.000 re-infartos no fatales e ictus (probablemente sin un incremento importante en hemorragias mayores)” (21).

En el estudio CHARISMA (22), se asignaron 15.603 pacientes con ECV clínicamente evidente o con múltiples factores de riesgo, a recibir clopidogrel (75 mg/día) más aspirina a dosis bajas (75 a 162 mg/día) o placebo más aspirina, y se controlaron por una mediana de 28 meses. Globalmente no se observó beneficio de la terapia dual antiplaquetaria en cuanto al punto final primario de muerte, IM o ictus. Los pacientes con múltiples factores de riesgo no se beneficiaron de esta terapia dual, con una tasa de 6,6% para el punto final primario, comparado con 5,5% en el grupo placebo; hubo un incremento no significativo de hemorragia severa en este grupo de pacientes con múltiples factores de riesgo. De acuerdo con este estudio, los médicos no deben prescribir terapia dual antipla-

quetaria a pacientes con factores de riesgo, pero sin enfermedad cardiovascular clínicamente documentada. Sin embargo, como punto importante de este estudio, el subgrupo de pacientes con ECV establecida ($n = 12.153$), si mostró resultados positivos (reducción relativa de riesgo, 13%; $p = 0,046$). Con base a estos resultados, CHARISMA sugiere que puede haber beneficio con la terapia dual antiplaquetaria prolongada en pacientes estables con eventos isquémicos previos documentados (21, 22). Los autores plantean la posibilidad de que la ruptura de la placa y la trombosis sean una condición previa para que funcione la terapia dual.

Los pacientes con diabetes mellitus constituyen un grupo de pacientes con características muy especiales en lo que respecta a eventos aterotrombóticos. En estos pacientes, la terapia dual ha propiciado una reducción importante de la tasa de eventos aterotrombóticos; sin embargo, las tasas de recurrencia continúan siendo elevadas, lo que pudiera explicarse en parte por una inhibición plaquetaria inadecuada. En estos pacientes es posible que se tenga que llegar a regímenes antitrombóticos más potentes (23).

Interacciones medicamentosas a tener en cuenta al usar la terapia dual

Entre las diversas interacciones medicamentosas que pudieran presentar los fármacos a los cuales hacemos referencia en esta revisión, es importante tomar en consideración la interferencia que se observa en los pacientes tratados con aspirina como antiplaquetario cuando reciben otros analgésicos no opioides (24). Particular cuidado se ha recomendado al utilizar concomitantemente ibuprofen y aspirina. Se ha explicado esta interferencia por competencia en el sitio de acceso de acetilación de la COX (25). La acción de inhibición reversible de la COX plaquetaria impediría así la acción irreversible de la aspirina sobre la enzima en cuestión.

Con relación al clopidogrel, es posible que

algunos fármacos inhiban la conversión del pro-fármaco a su forma activa (claritromicina, fluoxetina, fluvoxamina, ketoconazol, voriconazol); se ha planteado también la posibilidad de interacción desfavorable con el uso de estatinas, aunque el estudio CREDO aparentemente concluyó que tal interacción no era significativa. Se ha planteado la posibilidad de menor eficacia del clopidogrel en presencia de diversos inhibidores de bomba de protones (IBP), fluoxetina, azoles antifúngicos, bloqueadores de canales de calcio, sulfonilureas y ritonavir. Se espera aumento de sus efectos antiplaquetarios cuando se prescribe concomitantemente clopidogrel con aspirina (el objeto de esta revisión), curcumina, ciclosporina, hierba de San Juan, rifampicina e inhibidores de la enzima convertidora (26, 27).

¿Es perjudicial la interacción del clopidogrel con los IBP? El consenso actual recomienda la utilización de IBP como medida profiláctica de protección gastroduodenal ante todo paciente que vaya a ser tratado con terapia dual a base de ácido acetil salicílico y clopidogrel. Recientemente se ha llamado la atención a una probable interacción medicamentosa entre los IBP, más específicamente, el omeprazol, y clopidogrel, sobre la base de la inhibición enzimática de CYP2C19, responsable de la conversión de clopidogrel en su metabolito activo. Estudios observacionales han sugerido una interacción entre clopidogrel y omeprazol que pudiera llevar a incremento de eventos tromboembólicos (28). En el 2010, la FDA añadió un requerimiento para incluir un cuadro de advertencia al etiquetado del clopidogrel para llamar la atención al hecho de que los pacientes con pobre actividad metabólica CYP2C19 están en un mayor riesgo de desenlaces cardiovasculares adversos debido a la menor eficacia del clopidogrel. Sin embargo, no se tiene hasta el momento evidencia concluyente para desaconsejar el uso de IBP con clopidogrel, pero sí se ha señalado evidencia de beneficio en términos de reducción de hemorra-

gias digestivas (29). La tendencia de retirar los IBP no está justificada y puede hacer más daño que beneficio en pacientes con alto riesgo de hemorragia gastrointestinal (30). También se ha propuesto en este sentido utilizar IBP con menor capacidad inhibitoria CYP2C19 (ejemplo, lansoprazol en lugar de omeprazol).

Otro aspecto a tener en cuenta al estudiar la terapia dual aspirina-clopidogrel es lo relativo a costo efectividad. Ya de por sí la patología coronaria es una patología que amerita muchos recursos. En este escenario, la terapia dual parece ser costo-efectiva, sobre las recomendaciones actuales de mantener la terapia dual por 12 meses en intervención percutánea por SCA independientemente del tipo de *stent* implantado, mientras que en el caso de intervención percutánea sin SCA, se recomienda al menos 12 meses de terapia dual para pacientes que reciben *stents* medicados (SLF) y al menos 1 mes, y hasta 12 meses para pacientes que reciben los *stents* “desnudos”. Es razonable una discontinuación precoz de la terapia dual en pacientes con alto riesgo de hemorragia si el riesgo excede el beneficio previsto (31).

¿Qué son las tabletas de combinación fija?

Las tabletas de combinación fija (TCF) son una estrategia para facilitar la adherencia al cumplimiento de la terapia. Existen TCF en áreas terapéuticas tan variadas como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (32), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (33), diabetes (34) y otras. La utilización de estos preparados de combinación fija ha representado ventajas importantes en cuanto a calidad de vida, seguridad en la utilización de los principios medicamentosos respectivos y facilidad de uso. En el área cardiovascular, los medicamentos individuales (aspirina, medicamentos contra la hipertensión, estatinas, etc.) han sido recomendados para utilizar de forma combinada en prevención secundaria (35); sin embargo, ha ha-

bido cierta resistencia a utilizar estas tabletas de combinación fija. La información actual precisa sobre farmacocinética (de los componentes individuales y de la combinación de los mismos), factores de riesgo y tolerabilidad, debería ser suficiente para solicitar a los organismos de regulación la aprobación de estas tabletas de combinación fija para individuos de alto riesgo, y diseminar esta información entre los clínicos. La cultura médica tradicional ha planteado siempre la utilización de un fármaco a la vez, haciendo combinaciones diversas basadas en el “ensayo y error”. Es de esperar que la utilización a gran escala de estas TCF, acompañada de las medidas de modificación del estilo de vida reduzcan el riesgo cardiovascular hasta en un 60% (35). De acuerdo con el artículo de Huffman y Yusuf (36), la terapia a base de combinaciones en dosis fija (o “polipíldora”) ha demostrado mejorar la adherencia en un 33% comparado con la terapia usual en prevención secundaria cardiovascular. En dicho artículo, los autores señalan que la terapia con la polipíldora cumple con los criterios para medicinas esenciales, en una solicitud a la Organización Mundial de la Salud para incluirlas como medicinas esenciales, para facilitar su acceso y el potencial para así reducir algunos millones de muertes prematuras y la morbilidad relacionada por ECV a un costo razonable (36).

CONCLUSIÓN

En conclusión, ante la prevalencia tan elevada de las ECV en el mundo, se hace imperativo en nuestro medio ofrecer terapias fáciles de ser administradas, efectivas, y que no aumenten de manera desproporcionada los riesgos en la población afectada. La terapia dual clopidogrel-aspirina ha demostrado amplia efectividad para disminuir la probabilidad de muerte, IM, ictus, y necesidad de revascularización en distintas poblaciones, sin incrementar de manera significativa la posibilidad de hemorragia. La terapia

dual se ha considerado como un estándar en los siguientes casos:

a. SCA sin elevación del segmento ST, incluyendo pacientes sometidos a colocación de *stent* en el curso del tratamiento. En este grupo de pacientes se recomienda una dosis de carga del clopidogrel, y posteriormente una dosis diaria en combinación con aspirina durante 12 meses.

b. SCA con elevación del segmento ST. La evidencia actual recomienda el uso de la terapia dual por corto tiempo (aproximadamente 4 semanas) (15). Una mayor duración de uso no ha sido definida en estos pacientes, aunque actualizaciones recientes de los lineamientos consideran razonable la combinación clopidogrel-aspirina por hasta un año (22).

Por todos estos aspectos se considera que la presentación del ácido acetilsalicílico (aspirina) y el clopidogrel en una sola tableta, sería de suma utilidad en el tratamiento de pacientes con SCA, con o sin elevación de la onda T, y en pacientes que han sido sometidos a *stent*. La terapia combinada facilita el cumplimiento por parte del paciente y disminuye la tasa de eventos de muerte cardiovascular, re-estenosis o nuevo evento trombótico, sin incremento importante en la incidencia de eventos hemorrágicos.

REFERENCIAS

1. **Mahley RW, Bersot TP**, Capítulo 35: Farmacoterapia de la Hipercolesterolemia y Dislipidemia, en: Goodman & Gilman Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 11^a Ed. McGraw-Hill, México, 2007, pp: 933-965.
2. <http://www.who.int/whr/2003/chapter6/es/index1.html>.
3. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/index2.html>.

4. **Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A.** Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med* 2016; 4 (13): 256; <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2016.06.33>.
5. **Faxon DP, Nesto RW.** Antiplatelet therapy in populations at high risk of atherothrombosis *JAMA* 2006; 98 (5): 711-721.
6. **Projahn D, Koenen R.** Platelets: key players in vascular inflammation. *J Leukoc Biol* 2012; 92: 1167-1175.
7. **Ferreira SMV, SantAna DLM.** Platelet antiaggregants in primary and secondary prevention of atherothrombotic events. *Arq Bras Cardiol* 2013; 100 (6): e78-e84.
8. **Ruiz Mori E.** Antiagregantes plaquetarios. *Rev Peruana Cardiol* 2006 XXXII (1): 29-38.
9. **Eikelboom J, Hirsh J, Weitz J, Johnston M, Yi Q, Yusuf S.** Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002; 105 (14): 1650-1655.
10. **Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators.** Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
11. **Mehta S, Yusuf S, Peters R, Bertrand ME, Lewis B, Natarajan MK, for the CURE Investigators.** Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-533.
12. **Lombo B, Rendón I, Satizábal C, Rivas C, Sarmiento D, Carvajal C, Mor J, Diez J.** Incidencia de trombosis de *stents* coronarios en el “mundo real”. *Rev Col Cardiol* 2010; 17(3): 99-105.
13. **Moreno R.** Seguimiento del tratamiento antiagregante tras la implantación de *stents* coronarios. IT del Sistema Nacional de Salud. Madrid. 2007; 31(3): 88-97.
14. **Vetcher D.** Trombosis tardía del *stent*. *Rev Fed Arg de Cardiol* 2007; 36(1): 6-9.
15. **Rha SW.** Duration of dual antiplatelet treatment in the era of next generation drug-eluting *stents* *World J Cardiol* 2014; 6 (4): 148-153.
16. **Arzamendi D, Freixa X, Puig M, Heras M.** Mecanismo de acción de los fármacos antitrombóticos. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2006; 6: 2H-10H.
17. **Steinhubl SR, Berger PB, Tift Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ; CREDO Investigators.** Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288 (19): 2411-2420.
18. **Chen ZM1, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS; COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group.** Addition of clopidogrel to aspirin in 45.852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9497): 1607-1621.
19. **Sabatine MS, Cannon CP, Gibson M, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E, for the CLARITY-TIMI Investigators.** Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179-1189.
20. **Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger P,**

- Black HR, Boden WE for the CHARISMA Investigators** Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354:1706-1717.
21. **Bakhru MR, Bhatt DL.** Interpreting the CHARISMA study. What is the role of dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin? *Clev Clin J Med* 2008; 75 (4): 289-295.
 22. **A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures.** ACC/ AHA 2008 Performance Measures for Adult ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2008; 118: 2596-2648.
 23. **Park Y, Franchi F, Rollini F, Angiolillo D.** Antithrombotic therapy for secondary prevention in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease. *Circulation J* 2016; 80: 791-801.
 24. **Polzin A, Hohfield T, Kelm M, Zeus T.** Impairment of aspirin antiplatelet effect by non-opioid analgesic medication. *World J Cardiol* 2015; 7 (7): 383-391.
 25. **Moore N, Pollack C, Butkerait P.** Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 1061-1075.
 26. **Wang Z-Y, Chen M, Zhu L-L, Yu L-S, Zeng S, Xiang M-X, Zhou Q.** Pharmacokinetic drug interactions with clopidogrel: updated review and risk management in combination therapy. *Ther Clin Risk Manag* 2015 (11): 449-467.
 27. **Chaves B L.** Antiplaquetarios. *Rev Costarr Cardiol.* 2012; 14 (1-2): 21-25.
 28. **Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, Andreotti F, Lip GYH, Verheugt FWA, on behalf of ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy and ESC Working Group on Thrombosis.** Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J* 2013; 34: 1708-1715.
 29. **Casado-Arroyo R, Muñoz-Villalenguas M, Lanas A.** Antiagregantes plaquetarios e inhibidores de la bomba de protones. ¿Cómo optimizar el riesgo-beneficio en los pacientes con riesgo cardiovascular y riesgo de hemorragia gastrointestinal? *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34 (7): 478-491.
 30. **Suzuki Y, Suzuki H, Umetsu R, Uranishi H, Abe J, Nishibata Y, Sekiya Y, Miyamura N, Hara H, Tsuchiya T, Kinosada Y, Nakamura M.** Analysis of the interaction between clopidogrel, aspirin and proton pump inhibitors using the FDA Adverse Event Reporting System Database. *Biol Pharm Bull* 2015; 38 (5): 680-686.
 31. **Weintraub WS, Mandel L, Weiss SA.** Antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: economic considerations. *Pharmacoeconomics* 2013; 31(11): 959-970.
 32. **Clay PG, Nag S, Graham CM, Narayanan S.** Meta-Analysis of studies comparing simple and multi-tablet fixed dose combination HIV treatment regimens. *Medicine* 2016; 94 (42): e1677.
 33. **Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo JV, Roche N, Ayers T, for the FLAME Investigators.** Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Eng J Med* 2016 DOI: 10.1056/NEJMoa1516385.
 34. **Lim PC, Chong CP.** What's next after metformin? Focus on sulphonylurea: add-on or combination therapy. *Pharm Prac* 2015; 13 (3) 606. Doi: 10.18549/Pharm-Pract.2015.03.606.
 35. **Yusuf S. Working Group on the Summit on Combination Therapy for CVD.**

Combination pharmacotherapy to prevent cardiovascular disease: present status and challenges. *Eur Heart J* 1 2014 (35): 353-364.

36. **Huffman MD, Yusuf S.** Polypills. Essential medicines for cardiovascular secondary prevention? *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1368-1670.