



Año 2000

Número 17

Versión electrónica en:  
[www.easp.es/cadime](http://www.easp.es/cadime)  
(todas las publicaciones desde 1994)

*Boletín Terapéutico ANDALUZ*

MONOGRAFÍAS

# Antiagregantes plaquetarios en atención primaria

Redacción: CADIME,  
Escuela Andaluza de Salud Pública  
Apdo. 2070. Granada 18080, España.  
Tfno. (958) 02 74 00, Fax (958) 02 75 05  
e-mail: [cadime@easp.es](mailto:cadime@easp.es)  
[www.easp.es/cadime](http://www.easp.es/cadime)

Año XVI, nº 17, 1.º semestre 2000

**EASP**  
Escuela Andaluza  
de Salud Pública

Servicio Andaluz de Salud

**CI**  
Cadime  
Centro Andaluz  
de Información  
de Medicamentos

# Antiagregantes plaquetarios en atención primaria

*En la revisión de esta monografía han participado como consultores externos, el Dr. D. José Pedro de la Cruz Cortés, Profesor Titular de Farmacología y el Dr. D. Felipe Sánchez de la Cuesta, Catedrático de Farmacología, del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga.*

## ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN .....	7
II. FISIOPATOLOGÍA DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA.....	9
III. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE LOS ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS ..	10
III.1. Ácido acetilsalicílico (AAS) .....	10
III.2. Dipiridamol .....	13
III.3. Ticlopidina .....	14
III.4. Clopidogrel .....	17
III.5. Trifusal .....	21
III.6. Ditazol .....	22
III.7. Antagonistas del receptor de glucoproteína IIb/IIIa: abciximab, eptifibatida, tirofiban .....	22
III.8. Otros antiagregantes plaquetarios de uso pa- renteral: epoprostenol (prostaciclina), ilo- prost.....	26
IV. CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS .....	28
V. CONCLUSIONES .....	30
VI. BIBLIOGRAFÍA .....	32

## I. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardio y cerebrovasculares, en particular las de origen tromboembólico, representan una importante causa de morbi-mortalidad en los países desarrollados. En los últimos diez años se ha observado cierta reducción de su prevalencia y de la mortalidad asociada a las mismas, probablemente debida a un mejor control de los factores de riesgo: tabaco, hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes, etc; así como, a los progresos alcanzados en cuanto a su prevención y tratamiento (1-3).

Conceptualmente se denominan antiagregantes plaquetarios (AGP) a un grupo de medicamentos que, por distintos mecanismos -y a diferentes niveles- evitan la activación plaquetaria, impidiendo o minimizando el fenómeno trombótico sin originar riesgo hemorrágico grave (4-6). Estos medicamentos han mostrado su eficacia en los procesos trombóticos arteriales -coronarios, cerebrovasculares o periféricos- mediados por plaquetas, para prevenir la aparición de las complicaciones vasculares que con frecuencia se asocian a los mismos, así como coadyuvantes de la heparinoterapia en la prevención de trombosis venosas profundas postoperatorias (1,3,7,8). Constituyen actualmente, junto a los agentes trombolíticos y los anticoagulantes, uno de los pilares en el tratamiento y la prevención de este tipo de enfermedades; aunque, en ningún caso, son sustitutivos de otros tratamientos cardiovasculares o medidas preventivas, tales como: abandono del hábito de fumar, práctica de ejercicio físico, dieta adecuada, etc. (1-3,6,9,10).

El posible beneficio del uso de los AGP en la prevención primaria de complicaciones tromboembólicas en pacientes sin alteraciones vasculares aparentes parece poco claro y estadísticamente incierto; ya que éstos presentan, en principio, un riesgo relativamente bajo de sufrir un evento vascular. A la vista de los datos disponibles, no existen evidencias que justifiquen su utilización rutinaria de forma preventiva en estos individuos; dado además el riesgo de toxicidad asociado a los mismos (1-3,11).

En los últimos años se han desarrollado numerosos agentes con actividad antiagregante plaquetaria y se han realizado multitud de estudios sobre ellos (en su mayoría comparativos frente a ácido acetilsalicílico) que han proporcionado nuevos datos que podrían ayudar a precisar el lugar en la terapéutica de cada uno de los medicamentos de este grupo (3,10,12).

Esta monografía presenta una revisión de este grupo de medicamentos abordando, por una parte, las principales características diferenciales de los AGP disponibles en España (Tabla 1); y por otra, su eficacia y seguridad en las diferentes situaciones clínicas en las que se han estudiado. Asimismo se tratan aspectos tales como: su perfil de efectos adversos, contraindicaciones y coste, que en muchos casos pueden constituir aspectos relevantes para su selección. Incidiendo sobre todo en los de mayor uso en atención primaria (ácido acetilsalicílico, ticlopidina, clopidogrel, dipiridamol, triflusal) para intentar establecer, a la vista de la información disponible hasta el momento, su papel actual en la terapéutica cardiovascular.

---

## **MEDICAMENTOS CON ACTIVIDAD ANTIAGREGANTE PLAQUETARIA DISPONIBLES EN ESPAÑA (clasificados según su mecanismo de acción).**

---

1. Interferencia en la vía del ácido araquidónico: inhibidores de la síntesis de tromboxano A<sub>2</sub>:
  - **ácido acetilsalicílico**
  - **triflusal**
  - **ditazol**
2. Inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP (bloqueo de los receptores):
  - **ticlopidina**
  - **clopidogrel**
3. Antagonismo del receptor para fibrinógeno (glucoproteína IIb/IIIa):
  - **abciximab** (P)
  - **tirofibán** (P)
  - **eptifibatida** (P)
4. Modulación de mecanismos relacionados con el AMPc y el GMPc:
  - **dipiridamol** (\*)
  - **prostaciclina** (P)
  - **iloprost** (P)

---

**Tabla 1**

(\*) Sólo en asociación con AAS (poco eficaz como monoterapia)

(P) Sólo disponible para uso parenteral.

## II. FISIOPATOLOGÍA DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA (Figura 1)

El proceso de formación del trombo es la consecuencia patológica de la activación del mecanismo hemostático, el cual depende de un sistema enzimático complejo regulado por la acción de diversos factores activadores e inhibidores (4,5,13). En su desarrollo están implicados los elementos circulantes, las estructuras de la pared vascular y las proteínas plasmáticas (9,13).

### FISIOPATOLOGÍA DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA Y NIVEL DE ACCIÓN DE ALGUNOS ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

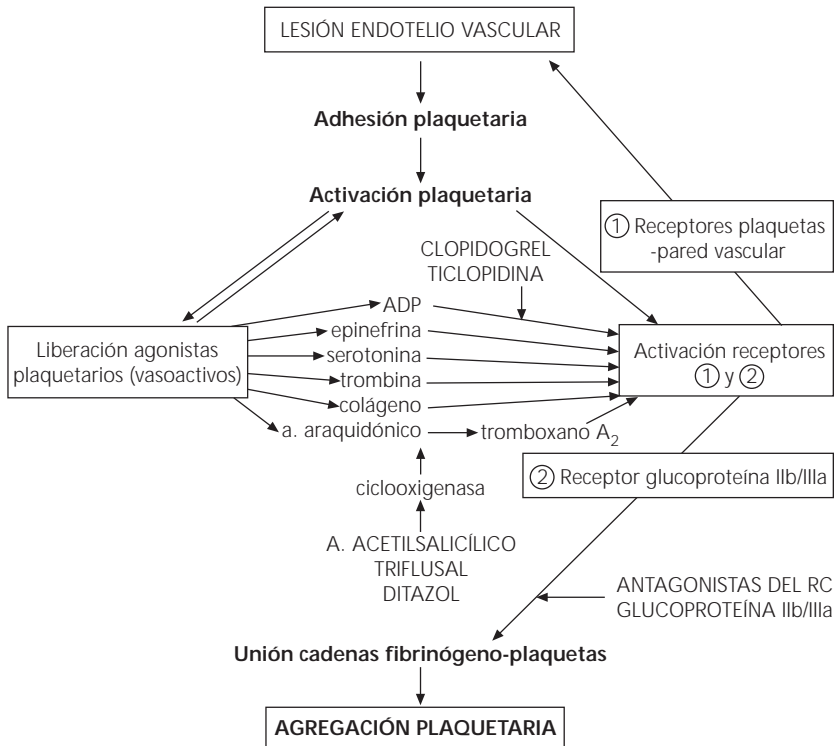


Figura 1. Modificada de 3,6,11

ADP=adenosin difosfato

RC=receptores

El proceso de agregación plaquetaria se desarrolla en dos secuencias: en primer lugar, mediante la *adhesión* de las plaquetas a la superficie vascular lesionada (subendotelio); y, posteriormente, mediante la *activación* plaquetaria, cuyo resultado final consiste en la formación de un entramado de plaquetas y cadenas de fibrinógeno que forman el trombo. Por su parte, la *activación* de las plaquetas comprende: 1) la formación y liberación de sustancias vasoactivas o agonistas plaquetarios -tromboxano  $A_2$ , adenosina difosfato, trombina, epinefrina, serotonina, colágeno- que favorecen el proceso de agregación induciendo a su vez la activación de otras plaquetas (reacción en cascada); y 2) la activación de receptores de proteínas en la membrana plaquetaria, entre los que se encuentra el responsable de la fijación de las plaquetas a la zona lesionada (factor de Von Willebrand) y el más importante, el receptor glucoproteína IIb/IIIa que reconoce y fija las cadenas de fibrinógeno, formando la trama final del tapón hemostático. Fisiológicamente, todo este proceso puede ser a su vez inhibido por otras sustancias –principalmente prostaciclina y óxido nítrico- que aumentan las concentraciones de AMP-cíclico en las plaquetas y en la pared vascular mediante una estimulación de la adenilciclasa (prostaciclina) o bien, aumentan las concentraciones de GMP-cíclico por estímulo de la guanilciclasa (óxido nítrico) (5-7,9,14).

### **III. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE LOS ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS**

#### **III.1. Ácido acetilsalicílico (AAS)**

Disponible desde hace más de 100 años y utilizado inicialmente por su actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética, fue el primer medicamento estudiado y utilizado por sus propiedades antiagregantes plaquetarias y ha sido y es la referencia frente al que se han comparado todos los AGP desarrollados con posterioridad (11,14,15).

El AAS ejerce su acción antiagregante principalmente, mediante el bloqueo irreversible de la ciclooxigenasa, lo que conlleva la reducción de la formación y liberación de tromboxano  $A_2$  (agonista plaquetario). Este efecto ocurre presistémicamente (en la circulación portal), es significativo aproximadamente una hora tras su administración y se produce de forma irreversible, por lo que permanece hasta la producción de nuevas plaquetas circulantes (que ocurre a los 7-10 días) (2,3,10-12,14).

Se dispone de una amplia experiencia clínica y numerosos estudios -más de 50 ensayos clínicos randomizados en un total de aproximadamente 100.000 pacientes- que han mostrado su eficacia a bajas dosis, en tratamientos a largo plazo, para la prevención secundaria de complicaciones tromboembólicas en pacientes con antecedentes de *angina estable o inestable, infarto de miocardio (IM), accidente cerebrovascular isquémico (ACV) o isquemia cerebral transitoria (ICT)* (1-3,6,10-12,15); así como en el tratamiento agudo de las mismas y en distintos tipos de *intervenciones quirúrgicas vasculares* (1-3,10,16). Habiéndose demostrado que su utilización en cualquiera de estas situaciones clínicas puede reducir en un 25-50% el riesgo de recaídas y de aparición de nuevos eventos vasculares oclusivos e incluso, reducir la mortalidad de origen vascular, sin aumentar significativamente la incidencia de hemorragia intracraneal a corto o a largo plazo (1-3,12,16,17).

En todos los procesos vasculares mencionados, su eficacia se mostró independiente del sexo, la edad o la presencia de otras enfermedades asociadas como diabetes o hipertensión; si bien, parece que su eficacia podría mejorar si su administración comienza lo más pronto posible tras el evento isquémico (2,12,15,16,18). El AAS ha mostrado ser también eficaz en pacientes con otros factores de riesgo vascular, tales como: alteraciones valvulares cardíacas, fibrilación auricular o enfermedad vascular periférica (10,15,18,19); si bien, existe cierta controversia sobre las recomendaciones de su utilización como AGP de elección en estos casos, dada la menor experiencia clínica disponible (2,20-22).

La dosis óptima de AAS como antiagregante plaquetario no ha sido definitivamente establecida y en la actualidad, las recomendaciones en este sentido siguen siendo variadas (ver Tabla 2) y en muchos casos difíciles de aplicar en la práctica, al no ajustarse a la composición de los preparados comerciales. Parece que dosis superiores a 75 mg/día no mejoran su efecto antiagregante, pero sí adelantan su efecto máximo, que es casi inmediato tras la administración de 160-325 mg (1,2,10,12,13). Dosis mayores de 325 mg se han asociado con mayor frecuencia a la aparición de reacciones adversas (sobre todo hemorragia) (1,2,10,23); y, por otra parte, podrían dar lugar a un efecto paradójico, al inhibir también la síntesis de las prostaciclina con actividad antiagregante (2,6). En general, y para la prevención secundaria de eventos vasculares recurrentes, se suele recomendar una dosis diaria de 50-325 mg en caso de *ACV* o *ICT* y de 75-325 mg en caso de *IM* o *angina de pecho* (2,15,24); si bien, recientemente, algunos autores consideran que ésta última podría reducirse incluso a 75-160 mg (3). Para el

tratamiento de la fase aguda en cualquiera de las situaciones, la dosis recomendada es de 160-325 mg (2,15,24).

Los principales efectos adversos asociados a AAS como antiagregante han sido reacciones alérgicas y alteraciones gastrointestinales (hemorragia, náuseas, vómitos, pirosis, dolor epigástrico y otras asintomáticas), descritas en el 25-30% de los pacientes tratados con dosis de 75-325 mg/día; siendo todos estos efectos adversos de carácter dosis-dependiente (1,2,10,14,15). Los preparados de cubierta entérica o de liberación sostenida no parecen reducir su toxicidad gastrointestinal: aunque pueden disminuir la posible aparición de lesiones gástricas derivadas de su acción local sobre las mucosas, no evitan las lesiones a largo plazo derivadas de su efecto inhibitor sobre la síntesis de prostaglandinas en los vasos sanguíneos, el cual parece ser independiente de la vía de administración y de la forma farmacéutica utilizada (1,2,10,12,15). Se ha señalado que la asociación de omeprazol o de misoprostol a bajas dosis (100 mg/día) podría reducir el riesgo y la gravedad de las alteraciones gastrointestinales asociadas al AAS, pero no hay evidencias de la eficacia de los antiulcerosos anti-H<sub>2</sub> en este sentido (2,12,15,25). El uso de AAS se ha asociado también a la aparición de hemorragia intracraneal (no dosis-dependiente), aunque parece que el riesgo es muy bajo en relación a los posibles beneficios (0,02-0,04%) (1,2,10,15).

El AAS está contraindicado en pacientes con úlcera péptica, alteraciones hemorrágicas, hipersensibilidad al AAS o asma y debería utilizarse con precaución en aquellos con alteraciones renales o hepáticas (2,14). En principio, no debería administrarse conjuntamente con alcohol, medicamentos que alteren la hemostasis o los que se unan en alta proporción a proteínas plasmáticas (p.ej. ácido valproico) (2,12,14).

En ninguno de los estudios realizados hasta la fecha se ha puesto de manifiesto la existencia de ventajas significativas, en términos de eficacia, de otros AGP frente al AAS en la prevención secundaria de eventos vasculares oclusivos, ni en el tratamiento agudo de dichas situaciones (1-3,10,15). Por otra parte, no hay que olvidar que su bajo coste determina una relación coste/eficacia muy favorable en relación a cualquiera de los otros AGP (2,3,26) (Tabla 3). Actualmente y, salvo contraindicación o intolerancia, el AAS se considera como el AGP de elección en cualquiera de las situaciones clínicas anteriores (ver Tabla 2), ya que además de haber sido el más estudiado, su utilización supone un beneficio terapéutico claro al que se asocia una ventaja económica considerable sobre otros tratamientos antiagregantes disponibles (2,18).

### III.2. Dipyridamol

Se trata de un derivado pirimido-pirimidina con propiedades vasodilatadoras y antiagregantes, cuyo mecanismo de acción no está totalmente establecido; así, se ha propuesto la posible intervención de diversos factores: inhibición de la fosfodiesterasa plaquetaria que produce acumulación de AMP-cíclico (con actividad antiagregante) en las plaquetas, bloqueo de la recaptación de adenosina por los hematíes y, finalmente, estimulación directa de la síntesis vascular de prostaciclina (3,10,11,14).

Su utilización se ha visto limitada en los últimos años, debido fundamentalmente a que su eficacia antiagregante parece incierta cuando se utiliza como monoterapia, siendo además necesaria la administración de dosis repetidas al ser su efecto antiagregante reversible. La asociación de dipyridamol + AAS se ha mostrado eficaz en la prevención secundaria de eventos vasculares oclusivos tras *ACV tromboembólico o ICT* y en *intervenciones de prótesis vasculares*, pero no en otro tipo de eventos coronarios (fase aguda o prevención secundaria). Los resultados de los estudios sobre su eficacia en estas situaciones han sido variados e incluso contradictorios, lo que ha dado lugar a la existencia de discrepancias en cuanto a las recomendaciones de uso (1,6,10,11,14,18,20,22,23).

En un estudio reciente multicéntrico, randomizado -*European Stroke Prevention Study Group II*- se ha puesto de manifiesto un efecto aditivo de ambos medicamentos; así, utilizados en asociación (AAS 25 mg + dipyridamol 200 mg x 2 veces/día) mejoran la eficacia de cualquiera de ellos en monoterapia en pacientes con antecedentes de *ACV* o *ICT*, reduciendo significativamente las recurrencias de nuevos eventos cerebrovasculares sin aumentar aparentemente el riesgo de hemorragia. Sin embargo, en este estudio no se observaron modificaciones en la tasa de mortalidad, la incidencia de *IM* o de otras complicaciones tromboembólicas. Los resultados de este estudio han hecho resurgir cierto interés sobre la utilidad de dicha asociación, que actualmente es considerada por muchos autores como otra posible alternativa, eventualmente útil, en la prevención secundaria de las situaciones clínicas referidas (1,18,23-25,27).

El dipyridamol presenta una baja biodisponibilidad oral siendo su eliminación principalmente hepática, con una vida media  $\approx$  10 horas (3,12). Como antiagregante, en la actualidad se utiliza casi exclusivamente en formulaciones asociado a AAS (a bajas dosis) (6,10,12), recomendándose preferiblemente los preparados de liberación controlada (no disponibles en España) para mejorar su baja biodisponibilidad oral y para suplir la necesidad de administrar dosis continuadas (3,10,12).

Los principales efectos adversos asociados al uso de dipiridamol han sido cefaleas y alteraciones gastrointestinales (sobre todo diarrea) y raramente, formación de cálculos biliares (1,10,12,14,23). Asimismo, potencia la toxicidad del AAS cuando se utiliza asociado a éste (1,14,23).

### III.3. Ticlopidina

Se trata de un derivado tienopiridínico cuyo mecanismo de acción consiste en la inhibición específica e irreversible de la agregación plaquetaria inducida por el ADP, bloqueando su fijación a los receptores correspondientes (3,6,28-30). Presenta un efecto antiagregante aditivo con AAS (7,29); y, análogamente a éste, prolonga el tiempo de hemorragia (1,5-2 veces a los 3-7 días de tratamiento) (12,29,30).

Tras su administración oral, su absorción es buena, aunque para ejercer su acción antiagregante debe ser previamente metabolizado en el hígado (citocromo P450), donde se transforma rápida y extensamente, apareciendo sus metabolitos en plasma a las 2-3 horas de su administración (12,28-30). Su efecto es significativo pasados 2-3 días del inicio del tratamiento, aunque se requieren 5-8 días para conseguir su efecto antiagregante máximo (50-70% de inhibición) (6,10,14,28-30), no siendo por tanto útil cuando se necesite una acción más rápida (3,12,31). Su acción antiagregante, que depende de la concentración alcanzada, persiste 4-10 días tras el cese del tratamiento (3,10,29,30). Presenta una vida media de eliminación aproximada de 12 h (3,12,31), alrededor de un 50-60% se excreta inalterado por la orina y el resto en las heces (28,29).

En un estudio realizado en 1072 pacientes, ticlopidina ha mostrado su eficacia frente a placebo en pacientes con antecedentes de ACV o ICT en tratamientos a largo plazo (dos años), reduciendo alrededor de un 30% tanto el riesgo relativo de nuevos eventos vasculares oclusivos (ACV, IM), como la mortalidad de origen vascular. En otro estudio comparativo frente a AAS (650 mg dos veces/día) durante tres años, realizado con 3.069 pacientes, ticlopidina mostró ciertas ventajas frente a AAS en cuanto a la reducción de la mortalidad y de la incidencia de ACV y de ICT, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas en lo que se refiere a la incidencia global de complicaciones tromboembólicas (ACV + IM + mortalidad vascular) (1,6,12,28-30).

En un estudio abierto en 652 pacientes con *angina de pecho inestable*, el tratamiento con ticlopidina durante 6 meses se mostró más eficaz que

otros antianginosos convencionales -antagonistas del calcio, betabloqueantes, nitratos- solos o en asociación, reduciendo significativamente (=46%) la mortalidad de origen vascular y la incidencia de IM (1,6,12,29,30).

La posible utilidad de ticlopidina como antiagregante plaquetario en *intervenciones coronarias* –principalmente con implantación de “stent” (cáteter fino colocado dentro de la luz coronaria)– ha sido ampliamente evaluada debido a que su mecanismo de acción la hace eventualmente útil en este tipo de procesos, en los que la activación plaquetaria se produce principalmente por mediación del ADP (6,29,30). Este tipo de intervenciones conlleva un elevado riesgo de complicaciones tromboembólicas muy difíciles de tratar, toda vez que los agentes antitrombóticos convencionales (dextrano, heparina, anticoagulantes, etc) se asocian a un elevado riesgo de hemorragia (6,28,29,32).

Dos estudios clínicos (con 517 y 1.653 pacientes respectivamente) han puesto de manifiesto que la asociación de ticlopidina con AAS y/o con otros anticoagulantes (en tratamientos de un mes, con seguimiento hasta 6-12 meses) reducía significativamente la aparición de eventos trombolíticos vasculares (IM, ACV, alteraciones vasculares periféricas), la necesidad de intervención de urgencia y de revascularización, el riesgo de hemorragia y la mortalidad, frente a los tratamientos anticoagulantes convencionales sin ticlopidina (AAS solo o AAS + anticoagulante); si bien, no disminuyó el porcentaje de reestenosis a largo plazo (6,12,22,28-30,32). Sin embargo, la heterogeneidad de los estudios realizados dificulta la valoración de su utilidad en estos casos (22); y, además, no se ha establecido el tipo de pacientes y de intervenciones en los que debería utilizarse. En principio, parece que podría ser de especial utilidad en los casos de mayor riesgo: con lesiones vasculares complejas, vasos sanguíneos estrechos, etc. (29,32).

Los estudios realizados con ticlopidina en pacientes con *enfermedad vascular periférica (claudicación intermitente)* en tratamientos de 6 meses, han proporcionado resultados prometedores en dos estudios realizados frente a placebo (678 y 615 pacientes), al mejorar algunos de los síntomas (distancia andada sin dolor) y reducir significativamente las complicaciones vasculares (IM, ACV, isquemia cerebral y periférica transitoria) y la mortalidad (12,20-22,30,33). Los estudios comparativos realizados frente a otros AGP en esta situación clínica son escasos e inconcluyentes; en principio, podría considerarse como alternativa al AAS en casos de intolerancia o contraindicación de éste (20,22,28).

La ticlopidina se ha asociado a efectos adversos hematológicos graves (toxicidad sobre la médula ósea) en algunos casos mortales, que suelen apa-

recer pasadas las 2-3 primeras semanas de tratamiento, durante los 2-3 primeros meses, y se resuelven generalmente tras la retirada del mismo. Destaca, principalmente, la aparición de neutropenia (en el 2,4% de los pacientes tratados) y, con menos frecuencia, agranulocitosis, púrpura trombocitopénica, anemia aplásica y trombocitopenia. Durante las 2-3 primeras semanas de tratamiento son frecuentes las alteraciones gastrointestinales (30-50%) –sobre todo diarrea, náuseas, dispepsia y anorexia-, así como las erupciones cutáneas; siendo todos ellos de poca gravedad, si bien, habitualmente suponen el cese del tratamiento (2-4% de los pacientes). También se han descrito algunos casos de hipercolesterolemia, alteraciones hepáticas (ictericia, hepatitis) y nefritis intersticial (1,6,10,12,14,28-30). Al contrario que la úlcera péptica, los efectos adversos hematológicos, la diarrea y las erupciones cutáneas parecen más frecuentes con ticlopidina que con AAS (28,30).

La dosis recomendada de ticlopidina es de 250 mg dos veces/día, debiendo iniciarse el tratamiento en centros hospitalarios. En caso de implantación de “stent”, algunos autores recomiendan que su administración comience 2-3 días antes de la intervención, proponiéndose una dosis de choque inicial de 500 mg dos veces/día; por otra parte, parece que la reducción de la duración del tratamiento con ticlopidina a 12-15 días podría reducir su toxicidad hematológica (28-31,34). Su administración requiere un control hematológico al inicio del tratamiento y cada dos semanas durante al menos los tres primeros meses (para detectar precozmente una posible leucopenia), especialmente si se asocia a AINEs (especialmente AAS), anticoagulantes orales, heparinas u otros AGP (1,14,28-30). Dicho control debería mantenerse incluso tras la suspensión del tratamiento, dado que los efectos adversos hematológicos podrían presentarse de forma retardada; y en caso de aparecer durante el mismo, suspender éste y continuar con los controles hematológicos hasta la recuperación de los valores normales (28).

La ticlopidina está contraindicada en pacientes con antecedentes de leucopenia, trombocitopenia o agranulocitosis y en aquellos con enfermedades hematológicas que prolongan el tiempo de hemorragia, o con lesiones que puedan favorecer la aparición de ésta: úlcera gastroduodenal activa o ACV hemorrágico agudo, etc. (28). Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, suspendiéndose el tratamiento en caso de producirse hepatitis o ictericia. Los pacientes con insuficiencia renal pueden precisar un ajuste de la dosis o la suspensión del tratamiento si aparecen alteraciones hematológicas o hemorrágicas (14,28).

Ticlopidina puede interaccionar con medicamentos que también se metabolizan en el hígado -teofilina, carbamazepina, fenitoína, digoxina, ci-

closporina- aumentando los niveles plasmáticos de estos fármacos; por otra parte, se ha observado que los antiácidos podrían reducir sus niveles plasmáticos y la cimetidina aumentarlos al reducir su aclaramiento (14,29,30). En principio, excepto en casos de riesgo muy elevado de trombosis (p.ej.: intervenciones de prótesis vasculares), debería evitarse su asociación con AAS, dado su efecto aditivo (7).

A pesar de los resultados prometedores obtenidos en los estudios clínicos en lo referente a su eficacia, la elevada toxicidad asociada a ticlopidina (en comparación con otros AGP y, en particular, con AAS), además de su elevado coste, han reducido el entusiasmo inicial que suscitó este medicamento (6,12). En este sentido, y dado que la ticlopidina no ha mostrado un beneficio absoluto frente al AAS en términos de eficacia y que su toxicidad es algo mayor (exceptuando la incidencia de úlcera péptica), algunos autores cuestionan su utilidad y desaconsejan su utilización rutinaria en cualquier caso en atención primaria (1,3,28). Mientras que otros, la consideran como de posible utilidad, exclusivamente, como alternativa al AAS en pacientes con algún episodio de *IM*, *ACV* o *ICT*, en caso de ineficacia, intolerancia o contraindicación de éste (6,11,12,18,29,35,36); así como, en intervenciones de prótesis coronarias (implantación de "stent"), en asociación con AAS, para minimizar el riesgo de complicaciones tromboembólicas (limitando la duración del tratamiento a un mes) (18,28,29,32).

### III.4. Clopidogrel

Este AGP de comercialización relativamente reciente, es un derivado tienopiridínico estructuralmente relacionado con ticlopidina, que presenta un mecanismo de acción similar al de ésta (bloqueo selectivo e irreversible de la unión de ADP a sus receptores) aunque algo más potente. Adicionalmente, puede reducir la respuesta de las plaquetas a otros agonistas plaquetarios, aumentando el AMP-cíclico plaquetario (3,6,7,12,14,28-30). Al igual que ticlopidina, prolonga el tiempo de hemorragia (1,5-2 veces a los 5-7 días de tratamiento) y presenta un efecto sinérgico con el AAS (1,6,7,14,29,30,35).

Al igual que ocurría con ticlopidina, el clopidogrel debe ser metabolizado previamente en el hígado para ejercer su acción, la cual se manifiesta algo más rápidamente que con ticlopidina. Presenta una buena absorción oral, sus metabolitos alcanzan niveles plasmáticos aproximadamente una hora tras su administración y su vida media es aproximadamente 8 horas, eliminándose en proporción similar por orina y las heces (37). Muestra un

efecto antiagregante significativo a los 2-3 días de su administración, si bien, su efecto máximo no se alcanza hasta pasados 4-7 días del inicio del tratamiento; siendo también inadecuado su uso para los tratamientos agudos. También de forma similar a ticlopidina, su efecto antiagregante es concentración-dependiente y persiste hasta 7-10 días tras el cese del tratamiento (3,6,7,12,28-30,35). Debido a su mecanismo de acción, y contrariamente al AAS, el clopidogrel podría considerarse eventualmente útil en procesos de agregación plaquetaria mediados por el ADP y no dependientes de la acción del tromboxano A<sub>2</sub> ni de la trombina (7,14,29).

La experiencia clínica más amplia con clopidogrel proviene de un ensayo clínico a doble-ciego, randomizado (estudio *CAPRIE*) (38), realizado en 19.185 pacientes con vasculopatía aterosclerótica reciente (*arteriopatía periférica sintomática, ACV o IM*), donde se comparó clopidogrel (75 mg/día) frente a AAS (325 mg/día). Valorándose su eficacia para prevenir la aparición de nuevos eventos isquémicos (*ACV o IM*) y reducir la mortalidad, en un período de seguimiento de 1-3 años. Sus resultados muestran un riesgo anual de aparición de nuevos eventos isquémicos de 5,32% y 5,83% en pacientes tratados con clopidogrel y AAS respectivamente, lo que supone una reducción del riesgo relativo de un 8% favorable al clopidogrel, que es estadísticamente significativa.

A pesar de que en este estudio podría considerarse demostrada la eficacia del clopidogrel en las situaciones clínicas consideradas (15), la validez de sus resultados -en lo referente a los datos comparativos- ha sido cuestionada por varias razones:

- Un análisis posterior por subgrupos de pacientes -que por otra parte son bastante heterogéneos- muestra que las ventajas descritas a favor del clopidogrel aparecen sobre todo en los pacientes con arteriopatía periférica, con una reducción del riesgo relativo anual de 23,8%; mientras que, los beneficios obtenidos en los pacientes con *ACV o IM* fueron mucho menores, con reducciones del riesgo relativo anual de 7,3% y 3,7% respectivamente (10,12,15,28-30). Por el contrario, otro análisis de los resultados del estudio muestra mayor eficacia de clopidogrel en pacientes que habían presentado exclusivamente *IM*; si bien, este hecho ha sido discutido y debería ser investigado en futuros estudios (10,29).
- Algunos autores consideran marginales y de dudosa significación clínica las diferencias encontradas en el estudio *CAPRIE* entre ambos

tratamientos en términos de eficacia, toda vez que suponen tan sólo una diferencia de cinco eventos anuales por cada 1.000 pacientes tratados (7,15,39); y además, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad total (10,30,35). Es difícil establecer si esta significación estadística representa alguna ventaja real en la práctica clínica, teniendo en cuenta además, que no se dispone de otros estudios para comprobar sus resultados (7,15). Finalmente, el hecho de emplearse un tamaño de muestra poblacional tan grande, favorece la posibilidad de cometer errores metodológicos (15).

En algunos estudios publicados con posterioridad (en su mayoría de control histórico o de carácter observacional) se ha comparado la eficacia y seguridad de clopidogrel (75 mg/día) frente a ticlopidina (250 mg 2 veces/día), ambos en asociación con AAS (100 mg/día), durante 4 semanas, en *intervenciones de prótesis coronarias (implantación de "stent")*. Sus resultados sugieren una eficacia comparable entre ambos tratamientos (sin diferencias estadísticamente significativas), pero con menor incidencia de efectos adversos (sobre todo no cardíacos) y menos abandonos del tratamiento en los pacientes tratados con clopidogrel (6,17,28,31,32,40).

Los efectos adversos asociados a clopidogrel han sido en general, moderados y transitorios, desapareciendo habitualmente al interrumpir el tratamiento (14,29,30). Globalmente, a dosis terapéuticas, el perfil toxicológico de clopidogrel es similar al de AAS con ligeras diferencias: mayor incidencia de efectos adversos dermatológicos (erupciones cutáneas, prurito), diarrea grave e indigestión con clopidogrel; mientras que otros efectos adversos gastrointestinales (hemorragias, náuseas, úlcera péptica, hepatotoxicidad) fueron más frecuentes con AAS (1,15,28-30,35,37). En principio, el clopidogrel presenta un perfil toxicológico más favorable que ticlopidina (1,15,29,30,35,37); si bien, recientemente se han descrito algunos casos de púrpura trombocitopénica asociados a su uso durante las dos primeras semanas de tratamiento (al contrario que con ticlopidina que suelen aparecer a partir de este tiempo) (41). También se han descrito algunos casos de artritis y tendinitis (42).

La comercialización relativamente reciente del clopidogrel y la menor experiencia clínica disponible en relación a otros AGP, hacen que deban tomarse con precaución los datos referentes a su toxicidad, al proceder la información disponible casi exclusivamente del estudio *CAPRIE*, antes comentado (1,15,39). Los resultados de este estudio, en términos de toxicidad, son difíciles de extrapolar a la práctica clínica, toda vez que habitualmente

el AAS se utiliza a dosis más bajas que las empleadas en el mismo (lo que disminuye la incidencia de efectos adversos); además, en dicho estudio se excluyeron los individuos con antecedentes de hipersensibilidad o alteraciones gastrointestinales por AAS. A la vista de lo anterior, parece que una de las principales cuestiones aún no resueltas sobre el clopidogrel es su seguridad a largo plazo, aspecto de especial importancia si se tiene en cuenta que los tratamientos antiagregantes suelen ser crónicos, mientras que la duración del estudio *CAPRIE* fué de un máximo de 3 años (15,39).

La dosis recomendada de clopidogrel es de 75 mg/día (dosis única); en caso de implantación de prótesis vasculares, algunos autores recomiendan una dosis de choque inicial de 300 mg antes de la intervención (6,17,28,31,37). En principio, parece innecesaria la realización de controles hematológicos en los pacientes tratados con clopidogrel (7,14); salvo aquellos en tratamiento conjunto con AINs, heparina, AAS, anticoagulantes orales u otros AGP, al presentar un mayor riesgo de hemorragia (7,28,35,37). Sin embargo, teniendo en cuenta los últimos casos de púrpura trombocitopénica aparecidos, parece aconsejable el control de los pacientes tratados durante al menos las primeras semanas de tratamiento (41).

Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, hemorragia activa (gastrointestinal o intracraneal) o úlcera péptica (7,14,28,37) y se desaconseja comenzar su administración durante los procesos agudos (28). Debería utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de hemorragia o traumatismo, así como en caso de insuficiencia renal o hepática (no grave) y suspender su administración siete días antes de una intervención quirúrgica (cuando no sea necesario tratamiento antiagregante) (7,14,28,37). También debe administrarse con precaución si se asocia a medicamentos que se metabolizan en el hígado -fenitoína, tamoxifeno, tobutamida, torasemida, fluvastatina, etc- dada la posibilidad de interacciones (7,28,35,37).

A la vista de la información disponible, parece que el clopidogrel no ha ofrecido ventajas sustanciales frente a AAS en cuanto a su eficacia y seguridad; si bien, podría suponer algunas frente a ticlopidina en lo que se refiere a su perfil toxicológico (28,30,39). Por el momento, parece recomendable considerar su utilización, como alternativa al AAS, en sustitución de ticlopidina, cuando exista una contraindicación o intolerancia manifiesta al AAS (reacciones gastrointestinales o de hipersensibilidad) en pacientes con riesgo elevado de complicaciones tromboembólicas y vasculopatía aterosclerótica diagnosticada reciente: *IM*, *ACV* o enfermedad arterial periférica (7,15,18,20,22,30,35,36,39); si bien, se ha discutido su utilidad como trata-

miento antiagregante de elección en caso de vasculopatía arterial periférica (1,21). Algunos autores proponen también su utilización -asociado a AAS- en intervenciones de prótesis coronarias ("stent"), como alternativa a ticlopidina en casos de intolerancia a ésta que determinen el cese del tratamiento; si bien, esta recomendación es también controvertida (1,7,29,30). A pesar de que en la práctica clínica el clopidogrel se utiliza frecuentemente en vez de ticlopidina en estas situaciones, el hecho de que los estudios realizados no sean en su mayoría randomizados o realizados a doble ciego, junto a que el tiempo de observación en los mismos parece insuficiente, hace que muchos autores consideren insuficientes las evidencias, siendo necesaria una mayor investigación, metodológicamente correcta, para poder ratificar los resultados y para que pueda considerarse como una opción terapéutica establecida en estos casos (17,28,30,31,40).

En cualquier caso, no parece justificada la utilización rutinaria de clopidogrel como AGP de elección en atención primaria, mientras que no se disponga de más estudios comparativos frente a otros AGP que proporcionen evidencias suficientes para corroborar los resultados obtenidos hasta ahora, especialmente en lo que se refiere a su toxicidad y a la conveniencia de su asociación con AAS; lo que permitirá establecer su utilidad real en las indicaciones propuestas y determinar, de forma definitiva, su papel en la terapéutica antiagregante (12,15,28-30,35). Conviene además tener en cuenta, que para su dispensación con cargo al Sistema Nacional de Salud se requiere el visado de las recetas.

### **III.5. Triflusal**

Se trata de un medicamento estructuralmente relacionado con el AAS, cuya actividad como antiagregante plaquetario consiste en una inhibición reversible de la ciclooxigenasa, reduciendo las concentraciones plasmáticas de tromboxano  $A_2$ , y de la actividad de la AMP-cíclico fosfodiesterasa (12,43,44). A pesar de que es un medicamento ampliamente utilizado en España, la mayoría de los estudios realizados hasta la fecha han mostrado resultados variables e insuficientes para valorar su posible utilidad en la terapia vascular (12,43,45-48). En un ensayo clínico publicado recientemente, se describe cierta ventaja del triflusal frente a AAS en cuanto a la prevención de ACV en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (nueve eventos cerebrovasculares menos por cada 1.000 pacientes tratados), aunque no se observaron diferencias significativas en lo que se refiere a la

reducción de complicaciones cardiovasculares (49). Los autores de dicho estudio proponen al triflusal como alternativa al AAS en pacientes post-infartados (fase aguda), particularmente en aquellos con mayor riesgo de hemorragia cerebrovascular, y/o intolerancia o ineficacia del AAS (48,49). No obstante, algunos autores señalan la necesidad de realizar más estudios, especialmente comparativos con otros antiagregantes plaquetarios y/o coste/beneficio, para que pudiera considerarse de uso rutinario en la práctica clínica (48). Actualmente está en desarrollo otro estudio de características similares al anterior, cuyos resultados probablemente ayudarán a clarificar su papel en estas situaciones (50).

### **III.6. Ditzol**

Su posible mecanismo de acción se centra en la inhibición selectiva y reversible de la síntesis de tromboxano  $A_2$ , siendo también un posible inhibidor de la agregación inducida por el ADP, sin afectar a la producción de prostaciclina (4,51). Se han publicado algunos ensayos clínicos preliminares sobre su posible eficacia en procesos cerebrovasculares (52-54). Pero a pesar de ser un AGP todavía utilizado en España, su utilidad para prevenir eventos tromboembólicos ha sido cuestionada al ser la bibliografía disponible sobre el mismo muy escasa y en cualquier caso insuficiente, para poder establecer su eficacia en estas situaciones clínicas (4).

### **III.7. Antagonistas del receptor de glucoproteína IIb/IIIa**

A diferencia de los restantes AGP que actúan sobre aspectos parciales del proceso de formación del trombo, en los últimos años se ha desarrollado un nuevo grupo que actúan inhibiendo de forma específica el receptor de glucoproteína IIb/IIIa al que se unen las cadenas de fibrinógeno en el último paso del proceso de agregación plaquetaria, independientemente del estímulo que lo provoque (3,6,10,12,55,56). Este mecanismo de acción se asocia a un potente efecto antiagregante que, al producirse en el paso final, no puede ser interferido a otros niveles del proceso de agregación (6,12,55,56). Todos los agentes disponibles de este grupo son de administración I.V., que aunque les proporciona una acción prácticamente inmediata (14,55); en cambio, dificulta su utilización en atención primaria (14).

Los AGP de este grupo pueden inhibir los receptores de glucoproteína IIb/IIIa por dos mecanismos: bloqueo directo, no competitivo y permanente; o bien, inhibición reversible y competitiva con el fibrinógeno por el receptor; lo que determina dos grupos de medicamentos con ciertas características diferenciales (12,44,55,56). Así, en el primer caso –cuyo prototipo es el **abciximab**- la acción antiagregante es parcialmente inespecífica (al parecer, bloquea también a otros receptores), aunque se desconoce la influencia exacta de este hecho sobre el efecto antiagregante; mientras que, los AGP pertenecientes al segundo grupo -**eptifibatida** y **tirofiban**- presentan un efecto antiagregante más específico, al no actuar sobre otros receptores (12,37,44,55).

El **abciximab** es un anticuerpo monoclonal que fué el primer AGP desarrollado de este grupo y constituye la referencia de todos ellos. Tras su administración I.V., su concentración plasmática decae rápidamente, uniéndose a las plaquetas en pocos minutos y bloqueando el 80% de los receptores, siendo necesaria su administración en infusión I.V. continua para mantener su efecto (3,10,12). Presenta un efecto dosis-dependiente, que es máximo a las 2 horas de comenzar su administración, produciendo bloqueo de los receptores, inhibición de la agregación plaquetaria y prolongación del tiempo de hemorragia. Este efecto persiste durante algún tiempo tras finalizar el tratamiento (aproximadamente la mitad de los receptores permanecen bloqueados hasta 24-48 horas) y desaparece prácticamente a los 14 días (3,10,12). Los valores normales del tiempo de hemorragia se recuperan aproximadamente a las 12 horas de cesar su administración (6,12,44).

El **tirofiban** es un derivado no peptídico de la tirosina, mientras que la **eptifibatida** es una secuencia de aminoácidos incluidos en el fibrinógeno. Ambos agentes presentan un efecto antiagregante más rápido y corto que abciximab, que se produce también de forma dosis-dependiente (3,10,12,37). La administración de un bolo I.V. de cualquiera de los dos medicamentos produce una inhibición de la agregación plaquetaria (alrededor de un 95%) a los 5-15 min y prolonga el tiempo de hemorragia (2-4 veces) a las 1-2 horas, efecto que se mantiene durante toda la infusión (12,55). Una vez finalizado el tratamiento (12-24 horas), las concentraciones plasmáticas de ambos medicamentos decaen rápidamente y su efecto antiagregante comienza a revertir a partir de las 2 horas, reduciéndose aproximadamente a la mitad el porcentaje de inhibición y recuperándose las cifras normales del tiempo de hemorragia a las 4-8 horas (12,37,55). El tirofiban ha mostrado cierto efecto aditivo con AAS (12); y, en el caso de eptifibatida, el efecto antiagregante muestra ciertas variaciones interindividuales, siendo difícil es-

tablecer la dosis más adecuada al aparecer en algunos casos, un “efecto paradójico” al aumentar las dosis (55).

En varios ensayos clínicos controlados frente a placebo, el **abciximab** (asociado a heparina y AAS) ha mostrado su eficacia como tratamiento antiagregante, para prevenir las complicaciones tromboembólicas asociadas a la *angioplastia transluminal coronaria* realizada en pacientes que presentaban algún evento coronario isquémico agudo: *IM* o angina inestable. Los pacientes tratados con abciximab (bolo + infusión I.V continua durante 12 h) mostraron una reducción significativa de las complicaciones vasculares (mortalidad total, eventos isquémicos, necesidad de revascularización o intervención de urgencia) hasta un mes después de la intervención (6,12,56). Los resultados fueron aparentes, sobre todo en lo que se refiere a la reducción del riesgo de *IM* y de la mortalidad vascular asociada a éste, mientras que las diferencias fueron menos manifiestas en los otros parámetros (3,6,12,56,57). En algunos estudios se ha observado su eficacia (en cuanto a la reducción de la mortalidad y de la necesidad de revascularización) incluso en pacientes con elevado riesgo de complicaciones tromboembólicas como por ejemplo, los individuos con diabetes (3,6,12,56).

Se dispone de datos contradictorios sobre la utilidad potencial de abciximab para prevenir las complicaciones vasculares (reestenosis) a largo plazo, hasta los 6-12 meses siguientes a la intervención; si bien, la mayoría de los estudios muestran resultados negativos en este sentido concluyéndose que, probablemente, serían necesarios tratamientos más prolongados para conseguir dicho efecto (6,10-12,56). En la actualidad se desarrolla el estudio *GUSTO IV*, que trata de valorar la utilidad de abciximab -en asociación con agentes trombolíticos- en el tratamiento de *ACV* en su fase aguda y, especialmente, la seguridad de dicha asociación en lo que se refiere al riesgo de hemorragias (6,27).

**Tirofiban y eptifibatida** (asociados a AAS y heparina) han proporcionado buenos resultados en algunos ensayos clínicos frente a placebo, como tratamiento empírico tras *angioplastia transluminal coronaria* en pacientes con episodios de angina inestable o *IM* sin modificación de la onda Q; en el sentido de reducir significativamente la mortalidad y la incidencia de *IM* desde las primeras 24 horas hasta los 7 días siguientes al tratamiento (3,6,12,37,44,55,56). Por lo general, su eficacia antiagregante se redujo progresivamente a partir de los 2 días de finalizar el tratamiento, no encontrándose diferencias significativas frente a placebo a partir de los 7 días (37,55,56). De este hecho se deriva el inconveniente de su menor utilidad para prevenir eventos vasculares a largo plazo (10,37), aunque podría repre-

sentar una ventaja en pacientes con mayor riesgo de hemorragia o cuando se requiere cirugía de urgencia; contrariamente a lo que ocurre con abciximab cuyos efectos, como ya hemos señalado, pueden permanecer hasta 30 días tras finalizar el tratamiento (37).

En general, no se han encontrado diferencias sustanciales entre **abciximab**,  **tirofiban** o **eptifibatida** en cuanto a los efectos adversos asociados a su uso, habiéndose descrito principalmente aumento del riesgo de hemorragia al asociar cualquiera de estos agentes a la heparina, que puede minimizarse reduciendo la dosis de ésta (70 UI/Kg) (6,10,12,37,55,56). En principio, el riesgo de hemorragia parece mayor con abciximab que con tirofiban o eptifibatida, ya que con estos últimos el riesgo desaparece rápidamente al suspender la infusión (12,37,44). Asimismo, se ha descrito trombocitopenia (1-2%), ocasionalmente grave, que suele revertir espontáneamente pasados algunos días después de suspender la infusión, siendo mayor el riesgo durante las primeras horas de tratamiento y si se prolonga la duración de la misma (3,12,14,55,56).

El abciximab, a diferencia de tirofiban y eptifibatida, puede estimular el desarrollo de anticuerpos por un mecanismo no conocido, lo que podría reducir su efecto y facilitar la posibilidad de reacciones anafilácticas; también se han descrito asociados a su uso algunos casos de fibrilación auricular, hipotensión, náuseas, vómitos y bradicardia (3,12,14,55,56).

Los antagonistas del receptor de glucoproteína IIb/IIIa están contraindicados en pacientes con hemorragia activa o con riesgo elevado de presentar una hemorragia (antecedentes de ACV, hemofilia, tratamiento anticoagulante, cirugía, traumatismo, aneurisma, neoplasia intracraneal, HTA grave, etc) o reacciones de hipersensibilidad previas (14,37). Debiendo utilizarse con precaución y realizar controles hematológicos diarios en pacientes tratados simultáneamente con AINEs, trombolíticos u otros AGP (37).

- La experiencia clínica disponible con los AGP de este grupo es todavía limitada y se reduce casi exclusivamente a su utilización por vía I.V. en intervenciones de prótesis coronarias tras eventos isquémicos coronarios agudos: angina de pecho inestable e *IM* sin elevación de la onda Q (3,11,55,56). Actualmente, se desarrollan estudios en los que se utilizan por vía oral, que tratan de valorar su utilidad a largo plazo en casos de ACV, *ICT* o angina de pecho. Sin embargo, la seguridad de esta vía de administración no ha sido establecida (10,11,56,58), radicando la principal dificultad en establecer la dosis terapéutica más eficaz, con riesgo mínimo de hemorragia (10,12).

La repercusión clínica definitiva que podrían suponer estos AGP, especialmente en el ámbito de la atención primaria, queda pendiente de estable-

cer, toda vez que hay numerosas cuestiones por resolver sobre los mismos que dificultan el establecimiento de su lugar definitivo en la terapéutica antiagregante: la posibilidad de que se administren por vía oral, su posible asociación con agentes trombolíticos, el desconocimiento de la incidencia y mecanismo de la aparición de trombocitopenia asociada a su uso, dificultad de dosificación (especialmente eptifibatida), efectos a largo plazo, etc. (3,55-57). Asimismo, se desconoce su posible eficacia como monoterapia y en pacientes con ausencia de intervenciones vasculares y no se dispone de estudios comparativos directos entre ellos ni con otros AGP y finalmente, la ausencia de uniformidad en los protocolos de los estudios realizados dificulta su evaluación comparativa (6,55-57). En cualquier caso, la realización de estos estudios es difícil, toda vez que se trata de tratamientos muy costosos, que además, necesitan un elevado número de pacientes para su realización (55). Por otra parte, su utilización sistemática en la práctica clínica podría suponer un importante aumento de los costos del tratamiento, dado su elevado precio en relación a otros AGP (6,26,56).

Eventualmente, estos medicamentos podrían representar un avance sobre otros AGP en caso de intervenciones vasculares coronarias; por lo que, en principio, podría considerarse su uso en el medio hospitalario -como tratamiento coadyuvante de heparina y AAS- para prevenir las complicaciones isquémicas cardíacas asociadas a la angioplastia transluminal coronaria, así como en los casos más graves de *IM* (sin modificación de la onda Q) o angina inestable resistentes a los tratamientos antianginosos o trombolíticos convencionales, a los que se vaya a realizar una angioplastia en un plazo de 18-24 horas (3,12,14,26,55,58). El abciximab es considerado el agente de elección dentro del grupo, ya que además de haber sido el más estudiado, por el momento ni tirofiban ni eptifibatida han mostrado ninguna ventaja en cuanto a eficacia o seguridad frente al mismo, radicando las principales diferencias entre ellos en sus propiedades farmacocinéticas y/o farmacodinámicas (12,55).

### III.8 Otros AGP de uso parenteral

El **epoprostenol (prostaciclina)** actúa aumentando la concentración plaquetaria de AMP y GMP cíclicos y es el antiagregante natural más potente identificado hasta el momento (4,44,59). Sin embargo, en la práctica clínica no ha mostrado ninguna ventaja, en términos de eficacia, frente al AAS en la prevención secundaria de complicaciones tromboembólicas; y su utilidad

## SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE SEGÚN LA SITUACIÓN CLÍNICA

ENFERMEDAD	ELECCIÓN (Ω)	ALTERNATIVA (Ω)
<b>CARDIOVASCULAR</b>		
IM agudo	AAS (160-325 mg/d) ± trombolítico o heparina bajo peso molecular (Ξ)	
Episodio de angina inestable	AAS (100-325 mg/d) ± heparina bajo peso molecular (Ξ)	
Angina estable, antecedentes de IM o de angina inestable	AAS (75-350 mg/d)	Anticoagulante oral (*) o ticlopidina o clopidogrel (#)
Angioplastia transluminal coronaria / bypass coronario	AAS (75-350 mg/d) ± dipiridamol	Abciximab + AAS y heparina (Φ)
Implantación de prótesis coronaria ("stent")	AAS (250-325 mg/d) + ticlopidina (&)	Abciximab + AAS y heparina (Φ)
<b>CEREBROVASCULAR</b>		
ACV isquémico agudo	AAS (160-325 mg/d) ± trombolítico o heparina no fraccionada (χ)	
Antecedentes de ACV o isquemia cerebral transitoria, cirugía carotídea	AAS (50-300 mg/d) (°)± dipiridamol	Anticoagulante oral (*) o ticlopidina o clopidogrel (#)
Casos complicados con riesgo elevado de embolia (prótesis valvulares)	AAS (100 mg/d) o dipiridamol + anticoagulante oral	
<b>VASCULOPATÍA PERIFÉRICA</b>		
Claudicación intermitente, etc.	AAS (80-325 mg/d) o clopidogrel	AAS (80-325 mg/d) o clopidogrel
Cirugía vascular periférica reconstructiva / trombosis en "shunt" arteriovenosos	AAS (80-325 mg/d) ± dipiridamol	AAS + anticoagulante oral (α) o ticlopidina o clopidogrel (#)

**Tabla 2.** Tomada de 1,10

(Ξ) Heparina a bajas dosis durante una semana, después continuar con AAS sólo.

(\*) En casos complicados (fibrilación auricular grave, riesgo o antecedentes de embolia pulmonar o sistémica, trombosis intraventricular, aneurisma, insuficiencia cardíaca grave). Valorar previamente el riesgo de hemorragia.

(#) En caso de contraindicación o intolerancia al AAS (toxicidad gastrointestinal o hipersensibilidad), excepto si hay que asociar anti-coagulante. Probablemente clopidogrel presenta perfil de seguridad más favorable.

(Φ) En casos graves, de alto riesgo y/o ineficacia de otros tratamientos o reestenosis tras la intervención (no en atención primaria).

(&) Durante 15-30 días, después continuar con AAS sólo. Algunos autores proponen sustituir ticlopidina por clopidogrel.

(χ) Heparina a bajas dosis durante 14 días, después continuar con AAS sólo.

(°) En casos complicados con fibrilación auricular no valvular (no grave): AAS (325 mg/d).

(α) En intervenciones complicadas.

(Ω) Dosis de otros AGP: dipiridamol 200 mg x 2 veces/d (antecedentes de ACV), 75 mg x 3 veces/d (cirugía vascular); clopidogrel 75 mg/d; ticlopidina 250 mg x 2 veces/d; abciximab I.V. 0,25 mg/Kg (bolo) + 0,125 mg/Kg/min (infusión 12 h)

en atención primaria ha sido ampliamente cuestionada debido a sus efectos adversos (hipotensión, taquicardia), vida media muy corta y elevado coste (4,10,59).

El **iloprost** es un AGP análogo estructural del epoprostenol con mecanismo de acción y perfil de efectos adversos similar a éste. Se dispone de algunos estudios sobre su utilización en arteriopatía periférica, pero sería necesario el desarrollo de más estudios clínicos para establecer su posible papel en estas situaciones, así como en otro tipo de eventos isquémicos tales, como angina de pecho e *IM* (60).

En España, ambos agentes se consideran de uso hospitalario y sus indicaciones se limitan, en el caso del epoprostenol, a pacientes con diálisis renal (como alternativa a heparina) y al tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria; y, en el caso de iloprost, al tratamiento de la tromboangiítis obliterante.

#### **IV. CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS**

A la vista de la información disponible y como resumen de las consideraciones sobre el lugar en terapéutica reseñadas en cada uno de los AGP tratados, y teniendo en cuenta además las estrategias terapéuticas recogidas en varios protocolos de tratamiento de estas situaciones clínicas, en la Tabla 2 se recogen las recomendaciones en cuanto a la selección del tratamiento antiagregante más adecuado según la situación clínica de que se trate.

Según se deduce de estas recomendaciones, la práctica totalidad de los autores coinciden en considerar al AAS como el AGP de elección tanto para la prevención secundaria de complicaciones tromboembólicas a largo plazo en pacientes con antecedentes de *IM*, angina estable o inestable, *ACV*, *ICT*, enfermedad arterial periférica (con algunas opiniones discrepantes); como en el tratamiento agudo del *IM*, episodios de angina inestable o en intervenciones vasculares. En algunos casos, especialmente los de mayor riesgo, algunos autores proponen su asociación con otros agentes (incluidos otros AGP) toda vez que podrían mejorar su eficacia sin aumentar significativamente los efectos adversos; si bien, existen discrepancias sobre la justificación de dichas asociaciones, que podrían aumentar excesivamente el riesgo de hemorragia (1,3,10,11,14,18,22-24,26,27,33,36,58,61-64).

En los casos en que exista una contraindicación, o se presente intolerancia manifiesta al AAS por la aparición de efectos adversos (gastrointestinales y/o reacciones de hipersensibilidad); o bien, en caso de ineficacia de

éste, se podría considerar un tratamiento antiagregante alternativo con ticlopidina o clopidogrel (presentando este último un perfil de seguridad eventualmente más favorable). En los casos graves, de mayor riesgo o con complicaciones asociadas (fibrilación auricular, embolia pulmonar o sistémica, trombosis intraventricular, aneurisma, insuficiencia cardíaca grave, etc.), podría considerarse el tratamiento alternativo con anticoagulantes orales (p.ej.: warfarina), que podría asociarse al AAS en los casos complicados con riesgo elevado de embolia (p.ej.: prótesis de válvula mecánica) (1,3,10,11,14,18,22-24,26,27,33,36,57,58,61,62).

Durante la fase aguda de un evento isquémico -*IM*, episodio de angina inestable, *ACV* (descartado el origen hemorrágico) o *ICT*- se recomienda la administración de AAS a la mayor brevedad posible (en las primeras 24-48 horas), manteniendo con posterioridad el tratamiento durante el mayor tiempo posible, incluso de forma indefinida, con el fin de prevenir las complicaciones tromboembólicas a largo plazo. Algunos autores recomiendan la asociación de heparina (no fraccionada o de bajo peso molecular, según los casos) al AAS durante los primeros 7-14 días para prevenir la aparición de trombosis venosa profunda, su administración durante más tiempo no mejora su eficacia pero sí puede aumentar el riesgo de hemorragia; y, en caso de *IM* o *ACV* isquémico, el tratamiento conjunto con AAS y un agente trombolítico para mejorar su eficacia (1,3,10,11,14,16,18,23,24,26,27,33,58,61-64).

En caso de intervenciones quirúrgicas vasculares -angioplastia transluminal, cirugía vascular reconstructiva, etc.- el AAS (asociado o no a dipiridamol) es considerado también como el AGP de primera elección, debiendo comenzar su administración previamente a la intervención y mantenerla indefinidamente para prevenir las posibles complicaciones tromboembólicas a largo plazo. Si bien, y como ocurre con otros AGP, no se ha demostrado que influya sobre el riesgo de reestenosis a largo plazo (1,18,20,22,65). Cuando se trata de la implantación de un "stent" coronario, se suele recomendar la asociación de ticlopidina (según algunos autores clopidogrel) al AAS durante las primeras 2-4 semanas, lo que parece mejorar la eficacia de éste (1,3,10,11,18,22,65). En intervenciones coronarias de mayor gravedad o riesgo, en caso de aparición de nueva estenosis tras la intervención o bien, en casos refractarios a otros tratamientos, podría ser de utilidad la administración de un AGP antagonista del receptor de glucoproteína IIb/IIIa (abciximab) asociado a AAS y heparina (3,10,11,26,57,58,61).

Tradicionalmente se recomienda también el AAS como AGP de elección en pacientes con enfermedad vascular periférica (claudicación intermitente); si bien, los estudios sobre su eficacia en este tipo de enfermedades no son

demasiado abundantes (20-22). A la luz de los resultados de estudios recientes, algunos autores consideran a ticlopidina y preferiblemente a clopidogrel (por su perfil de efectos adversos eventualmente más favorable) como posibles AGP de elección en estos casos, reservando el AAS como alternativa a los mismos (1,3,21).

Además de la situación clínica del paciente y el perfil de seguridad de cada AGP, el coste constituye una importante consideración para la selección del tratamiento antiagregante, debiendo valorarse en cada caso la necesidad real de una terapia alternativa al AAS; teniendo en cuenta que estos tratamientos son habitualmente de muy larga duración (varios años) y que existen diferencias sustanciales entre los distintos AGP disponibles, siendo el AAS el que presenta el coste más favorable (1,7,15,28,29,39). En cualquier caso, deberían valorarse también los posibles costes indirectos derivados de las complicaciones asociadas a la propia enfermedad (3,7,15) (Tabla 3).

### **COSTE DEL TRATAMIENTO CON ALGUNOS ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS (los de mayor uso en atención primaria)**

<b>Antiagregante plaquetario</b>	<b>Dosis diaria definida (*)</b>	<b>Coste/Tratamiento /Día (aproximado)</b>
A.acetilsalicílico	1 ED	15 PTA
Dipiridamol	400 mg / 3 ED (#)	65 PTA
Clopidogrel	75 mg	375 PTA
Ticlopidina	500 mg	200 PTA
Triflusal	600 mg	165 PTA
Ditazol	1,2 g	91 PTA

**Tabla 3**

(\*) Tomadas de: Grupo de Trabajo para establecer DDD (Servicio Andaluz de Salud)

(#) Especialidades farmacéuticas asociado a AAS

1 ED=1 comprimido, 1 gragea, etc.

## **V. CONCLUSIONES**

- Los antiagregantes plaquetarios han mostrado su eficacia para prevenir la aparición de complicaciones tromboembólicas asociadas a los procesos trombóticos arteriales (coronarios, cerebrovasculares o periféricos), constituyendo actualmente uno de los pilares en el trata-

miento y prevención de los mismos. Sin embargo, no hay evidencias que justifiquen su utilización sistemática en la prevención primaria de dichos eventos en pacientes con otros factores de riesgo vascular o sin alteraciones vasculares aparentes.

- La selección del tratamiento antiagregante debería realizarse de forma individualizada, en función de la situación clínica considerada, valorando la relación beneficio/riesgo en cada paciente y teniendo en cuenta el coste del tratamiento.
- Salvo contraindicación o intolerancia, el AAS se considera el antiagregante de elección para la prevención secundaria de complicaciones tromboembólicas en pacientes con episodios previos de eventos isquémicos, así como en el tratamiento agudo de las mismas y en intervenciones vasculares; discutiéndose las ventajas o inconvenientes de su asociación con otros antiagregantes. Además de haber sido el antiagregante más ampliamente estudiado, su utilización ha mostrado un beneficio terapéutico claro en todas estas situaciones y supone una ventaja económica considerable frente al resto de antiagregantes.
- El dipiridamol se utiliza casi exclusivamente en asociación con AAS, pudiendo ser de utilidad en algunos casos de *ACV*, *ICT* o en intervenciones de prótesis vasculares. Ticlopidina y clopidogrel pueden considerarse como tratamientos alternativos al AAS para la prevención secundaria en pacientes con antecedentes de eventos isquémicos, en caso de contraindicación, intolerancia o ineficacia del AAS; y la ticlopidina en asociación con éste, en casos de implantación coronaria de "stent". Clopidogrel se ha propuesto como antiagregante de elección en pacientes con enfermedad arterial periférica en lugar del AAS; y en la práctica clínica, está sustituyendo progresivamente a la ticlopidina en razón de su eventual perfil de efectos adversos más favorable. Sin embargo, no parece justificado por el momento su uso rutinario en atención primaria (salvo casos puntuales), mientras que no se disponga de evidencias suficientes, especialmente comparativas con otros antiagregantes, sobre su eficacia/toxicidad; dado además el elevado coste que representa frente al AAS. El triflusal es un AGP bastante utilizado en España, pero por el momento, los estudios realizados parecen insuficientes para ser considerado de uso rutinario en la práctica clínica.

- Los antagonistas del receptor de glucoproteína IIb/IIIa no tienen todavía un papel establecido en la terapéutica antiagregante en atención primaria; principalmente, mientras que no se disponga de ninguno para administración oral y se resuelvan las numerosas cuestiones todavía pendientes sobre su utilización. Por el momento, podrían considerarse de utilidad en el medio hospitalario, en casos de intervenciones coronarias de elevado riesgo.

## VI. BIBLIOGRAFÍA

1. Indications de l'aspirine et des autres antiagrégants plaquetaires. *Rev Presc* 1999; 19(201): 839-53.
2. ¿AINEs como antiagregantes plaquetarios?: ácido acetilsalicílico. *Bol Ter Andal* 1997; 13(6): 21-3.
3. Guilmot JL et al. Apport des antiagrégants plaquetaires dans la prévention des complications de l'athérombose. *Presse Méd* 2000; 29(13): 709-16.
4. Blasco Valle M et al. Antiagregantes plaquetarios: revisión de sus indicaciones en atención primaria. *Aten Prim* 1993; 11(3): 44-50.
5. Flórez J et al. Farmacología de la hemostasia, la coagulación y la fibrinólisis. En: Flórez J et al, editores. *Farmacología humana*. 3ª ed. Barcelona: Masson, S.A., 1997. p. 787-813.
6. Gershlick AH. Antiplatelet therapy. *Hosp Med* 2000; 61(1): 15-23.
7. Pfister SM. Using clopidogrel bisulfate: A new antiplatelet drug. *Nurse Pract* 1999; 24(9): 100-106.
8. Collins R et al. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *BMJ* 1994; 308(6923): 235-46.
9. Handin RI. Hemorragia y trombosis. En: Fauci AS et al, editores. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 14ª ed. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana, 1998. p. 385-92.
10. Baker RI et al. Antiplatelet drugs. *Med J Aust* 1999; 170(8): 379-82.
11. Tisdale JE. Antiplatelet therapy in coronary artery disease: Review and update of efficacy studies. *Am J Health-Syst Pharm* 1998; 55(S1): S8-S16.
12. Patrono C et al. Platelet-active drugs: The relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 1998; 114(5S): 470S-88S.
13. Castillo Cofiño R et al. Enfermedades de la hemostasia. En: Farreras Valentí P et al, editores. *Medicina Interna*. 13ª ed. Madrid: Mosby/Doyma, 1995. p. 1797-804.
14. Gonzalez ER. Antiplatelet therapy in atherosclerotic cardiovascular disease. *Clin Ther* 1998; 20(supplB): B18-B41.
15. Gorelick PB et al. Therapeutic benefit: Aspirin revisited in light of the introduction of clopidogrel. *Stroke* 1999; 30(8): 1716-24.
16. Chen ZM et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: a combined analysis of 40,000 randomized patients from the Chinese acute stroke trial and the international stroke trial. *Stroke* 2000; 31(6): 1240-9.
17. Muller C et al. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. *Circulation* 2000; 101(6): 590-3.

18. Aronow WS. Antiplatelet agents in the prevention of cardiovascular morbidity and mortality in older patients with vascular disease. *Drugs Aging* 1999; 15(2): 91-101.
19. Berge E et al. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. *Lancet* 2000; 355(9211): 1205-10.
20. Hilleman DE. Management of peripheral arterial disease. *Am J Health-Syst Pharm* 1998; 55(S1): S21-S27.
21. Girolami B et al. Antithrombotic drugs in the primary medical management of intermittent claudication: A meta-analysis. *Thromb Haemost* 1999; 81(5): 715-722.
22. Jackson MR et al. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. *Chest* 1998; 114(5S): 666S-82S.
23. Brockington CD et al. Stroke prevention and acute intervention: Review of recent advances. *Formulary* 2000; 35(4): 328-42.
24. La prévention des accidents vasculaires cérébraux par les antiagrégants plaquettaires: à propos des résultats de l'European Stroke Prevention Study 2 (ESPS2). *Lett Pharmacol* 1998; 12(6): 119-24.
25. Diener HC. Antiplatelet drugs in secondary prevention of stroke. *Int J Clin Pract* 1998; 52(2): 91-7.
26. Verheugt FWA. Acute coronary syndromes: Drug treatments. *Lancet* 1999; 353(SII): SII20 -SII23.
27. Furlan AJ. Acute ischemic stroke: New strategies for management and prevention. *Geriatrics* 1999; 54(8): 47-52.
28. Clopidogrel and ticlopidine – Improvements on aspirin?. *Drug Ther Bull* 1999; 37(8): 59-61.
29. Sharis PJ et al. The antiplatelet effects of ticlopidine and clopidogrel. *Ann Intern Med* 1998; 129(5): 394-405.
30. Quinn MJ et al. Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation* 1999; 100(15): 1667-72.
31. Klein LW et al. Use of clopidogrel in coronary stenting: What was the question? [editorial]. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(7): 1895-8.
32. Brookes CIO et al. Taming platelets in coronary stenting: Ticlopidine out, clopidogrel in? [editorial]. *Heart* 1999; 82(6): 651-2.
33. National Clinical Guidelines for Stroke [citado de 10-7-00]. Disponible en URL: [http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/ceeu\\_stroke\\_contents.htm](http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/ceeu_stroke_contents.htm)
34. Steinhubl SR et al. The duration of pretreatment with ticlopidine prior to stenting is associated with the risk of procedure-related non-Q-wave myocardial infarctions. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(5): 1366-70.
35. Clopidogrel for reduction of atherosclerotic events. *Med Lett Drugs Ther* 1998; 40(1028): 59-60.
36. Pepine CJ. Aspirin and newer orally active antiplatelet agents in the treatment of the post-myocardial infarction patient [editorial]. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(4): 1126-8.
37. Hussar DA. New drugs of 1998. *J Am Pharm Assoc* 1999; 39(2): 151-206.
38. Gent M et al. A randomised, blinded, trial of clopidogrel *versus* aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348(9038): 1329-39.
39. Clopidogrel. *Ficha Noved Ter* 1999; (3).
40. Studies published on clopidogrel-aspirin for coronary stent placement. Results reassuring, but designs lack rigor. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57(2): 101-2.
41. Bennet CL et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Eng J Med* 2000; 342(24): 1773-7.
42. Garg A et al. Clopidogrel associated with acute arthritis. *BMJ* 2000; 320(7233): 483.
43. Álvarez Sabin J. Acido acetilsalicílico y triflusal en la prevención del infarto cerebral aterotrombótico. *Rev Neurol* 1995; 23(123): 1091-5.

44. López Bescos L et al. Activación e inhibición plaquetaria en la angina inestable. Papel de los viejos y nuevos antiagregantes plaquetarios. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52(Suppl 1): 67-75.
45. Álvarez Sabin J et al. El riesgo hemorrágico en la toma prolongada de aspirina y triflusal. *Rev Neurol* 1998; 27(160): 951-5.
46. Matias Guiu J et al. Estudio comparativo del efecto del ácido acetilsalicílico en dosis bajas y el triflusal en la prevención de eventos cardiovasculares en adultos jóvenes con enfermedad cerebrovascular isquémica. *Rev Neurol* 1997; 25(147): 1669-72.
47. Cesarone MR et al. Effects of triflusal on arteriosclerosis progression assessed with high-resolution arterial ultrasound. *Angiology* 1999; 50(6): 455-63.
48. Bayés de Luna A. May aspirin be replaced in the treatment of myocardial infarction? [editorial]. *Eur Heart J* 2000; 21(6): 430-2.
49. Cruz Fernández JM et al. Randomized comparative trial of triflusal and aspirin following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21(6): 457-65.
50. Matias Guiu J et al. Triflusal versus acetylsalicylic acid in secondary prevention of cerebral infarction: TACIP Study (Triflusal, Aspirin, Cerebral Infarction Prevention) [abstract]. *Stroke* 1997; 28(2): 478.
51. Prisco D et al. Effect of single ditazole dose on platelet aggregation and prostaglandin formation. *Int J Clin Pharmacol Res* 1984; 4(2): 129-36 (Abstract in International Pharmaceutical Abstracts CD-ROM Silver Platter® 1970-2000 Jun; AN: 23-04329).
52. Caneschi S et al. Ischemic cerebrovascular disease: Treatment with various anti-platelet aggregation drugs. *Minerva Med* 1985; 76(41): 1933-43 (Abstract in Medline Internet Grateful Med - National Library of Medicine 1966-99; UI: 86040892) [citado de 20-7-00]. Disponible en URL: <http://igm.nlm.nih.gov>.
53. Ditazol in the therapy of ischemic cerebrovascular diseases. Clinical result and laboratory experiments. *Minerva Med* 1985; 76(40): 1883-94 (Abstract in Medline Internet Grateful Med - National Library of Medicine 1966-99; UI: 86040886) [citado de 20-7-00]. Disponible en URL: <http://igm.nlm.nih.gov>.
54. Prencipe M et al. Platelet aggregation in patients with transient ischemic attacks: effect of ditazole. *Curr Ther Res* 1982; 31(6): 1050-8.
55. Intravenous GP IIb/IIIa receptor antagonists: A new direction as adjunct antiplatelet therapy. *Drug Ther Perspect* 1999; 14(11): 1-7.
56. Topol EJ et al. Platelet GPIIb-IIIa blockers. *Lancet* 1999; 353(9148): 227-31.
57. Neuhaus K L. New antithrombotic and antiplatelet treatment. *Heart* 1999; 82(S1): I8-I11.
58. Management of unstable angina. *Drug Ther Bull* 1998; 36(5): 36-9.
59. Epoprostenol (Drug Evaluations). In: Gelman CR et al, editors. *Drugdex® Information System*. Vol. 105. Englewood: Micromedex Inc, 2000.
60. Iloprost (Drug Evaluations). In: Gelman CR et al, editors. *Drugdex® Information System*. Vol. 105. Englewood: Micromedex Inc, 2000.
61. Kennon S et al. Management of unstable angina: What role intervention, ask the RITA-3 trialists? (editorial). *Heart* 1999; 81(6): 565-6.
62. Albers GW et al. Antiplatelet therapy: New foundations for optimal treatment decisions. *Neurology* 1999; 53(S4): S25-S31.
63. Counsell C et al. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. In *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. Available in *The Cochrane Library®* CD-ROM. Issue 2. Oxford, 2000.
64. Management soon after a stroke. *Drug Ther Bull* 1998; 36(7): 51-4.
65. Holmes DR et al. ACC Expert Consensus Document on Coronary Artery Stents: Document of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(5): 1471-82.

Bol Ter Andal Monogr  
Depósito Legal: GR-507/1994  
ISSN: 1130 – 5495

#### **CONSEJO DE REDACCION**

**REDACTOR JEFE:** José María Recalde Manrique. **SECRETARIO DE**

**REDACCION:** Antonio Matas Hoces. **REDACCION CADIME:**

Victoria Jiménez Espinola, María del Mar Láinez Sánchez,  
Antonio Matas Hoces, María Teresa Nieto Rodríguez, José  
María Recalde Manrique. **CONSEJO DE REDACCION:** Victor Bolívar  
Galiano, Juan Ramón Castillo Ferrando, José Antonio Durán Quintana,  
Javier Galiana Martínez, Fernando Gamboa Antiñolo, Pablo García  
López, Rafael Angel Gil Rivas, Luisa Hidalgo Ardanáz, María Isabel Lucena  
González, Miguel Marqués de Torres, Francisco Martínez Romero,  
Antonio Peinado Alvarez, Julio Romero González, Manuel  
de la Rosa Fraile, José Sánchez Morcillo, Javier Sepúlveda  
García de la Torre. **DISEÑO GRAFICO:** Pablo Gallego. Córdoba.

**FOTOCOMPOSICION:** Portada, S.L. Granada.

**IMPRESION:** Copartgraf, S. Coop. And. Granada.



## RELACION DE MONOGRAFÍAS EDITADAS

- 1 — Hipertensión arterial: tratamiento, 1988.
- 2 — Antiácidos y antiulcerosos, 1988.
- 3 — Especial farmacovigilancia, 1989.
- 4 — Medicamentos y lactancia, 1993.
- 5 — Prevención y tratamiento de la osteoporosis, 1994.
- 6 — Estupefacientes: prescripción y dispensación, 1994.
- 7 — Vasodilatadores periféricos, activadores cerebrales, agentes vasoactivos, 1995.
- 8 — Medicamentos y embarazo, 1995.
- 9 — Asma: Tratamiento, 1996.
- 10 — Aproximación al tratamiento farmacológico de los ancianos, 1996.
- 11 — Tratamiento de la tuberculosis en Atención Primaria, 1997.
- 12 — Tratamiento farmacológico de la infección por VIH, 1997.
- 13 — Actualización del tratamiento de la hipertensión arterial en adultos, 1998.
- 14 — Tratamiento hipolipemiante en adultos, 1998.
- 15 — Diabetes Mellitus tipo 2: tratamiento, 1999.
- 16 — Tratamiento farmacológico de la depresión mayor en atención primaria, 1999.
- 17 — Antiagregantes plaquetarios en atención primaria, 2000.