

CARDIOLOGIA

ASPIRINA VS. CLOPIDOGREL EN LA PREVENCIÓN SECUNDARIA DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA (Revisión Bibliográfica)

Hagny Holtermann*
Christian Podetti**

SUMMARY

An acute myocardial infarction involves necrosis of cardiac muscle secondary to prolonged ischemia. According to the WHO cardiovascular disease causes 16.7 million deaths per year worldwide. In our country it was the principal cause of death during 2004. Due to these facts, clopidogrel and aspirin used as secondary prevention were compared. Studies analyzed dealt with the risk-benefit and cost-benefit of these medications. It was found that both medicines were useful in cardiovascular disease prevention. The major difference was the reduction of complications and re-hospitalization in patients

treated with Clopidogrel. The cost of Clopidogrel is greater than Aspirin; therefore it was determined that proper classification of patients is necessary to determine the use of this medication. Aspirin being more cost-effective continues to be the gold standard for secondary prevention.

INTRODUCCIÓN

El infarto agudo del Miocardio (IAM) es una necrosis irreversible del músculo cardiaco secundario a una isquemia prolongada, dado a un desbalance entre el aporte y la demanda del oxígeno.

El IAM es considerado como parte del espectro de Síndromes Coronarios Agudos (SCA) que incluye la muerte súbita, la angina inestable y el infarto no Q [14,33]. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, las enfermedades cardiovasculares causan 16.7 millones de muertes alrededor del mundo, (29.3%) de todas las muertes en 2002 donde la enfermedad coronaria fue la principal causa de muerte (12.7%) [43]. En nuestro país para el año 2004 la primera causa de muerte fue el infarto agudo de miocardio [34]. El Síndrome Coronario Agudo (SCA) implica la presencia de síntomas atribuibles

* SEMECO. Centro de Investigación.

** Médico general. Clínica Jerusalém

Key words: clopidogrel, aspirin, secondary prevention, risk-benefit.

a isquemia miocárdica causada por un mecanismo fisiopatológico caracterizado por erosión, fisura o ruptura de una placa ateromatosas en el territorio coronario, la cual provoca trombosis intravascular e impide el flujo sanguíneo miocárdico [8]. Las placas que son susceptibles de ruptura, usualmente ocluyen menos del 50% del lumen arterial [44]. Las plaquetas monitorean continuamente la integridad del endotelio y juegan un papel clave en promover la reparación vascular. La formación del trombo plaquetario ocurre cuando el endotelio es dañado y la matriz extracelular subyacente es expuesta al flujo sanguíneo [15]. La persistencia hasta los 30 días del inicio del SCA de una activación plaquetaria, pone de manifiesto su importancia en la recurrencia de acontecimientos isquémicos [4], hecho que también es corroborado por hallazgos angioscópicos que evidencian la presencia de una placa inestable después del episodio agudo [42]. Pacientes con infarto de miocardio tienen un 15% a 20% de probabilidad de otro infarto de miocardio o muerte en el primer año [3]. De ahí la necesidad de establecer precozmente y prolongar una terapéutica antiagregante eficazmente.

DESARROLLO

El clopidogrel es una molécula

derivada de la tienopiridina relacionado con la ticlopidina [23,18]. La ticlopidina significativamente reduce el riesgo de muerte y de infartos no fatales en pacientes que presentan angina inestable [6], su uso es limitado por sus efectos secundarios como la neutropenia, efectos gastrointestinales y su relativamente lento inicio de acción [39]. Actúan por la inhibición directa de la adenosin difosfato (ADP) [10] al actuar sobre uno de sus receptores P2Y relacionado con la inhibición de la adenilatociclasa [30,41,40], y con expresión del receptor de fibrinógeno y la glicoproteína IIb/IIIa, resultando en una disminución significativa de la activación plaquetaria [5,32]; ya que el ADP induce las uniones del fibrinógeno con los receptores de la glicoproteína IIb/IIIa en la activación plaquetaria [38]. La aspirina actúa mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, que es iniciado por estímulos exógenos que liberan el sustrato del ácido araquidónico de las reservas de fosfolípidos [26]. El tromboxano promueve la formación de tapones hemostáticos a través de la agregación plaquetaria y la vasoconstricción [26]. Existen dos isoformas de la sintetasa de prostaglandinas, la COX-1 y la COX-2 [20]. Si bien la COX-1 es expresada en la mayoría de las células incluyendo las plaquetas,

la COX-2 es indetectable en los tejidos pero es inducible en respuesta al estímulo mutagénico e inflamatorio. La aspirina demuestra una inhibición selectiva por la COX-1, siendo una explicación sobre la dosis antiplaquetaria diferente de la anti-inflamatoria. Los efectos de la aspirina son específicos de la síntesis de prostaglandinas inhibiendo por acetilación irreversible la función de la ciclo-oxigenasa [25], esta capacidad de inhibición produce un aumento del tiempo de sangría y una reducción de la respuesta de plaquetas [31,28]. Se han descrito interacciones para ambas drogas. El Ibuoprofeno puede interactuar con el efecto cardioprotector de la aspirina y algunas estatinas pueden inhibir el efecto del clopidogrel. Recientemente, se ha demostrado que un porcentaje de la agregación plaquetaria luego de utilizar clopidogrel se relaciona inversamente con la actividad metabólica del citocromo hepático P450 34A [27]. Así, agentes que inducen (ej. rifampicina) o inhiben (ej. eritromicina) la expresión de la actividad del citocromo pueden modificar la respuesta del clopidogrel.

En el estudio de Clopidogrel vs Aspirina en Pacientes con Riesgo de Eventos Isquémicos (CAPRIE) [1] (contaba con 19,185 pacientes con historia reciente de infarto de miocardio, derrame cerebral o enfermedad vascular periférica;

a los que se les dio seguimiento por 3 años con un promedio de 1.9 años) compara la dosis diaria de 75 mg de clopidogrel con 325 mg de aspirina; encontró una disminución de riesgo en derrames isquémicos, infarto de miocardio y muerte vascular de un 8.7% ($P= 0.043$). Se dividió la

población de pacientes en aquellos que desarrollaron un nuevo IAM y los que no; de los cuales llegaron a desarrollarlo 617 pacientes, el 5.04% eran tratados con aspirina y el 4.2% con clopidogrel; una reducción de riesgo de 19.2% ($P= 0.008$). El beneficio relativo fue constante sobre el tiempo. Las

características de los pacientes que desarrollaron el IAM durante la prevención secundaria fueron: edad mayor de 65 años, diabetes mellitus, evidencia de una enfermedad aterotrombótica anterior, y una creatinina mayor a 1.3 mg/dl [9].

Multivariante de predictores para un IAM

Características	Odds Ratio	IC de 95%	Valor de la P
Edad ≥ 65 años	1.229	1.040–1.452	0.0154
Diabetes Mellitus	1.273	1.051–1.540	0.0134
Derrame isquémico previo	1.448	1.000–2.095	0.0497
IAM previo	1.721	1.321–2.242	<0.0001
EAP previa	1.800	1.342–2.415	<0.0001
Angina previa	1.874	1.581–2.221	<0.0001
Creatinina > 1.3 mg/dl	1.415	1.192–1.680	<0.0001

The American College of Cardiology. 2002 Oct 1; 90(7)

El sangrado es una complicación del tratamiento con antiplquetarios [24], fueron reportados mayores índices de sangrado en el grupo de la aspirina, entre ellos el gastrointestinal (191 [1.99%] del clopidogrel vs 255 [2.66%] de la aspirina con una $p<0.05$) y la hemorragia intracraneana (0.35% vs 0.47%). Demostrando así no estar asociado al incremento del sangrado como la aspirina. Con respecto a otros efectos secundarios, se reportaron más casos de diarrea y rash cutáneo en los grupos tratados con clopidogrel [1]. También se publicó la aparición de 11 casos de púrpura trombocitopénica idiopática en asociación al clopidogrel [7] pero estos valores son similares a los

casos de aparición esperados en la comunidad [22]. El número de rehospitalizaciones por eventos isquémicos o sangrado fueron determinados en todo el cohorte, y hubo una reducción significativa en el número total de rehospitalizaciones con clopidogrel en comparación con la aspirina (1502 vs 1673; $P = .010$) en aproximadamente 1.6 años de tratamiento [12]. La reducción de hospitalizaciones a repetición en pacientes de alto riesgo que fueron tratados con clopidogrel en lugar de aspirina representa un ahorro sustancial en los costos de salud [2,29]. Varios autores han discutido como el costo puede afectar el uso de los fármacos [13,35,11,19,21]. El papel de Schleinitz et al [16]

aclaró un poco el debate; utilizando modelos analíticos basados en probabilidades derivados del CAPRIE, se estimó que en pacientes con un infarto de miocardio previo, la aspirina era más barata que el clopidogrel, el radio mejoró en \$42,000 por calidad ajustada en años de vida (QALY); sin embargo el clopidogrel resultó en una mejor calidad ajustada de esperanza de vida en 199 (11.9%) de 1000 simulaciones. Estos resultados están de acuerdo con análisis previos de costo-beneficio del clopidogrel con la aspirina [17, 21, 37]. También se combinaron pacientes con un infarto de miocardio y episodios de derrame cerebral o enfermedad vascular periférica; en este cohorte

el clopidogrel fue asociado con una reducción de riesgo de 7.4%, sugestivo de que el clopidogrel tiene una buena relación costo-beneficio en pacientes con previo infarto de miocardio asociado con alguna de estas patologías [37,36]. Una posible hipótesis sobre el uso entre el clopidogrel o la aspirina como prevención secundaria en pacientes con cardiopatía isquémica es que es una decisión que va a ser personalizada hacia el paciente en relación con la magnitud del riesgo que tenga el paciente de presentar un evento cardiovascular recurrente, así como el uso de drogas que puedan interactuar con los antiplaquetarios o la resistencia propia del paciente a los agentes.

CONSIDERACIONES FINALES

Luego de haber analizado los artículos referentes al uso de aspirina versus clopidogrel como prevención secundaria de la cardiopatía isquémica, se podría concluir que ambos fármacos actúan como antiagregantes plaquetarios útiles en la prevención secundaria de la enfermedad sin embargo no se puede definir cuál de los dos es mejor sin haber individualizado al paciente tomando en cuenta sus factores de riesgo que puedan llevar a complicaciones. Por lo tanto la aspirina sigue siendo el tratamiento

base para la prevención secundaria ya que su relación costo-beneficio es mejor que la del clopidogrel aunque el clopidogrel ha mostrado mayores beneficios en pacientes de riesgo ya que disminuye su índice de rehospitalización, pero hay que tener presente que también puede ser de baja respuesta en algunos pacientes al igual que la aspirina.

RESUMEN

El infarto agudo del Miocardio (IAM) es una necrosis irreversible del músculo cardíaco secundario a una isquemia prolongada debido a un desbalance entre el aporte y la demanda del oxígeno. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, las enfermedades cardiovasculares causan 16.7 millones de muertes alrededor del mundo. En nuestro país para el año 2004 la primera causa de muerte fue el infarto agudo de miocardio. Debido a esto, se comparó el clopidogrel con la aspirina como fármacos utilizados en la prevención secundaria. Se analizaron estudios que compararon ambos fármacos en su relación riesgo beneficio y costo-beneficio. Se encontró que ambos fármacos son útiles en la prevención de la enfermedad, la diferencia fue la disminución de complicaciones y rehospitalización en los pacientes tratados con clopidogrel. Llegando concluir que para la escogencia del tratamiento es necesario

clasificar al paciente de acuerdo a sus factores de riesgo ya que, la diferencia de costos entre ambos fármacos es significativa, por lo que la aspirina continúa siendo el tratamiento de base utilizado.

Las palabras claves: clopidogrel, aspirina, prevención secundaria, riesgo-beneficio.

BIBLIOGRAFÍA

1. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet. 1996;348:1329-1339.
2. American Heart Association. American Heart Association 2000 statistics.10 Feb 2000. Disponible en: <http://www.americanheart.org>
3. Armstrong PW, Fu Y, Chang WC, et al. Acute coronary syndromes in the GUSTO-IIb trial: prognostic insights and impact of recurrent ischemia. Circulation 1998;98:1860-8.
4. Ault KA CA, Cannon CP, Mitchell J, McCahan J, Tracy RP, Novotny WF et al. Platelet activation in patients after an acute coronary syndrome. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 634-639.
5. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. Circulation 2000;101:1206-18.
6. Balsano F, Rizzon P, Violi F, et al. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. A controlled multicenter clinical trial. The Studio della Ticlopidina nell'Angina Instabile Group. Circulation. 1990;82:17-26.
7. Bennett, CL, Connors, JM, Carwile, JM, Moake, JL, Bell, WR, Tarantolo, SR, McCarthy, LJ, Sarode, R, Hatfield, AJ, Feldman, MD, Davidson, CJ, Tsai, HM, & Michalets, EL: Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. N Engl J Med 2000, 342:1773-1777.
8. Califf RM. Acute ischemic syndromes Med Clin of NA 1995, 79(5): 999-1203.
9. Cannon CP. Effectiveness of clopidogrel versus aspirin in preventing acute myocardial infarction in patients

with symptomatic atherothrombosis (CAPRIE trial). The American College of Cardiology. 2002 Oct 1; 90(7).

10. Clopidogrel bisulfate. Mosby's drug consult. 2004.
11. Crane VS. Formulary and economic considerations in the selection of antiplatelet agents. *Am J Health Syst Pharm* 1998;55:S28-31.
12. Deepak L, Bhatt, Hirsch A.T, Ringleb P.A, Hacke W, Topol E.J. Reduction in the Need for Hospitalization for Recurrent Ischemic Events and Bleeding With Clopidogrel Instead of Aspirin. *Am Heart J.* 2000; 140(1):67-73
13. Ferguson III JJ, Gonzalez ER, Kannel WB, et al. Clinical safety and efficacy of clopidogrel—implications of the Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE) study for future management of atherosclerotic disease. *Clin Ther* 1998;20:B42-53.
14. Furry B. Acute Coronary Syndromes. Conference Coverage. American College of Cardiovascular Nursing. Jun 2000.
15. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med.* 1992;326:242-250.
16. Gaspoz JM, Coxson PG, Goldman PA, et al. Cost-effectiveness of aspirin, clopidogrel or both for secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2002;346:1819-21.
17. Gaspoz JM, Moerloose O. Aspirin or clopidogrel for secondary prevention of cardiovascular events: is there a winner?. *Am J Med.* 2004 Jun 15; 116(12).
18. Gent M, Blakeley JA, Easton JB: The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989; 1: 1215-1220.
19. Gorelick PB, Born GVR, D'Agostino RB, et al. Therapeutic benefit aspirin revisited in light of the introduction of clopidogrel. *Stroke* 1999;30:1716-21.
20. Hamberg M, Svensson J, Samuelsson B: Thromboxanes: A new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 72:2994.
21. Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW. Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease?
- A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke* 2000;31:1779-84.
22. Hankey, GJ: Clopidogrel and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet* 2000, 356:269-270.
23. Hass WK, Easton JD, Adams JP, Pryse Philips W, Molony BA, Anderson S, A randomized trial comparing ticlopidine hidrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. *New Eng J Med* 1990; 321: 501-507.
24. Hirsh J, Dalen JE, Fuster V, Harker L, Patrono C, Roth GJ. Aspirin and other platelet-active drugs: the relationship between dose, effectiveness, and side-effects. *Chest* 1995; 108:S247-57.
25. Jaffe EA, Weksler BB: Recovery of endothelial cell prostacyclin production after inhibition by low doses of aspirin. *J Clin Invest* 1991; 63:532.
26. Lands WEM, Samuelsson B: Phospholipid precursors of prostaglandins. *Biochim Biophys Acta* 1991; 164:426
27. Lau W.C., Gurbel P.A., Watkins P.B., et al. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. *Circulation* 2004;109:166-71.
28. Marcus AJ. Platelets and their disorders. En: Ratnoff OD, Forbes CD, ed. *Disorders of Hemostasis*. (3rd ed). Philadelphia: WB Saunders, 1996: 79-137.
29. Mark DB, Cowper PA, Berkowitz SD, et al. Economic assessment of low-molecular-weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin in acute coronary syndrome patients: results from the ESSENCE randomized trial. *Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q wave Coronary Events [unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction].* *Circulation* 1998;97:1702-7.
30. Mills DC, Purir, Minniti C, Grana G, Freedman MD, ET AL: Clopidogrel inhibits the binding of ADP analogues to the receptor mediating inhibition of platelet adenylate cyclase. *Arterioscler Thromb* 1992; 124: 430-436.
31. Patrono C, Ciabattoni G, Patrignani P, Pugliese F, Filabozzi P, Catella F, et al. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation* 1995; 72: 1.177-1.184.
32. Pollack CV. Utility of plateletADPceptor antagonism in the emergency department: a review. *J Emerg Med* 2003;24:45-54.
33. Povéda J, Sáenz ME. Síndromes Coronarios Agudos: evaluación y manejo. *Acta médica Costarricense* vol.42 no.3 San José Sept. 2000
34. Principales Causas de Muerte [base de datos en Internet]. CR: Instituto Nacional de Estadísticas y Sensos. c2004. Disponible en: <http://www.inec.go.cr>
35. Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation* 1999;100:1667-72.
36. Sarasin F.P., Gaspoz J.M., Bounameaux H.. Cost-effectiveness of new antiplatelet regimens used as secondary prevention of stroke or transient ischemic attack. *Arch Intern Med* 2000;160:2773-8.
37. Schleinitz M.D., Weiss J.P., Owens D.K.. Clopidogrel versus aspirin for secondary prophylaxis of vascular events. *Am J Med* 2004;116:797-806.
38. Schror K. The basic pharmacology of ticlopidine and clopidogrel. *Platelets* 1993; 4:252-61.
39. Shimbo D, Pickering T, Phil D. Platelets in cardiovascular and non cardiovascular disorders: pathophysiology, pharmacology and terapeutics. *Cardiovasc Rev Rep* 2004; 25(1):18-24.
40. Storey R.F., Newby L.J., Heptinstall S.. Effects of P2Y(1) and P2Y(12) receptor antagonists on platelet aggregation induced by different agonists in human whole blood. *Platelets* 2001;12:443-7.
41. Takahashi O: Characteristics of rat platelets and relative contributions of platelets and blood coagulation to hemostasis. *Food Chem Toxicol* 2000; 38: 203-218.
42. Van Belle E, Lablanche JM, Bauters C, Renaud N, McFadden EP, Bertrand ME. Coronary angioscopic findings in the infarctrelated vessel within 1 month of acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 26-33.
43. World Health Report: Changing History. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2004. Disponible en: http://www.who.int/whr/2004/annex/topic/en/annex_2_en.pdf
44. Yeghiazarians Y, et al. Unstable angina pectoris. *N Engl J Med* 2000;342(2),101-114.