

Manejo práctico de agentes antiplaquetarios y terapia puente

Practice management of antiplatelet agents and bridge therapy

Xavier DL

Hospital de Clínicas. UBA

xavierhematol@yahoo.com.ar



HEMOSTASIA
Y TROMBOSIS

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 N° Extraordinario: 234-243
XXIII Congreso Argentino
de Hematología
Noviembre 2017

Palabras claves: manejo de la terapia antiplaquetaria, pautas para indicaciones terapéuticas y/o acciones preventivas, terapia puente.

Keywords: antiplatelet therapy management, guidelines on therapy indications and preventive actions, bridging therapy.

Resumen

El manejo de la terapia antiplaquetaria es una práctica frecuente de los médicos hematólogos, en la cual se toman en cuenta guías generales basadas en publicaciones de múltiples estudios científicos, tales como las proporcionadas por *American Heart Association*, *American College of Cardiology*, *European Cardiology Society*, *American College of Chest Physicians (ACCP)* y otras de importancia.

Agentes tradicionales y nuevas drogas antiplaquetarias son clasificadas dando las pautas para indicaciones terapéuticas y/o acciones preventivas, así como para aquellos casos donde sea necesario realizar una terapia puente debido a cirugías u otros procedimientos invasivos relacionados con síndromes coronarios, eventos cerebrovasculares, y arteriopatía periférica.

Abstract

Antiplatelet therapy management is a frequent haematology physicians' practice in which general guides, based in publications of many scientific studies, are taken into account. Such as the ones given by American Heart Association, American College of Cardiology, European Cardiology Society, American College of Chest Physicians (ACCP) and other important ones.

Traditional agents and new antiplatelet drugs are classified bringing guidelines on therapy indications and preventive actions as well as on those cases where it is necessary to perform bridging therapy owing to a surgery or other invasive procedures related to acute coronary syndrome, vascular-brain events, and peripheral artery disease.

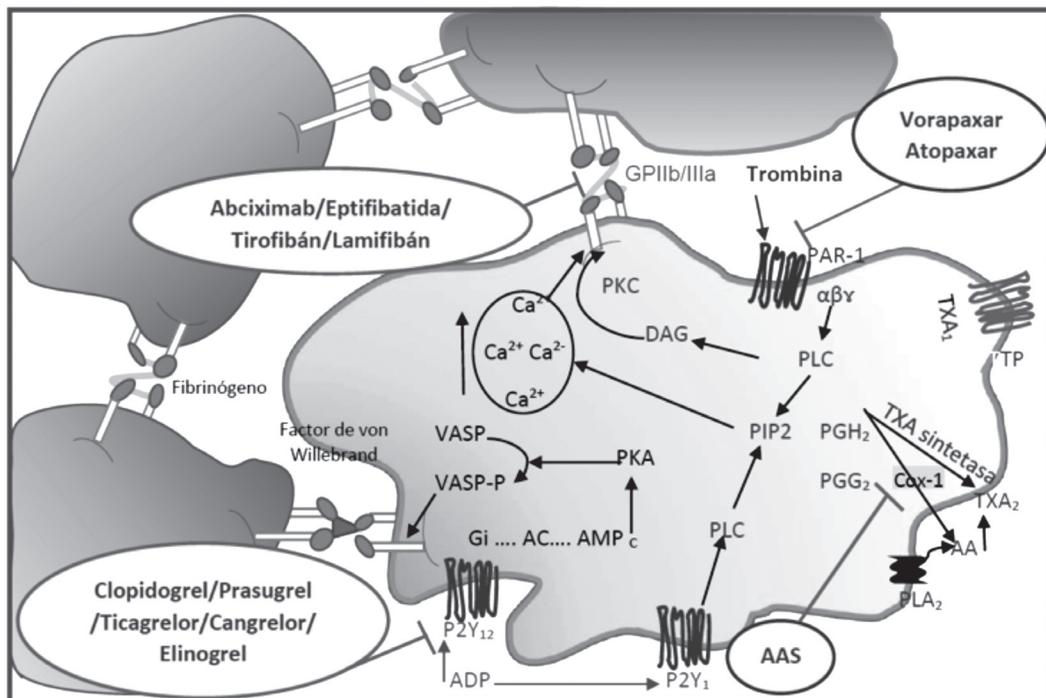


Figura 1. Sitios de acción de las drogas antiplaquetarias

Introducción

Las manifestaciones clínicas de aterosclerosis, tales como los síndromes coronarios agudos, los cuadros cerebrovasculares y la enfermedad arterial periférica, son las causas principales de morbilidad en el mundo. La Organización Mundial de la Salud informó que en años recientes la enfermedad cardiovascular representó alrededor del 30,5% de todas las muertes en el mundo y se estimó que su frecuencia está en aumento.

Las plaquetas son componentes vitales de la hemostasis normal y cumplen un rol clave en la trombosis por su capacidad de adhesión a los vasos sanguíneos dañados y por acumularse en los sitios de la lesión. La adhesión y la activación plaquetaria deben considerarse como una respuesta fisiológica a la fisura o rotura súbita de la placa aterosclerótica, que puede contribuir finalmente a su reparación, pero la pro-

gresión incontrolada de este proceso puede conducir a la formación de trombos intraluminares, oclusión vascular e isquemia transitoria o infarto. El tratamiento con medicamentos antiplaquetarios es una de las piedras angulares en los síndromes coronarios agudos (Tabla 1).

Aspirina (AAS)

El ácido acetil salicílico es uno de los medicamentos más antiguos de la humanidad: los griegos, sumerios y egipcios usaban un preparado de sauce blanco, que contiene este compuesto, para tratar varias enfermedades y a fines del siglo XIX se realizó su síntesis industrial.

La aspirina es la droga antiplaquetaria más estudiada, se han realizado más de 100 estudios randomizados en pacientes de alto riesgo y se documentó que

la aspirina reduce la muerte vascular en un promedio de 15% y evento vascular no fatal en 30%.

El AAS es un antiagregante plaquetario que pertenece a la familia de los inhibidores de la ciclo-oxigenasa plaquetaria. Su acción inhibitoria sobre la ciclo-oxigenasa plaquetaria es irreversible y lo hace

a través de la acetilación de la serina -529, es por esto que impide la conversión del ácido araquidónico a prostaglandina G₂/H₂ y la conversión de ésta a tromboxano A₂ (potente inductor de la agregación plaquetaria y la vasoconstricción)⁽¹⁾.

Tabla 1. Clasificación de los medicamentos antiplaquetarios

Sitio de acción	Fármaco	Administración
Inhibidor de la ciclo-oxigenasa	Ácido acetil salicílico	Oral/IV/Rectal
Tienopiridinas	Ticlopidina	Oral
	Clopidogrel	Oral
	Prasugrel	Oral
Inhibidores del receptor P ₂ Y ₁₂ No tienopiridinas	Ticagrelor	Oral
	Cangrelor	IV
	Elinogrel	Oral/IV
Inhibidores Gp IIb/IIIa	Abciximab	IV
	Tirofibán	IV
	Eptifibatide	IV
Inhibidores de la fosfodiesterasa	Dipiridamol	Oral
	Cilostazol	Oral
Inhibidores PAR ₁	Varopaxar	Oral
	Atopaxar	Oral

Inhibidores del receptor P₂Y₁₂

Tienopiridinas

El primer antagonista del receptor P₂Y₁₂ es la ticlopidina, luego se ha desarrollado el clopidogrel (tienopiridina de segunda generación) y el prasugrel (tienopiridina de tercera generación). Las tienopiridinas se administran oralmente, son pro-fármacos y derivan en la inhibición irreversible del receptor P₂Y₁₂.

Clopidogrel

El clopidogrel es una tienopiridina de segunda generación que reemplazó gradualmente a la ticlopidina por presentar toxicidad.

Inhibe de manera irreversible el receptor P₂Y₁₂ y es un pro-fármaco. El metabolismo del clopidogrel implica dos vías hepáticas: una de ellas convierte la mayor parte del clopidogrel (hasta un 75%) en

metabolitos ácidos inactivos mediante su desesterificación, y una segunda vía que consta a su vez de dos pasos hepáticos: el clopidogrel primero se convierte en 2-oxo-clopidogrel mediante la acción de las enzimas CYP2C19, CYP1A2 y CYP2B6 y, a continuación, en metabolito activo mediante CYP2B6, CYP3A, CYP2C9 y CYP2C19. El hecho de que el clopidogrel sea el sustrato de las enzimas CYP2C y CYP2C19 respectivamente conlleva un riesgo de interacción farmacológica y variaciones genéticas, lo que da por resultado una inhibición plaquetaria impredecible e insuficiente en algunos pacientes. La vida media es de aproximadamente 7 hs y su efecto antiagregante máximo se produce a las 2-3 hs de administrada una dosis de carga de 600 mg.

Ticlopidina

La ticlopidina bloquea de manera irreversible el receptor P₂Y₁₂. Primero es biotransformada en oxiti-

clopidina en el hígado por la activación de CYP2C19 y CYP2B6, y luego en su forma activa (tiolactona). La vida media es de 30-50 hs, aunque su actividad antiplaquetaria máxima se detecta entre 3 y 5 días luego de su administración. Su uso fue limitado por la incidencia de trombocitopenia y neutropenia.

Prasugrel

El prasugrel es una tienopiridina de tercera generación, que no tiene algunas de las limitaciones del clopidogrel. Es un fármaco que actúa inhibiendo de manera irreversible la agregación plaquetaria mediada por ADP al intervenir en el proceso del receptor P2Y₁₂. La conversión al metabolito activo se realiza por medio de ésteres plasmáticos y en un solo paso, a nivel del citocromo hepático, haciendo este mecanismo mucho más eficiente y dando un inicio de acción más rápido y potente; además tiene menor variabilidad a nivel individual.

Su potencia in vivo es diez veces superior al clopidogrel. Por su rápida activación y metabolismo la concentración máxima se alcanza en un tiempo promedio de treinta minutos⁽¹⁾.

Ticagrelor

Es un inhibidor reversible del receptor P2Y₁₂, de acción directa que bloquea la agregación plaquetaria mediada por ADP. Al ser reversible hay una recuperación parcial de la agregación plaquetaria aproximadamente doce horas después de la suspensión, esto hace disminuir las complicaciones de sangrado, en especial en pacientes que necesitan cirugía.

Por su corta vida se requiere administrar dosis diarias. No es un pro-fármaco, inhibe el receptor P2Y₁₂ de manera directa y es dosis-dependiente. En comparación con el clopidogrel, el ticagrelor ha demostrado mayor potencia y eficacia del efecto antiplaquetario⁽²⁾.

Cangrelor

El cangrelor es un inhibidor reversible directo del receptor P2Y₁₂. Se administra en forma parenteral y en minutos alcanza una inhibición plaquetaria predecible y, una vez suspendida su administración, la función plaquetaria se recupera rápido, aproximadamente en 60 minutos.

Dipiridamol

El dipiridamol es un modulador del AMP_c que in-

hibe la absorción de la adenosina del interior de los eritrocitos, plaquetas y células endoteliales; esta inhibición es dosis-dependiente en concentraciones terapéuticas. Inhibe la fosfodiesterasa 5 lo que aumenta los niveles de GMP_c y la vasodilatación. Estimula la biosíntesis y liberación de prostaglandinas desde el endotelio, aumenta las concentraciones de AMP_c plaquetario que, de esta manera, inhibe adicionalmente la agregación plaquetaria. Presenta además un efecto antiinflamatorio debido a la inactivación de la ciclo-oxigenasa.

Cilostazol

El cilostazol es un derivado quinolónico inhibidor específico de la fosfodiesterasa 3 (PDE 3) con efecto vasodilatador y propiedades antiplaquetarias. También produce una inhibición de la recaptación celular de la adenosina que conlleva, al igual que el dipiridamol, un aumento en los niveles de adenosina y, por ende, de AMP_c intracelular.

Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa

Es un grupo de fármacos que comparten su mecanismo de acción, el bloqueo de la vía final común de la adhesión/agregación plaquetaria, de la glicoproteína IIb-IIIa.

Abciximab

Es una versión humanizada del fragmento Fab de anticuerpo murino dirigido contra Gp IIb-IIIa.

Tirofibán

El tirofibán es una pequeña molécula no peptídica derivada de la tiroxina que se une selectivamente a la Gp IIb-IIIa.

Eptifibatide

Es un pequeño péptido cíclico de 7 aminoácidos con capacidad bloqueante de la Gp IIb-IIIa en forma reversible⁽¹⁾.

Uso de antiplaquetarios en cardiología

Las recomendaciones actuales se basan en un gran número de guías en la práctica clínica elaboradas por diferentes organizaciones médicas y en publicaciones de consensos de expertos, entre otras fuentes. Las guías de manejo de la Sociedad y Colegio Americano de Cardiología tienen una revisión exhaustiva de la evidencia disponible (**Tabla 2**).

Tabla 2. Características y estudios clínicos de agentes antiplaquetarios clásicos y nuevos

Agente	Dosis y ruta	Vida media	Cese acción	Aclaramiento	Estudios fase III
Aspirina	100-300 mg/día inicial	4-6 h.	~5 días	Renal	ISIS II, RAPT-CURRENT-OASIS 7
Clopidogrel	300/600 mg inicial + 75mg/día v.o.	~4 h.	~5-7 días	Renal/biliar	CURE, COMMIT, CLARITY, CHARISMA
Abciximab	0.25 mg/kg + 0,125 µg/kg/min ev.	30 min	1-2 días	Renal	GUSTO-IV, CAPTURE, ADMIRALL, CADILLAC
Tirofiban	0,4 µg/kg/min x 30 min + 0,1 µg/min x 12 h ev.	1,5-3 h	4-6 h.	Renal/biliar	PRISM-PLUS
Eptibatide	180 µg/kg/bolos x 2 separados 10 min y 2 µg/kg/min x 18-24 h ev.	1,2-5 h	4-8 h.	Renal	PURSUIT, EVA-AMI
Cilostazol	100 mg x 2 día v.o	11-13 h	2-3 días	Renal/biliar	Han, et al.
Prasugrel	60 mg inicial + 10 mg/día v.o.	~4 h	~5-7 días	Renal	TRITON, TRILOGY-ACS
Ticagrelor	180 mg inicial + 90 mgx2/día v.o.	6-12 h	1-2 días	Biliar	PLATO, PEGASUS-TIMI 54
Cangrelor	30 mg bolo + 4 µg/kg/min ev.	3-5 min	20 min	Plasma	CHAMPION

Antiplaquetarios en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST (SCASEST).

- La **aspirina** es recomendada para todos los pacientes sin contraindicaciones. La dosis inicial es de 150 a 300 mg y la dosis de mantenimiento 75 mg - 100 mg/día por largo tiempo, independientemente de la etiología del tratamiento (IA)⁽³⁾.
- Los **inhibidores de P_Y₁₂** se recomiendan junto con la aspirina -doble antiagregación plaquetaria (DAP)- por 12 meses, excepto si existe contraindicación por alto riesgo de sangrado (IA).
- El **ticagrelor** 180 mg como dosis de carga y luego 90 mg 2 veces por día está recomendado para aquellos pacientes con riesgo moderado a alto de un evento isquémico (por ej.: niveles elevados de troponina). Puede ser una estrategia inicial de tratamiento y también en los pre-tratados con clopidogrel (IB).
- El **prasugrel** 60 mg como dosis de carga seguida de 10 mg/día, es recomendado en pacientes a los que se les realiza intervencionismo percutáneo-coronario (PCI), si no hay contraindicaciones (IB)⁽⁴⁾.
- El **clopidogrel** con una dosis de carga de 300-

600 mg, complementada por una dosis diaria de 75 mg, es recomendable para pacientes que no reciben ticagrelor o prasugrel o que requieran anticoagulación oral (triple esquema) (IB).

- El **inhibidor P_{2Y}₁₂** puede administrarse en un período de corta duración, 3-6 meses luego de la implantación de un *stent* con droga (DES), en pacientes considerados de muy alto riesgo de sangrado (IIB)⁽⁵⁾.

Antiplaquetarios en los síndromes coronarios agudos con ST elevado (SCA_cST).

- Por evidencia en los estudios previos y la contribución del trial OASIS, la recomendación de la **aspirina** es universal en el infarto con ST elevado, desde su ingreso con dosis de 160 mg y su mantenimiento de 80-100 mg/día.
- En cuanto a los **inhibidores del receptor P_{2Y}₁₂** se recomienda utilizarlos precozmente.

La dosis de **clopidogrel** será de acuerdo a la estrategia de reperfusión aplicada. En la PCI la dosis de carga de 600 mg y mantenimiento de 75-150 mg/día. En caso de tratamiento fibrinolítico la dosis de carga es de 300 mg en menores de 75 años. En los

SCA_cST no reperfundidos se utiliza igual esquema de dosificación del clopidogrel⁽⁶⁾.

En opinión de la comunidad científica con respecto a los estudios PLATO para el ticagrelor y TRITON TIMI-38 para el prasugrel en relación con el clopidogrel, es razonable ser cautos y esperar un mayor volumen de evidencia. El clopidogrel es un fármaco seguro y de gran eficacia, documentado en numerosos estudios randomizados.

La preferencia del uso del **ticagrelor** y **prasugrel** antes que el clopidogrel tiene una recomendación (IIa)⁽⁷⁾.

Inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa

- Se utilizan por administración endovenosa como terapia puente en el pre y post operatorio. Además, son usado como tratamiento de rescate en caso de evidencia angiográfica de un trombo.

Si bien tradicionalmente se analizan los SCA con o sin ST elevado, actualmente se unifican las recomendaciones por considerarse que ambos cuadros pertenecen a un mismo espectro clínico⁽⁶⁾.

Manejo perioperatorio en pacientes con *stent* coronario y cirugía no cardíaca.

El número de pacientes con *stents* que deben realizar una cirugía ha aumentado significativamente. Si la discontinuidad de la terapia antiplaquetaria es precoz está asociada con alto riesgo de trombosis del *stent* y muerte; por otra parte, continuar con la medicación puede ocasionar alto riesgo de hemorragia en cirugía o en procedimiento endoscópico.

Riesgo trombótico

- Bajo riesgo:

- > de 6 meses luego de PCI con *stent* metálico (BMS).
- > de 12 meses luego de PCI con *stent* con droga (DES).

-Riesgo intermedio:

- >1 mes < 6 meses luego de PCI con BMS.
- >6 meses <12 meses luego de PCI con DES.

Alto riesgo:

- < de 1 mes luego de PCI con BMS.
- < 6 meses de PCI con DES.
- < 12 meses de PCI con DES en casos de *stents*

largos, múltiples, pequeños vasos, bifurcaciones y otras situaciones especiales⁽⁸⁾.

- En situaciones particulares la duración óptima de DAP se desconoce.
- En los casos de **cirugía cardíaca** debemos evaluar el riesgo trombótico para tomar la conducta de acuerdo a cada situación.
- En los casos de **riesgo de hemorragia intermedio** (por ej.: minitoracotomía, reemplazo valvular, cirugía de *by pass* coronario -CABG- entre otras) en un riesgo trombótico bajo e intermedio se sugiere continuar con AAS, discontinuar P2Y₁₂ 5 días antes y reiniciar en 24-72 hs, con una dosis de carga.

Si el riesgo trombótico es alto, la conducta es similar, pero podría ser necesaria una terapia puente con inhibidores de Gp IIb/IIIa.

- En la **cirugía de riesgo de sangrado alto** (por ej.: en reintervención, endocarditis, disección de aorta, CABG en falla de PCI, entre otras) con riesgo trombótico bajo y/o intermedio, la conducta es similar, al igual que el riesgo trombótico alto donde puede ser necesaria la terapia puente con Gp IIb/IIIa. Si se usa prasugrel se debe discontinuar 7 días antes.

- En los casos de **cirugía general con riesgo de sangrado bajo** (por ej.: hernioplastia, cirugía plástica, colecistectomía, apendicetomía, colectomía, resección gástrica, resección intestinal, cirugía de mama y otras) con riesgo de trombosis bajo se sugiere continuar con AAS y discontinuar el P2Y₁₂ 5 días antes y reiniciar en 24-72 hs con dosis de carga. En los casos de riesgo de trombosis intermedio y alto la sugerencia es continuar con AAS y P2Y₁₂.

- En el **riesgo de hemorragia intermedio** por (ej.: hemorroidectomía, esplenectomía gastrectomía, resección rectal, tiroidectomía y otras) con un riesgo de trombosis bajo e intermedio se sugiere continuar con AAS y discontinuar P2Y₁₂ 5 días antes y reiniciar en 24-72 hs con dosis de carga. En el riesgo de trombosis alto la conducta es similar, pero se puede plantear la terapia puente con Gp IIb/IIIa.

En los casos de **riesgo de sangrado alto** (por ej.: resección hepática, duodeno- pancreatocotomía, y otras) en el riesgo de trombosis bajo la sugerencia

es discontinuar AAS y P2Y₁₂ y reiniciar en 24-72 hs con una dosis de carga.

En los casos con un **riesgo de trombosis intermedio o alto** la sugerencia es continuar con AAS y discontinuar P2Y₁₂ y evaluar terapia puente sólo en alto riesgo con Gp IIb/IIIa.

- Todas estas sugerencias se basan en opiniones

de expertos y, en menor magnitud, en estudios randomizados, por lo que pueden hallarse discrepancias según las fuentes consultadas, además se evalúan recomendaciones generales y el médico tratante deberá considerar cuidadosamente cada caso en forma particular para elegir la estrategia más apropiada (**Tabla 3**).

Tabla 3. Recomendaciones de antiplaquetarios en la práctica clínica

Clopidogrel
- Tratamiento SCA (con y sin elevación ST)
- Pacientes con SCA susceptibles de intervencionismo coronario y con riesgo hemorrágico elevado.
- Suspender al menos 5 días antes de circulación extracorpórea (CEC) o cirugía mayor.
Prasugrel
- SCA con elevación ST e intervencionismo coronario.
-Eventos isquémicos con clopidogrel
- Contraindicado en:
• Paciente con antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio (AIT).
• Edad > 75 años.
• Peso < 60 kg.
- Suspender al menos 7 días antes de CEC o cirugía mayor.
Ticagrelor
- Tratamiento médico o intervencionista de SCA con anatomía coronaria no definida.
- Pacientes en los que no se puede diferir cirugía de revascularización urgente.
- Terapia puente en pacientes que reciben clopidogrel o prasugrel requiere terapia anti plaquetaria previa cirugía.
- Evitar en pacientes con EPOC y arritmias.
- Suspender al menos 3 días antes de CEC o cirugía mayor.
Inhibidores IIb-IIIa
- No se indican de manera sistémica.
- Su indicación debe surgir de los hallazgos angiográficos o vinculados a la ATC

Enfermedad vascular periférica (EVP)

La EVP es el producto de una serie de factores de riesgo en pacientes con predisposición variable a desarrollar daño vascular. El estilo de vida actual tiene un incremento en la prevalencia del sedentarismo, alimentación rica en grasas saturadas y en hidratos de carbono, tabaquismo, HTA, obesidad, diabetes, dislipemias. Todos estos factores han provocado un aumento en las enfermedades del aparato circulatorio en los últimos 100 años.

- Los pacientes portadores de EVP sintomática deben considerarse de alto riesgo de sufrir eventos vasculares (IA).
- Los pacientes con enfermedad obstructiva arterial que no sea atribuible a aterosclerosis deben ser sometidos a una estratificación de riesgo global como medida de prevención cardiovascular (IC).

Enfermedad carotídea y vertebrobasilar

El 80% del flujo cerebral depende del territorio carotídeo, la estenosis de la misma es de mayor riesgo que la estenosis vertebral. La prevalencia de una estenosis carotídea > del 50% en personas mayores de 65 años es de aproximadamente del 7-9% en el hombre y 5-7% en la mujer.

La eficiencia de la **aspirina** para disminuir el riesgo de ACV en pacientes con riesgo vascular elevado o enfermedad vascular fue demostrado en varios estudios, y en los trabajos donde compararon tratamiento médico versus cirugía en la estenosis de carótida (EC) asintomática se indicó antiagregación con AAS al total de los pacientes. El riesgo de ACV en pacientes con EC sintomática es más elevado (24% en un seguimiento de 18 meses en pacientes con obstrucción > del 70%), por consiguiente, el inicio de la antiagregación debe ser inmediata.

En el estudio CAPRIE (**clopidogrel versus aspirina**) en pacientes con riesgo de eventos isquémicos se demostró la eficiencia del clopidogrel para la prevención secundaria en pacientes con enfermedad coronaria, vascular periférica o ACV, comparando con AAS 325 mg/ día. En el subgrupo de pacientes con ACV, la diferencia entre los dos medicamentos no fue significativo.

En los estudios donde se evalúa la prevención secundaria de ACV, ESPTS-2 (*European Stroke Prevention Study-2*) con la combinación de AAS 50 mg + 400 mg de **dipiridamol** de liberación prolongada en comparación con AAS 50 mg, no se encontró diferencia de eficacia en los esquemas terapéuticos.

La combinación de **aspirina** y **clopidogrel** fue evaluada en el estudio CHARISMA y MATCH, donde se evidencia que la combinación no agregó beneficio clínico para la prevención e implica mayor riesgo de sangrado.

En otro estudio donde se comparó clopidogrel con AAS en *stroke* menor agudo y en isquemia cerebral transitoria, se utilizó dicha combinación dentro de las 24 horas de los síntomas, y fue superior al uso de AAS sola en cuanto a la reducción del riesgo de *stroke* en los primeros 90 días. Además no se encontró riesgo de sangrado⁽⁹⁾.

Se recomienda la antiagregación con **aspirina** (75-325 mg/día) en pacientes con EC asintomáticos y/o sintomáticos para la prevención de ACV y otros eventos vasculares (IA).

En pacientes con EC sintomático se recomienda antiagregación con **aspirina o clopidogrel 75 mg/día** o la combinación de AAS 50 mg y dipiridamol de liberación prolongada 400 mg para la prevención secundaria.

En el estudio SOCRATES se evaluó en el *stroke* isquémico y en el ataque isquémico transitorio el uso de **ticagrelor versus AAS**. El ticagrelor no fue superior a la aspirina en reducir el riesgo de *stroke*, IAM y muerte a los 90 días⁽¹⁰⁾.

Enfermedad arterial de miembros inferiores

La enfermedad aterosclerótica es la causa más común de claudicación intermitente (CI). Afecta 4% de las personas mayores de 40 años y esta cifra llega a 15-20% en mayores de 65 años. En los diabéticos la prevalencia es de alrededor del 27%. Es frecuente en el sexo masculino y en la raza negra.

Hay una asociación entre esta patología y la aterosclerosis coronaria y cerebrovascular, esto implica que los pacientes con enfermedad vascular periférica se encuentran en riesgo de sufrir episodios cardiovasculares graves.

Los factores de riesgo son similares a los de aterosclerosis coronaria (dislipemias, tabaquismo, HTA y diabetes).

El síntoma que más se asocia es la CI, pero sin embargo la mayoría de los pacientes cursa en forma asintomática.

El beneficio del tratamiento farmacológico es limitado y los estudios clínicos realizados han incluido pocos pacientes y con un corto seguimiento.

Cilostazol: los estudios demuestran que hay aumento de la distancia máxima caminada con respecto a placebo en un 25% (entre 42 y 70 metros), también evidencian mejoría en los cuestionarios de calidad de vida.

La dosis de 100 mg cada 12 horas fue la más beneficiosa. Debe evitarse en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

El cilostazol es el fármaco de elección como tratamiento en la CI (IA).

Pentoxifilina: es un derivado de la metilxantina, también inhibe la fosfodiesterasa III, tiene efecto hemorreológico disminuyendo la viscosidad sanguínea. El beneficio es escaso. Comparado con el cilostazol es menos eficaz. No se recomienda como primera línea y podría considerarse cuando no se pueda administrar cilostazol (Iib).

El uso de **aspirina u otras drogas antiplaquetarias** en pacientes con CI reduce el riesgo de eventos cardiovasculares, pero su utilidad en CI sin revascularización es escasa.

El efecto de aspirina en pacientes con CI con *by pass* periférico y angioplastia periférica evidenció eficacia en el punto final del estudio en cuanto a muerte, IAM o ACV para el grupo que recibió aspirina, pero debemos tener en cuenta que en estos estudios también se utilizaron otros antiplaquetarios.

Con respecto al clopidogrel, el subgrupo de pacientes con EVP del estudio CAPRIE fue el único que demostró beneficio.

Todos los pacientes con enfermedad arterial periférica deben recibir antiagregación con AAS en la dosis de 75-325 mg/día (Ib).

Debe utilizarse clopidogrel en pacientes no revascularizados solamente cuando existe contraindicación para el uso de aspirina (Iic).

El cilostazol es el fármaco de elección en el tratamiento de la CI (IA).

En el estudio EUCLID en pacientes con EVP sintomático, el **ticagrelor** no mostró ser superior al **clopidogrel** para la reducción de eventos vasculares y el rango de sangrado fue similar en los dos grupos^(11,12).

En la enfermedad aterosclerótica oclusiva y aneurisma de aorta abdominal la aspirina forma parte del tratamiento (IA).

Conclusiones

El manejo de la antiagregación plaquetaria en los SCA está bien documentado en las guías de las distintas sociedades científicas. La aspirina continúa siendo una droga fundamental en las distintas estrategias de tratamiento junto con el beneficio de otros agentes como los inhibidores de la P2Y₁₂, ya sea clopidogrel, ticagrelor y prasugrel.

En cuanto a la terapia puente hay varias estrategias, desde usar drogas de menor vida media como el ticagrelor hasta el uso de inhibidores de Gp IIb-IIIa en casos de alto riesgo de trombosis.

En cuanto a los cuadros cerebro vasculares, la aspirina se usa en la mayoría de las indicaciones y los nuevos antiplaquetarios se están evaluando en distintos cuadros. En la arteriopatía periférica el arsenal terapéutico es menor. El estudio de las nuevas drogas se sigue evaluando para realizar un mejor manejo de la terapia antiplaquetaria.

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara que no posee conflictos de interés.

Bibliografía

1. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA y col. Antiplatelet Drugs. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2) (Suppl): e89S-e119S.
2. Wallentin L, Becker RC, Budaj A y col. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes (PLATO). N Eng. J Med. 2009; 361:1045-57.
3. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S y col. The CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. N Eng. J Med 2010; 363:930-42.
4. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH y col. For the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Eng. J Med. 2007; 357:2001-15.
5. Bittl JA, Baber U, Bradley SM y col. Duration of Dual Antiplatelet Therapy: A Systematic Review for the 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patient With Coronary Artery Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2016;133: 1-38.
6. Tajer CD, Charask A, Castillo Costa Y y col. Consenso de Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del Segmento ST. Consenso de la Sociedad Argentina de Cardiología. Revista Argentina de Cardiología. 2015;83 (suplemento 4) 1-46.
7. Levine GN, Bates ER, Bittl JA y col. A report of The American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease. J Am Coll Cardiol. 2016; 68:1082- 1115.

8. Rossini R, Musumeci G, Oltrona Visconti L y col. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing cardiac and non cardiac surgery: a consensus document from Italian cardiological, surgical and anaesthesiological societies. *Euro Intervention*. 2014; 10:38-46.
9. Yongjun W, Yilong W, Xingquan Z y col. Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Eng. J Med*. 2013; 369:11-19.
10. Jhonston SC, Amarenco P, Alberts GW y col. The SOCRATES Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Eng. J Med*. 2016; 375:35-43.
11. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barret C y col. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients with Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary. A Report of American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2016;10 (suplemento) 1-51.
12. Hiatt WR, Fowkes GR, Heizer G y col. The EUCLID trial Steering Committee and Investigator: Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl. J Med*. 2017; 376: 32-40.