

## Guía de Referencia Rápida

# Uso de Ácido Acetilsalicílico y Clopidogrel en la Prevención Primaria y Prevención Secundaria en Adultos con Alto Riesgo Cardiovascular en Primer Nivel de Atención



## Guía de Referencia Rápida

### D68 Otros Defectos de la Coagulación

# GPC

**Uso de Ácido Acetilsalicílico y Clopidogrel en la Prevención Primaria y Prevención Secundaria en Adultos con Alto Riesgo Cardiovascular en Primer Nivel de Atención**

ISBN 978-607-8270-52-1

### DEFINICIÓN

Tratamiento a largo plazo que utiliza entre otras estrategias medicamentos con efecto antiagregante de plaquetas. Estos medicamentos son claramente efectivos en la prevención de eventos vasculares serios en pacientes de alto riesgo o como tratamiento de enfermedad coronaria ó eventos cerebrales. La terapia con antiagregantes plaquetarios indicada en forma rutinaria en este tipo de pacientes ofrece una mayor ganancia en salud y en costo/efectividad.

### INDICACIONES PARA LA PRESCRIPCIÓN Y TRASCIPCIÓN DE LOS ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS.

Meta análisis y ECC sobre prevención primaria con ácido acetyl salicílico (ASA) en infarto agudo al miocardio (IAM) han reportado una disminución en el riesgo absoluto de IAM de 3.8 en individuos masculinos > de 50 años. Diferentes autores consideran individuos con **riesgo alto para enfermedad cardiovascular (ECV) a la presencia de un evento de enfermedad cardiovascular con un promedio entre 6 a 15% en 10 años.**

Los reportes a nivel internacional encontraron un beneficio significativo en la prevención primaria en otros subgrupos

- enfermedad vascular periférica
- enfermedad cerebral vascular (EVC) isquémica en mujeres > de 65 años con alto riesgo para enfermedad coronaria. El ácido acetyl salicílico no es recomendado para la prevención de un primer EVC en hombres.

Se considera como factores de alto riesgo para eventos cardiovasculares graves:

- hipertensión arterial sistémica (HTA)
- dislipidemias
- edad y género

No existe evidencia clínica que soporte el uso de antiagregantes plaquetarios: ASA en la prevención primaria de eventos cardiovasculares contra los efectos adversos en población de **bajo riesgo.**

En el Study TIA se reportó que dosis altas no fueron más efectivas en comparación con las dosis bajas, considerando una relación directamente proporcional con **dosis alta y riesgo de hemorragia mayor.**

Los individuos con riesgo alto para enfermedades cardiovasculares o cerebrales > de 3%/año, tienen un beneficio absoluto al administrar ácido acetyl salicílico superior al riesgo

de hemorragia. A diferencia de los individuos con bajo riesgo de oclusión vascular sin reportar beneficios con su administración.

En población considerada de **alto riesgo** para ECV se sugiere una dosis entre 50 y 100mg VO cada 24hs a largo plazo.

- Esta estrategia razonable aumenta la eficacia y disminuye efectos adversos.
- Favoreciendo la adherencia terapéutica.

Se ha documentado que la indicación para usar antiagregantes plaquetarios depende del riesgo absoluto para evitar eventos tromboticos contra el riesgo de hemorragia. Por lo que se debe **individualizar** cada caso en particular

En el estudio poblacional Women's Health Study (WHS) realizado en 39,876 mujeres > de 45 años no se encontró beneficio con el uso de ASA en la reducción de eventos cardiovasculares mayores comparado contra el placebo. Sin embargo se reportó una reducción significativa en mujeres > 65 años para el desarrollo de EVC, tomando en cuenta que este subgrupo se considera con un riesgo mayor.

Los pacientes considerados con alto riesgo cardiovascular deben de ser informados y canalizados a un tratamiento multidisciplinario que favorezca:

- cambio en hábitos y conductas para control de sobrepeso
- evitar tabaquismo
- tratamiento para control de hiperlipidemias e hipertensión arterial.
- Incremento de la actividad física
- reducción de peso
- tratamiento antihipertensivo
- terapia antitrombótico ó antiagregante plaquetario
- terapia anticoagulante
- cambios en la dieta
- disminución del consumo de alcohol
- tratamiento antihiperlipidemico
- tratamiento hipoglucemiante

Se han evaluado diferentes tablas de riesgo cardiovascular que calculan el riesgo coronario:

- Framingham
- REGICOR

mientras que otras tablas como:

- SCORE calculan el riesgo de mortalidad cardiovascular.

Estas se utilizan como una herramienta para la clasificación de los pacientes de acuerdo a su riesgo para presentar eventos graves cardiovasculares y muerte cardiovascular en un periodo determinado, con el objetivo de evaluar el inicio de tratamiento en forma preventiva.

Se reconoce que estas escalas de riesgo cardiovascular: Framingham, REGICOR y SCORE presentar variabilidad en el resultado final de acuerdo a las diferentes variables, prevalencia de estas enfermedades y su validación.

Por lo que la clasificación del riesgo depende de la escala empleada para el cálculo del riesgo cardiovascular total y la consecuente aplicación de los diferentes criterios de intervención establecidos por los diferentes grupos. Diversos estudios recomiendan que

las tablas que calculan riesgo cardiovascular: Framingham, REGICOR y SCORE deben adecuarse de acuerdo a la prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares y tasas de incidencia de eventos cardiovasculares del medio donde van a ser utilizadas. **Para evitar una sobreestimación del riesgo con una sobre utilización de medidas farmacológicas ó dejar de dar manejo en un paciente considerado erróneamente con bajo riesgo.**

En Australia se recomienda la estimación del riesgo cardiovascular total basado en el sistema SCORE, el cual esta basado de un estudio prospectivo que toma en cuenta como punto de desenlace eventos cardiovasculares fatales en un periodo de 10 años. Los factores estudiados son:

- Edad
- género
- tabaquismo
- relación colesterol total/ lipoproteínas de alta densidad, considerando alto riesgo para los eventos fatales >5%.

La ecuación de Framingham de riesgo: es un método estadístico que predice la probabilidad de un individuo de desarrollar enfermedades cardiovasculares dentro de los próximos 5 o 10 años, sobre la base de factores de riesgo:

- Edad
- Sexo
- presión arterial
- Tabaquismo
- Colesterol

La elección de una tabla de riesgo cardiovascular debe justificarse de acuerdo a la exactitud del riesgo cardiovascular de la población a la que se aplica y que los pacientes candidatos a ser tratados sean aquellos de los que se disponga de una mayor evidencia científica. El grupo de trabajo no recomienda el uso de alguna escala específica debido a que el alcance de la guía no es la identificación del riesgo ECV. Por otra parte en la mayoría de las unidades de primer nivel no se disponen de cuantificación sérica de perfil de lípidos.

Las indicaciones para prevención secundaria con ASA son:

- síndrome coronario agudo persistente con cateterismo
- angina inestable
- IAM con elevación del segmento ST
- posterior a angioplastia coronaria con cateterismo electivo
- IAM previo
- evento vascular cerebral isquémico transitorio
- EVC previo
- fibrilación auricular
- revascularización miocárdica quirúrgica
- enfermedad valvular no reumática

El ASA a bajas dosis es el antiagregante plaquetario de elección en la prevención secundaria del EVC y evento cerebral isquémico transitorio, en relación a efectividad/costo. En los casos de EVC isquémica, transitoria y evento previo de EVC la prevención secundaria de elección es con warfarina, si se contraindica su uso la alternativa es ASA. En pacientes que experimentan intolerancia gástrica a el ASA sin mejoría con:

- la disminución a la dosis efectiva mínima
- cambio a preparaciones dispersables o de capa entérica.

No se recomienda de primera intención y en forma rutinaria el uso de inhibidores de la bomba de protones ó agentes citoprotectores.

- No existe evidencia científica que justifique el uso rutinario de clopidogrel y dipiridamol de 200mg en la **prevención primaria de eventos cardiovasculares.**
- Solo se recomienda en caso de **alergia y/o resistencia al ASA**

En el estudio CURE y en una revisión sistemática se evaluó la eficacia en la prevención secundaria con clopidogrel en los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST, demostrando una reducción de la presencia de eventos de IAM y muerte súbita en un 34 a 50%. Pacientes diabéticos tipo II con insuficiencia renal crónica se consideran de alto riesgo para el desarrollo de enfermedad arterial oclusiva. En pacientes con insuficiencia renal crónica no existe evidencia de beneficio con el uso de ácido acetil salicílico para disminuir el riesgo de eventos vasculares. Sin embargo tomar en cuenta que algunas escalas consideran el deterioro de la función renal ó la cuantificación de albuminuria y/ó proteinuria como factor de riesgo.

Contraindicaciones para el uso de clopidogrel

- intolerancia gástrica y diarrea
- Rash cutáneo
- trombocitopenia
- Púrpura trombocitopenica trombotica

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y NO FARMACOLÓGICAS**

El ibuprofeno puede modificar el efecto antiplaquetario de la ácido acetil salicílico al bloquear su capacidad para alcanzar su lugar de acción (serina 530) en la enzima COX-1.

De este modo, el ibuprofeno limita el efecto cardioprotector de la ácido acetil salicílico. No se administrar concomitantemente ASA con otros AINES y corticoides, porque potencialmente incrementa el riesgo de ulcera y hemorragia gastrointestinal, debido a un efecto sinérgico.

Se debe tener precaución con el uso de polifarmacia en los adultos mayores, esto no es una contraindicación absoluta

Se requiere vigilancia estrecha con la administración conjunta de:

- insulina e hipoglucemiantes
- AINES y ciclosporina
- Cimetidina y ranitidina
- Uricosuricos
- Antiácidos

#### Digoxina

En caso de ser necesaria su administración simultanea de ASA y digoxina se debe de monitorizarse los niveles plasmáticos de digoxina y ciclosporina en 2do y/ó tercer nivel de atención

El ácido acetilsalicílico no modifica el efecto de clopidogrel sobre la agregación plaquetaria inducida por ADP. Sin embargo el clopidogrel sí potencia el efecto del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria inducida por colágeno.

La seguridad de la administración conjunta de warfarina con clopidogrel no se ha establecido; en consecuencia, la administración de estos anticoagulantes orales deberá realizarse con precaución.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal con el uso de clopidogrel más naproxeno se encuentra potencialmente incrementado, por lo que esta combinación farmacológica deberá ser administrada con precaución.

En estudios clínicos se han administrado en forma concomitante clopidogrel y otros fármacos como:

- diuréticos
- beta-bloqueadores
- inhibidores de la ECA
- calcio antagonistas
- anticolesterolémicos
- vasodilatadores coronarios
- hipoglucemiantes orales
- 

Sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas

Los AINES y antagonistas de la angiotensina II ejercen un efecto sinérgico en la reducción de la filtración glomerular.

La administración de esta combinación a pacientes ancianos o deshidratados puede llevar a un fallo renal agudo por acción directa sobre la filtración glomerular.

## **CRITERIOS DE REFERENCIA A SEGUNDO Y TERCER NIVEL**

Se reporta que el riesgo de hemorragia grave secundaria al uso de antiagregantes plaquetarios es de 1 en 2,500 pacientes/año en individuos con riesgo de enfermedad vascular cerebral. Sin embargo no se reportan diferencias en el número de eventos de hemorragias mayores:

De las hemorragias asociadas al uso de clopidogrel, que no ponen en riesgo la vida son a nivel muco cutáneo:

- gingivorragia
- epistaxis
- hemorragia conjuntival
- asociadas a Síndrome Purpúrico

En pacientes que se encuentren en manejo con antiagregantes plaquetarios: ASA y se confirme embarazo, considerarlo de riesgo alto para teratogenia y desprendimiento prematuro de placenta por lo que requiere manejo de embarazo de alto riesgo.

Se reportan eventos de anafilaxia con el uso del ASA manifestada por:

- urticaria
- bronco espasmo
- dificultad respiratoria grave secundaria a laringoespasmo

## **VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO**

Se recomienda continuar el tratamiento combinado de ASA y clopidogrel por un lapso de 12 meses en aquellos pacientes, prescrito en 2do nivel, en el contexto de SICA sin elevación del ST, así como en los pacientes en quienes se les realiza intervencionismo coronario percútaneo.

Los pacientes a quienes se les realiza intervencionismo coronario percútaneo con implantación de endoprotesis vascular deben continuar el tratamiento con clopidogrel durante 12 meses, considerando el riesgo alto de hemorragia.

Se debe plantear una estrategia conjuntamente con el paciente de los factores asociados a un riesgo cardiovascular.

- **Factores modificables:**

1. Presión arterial
2. lípidos séricos
3. Circunferencia de la cintura y el índice de masa corporal
4. Nutrición
5. nivel de actividad física
6. ingesta de alcohol

- **Factores no modificables:**

1. Edad y sexo
2. Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura

- **Condiciones relacionadas**

1. Diabetes
2. función renal (micro albuminuria, proteinuria)
3. hipercolesterolemia familiar
4. historia de fibrilación auricular

Informar al paciente sobre la necesidad de evaluar **el retiro ó cambio transitorio** de la terapia antiagregante plaquetaria oral como parte de la preparación de cualquier procedimiento invasivo mayor ó menor.

- Retiro 7 días previos de clopidogrel.
- Retiro 7-10 días previos del ASA

Evitar deportes de contacto y tomar medidas para evitar caídas.

En pacientes ancianos vigilar estrechamente el uso de polifarmacia, en especial el uso de ASA con antiinflamatorios no esteroideo.

Educación sobre el uso del ASA: Informar sobre el efecto del medicamento sobre la función de plaquetas, beneficio y riesgos.

Identificar signos y síntomas de alarma: déficit neurológico, sangrados mayores. melena, hematemesis, petequias

Educación para el paciente con el uso de clopidogrel: informar sobre el efecto del medicamento sobre la función antitrombotica, beneficio y riesgos.



**Algoritmo: Prevención primaria Y Secundaria con antiagregantes plaquetariosde en los Individuos con riesgo cardiovascular: en 1er Nivel de Atención**

