



UTILIZACIÓN DE ANTIAGREGANTES Y ANTICOAGULANTES EN ESPAÑA (1992-2006)*

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares de origen aterotrombótico tienen un impacto considerable tanto en la morbilidad como la mortalidad de las sociedades modernas. Según el Instituto Nacional de Estadística¹, en el año 2006 las “enfermedades isquémicas del corazón” y las “enfermedades cerebrovasculares” ocuparon la primera y segunda posición entre las causas de fallecimiento, siendo la explicación directa de 1 de cada 5 muertes. Marrugat et al², han estimado que en el año 2002 se han producido en España 68.500 infartos agudos de miocardio, de los cuales 40.989 (59.8%) habrían sido hospitalizados, el resto (40,2 %) habrían fallecido antes de llegar al hospital; así mismo, se han producido 33.500 ingresos por angina inestable, de los cuales el 4,5% habrá fallecido a los tres meses del ingreso. Si se mantiene la incidencia estable se estima un incremento del 2,28% anual en el número absoluto de infartos y de un 1,4% de angina inestable. A estos datos habría que añadir que estas enfermedades, en especial las cerebrovasculares, son una fuente considerable de incapacidad. Por otra parte, la cada vez más frecuente implantación de prótesis valvulares y endovasculares ha supuesto un aumento del riesgo de trombosis, a las que habría que sumar las trombosis venosas e intracavitarias, en parte también de origen iatrogénico.

Todo ello explica que el tratamiento antitrombótico se haya constituido en una de las piezas claves de la terapéutica farmacológica moderna. El abordaje terapéutico depende, por un lado, de la composición del trombo (a su vez determinado por la lesión vascular subyacente y por el tipo de flujo) y, por otro, de la probabilidad de sufrir un episodio tromboembólico (riesgo *elevado*: >6 por 100 pacientes-año; riesgo *intermedio*: 2-6 por 100 pacientes-año; y riesgo *bajo* < 2 por 100 pacientes-año). En los enfermos de riesgo elevado el tratamiento antitrombótico debe ser intenso, en cambio en los de riesgo bajo, tal vez podrían ser seguidos sin tratar. Del tipo de lesión vascular y del tipo de flujo dependerá que predomine el sistema de agregación plaquetar (vgr. trombosis arteriales, revascularización coronaria percutánea) o bien el sistema de coagulación (vgr. trombosis venosas, trombosis intracavitarias) y ello determinará el antitrombótico de elección³.

En el presente estudio se ha analizado el uso extrahospitalario de los antiagregantes plaquetarios (inh. de la agregación plaquetaria excl. heparinas, subgrupo de la ATC B01AC), los anticoagulantes orales (antagonistas de la vit K, subgrupo B01AA) y las heparinas de bajo peso molecular (heparinas, subgrupo B01AB). No se han incluido en el estudio los inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa, ni las heparinas no fraccionadas (sódica y cálcica), las hirudinas (bivalirudina, desirudina y lepirudina), el epoprostenol o el fondaparinux debido a su nula o escasa utilización extrahospitalaria.

* Informe elaborado por Francisco J. de Abajo y Javier García del Pozo. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

El método utilizado para el presente estudio se encuentra disponible en el documento de esta misma serie titulado “[Finalidad de los informes y método](#)”.

Comentario

En los 15 años que cubre el periodo de estudio, la oferta de antitrombóticos de uso extrahospitalario en España ha experimentado algunos cambios relevantes. Cabe resaltar la comercialización de clopidogrel en 1999 y las heparinas de bajo peso molecular bemiparina y tinzaparina, en 1998 y 1999, respectivamente. Por otro lado han desaparecido del mercado la sulfpirazona, la asociación dipiridamol con ácido acetil-salicílico, y el anticoagulante fenprocumona. En 2005 se presentó en la Agencia Europea del Medicamento la solicitud de autorización para el ximegalatrán, un anticoagulante oral con un mecanismo de acción diferente a los dicumarínicos, pero la compañía solicitante lo retiró debido a su asociación con un riesgo elevado de hepatitis aguda.

El uso total de antiagregantes plaquetarios se ha multiplicado prácticamente por cinco, situándose en 2006 en 42,40 DHD (*tabla 1 y figura 1*). Este importante incremento se ha producido fundamentalmente a expensas del ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas (75 a 325 mg). En 1999, el AAS a dosis bajas constituía el 45% del uso de antiagregantes, mientras que en 2006, su cuota se habría incrementado al 78%. El crecimiento en el uso de AAS a dosis bajas ha sido lineal, con un incremento anual de aproximadamente 2 DHD. El segundo antiagregante plaquetar más utilizado en 2006 ha sido el clopidogrel alcanzando 6,54 DHD y un 15% de cuota, seguido de triflusal con 2,44 DHD y un 6% de cuota (*figura 2*). El uso de ticlopidina, que registró su máximo en 1998, ha declinado de forma constante, en especial a partir de la introducción del clopidogrel, molécula derivada del primero con la intención de mejorar su perfil de seguridad hematológica. Es, por tanto, muy probable que el uso creciente de clopidogrel se deba en parte a la sustitución progresiva de la ticlopidina en sus indicaciones tradicionales y en parte a la utilización en combinación con AAS a dosis bajas en la prevención secundaria tras un infarto de miocardio o una angina inestable, incluyendo la revascularización coronaria mediante la colocación de un *stent* coronario. A falta de estudios cualitativos que indiquen la idoneidad del uso en pacientes concretos, el patrón de uso de antiagregantes parece coherente en líneas generales con la evidencia científica disponible⁴, aunque algunos autores han señalado la existencia de un sobreuso de clopidogrel y de triflusal⁵. Debe apuntarse que clopidogrel está sometido a un visado de inspección para su dispensación en farmacias que limitaría su uso estrictamente a las indicaciones autorizadas. Respecto a triflusal, medicamento de origen español, las mejores evidencias disponibles se hayan en la prevención secundaria del ictus donde podría ser equivalente en eficacia al AAS a dosis bajas, pero con un menor riesgo de hemorragias relevantes^{6,7}, aunque es dudoso si este beneficio lo haría coste-efectivo⁵.

En cuanto a los anticoagulantes orales, la utilización ha venido centrada, sobre todo, en el acenocumarol (*figura 3*). La fenprocumona desapareció del mercado en 1999. La warfarina incrementa su consumo a lo largo de los años, si bien se encuentra muy por debajo de la utilización de acenocumarol, a diferencia de otros países de nuestro entorno,



donde es el anticoagulante mayoritario o único. El peso de la tradición juega seguramente aquí un papel muy destacado.

El uso de las heparinas de bajo peso molecular se ha incrementado de forma prácticamente lineal a razón de 0,2-0,3 DHD por año, imputable de forma fundamental a la enoxaparina (*figura 4*). En 2006, la enoxaparina constituía el 63% del uso de heparinas de bajo peso molecular. La bempiparina ocupaba en ese año el segundo lugar, con un 16% de cuota. A la hora de interpretar estos datos debe insistirse en que el uso hospitalario de las heparinas no está incluido en el estudio

Referencias

1. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte. Año 2006. <http://www.ine.es/prensa/np490.pdf>
2. Marrugat J, Elosua R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:337-46.
3. Heras M, Fernández Ortiz A, Gómez Guindal JA, Iriarte JA, Lidón RM, Pérez Gómez F, Roldan I. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Recomendaciones para el uso de tratamiento antitrombótico en cardiología. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52; 801-820.
4. Patrono C, Bachean F, Baignent C et al. Grupo de Trabajo sobre el uso de agentes antiplaquetarios en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica de la Sociedad Europea de Cardiología. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 963-980.
5. Román B, Broseta R, Quiles J, Úbeda A. Tendencia en la utilización de antiagregantes en la comunidad valenciana (2000-2005). *Rev Esp Salud Pública* 1007; 81: 279-287.
6. Matías-Guiu J, Ferro JM, Alvarez-Sabín J, Torres F, Jiménez, MD; Lago A, Melo T for the TACIP Investigators. Comparison of Triflusal and Aspirin for Prevention of Vascular Events in Patients After Cerebral Infarction - The TACIP Study: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Trial. *Stroke* 2003; 34: 840-848.
7. Culebras A, Rotta-Escalante R, Vila J, Domínguez R, Abiusi G, Famulari A, Rey R, Bauso-Tosselli L, Gori H, Ferrari J, Reich, the TAPIRSS investigators. Triflusal vs aspirin for prevention of cerebral infarction- A randomized stroke study. *Neurology* 2004; 62: 1073-1080.

Tabla 1. Utilización extrahospitalaria de antiagregantes y anticoagulantes en España. Datos expresados en DDD/1.000 hab. y día. Sistema Nacional de Salud.

	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Antiagregantes															
AAS	4,32	5,92	7,75	9,77	11,79	13,80	15,89	17,97	19,95	22,80	24,70	26,80	28,87	30,69	32,89
Carbasalato						0,00			0,00	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00
Clopidogrel								0,37	1,38	2,29	3,21	4,18	5,14	5,78	6,54
Dipiridamol	1,56	1,34	1,14	0,96	0,81	0,67	0,56	0,46	0,39	0,33	0,31	0,25	0,20	0,17	0,14
Dipiridamol/AAS	0,79	0,88	0,89	0,86	0,79	0,71	0,62	0,52	0,42	0,29	0,00	0,00	0,00	0,00	-
Citazol	0,14	0,14	0,13	0,13	0,12	0,11	0,10	0,09	0,09	0,08	0,07	0,06	0,05	0,05	0,04
Culfinpirazona	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-	-	-	-
Ticlopidina	0,48	0,63	0,84	1,08	1,34	1,55	1,65	1,59	1,29	0,98	0,78	0,67	0,53	0,42	0,35
Triflusal	2,21	2,25	2,40	2,53	2,67	2,75	2,87	3,01	3,06	3,08	3,10	3,03	2,84	2,36	2,44
<i>Total Antiagregantes</i>	9,51	11,17	13,16	15,35	17,52	19,59	21,70	24,01	26,58	29,85	32,17	35,00	37,64	39,46	42,40
Anticoagulantes orales															
Acenocumarol	0,92	1,05	1,24	1,46	1,71	1,96	2,26	2,59	2,98	3,30	3,66	4,02	4,35	4,64	4,99
Fenprocumona	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-	-	-	-
Warfarina	0,03	0,03	0,03	0,04	0,06	0,07	0,08	0,08	0,10	0,12	0,17	0,21	0,24	0,27	0,30
<i>Total Anticoagulantes</i>	0,95	1,08	1,28	1,50	1,77	2,03	2,33	2,68	3,07	3,42	3,83	4,23	4,60	4,91	5,29
Heparina y derivados															
Bemiparina							0,00	0,01	0,01	0,06	0,11	0,20	0,30	0,40	0,47
Dalteparina	0,01	0,02	0,03	0,03	0,04	0,06	0,08	0,11	0,15	0,20	0,24	0,25	0,20	0,20	0,21
Enoxaparina	0,02	0,03	0,04	0,09	0,18	0,28	0,42	0,54	0,72	0,86	1,01	1,19	1,39	1,57	1,87
Nadroparina	0,01	0,02	0,04	0,06	0,12	0,19	0,23	0,28	0,31	0,36	0,43	0,43	0,41	0,34	0,30
Tinzaparina								0,01	0,03	0,03	0,04	0,05	0,07	0,08	0,11
<i>Total heparina y derivados</i>	0,04	0,07	0,12	0,20	0,35	0,53	0,74	0,95	1,23	1,52	1,82	2,12	2,38	2,61	2,97
TOTAL GENERAL	10,53	12,34	14,56	17,04	19,64	22,15	24,77	27,64	30,88	34,79	37,82	41,35	44,62	46,98	50,65

Figura 1. Evolución de la utilización extrahospitalaria de antiagregantes, anticoagulantes orales y heparinas en España. Datos expresados en DDD/1.000 hab y día. Sistema Nacional de Salud.

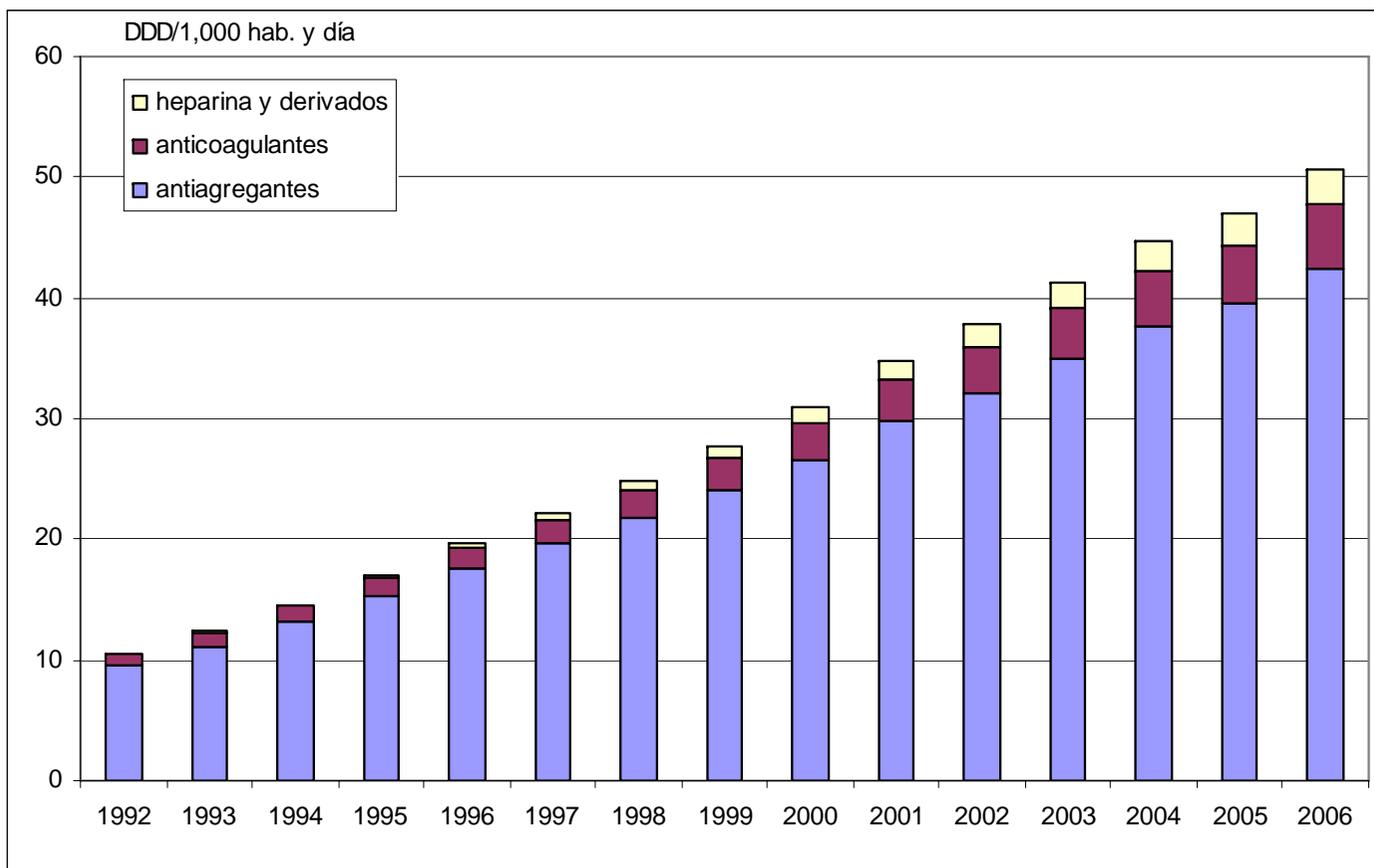


Figura 2. Evolución de la utilización de antiagregantes en España. Datos expresados en DDD/1.000 hab. y día Sistema Nacional de Salud.

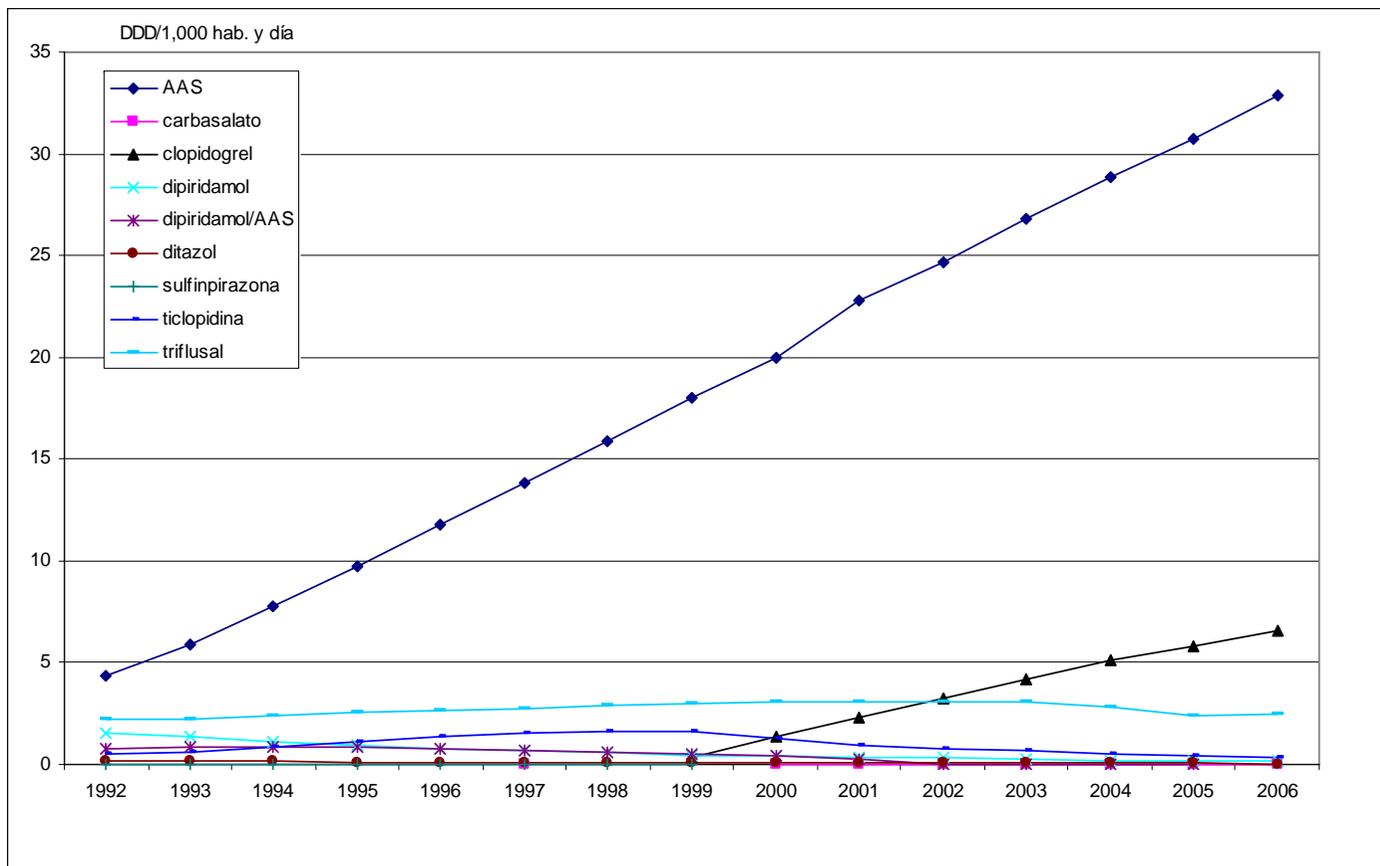


Figura 3. Evolución de la utilización de anticoagulantes orales en España. Datos expresados en DDD/1.000 hab. y día. Sistema Nacional de Salud.

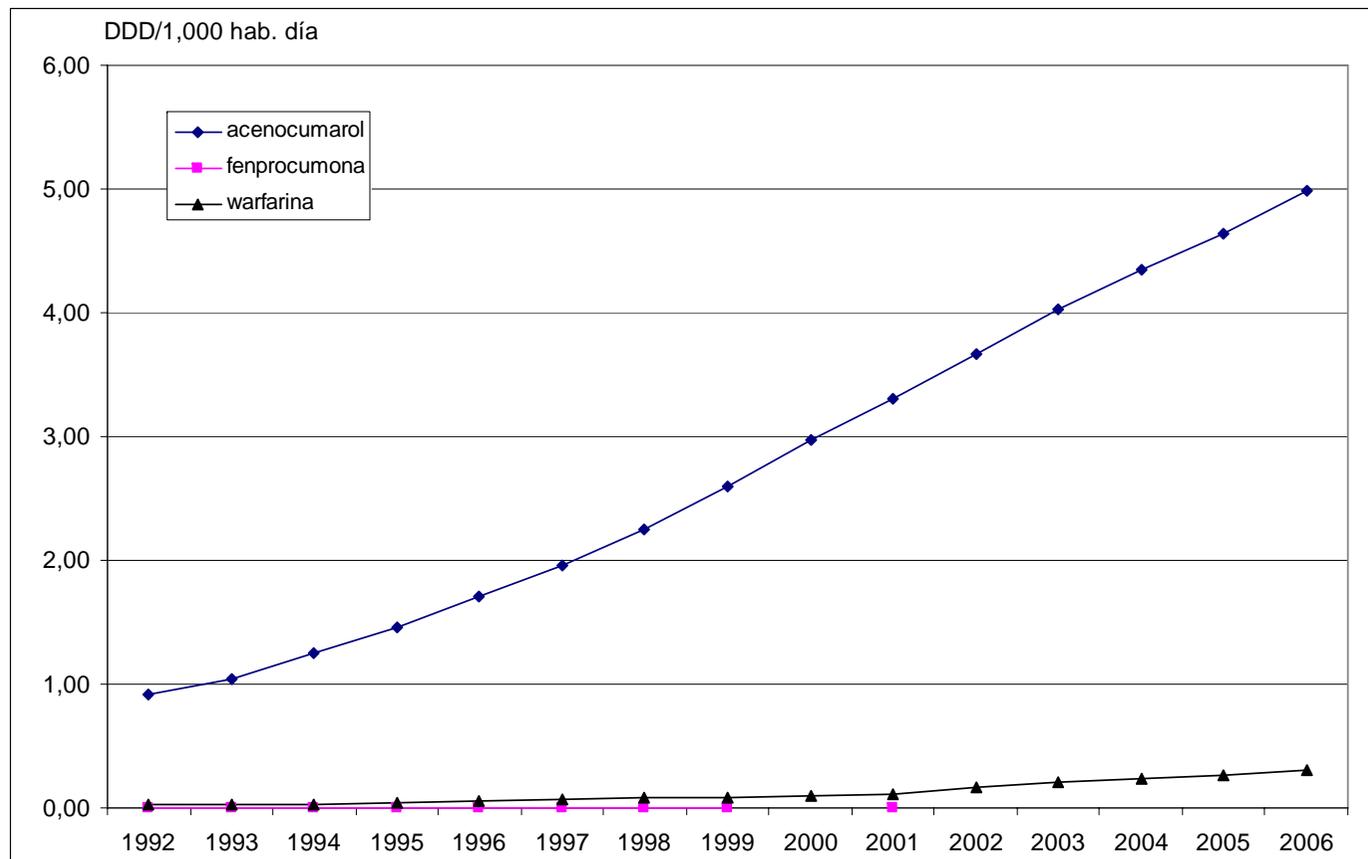


Figura 4. Evolución del uso extrahospitalario de las heparinas fraccionadas. Datos expresados en DDD/1.000 hab. y día. Sistema Nacional de Salud.

