

Minicardio

Debates actuales en antiagregación plaquetaria. Volumen I

Editor: Dr. David Martí Sánchez

Nº6

Índice

I. Doble antiagregación plaquetaria en el infarto de miocardio con elevación del segmento ST
Dra. Petra Sanz Mayordomo y Dra. Carolina Granda Nistal
Hospital Rey Juan Carlos (Móstoles) y Hospital Infanta Elena (Valdemoro)

II. Pretratamiento con inhibidores de P2Y12 en síndrome coronario agudo sin elevación del ST.
De las evidencias pasadas a las perspectivas futuras
Dr. Roberto Martín Asenjo y Dra. Elena Puerto García Martín
Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)

III. Terapia antiagregante intensiva en enfermedad estable
Dr. Diego Jiménez Sánchez y Dr. Lorenzo Silva Melchor
Hospital Universitario Puerta de Hierro (Majadahonda)

IV. Antiagregación en parada cardíaca secundaria a síndrome coronario agudo y en hipotermia terapéutica
Dra. Sandra Rosillo Rodríguez y Dr. Esteban López de Sá Areses
Hospital Universitario La Paz (Madrid)

V. Estado actual de la doble antiagregación prolongada
Dr. Ricardo Sanz Ruiz
Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid)

VI. Antiagregación plaquetaria según el tipo de stent
Dr. Marcelo Sanmartín Fernández
Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid)

Bibliografía

Prólogo

Las plaquetas son células “engañosas”, pequeñas, carentes de núcleo y de vida extremadamente corta, y sin embargo de su función dependen aspectos tan importantes para la vida como la hemostasia y la trombosis.

El tratamiento antiplaquetario ha experimentado una constante evolución desde que se identificó su papel esencial en la fisiopatología de la trombosis coronaria como causa del infarto de miocardio. En las últimas décadas, la investigación en nuevos agentes con propiedades farmacológicas específicas ha hecho que periódicamente viejos conceptos e ideas se vean rebatidos, conformando un campo enormemente atractivo desde el punto de vista científico, y en el que continúa siendo esencial la formación continuada para el tratamiento apropiado de los pacientes.

En este sentido, desde la Sociedad Castellana de Cardiología ha surgido la iniciativa de reunir a varios cardiólogos con amplio conocimiento sobre la materia para mostrar su punto de vista en aspectos de actualidad en el tratamiento antiplaquetario.

El resultado, doce revisiones breves, de fácil lectura y sentido práctico, se publicarán en dos volúmenes de **Minicardio**; estamos convencidos serán de utilidad para la toma de decisiones en el día a día.

Dr. David Martí Sánchez

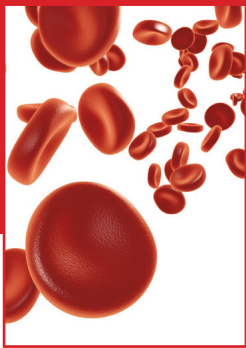
Editor. Sociedad Castellana de Cardiología



Junta Directiva

Presidenta: Dra. Nieves Tarín Vicente.

Vicepresidente y Vocal de Castilla-La Mancha: Dr. Juan Carlos Gallego Page. **Secretaria:** Dra. Petra Sanz Mayordomo **Tesorero:** Dr. Ramiro Lamiel Alcaine. **Presidente Electo - Editor:** Dr. David Martí Sánchez. **Página Web:** Dr. Ramón Bover Freire. **Vocal de Acreditaciones y Formación:** Dr. Joaquín Alonso Martín. **Vocal de Relación con Universidades:** Dr. Lorenzo López Bescós. **Vocal de Santander-Cantabria:** Dr. José Antonio Vázquez de Prada Tiffe. **Vocal de Madrid:** Dr. Vivencio Barrios Alonso. **Vicepresidente Electo:** Dr. Alejandro Berenguel Senén. **Vicesecretario y Vocal de Comité Científico y de Relación con Soc. Científicas:** Dr. José Tuñón Fernández.



Debates actuales en antiagregación plaquetaria. Volumen I

I. Doble antiagregación plaquetaria en el infarto de miocardio con elevación del segmento ST

Dra. Petra Sanz Mayordomo y Dra. Carolina Granda Nistal.
Hospital Rey Juan Carlos (Móstoles) y Hospital Infanta Elena (Valdemoro)

El infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST) tiene como mecanismo fisiopatológico fundamental la trombosis aguda inducida por rotura o erosión de una placa aterosclerótica. El tratamiento farmacológico del IAMEST incluye la anticoagulación y la doble antiagregación plaquetaria (DAP), que han de instaurarse a la mayor brevedad para reducir las complicaciones isquémicas agudas, así como para prevenir nuevos episodios aterotrombóticos.

1. Ácido acetil-salicílico (AAS)

La aspirina debe administrarse preferiblemente por vía oral (recomendable una dosis de 150-300 mg), incluso en comprimidos masticables, para asegurar una inhibición completa de la agregación plaquetaria dependiente de tromboxano A2. Puede administrarse por vía i.v. en pacientes que no pueden deglutir, y aunque no hay muchos datos clínicos, se ha sugerido que una dosis menor que la oral puede evitar la inhibición de la prostaciclina, por lo que es preferible un bolo de aspirina i.v. en el rango de dosis 80-150mg. La dosis de mantenimiento de por vida es de 70-100 mg/día

2. Inhibidores del receptor de ADP (P2Y12)

La unión del ADP al receptor P2Y12 es fundamental para la activación y agregación plaquetaria. Los antagonistas del P2Y12, actúan uniéndose y bloqueando dicho receptor de forma irreversible (clopidogrel y prasugrel) o reversible (ticagrelor). Las diferencias entre los 3 inhibidores P2Y12 se muestran en la **tabla 1**.

Clopidogrel

En el contexto de la ICP primaria se recomienda su administración lo antes posible, a poder ser

| Fármaco | Clopidogrel | Prasugrel | Ticagrelor |
|-----------------------------------|----------------|--------------------------------------|-----------------|
| Unión al Receptor | Irreversible | Irreversible | Reversible |
| Dosis de Carga | 300-600 mg | 60 mg | 180 mg |
| Dosis de Mantenimiento | 75 mg/24 h | 10 mg/24 h | 90 mg/12 h |
| Metabolismo | Doble hepático | Hepático | Ninguno |
| Duración del efecto | 3-10 días | 7-10 días | 3-5 días |
| Tiempo hasta inhibición máx.(min) | 240 | 60 | 120 |
| Eliminación | Renal/Biliar | Renal | Biliar |
| Contraindicaciones específicas | | ACV previo (isquémico o hemorrágico) | ACV hemorrágico |
| Precauciones | | Edad>75años Peso < 60 Kg | |

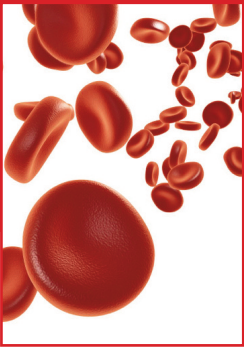
Tabla 1. Diferencias entre los fármacos orales inhibidores del receptor P2Y12 plaquetario. ACV: accidente cerebrovascular.

en la fase prehospitalaria, dado que se ha observado un incremento en el porcentaje de arterias abiertas antes del procedimiento. Aunque la dosis de carga óptima no ha sido establecida con claridad en diversos estudios, se recomiendan 600 mg, ya que esta dosis alcanza unos niveles de agregación plaquetaria más rápidos (aproximadamente a las 2 h, con el pico a las 6 h) y se ha asociado a menores eventos cardiovasculares que la dosis de 300 mg. Sin embargo, el clopidogrel presenta varias limitaciones: es un profármaco que requiere la participación de varias enzimas hepáticas para obtener la forma activa, fundamentalmente la isoforma CYP2C19 (sólo un 15% del fármaco administrado se transforma a la forma activa para producir su efecto antiplaquetario); además se ha demostrado que la respuesta al clopidogrel es altamente variable entre individuos, hecho que puede estar en relación con distintos polimor-

fismos genéticos de las mencionadas enzimas de transformación, así como otras condiciones individuales (comorbilidad, edad, masa corporal, tabaquismo, interacciones farmacológicas). Es, por tanto, que un porcentaje variable de pacientes tratados con esta molécula (5-44%) presenten “resistencia al clopidogrel”, lo que se ha asociado a un alza del número de complicaciones isquémicas, incluida la trombosis del stent.

Prasugrel

Es un profármaco cuyo metabolito activo provoca una inhibición irreversible del receptor P2Y12. A diferencia del clopidogrel, sólo necesita una modificación enzimática para la obtención de la forma activa, por lo que ésta se genera de una forma más rápida, más eficiente y a mayor concentración. En el estudio TRITON-TIMI 38¹ el prasugrel demostró una reducción absoluta del 2,3% en el evento combinado de muerte, infarto de miocardio e ictus en compa-



Debates actuales en antiagregación plaquetaria. Volumen I

ración con clopidogrel, así como una reducción significativa de la trombosis del stent. Se objetivó un alza significativa de los eventos hemorrágicos tanto mayores como fatales, identificándose la edad >75 años, el peso < 60 Kg o el antecedente de ictus como características de mayor riesgo de dichas complicaciones (por lo que en estos grupos se desaconseja). La dosis recomendada de este fármaco es 60 mg de carga y mantenimiento de 10 mg/día.

Ticagrelor

Es un inhibidor reversible del receptor P2Y12 y, a diferencia de las tienopiridinas, no necesita una transformación hepática para poder actuar. En comparación con clopidogrel este fármaco ha demostrado reducir el evento combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus en una amplia población de pacientes con SCA incluidos en el estudio PLATO. Además,, uno de los objetivos secundarios, la muerte por cualquier causa, también se redujo de forma significativa con ticagrelor. Sin embargo, se objetivó un incremento en el sangrado mayor no relacionado con la cirugía de revascularización coronaria. En la población con IAMEST, ticagrelor se asoció a una reducción no significativa del evento primario y de la muerte cardiovascular². Asimismo, se vió una reducción significativa de los infartos de miocardio, de la mortalidad total y de la trombosis del stent en comparación con clopidogrel. La dosis de carga de este fármaco es de 180 mg y la de mantenimiento es de 90 mg cada 12 horas. No se ha demostrado que la administración prehospitalaria de ticagrelor mejore la perfusión coronaria cuando el traslado a la sala de hemodinámica se realiza rápidamente, aunque esta es una estrategia segura y puede reducir aún más las tasas de trombosis del stent³. Para intentar conseguir niveles más rápidos de an-

tiagregación en el IAMEST una opción es la administración de la dosis de carga de ticagrelor en comprimidos “machacados”⁴.

Indicación y duración de la DAP con AAS e inhibidores del P2Y12

de que no estén disponibles o exista contraindicación a los primeros. En las guías americanas⁶, se otorga el mismo nivel de indicación (clase I, nivel B) a los 3 inhibidores del P2Y12 **Figura 1.**

Aunque la duración de la DAP no está bien es-

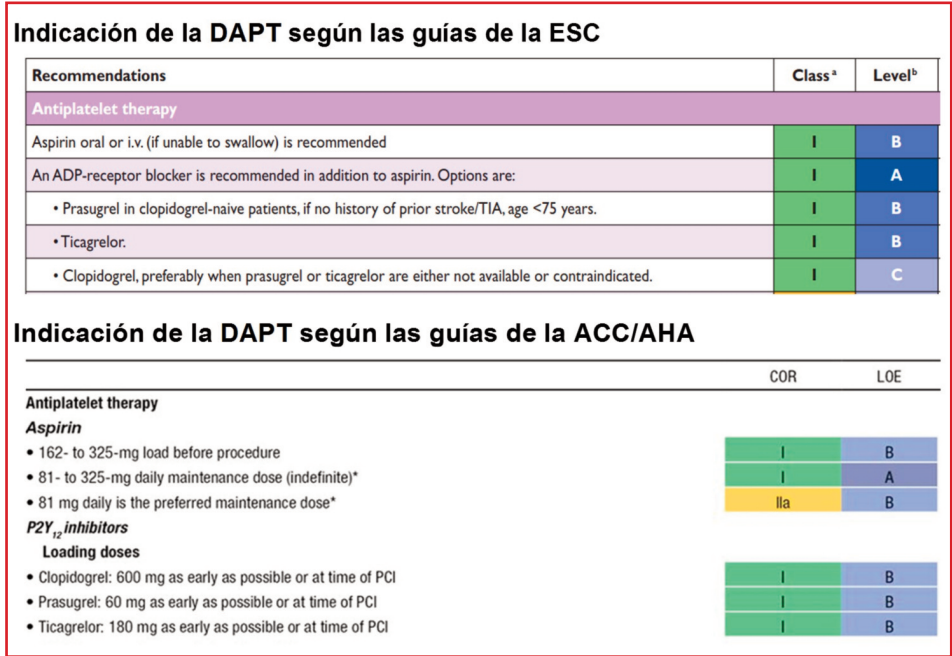
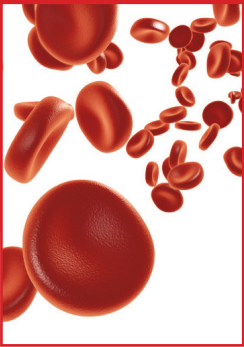


Figura 1: Indicaciones de la DAP según las guías del IAMESTmg de carga y mantenimiento de 10 mg/día.

La DAP con AAS y clopidogrel ha sido utilizada en el contexto del IAMEST durante más de una década; posteriormente, se desarrollaron otros antiagregantes plaquetarios como prasugrel y ticagrelor, se estudiaron clínicamente y resultaron más rápidos, más potentes y con una acción antiplaquetaria más consistente. Por este motivo, tomados en conjunto, prasugrel y ticagrelor parecen más efectivos en general para la población de IAMEST que clopidogrel. De hecho, en las últimas guías europeas⁵, se recomienda utilizar prasugrel o ticagrelor como primera elección (clase I, nivel B) y clopidogrel (clase I, nivel C) sólo en el caso

tablecida, en general se recomienda qué tras un IAMEST, después de un implante de stent (BMS o DES) debe ser de al menos 12 meses. En pacientes con alto riesgo isquémico y bajo riesgo hemorrágico, podría prolongarse más allá de 12 meses (clase IIb, nivel A), y al contrario, pacientes con alto riesgo hemorrágico (anticoagulados, cirugía mayor intracraneal o sangrado activo), podría suspenderse la DAP a los 6 meses (clase IIb, nivel C)⁷. En caso de necesidad de cirugía coronaria con estos tratamientos, se recomienda esperar hasta 7 días tras la retirada de prasugrel, 5 días en el caso de clopidogrel y 3-5 días en ticagrelor.



Debates actuales en antiagregación plaquetaria. Volumen I

II. Pre-tratamiento con inhibidores de P2Y12 en síndrome coronario agudo sin elevación del ST: de las evidencias pasadas a las perspectivas futuras

Dr. Roberto Martín Asenjo y Dra. Elena Puerto García Martín
Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)

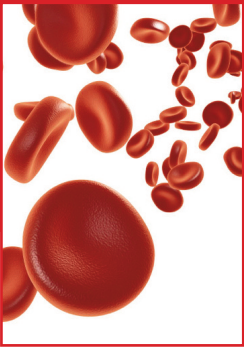
La doble antiagregación plaquetaria (DAP) con ácido acetilsalicílico y un inhibidor de P2Y12 es el pilar del tratamiento farmacológico del síndrome coronario agudo sin elevación de ST (SCASEST). Esta combinación de fármacos durante al menos un año, independientemente de la estrategia -invasiva o conservadora-, ha demostrado ser capaz de reducir el riesgo de eventos isquémicos en el seguimiento. En los primeros ensayos clínicos que demostraron la ventaja de clopidogrel frente a placebo en SCA (CREDO y PCI-CURE), la medicación se administraba en régimen de “pre-tratamiento”, es decir, antes de la coronariografía,

que se realizaba posteriormente con un retraso variable (**tabla 2**). El PCI-CURE mostró un beneficio mayor en el grupo de pacientes en los que el cateterismo se demoraba más de 6 horas. Estos resultados son congruentes con las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de clopidogrel, que precisa entre 2 y 6 horas desde la administración para alcanzar su máximo efecto. El diseño de estos ensayos fue trasladado a las recomendaciones de uso de los inhibidores de P2Y12 en las guías clínicas sobre manejo del SCASEST de la Sociedad Europea de Cardiología de 2011, que enfatizaron su inicio “tan

pronto como sea posible”, si bien no se había comparado la eficacia y seguridad de clopidogrel administrado como pre-tratamiento o diferidamente. Para superar las limitaciones conocidas de clopidogrel, se desarrollaron dos nuevos inhibidores de P2Y12, prasugrel y ticagrelor, que fueron comparados frente a su antecesor en dos ensayos pivotaes (TRITON-TIMI 38 para prasugrel y PLATO para ticagrelor). Ambos estudios incluyeron pacientes con SCA (con elevación del ST y sin elevación de ST) pero el diseño tampoco consideró de forma específica la evaluación de su uso como pre-trata-

Tabla 2. Sumario de los ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron de forma específica la utilidad del pre-tratamiento con inhibidores de P2Y12 en el SCASEST.

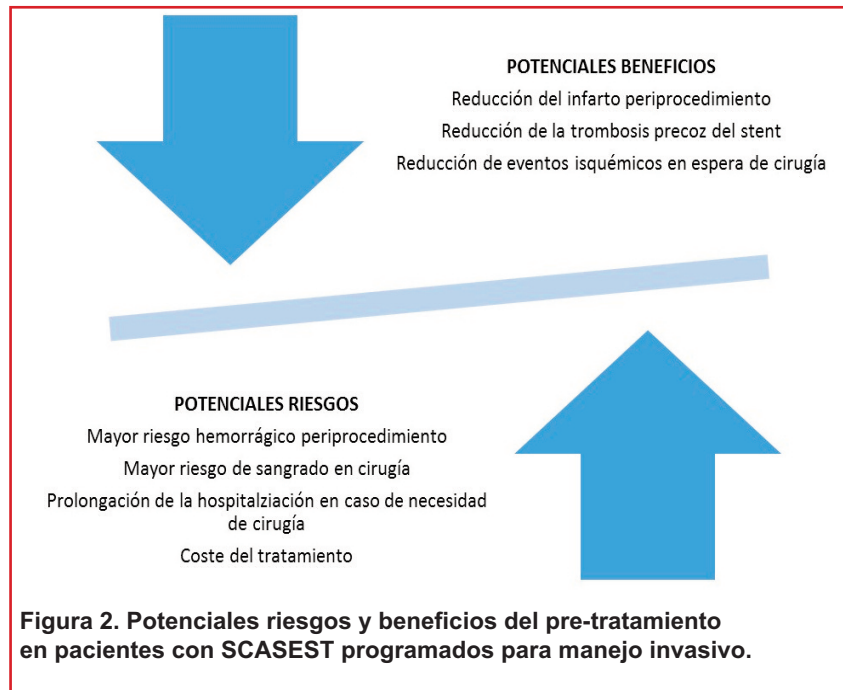
| Ensayo | Fármaco | Población | N | Diseño | Estrategia | Resultados clave |
|------------------------|-----------------------|--------------|------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CREDO ⁸ | Clopidogrel | SCA y no SCA | 2116 | Aleatorizado | Pre-tratamiento con 300 mg vs placebo | Ausencia de beneficio significativo para el objetivo primario de eventos isquémicos. Beneficio con la duración de pre-tratamiento más prolongado (> 6 horas) |
| PCI-CURE ⁹ | Clopidogrel | SCASEST | 2658 | Subanálisis predefinido de un ensayo aleatorizado | Pre-tratamiento con 300 mg vs placebo | El pre-tratamiento seguido del tratamiento a largo plazo con clopidogrel redujo los eventos cardiovasculares mayores |
| ARMYDA-5 ¹⁰ | Clopidogrel | SCA y no SCA | 409 | Aleatorizado | Pre-tratamiento con 600 mg vs 600 mg en la sala de hemodinámica | Ausencia de beneficio significativo del pre-tratamiento sobre los eventos isquémicos |
| ACCOAST ¹¹ | Prasugrel | SCASEST | 4033 | Aleatorizado | 30 mg como pre-tratamiento + 30 mg en la sala de hemodinámica vs 60 mg en la sala de hemodinámica | No hubo reducción de eventos isquémicos, mayor tasa de sangrado con el pre-tratamiento |
| Bonello ¹² | Prasugrel/ Ticagrelor | SCASEST | 213 | Aleatorizado | 180 mg ticagrelor entre el ingreso y la y la coronariografía vs 60 mg de prasugrel en la angioplastia | Menor necrosis miocárdica periprocedimiento en el brazo de ticagrelor. Tasas similares de eventos isquémico y hemorrágicos |



Debates actuales en antiagregación plaquetaria. Volumen I

miento frente al uso diferido en la sala de hemodinámica. De hecho, en el ensayo TRITON-TIMI 38, los pacientes con SCASEST se aleatorizaban una vez conocida la anatomía coronaria cuando se elegía la angioplastia como estrategia de revascularización. Para cubrir esta laguna, se llevó a cabo el ensayo ACCOAST, diseñado para comparar el uso de prasugrel como pre-tratamiento frente a su inicio tras la coronariografía. Los resultados clave fueron una ausencia de beneficio clínico para la reducción de

eventos isquémicos con incremento de la incidencia de hemorragias con la estrategia de pre-tratamiento. Por ello, el pre-tratamiento con prasugrel está formalmente contraindicado en el SCASEST. Por el contrario, en el ensayo PLATO sí estuvo contemplado el uso de ticagrelor como pre-tratamiento, pero no se evaluó si esta estrategia era más o menos eficaz y segura que el inicio de uso en la sala de hemodinámica. Debido a esta limitación en la evidencia, las recientes guías clínicas de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el manejo del SCASEST (2015) no hacen recomendaciones específicas sobre la necesidad o no de pre-tratamiento, excepto la mencionada contraindicación del uso de prasugrel en dicho contexto. Ante esta situación, los cardiólogos nos enfrentamos a un escenario en el que resulta imprescindible individualizar la decisión según las características del paciente para obtener el balance beneficio/riesgo más favorable (figura 2).



¿Qué características del paciente o circunstancias pueden ayudarnos a decidir sobre el inicio de pre-tratamiento o no?

En primer lugar, parece razonable pensar que en aquellos pacientes con mayor riesgo hemorrágico (CRUSADE elevado, fragilidad, imposibilidad de acceso radial, uso concomitante de medicación anticoagulante) es recomendable retrasar el inicio del segundo antiagregante para reducir los sangrados, y administrarlo una vez conocida la anatomía coronaria y decidida la estrategia invasiva. También es recomendable posponer el inicio del segundo antiagregante en aquellos pacientes en los que, por sus características clínicas o forma de presentación, se sospeche enfermedad coronaria extensa con opción a revascularización quirúrgica, para evitar retrasar la cirugía o que ésta deba realizarse con mayor riesgo hemorrágico.

Por otro lado, los pacientes en los que la co-

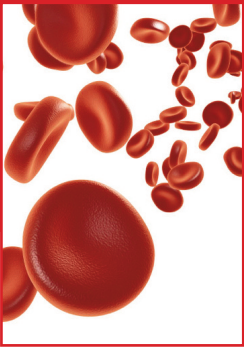
ronariografía vaya a realizarse de forma inmediata suponen un grupo de dudoso beneficio, puesto que con clopidogrel sólo se demostró ventaja con demoras superiores a 6 horas, y además administrando ticagrelor o prasugrel con dosis de carga una vez realizada la coronariografía obtenemos el máximo efecto de manera mucho más rápida (30 minutos - 2 horas).

En el futuro, una nueva alternativa podrá ser el empleo del primer inhibi-

dor de P2Y12 intravenoso: cangrelor. Este fármaco es reversible, tiene un inicio de acción muy rápido y una vida media muy corta (<5 minutos). Su evaluación experimental a través del programa de ensayos CHAMPION (CHAMPION-ICP, CHAMPION-PLATFORM, CHAMPION-PHOENIX) se ha realizado comparando el uso de cangrelor inmediatamente antes de la angioplastia coronaria seguido de clopidogrel con el uso exclusivo de clopidogrel.

Un meta-análisis reciente que engloba los tres ensayos ha mostrado que cangrelor reduce los eventos isquémicos a costa de aumentar los sangrados (especialmente los considerados “no mayores”).

Queda la incertidumbre de cuál será su verdadero papel en el futuro del tratamiento del SCA, puesto que, aunque conceptualmente parece prometedor, alguna de sus potenciales ventajas puede diluirse al compararse con ti-



Debates actuales en antiagregación plaquetaria. Volumen I

cagrelor o prasugrel, con un inicio de acción mucho más rápido que clopidogrel.

En conclusión, no hay evidencia sólida que demuestre que el pre-tratamiento con inhibidores de P2Y₁₂ en pacientes con SCASEST con manejo invasivo sea claramente beneficioso. En estas circunstancias, aconsejamos administrar un antiagregante potente y de inicio de acción rápido (prasugrel o ticagrelor) en pacientes con SCASEST, una vez cono-

cida su anatomía coronaria en los que se plantea angioplastia inmediata como estrategia de revascularización.

En caso de recurrir al pre-tratamiento, ticagrelor ha sido evaluado durante su desarrollo con este uso, pero no se ha estudiado de forma específica si esta estrategia es más o menos eficaz o más o menos segura que su inicio en la sala de hemodinámica.

Por el contrario, prasugrel no debe usarse

como pre-tratamiento por ausencia de beneficio e incremento de riesgo hemorrágico.

Finalmente, en aquellos pacientes en los que prasugrel y ticagrelor estén contraindicados o no disponibles, clopidogrel es la única opción y, en estos casos, el pre-tratamiento puede ser aconsejable en aquellos pacientes que tengan alta probabilidad de precisar angioplastia inmediata, especialmente si se va utilizar el acceso radial.

III. Terapia antiagregante intensiva en enfermedad estable

Dr. Diego Jiménez Sánchez y Dr. Lorenzo Silva Melchor

Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda (Madrid)

La terapia antiagregante en monoterapia con aspirina es el estándar de tratamiento anti-trombótico en prevención secundaria de los pacientes con enfermedad coronaria estable. Los beneficios de dicha terapia se sustentan en numerosos estudios que fueron analizados posteriormente en varios meta-análisis^{13/14}, que recogieron más de 135.000 pacientes con evidencia de enfermedad aterosclerótica tratados con aspirina, que encontraron reducción significativa en eventos cardiovasculares (IAM, ictus, mortalidad cardiovascular (CV) y mortalidad total).

Se ha investigado la utilización de otros antiagregantes con diferente mecanismo de acción en este tipo de pacientes, buscando encontrar mayor reducción de riesgo que con la aspirina. Uno de los más estudiados ha sido el clopidogrel, antagonista del receptor P2Y₁₂.

En el estudio aleatorizado y multicéntrico

CAPRIE se comparó aspirina 325 mg/día con clopidogrel 75 mg/día como prevención secundaria en un grupo de pacientes con enfermedad cardiovascular.

Este estudio encontró un modesto beneficio de clopidogrel, con reducción significativa (5,3% vs 5,8%) en la variable combinada de eventos cardiovasculares sin encontrar mayores tasas de efectos adversos, pero con escasa reducción del riesgo absoluto¹⁵.

Son pocos los estudios con otros antiagregantes en monoterapia en enfermedad estable.

Entre ellos, se encuentra el estudio EUCLID, que comparó el tratamiento con el moderno antagonista del receptor P2Y₁₂ Ticagrelor frente a Clopidogrel en más de 13.000 pacientes con enfermedad arterial periférica, de los cuales alrededor de un 30% tenían cardiopatía isquémica. Este estudio no logró encontrar diferencias significativas en la variable combinada de eventos CV, únicamente ha-

llando menor tasa de ictus isquémico en el grupo de ticagrelor¹⁶.

La hipótesis de que la adición de un antiagregante con diferente mecanismo de acción a la aspirina añadiría beneficio al tratamiento a largo plazo en la enfermedad estable se probó en el estudio CHARISMA¹⁷.

En este estudio se aleatorizó a más de 15.000 pacientes con evidencia de enfermedad cardiovascular o múltiples factores de riesgo a añadir clopidogrel o placebo al tratamiento con aspirina.

En el grupo de enfermedad establecida, un 35% había sufrido un IAM y al menos un 20% habían sido revascularizados, si bien en la mayoría de los casos, esto había sucedido más de un año antes del inicio del estudio, por lo que los pacientes comenzaban con doble antiagregación (DAP), más que continuar con ella.

A los 28 meses del seguimiento no se encon-



Debates actuales en antiagregación plaquetaria. Volumen I

traron diferencias significativas en la variable combinada de eventos cardiovasculares (6,8% vs 7,3%).

En cambio, en un análisis del subgrupo con enfermedad cardiovascular establecida, la DAP demostró ser más efectiva que la aspirina en monoterapia reduciendo eventos isquémicos (7,3% vs 8,8% $p=0,01$).

En cuanto a la seguridad, se observó un aumento significativo de sangrados moderados, y una tendencia no significativa a aumento de sangrados severos.

Otro estudio, el PEGASUS-TIMI 5418 buscó estudiar la eficacia de la DAP en pacientes con enfermedad estable que habían sufrido un IAM previo entre 1 y 3 años antes y algún otro factor de riesgo añadido. El estudio contaba con tres brazos en los que se añadía al tratamiento con aspirina, Ticagrelor 90mg/12h, Ticagrelor 60mg/12h o placebo.

El estudio demostró reducción de la variable principal combinada de eventos CV con la DAP (7.81% vs. 9.04%, $p = 0.001$), así como un aumento en los sangrados TIMI mayores y menores. En cuanto a mortalidad total, se encontró una tendencia no significativa a menor mortalidad con el brazo de 60mg de Ticagrelor.

Otro antiagregante que se ha estudiado en el seno de la DAP es el Vorapaxar, un antagonista del PAR1.

En el estudio TRA 2P-TIMI 50 se aleatorizaron más de 26.000 pacientes con enfermedad cardiovascular estable (78% con enfermedad coronaria) a añadir Vorapaxar o placebo al tratamiento con otro antiagregante plaquetario. Se reportó una reducción del 13% en la variable combinada de muerte CV, IAM e ictus, pero a costa de un aumento significativo de sangrados moderados y severos,

incluida hemorragia intracraneal (4,2% vs 2,5%)¹⁹.

En cuanto a los fármacos anticoagulantes, existe evidencia de que la terapia anticoagulante previene mejor que la aspirina frente a eventos en pacientes con cardiopatía isquémica.

En un meta-análisis de 6 estudios que recoge más de 4.000 pacientes con enfermedad coronaria, los pacientes con warfarina presentaron menos riesgo de sufrir eventos (muerte CV, IAM, ictus 13,5 vs 16,3 %), si bien esto era a expensas de un aumento del doble de sangrados mayores²⁰.

Por esto, a día de hoy los anticoagulantes en pacientes con enfermedad cardiovascular no están recomendados si no existen otras indicaciones para ello.

Recientemente ha sido comunicada la detención del estudio en fase 3 COMPASS que comparaba en pacientes con enfermedad coronaria estable y enfermedad arterial periférica la adición del anticoagulante de acción directa Rivaroxaban en dosis de 2,5 y 5 mg a la aspirina, frente a monoterapia con aspirina. Según la nota de prensa, uno de los regímenes que incluyen Rivaroxaban ha demostrado superioridad significativa reduciendo la variable principal combinada de eventos, sin aclarar cuál de las dosis ha resultado superior.

Actualmente, el tratamiento con aspirina es el estándar de tratamiento antitrombótico en la enfermedad coronaria estable, si bien otros antiagregantes en monoterapia, fundamentalmente clopidogrel, son una alternativa, con evidencia incluso de pequeño beneficio.

Pero la población con enfermedad coronaria estable, es una población heterogénea en función de su presentación y necesidad de intervención.

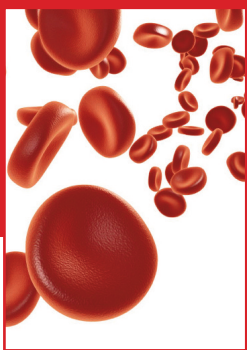
Existen pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo (SCA) o necesitado revascularización, mientras que otros no. Esto condiciona por un lado el riesgo del paciente, siendo mayor el riesgo de sufrir eventos isquémicos agudos en quienes los han sufrido previamente o han precisado revascularización.

Así, el tipo de terapia antiagregante también se ve influida por estas circunstancias, fundamentalmente condicionando la utilización de la DAP, cuyas indicaciones están claramente establecidas en el seno y en los primeros meses tras un SCA y tras el implante de stents.

En cambio, en la enfermedad estable fuera de estas situaciones no tenemos una clara evidencia del beneficio de la DAP con escasez de estudios en este contexto, lo que contrasta con la gran cantidad de estudios realizados y en curso acerca de la duración óptima de la doble antiagregación tras SCA o revascularización. En la actualidad, resulta difícil predecir que pacientes obtendrán mayor beneficio de la DAP. En teoría serían, aquellos pacientes con alto riesgo de eventos isquémicos y bajo riesgo de sangrado, si bien esta estratificación es difícil, dado que la mayoría de factores de riesgo isquémicos lo son también de sangrado.

Por tanto, la información disponible por el momento sugiere que la decisión de tratamiento con DAP debe ser individualizada y con una reevaluación de los riesgos continua en el tiempo.

Nuevos estudios deberán aportar más luz sobre estos interrogantes, así como sobre el posible beneficio de la adición de nuevos anticoagulantes al arsenal de la terapia antitrombótica en el paciente estable.



Debates actuales en antiagregación plaquetaria. Volumen I

IV. Antiagregación en parada cardíaca secundaria a síndrome coronario agudo y en hipotermia terapéutica

Dra. Sandra Rosillo Rodríguez y Dr. Esteban López de Sá Areses
Hospital Universitario La Paz (Madrid).

La parada cardíaca extrahospitalaria (PCEH) sigue siendo la principal causa de muerte en el mundo occidental. A pesar de los avances tanto en la atención pre-hospitalaria como en el manejo del síndrome post-parada, el alta de los supervivientes sin secuelas o con mínimas secuelas neurológicas sigue siendo inferior al 50%. En cuanto a la etiología de la parada, es conveniente resaltar que más del 70% de los pacientes que ingresan por PCEH con primer ritmo desfibrilable tienen enfermedad coronaria asociada. Es por esto, que las guías de reanimación cardiopulmonar de la American Heart Association (AHA) y del Consejo Europeo de Reanimación²¹ establecen dentro de los pilares de los cuidados post-parada, que se realice una angiografía coronaria urgente a aquellos pacientes con sospecha de etiología cardíaca y elevación del segmento ST en el electrocardiograma, siendo además razonable su realización en pacientes seleccionados sin elevación del segmento ST en el electrocardiograma que se encuentren inestables eléctrica o hemodinámicamente.

Sin embargo, debido a que hasta 2/3 de los pacientes que se presentan sin elevación del segmento ST tienen al menos una lesión coronaria significativa, y a que muchas veces los electrocardiogramas posteriores a la parada cardíaca son difíciles de interpretar, son cada vez más los grupos que apoyan la realización sistemática de una angiografía coronaria (en general en las primeras 12 horas desde el ingreso hospitalario) a todos los pacientes que se presenten con PCEH de probable etiología cardíaca. Se desconoce si esta recomendación rutinaria tiene algún efecto sobre el pronóstico, y actualmente existen al menos tres ensayos clínicos

en marcha que intentan aclarar este aspecto. Otro de los pilares de los cuidados post-parada es el mantenimiento de la temperatura corporal entre 32 y 36 °C durante 24 horas para intentar reducir la lesión cerebral hipóxico-isquémica responsable del grueso de la mortalidad de los pacientes comatosos con PCEH.

De lo anterior se deduce que son cada vez más los pacientes que sufren una PCEH en los que coexiste el intervencionismo coronario percutáneo (ICP) y la hipotermia terapéutica (HT). No obstante, a día de hoy no existen recomendaciones formales con respecto a la doble antiagregación que se debe de emplear en este escenario.

Son varios los factores que potencialmente reducen la respuesta biológica a la terapia antiagregante en los pacientes comatosos con PCEH que se someten a HT. Por una parte, la intensa respuesta inflamatoria sistémica es capaz de generar disfunción endotelial y de activar mecanismos endógenos de coagulación que aumentan el recambio, la activación y la agregación plaquetaria.

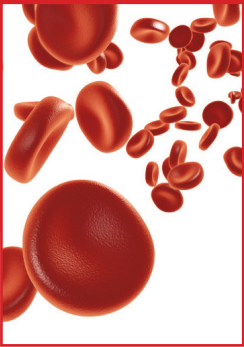
Además, existe una ralentización de la motilidad y de la absorción del tracto gastrointestinal, y un deterioro de la función hepática que reduce su capacidad de metabolizar fármacos que dependen de las distintas isoformas del citocromo p450 (CYP).

Dichos factores teóricos aunados a diversas publicaciones discrepantes referentes a la incidencia de trombosis de stent en pacientes con PCEH sometidos a ICP e HT, con cifras que oscilaban entre el 45% de Penela *et al.* y el 2,7% de Rosillo *et al.* 22 (esta última cifra similar a la descrita para pacientes sin HT), derivaron en la aparición de estudios que cues-

tionaron tanto la vía de administración como la eficacia de los distintos agentes que conforman la doble terapia antiagregante en los pacientes con PCEH tratados con ICP e HT.

Con respecto al ácido acetilsalicílico, Llitjos *et al.* en un estudio reciente prospectivo aleatorizado de 22 pacientes con PCEH, ICP e HT, demostraron una reducción global de su eficacia, medida como capacidad de antiagregación, aunque significativamente menor en la rama de administración intravenosa (IV) frente a la vía enteral por sonda nasogástrica (SNG), sin diferencias en cuanto a la mortalidad de ambos grupos. Si nos centramos en los inhibidores del receptor de P2Y₁₂ de segunda y tercera generación que se comercializan en forma de tableta (clopidogrel, prasugrel y ticagrelor), cabe destacar que es difícil alcanzar dosis de carga óptimas no solamente por los cambios biológicos ya descritos, sino por las dificultades técnicas que genera la necesidad de inserción de una SNG en los pacientes con PCEH. Sabemos, sin embargo, que machacar los comprimidos (necesario para la administración por SNG), no afecta e incluso favorece la absorción y eficacia de dichos antiagregantes.

En cuanto a la eficacia de las dosis de carga y mantenimiento de clopidogrel, prasugrel y ticagrelor; son muchos los estudios²³⁻²⁵ que han intentado cuantificar mediante distintas técnicas e intervalos de tiempo el grado de reactividad plaquetaria en los pacientes con PCEH, ICP e HT, los más recientes se resumen en la Tabla 3. A excepción de Gouffran *et al.*, dichos estudios han corroborado que a pesar de tener también una eficacia reducida en HT, el inicio del efecto antiagregante es sin duda más rápido, potente y consistente en los pacientes que



Debates actuales en antiagregación plaquetaria. Volumen I

| | Tipo de estudio Nivel de enfriamiento | Nº pacientes sometidos a HT + ICP | P2Y12 administrado por SNG | AAS | AC | ST | Eventos hemorrágicos mayores | Tiempo de medición de actividad plaquetaria | Eficacia de la medición por menor reactividad plaquetaria |
|---------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|-----|--------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Ibrahim K, et al. Resuscitation 2014 | Observacional Prospectivo 33º | 84 | C vs P vs T | NE | HNF | * | * | >24 horas de la carga | T y P>C. Aún así, alta tasa de no respondedor en TyP |
| Moudgil R, et al. Can J Cardiol 2014 | Prospectivo, no aleatorizado 33º | 15 | T vs C | SNG | NE | 0vs0 | 1 vs1 | 0,4,8,24,48,72, 96,120,144 hrs | T>C |
| Tileman L, et al. Clin Res Cardiol 2016 | Observacional Prospectivo 33º | 27 | T | IV | HNF | 0 | 1 | > 24 h. de la carga | Sí |
| Steblovnik K, et al. Circulation 2016. | Aleatorizado 32º-34º | 37 | T vs C | IV Carga SNG mantenimiento | HNF | 5% vs 6% | 15% vs 3% | Pre, 2,4,12 22,48 hrs | T>C |
| Bednar F, et al. J Thromb Thrombolysis 2016 | Prospectivo no aleatorizado 33º-34º | 40 | C vs T vs P | NE | NE | 0 vs 0 vs 0 | 0 vs1 vs 0 | 24, 48, 72 hrs | T y P>C |
| Gouffran G, et al. Resuscitation 2016 | Observacional retrospectivo 32º-34º | 101 | C vs P vs T | IV Carga SNG mantenimiento | HNF | 2.1% vs 13.6% vs 13.3% C<P y T | * | - | - |
| Giménez B, et al. Resuscitation 2017 | Observacional retrospectivo 33º | 98 | C vs T vs P | NE | HNF | 11.4% vs 0% vs 0% T<C | 11.4% vs 2,5% vs NE.No diferencias | - | - |

Tabla 3. Estudios recientes de eficacia de antiagregantes en PCR secundaria a SCA e HT. PCR: parada cardiaca recuperada . SCA: síndrome coronario agudo. HT: hipotermia terapéutica.:ICP: intervencionismo coronario percutáneo. SNG: sonda nasogástrica. AAS: ácido acetil salicílico . AC: anticoagulación. HNF: heparina no fraccionada. ST: trombosis de stent. NE: No especificado. T: Ticagrelor. C: Clopidogrel. P: Prasugrel. * NE por grupo terapéutico

reciben prasugrel y ticagrelor, frente a los que reciben clopidogrel. Algunos incluso han sugerido una ligera ventaja de ticagrelor sobre prasugrel al no ser un pro-fármaco que requiera primer paso hepático.

Dichos efectos no se han traducido en un aumento significativo de los eventos hemorrágicos mayores, pero tampoco han tenido un impacto clínico neto quizás por el tamaño de las series. En el caso del ticagrelor, por su menor duración del efecto podría tener un mayor papel en el caso de aparecer complicaciones hemorrágicas, tan frecuentes en estos enfermos por los traumatismos recibidos durante la resucitación

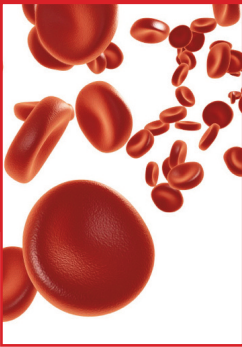
Por último, uno de los efectos adversos descritos cuando se emplea hipotermia terapéutica y que puede afectar la terapia antiagregante es la trombocitopenia. En una observación personal de casi 400 enfermos, existe un descenso me-

dio de 50.000 plaquetas desde la llegada al final del tratamiento con hipotermia, mayor cuanto más bajo es el nivel de temperatura. La proporción de pacientes con valores inferiores a 100.000 plaquetas pasa de un 2,1% a la llegada a 9,1% al final del tratamiento, y la proporción de pacientes con menos de 50.000 plaquetas pasa de 0,5% a 2,3%. Sin embargo, clínicamente el descenso plaquetario no resulta muy relevante, ya que no se traduce en un aumento de los eventos hemorrágicos significativos.

Como conclusión a pesar de que la trombosis del stent es una entidad que depende de muchos factores (técnicos, tipo de stent, localización de la lesión en bifurcación, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad renal crónica, acidosis metabólica, disfunción ventricular severa) que coexisten en los pacientes con PCEH; sigue estando muy influenciada por el tipo y vía de administración de la terapia antia-

gregante. En un escenario con pronóstico sombrío como es la PCEH, su aparición puede incrementar la mortalidad hasta en un 45% por lo que debemos evitarla en la medida de lo posible.

El ácido acetilsalicílico se debe de administrar preferentemente vía IV. A falta de ensayos clínicos aleatorizados que demuestren superioridad de los nuevos antiagregantes frente a clopidogrel, aunque un consenso de la Sociedad Europea de Intervencionismo Cardiovascular Percutáneo no hace diferencias, parece razonable preferir los nuevos antiagregantes administrados tras ser machados a través de una sonda nasogástrica. Queda, además, por definir en esta población el posible beneficio del Cangrelor, inhibidor directo y reversible del receptor P2Y12 de tercera generación, cuya administración es IV y no tiene necesidad de bio-transformación.



Debates actuales en antiagregación plaquetaria. Volumen I

V. Estado actual de la doble antiagregación prolongada

Dr. Ricardo Sanz Ruiz
Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid).

La doble antiagregación plaquetaria (DAP) es el pilar del tratamiento farmacológico de los pacientes con cardiopatía isquémica en general y de los tratados con implante de stent en particular. La utilización de ácido acetilsalicílico

tables tratados con stents convencionales (SC) y durante al menos 6 meses en pacientes estables tratados con stents farmacoactivos (SFA)^{7,26}. En pacientes con síndrome coronario agudo (SCA), el tiempo recomendado de DAP es de

grupos específicos de pacientes que pueden requerir diferentes estrategias de tratamiento en cuanto a la duración de la doble antiagregación plaquetaria. En esta revisión recogemos las evidencias dis-

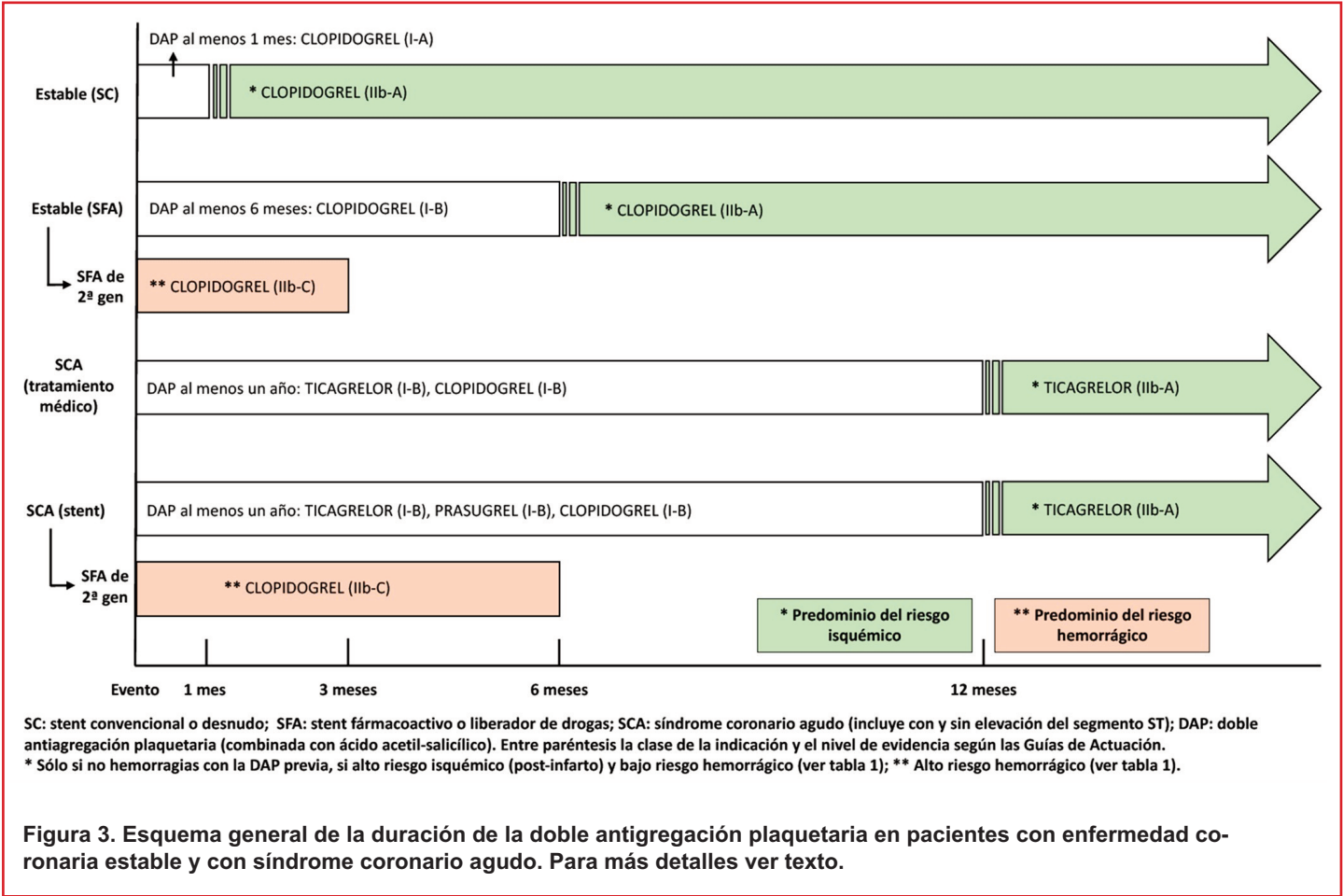
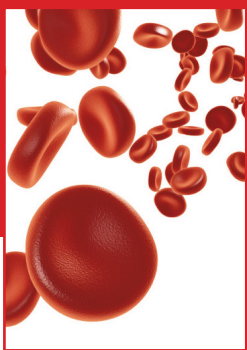


Figura 3. Esquema general de la duración de la doble antiagregación plaquetaria en pacientes con enfermedad coronaria estable y con síndrome coronario agudo. Para más detalles ver texto.

(AAS) junto con un inhibidor de los receptores P2Y12 evita las complicaciones trombóticas en la arteria tratada con stent y en otras arterias coronarias, a expensas de aumentar el riesgo de hemorragias. Las Guías de Actuación de las sociedades europea y americanas recomiendan la DAP durante al menos 1 mes en pacientes estables tratados con stents convencionales (SC) y durante al menos 6 meses en pacientes estables tratados con stents farmacoactivos (SFA)^{7,26}. Sin embargo, el desarrollo de nuevos estudios con clopidogrel y la llegada de nuevos antiagregantes plaquetarios a la práctica clínica (ticagrelor y prasugrel) han proporcionado numerosas evidencias que permiten definir unos subgrupos específicos de pacientes que pueden requerir diferentes estrategias de tratamiento en cuanto a la duración de la doble antiagregación plaquetaria. En esta revisión recogemos las evidencias disponibles acerca de la doble antiagregación plaquetaria prolongada y trataremos de dar unas claves para identificar a los subgrupos de pacientes que se benefician de ella.

Ensayos clínicos con regímenes de DAP prolongada (> 12 meses)

Aunque el estudio CHARISMA fue negativo,



Debates actuales en antiagregación plaquetaria. Volumen I

el análisis por subgrupos demostró que los pacientes con enfermedad arteriosclerótica demostrada (sobre todo aquellos con infarto previo) se beneficiaban de una DAP prolongada con AAS y clopidogrel durante 30 meses frente a AAS solo, reduciendo las tasas de muerte cardiovascular, infarto o ictus. Posteriormente, el estudio DES-LATE (con SFA y clopidogrel) no observó reducciones significativas en mortalidad, infarto o ictus a los 24 meses.

Los estudios ARTIC-INTERRUPTION y TRILOGY (con SFA o manejo conservador, ambos comparando clopidogrel y prasugrel) tampoco demostraron un beneficio neto del tratamiento prolongado. OPTIDUAL (con SFA, clopidogrel) se interrumpió antes de lo previsto por bajo reclutamiento y tampoco mejoró los resultados clínicos de la DAP convencional.

Hay que remarcar que muchos de estos estudios sobre la duración de la DAP fueron abiertos, se diseñaron como de no inferioridad, con tamaños muestrales pequeños y sin potencia estadística para demostrar diferencias entre las diferentes estrategias de DAP. Además, comunicaron tasas de eventos muy bajas (incluyeron pacientes de bajo riesgo isquémico, la mayoría con enfermedad coronaria estable y no con SCA) y altas proporciones de “cross-over” entre tratamientos.

El estudio DAPT²⁷ fue el primero diseñado con potencia suficiente para demostrar diferencias en los objetivos de eficacia y seguridad, aunque no en mortalidad.

En DAPT, los pacientes tratados con SC/SFA y con DAP durante un año sin eventos isquémicos ni hemorrágicos, se beneficiaban de una DAP prolongada durante 18 meses más (en dos tercios de los casos con clopidogrel y en el tercio restante con prasugrel). En con-

creto, la DAP prolongada redujo la trombosis del stent y el objetivo combinado formado por muerte, infarto e ictus, a expensas sobre todo de la reducción del número de infartos (incluso de los originados en arterias no tratadas con stent), y sobre todo en pacientes con infarto al ingreso (26% del total).

En este estudio, se demostró una tendencia a una mayor mortalidad de cualquier causa con la prolongación de la DAP en comparación con la convencional de 12 meses sólo en los pacientes estables, debida a un exceso de mortalidad no cardíaca secundaria a cáncer. Otro hallazgo interesante del estudio DAPT fue que los pacientes portadores de SFA de primera generación (sirolimus y paclitaxel) eran los que más se beneficiaban del tratamiento prolongado en términos de muerte o infarto, no así los tratados con SC o con SFA de segunda generación (everolimus).

Los resultados entre las dos generaciones de SFA en cuanto a trombosis del stent fueron similares.

El único estudio realizado con ticagrelor, PEGASUS-TIMI 54¹⁸, demostró que, en pacientes con antecedentes de infarto y alto riesgo isquémico, las dos dosis de ticagrelor redujeron de forma significativa el mismo objetivo combinado en comparación con placebo, con un seguimiento medio de 33 meses y a expensas sobre todo de reducciones en el número de reinfartos.

Los subgrupos de más alto riesgo isquémico como los pacientes diabéticos o aquellos con enfermedad arterial periférica se beneficiaron especialmente de la prolongación del tratamiento.

Este estudio fue el único junto con CHARISA en demostrar reducciones de las tasas de ictus, y hubo una tendencia a una menor

mortalidad por cualquier causa con la dosis de 60 mg. Con respecto a la seguridad, la DAP prolongada aumentó el riesgo de eventos hemorrágicos, pero no la incidencia de hemorragias mortales o intracraneales (como se vio también en el estudio DAPT).

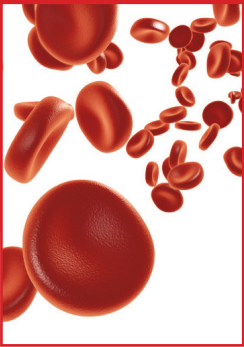
En cuanto al impacto de la DAP prolongada en la mortalidad, y a diferencia de los pacientes con infarto previo, en aquellos con enfermedad coronaria estable los regímenes prolongados sí que parecen asociarse con mayores tasas de mortalidad por cualquier causa, ya que existe un aumento de la mortalidad no cardíaca que no se contrarresta con la reducción de la mortalidad cardíaca.

Meta-análisis de estudios con DAP prolongada (> 12 meses)

Los resultados en ocasiones contradictorios de los ensayos clínicos sobre la duración de la DAP han provocado la publicación de hasta 16 meta-análisis. Sin embargo, los primeros meta-análisis también fueron confusos.

Por ejemplo, el de Palmerini demostró que las pautas de >12 meses aumentaban la mortalidad por cualquier causa, extremo que no se confirmó por Giustino incluyendo los mismos estudios.

Posteriormente, los meta-análisis de Udell, Bittl y Fanari, incluyendo ensayos clínicos que comparaban la DAP hasta los 12 meses con la prolongada hasta 18-48 meses, demostraron el beneficio de esta segunda estrategia en pacientes con infarto previo (e incluso en estables) a la hora de reducir el objetivo combinado de muerte cardiovascular, infarto e ictus, sus componentes por separado y la trombosis del stent. Todo ello a expensas de aumentar las hemorragias mayores (pero no



Debates actuales en antiagregación plaquetaria. Volumen I

las mortales, ni la hemorragia intracraneal) y sin provocar un exceso de mortalidad de cualquier causa, ni de causa cardíaca. Estos resultados fueron más contundentes con ticagrelor y prasugrel que con clopidogrel.

Identificación de pacientes que se benefician de una DAP prolongada

A modo de resumen, prolongaremos la DAP en pacientes de elevado riesgo isquémico y bajo riesgo hemorrágico, tanto basales como en el seguimiento (evaluación dinámica).

En primer lugar, cabe la posibilidad de prolongar la DAP durante más de 1 mes y más de 6 meses en pacientes estables tratados con SC y SFA respectivamente, especialmente si ya han tenido un primer infarto (con o sin elevación del segmento ST) (**figura 3**). De hecho, se conoce que los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio tienen unas elevadas tasas de eventos isquémicos graves (20%) en los 3 años subsiguientes al punto de corte de los 12 meses, y que se benefician de regímenes prolongados de DAP. Estos hallazgos se corroboraron en los estudios CHARISMA, DAPT y PEGASUS, definiendo al paciente post-infarto como el de más alto riesgo isquémico. Sin embargo, a la hora de prolongar la DAP en cada caso concreto, se deben tener en cuenta las características clínicas al ingreso (SCA frente a pacientes estables), las angiográficas del evento inicial (complejidad de la enfermedad coronaria), el

tipo de stent empleado en la revascularización (SC, SFA de primera o de segunda generación) y sobre todo el balance riesgo/beneficio en términos isquémicos y hemorrágicos tanto en el ingreso, como en la evolución durante el primer año y a partir del año de seguimiento. Hay también diferentes escalas y scores que predicen el beneficio neto isquémico/hemorrágico de una DAP prolongada, entre ellos DAPT, PARIS, CALIBER y PRECISE-DAPT. Estos scores pueden ser útiles en casos dudosos, pero lo cierto es que son complejos de calcular, tienen unos valores predictivos bastante modestos y no se han validado de forma prospectiva. Por todo ello no acaban de ser completamente incorporados a la práctica clínica habitual. En su lugar utilizamos una serie de características

clínicas y angiográficas para identificar a pacientes con un SCA previo (“pacientes post-infarto”) que se beneficiarán de una DAP prolongada, siempre y cuando mantengan un riesgo hemorrágico bajo a los 12 meses (buena tolerancia a la DAP y ausencia de eventos hemorrágicos -TIMI mayores- en el primer año de DAP, ausencia de trastornos de la coagulación y pacientes que no precisan anticoagulantes orales) (**tabla 4 y figura 3**). Aunque las Guías de Actuación recomiendan por igual clopidogrel que ticagrelor/prasugrel para la DAP prolongada, lo cierto es que los resultados del subgrupo de prasugrel en DAPT y especialmente los de ticagrelor en Pegasus hacen que los nuevos antiagregantes sean los de elección, al reducir la incidencia de muerte,

| Alto riesgo isquémico (valorar la prolongación de la DAP) | Alto riesgo hemorrágico (evitar la prolongación de la DAP) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. CLÍNICOS: <ul style="list-style-type: none">- ≥ 2 infartos previos (con o sin elevación del segmento ST)- edad avanzada (≥ 65 años)- enfermedad coronaria multivaso (lesiones ≥ 50% en ≥ 2 vasos)- diabetes mellitus que precise medicación- insuficiencia renal (CrCl < 60 mL/min)- enfermedad arterial periférica- fracción de eyección < 40% tras el evento agudo- antecedentes de insuficiencia cardíaca tras el evento agudo 2. ANGIOGRÁFICOS: <ul style="list-style-type: none">- segmentos largos tratados con stent (> 60 mm) o uso de más de 3 stents o tratamiento en los 3 vasos coronarios epicárdicos o en 3 lesiones diferentes- infradimensión o mala expansión del stent- antecedentes de trombosis previa del stent- uso de stents de pequeño diámetro (< 3 mm)- tratamiento de bifurcaciones con 2 stents- tratamiento de reestenosis intra-stent- recanalización de oclusiones totales crónicas- tratamiento de injertos de vena safena- uso de stents fármacoactivos de primera generación | <ul style="list-style-type: none">- antecedentes de diátesis hemorrágicas (TIMI mayores), antes del SCA o bajo tratamiento con DAP- antecedentes de anemia crónica (Hb < 10 g/dL)- antecedentes de trastornos de la coagulación primarios o secundarios (hepatopatías)- necesidad de anticoagulación oral crónica- previsión de cirugía con riesgo hemorrágico alto o intermedio <ul style="list-style-type: none">- sexo femenino- edad avanzada (> 75 años)- bajo peso corporal (< 60 kgs)- insuficiencia renal crónica (CrCl < 60 mL/min)- diabetes mellitus- tratamiento crónico con corticoides o AINES- úlcera péptica no curada- neoplasia con hemorragias previas o neoplasia no curada con posibilidad de hemorragias |

Tabla 4. Principales variables a tener en cuenta a la hora de valorar prolongar los regímenes de doble antiagregación plaquetaria (DAP) en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) previo. En **negrita** las más fuertemente asociadas al riesgo isquémico y hemorrágico. Hb: hemoglobina; CrCl: aclaramiento de creatinina; AINES: anti-inflamatorios no esteroideos.



Debates actuales en antiagregación plaquetaria. Volumen I

infarto e ictus de forma consistente. En el contexto concreto del paciente post-infarto, el que tiene una evidencia más sólida y el único aprobado por las agencias reguladoras es ticagrelor (a dosis de 60 mg cada 12 horas después del primer año e idealmente sin interrupción) (figura 3).

En el caso de que ticagrelor esté contraindicado, el fármaco de segunda elección sería prasugrel y como tercera elección, clopidogrel. Si el paciente suspendió el segundo antiagregante a los 12 meses, se puede reintroducir de nuevo la DAP durante todo el segundo año de evolución. En cuanto a la duración total de la DAP, aunque la evidencia sugiere al menos 3 años en ticagrelor y 30 meses prasugrel y clopidogrel, se desconoce en este momento la duración óptima, que será determinada por el juicio clínico del médico tratante en función de la evolución clínica del paciente.

Conclusiones

La prolongación de la DAP en pacientes con cardiopatía isquémica tratados con stent más allá de los tiempos recomendados habitualmente reduce la incidencia de la trombosis del stent y de eventos clínicos como la mortalidad, el reinfarto o el ictus en determinados grupos de pacientes, sobre todo en aquellos con antecedentes de infarto de miocardio. Debido al incremento concomitante de los eventos hemorrágicos, es preciso identificar a ese grupo de pacientes de alto riesgo isquémico y bajo riesgo hemorrágico en base a una serie de características clínicas, angiográficas y del procedimiento de revascularización.

El desarrollo de estudios más específicos y a gran escala con los nuevos antiagregantes permitirán definir mejor las indicaciones y la metodología de esta nueva modalidad de DAP.

VI. Antiagregación plaquetaria según el tipo de stent

Dr. Marcelo Sanmartín Fernández

Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid)

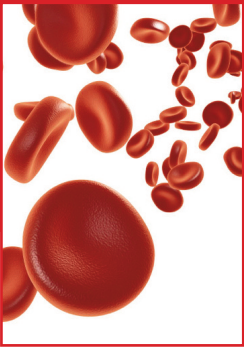
Los stents coronarios

Desde su puesta en escena en 1986, el stent coronario se ha convertido en el pilar central del intervencionismo coronario percutáneo (ICP). Esto ha sido posible gracias al desarrollo continuo en la ingeniería y en la técnica del implante. Estos dos aspectos, junto con la optimización del tratamiento antitrombótico antes, durante y después de la angioplastia han permitido llevar las tasas de trombosis de stents a valores inferiores al 1% en la mayoría de las series actuales. El desarrollo técnico nos permite clasificar los stents actualmente disponibles en tres tipos: 1) stents metálicos convencionales (o no farmacoactivos), 2) stents farmacoactivos (o DES) y 3) stents bioabsorbibles (o BVS).

El impulso para generar stents que liberan medicación en la pared coronaria en los inicios del siglo XXI fue la reducción del tejido cicatricial, o neointimal, y consecuentemente la reestenosis. Esto se logró de forma espectacular y los resultados de los primeros estudios con DES cambiaron el curso de la medicina cardiovascular. Como estos stents requerían un mayor tiempo de reendotelización, la recomendación inicial fue de mantener una doble antiagregación (DAPT) con ácido acetilsalicílico (AAS) y clopidogrel durante 2 meses o 6 meses. Más tarde se observó que esta primera generación de DES se asociaba a una tasa más elevada de trombosis muy tardía que los stents convencionales. Esto llevó al estigma de que estos stents eran más trombogénicos que los stents metálicos convencionales y la recomendación de DAPT al menos 1 año o “para siempre” en algunos casos de ICP

con DES. La trombosis tardía (30 días-1 año), o muy tardía (> 1 año) parece relacionada a una mala cicatrización y al estímulo continuo a la respuesta inflamatoria.

Las nuevas generaciones de DES ahora en uso han resuelto estos problemas gracias a plataformas metálicas más finas, a polímeros más biocompatibles y en muchos casos absorbibles, con una liberación más controlada y menos duradera de fármacos menos agresivos. Con todo ello, la DAPT prolongada no está indicada en la mayoría de los casos en la enfermedad coronaria estable, ni siquiera tras implante de stents DES de nueva generación. Algunos estudios han demostrado mayor seguridad del DES frente a su plataforma no farmacoactiva (p.ej, zotarolimus, biolimus), incluso en prescripción de DAPT de solo 1 mes, lo que hace difícil buscar hoy la indicación de stents que no sean farmacoactivos. Los stents bioabsorbibles (Absorb-BVS™) merecen un apartado especial. Los datos de seguridad más recientes de los estudios comparativos con la plataforma metálica también liberadora de everolimus sugieren un aumento en el riesgo de la trombosis tardía y muy tardía. Esto puede ser debido al mayor grosor de estos stents, a más frecuentes zonas de mala aposición o a mayor estímulo inflamatorio local. La absorción completa del stent puede tardar unos 3 años o incluso más tiempo. Mientras no tengamos otros modelos con mejor perfil de seguridad, parece razonable proponer una DAPT prolongada en los casos de ICP con BVS, quizá los citados 3 años, siempre que el paciente pueda tolerarla adecuadamente sin un excesivo riesgo hemorrágico.



Debates actuales en antiagregación plaquetaria. Volumen I

Antiagregación en pacientes sometidos a ICP-stent coronario

La duración recomendada de la DAPT y la elección del inhibidor P2Y12 varían en función del escenario clínico (**figura 4**). El AAS (150-300 mg en dosis inicial, seguido de 75-150 mg al día) debe ser administrado en todos los casos. En caso de alergia demostrada al AAS, se debe realizar un protocolo de desensibilización antes o justo después del procedimiento, en función del protocolo de cada hospital. En nuestro Centro lo realizamos justo después de la ICP. En la ICP electiva el clopidogrel es administrado en dosis de carga 300-600 mg el día previo al procedimiento o al menos 4 horas antes del mismo. Otra alternativa es iniciar 75 mg al día 2 a 3 días antes del procedimiento. No se considera adecuada la indicación de administrar el clopidogrel antes de una coronariografía diagnóstica en situación estable. En caso de decisión de realizar una ICP en un paciente no pretratado con clopidogrel, nosotros administramos ticagrelor 180 mg vía oral en una suspensión de comprimidos machacados en la sala de Hemodinámica justo antes del procedimiento o inmediatamente después. Esta estrategia está basada en datos farmacodinámicos que sugieren un tiempo de inicio de acción antiagregante tan corto como 30 min con esta forma de administración. El cangrelor sería una buena opción en estos casos, pero no está disponible en nuestro medio y tiene un precio mucho más elevado. Después del procedimiento el tratamiento con DAPT, AAS 100 y clopidogrel 75 mg/día se administran durante 6 meses según las recomendaciones actuales. Siempre recomendamos dosis de carga de clopidogrel (600 mg) si se necesita una antiagregación rápida. Cada vez más utilizamos tiempos de DAPT más cortos -3 meses- especialmente si estimamos un bajo riesgo trombótico y alto

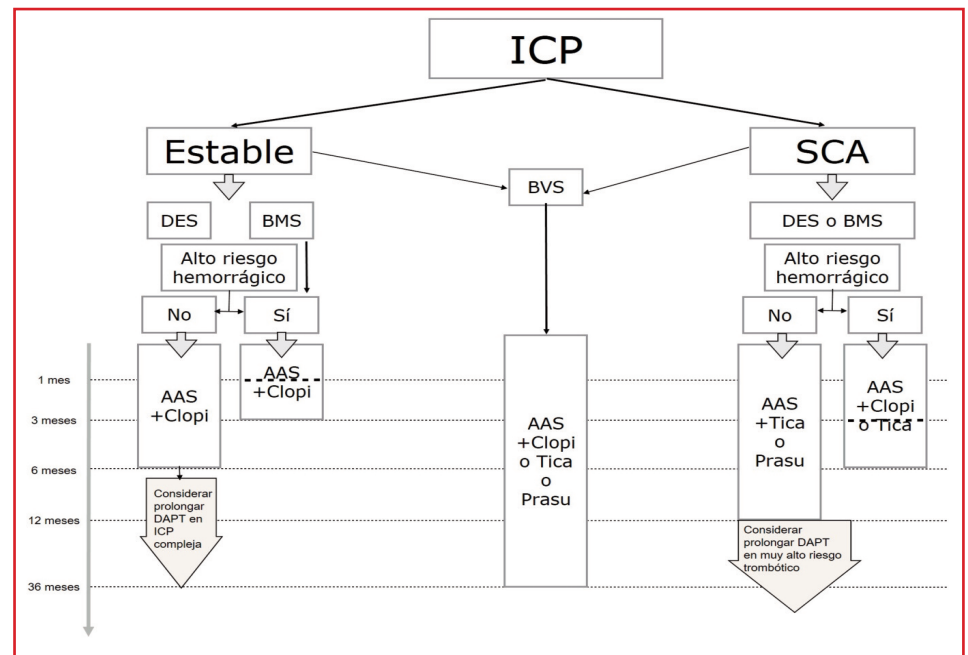
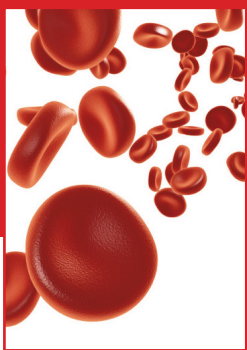


Figura 4: Algoritmo de tratamiento antiagregante en caso de intervencionismo coronario percutáneo (ICP). Las líneas horizontales discontinuas en subgrupos de pacientes estables o tras Síndrome Coronario Agudo (SCA) representan la opción de acortar la doble antiagregación (DAPT) a 1 mes o 3 meses, respectivamente. DES= stent farmacológico; BMS=stent no farmacológico; BVS=stent Absorb-bioabsorbible; AAS=ácido acetilsalicílico; Clopi=clopidogrel; Tica=Ticagrelor; Prasugrel. El algoritmo está basado en las recomendaciones de las referencias 7 y 26.

riesgo hemorrágico, o el paciente tiene una indicación de cirugía no cardíaca electiva. En el caso particular de los stents no farmacológicos sería 1 mes el tiempo recomendado de DAPT. El uso prolongado de DAPT queda limitado a los pocos casos de stents infraexpandidos o no correctamente adosados a la pared a pesar de inflados a alta presión y tamaño apropiado de balones o técnicas de bifurcación complejas, con dos stents, además de las ICP sobre injertos venosos degenerados o grandes superficies de solapamiento de stents. En los pacientes tratados con stents en un contexto de síndrome coronario agudo, el clopidogrel no es el inhibidor P2Y12 de primera elección. En nuestro Centro, en general no administramos pretratamiento con inhibidor P2Y12 en el infarto sin elevación del ST

en gran parte porque programamos la coronariografía en las primeras 8-12 horas de presentación y también para evitar retrasos en caso de indicar revascularización quirúrgica. Una vez evaluada la coronariografía y decidida la ICP, se administra ticagrelor 180 mg o prasugrel 60 mg en una suspensión de comprimidos machacados. El ticagrelor o prasugrel se mantienen 12 meses tras una ICP con stent en el contexto de síndrome coronario agudo.

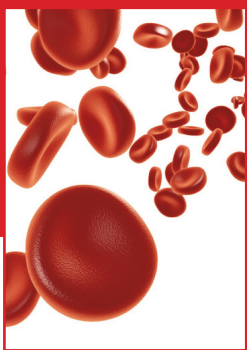
En conclusión, la estrategia de tratamiento antitrombótico depende del escenario clínico y de los stents implantados y resultados del procedimiento intervencionista. Las variables que debe manejar el clínico son múltiples y como siempre lo mejor es la aplicación del conocimiento en forma de una medicina individualizada.



Debates actuales en antiagregación plaquetaria. Volumen I

Bibliografía esencial

- 1** Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9665):723-31.
- 2** Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation*. 2010;122(21):2131-413.
- 3** Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2014;371(11):1016-27.
- 4** Parodi G, Xanthopoulou I, Bellandi B, Gkizas V, Valenti R, Karanikas S, et al. Ticagrelor crushed tablets administration in STEMI patients: the MOJITO study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(5):511-2.
- 5** Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmström-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569-619.
- 6** O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):529-55.
- 7** Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2016;134(10):e123-55.
- 8** Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(19):2411-20.
- 9** Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358(9281):527-33.
- 10** Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gatto L, Colonna G, Montinaro A, et al. Effectiveness of in-laboratory high-dose clopidogrel loading versus routine pre-load in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-5 PRELOAD (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(7):550-7.
- 11** Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2013;369(11):999-1010.
- 12** Bonello L, Laine M, Cluzel M, Frere C, Mancini J, Hasan A, et al. Comparison of Ticagrelor Versus Prasugrel to Prevent Periprocedural Myonecrosis in Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol*. 2015;116(3):339-43.
- 13** Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis



Debates actuales en antiagregación plaquetaria. Volumen I

sis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71–86.

14 Berger JS, Brown DL, Becker RC. Low-dose aspirin in patients with stable cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med*. 2008;121(1):43-9.

15 CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE).. *Lancet*. 1996 Nov 16;348(9038):1329-39.

16 Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(1):32-40.

17 Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354(16):1706-17.

18 Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1791-800.

19 Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1404-13.

20 Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(4 Suppl S):62S-69S.

21 Perkins GD, Handley AJ, Koster RW, Castrén M, Smyth MA, Olasveengen T, et al.. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 2. Adult basic life support and automated external defibrillation. *Resuscitation*. 2015;95:81-99.

22 Rosillo SO, Lopez-de-Sa E, Iniesta AM, de Torres F, del Prado S, Rey JR, et al. Is therapeutic hypothermia a risk factor for stent thrombosis? *J Am Coll Cardiol* 2014;63:939-40.

23 Gouffran G, Rosencher J, Bougouin W, Jakamy R, Joffre J, Lamhaut L, et al. Stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: are the new P2Y12 inhibitors really more effective than clopidogrel? *Resuscitation* 2016; 98:73–8.

24 Bednar F, Kroupa J, Ondrakova M, Osmancik P, Kopa M, Motovska Z, et al. Antiplatelet efficacy of P2Y12 inhibitors (prasugrel, ticagrelor, clopidogrel) in patients treated with mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest due to myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:549-55.

25 Jiménez-Brítez G, Freixa X, Flores-Umanzor E, San Antonio R, Caixal G, Garcia J, et al. Out-of-hospital cardiac arrest and stent thrombosis: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with primary percutaneous coronary intervention under mild therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2017;114:141-45.

26 Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-619.

27 Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371:2155-66.

