



## Debates actuales en antiagregación plaquetaria. Volumen II

Editor: Dr. David Martí Sánchez

Nº7

### Índice

#### VII. Antiagregación en el Síndrome Coronario Agudo sin lesiones obstructivas

Dr. Joaquín J. Alonso Martín y Dr. Javier López País  
Hospital Universitario de Getafe (Madrid)

#### VIII. Antiagregación en el paciente anciano con Síndrome Coronario Agudo

Dr. Eduardo Alegría Barrero y Dr. Juan Ruiz García  
Hospital Universitario de Torrejón (Madrid)

#### IX. Antiagregación en el paciente con anticoagulación oral

Dr. Iván J. Núñez Gil y Dra. Gisela I. Feltes Guzmán  
Hospital Universitario Clínico San Carlos (Madrid)

#### X. Manejo del sangrado

##### tras intervencionismo coronario

Dr. Carlos Gustavo Martínez Peredo y Dr. Javier López País  
Hospital Universitario de Getafe (Madrid)

#### XI. Interacción de los polimorfismos en el tratamiento antiagregante

Dr. Álvaro Aceña Navarro y Dr. José Tuñón Fernández  
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (Madrid)

#### XII. Aspectos esenciales en la identificación del paciente en riesgo de eventos cardiovasculares a largo plazo

Dr. David Martí Sánchez y Dr. Fernando Alfonso Manterola  
Hospital Central de la Defensa y Hospital Universitario de la Princesa (Madrid)

#### Bibliografía

### Prólogo

¿Cómo debemos tratar a los pacientes con Síndrome Coronario Agudo y ausencia de lesiones obstructivas en la coronariografía? En el tratamiento a largo plazo, ¿todos los pacientes son iguales o hay características clínicas que nos permiten ajustar los tratamientos al riesgo residual de cada caso? Estas son algunas de las preguntas que trata de responder el presente volumen de Minicardio, que completa junto con el anterior una serie de 12 revisiones breves llevadas a cabo por cardiólogos expertos en enfermedad coronaria, y cuyo fin es servir de guía práctica para el manejo de los pacientes en la atención clínica cotidiana.

En el anterior número se abordaron temas clásicos desde la perspectiva de la Medicina moderna. Así, por ejemplo se trató la controversia sobre el pretratamiento en la era de los antiplaquetarios más rápidos y potentes. También se revisaron las distintas estrategias antitrombóticas que se han ensayado en enfermedad estable, e incluso se presentaron unas recomendaciones muy prácticas sobre el tratamiento antitrombótico tras el implante de un stent. En el actual Minicardio se han enfocado aspectos más novedosos. Se presentan los primeros resultados regionales de un registro de MINOCA (infarto de miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva) y se debaten la antiagregación en poblaciones concretas, el impacto de los polimorfismos genéticos o la tendencia actual hacia una Medicina personalizada.

Deseamos que su contenido sea de utilidad para cualquier médico especialista o en formación que preste atención a los pacientes coronarios.

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 II

### VII. Antiagregación en el Síndrome Coronario Agudo sin lesiones obstructivas

Dr. Joaquín J. Alonso Martín y Dr. Javier López País.  
Hospital Universitario de Getafe (Madrid)

#### El síndrome coronario agudo con arterias coronarias normales o sin lesiones significativas

El síndrome coronario agudo (SCA) con coronariografía precoz sin lesiones coronarias significativas es actualmente objeto de interés y controversia. Su frecuencia no es despreciable, 5-10% de los SCA ingresados. En el estudio DIOCLES<sup>1</sup>, desarrollado en España, se observó que el 5% de los SCA con elevación del ST, el 15,4% de los SCA sin elevación del ST y un 18% de los etiquetados como inclasificables no tenían lesiones angiográficamente significativas. El interés por este tipo de SCA ha obligado a la European Society of Cardiology (ESC) a elaborar y publicar recientemente un Documento de Consenso<sup>2</sup> del infarto agudo de miocardio (IAM) con coronarias angiográfica-

mente normales o sin lesiones significativas, llamado MINOCA (acrónimo de *Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Artery Disease*), que resume el conocimiento sobre este asunto.

Hoy sabemos que estos pacientes tienen unas características diferentes si los comparamos con los pacientes con SCA y estenosis significativas: tienen menor edad, menos prevalencia de los factores de riesgo tradicionales -salvo el tabaquismo y la HTA-, son más frecuentemente mujeres y parecen existir ciertos desencadenantes (estrés, excitantes...) en muchos casos. De acuerdo al IMACORN (Registro del Hospital Universitario de Getafe)<sup>3</sup> que recoge información de forma prospectiva de los pacientes con MINOCA ingresados de forma consecutiva, la edad media fue de 60 años y

solo el 9% de los pacientes fueron diabéticos, 46% hipertensos y 27% dislipémicos. En la revisión sistemática más completa hasta la fecha, realizada por Pasapathy et al.<sup>4</sup>, los resultados fueron similares: la edad media de los pacientes con MINOCA fue de 58 años frente a 61 años en los pacientes con enfermedad significativa, el 43% frente al 24% fueron mujeres; diabéticos 22% frente a 15%; hipertensos 52% frente a 45%; y tenían antecedentes de dislipemia el 21% frente al 32%. Pero, sin duda, el hecho más característico es que el MINOCA es un cajón de sastre que incluye todos los IAM que no tienen lesiones significativas y cuya etiología es diversa. El documento de la ESC considera esta entidad como un "diagnóstico de trabajo" tras el que hay que llegar a una caracterización fisiopatológica de cada caso (**figura 1**).

#### Algoritmo de manejo del infarto agudo de miocardio (IAM) con arterias coronarias normales o sin lesiones obstructivas significativas

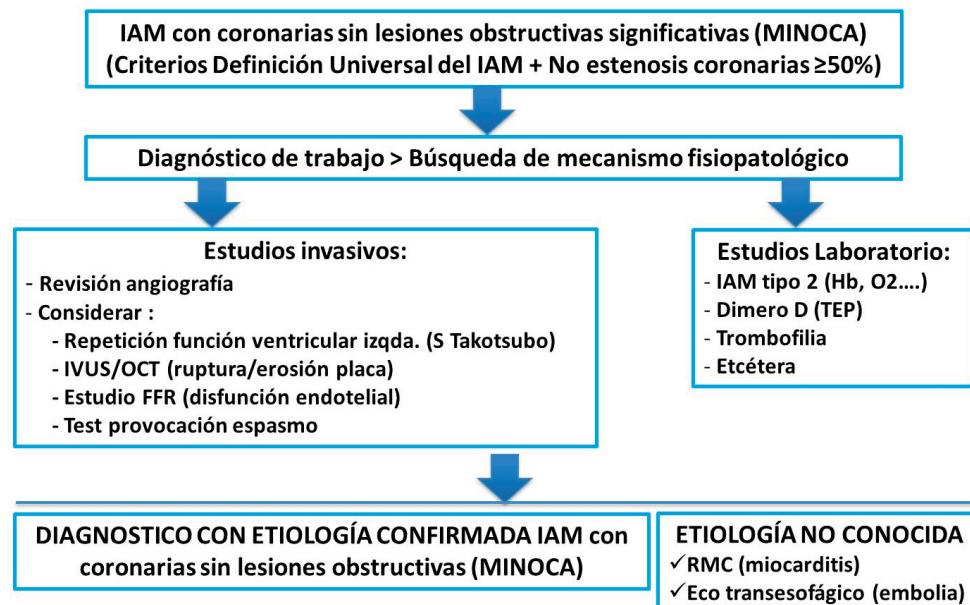


Figura 1: Algoritmo diagnóstico del infarto de miocardio sin lesiones coronarias obstructivas. Modificado de Agewall et al<sup>2</sup>.



## Debates actuales en antiagregación plaquetaria. Volumen II

En la **tabla 1** se enumeran los mecanismos en el IAM con enfermedad coronaria no obstructiva. En este punto cabe destacar que hay controversia con la miocardiopatía de estrés o Tako-Tsubo: algunos autores lo consideran una entidad diferenciada y no un MINOCA.

### 1.- Infarto agudo de miocardio tipo 1

#### 1.1. Origen coronario

- 1.1.1. Enfermedad arterios clérótica con evidencia de ulceración/rotura de placa con trombo con/sin lisis espontánea
- 1.1.2. Vasoespasmo
- 1.1.3. Dissección/hematoma intramural coronario

#### 1.2. No origen coronario. Embolismo coronario

### 2.- Infarto de miocardio tipo 2

### 3.- Síndrome de Tako-Tsubo

**Tabla 1.** Mecanismos etiológicos y fisiopatológicos del SCA con arterias coronarias normales. Adaptado de Agewall et al<sup>2</sup>.

### Antiagregación plaquetaria en el síndrome coronario agudo con arterias coronarias normales o sin lesiones significativas.

El concepto de SCA sin lesiones coronarias significativas como “diagnóstico de trabajo” tiene especial importancia porque está directamente relacionado con el planteamiento terapéutico. El documento de posicionamiento sobre el MINOCA de la ESC recomienda que el tratamiento debe ser seleccionado de acuerdo a la sospecha fisiopatológica de cada caso, ya que una terapia puede ser apropiada para una causa y no para otra (ejemplo: anticoagulación para la causa embólica y no para el espasmo coronario). Esto se debe aplicar de una forma especial para el tratamiento antiagregante. Únicamente reseña

de forma textual que, “en ausencia de una evaluación sistemática de los posibles mecanismos subyacentes, cualquier recomendación sobre el tratamiento se hace con una base empírica”. El documento sugiere de forma general el uso de aspirina y estatinas, ya que son beneficiosas en caso de mecanismos como la placa complicada. En realidad, no hay estudios específicos sobre la existencia de beneficio o no de la antiagregación simple o doble en el MINOCA, ni tampoco se ha considerado el MINOCA como subgrupo específico en los grandes ensayos clínicos donde se evalúa la eficacia de los antiagregantes en el SCA. La información procede, fundamentalmente, de registros. En nuestra experiencia con el estudio IMACORN<sup>3</sup> (84 pacientes con MINOCA), el 56% fueron dados de alta con aspirina (el 99,2% en los pacientes con lesiones coronarias significativas) y sólo el 21% con doble antiagregación (93% en el grupo con enfermedad obstructiva). Su administración no se asoció con una disminución de eventos adversos mayores. En los dos principales estudios en este campo que recogen pacientes tratados antes del posicionamiento de la ESC se muestran unas tasas mayores de doble antiagregación. El primero es el estudio sueco<sup>4</sup> publicado en 2017. Analiza el SWEDEHEART Registry que recoge 199.162 ingresos por IAM desde 2003 a 2013, de los cuales 9.466 (5%) tenían un MINOCA. En él se observa que, considerando el MINOCA como grupo global, la administración al alta de IECA/ARA II y de estatinas se asocia de forma significativa a los 4 años a una menor incidencia de eventos del 18% (HR 0.82; IC 95%, 0.73-0.93) y del 23% (HR 0.77; IC 95%, 0.68-0.87), respectivamente. Los que tomaron betabloqueantes mostraron sólo una tendencia a una disminución de la incidencia de eventos cardiovasculares (HR 0.86;

IC 95%, 0.74-1.1). Sin embargo, no se observó efecto beneficioso de la doble antiagregación. El 66% de los pacientes con MINOCA fueron dados de alta con doble terapia antiagregante y esta no se asoció a ninguna diferencia en la incidencia de eventos al año de seguimiento (HR 0.90; IC 95%, 0.74-1.08). El segundo fue el estudio de Rossini et al<sup>5</sup>, que registró el uso de antiagregantes sobre 2.438 pacientes consecutivos con SCA, de los que 318 tuvieron enfermedad coronaria no obstructiva (13%). En este subgrupo, el 86% fueron dados de alta con aspirina y el 50% con doble antiagregación plaquetaria, y ninguno de estos pacientes presentó un nuevo infarto durante un seguimiento medio de 26 meses.

### Conclusiones

Aunque la indicación al ingreso de doble antiagregación es inevitable en los pacientes con SCA con coronarias normales o sin lesiones significativas -dado que todavía no conocemos la anatomía coronaria-, su prescripción posterior debe ser selectiva y de acuerdo con los resultados del estudio etiológico. Existe un cuerpo de conocimiento suficiente para considerar demostrado el beneficio de la antiagregación en todo SCA que tenga la complicación de placa de ateroma como mecanismo fisiopatológico subyacente. Así, parece razonable en nuestra opinión administrarlos en aquellos con sospecha o evidencia de enfermedad arteriosclerótica con ulceración/rotura de placa con trombo con/sin lisis espontánea y probablemente en todos los pacientes con MINOCA en los que no se demuestra una base fisiopatológica específica tras el estudio. En el resto, solo se debe administrar aspirina si existe enfermedad coronaria o cerebrovascular como indicación general, salvo que exista contraindicación.



## Debates actuales en antiagregación plaquetaria. Volumen II

### VIII. Antiagregación en el paciente anciano con Síndrome Coronario Agudo

Dr. Eduardo Alegría Barrero y Dr. Juan Ruiz García  
Hospital Universitario de Torrejón (Madrid)

La edad media de los pacientes que ingresan por síndrome coronario agudo (SCA) ha aumentado progresivamente en los últimos años, por lo que el tratamiento de pacientes ancianos se ha convertido en una práctica habitual. La antiagregación oral constituye un tratamiento esencial de esta patología. Sin embargo, los ensayos clínicos principales no incluyen pacientes ancianos, por lo que su manejo requiere experiencia y juicio para sopesar el riesgo-beneficio de cada intervención. En los pacientes con adecuada calidad de vida y sin deterioro cognitivo debemos ofrecer los mismos tratamientos que en los más jóvenes, aunque con mayor cautela y vigilancia. Se recomienda un abor-

daje multidisciplinar para prevenir y resolver las complicaciones que puedan acontecer.

#### Introducción

Los pacientes ancianos son el segmento de población que más se incrementa y será el predominante en muchos países<sup>6</sup>. Este hecho supone un desafío para los sistemas sanitarios, que deberán orientar sus esfuerzos hacia la prevención cardiovascular y así reducir la incidencia de SCA. Estas medidas de prevención ya han retrasado la edad media de aparición de los SCA y cada vez hay más SCA en los pacientes ancianos. Los pacientes ancianos presentan enfermedad coronaria más extensa y severa, tienen una tasa mayor de complicaciones car-

diacas (fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca) y no cardíacas (insuficiencia renal, hemorragias) y mayor mortalidad. Junto a ello, la respuesta a los diversos fármacos utilizados para el tratamiento del SCA es menos predecible (**tabla 2**) y están más expuestos a efectos secundarios<sup>7</sup>.

La adherencia a las guías de manejo del SCA-SEST ha demostrado reducir la mortalidad en ancianos (75-89 años) y en muy ancianos (>90 años). Sin embargo, los ancianos reciben menos tratamientos invasivos y menos tratamientos con demostrada eficacia. A pesar de lo anterior, la evidencia clínica de los diversos ensayos clínicos en los que basamos las reco-

**Tabla 2. Efectos fisiológicos del envejecimiento y su implicación en el manejo farmacológico**

	Cambio fisiológico	Consecuencias farmacológicas
<b>Aparato Digestivo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leve aumento pH gástrico</li> <li>Menor flujo sanguíneo esplácnico</li> <li>Retraso en el vaciado gástrico</li> <li>Menor superficie de absorción</li> <li>Menor motilidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mínima reducción de la absorción</li> <li>Diferente biodisponibilidad/solubilidad de los fármacos que dependen del pH</li> </ul>
<b>Composición corporal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mayor componente de grasa/ menor masa muscular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incremento del volumen de distribución (Vd) e incremento de la semivida de los fármacos lipofílicos</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reducción 10-15% agua corporal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reducción del Vd y aumento de la concentración plasmática de los fármacos hidrofílicos</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reducción 10% albúmina sérica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento de la fracción libre plasmática de los fármacos con fuerte unión a proteínas plasmáticas</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>α1-glucoproteína ácida estable o aumentada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fracción libre variable de fármacos básicos</li> </ul>
<b>Hígado</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>30-50% reducción de flujo sanguíneo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metabolismo de primer paso menos efectivo</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>20-40% reducción de la masa funcional de hepatocitos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alteración de algunas familias enzimáticas de fase I</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alteración estructural</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Escasa afectación de enzimas fase II</li> </ul>
<b>Riñón</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menor flujo sanguíneo renal</li> <li>Menor filtrado glomerular</li> <li>Cambios histológicos degenerativos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reducción de la eliminación renal</li> </ul>



## Debates actuales en antiagregación plaquetaria. Volumen II

mendaciones y las actuaciones en la práctica clínica incluyen una proporción muy baja de pacientes ancianos, lo que dificulta su manejo<sup>7</sup>. En el ensayo TRITON-TIMI 38, sólo el 13% de los pacientes tenían > 75 años; en el PLATO esta proporción fue del 15%.

### Manejo de la antiagregación plaquetaria en el anciano

#### Tienopiridinas

El tratamiento antiagregante prolongado con aspirina y tienopiridinas, junto con la anticoagulación en fase aguda, reduce los eventos isquémicos en el SCA, pero también aumenta el riesgo hemorrágico. Debemos tener en cuenta que la fragilidad, la insuficiencia renal, la insuficiencia hepática y la posibilidad de interacciones farmacológicas suben tanto el riesgo hemorrágico como el riesgo trombótico de la población anciana (**Tabla 2**).

No existen estudios específicos en población anciana con SCA, por lo que la mayor fuente de información sobre la estrategia de doble antiagregación proviene de estudios de subgrupos de los ensayos clínicos más relevantes con los principales antiagregantes<sup>7,8</sup>. Si analizamos los datos de los principales ensayos clínicos en doble antiagregación plaquetaria obtenemos datos que nos orientan al tratamiento. En el CURE, añadir clopidogrel a la aspirina durante 12 meses fue superior a la aspirina en la reducción del evento combinado de muerte, infarto o ictus (13,3% frente a 15,3% en mayores de 65 años, comparado con 5,4% frente a 7,6% en menores de 65 años).

En el TRITON-TIMI 38 con prasugrel, el beneficio neto ob-

servado fue prácticamente nulo por el aumento del riesgo hemorrágico en la población anciana (reducción absoluta del riesgo del evento isquémico combinado del 1,1% y reducción relativa del 6% en mayores de 75 años, frente al 2,5% y 25%, respectivamente, en menores de 65 años). Por ello, para el mantenimiento de prasugrel tras el SCA no deberían emplearse dosis superiores a 5 mg al día en mayores de 75 años. Además, tras los resultados del ensayo TRILOGY, en el que no se obtuvo beneficio de la dosis de 5 mg en mayores de 75 años comparado con clopidogrel (eventos isquémico 4,1% frente 3,4%, con un aumento del 0,7% de eventos hemorrágicos), su uso en la población anciana es cuestionable (mayor precio sin beneficio clínico neto demostrado). En las guías se contraindica su uso en caso de ictus o hemorragia intracraneal previa<sup>3</sup>.

El PLATO aleatorizó a 18.624 pacientes con SCA a recibir ticagrelor o clopidogrel añadido a aspirina durante 12 meses, incluyendo aproximadamente un 15% de pacientes mayores de 75 años. La reducción de mortalidad con ticagrelor fue más manifiesta comparativamente en la población anciana (9,8 frente a 12,4%; HR 0.77; IC 95%, 0.60-0.98) que en los meno-

res de 75 años (3,6 frente a 4,8%; HR 0.80; IC 95%, 0.68-0.95). La tasa de sangrado mayor fue globalmente similar en ambos grupos, incluyendo el sangrado relacionado con la cirugía coronaria. Sin embargo, se produjeron más hemorragias intracraneales fatales con ticagrelor que con clopidogrel, así como un aumento de la tasa de sangrado no relacionado con cirugía coronaria (HR 1.25, p= 0.03). Además, ticagrelor aumentó la frecuencia de aparición de disnea y de pausas sinoauriculares comparado con clopidogrel. Por todo ello, se ha contraindicado su uso en pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal, y se recomienda precaución en pacientes con enfermedad sino-auricular sin marcapasos implantado, así como en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma.

#### Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa

Su indicación se circscribe a los procedimientos de angioplastia de muy alto riesgo por el aumento de complicaciones hemorrágicas en la población anciana y deben usarse en casos muy seleccionados. El manejo se resume en la **Tabla 3**. Como consideración general, están contraindicados en pacientes con antecedente de ictus o hemorragia en los últimos 30 días

(eptifibatide y tirofiban) o en los últimos 2 años (abciximab)<sup>7</sup>.

#### Conclusiones

La antiagregación en el paciente anciano debe seleccionarse tratando de evitar complicaciones hemorrágicas. El perfil de seguridad y eficacia de clopidogrel y ticagrelor les sitúan como las tienopiridinas de elección en la actualidad para pacientes ancianos con SCA con indicación de doble antiagregación.

**Tabla 3. Manejo de los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en población anciana**

#### Fármaco Precauciones en >75 años

<b>Abciximab</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bolo: ajustado a peso</li> <li>Infusión: precaución si el filtrado glomerular (FG) &lt; 15 ml/min.</li> </ul> <p>Contraindicado en pacientes en diálisis.</p>
<b>Eptifibatide</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bolo: ajustado a peso</li> <li>Infusión: <ul style="list-style-type: none"> <li>FG 30-50 ml/min: 50% dosis de infusión</li> <li>FG &lt;30 ml/min: contraindicado</li> </ul> </li> </ul>
<b>Tirofiban</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bolo: NO</li> <li>Infusión: FG&lt;30 ml/min: 50% dosis de infusión</li> </ul>



## Debates actuales en antiagregación plaquetaria. Volumen II

### IX. Antiagregación en el paciente con anticoagulación oral

Dr. Iván J. Núñez Gil y Dra. Gisela I. Feltes Guzmán  
Hospital Clínico San Carlos (Madrid)

Aproximadamente un 6-8% de los pacientes a los que se realiza intervencionismo percutáneo tienen indicación de anticoagulación oral a largo plazo. En la mayor parte, la indicación de anticoagulación deriva de padecer fibrilación auricular (FA), que es el trastorno del ritmo cardíaco sostenido más frecuente con una prevalencia que aumenta con la edad, la obesidad, la hipertensión arterial y otros factores de riesgo cardiovasculares. Globalmente, se presenta en algo más del 1% de la población general. Así, la combinación FA-cardiopatía isquémica es una situación muy frecuente en nuestra práctica clínica y conlleva gran complejidad en el manejo antitrombótico de los pacientes con una mayor mortalidad.

En este contexto, se abre un gran abanico de fármacos ante nosotros, pero las siguientes consideraciones importantes están en vigor actualmente:

1) Si hay indicación conjunta de doble antiagregación y anticoagulación, se recomienda evitar los antiagregantes de última generación más potentes (seguiremos con clopidogrel como compañero del AAS).

2) Se admite el uso de nuevos anticoagulantes (NACOs) para enfermos con cardiopatía isquémica en sus indicaciones aceptadas (ej. FA, pero nunca en prótesis mecánicas valvulares).

3) Estos NACOs deberían emplearse en la dosis más baja admitida para dicha indicación durante el tiempo que se combinan con dos antiagregantes. Al suspender los antiagregantes, debería revisarse la dosificación del anticoagulante.

La intensidad y duración del tratamiento antiplaquetario, añadido al anticoagulante, dependerá del tipo concreto de paciente y de su

situación respecto a su coronariopatía. En todos, será fundamental estimar cuidadosamente el riesgo beneficio en cuanto al balance

Sencillamente, los enfermos que reciben un stent en fase aguda, precisarán tratamiento antitrombótico triple (dos antiagregantes y un an-

**Tabla 4. Delicado equilibrio entre pros y contras a la hora de decidir el periodo de antiagregación doble o simple añadida a la anticoagulación**

#### Factores para acortar el tratamiento combinado

- Riesgo hemorrágico elevado (no modificable), HAS-BLED $\geq 3$
- Riesgo aterotrombótico bajo
- Stents convencionales, de gran tamaño.
- Alguno de los stents farmacoactivos de última generación, seguros con antiagregación dual corta (ej. Biofreedom)
- Sangrados previos

#### Factores para alargar el tratamiento combinado

- Uso de stents farmacoactivos de primera generación o de pequeño tamaño ( $<3\text{mm}$ )
- Alto riesgo aterotrombótico (SYNTAX, GRACE)
- Revascularización percutánea en áreas clave (tronco común, descendente anterior proximal) o técnicas complejas (bifurcaciones con varios stents)
- Riesgo hemorrágico bajo
- Reestenosis o trombosis del stent
- Infartos recurrentes

isquémico/embólico y el hemorrágico (**tabla 4**). Los datos de estudios como WOEST (aleatorizado en el que doble terapia de clopidogrel más warfarina obtuvo mejores resultados que la triple terapia incluyendo aspirina) o PIONEER-AF (dosis variables de rivaroxaban añadido a los antiplaquetarios frente a warfarina) aportan pistas al clínico a la hora de decidir plazos y fármacos, generalmente favoreciendo acortar el tiempo de antiagregación dual, en base al mayor riesgo hemorrágico que claramente presenta el tratamiento triple.

Sin embargo, lo más fácil puede ser, de momento, seguir los documentos de consenso europeos<sup>9</sup> que tratan de facilitar la labor del clínico con los pacientes que precisan anticoagulación y, además, tratamiento antiplaquetario (**figura 2**), y que asimismo aceptan las guías de práctica clínica<sup>10</sup>.

Anticoagulante) durante 1 a 6 meses según el riesgo hemorrágico, continuando anticoagulación más antiagregación simple hasta completar un año. Una vez pasado el año del último infarto, generalmente se puede indicar el anticoagulante de forma aislada, salvo en casos de riesgo isquémico muy alto (**tabla 4**), que se podría considerar mantener un antiagregante junto a la anticoagulación. La estrategia, que siempre va a precisar ser individualizada, puede quedar resumida en la **figura 2**, que incluye nuestra propuesta de algoritmo de actuación.

Debería, además, programarse un cuidadoso seguimiento durante el primer año.

Si la ACTP fue electiva en un contexto de enfermedad coronaria estable –con menos riesgo isquémico por tanto–, una aproximación recomendada es mantener triple terapia entre 1 y 6 meses según el tipo de stent (menor tiempo



## Debates actuales en antiagregación plaquetaria. Volumen II

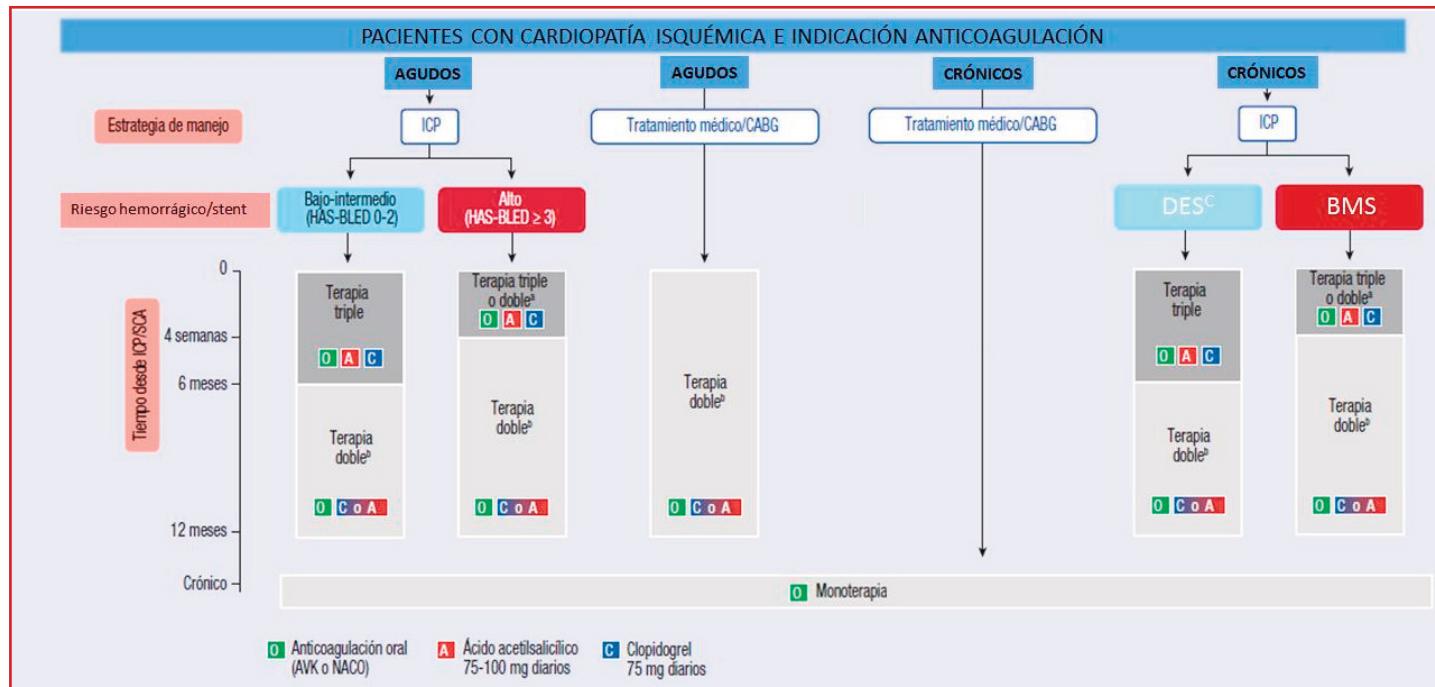


Figura 2. Algoritmo modificado de Roffi et al. AGUDOS: síndrome coronario agudo; CRÓNICOS: cardiopatía isquémica crónica. <sup>a</sup>Se puede considerar la terapia doble con anticoagulación oral y habitualmente clopidogrel para enfermos con bajo riesgo isquémico. <sup>b</sup>En pacientes crónicos que han recibido un stent farmacoactivo aplican las mismas consideraciones de riesgo hemorrágico que en los agudos. En pacientes crónicos que reciben un stent convencional, se podría considerar terapia triple un mes y luego anticoagulación simple. Por otro lado, pasado 1 año se puede considerar mantener un antiagregante en asociación a la anticoagulación en pacientes con un riesgo muy alto de eventos coronarios.

para stent convencional o stent liberador de biolimus sin polímero) y el riesgo hemorrágico. Posteriormente, se completa un año con antiocoagulación más antiagregación simple y se continúa con anticoagulación oral en monoterapia a largo plazo, salvo aquellos con un riesgo isquémico muy alto.

Si durante el seguimiento el paciente presentara indicación de anticoagulación (porque aparece una FA o tiene una embolia de pulmón), sería conveniente iniciarla, salvo contraindicación formal, y entraríamos en el algoritmo en la parte del curso temporal que correspondiera (figura 2).

Cuando reflexionamos sobre lo que sabemos

sobre anticoagulantes, disponemos de datos que apuntan a que los AVK son superiores a la aspirina sola post-SCA y los AVK + aspirina podrían no añadir un beneficio clínico palpable al AVK aislado a largo plazo, incrementando, además, las tasas de sangrado.

Respecto a los NACOs, fármacos de uso creciente en nuestro medio en FA, el 15-20% de los enfermos incluidos en sus ensayos clínicos fase III, contra warfarina, habían sufrido un infarto previo. No se ha observado interacción en términos pronósticos o seguridad entre los enfermos que han sufrido un infarto previamente y los que no, aunque no está muy claro el manejo antiplaquetario concomitante (tipo de fár-

maco y duración). La *European Heart Rhythm Association* sugiere que es probable que el beneficio clínico de los NACOs sobre los AVK se mantenga en los enfermos con cardiopatía isquémica crónica. No se dispone de datos concluyentes para recomendar claramente un NACO sobre otro en este contexto.

En marcha existen otros estudios con los distintos NACOs (RE-DUAL con dabigatrán, ENTRUST-AF-PCI, con edoxabán, AUGUSTUS con apixabán) y diferentes estrategias (duraciones diferentes, tratamientos sin aspirina, con los nuevos antiagregantes más potentes...) que esperamos nos faciliten más luz sobre este complejo tema en los próximos meses.



## Debates actuales en antiagregación plaquetaria. Volumen II

### X. Manejo del sangrado tras intervencionismo coronario

Dr. Carlos Gustavo Martínez Peredo y Dr. Javier López Pais  
Hospital Universitario de Getafe (Madrid).

El sangrado es la principal complicación no cardiaca relacionada con la intervención coronaria percutánea (ICP) y se encuentra asociado a un aumento en el riesgo de desenlaces adversos como la muerte, el infarto agudo de miocardio, el accidente cerebrovascular, la trombosis del stent y de manera adicional, el aumento en los tiempos de estancia hospitalaria y los costos en la atención.

Entre un 7% y un 10% de los pacientes sometidos a ICP presentan complicaciones hemorrágicas durante el primer año, siendo consideradas como hemorragias mayores un 4% del total. Este porcentaje varía dependiendo de aspectos como la situación clínica, la complejidad de la población tratada, la experiencia del centro y la definición empleada para clasificar el sangrado.

Se estima que en torno al 2% los pacientes presentan sangrado durante el ingreso en el que se someten a ICP, aunque este porcentaje puede ser inferior en centros con empleo prioritario de acceso radial. El impacto sobre la mortalidad hospitalaria es mayor en la hemorragia no relacionada con el acceso vascular (NNH=16 frente a NNH=117)<sup>11</sup>. Tras el alta, reingresa por hemorragia un 5% de los pacientes sometidos a ICP, complicación relacionada como ya hemos mencionado con un aumento de la mortalidad<sup>12</sup>. Son predictores independientes de sangrado la edad, el sexo femenino, el tratamiento crónico con anticoagulantes, la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia renal y la angioplastia en el seno de un síndrome coronario agudo (SCA)<sup>12,13</sup>.

#### Escalas de riesgo y definiciones

Actualmente, existen varias escalas para definir

el riesgo de sangrado, como los que describen diversos estudios: GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY), CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes) Bleeding Score; estos estudios han establecido puntajes para estratificar a los pacientes entre bajo, moderado y alto riesgo de sangrado intrahospitalario.

Esta tarea es complicada debido a que, en la mayoría de las ocasiones, los factores de riesgo isquémico y hemorrágico coinciden, siendo difícil identificar qué población se beneficiaría de las medidas oportunas.

Las **definiciones de sangrado** varían de acuerdo a los diferentes autores e investigaciones. Las definiciones más utilizadas en las diferentes publicaciones son TIMI, GUSTO, CURE, ACUITY, CURRENT-OASIS 7, PLATO, GRACE, REPLACE-2, ESSENCE; todas muy útiles, pero tienen muchas limitaciones, por ejemplo, dentro de estas se encuentran haber sido realizadas en la era fibrinolítica, los niveles utilizados de hemoglobina y hematocrito son diferentes, las indicaciones de transfusión cambian de acuerdo a las regiones geográficas. Como conclusión, no hay criterios de uniformidad y hasta ahora no se ha dispuesto de una definición universalmente aceptada.

En respuesta a la necesidad de desarrollar y estandarizar las definiciones de sangrado para los pacientes que reciben tratamiento antitrombótico, y que puedan ser utilizados en estudios y registros, en 2010 se realizó un consenso entre expertos académicos y se presentó las definiciones BARC (*Bleeding Academic Research*

*Consortium*), que han mostrado correlacionarse con la mortalidad al año tras un SCA<sup>14</sup>.

#### Medidas preventivas

Entre las medidas encaminadas a reducir la incidencia de sangrado cabe destacar:

- 1.- Evitar la sobredosificación de fármacos antitrombóticos. Esta es una situación frecuentemente relacionada con el aumento del sangrado y la muerte hospitalaria. Por lo que se deben ajustar las dosis por el peso, la edad y la función renal.
- 2.- No se recomienda realizar cambios de los anticoagulantes, como de heparina no fraccionada a enoxaparina o viceversa.
- 3.- Elección de la vía de acceso: si la experiencia del operador y la situación hemodinámica lo permite, se debe escoger la vía de acceso radial, ya que se asocia a una reducción de los episodios de sangrado relacionados con el acceso vascular<sup>15</sup>.
- 4.- Según los registros más actuales, sobre un 15% de los pacientes con FA precisará implante de stent. La mejor evidencia disponible desaconseja el uso de triple terapia con anticoagulantes directos, ya que se observó un aumento importante de las complicaciones hemorrágicas sin beneficio significativo. Respecto a los antiagregantes de última generación, Prasugrel y Ticagrelor, también se desaconseja su uso en triple terapia salvo en los casos en que hayan presentado trombosis de stent previa con Clopidogrel.

En el estudio WOEST la estrategia de doble terapia consistente en clopidogrel y anticoagulante se mostró más segura en prevención de eventos hemorrágicos, sin aumento de los isquémicos<sup>16</sup>.



## Debates actuales en antiagregación plaquetaria. Volumen II

**Tabla 5. Clasificación de sangrado “Bleeding Academic Research Consortium”. BARC<sup>14</sup>**

**Tipo 0** Sin sangrado.

**Tipo 1:** Sangrado no significativo, no requiere estudios o consulta a un servicio médico, hospitalización o manejo por un profesional de salud. Puede incluir la suspensión voluntaria de la medicación anti-trombótica por parte del paciente. Ejemplo: sangrado nasal, moratones, sangrado hemoroidal. En general, no se busca atención médica.

**Tipo 2:** Cualquier signo de hemorragia (cualquier sangrado que sea más de lo esperado, incluyendo sangrado solo identificado por un estudio de imagen), que no cumpla criterios para tipo 3, 4 o 5, pero que requiera al menos uno de los siguientes puntos:

- Intervención médica no quirúrgica por parte de un profesional de salud (ejemplos suspender la medicación antiplaquetaria, antitrombótica, compresión en el sitio de sangrado, uso de medicamentos para revertir el efecto, como la protamina y la vitamina K).
- Requiere hospitalización o aumento del nivel de cuidado.
- Requiere evaluación pronta con exámenes como: el hemograma, el uroanálisis, las pruebas de coagulación, la endoscopia y la tomografía.

**Tipo 3**

**Tipo 3a** • Sangrado con descenso de la hemoglobina de  $\geq 3$  a  $<5$  g/dl (relacionado con el sangrado).

• Cualquier necesidad de transfusión por sangrado evidente.

**Tipo 3b** • Descenso en la hemoglobina  $\geq 5$  g/dl

(relacionado con el sangrado).

- Taponamiento cardiaco.
- Sangrado que requiera intervención quirúrgica para su control (excluyendo nasal, dental, piel, hemorroides).
- Sangrado que requiera el uso de agentes vasoactivos.
- Tipo 3c** • Hemorragia intracraneal (no incluye microhemorragias o transformación hemorrágica. Incluye sangrado intraespinal).
  - Subcategorías confirmadas por autopsias
  - o imágenes o punción lumbar.
  - Sangrado intraocular con compromiso de la visión.

**Tipo 4:** Sangrado asociado a cirugía de revascularización miocárdica.

- Sangrado intracraneal perioperatorio dentro de las 48 horas.
- Reoperación luego de cierre de esternotomía con propósito de controlar sangrado.
- Transfusión de  $\geq 5$  unidades de glóbulos rojos, dentro de un período de 48 horas.
- Gasto de tubo de tórax  $\geq 2$  litros en 24 horas.

**Tipo 5:** Sangrado fatal

**Tipo 5a:** Sangrado fatal probable: con sospecha clínica, pero no comprobado por autopsia o imagen.

**Tipo 5b:** Sangrado fatal definitivo: confirmado por imagen o autopsia. El sangrado se especifica como: intracraneal, gastrointestinal, pulmonar, pericárdico, genitourinario u otro.

La guía de la ESC recomienda de uno a seis meses de triple terapia, según el contexto clínico, el tipo de stent y el riesgo hemorrágico del paciente.

5.- Protección para el sangrado gastrointestinal: durante la fase inicial de un SCA se pueden presentar hemorragias gastrointestinales, por lo que se recomienda un inhibidor de la bomba de protones en pacientes con historia de úlcera o hemorragia gastrointestinal, uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos, uso de corticoides o necesidad de tratamiento anticoagulante, o en caso de cumplir dos o más de los siguientes: edad  $>65$  años, dispepsia, reflujo gastroesofágico, alcohol o infección por Helicobacter pylori.

6.- En el SCA sin elevación del ST, el fondaparinux se prefiere sobre la enoxaparina o la

heparina no fraccionada, por el mejor perfil de seguridad. El uso de inhibidores de la GP IIb/IIIa está actualmente restringido al ámbito de la angioplastia en situaciones específicas.

7.- Un inhibidor P2Y12 (ticagrelor, prasugrel, clopidogrel), en adicción a la aspirina, es recomendado generalmente por doce meses luego de un SCA.

La terapia antiplaquetaria dual puede ser acortada de 3 a 6 meses en pacientes con episodios de sangrado o si se encuentran en un grupo de alto riesgo de sangrado (tanto para los stents convencionales como los farmacológicos de última generación).

Utilizar la terapia dual más de un año puede ser considerada en poblaciones específicas, reevaluando el riesgo isquémico frente al riesgo de sangrado.

### Conceptos generales del manejo del sangrado

Cuando aparece un sangrado tras un intervencionismo coronario, se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones:

1.- Para el manejo del sangrado menor no debemos interrumpir el tratamiento antiagregante.

2.- El sangrado mayor requiere la reducción o la reversión de las terapias antitrombóticas y/o anticoagulantes, salvo que pueda ser controlado adecuadamente con medidas específicas hemostáticas como el uso de protamina, plasma fresco congelado, vitamina K, y/o transfusión de plaquetas.

3.- Las transfusiones deberían evitarse en pacientes estables con hematocrito superior al 25% o una hemoglobina superior a 8 g/dl.



## Debates actuales en antiagregación plaquetaria. Volumen II

4.- Los procedimientos endoscópicos deben realizarse sin retirar la doble antiagregación, salvo que el riesgo de una hemorragia gastrointestinal supere al riesgo de una trombosis de stent.

### Manejo del sangrado en localizaciones específicas

**Sangrado en el acceso vascular:** Las hemorragias relacionadas con el lugar de punción son una la complicación hemorrágica más habitual tras un intervencionismo coronario (en torno al 6%); si bien, el impacto pronóstico es menor que la hemorragia de otras localizaciones. Son menos frecuentes en el uso de acceso

radial que femoral. La compresión mecánica es el primer paso, así como solicitar un hemograma y reponer la volemia si fuese preciso. Tras una punción femoral en la que sospechemos una incorrecta hemostasia siempre se debe descartar un sangrado al retroperitoneo mediante una prueba de imagen.

**Sangrado Gastrointestinal:** El sangrado digestivo es una patología que genera una importante morbi-mortalidad en la práctica clínica habitual y es especialmente preocupante en los pacientes que han sido sometidos recientemente a intervencionismo coronario y precisan terapia antiagregante (en torno al 1% de los pacientes sometidos a ICP en el último

año, más frecuentes las hemorragias digestivas altas)<sup>17</sup>. Los principales predictores independientes de hemorragias digestivas tras ICP son la edad, el antecedente de hemorragia digestiva previa, antecedentes de neoplasia, tabaquismo y triple terapia antitrombótica. Las hemorragias digestivas tienen un impacto negativo en el pronóstico, aumentando la mortalidad y los eventos cardiovasculares adversos. Es fundamental el papel preventivo de la terapia con inhibidores de la bomba de protones. En general, se debe mantener la doble antiagregación y realizar manejo endoscópico ya sea con cauterización, clipaje del vaso sanguíneo o uso de geles hemostáticos.

### XI. Interacción de los polimorfismos en el tratamiento antiagregante

Dr. Álvaro Aceña Navarro y Dr. José Tuñón Fernández  
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (Madrid).

La trombosis vascular que acontece después de una ruptura de placa de ateroma, ya sea total o parcial, es el evento desencadenante del síndrome coronario agudo. Las plaquetas juegan un papel fundamental en la formación de dicha trombosis. Entre los múltiples mediadores que llevan a cabo la activación plaquetaria, los dos pilares sobre los que se actúa farmacológicamente para evitar su agregación son:

- 1) La inhibición irreversible de la ciclooxygenasa plaquetaria para impedir la formación de tromboxano A2, realizada con aspirina.
- 2) La inhibición del receptor P2Y12 de ADP mediante los antagonistas P2Y12.

La doble terapia antiagregante con aspirina y un inhibidor del receptor P2Y12 como clopidogrel, prasugrel o ticagrelor es la piedra angu-

lar del tratamiento en los pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo y/o aquellos que van a someterse a un procedimiento de revascularización coronaria percutánea. El objetivo de este tratamiento es disminuir el riesgo de aparición de nuevos eventos trombóticos, ya sea con la aparición de trombosis del stent implantado o el desarrollo de un nuevo infarto.

A pesar del indudable beneficio alcanzado con la doble terapia antiagregante, un número considerable de enfermos sigue teniendo eventos cardiovasculares, en parte debido a la gran variabilidad individual en la respuesta al clopidogrel. El mecanismo responsable de esta variabilidad es probablemente multifactorial, jugando un papel fundamental factores clínicos (estados de hiperreactividad plaquetaria como

síndrome coronario agudo, diabetes mellitus, mala adherencia terapéutica...), así como factores relacionados con la necesidad de clopidogrel y prasugrel de convertirse in vivo en su metabolito activo a través de un paso hepático por medio del sistema del citocromo P450 (fármacos). Se postuló que los fármacos que son sustrato de este citocromo o que lo inhiben podrían interferir potencialmente con la bioactivación de estos antiagregantes, pero la mayoría de estudios que se han realizado no han mostrado ninguna interacción clínica negativa con la administración conjunta de estas drogas. Además, existe una gran heterogeneidad en la actividad de las isoenzimas del citocromo hepático P450 en las distintas poblaciones estudiadas, dado que los genes que codifican las



## Debates actuales en antiagregación plaquetaria. Volumen II

diferentes enzimas de este citocromo son polimórficos, habiéndose encontrado ciertos alelos que confieren una actividad reducida. La mayoría de los estudios se han centrado en el gen CYP2C19, debido a que es el único que se ha asociado de manera independiente con variabilidad de la agregación plaquetaria y de eventos clínicos. Se han encontrado más de 34 polimorfismos, algunos de los cuales confieren una pérdida de la función de esta enzima, siendo las más frecuentes las variaciones CYP2C19\*2 y CYP2C19\*3, con una prevalencia estimada del 30% en raza blanca, 40% en raza negra y hasta del 55% en asiáticos<sup>18</sup>.

En múltiples metaanálisis en los que se incluían más de 30 estudios observacionales y 6 ensayos clínicos aleatorizados (con los sesgos y factores de confusión que conlleva esta heterogeneidad) hubo una asociación entre los portadores de los alelos con función reducida y la tasa de eventos cardiovasculares mayores. Además la magnitud de este efecto era mayor cuanta más proporción de pacientes se habían sometido a una revascularización percutánea<sup>19</sup>.

En el estudio TRITON-TIMI-38 se comparó clopidogrel frente a prasugrel en más de 13.000 pacientes a los que se realizó intervencionismo percutáneo tras un síndrome coronario agudo. Cuando se evaluó un subgrupo de 1.477 pacientes tratados con clopidogrel se encontró que existía un incremento en el riesgo relativo del 53% (HR 1.53; 95% CI, 1.07-2.19;  $p=0.01$ ) en el objetivo primario de muerte cardiovascular, o ictus o infarto agudo de miocardio entre los portadores de la mutación con pérdida de la función de la enzima frente a los no portadores (12,1% frente 8,0%). Cuando se analizó el subgrupo de 1.466 pacientes que recibió prasugrel no se encontró un aumento del riesgo de eventos entre los portadores de los alelos con fun-

**Tabla 6. Impacto de los polimorfismos genéticos en la respuesta a los antiagregantes. Aspectos a recordar:**

- 1 A pesar del indudable beneficio alcanzado con la doble terapia antiagregante, un número considerable de enfermos continúa teniendo eventos cardiovasculares, en parte debido a la gran variabilidad individual en la respuesta al Clopidogrel.
- 2 Clopidogrel y Prasugrel son profármacos que requieren de activación mediante un paso hepático a través del Citocromo P450. El Ticagrelor no necesita de activación.
- 3 Existe gran heterogeneidad en la actividad de las isoenzimas del citocromo hepático P450, habiéndose encontrado ciertos alelos que confieren una actividad reducida.
- 4 Existen trabajos que muestran que el número de eventos adversos que han ocurrido en pacientes tratados con Clopidogrel y han sido sometidos a tratamiento coronario percutáneo tras un síndrome coronario agudo es significativamente mayor entre los portadores de mutaciones que confieren una actividad reducida. No se ha demostrado esta diferencia en pacientes tratados con Clopidogrel y que no se han sometido a tratamiento percutáneo, ni en aquellos que han recibido Prasugrel o Ticagrelor.

ción reducida del CYP2C19 (HR 0.89; 95% CI, 0.66-1.31)<sup>20</sup>.

En un estudio publicado posteriormente por Sorich et al.<sup>21</sup> se estimó que el prasugrel comparado con el clopidogrel redujo el riesgo de evento cardiovascular mayor entre los portadores de los alelos con función reducida (RR: 0,57; IC del 95%, 0,39-0,83), pero no entre los no portadores (RR: 0,98; IC del 95%, 0,80-1,20). La explicación de esta diferencia probablemente esté en la evidencia farmacodinámica de que el prasugrel produce una mayor inhibición de la agregación plaquetaria que el clopidogrel, tanto en portadores de los alelos con función reducida como en los no portadores.

En el estudio TRILOGY-ACS se comparó clopidogrel frente a prasugrel en más de 9.000 pacientes que presentaban SCASEST y se optaba por tratamiento médico sin terapia de revascularización. En esta población, la presencia de alelos con reducción de función del CYP2C19 no tuvo un efecto significativo en la incidencia de eventos isquémicos en ninguno de los dos grupos de tratamiento<sup>22</sup>.

En el estudio PLATO se comparó clopidogrel con ticagrelor en 18.624 pacientes tras sufrir un síndrome coronario agudo. En el subestudio genético (n=10.285), ticagrelor mostró eficacia frente a clopidogrel tanto en los portadores de la mutación con hipofunción del CYP2C19 (HR 0.77; IC 95%, 0.60-0.99) como en los no portadores (HR 0.86; IC 95%, 0.74-1.01)<sup>23</sup>.

La **tabla 6** resume el conocimiento actual sobre el impacto de los polimorfismos genéticos en base a los estudios mencionados. En las últimas guías publicadas por la Sociedad Europea de Cardiología relacionadas con el síndrome coronario agudo, las pruebas genéticas no pueden recomendarse en la práctica clínica rutinaria, debido a los escasos datos prospectivos.

A pesar de esto, en el mercado están disponibles test genéticos rápidos para identificar estos alelos. Sin embargo, a día de hoy no tenemos datos prospectivos sobre si un tratamiento personalizado basado en el genotipo tiene un impacto positivo sobre el resultado clínico, ni los costes que esto genera.



## Debates actuales en antiagregación plaquetaria. Volumen II

### XII. Aspectos esenciales en la identificación del paciente en riesgo de eventos cardiovasculares a largo plazo

Dr. David Martí Sánchez y Dr. Fernando Alfonso Manterola

Hospital Central de la Defensa y Hospital Universitario de la Princesa (Madrid).

#### El concepto del riesgo residual

La Medicina cardiovascular es uno de los campos de la ciencia que ha experimentado un desarrollo más asombroso en las últimas décadas. A medida de que los avances terapéuticos han logrado reducir drásticamente la mortalidad durante el primer año tras un infarto de miocardio, ha surgido un interés creciente en la identificación y el tratamiento del paciente con riesgo a largo plazo.

En este sentido, se ha introducido el concepto de “riesgo residual” referente al riesgo que presenta un individuo concreto durante los siguientes 3 o 4 años, periodo en el que se concentra un número de eventos equiparable al que acontece durante el primer año. Este aspecto quedó bien documentado en el registro SWEDEHEART, en el que se apreció que mientras el 18% de los enfermos sufrió algún evento por muerte cardiovascular, infarto recurrente o ictus durante el primer año, el 20% adicional lo presentó durante los 3 años siguientes<sup>24</sup>.

El estudio PROSPECT nos aportó información adicional, demostrando que al menos la mitad de los eventos tardíos no guardaban relación con el stent previamente implantado en la lesión culpable, sino que aparecían en otra localización distinta, habitualmente en el seno de una placa vulnerable.

Con este telón de fondo, el debate sobre la doble antiagregación prolongada ha ganado protagonismo a raíz de los resultados favorables del estudio PEGASUS, en el que el tratamiento a largo plazo con ticagrelor redujo los eventos isquémicos en comparación con placebo. Cabe señalar que el beneficio neto fue más favorable para la dosis de 60 mg, y que la reducción de eventos se produjo a expensas de un discreto

aumento en los sangrados mayores. Por este motivo, uno de los retos actuales consiste en identificar los pacientes con mayor riesgo a largo plazo, que serán los que más se puedan beneficiar de esta estrategia de tratamiento.

#### Conceptos generales

##### sobre la evaluación del riesgo a largo plazo

Diversas técnicas bioquímicas y de imagen (invasiva y no invasiva) han demostrado ser capaces de identificar al paciente vulnerable pero, en la práctica, continúa siendo la evaluación clínica la herramienta principal para toma de decisiones. Nos centraremos en la evidencia disponible en este sentido.

El riesgo de isquemia debe ser considerado siempre de manera conjunta con el riesgo hemorrágico. No obstante, muchos de los factores de riesgo (edad, arteriopatía periférica, enfermedad renal...) son comunes, y se ha observado que la mayoría de las escalas no permite discriminar entre ambos tipos de eventos. En este sentido, es importante subrayar que, aunque el riesgo relativo de un determinado factor sea comparable, el impacto en términos absolutos es más importante sobre los eventos isquémicos que sobre las hemorragias, ya que éstos son como mínimo 3-4 veces más frecuentes en una misma población<sup>25</sup>.

Los factores asociados al riesgo residual pueden ser dependientes tanto del paciente como del intervencionismo. Con las mejoras en la tecnología y seguridad de los stents farmacológicos, probablemente el riesgo a largo plazo viene más frecuentemente determinado por las características clínicas, con la excepción de ICP complejas o con implante de dispositivos bioabsorbibles.

#### Factores clínicos e intervencionistas

##### asociados al riesgo isquémico a largo plazo

Varios estudios relevantes han abordado el riesgo residual, y todos han coincidido en identificar las variables relacionadas con la carga aterosclerótica o con la extensión de la enfermedad vascular como importantes predictores de eventos pasados el año del infarto o del implante de un stent (**tabla 7**).

Los estudios SWEDEHEART y CALIBER han sido registros a gran escala realizados en población que ha padecido un infarto de miocardio.

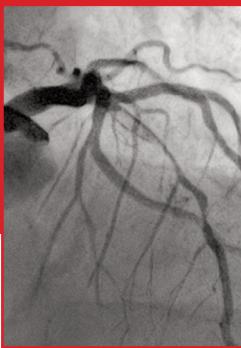
El estudio DAPT corresponde a un escenario diferente, la mayoría con ICP no urgente, pero es interesante al enfatizar la importancia de la insuficiencia cardiaca y la ICP en safenas como factores de riesgo de trombosis.

El estudio de Abu-Assi et al. tiene el valor añadido de haber sido realizado en un centro de nuestro entorno y con una recogida homogénea de las variables.

No se incluye la cohorte GRACE, ya que ésta evaluó la mortalidad total más que los eventos específicamente isquémicos.

Los subanálisis del estudio PEGASUS también aportan información interesante, y en concreto se ha observado que los pacientes con arteriopatía periférica o con filtrado glomerular por debajo de 60 mg/dL presentaron un riesgo significativamente mayor a largo plazo, y consecuentemente una mayor reducción absoluta de eventos con ticagrelor.

Recientemente se han desarrollado modelos clínicos que tienen el atractivo de agrupar el riesgo isquémico y hemorrágico (DAPT y CALIBER), marcando el camino hacia una “medicina personalizada” en cuanto a la duración



## Debates actuales en antiagregación plaquetaria. Volumen II

Tabla 7. Principales factores de riesgo isquémico pasado el primer año del infarto o del implante del stent

	SWEDEHEART <sup>24</sup>	CALIBER <sup>25</sup>	DAPT <sup>26</sup>	ABU-ASSI <sup>27</sup>
Edad	1,44 (>60) 4,91 (>80)	1,28 por cada 5 años		1,03 por cada año
Sexo masculino	1,14	1,12		
Tabaquismo activo		1,25	1,40	
Diabetes	1,47	1,18 (tipo 2) 2,34 (tipo 1)	1,38	1,25
Enfermedad renal		1,49 por mmol/L	1,55	1,25 por mg/dL
IAM previo <sup>a</sup>	1,31	1,23	1,79	2,04
Arteriopatía periférica		1,45		1,36
Ictus previo	1,51	1,86	1,49	1,47
ICC	1,68	1,57	1,88	1,42
NSTEMI (vs. STEMI)		1,35		1,21
No revascularización	1,92	1,39	N/A	1,27

Adaptado de los estudios de referencia, se incluyen variables que han resultado significativas en dos o más de estos estudios y el riesgo relativo en cada uno de ellos. <sup>a</sup> Infarto adicional al evento actual. N/A, no aplicable.

de la doble antiagregación plaquetaria (DAP). No obstante, no todas las variables están bien representadas y su capacidad predictiva dista de ser óptima, por lo que, más que su sustituto serían un complemento a la evaluación clínica juiciosa.

Respecto a los factores angiográficos, la enfermedad multivaso se ha asociado al riesgo residual, y más aún en casos de revascularización incompleta o alta complejidad anatómica (puntuación SYNTAX elevada).

Giustino et al.<sup>28</sup> han puesto de manifiesto que los pacientes con ICP compleja (ICP sobre 3 arterias,  $\geq 3$  lesiones o con  $\geq 3$  stents; técnicas de 2 stents en bifurcación; longitud total de stents  $> 60$  mm; o ICP de oclusiones crónicas) presentan un riesgo de eventos isquémicos del doble respecto a la ICP más simple.

Además, este estudio demostró que este riesgo se veía en cierto modo “neutralizado” con es-

trategias de DAP más prolongada ( $\geq 12$  meses frente a 3 a 6 meses).

Por último, y en contraste con la alta seguridad de los SFA actuales, las últimas investigaciones con seguimiento a 2 y 3 años de las plataformas bioabsorbibles (Absorb<sup>TM</sup>) han puesto de manifiesto un riesgo aumentado de trombosis muy tardía con estos dispositivos.

Este hecho, probablemente asociado a su lenta degradación *in vivo*, hace recomendable valorar la posibilidad de prolongar la duración de

la DAP, particularmente cuando se empleen en lesiones complejas o en indicaciones “fuera de etiqueta”.

Como **conclusión**, distintas características clínicas y angiográficas permiten identificar al paciente con mayor riesgo de eventos futuros (**tabla 8**). La concurrencia de varias de estas variables nos orientará en la toma de decisiones, no sólo en el campo de la DAP, sino también en el plan de seguimiento clínico y en el manejo intervencionista.

Tabla 8. Resumen práctico de factores asociados a alto riesgo de eventos isquémicos a largo plazo

### Alta carga aterosclerótica

Diabetes mellitus  
Enfermedad renal  
Arteriopatía periférica o carotídea  
Enfermedad multivaso

### Alto potencial trombótico

Insuficiencia cardiaca  
ICP compleja (ver texto)  
ICP en safenas  
Dispositivos bioabsorbibles



## Debates actuales en antiagregación plaquetaria. Volumen II

### Bibliografía esencial

- 1** Barrabés JA, Bardají A, Jiménez-Candil J, del Nogal Sáez F, Bodí V, Basterra N, et al. Prognosis and Management of Acute Coronary Syndrome in Spain in 2012: The DIOCLES Study. *Rev Esp Cardiol* (Ed Engl). 2015;68(2):98-106.
- 2** Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 2017;38(3):143-153.
- 3** Lopez J, Izquierdo B, González V, Gorri J, Mata R, Espinosa MJ, et al. Incidence, clinical profile and prognosis of patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries in the real world. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):S142.
- 4** Lindahl B, Barón T, Erlinge D, Hadziosmanovic N, Nordenskjöld A, Gard A, et al. Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2017;135(16):1481-1489.
- 5** Rossini R, Capodanno D, Lettieri C, Musumeci G, Limbruno U, Molfese M, et al. Long-term outcomes of patients with acute coronary syndrome and nonobstructive coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2013;112(2):150-5.
- 6** Alegre O, Ariza-Solé A, Vidán MT, Formiga F, Martínez-Sellés M, Bueno H, et al. Impact of frailty and other geriatric syndromes on clinical management and outcomes in elderly patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: rationale and design of the LONGEVO-SCA registry. *Clin Cardiol*. 2016;39(7): 373-7.
- 7** Andreotti F, Rocca B, Husted S, Ajjan RA, Berg J, Cattaneo M, et al. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2015;36(46):3238-49.
- 8** Montilla I, Martín-Asenjo R, Bueno H. Management of acute coronary syndromes in geriatric patients. *Heart Lung Circ*. 2017;26(2):107-113.
- 9** Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J*. 2014;35(45):3155-79.
- 10** Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-segment Elevation. *Rev Esp Cardiol* (Engl Ed). 2015;68(12):1125.
- 11** Chhatriwalla AK, Amin AP, Kennedy KF, House JA, Cohen DJ, Rao SV, et al. Association between bleeding events and in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2013;309(10):1022-9.
- 12** Sharma PK, Chhatriwalla AK, Cohen DJ, Jang JS, Baweja P, Gosch K, et al. Predicting long-term bleeding after percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;89(2):199-206.
- 13** Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, López-Sendón J, Montalescot G, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2003;24(20):1815-23.
- 14** Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikel-



## Debates actuales en antiagregación plaquetaria. Volumen II

boom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-47.

**15** Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemelä K, Xavier D, Widimsky P, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet*. 2011;377(9775):1409-20.

**16** Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9872):1107-15.

**17** Koskinas KC, Räber L, Zanchin T, Wenaweser P, Stortecky S, Moschovitis A, et al. Clinical Impact of Gastrointestinal Bleeding in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(5). pii: e002053.

**18** Desta Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(12):913-58.

**19** Chan NC, Eikelboom JW, Ginsberg JS, Lauw MN, Vanassche T, Weitz JI, et al. Role of phenotypic and genetic testing in managing clopidogrel therapy. *Blood*. 2014;124(5):689-99.

**20** Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009;360(4):354-62.

**21** Sorich MJ, Vitry A, Ward MB, Horowitz JD, Mckinnon RA. Prasugrel vs. clopidogrel for cytochrome P450 2C19-genotyped subgroups: integration of the TRITON-TIMI 38 trial data. *J Thromb Haemost*. 2010;8(8):1678-84.

**22** Doll JA, Neely ML, Roe MT, Armstrong PW, White HD, Prabhakaran D, et al. Impact of CYP2C19 Metabolizer Status on Patients With ACS Treated With Prasugrel Versus Clopidogrel. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(8):936-47.

**23** Wallentin L, James S, Storey RF, Armstrong M, Barratt BJ, Horwitz J, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet*. 2010;376(9749):1320-8.

**24** Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J*. 2015;36(19):1163-70.

**25** Pasea L, Chung SC, Pujades-Rodriguez M, Moayyeri A, Denaxas S, Fox KAA, et al. Personalising the decision for prolonged dual antiplatelet therapy: development, validation and potential impact of prognostic models for cardiovascular events and bleeding in myocardial infarction survivors. *Eur Heart J*. 2017;38(14):1048-55.

**26** Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, Normand SL, Gershlick AH, Cohen DJ, et al. Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*. 2016;315(16):1735-49.

**27** Abu-Assi E, López-López A, González-Salvado V, Redondo-Díéguez A, Peña-Gil C, Bouzas-Cruz N, et al. El riesgo de eventos cardiovasculares tras un evento coronario agudo persiste elevado a pesar de la revascularización, especialmente durante el primer año. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(1):11-8.

**28** Giustino G, Chieffo A, Palmerini T, Valgimigli M, Feres F, Abizaid A, et al. Efficacy and Safety of Dual Antiplatelet Therapy After Complex PCI. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(17):1851-1864.



SOCIEDAD CASTELLANA DE  
Cardiología