



Drogas antiplaquetarias en el intervencionismo coronario percutáneo. Stents metálicos desnudos y liberadores de droga ¿En qué punto estamos?

Felix Damas-de los Santos*, Ernesto Ban-Hayashi, Guillermo Fernández-de la Reguera y Marco Antonio Martínez-Ríos

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Tlalpan, Distrito Federal, México.

PALABRAS CLAVE

Stent; Antiagregantes; Aspirina; Clopidogrel; Prasugrel; Ticagrelor; México.

KEYWORDS

Stent; Aggregation inhibitors; Aspirin; Clopidogrel; Prasugrel; Ticagrelor; México.

Resumen En esta revisión se abordará el tema de la utilización de antiagregantes plaquetarios en pacientes a los cuales se les haya implantado stents metálicos desnudos o liberadores de fármaco, en sus diferentes escenarios. Es importante hacer ver que los avances logrados en este ámbito buscan incrementar la seguridad y la eficacia de los antiagregantes. La aspirina, clopidogrel, prasugrel y ticagrelor son la terapia antitrombótica utilizada y cada uno de ellos tiene sus particularidades que buscaremos plasmar.

Antithrombotic drugs in percutaneous coronary intervention. Bare metal stents and drug eluting stents ¿Where are we standing?

Abstract In this review we will examine the utilization, in different situations of platelet aggregation inhibitors in patients whom a bare metal stent or a drug eluting stent has been deployed in. It's important to note that the advances in this area seek to increase the safety and efficacy of these inhibitors. Aspirin, clopidogrel, prasugrel and ticagrelor are the platelet aggregation inhibitors whose particularities we aimed to detail.

1405-9940 © 2014 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

*Autor de correspondencia: Departamento de Hemodinámica. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Juan Badiano 1. Colonia Belisario Domínguez. Sección XVI. Tlalpan, D.F. CP 14080. Correo electrónico: damasdelossantos@yahoo.com.mx (F. Damas-de los Santos).

Drogas antiplaquetarias en el intervencionismo coronario percutáneo. Stents metálicos desnudos y liberadores de droga ¿En qué punto estamos?

Esta revisión tocará principalmente sobre el uso de antiagregantes plaquetarios y su utilización en el implante de stents metálicos desnudos o stents liberadores de fármaco.

Andreas Gruentzig en 1974 realizó la primera angioplastia transluminal percutánea en un paciente con lesión en la arteria descendente anterior¹, lo cual desencadenó el desarrollo de importantes avances para el tratamiento de la enfermedad coronaria, hasta el punto en que nos encontramos.

Con el advenimiento de los stents se tuvieron que desarrollar terapias farmacológicas adyuvantes específicas, como son los antiagregantes plaquetarios. El implante de stents *per se* es un procedimiento trombogénico en el cual existe interacción entre la superficie del stent y los componentes sanguíneos, incluyendo la activación de las plaquetas, el sistema del complemento y los factores de la coagulación; evidentemente las plaquetas juegan un papel pivote en este proceso. Empezaremos por hablar de cada una de las características y aplicaciones clínicas de los antiagregantes con los que actualmente contamos.

La **aspirina**, antagoniza la producción del tromboxano A2 por inhibición de la cicloxigenasa I. La aspirina forma parte de la terapia farmacológica estándar para el tratamiento de la cardiopatía isquémica; tiene su uso bien establecido en el infarto agudo de miocardio, tanto en fase aguda como en fase crónica y su utilización ha sido implementada en todos los protocolos²⁻⁵.

Los resultados obtenidos hasta el momento han demostrado que la combinación de aspirina y tienopiridinas es superior a utilizar sólo una terapia farmacológica^{6,7}, aunque las dosis de aspirina no se han establecido con precisión; la dosis mínima de aspirina en el contexto de la intervención coronaria es de 81 mg. Se inicia con una carga de 325 mg antes de la intervención y se continua de forma indefinida independientemente del tipo de stent utilizado⁸. La dosis de mantenimiento puede oscilar entre 81 y 325 mg, pero cabe enfatizar que las dosis mayores a 100 mg de aspirina disminuyen la eficacia del ticagrelor, por lo que la dosis ideal es de sólo 81 mg al día cuando se asocia a ticagrelor⁹.

Clopidogrel es una tienopiridina de segunda generación que se une de forma irreversible al receptor de adenosina difosfato P2Y12; reemplazó a la primera generación (ticlopidina) debido a sus efectos similares y mejor perfil de tolerancia y seguridad, específicamente por la asociación de la ticlopidina a neutropenia, púrpura trombocitopénica y efectos adversos gastrointestinales. La administración de clopidogrel en el ámbito de la angioplastia y el uso de stent, fue revisada en el meta-análisis publicado por Siller-Matula y et al, en el 2011¹⁰. En este análisis se incluyeron los estudios ALBION¹¹, ARMYDA-2¹², CURRENT OASIS 7¹³, HORIZON-AMI y los reportes de Bonello, Abuzahra y Cussiet¹⁴⁻¹⁶. Se evaluó el efecto de la dosis de carga de 600 mg vs 300 mg, en los puntos compuestos de muerte e infarto encontrándose una reducción del riesgo relativo del 48% en el grupo de 600 mg. (RR=0.52; 95% IC 0.29 a 0.99; p= 0.05). Respecto al impacto de la hemorragia mayor, se encontró

que el número necesario de pacientes a tratar para provocar una hemorragia mayor en un mes era de 18,720 pacientes (IC ∞ a -500 y 474 a ∞).

En el contexto del infarto agudo de miocardio, el estudio de Magiacapra et al., señala que la dosis de 600 mg mejora los resultados clínicos y angiográficos a 1 año de seguimiento; esto aunado a los resultados del reciente estudio HORIZON-AMI¹⁷, en el cual la administración de 600 mg redujo significativamente la mortalidad a 30 días de 1.9% vs 3.1% (p=0.02%). Así mismo se demostró que, no existe beneficio en incrementar la dosis de carga del clopidogrel de 600 a 900 mg¹⁸. Se deberá administrar clopidogrel por un mínimo de 4 semanas posterior a angioplastia con balón o stent metálico desnudo (o al menos 2 semanas si el riesgo de hemorragia es alto)¹⁹. Los pacientes deberán ser informados acerca de la necesidad y riesgo de la doble terapia antiplaquetaria especialmente cuando se usen stents liberadores de fármaco. Si no desean este tratamiento o son incapaces de cumplir con la duración recomendada de este tratamiento; o bien en los casos que se haya implantado el stent por un síndrome coronario agudo (SICA) la recomendación es doble antiagregación por una año a menos de que exista una contraindicación bien establecida.

Prasugrel es una prodroga al igual que el clopidogrel, pero con una vía metabólica más corta, lo cual incrementa la eficacia de la droga, obteniendo una inhibición plaquetaria más rápida y más completa. Se demostró incluso que dosis de carga de 40 mg y mantenimiento de 5 mg tenían un mejor efecto sobre la agregación plaquetaria que la dosis de carga de 300 mg y mantenimiento de 75 mg de clopidogrel²⁰. Wivvott et al., en el estudio PRINCIPLE-TIMI 44, compararon dosis altas de clopidogrel (carga de 600 mg y mantenimiento de 150 mg); lograban un 45.5% de inhibición plaquetaria comparada con el 61.9% con dosis estándar de prasugrel²¹.

El estudio aleatorizado doble ciego TRITON-TIMI 38²², de 13,608 pacientes con síndrome coronario agudo (SICA), la dosis de carga fue de 60 mg continuando mantenimiento de 10 mg cada 24 horas. En el subgrupo de pacientes con infarto con elevación del segmento ST (3,534 pacientes) que fueron llevados a angioplastia antes de las 12 horas del inicio de los síntomas, prasugrel fue superior a clopidogrel en el punto primario compuesto (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o evento vascular cerebral no fatal) a 30 días y 15 meses con una reducción de riesgo del 21% (10% vs 12.4% p= 0.022). Se ha demostrado además un efecto favorable en la trombosis del stent a favor de prasugrel (2.4% vs 1.1 % p=0.001)²³. La hemorragia mayor por escala TIMI se presentó con mayor frecuencia en el grupo prasugrel (18.8% vs 2.2% p= 0.0033), pero sin afectar la mortalidad global, además de resaltar que en el subgrupo de pacientes diabéticos no existe diferencia en la hemorragia mayor (TIMI), comparando ambos fármacos²⁴. En un análisis retrospectivo de los pacientes del TRITON TIMI 38 que fueron llevados a cirugía de revascularización coronaria se observó que a pesar del incremento en la hemorragia por gasto acumulado de tubo torácico en el grupo de pacientes con prasugrel, el beneficio sobre la mortalidad se mantuvo a favor de prasugrel vs clopidogrel (2,31% vs 8,67%)²⁵.

Ticagrelor es una triazolopirimidina, antagonista reversible del receptor P2Y12, estudiada en el ensayo clínico PLATO²⁶ que incluyó 18,000 pacientes, entre éstos pacientes con IAMCEST, con dosis de carga de 180 mg y dosis de

Tabla 1 Uso de antiagregantes plaquetarios y stents. Recomendaciones breves para su uso

Fármaco	Dosis carga	Dosis mantenimiento	Restricciones en uso	Observaciones
Aspirina	325 mg	81 a 325 mg cada 24 horas por tiempo indefinido	NA	La dosis de mantenimiento en caso de uso concomitante con ticagrelor es de 81 mg. Uso en SICA y no SICA
Clopidogrel	600 mg	75 mg cada 24 horas por un año en: SICA con SMD y SLD y SLD no en SICA. SMD: No en SICA al menos un mes idealmente un año	NA	En caso de intervención quirúrgica suspender al menos 5 días previos al procedimiento. Continuar dosis al menos durante 1 año. Uso en SICA y no SICA
Prasugrel	60 mg	10 mg cada 24 horas, por al menos un año	Pacientes > 75 años o < 60 kg, misma dosis de carga y dosis de mantenimiento en 5 mg cada 24 horas	En caso de intervención quirúrgica suspender al menos 5 días previos al procedimiento. Continuar dosis al menos durante 1 año. Al momento uso solo en SICA.
Ticagrelor	180 mg	90 mg cada 12 horas por al menos un año	Su uso se asocia a incremento de bradicardia y disnea	Tener mucha atención en el apego al tratamiento por la administración de dosis 2 veces al día. Al momento uso solo en SICA.

SICA: Síndrome coronario agudo; SMD: Stent metálico desnudo; SLD: Stent liberador de fármaco; NA: No aplica.

mantenimiento de 90 mg 2 veces al día. Mostró, comparado con clopidogrel 300 mg en dosis de carga y mantenimiento de 75 mg, beneficios en el punto primario compuesto de muerte vascular, infarto no fatal o evento vascular cerebral no fatal (reducción del 1.9% en el riesgo absoluto y 16% en el riesgo relativo); esta reducción también se reflejó en la mortalidad global. Los pacientes tratados con ticagrelor, además presentaron una menor frecuencia de trombosis del stent²⁷. La hemorragia relacionada a cirugía de revascularización coronaria no presentó incremento significativo en el grupo de ticagrelor; sí se observó una mayor incidencia de la hemorragia mayor en pacientes que no fueron llevados a cirugía de revascularización coronaria. De los efectos que se encontraron con el ticagrelor cabe resaltar una alta incidencia de bradicardia y disnea, pero la suspensión de la terapia debida a la disnea fue sólo en un pequeño grupo de pacientes. No olvidemos lo comentado previamente sobre la dosis recomendada de aspirina asociada a ticagrelor (ver apartado de uso de aspirina). La evidencia de ticagrelor en angioplastia electiva o en terapia fibrinolítica, aún no es suficiente como para aconsejar su uso en este contexto. La tabla 1 muestra un breve resumen de las dosis, restricciones y observaciones del uso de los antiagregantes plaquetarios en el contexto del uso de stents.

La búsqueda de optimizar las terapias antiagregantes plaquetarias tiene la finalidad de: incrementar seguridad (reducir hemorragia y eventos adversos, incrementar apego al tratamiento) e incrementar la eficacia (reducir la trombosis del stent) y eventos cardiovasculares adversos. No podemos dejar de mencionar el meta-análisis de Tulio Palmerini et al.²⁸, acerca de la trombosis de stent; gracias a los datos de este meta-análisis, en donde un subgrupo de pacientes (919 pacientes con el stent de cromo-cobalto liberador de everolimus) que interrumpió la administración de la terapia antiagregante plaquetaria con tienopiridinas dentro

de los 3 a 12 meses del implante del stent tuvo 0% en la tasa de trombosis. Esto sirvió para dar la aprobación en Europa de poder suspender la terapia antiagregante plaquetaria con tienopiridinas después de 3 meses en los pacientes a los que se le haya implantado esta plataforma y sólo en el contexto de que exista una indicación por la cual suspenderla (riesgo elevado de hemorragia o cirugía inter-recurrente); esto no modifica los lineamientos establecidos para la administración de doble terapia antiagregante y el uso de stents.

Selección del antiagregante plaquetario

De acuerdo con las diferentes recomendaciones de la *American Heart Association* y la Sociedad Europea de Cardiología, la selección del antiagregante plaquetario deberá tomar en cuenta tres aspectos: indicación clínica, contraindicaciones y efectos secundarios posibles.

Los pacientes que van a intervención coronaria: una intervención coronaria electiva por angina crónica estable, isquemia silente o cualquier procedimiento electivo fuera del periodo de un Síndrome Coronario Agudo (SICA), aún la evidencia no es suficiente para apoyar el uso como primera elección de prasugrel o ticagrelor, a menos que se demuestre de manera contundente resistencia al clopidogrel.

En los pacientes con SICA con o sin elevación del segmento ST, las opciones incluyen prasugrel, ticagrelor y clopidogrel en combinación con aspirina, los resultados favorecen a ticagrelor y prasugrel; incluso en la actualización de las Guías Europeas publicadas en el 2012 se hace clara referencia sobre el preferir la combinación de prasugrel o ticagrelor más aspirina sobre la combinación con clopidogrel.

En este punto se toma en cuenta sobre que pacientes existe una contraindicación, que es el siguiente punto a

analizar. Si los pacientes son mayores a 75 años, pesan menos de 60 kg o tienen el antecedente de isquemia cerebral transitoria (ICT) o eventos vasculares cerebrales (EVC), no se debe utilizar prasugrel. Si existen trastornos de la conducción previamente conocidos o si el paciente padece neumopatía crónica grave o insuficiencia cardíaca crónica sintomática, ticagrelor no es una la primera opción por la asociación encontrada a trastornos de la conducción y disnea. Si existen dudas sobre el apego que pueda tener el paciente, entonces se deberá replantear la utilización de ticagrelor, ya que se debe administrar dos veces al día, pero si el paciente tiene la necesidad de cirugía intercurrente debido al menor tiempo necesario para la recuperación de la actividad plaquetaria, ticagrelor resulta una opción favorable. Tomando en cuenta los planteamientos anteriores queda establecida la ruta crítica sobre qué antiagregante plaquetario elegir en la intervención coronaria.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Gruentzig A. Transluminal dilatation of coronary artery-stenosis. *Lancet* 1978;263.
2. Barnathan ES, Schwartz JS, Taylor L, Laskey WK, Kleaveland JP, W G Kusssmaul WG and Hirshfeld, Jr JW. Aspirin and dipyridamole in the prevention of acute coronary thrombosis complicating coronary angioplasty. *Circulation*. 1987;76:125-34.
3. Jolly SS, Pogue J, Haladyn K, Peters RJG, Fox KAA, Avezum A., et al. Effects of aspirin dose on ischaemic events and bleeding after percutaneous coronary intervention: insights from the PCI-CURE study. *Eur Heart J*. 2009;30:900-907.
4. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary artery stents. *N Engl J Med*. 1996;334:1084-1089.
5. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet*. 2009;373:1849-1860.
6. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of Clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
7. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, et al. Effects of pre-treatment with Clopidogrel and aspirin followed by long term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-533.
8. Jolly SS, Pogue J, Haladyn K, et al. Effects of aspirin dose on ischaemic events and bleeding after percutaneous coronary intervention: insights from the PCI-CURE study. *Eur Heart J*. 2009;30:900-907.
9. Astra Zeneca. Brilinta REMS document. NDA 22-433. Reference ID:2976456. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM264004.pdf>. [Package insert]. Accessed September 9, 2011.
10. Siller Matula JM, Huber K, Christ G, et al. Impact of Clopidogrel loading dose on clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2011;97:98-105.
11. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, et al. A randomized comparison of high Clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and on going necrosis trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:931-938.
12. Patti G, Colonna G, Pasceri V, et al. Randomized trial of high loading dose of Clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation*. 2005;111:2099-2106.
13. Mehta SR. CURRENT OASIS 7: A 2 X 2 Factorial Randomized Trial of Optimal Clopidogrel and Aspirin Dosing in Patients with ACS Undergoing an Early Invasive Strategy with Intent For PCI. Presented at ESC 2009. Barcelona.
14. Bonello L, Lemesle G, De Labriolle A, et al. Impact of a 600 mg loading dose of Clopidogrel on 30 day outcome in unselected patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2008;102:1318-1322.
15. Abuzahra M, Pillai M, Caldera A, et al. Comparison of higher Clopidogrel loading and maintenance dose to standard dose on platelet function and outcomes after percutaneous coronary intervention using drug eluting stents. *Am J Cardiol* 2008;102:401-403.
16. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Benefit of a 600 mg loading dose of Clopidogrel on platelet reactivity and clinical outcomes in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1339-1345.
17. Dangas G, Mehran R, Guagliumi G, et al. Role of Clopidogrel loading dose in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: Results from the HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1438-1446.
18. Von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa Murray GA., et al. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300, 600, and 900 mg loading doses of Clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) trial. *Circulation*. 2005;112:2946-2950.
19. Berger PB, Mahaffey KW, Meier SJ, et al. Safety and efficacy of only 2 weeks of ticlopidine therapy in patients at increased risk of coronary stent thrombosis: results from the Antiplatelet Therapy alone vs Lovenox plus Antiplatelet therapy in patients at increased risk of Stent Thrombosis (ATLAST) trial. *Am Heart J*. 2002;143:841-846.
20. Jenberg T, Payne CD, Winters KJ, et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and lower rate of non-responders compared with Clopidogrel in aspirin- treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2006; 27:1166-1173.
21. Wiviott S, Trenk D, Frelinger A, et al. Prasugrel Compared With High Loading- and Maintenance-Dose Clopidogrel in Patients With Planned Percutaneous Coronary Intervention: The Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 Trial. *Circulation*. 2007;116:2923-2932.
22. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with Clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction

- (TRITON-TIMI 38): Double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2009;373:723-731.
23. Wiviott S, Braunwald E, McCabe C et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-2015.
24. Smith PK, Lawrebece TG, Goodnough LT., et al. Mortality benefit with Prasugrel in the TRITON-TIMI 38 coronary artery bypass grafting cohort. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:388-396.
25. Smith PK, Goodnough LT, Levy JH, et al. Mortality benefit with Prasugrel in the TRITON-TIMI 38 coronary artery bypass grafting cohort: Risk-adjusted retrospective data analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:388-396.
26. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al, Ticagrelor versus Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-1057.
27. Steg PG, James S, Harrington RA, 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;122:2131-2141.
28. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet* 2012;379:1393-1402.