



## Terapéutica Antitrombótica en el Síndrome Coronario Crónico

Héctor Luciardi\* y Sofía Berman

Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Tucumán, Argentina; Federación Argentina de Cardiología.

### PALABRAS CLAVE

Antiagregación plaquetaria dual; Cardiopatía isquémica crónica; Aspirina; Clopidogrel; Nuevos antiagregantes plaquetarios; Argentina.

**Resumen** La aterosclerosis es hoy apreciada como una enfermedad inflamatoria, crónica y progresiva, con manifestaciones sistémicas. Distintos factores inflamatorios están implicados tanto en la progresión de la aterosclerosis como en su resolución. Se considera a la aterogénesis como un proceso biológico dinámico y complejo, que frecuentemente se diagnostica tardíamente, durante el curso de la enfermedad, cuando el paciente se torna sintomático o presenta un cuadro vascular agudo, por un proceso trombótico sobreagregado a la ruptura de placa.

El papel patológico central de la activación y agregación plaquetaria proporciona la justificación racional para el uso de agentes antiplaquetarios en la prevención y el manejo de la aterotrombosis.

La terapéutica antiagregante plaquetaria dual con aspirina y clopidogrel reduce el riesgo de eventos trombóticos y se recomienda fuertemente su empleo en el manejo del SCA y de la cardiopatía isquémica crónica. Para pacientes con un SCA o sometidos a intervención coronaria electiva con implante de stent, la antiagregación dual durante un año debe garantizarse. A partir de entonces, se recomienda la monoterapia sobre la continuación de la terapia antiplaquetaria dual. Las guías indican continuar con aspirina indefinidamente y con clopidogrel por 12 meses después de un SCA sin elevación del segmento ST y por solo 30 días o por 3 meses después de un infarto con elevación del segmento ST, periodo que se extiende a 12 meses si se ha implantado un stent liberador de drogas. La duración óptima del tratamiento con clopidogrel después del implante de un stent coronario es aún motivo de debate. Falta aún definir la duración con los nuevos antiagregantes plaquetarios, prasugrel, ticagrelor recientemente incorporado en el manejo de los SCA.

### KEYWORDS

Dual antiplatelet therapy; Chronic ischemic heart disease; Aspirin; Clopidogrel; New antiplatelet drugs;

### Antithrombotic therapy in chronic coronary syndrome

**Abstract** Atherosclerosis is now appreciated as an inflammatory, chronic and progressive disease, with systemic manifestations. Different inflammatory factors are involved, both in progression and resolution of atherosclerosis. Atherogenesis is regarded as a dynamic and complex biological process, which is often diagnosed later during the course of the disease when the patient becomes symptomatic or an acute vascular event with a thrombotic process over to a

\*Autor por correspondencia: Corrientes 415. 2º Piso. Depto 4. San Miguel de Tucumán (4000). Tucumán, Argentina. Fax: 54-381-430.6518. Correo electrónico: hectorlucasluciardi@gmail.com (H. Luciardi).

Argentina.

plaque rupture occurs. The key pathological role of platelet activation and aggregation provides the rationale for the use of antiplatelet agents in prevention and management of atherothrombosis. Dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel reduces the risk of thrombotic events and its use is strongly recommended in the management of ACS and chronic ischemic heart disease. For patients with ACS or undergoing elective coronary intervention with stent implantation, dual antiplatelet therapy for up to one year must be guaranteed. Thereafter, monotherapy is recommended for continuation of dual antiplatelet therapy. The guidelines indicate aspirin indefinitely and clopidogrel for 12 months after ACS without ST-segment elevation and for only 30 days or 3 months after myocardial infarction with ST segment elevation, up to 12 months if a drug-eluting stent was implanted. The optimal duration of treatment with clopidogrel after coronary stent implantation is still under debate. It remains to define the term with new antiplatelet agents, prasugrel, ticagrelor recently incorporated in the management of ACS.

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

## Terapéutica Antitrombótica en el Síndrome Coronario Crónico

La enfermedad cardiovascular (ECV) es en la actualidad la principal causa de mortalidad en el hemisferio occidental. En los Estados Unidos de América se prevé, para las próximas dos décadas, que la prevalencia de la ECV se incremente un 10%, los costos indirectos un 61%, y los directos el 200%<sup>1</sup>.

La mejor comprensión de la biología vascular es fundamental para el mantenimiento de la competencia funcional endotelial, hecho crítico a largo plazo para la salud vascular<sup>2</sup>.

Aunque la aterosclerosis es una enfermedad relativamente benigna, con frecuencia se complica con trombosis aguda, generalmente provocada por la ruptura o erosión de una placa aterosclerótica, hemodinámicamente no significativa, que a su vez precipita los eventos isquémicos agudos<sup>3</sup>. La aterosclerosis es hoy apreciada como una enfermedad inflamatoria, crónica y progresiva, con manifestaciones sistémicas<sup>4</sup>, en la que distintos factores inflamatorios están implicados tanto en la progresión de la aterosclerosis como en su resolución<sup>5</sup>.

Las lesiones ateroscleróticas resultan del engrosamiento focal de la íntima de las arterias de mediano y gran tamaño. En estas lesiones se encuentran sistemáticamente lípidos, células musculares lisas e inflamatorias, así como tejido conectivo<sup>6</sup>.

Las placas culpables de un infarto son en general placas rotas que contienen trombos intra-coronarios sobre una placa de ateroma. Una "placa vulnerable" antes de un evento podría tratarse de una placa con una delgada pero intacta capa fibrosa. Cuán delgada debe ser una capa fibrosa para que en la evaluación inicial hablemos de una placa vulnerable, que cantidad de lípidos, o tamaño del núcleo necrótico o inflamación se requiere para hablar de una placa vulnerable, en realidad se desconoce<sup>7</sup>. El término de placa vulnerable debe reservarse para las placas cuya morfología incluye una delgada capa del fibroateroma, con o sin ruptura (erosión) y placas con nódulos calcificados<sup>8</sup>.

En el momento actual, se considera a la aterogénesis como un proceso biológico dinámico y complejo, que frecuentemente se diagnostica tardíamente, generalmente durante el curso de la enfermedad, cuando el paciente se

torna sintomático o presenta un evento vascular agudo, por un proceso trombótico sobreagregado a la ruptura de la placa.

El colágeno expuesto, junto a otros sectores de la matriz subendotelial, interactúa con las plaquetas a través de una variedad de receptores. Esta interacción facilita la activación y la adhesión de las plaquetas a través de un proceso de señalización intracelular. Distintos receptores se expresan en la superficie de las plaquetas, para unirse a la fibrina y a la trombina, lo que conduce a la agregación plaquetaria y a la formación de trombos<sup>9</sup>.

El papel patológico central de la activación y agregación plaquetaria proporciona la justificación racional para el uso de agentes antiplaquetarios en la prevención y el manejo de la aterotrombosis.

### Aspirina

Inhibe irreversiblemente la ciclooxygenasa (COX)-1, inhibición que dura el tiempo de vida de las plaquetas (7-10 días) y de este modo inhibe la producción de tromboxano A2 por las plaquetas, lo que evita la agregación plaquetaria. También inhibe, transitoriamente, la producción de prostaglandina I2 (prostaciclina) por las células endoteliales vasculares, permitiendo la recuperación de la función vasodilatadora, por ello se sostiene que el efecto de la aspirina es primordialmente antitrombótico.

La evidencia sobre aspirina es concluyente. Son numerosos los ensayos clínicos que han demostrado su eficacia en la prevención secundaria en los síndromes coronarios agudos (SCA) con y sin elevación del ST. Tiene *indicación clase I* en ambos casos para continuar con su administración *indefinidamente* mientras sea bien tolerada<sup>10,11</sup>. Aspirina reduce mortalidad total y cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular de manera significativa.

### Tienopiridinas

Inhiben los receptores de ADP a través del antagonismo no competitivo principalmente del receptor P2Y12<sup>10</sup>, que a su vez inhibe la respuesta de las plaquetas a otros estímulos (tromboxano A2, trombina) para la agregación plaquetaria.

## Ticlopidina

Es una tienopiridina de primera generación. Inhibe de manera irreversible el receptor ADP, impidiendo la agregación de las plaquetas durante el tiempo de vida de las plaquetas<sup>11</sup>. Hoy ACC / AHA, dados sus efectos secundarios y la menor efectividad respecto a nuevas tienopiridinas, sólo recomiendan su empleo en los SCA sin ST como una alternativa para los pacientes con intolerancia al clopidogrel.

## Clopidogrel

Es una tienopiridina de segunda generación que inhibe selectiva e irreversiblemente el receptor P2Y12. Clopidogrel es una pro-droga que requiere de un doble paso hepático en el que sufre un proceso de oxidación por el citocromo P450 para generar su metabolito activo.

Existe cuerpo de evidencia suficiente (CAPRIE<sup>12</sup>, CURE<sup>13</sup>, PCI-CURE<sup>14</sup> y CREDO<sup>15</sup>) que demuestra el beneficio de clopidogrel en pacientes de alto riesgo con un SCA sin elevación del ST, y también en aquellos con un SCA con elevación del ST (COMMIT/CCS-2<sup>16</sup>, CLARITY-TIMI 28<sup>17</sup>, PCI-CLARITY<sup>18</sup>).

La combinación clopidogrel aspirina es en la actualidad el tratamiento estándar para la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con un SCA. Las guías norteamericanas del ACC / AHA recomiendan el uso de clopidogrel durante 12 meses si se ha implantado un stent fármaco activo en el marco de un SCA, y de por lo menos 1 mes si se trata de un stent metálico.

En aquellos pacientes que no reciben un stent en el marco de un SCA sin elevación del ST, se recomienda el empleo de clopidogrel durante 12 meses, y al menos de 14-30 días en los sujetos con un SCA con elevación del ST independiente del uso de trombolíticos.

El uso prolongado de clopidogrel tiene *indicación clase I como monoterapia* para pacientes con intolerancia a la aspirina y se considera razonable, *clase IIa como terapia adyuvante*.

En relación a la duración de la antiagregación dual, no existen datos inequívocos de que prolongar la terapia más tiempo sea mejor. A su vez es de destacar que el beneficio de la antiagregación dual con clopidogrel y aspirina se limita a sujetos con alto riesgo de padecer eventos cardiovasculares<sup>19,20</sup>.

## Prasugrel

Es una tienopiridina de 3ª generación, que actúa como un inhibidor irreversible del receptor plaquetario P2Y12. Es una pro-droga que se convierte en su metabolito activo de manera más eficiente y por lo tanto es de acción más rápida y más potente, con menor variabilidad individual<sup>20</sup>.

El estudio TRITON TIMI 38<sup>21</sup>, demostró superior eficacia del prasugrel en comparación con clopidogrel en pacientes con un SCA en quienes se prevé la realización de una angioplastia coronaria, y en sujetos con infarto con elevación del ST en particular. La mayor eficacia resultante de su mayor potencia produjo también mayor hemorragia. Los pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, >75 años de edad, y con peso <60 kg constituyen un subgrupo de alto riesgo de hemorragia por lo que su empleo en esta población debe contraindicarse.

En el estudio TRILOGY-ACS<sup>22</sup> entre los pacientes con angina inestable o infarto de miocardio sin elevación del segmento ST, prasugrel no redujo significativamente en el seguimiento a 30 meses la frecuencia del punto final primario, en comparación con clopidogrel, con los mismos riesgos de hemorragia.

## Antagonistas de los receptores de ADP no tienopiridínicos

Ticagrelor (AZD6140) representa una nueva clase de inhibidores reversibles del receptor P2Y12 plaquetario. Es relativamente estable a la degradación enzimática y no requiere conversión metabólica.

En el estudio PLATO<sup>23</sup>, a 12 meses, la tasa de eventos cardiovasculares del punto final primario combinado fue significativamente menor en el grupo ticagrelor; también lo fueron los puntos finales secundarios que incluían seguridad y tolerabilidad, sin diferencias en la tasa de hemorragia mayor.

Cangrelor es un antagonista intravenoso, reversible, con alta afinidad por el receptor P2Y12. La justificación para su uso es el increíblemente rápido inicio y finalización de su acción con niveles predecibles de inhibición plaquetaria<sup>24</sup>.

Se metaboliza en el plasma, y por lo tanto, independiente de los mecanismos renales o hepáticas no sólo para la activación, sino también para su depuración. En CHAMPION-PLATFOR<sup>25</sup> y CHAMPION-PCI<sup>26</sup> cangrelor fracasó en poder demostrar superioridad, en comparación con la carga de 600 mg de clopidogrel, pre-PCI, en el manejo de un SCA con y sin elevación del ST.

## Antagonistas del receptor de trombina

Estos nuevos agentes antiplaquetarios se encuentran en la intersección de los antiagregantes plaquetarios y los anticoagulantes. Los investigadores del TRA-PCI<sup>27</sup> en pacientes programados a una intervención percutánea no urgente mostraron que el antagonista del receptor activado por proteasa-1 fue bien tolerado y no produjo aumento de sangrado conforme la escala TIMI, aun cuando se administre junto con aspirina y clopidogrel; sin embargo la inhibición de este receptor con vorapaxar redujo el riesgo de muerte cardiovascular o eventos isquémicos cuando se añade al tratamiento antiplaquetario estándar (aspirina y Clopidogrel) con incremento del riesgo de sangrado moderado o grave<sup>28</sup>.

## Inhibidores de la glicoproteína IIb / IIIa

El receptor GPIIb / IIIa juega un papel vital, en la vía final común de la agregación plaquetaria. Los inhibidores GPIIb / IIIa endovenosos demostraron ser efectivos en reducir eventos isquémicos, en sujetos de alto riesgo con un SCA sin ST, intervenidos percutáneamente (PCI), con particular beneficio, en aquellos que tienen diabetes o niveles elevados de troponina.

Basados en el GUSTO-IV-ACS<sup>29</sup>, Abciximab no se recomienda en el manejo conservador, no invasivo, de un SCA o cuando se retrasa el intervencionismo percutáneo. Basados en los estudios PURSUIT<sup>30</sup>, ESPRIT<sup>31</sup> y PRISM-PLUS<sup>32,33</sup>, Eptifibatide o tirofiban se recomiendan en esta modalidad de manejo.

Los *inhibidores orales de GPIIb / IIIa (xemilofibán, orbofiban y sibrafiban)* fallaron en demostrar algún beneficio en los ensayos clínicos, y un meta-análisis de 33.326 pacientes<sup>34</sup> confirmó el significativo incremento de la mortalidad asociado a los inhibidores orales de GPIIb / IIIa, por esta razón solo están disponibles los inhibidores endovenosos.

## Conclusiones

La *terapéutica antiagregante plaquetaria dual con aspirina y clopidogrel reduce el riesgo de eventos tromboticos y se recomienda fuertemente su empleo en el manejo del SCA y de la cardiopatía isquémica crónica*<sup>35</sup>. Para los pacientes con un SCA o sometidos a intervención coronaria electiva con el implante de stent, la antiagregación dual durante un máximo de un año debe garantizarse. A partir de entonces, se recomienda la monoterapia sobre la continuación de la terapia antiplaquetaria dual (Grado 1B)<sup>36</sup>, prescripción que en la actualidad es cercana al 87%<sup>37</sup>. Las recomendaciones de las líneas guías del *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* indican continuar con aspirina indefinidamente y con clopidogrel por 12 meses después de un SCA sin elevación del segmento ST y por solo 30 días o por 3 meses después de un infarto con elevación del segmento ST, periodo que se extiende a 12 meses si se ha implantado un stent liberador de drogas. La duración óptima del tratamiento con clopidogrel después del implante de un stent coronario es aún motivo de debate. Falta definir la duración de la antiagregación con los nuevos agentes, prasugrel, ticagrelor recientemente incorporados en el manejo de los SCA.

## Financiamiento

Ninguno.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:933-944.
- Otsuka F, Finn AV, Yazdani SK, et al. The importance of the endothelium in atherothrombosis and coronary stenting *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(8):439-453.
- Falk E, Shah P, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-671.
- Lucas AR, Korol R, Pepine CJ. Inflammation in atherosclerosis: some thoughts about acute coronary syndromes. *Circulation* 2006;113:e728-e732.
- Tabas I. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis. *Nat Rev Immunol* 2010;10:36-46.
- Vancraeynest D, Pasquet A, Roelants V, et al. Imaging the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1961-1979.
- Ambrose JA. In Search of the "Vulnerable Plaque". *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1539-1542.
- Virmani R, Burke AP, Kolodgie FD, et al. Vulnerable plaque: the pathology of unstable coronary lesions. *J Interv Cardiol* 2002;15:439-446.
- Meadows TA, Bhatt DL. Clinical aspects of platelet inhibitors and thrombus formation. *Circ Res* 2007;100:1261-1275.
- Bhatt DL, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:15-28.
- Sharis PJ, Cannon CP, Loscalzo J. The antiplatelet effects of ticlopidine and clopidogrel. *Ann Intern Med* 1998;129: 394-405.
- CAPRI Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRI). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
- 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.
- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, 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;358:527-533.
- Steinhuyl SR, Berger PB, Mann JT, 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-2420.
- Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-1621.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-1189.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005;294:1224-1232.
- Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1717.
- Angiolillo DJ, Capranzano P. Pharmacology of emerging novel platelet inhibitors. *Am Heart J* 2008;156:S10-S15.
- 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, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:723-731.
- Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, et al. Prasugrel versus Clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012;367:1297-309.
- 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.
- Angiolillo DJ, Bhatt DL, Gurbel PA, et al. Advances in antiplatelet therapy: agents in clinical development. *Am J Cardiol* 2009;103:40A-51A.
- Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, et al. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009;361:2330-2341.
- Harrington RA, Stone GW, McNulty S, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med* 2009;361:2318-2329.
- Becker RC, Moliterno DJ, Jennings LK, et al. Safety and tolerability of SCH 530348 in patients undergoing non-urgent percutaneous coronary intervention: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II study. *Lancet* 2009;373: 919-928.
- Scirica BM, Bonaca MP, Braunwald E, et al. Vorapaxar for secondary prevention of thrombotic events for patients with previous myocardial infarction: a prespecified subgroup analysis of the TRA 2°P-TIMI 50 trial. *Lancet* 2012;380 (9850):1317-1324.

29. Simoons ML; GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker Abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001;357:1915-1924.
30. Kleiman NS, Lincoff AM, Flaker GC, et al. Early percutaneous coronary intervention, platelet inhibition with eptifibatide, and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000;101(7):751-757.
31. The ESPRIT Investigators. Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;356:2037-2044.
32. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998;338:1498-1505.
33. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;338:1488-1497.
34. Chew DP, Bhatt DL, Sapp S, et al. Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: a meta-analysis of phase III multicenter randomized trials. *Circulation* 2001;103: 201-216.
35. Luciardi H. Antitrombóticos. Tratamiento de la Cardiopatía Isquémica Crónica. En: *Manual de Terapéutica Cardiovascular. Manejo práctico de las enfermedades cardíacas y problemas asociados*. Felipe Martínez Editor. Buenos Aires, Argentina 2012. Capítulo 5. pag.36-39.
36. Vandvik PO, Lincoff M, Gore JM, et al. Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012;141(2)(Suppl): e637S-e668S.
37. Hanssen M, Cottin Y, Khalife K, et al. French Registry on Acute ST-elevation and non ST-elevation Myocardial Infarction 2010. *FAST-MI* 2010. *Heart* 2012;98:699-705.