

RECOMENDACIONES PARA LA OPTIMIZACIÓN DE LA TERAPIA DE ANTIAGREGACION DUAL POST- ANGIOPLASTIA CORONARIA CON STENT

NORMAS DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA EN COLABORACIÓN CON EL COLEGIO ARGENTINO DE CARDIOANGIÓLOGOS INTERVENCIONISTAS

AUTORES: Dres. Alejandro Cherro¹, Rubén Piraino¹, Amalia Descalzo¹, Carlos Fernandez Pereira¹, Daniel Mauro¹, Carlos Ingino¹, Marcelo Halac², Ricardo Sarmiento, Ernesto Torresani y Marcelo Casey.

- 1- Consejo de Hemodinamia y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Argentina de Cardiología “Dr. Isaac Berconsky”
- 2- Colegio Argentino de Cardioangiólogos intervencionistas - CACI

COMITÉ REVISOR: Dres Hugo Londero, Alejandro Lacowsky, Marcelo Ruda Vega, Alfredo Rodriguez y el Dr José Alvarez.

INTRODUCCIÓN

El avance técnico logrado con el advenimiento de los stents liberadores de fármacos, en conjunto con el desarrollo de la terapéutica antiagregante, han aumentado la efectividad de las intervenciones y han disminuido significativamente la incidencia de reestenosis. Sin embargo, se ha generado un gran desafío en el diseño de estrategias farmacológicas que conduzcan hacia la reducción de complicaciones tales como la trombosis del stent o el sangrado.

De esta manera, el caso particular de la angioplastia como tratamiento de la enfermedad coronaria plantea una estrategia que no se limita al procedimiento en sí, sino que comprende la aplicación de una serie de esquemas farmacológicos coadyuvantes a largo plazo, destinados a incrementar y prolongar la eficacia y seguridad del procedimiento. En la actualidad el manejo de la terapéutica antiplaquetaria dual en pacientes con stents coronarios constituye un tema de extrema importancia.

El contenido del presente documento incluye una serie de recomendaciones con la intención de guiar la práctica cotidiana de intervenciones coronarias percutáneas en relación a los esquemas de antiagregación disponibles.

La información aquí sugerida pretende normatizar apropiadamente aspectos indispensables de las estrategias coadyuvantes de antiagregación dual, que reciben rutinariamente los pacientes sometidos a una angioplastia coronaria con colocación de stent. De manera tal que para llevar adelante éstos objetivos, se plantean cinco interrogantes alrededor de tópicos específicos.

1- ¿Cuándo iniciar el pre-tratamiento antiagregante en un paciente sometido a angioplastia coronaria?

La duración óptima del pre-tratamiento con tienopiridinas es debatible en base a resultados contradictorios de estudios que han evaluado el beneficio clínico del inicio precoz de clopidogrel. Existe evidencia proveniente de estudios *in-vitro*, que sugiere un tiempo mínimo de al menos 3 horas para lograr un adecuado nivel de antiagregación plaquetaria con clopidogrel.

El ensayo CREDO demostró que el lapso mínimo para lograr un impacto clínico significativo con carga de 300 mg de clopidogrel eran 15 horas previo al procedimiento; sin embargo utilizando 600 mg este lapso se reduciría significativamente, asegurando un adecuado grado de antiagregación en alrededor de 6 a 8 horas.

En los procedimientos intervencionistas programados se sugiere una dosis de carga de 300 mg no menos de 15 horas previas al procedimiento.

La nueva generación de agentes antiagregantes plaquetarios, una tienopiridina el prasugrel y una no tienopiridina el ticagrelor, al ser comparados con clopidogrel en los ensayos clínicos TRITON y PLATO respectivamente, demostraron una mayor eficacia antitrombótica asegurada por una mayor potencia y más rápida antiagregación. Ambas drogas pueden aumentar el sangrado mayor TIMI no relacionado con cirugía cardíaca, con la salvedad en el caso del prasugrel de un incremento también del sangrado fatal y con riesgo de vida.

El prasugrel no demostró beneficio clínico neto en sujetos de bajo peso (<60 kg), en pacientes añosos (> 75 años), y se encuentra contraindicado en pacientes con antecedentes de AIT/ACV. Su uso se encuentra reservado para pacientes con anatomía coronaria conocida que procedan a una angioplastia; La dosis de carga es de 60 mg y la de mantenimiento de 10 mg por día. Por su parte, el estudio Plato mostró con ticagrelor una disminución significativa de mortalidad en todos los grupos tratados, siendo la dosis de carga de 180 mg y la de mantenimiento de 90 mg cada 12 horas.

Se debe recordar que tanto el prasugrel como el ticagrelor han sido aprobados para su uso sólo en síndromes coronarios agudos, y no en angioplastias electivas.

2- ¿Qué dosis y cuál antiagregante son ideales en las intervenciones coronarias percutáneas?

La selección y estratificación del paciente resulta fundamental para la elección de la droga antiagregante y la dosis. Incluso los mismos pacientes en diferentes escenarios pueden comportarse de manera diferente según las características clínicas del momento.

Existen actualmente en nuestro país dos tienopiridinas orales disponibles, clopidogrel y prasugrel, y una ciclopentil triazol pirimidina, el ticagrelor.

Clásicamente las indicaciones de clopidogrel son más amplias, mientras el prasugrel y el ticagrelor han sido ensayados y aprobados en el contexto de los síndromes coronarios agudos, donde son necesarios una estrategia antitrombótica más rápida y potente.

Con una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel son necesarias al menos 4 a 8 horas para lograr una acción antiagregante adecuada. Dosis superiores no demostraron mayor eficacia y sí mayor riesgo de sangrado.

En casos individualizados existe la posibilidad de duplicar (150 mg/día) la dosis diaria de mantenimiento de clopidogrel (nivel de evidencia IIa) por un lapso de 7 días, tal como se realizó en el estudio CURRENT-OASIS-7.

Tras la administración de una carga de 60 mg de prasugrel ó 180 mg de ticagrelor se obtiene acción antiagregante en 30 minutos, con un efecto más potente que con clopidogrel. Estos tiempos medidos in vitro en grupos controles y/o pacientes con síndromes coronarios estables, podrían ser mayores en pacientes con síndromes coronarios agudos.

En esta población de pacientes con SCA el uso de prasugrel y ticagrelor ha demostrado beneficio clínico comparado con el clopidogrel, con reducción de eventos coronarios y de la trombosis del stent; el beneficio clínico neto (suma de los puntos finales de eficacia y seguridad) favoreció a estas drogas en los estudios TRITON y PLATO, pese a un mayor riesgo de sangrado TIMI no relacionado con cirugía. Siempre debe prevalecer un cuidadoso juicio clínico y una valoración del riesgo isquémico y hemorrágico del paciente; en sujetos con SCA de moderado a alto riesgo sin un riesgo aumentado de sangrado, el prasugrel y el ticagrelor son preferibles al clopidogrel.

El prasugrel se encuentra contraindicado en pacientes con antecedentes de AIT/ACV, y no ha mostrado beneficio clínico neto en pacientes añosos (>75 años) y en aquellos de bajo peso corporal (<60 kg); su mayor utilidad parece concentrarse en sujetos más jóvenes, con alta carga trombótica (por ejemplo, IAM supra ST, trombo visible en la CCG) y especialmente en diabéticos, en donde se asocia a una reducción del riesgo absoluto de casi 5% comparado con Clopidogrel.

El ticagrelor tiene un diferente mecanismo de acción al de las tienopiridinas, y parece mostrar una mejor relación riesgo-beneficio: comparado con el clopidogrel, reduce los infartos y la trombosis del stent en forma similar al prasugrel, pero al parecer sin aumentar tanto el sangrado (no se verificó aumento del sangrado fatal o con compromiso de vida, y la suma de

las hemorragias mayores y menores TIMI no relacionadas a cirugía fueron menores que con prasugrel). Esta similar reducción de eventos coronarios no fatales pero sin tanto riesgo hemorrágico podría ser una explicación para la reducción de la mortalidad CV observada con ticagrelor, lo cual no ocurrió con prasugrel, lo cual sugiere que sería la droga de elección para pacientes con SCA de moderado-alto riesgo sin un riesgo elevado de sangrado.

El ticagrelor no debe utilizarse en pacientes con asma o EPOC severos, o en sujetos con riesgo de bradicardia o trastornos de conducción, y debe administrarse dos veces al día.

SCA sin elevación ST:

- Clopidogrel: Ib. - Carga: 600 mg - Mantenimiento: 75 mg/día (9 – 12 meses).
- Prasugrel: Ib. - Carga: 60 mg - Mantenimiento: 10 mg/día (9 – 12 meses).
- Ticagrelor: Ib. - Carga: 180 mg - Mantenimiento: 90 mg c/12hs (9 – 12 meses).

Lesiones trombóticas:

- Abciximab: IB
- Tirofiban o Eptifibatide: IIa.

SCA con elevación ST

- Clopidogrel: Ic
- Prasugrel: Ib
- Ticagrelor: Ib
- Abciximab* o Eptifibatide*: IIa // Tirofiban*: IIb.
(*Solo en lesiones con gran masa trombótica*)

3- ¿Cómo establecer la duración del tratamiento con doble antiagregación en pacientes que han recibido un stent?

En base a la evidencia disponible proveniente de registros y sugerencias de las principales sociedades internacionales, en el caso de pacientes en los que se implantó stents convencionales, se sugiere un tratamiento con doble antiagregación no menor a 30 días y si no existen contraindicaciones debiera extenderse entre 3 y 6 meses.

En el caso de stents farmacológicos, la prescripción de la terapia antiagregante dual, debería ser por al menos 12 meses, ya que se ha demostrado que la trombosis del stent puede ocurrir incluso varios meses después del implante. Las nuevas generaciones de stents farmacológicos permitirían poder suspender antes la doble antiagregación, en el lapso de 3 a 6 meses, debido al mejor perfil de biocompatibilidad, que promueve una endotelización más precoz y uniforme.

En pacientes de alto riesgo trombótico, se sugiere mantener más allá del año.

Si el enfermo posee un riesgo incrementado de sangrado, las evidencias apuntan a que el tiempo no debería ser mayor a 6 meses.

Los plazos sugeridos en la actualidad, deberían extenderse cuando existe cierto temor para retirar precozmente la doble antiagregación, tal como sucede en pacientes diabéticos, aquellos con una importante longitud del vaso recubierta por stents, en vasos de pequeño calibre o en angioplastias realizadas sobre anatomías complejas (tronco de coronaria izquierda, múltiples vasos, bifurcaciones o puentes venosos).

En pacientes con síndromes coronarios agudos adherimos, al igual que casi todas las recomendaciones de las sociedades científicas, al lapso de un año con doble terapia antiagregante, independientemente del tipo de stent utilizado, debido al riesgo de la enfermedad de base de eventos coronarios recurrentes y de muerte coronaria.

En pacientes con antecedentes de sangrado gastrointestinal o riesgo aumentado de hemorragia digestiva, se recomienda (IA), la protección gástrica con inhibidores de la bomba de protones (IBP). De ellas, la droga que parece presentar el mayor riesgo de interacción medicamentosa con el clopidogrel es el omeprazol, y dicha combinación debería evitarse, pudiéndose utilizar cualquier otro IBP; el pantoprazol es uno de los que menos interacción muestra en los estudios de laboratorio. No se ha demostrado interacción clínicamente significativa entre prasugrel y ticagrelor con los IBP.

4- ¿Cuáles son las claves para prevenir la trombosis del stent?

La etiología de la trombosis del stent es multifactorial. Existen factores relacionados con el procedimiento, la lesión, las características del stent y/o el paciente. De esta forma situaciones como disección persistente después del implante del stent, trombo residual post procedimiento, sub-expansión del stent, necesidad de cubrir grandes superficies por lesiones largas, vasos pequeños, o un patrón de flujo coronario lento después del implante, condicionan una mayor propensión a la trombosis. De igual forma la diabetes, la insuficiencia renal, los cuadros coronarios inestables, el infarto agudo de miocardio, la disfunción ventricular izquierda, y la enfermedad de múltiples vasos también favorecen la oclusión.

De ser necesaria la suspensión temporal de la terapia antiplaquetaria doble, en particular en pacientes con colocación reciente de un stent farmacológico o en casos de SCA reciente, se debe considerar iniciar terapia puente con heparinas de bajo peso molecular o antiplaquetarios endovenosos como eptifibatide o tirofiban, hasta poder reiniciar la doble terapia.

Otra consideración a tener en cuenta para prevenir la trombosis del stent en pacientes que reciben clopidogrel, recae sobre la posibilidad de respuesta inadecuada a la inhibición plaquetaria en aquellos hiporrespondedores al fármaco (resistentes), como los metabolizadores pobres (portadores de polimorfismos genéticos), o los que consumen concomitantemente inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol.

Hasta el momento, no se encuentra aún bien definido el rol de los tests de inhibición de la agregación plaquetaria para establecer el nivel óptimo de antiagregación cuando se utiliza clopidogrel, que se traduzca en un beneficio clínico neto, si bien en casos seleccionados pueden ser de suma utilidad (nivel de evidencia IIb). Estos casos podrían incluir a pacientes en los que se sospecha resistencia al clopidogrel (SCA o trombosis del stent bajo tratamiento con clopidogrel, por ejemplo), o en angioplastias de muy alto riesgo (tronco no protegido, único vaso epicárdico permeable, etc). Por otro lado, debido a la conocida muy baja tasa de resistencia al prasugrel o ticagrelor, en estos casos no está indicado un test de agregometría plaquetario.

5 - ¿Por qué tomar en consideración el riesgo de sangrado del paciente al establecer el verdadero beneficio de la intervención?

Al momento de decidir la realización de una angioplastia y el tipo de stent a implantar, resulta imprescindible tener en cuenta el riesgo-beneficio de la intervención, acorde a la posibilidad del paciente de continuar de forma sostenida bajo doble antiagregación y la potencial necesidad de suspender dicho tratamiento, por presentar complicaciones de sangrado o por la necesidad de procedimientos quirúrgicos.

Asimismo, existen grupos de pacientes con alto riesgo hemorrágico en quienes la prescripción a largo plazo de antiagregación dual debiera evitarse: mayores de 75 años, bajo peso (menor de 60 kg), historia de enfermedad cerebro vascular (isquémica o hemorrágica) e insuficiencia renal crónica.

Consecuentemente, es imprescindible considerar todos los factores mencionados a la hora de planificar el procedimiento. En pacientes con alto riesgo de sangrado o aquellos con antecedente de trombocitopenia por heparina, es aconsejable durante la angioplastia el uso de bivalirudina en lugar de heparina no fraccionada.

CONCLUSIONES:

- ✓ Se recomienda el tratamiento con clopidogrel 75 mg/día en aquellos pacientes a los que se realiza angioplastia programada y que no posean factores condicionantes de un mayor riesgo trombótico.
- ✓ Debe administrarse una dosis de carga, no menos de 15 hs previas al procedimiento si este es electivo.
- ✓ En el contexto del síndrome coronario agudo, para la mayoría de los pacientes se recomienda administrar preferentemente 180 mg de ticagrelor, o bien 60 mg de prasugrel (si no existen contraindicaciones, y cuando se haya conocido la anatomía coronaria en este último caso). Alternativamente, puede utilizarse una dosis de carga

de 600 mg de clopidogrel al menos 4 hs. antes de la angioplastia, siempre que sea posible.

- ✓ El aumento en las dosis de mantenimiento establecidas (clopidogrel 150 mg/día) o el cambio hacia otro esquema de antiagregación dual (prasugrel 10 mg/día), no han demostrado beneficio clínico, por lo que deberán individualizarse en cada caso en particular.
- ✓ La terapia con antiagregación dual debería mantenerse de 3 a 6 meses en caso de implantar stents convencionales y al menos 12 meses en el caso de stents farmacológicos. Estos tiempos pueden prolongarse en los casos de intervenciones complejas o pacientes con alto riesgo trombótico. En pacientes con SCA el lapso es al menos 12 meses sin importar el tipo de stent.
- ✓ Es indispensable evaluar el riesgo hemorrágico y trombótico del paciente para decidir la mejor estrategia de revascularización y antiagregación plaquetaria.

REFERENCIAS:

1. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, *et al.* Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358:527-533.
2. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB, *et al.* Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007; 297:159-168.
3. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, Blindt R, Angiolillo DJ, Becker R, *et al.* Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:919-933.
4. Kushner FG, Hand M, Smith SC, Jr., King SB, 3rd, Anderson JL, Antman EM, *et al.* 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:2205-2241.
5. Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di Sciascio G. 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.
6. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, Jr., Ettinger SM, *et al.* 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/ Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 123:2022-2060.
7. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gatto L, Colonna G, Montinaro A. Effectiveness of in-laboratory high-dose clopidogrel loading versus routine pre-load in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-5 PRELOAD (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:550-557.
8. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, Voitek J, Hasin Y, Widimsky P, *et al.* Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:2028-2033.
9. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, *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 Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:931-938.
10. Kandzari DE, Angiolillo DJ, Price MJ, Teirstein PS. Identifying the "optimal" duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent revascularization. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2:1279-1285.
11. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, *et al.* Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomized factorial trial. *Lancet* 2010; 376:1233-1243.
12. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, *et al.* Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011; 305:1097-1105.
13. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman JP, *et al.* Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomized trial. *Lancet* 2008; 371:1353-1363.
14. Price MJ, Nayak KR, Barker CM, Kandzari DE, Teirstein PS. Predictors of heightened platelet reactivity despite dual-antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2009; 103:1339-1343.
15. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanan A, Schnitzer TJ, *et al.* Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 363:1909-1917.
16. Hamm Ch W, Bassand JP, Agewall S, *et al.* ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation. *Eur Heart J* 2011; 32 (23): 2999-3054.