

## DOBLE ANTIAGREGACIÓN: RELACIÓN RIESGO BENEFICIO EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO

La doble antiagregación plaquetaria (DAP) con ácido acetilsalicílico (AAS) y un inhibidor del receptor P2Y<sub>12</sub> de ADP, clopidogrel, prasugrel o ticagrelor, es actualmente de elección para pacientes con síndrome coronario agudo con y sin elevación del segmento ST o sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP). Las guías recomiendan la dosis antiagregante de AAS entre 75-100 mg/día dado que es la dosis suficiente para alcanzar el efecto antiagregante minimizando los efectos de toxicidad.

La DAP ha demostrado, frente al AAS en monoterapia, disminuir de forma significativa el infarto de miocardio (IM) no fatal, ictus y muerte vascular los primeros meses tras un síndrome coronario agudo; y tras una ICP ha reducido los episodios de muerte cardiovascular, IM y revascularización urgente<sup>1</sup>.

Los procedimientos de revascularización percutánea coronaria mediante ICP han revolucionado el tratamiento de la cardiopatía isquémica. La mayor parte de estos procedimientos se llevan a cabo mediante la implantación de stents de los cuales existen principalmente 2 tipos: los llamados "Bare Metal Stent" (BMS), convencionales o no recubiertos y "Drug Eluting Stent" (DES), liberadores de fármacos o recubiertos de fármacos anti-proliferativos<sup>2</sup>.

### STENT Y RIESGO DE TROMBOSIS

Los dos principales problemas asociados a la implantación de stents coronarios son la trombosis y la reestenosis. Para evitar la trombosis se precisa DAP hasta que todo el stent esté cubierto por una neointima y su metal -que es muy trombogénico- no esté en contacto directo con la sangre.

La reestenosis del stent ocurre cuando la neointima formada adquiere un espesor significativo y se vuelve a estrechar la luz vascular. Las arterias coronarias tienen una luz en torno a los 3 mm, y por ello es importante que el grosor de la neointima sea el menor posible; y esto se puede conseguir utilizando stents recubiertos con fármacos-anti-proliferativos.

El aspecto negativo de los DES es que el mismo mecanismo antiproliferativo que evita el engrosamiento de la neointima, produce un retardo en recubrir toda la superficie metálica del stent, y por ello los stents recubiertos de fármacos precisan una DAP más prolongada que los stents sin fármacos (12 meses frente a 3 meses como norma general).

No se debe extrapolar la eficacia de la DAP tras un SCA a los pacientes con enfermedad coronaria estable. En el estudio CURE<sup>3</sup>, que comparaba la DAP (AAS + Clopidogrel) frente a AAS en monoterapia, muestra que la mayor reducción de eventos ocurre en las 7 primeras semanas tras el SCA, siendo las curvas de eventos paralelas a partir del segundo mes. Es decir, pasada la fase aguda, no se consiguió beneficio adicional. Por ello al pautar DAP se debe verificar si el paciente ha sufrido un SCA con o sin implantación reciente de stent coronario.

### DAP Y RIESGO DE SANGRADO

La DAP aumenta el riesgo hemorrágico en función tanto de la dosis antiagregante como de su duración. El equilibrio entre el beneficio clínico y el riesgo hemorrágico es un aspecto clave en el debate sobre la duración óptima de la DAP. El sangrado es la complicación no isquémica más frecuente tras un SCA, constituyendo un importante factor

pronóstico adverso, con un riesgo de hasta un 20% de muerte, IM o ictus en los primeros 30 días en aquellos pacientes que sufren una hemorragia mayor, extendiéndose el riesgo más allá del periodo periprocedimiento<sup>4</sup>. En general el sangrado más frecuente es el gastrointestinal, seguido del acceso femoral, el retroperitoneal y el genitourinario<sup>5</sup>.

Identificar aquellos factores que predisponen al sangrado constituye un proceso de vital importancia en la valoración de la duración de la terapia de DAP tras un SCA. Existen una serie de escalas diseñadas para predecir las complicaciones hemorrágicas y estratificar el riesgo de hemorragia mayor como la escala CRUSADE, validada en nuestro medio. Sin embargo estas escalas presentan limitaciones en su aplicación en jóvenes y ancianos, poblaciones escasamente representados en los estudios a lo que habría que añadir al riesgo en este último grupo, la comorbilidad y la polifarmacia con frecuencia presente.

Los factores identificados con mayor peso para el sangrado son la edad, sexo femenino, antecedente de sangrado y anemia, insuficiencia renal, presentación clínica de shock cardiogénico, uso de procedimientos invasivos, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (abciximab, tirofiban) y/o de fármacos que duplican el riesgo de sangrado, especialmente antitrombóticos por encima de las dosis recomendadas.

Los procedimientos invasivos no urgentes con riesgo elevado de hemorragia importante se deben retrasar tres meses en los pacientes con stents convencionales y doce meses en aquellos con stents farmacoactivos. Las actuales guías -tanto de cardiología, como de cirugía y odontología- recomiendan que en caso de cirugía menor, limpieza bucal o extracciones dentales, éstas se realicen sin suspender el tratamiento antiagregante, ya que el riesgo de hemorragia es menor y de surgir el sangrado activo, éste es coercible.

### DURACION RECOMENDADA

En las guías de práctica clínica<sup>6</sup> se recomienda prolongar la DAP entre el mes y los doce meses tras un SCA, periodo donde están descritos la mayoría de episodios isquémicos y de trombosis intra-stent.

En los últimos años se ha intentado esclarecer el balance riesgo-beneficio de la duración de la DAP en distintas situaciones clínicas, especialmente en los pacientes con DES. La duración de la DAP presenta la disyuntiva entre la terapia prolongada, donde aumenta el riesgo de sangrado y la falta de adherencia al tratamiento, frente al riesgo de trombosis y eventos cardiovasculares en terapias de duración menor.

En este sentido recientemente se han publicado dos ensayos clínicos. El ensayo DAPT (Dual Antiplatelet Therapy Study), diseñado para valorar los beneficios y riesgos de continuar con la DAP entre un año y 30 meses tras la implantación de un stent. En el mismo donde se incluyeron pacientes con bajo riesgo de hemorragia y mayor riesgo de trombosis del stent o IAM, se asoció la DAP prolongada con una ligera reducción pero significativa del riesgo de trombosis del stent y de sufrir un episodio cardiovascular, pero se asoció a un aumento del riesgo de hemorragia moderada o grave y a un aumento de la mortalidad no cardiovascular. Por el contrario, el reciente ensayo randomizado ARCTIC-interruption<sup>7</sup> puso de manifiesto que en pacientes de bajo riesgo de trombosis la DAP prolongada no supuso un beneficio clínico, aumentando el riesgo de hemorragias graves.

En esta línea, dos meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados<sup>8,9</sup>, concluyen que no hay diferencias respecto a la mortalidad cardiovas-

cular, no cardiovascular o de cualquier otra causa en la DAP prolongada, en comparación con una pauta corta o la administración de AAS en monoterapia en el tratamiento de continuación; la prolongación de la DAP se asoció con un incremento de riesgo de sangrado mayor. Esto apoya las estrategias de tratamientos de 3-6 meses en pacientes de bajo riesgo, especialmente en aquellos con stent tipo DES de última generación y en aquellos pacientes con mayor riesgo de sangrado.

Estos últimos resultados apoyan las propuestas de estrategias de DAP orientadas a grupos de riesgo, de tal manera que en pacientes con bajo riesgo de eventos coronarios recurrentes (ej. angina coronaria estable), bajo riesgo de trombosis y en aquellos con alto riesgo de sangrado se indiquen estrategias a corto plazo (3-6 meses), mientras que cuando el riesgo de trombosis supere el riesgo de sangrado mayor (balance neutro o reducido sobre la mortalidad) se recomienden estrategias de DAP prolongadas individualizadas.

## SITUACIÓN EN CANARIAS

En Canarias, a 31 de mayo de 2015, según los registros en las historias de salud DRAGO-AP, hay 3292 pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica con doble antiagregación plaquetaria en un tiempo superior a 12 meses: 2950 pacientes con AAS+clopidogrel, 262 pacientes con AAS+prasugrel y 81 pacientes con AAS+ ticagrelor.

## CONCLUSIONES

Las evidencias actuales permiten elaborar unas consideraciones generales para intentar adecuar el tratamiento con el mejor beneficio/riesgo posible:

- En pacientes con bajo riesgo isquémico, la prolongación de la DAP por un periodo superior a 12 meses aumenta el riesgo de eventos hemorrágicos sin conseguir una reducción de los eventos isquémicos.
- En pacientes con un mayor riesgo hemorrágico se pueden plantear pautas más cortas en función del stent empleado:
  - BMS o stent metálico: 1-3 meses
  - DES de última generación: 3-6 meses, aparentemente seguras en pacientes de bajo riesgo
  - DES de primera generación: 12 meses
- En pacientes con alto riesgo de recurrencia de eventos isquémicos por presentar mayor riesgo de trombosis, como los pacientes diabéticos o anatomía coronaria de riesgo (único vaso permeable, tronco común, etc), se podría individualizar el tratamiento con una reevaluación del balance beneficio-riesgo a los 12 meses del tratamiento, por si pudieran beneficiarse de DAP más prolongada, si bien este aspecto debe todavía ser estudiado con mayor profundidad.
- En ningún caso la terapia antiagregante dual indefinida está actualmente avalada por la evidencia científica.

TABLA 1. FÁRMACOS EN LA DOBLE ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA (CON AAS)

NOMBRE	CLOPIDOGREL	PRASUGREL	TICAGRELOR
<b>Indicación en Ficha Técnica</b>	Pacientes con <b>SCA</b> : - con <b>SCASEST</b> , incluyendo colocación de stent después de una <b>ICP</b> - con <b>IMCEST</b> candidatos a terapia trombolítica Prevención de isquemias en pacientes con <b>aterotrombosis manifestada por IAM</b> reciente (< 35 días)	Pacientes con <b>SCA</b> : <b>SCASEST</b> o <b>IMCEST</b> sometidos a <b>ICP</b> primaria o <b>aplazada</b> , tras conocer árbol coronario	Pacientes adultos con <b>SCASEST</b> o <b>IMCEST</b> : - controlados con tratamiento médico - sometidos <b>ICP</b> - cirugía coronaria que precisa bypass aorto-coronario
<b>Objetivo DAP</b>	Disminuir el riesgo de trombosis del stent o de otras coronarias tras SCA (BENEFICIO) con la mínima incidencia de hemorragias mayores (RIESGO): + <b>beneficio</b> en pacientes con + riesgo trombótico: ICP, trombosis previa de stent, DM o anatomía coronaria de riesgo (único vaso permeable, tronco común, etc) + riesgo de mortalidad a los 6 meses: escala GRACE $\geq 140$ + <b>riesgo según</b> : - perfil del paciente: > riesgo de hemorragias graves a > puntuación en escala CRUSADE (>50) - perfil del fármaco: riesgo hemorragias graves: prasugrel, ticagrelor > clopidogrel		
<b>En caso de indicación: - gastroprotección</b>	Pantoprazol 20mg durante DAP	Omeprazol 20mg durante DAP	Omeprazol 20mg durante DAP
<b>- cirugía mayor</b>	Retirarlos al menos 5-7 días antes		
<b>Posología</b>	- Dosis de carga: 300 mg (inicio del efecto 2-4h) - Dosis de mantenimiento: 75 mg/día	- Dosis de carga: 60 mg (inicio del efecto 30 min) - Dosis de mantenimiento: 10 mg/día (5 mg/día si $\geq 75$ años o peso < 60 kg)	- Dosis de carga: 180 mg (inicio del efecto 30 min) - Dosis de mantenimiento: 90 mg/12 h
<b>Duración</b>	Salvo que esté clínicamente indicada la retirada del tratamiento por hemorragia, Púrpura Trombótica Trombocitopénica, insuficiencia hepática grave y/o hipersensibilidad: - Sin intervención coronaria: 1-3 meses - Con intervención coronaria : - ICP con stent convencional: 1-3 meses - ICP con stent liberador de fármacos o Drug Eluting Stent: - de última generación: 3-6 meses, aparentemente seguras en pacientes de bajo riesgo - de primera generación: hasta 12 meses		

SCA: síndrome coronario agudo; SCASEST: SCA sin elevación de segmento ST; IAM: infarto agudo de miocardio; IMCEST: IAM con EST; ICP: intervención coronaria percutánea; DAP: doble antiagregación plaquetaria;

## BIBLIOGRAFÍA

1. Programa de Prevención y Control de la Enfermedad Vascul Aterosclerótica de Canarias. Dirección General de Programas Asistenciales. Servicio Canario de la Salud. 2013.
2. Moreno R. Seguimiento del tratamiento antiagregante tras implantación de stent coronario. Sistema Nacional de Salud. VOL 31, nº 3/2007.
3. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. 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.
4. Sánchez-Martínez M, Manzano-Fernández S, Valdés M, Marín F. ¿Por qué debemos estratificar el riesgo hemorrágico junto con el isquémico en Síndrome Coronario Agudo? Revista Española de Cardiología. Supl. 2014;14:10-17.
5. Barthelemy O, Silvain J, Brieger D, Mercadier A, Lancel R, Bellemain-Appaix A, et al. Bleeding complications in primary percutaneous coronary intervention of ST-elevation myocardial infarction in a radial center. Catheter cardiovasc Inter. 2012;79:104-12.
6. Members AF, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, et al. The Task force on Myocardial revascularization of the European Society of cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal.
7. Collet JP et al. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial. Lancet 2014;384:1577-85.
8. Elmiah S et al. Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2015;385:792-98.
9. Palmerini T, et al. Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a apirwise and bayesian network meta-analysis of randomise trials. Lancet 2015;385:2371-82.
10. Bueno H, Ferrero JL. Duración del tratamiento antiagregante en el síndrome coronario agudo. Revista Española de Cardiología. Supl. 2014;14:32-37.

**AUTORES:** Pérez Mendoza JM (Médico de Familia, DGPPAA); Castellano Cabrera JL (Médico de Familia, DGPPAA); Morales González J (Cardiólogo, HUGC Dr. Negrín); Plasencia Núñez M (Farmacéutica, DGPPAA); De La Nuez Viera F (Farmacéutica, DGPPAA).  
Agradecemos a Francisco Jiménez Cabrera (Jefe de Servicio de Cardiología, CHUIMI), Ricardo Huerta Blanco (Cardiología, CHUIMI); José Alberto Aguiar Bautista (Médico de Familia, CS de Guanarteme); M<sup>a</sup> Dolores Amador Demetrio ( Técnico Servicio AP, DGGPPAA)

**Edita:** Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de la Salud / SERVICIO CANARIO DE LA SALUD. **ISSN:** 1889-0989. **Depósito Legal:** GC 1103-2008  
Pueden solicitar el envío del boletín remitiendo un correo a [jperment@gobiernodecanarias.org](mailto:jperment@gobiernodecanarias.org). Todas las publicaciones editadas se pueden consultar a través de la Web del Servicio Canario de la Salud: <http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/>