

Antiagregantes plaquetarios:

¿En dónde se encuentran las diferencias?
Antiplatelet Agents: Where are the differences?

José Miguel Chaverri-Fernández¹, José Pablo Ramírez⁴,
José Pablo Díaz-Madriz², Karina Villalta⁵,
Eugenia Cordero-García³, Esteban Zavaleta-Monestel⁶

Fechas de Recepción: 18/10/2016
Fecha de Aceptación: 7/11/2016

Chaverri-Fernandez, José Miguel; Díaz-Madriz, José Pablo; Cordero-García, Eugenia; Ramírez, José Pablo; Villalta, Karina; Zavaleta-Monestel, Esteban; Antiagregantes plaquetarios: ¿En dónde se encuentran las diferencias?. *Crónicas Científicas*. Vol. 5. N° 5. Pág.10-23. ISSN: 2215-4264

¹ Profesor Asociado del Departamento de Farmacología, Toxicología y Farmacodependencia de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica y Farmacéutico Clínico Hospital Clínica Bíblica. ² Farmacéutico Clínico del Hospital Clínica Bíblica. ³ Departamento de Farmacología, Toxicología y Farmacodependencia de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica. ⁴ Estudiante de Internado en Farmacia, Universidad de Costa Rica. ⁵ Estudiante de Internado en Farmacia, Universidad de Ciencias Médicas. ⁶ Farmacéutico y Director de Farmacia Hospital Clínica Bíblica.

Correspondencia: José Chaverri Fernández. Dirección: Facultad de Farmacia, Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Universidad de Costa Rica. San Pedro, Costa Rica. Dirección Postal 2060-1000. Teléfono (506) 8882 0600, Fax (506) 2225-3574. Correo electrónico: jose.chaverri@ucr.ac.cr

RESUMEN

Las guías de tratamiento apoyan el uso de antiagregantes plaquetarios como parte de la prevención y manejo de la enfermedad arterial coronaria, debido a la existencia de evidencia clínica que respalda el beneficio en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes post infartados que utilizan este tipo de tratamientos. Sin embargo, existe aún controversia sobre los parámetros requeridos para la elección e individualización de la terapia antiagregante plaquetaria en prevención secundaria.

La presente revisión tiene como objetivo suministrar una guía al lector que le facilite la elección de la mejor estrategia antiagregante plaquetaria según las características individuales del paciente, la clínica y el medicamento, a fin de hacer una comparación aproximada entre los nuevos productos, debido a la escasa existencia de estudios clínicos.

Palabras Claves: Antiagregantes plaquetarios, síndrome coronario agudo, farmacoterapia.

ABSTRACT

Treatment guidelines support the use of antiplatelet agents as part of the prevention and management of coronary artery disease, due to the existence of clinical evidence supporting the benefit in reducing cardiovascular morbidity and mortality in post heart attack patients who use this type of treatments. However, there is still controversy over the parameters required for election and individualization of antiplatelet therapy in secondary prevention.

This review aims to provide guidance to the reader that facilitates the choice of the best antiplatelet strategy according to individual patient, clinical and medicine characteristics, providing a guide to provide an approximate comparison due to the lack of existence of studies clinical comparing new products with each other.

Keywords: Antiplatelets, coronary acute syndrome, pharmacotherapy.

Introducción

En Costa Rica y a nivel mundial la Enfermedad Arterial Coronaria (EAC) es una de las principales causas de muerte, esta patología ocasionó en Costa Rica 1586 defunciones para el año 2012 y 1503 en el 2013 (Ministerio de Salud de Costa Rica, 2016).

La enfermedad arterial coronaria se manifiesta de manera aguda como un síndrome coronario (SCA; infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (IAM-NST) e infarto del miocardio con elevación del segmento ST, (IAM-ST)) siendo una causa frecuente la formación de placa aterosclerótica, la cual al romperse facilita la aparición de trombos y la obstrucción de los vasos (Ministerio de Salud, 2016; OMS, 2016).

Los antiagregantes plaquetarios son parte importante en la prevención y manejo de dicha patología (OMS, 2016; O'Gara, et al., 2013), existe evidencia contundente sobre la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes post infartados y de su importancia durante el abordaje agudo y a largo plazo (prevención secundaria) (Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, 2009; Mehran et al., 2013).

Los antiagregantes plaquetarios más utilizados

en el tratamiento del SCA y la EAC son el Ácido Acetilsalicílico (Aspirina: AAS, inhibidor de la ciclooxigenasa), los derivados de tienopiridinas (clopidogrel y prasugrel) y los derivados del ciclopentil-triazolopirimidina (ticagrelor) estos últimos tres inhibidores del receptor P2Y12. De manera más reciente se cuenta también con el vorapaxar (antagonista del receptor PAR-1 (Brunton, Chabner & Knollmann, 2016).

En la actualidad existe aún controversia sobre los beneficios reales de la terapia antiagregante plaquetaria en prevención primaria, ya sea con la administración de AAS a dosis bajas (Bartolucci, Tendera & Howard, 2011) o clopidogrel como alternativa (en pacientes de alto riesgo cardiovascular), sin embargo el AAS demostró inicialmente ser efectivo como tratamiento en prevención secundaria en pacientes que sufrieron un SCA (Estudio ISIS-2, reducción de muerte cardiovascular RA 5,2% RRR 42% NNT 19) (Second International Study of Infarct Survival [ISIS-2] Collaborative Group, 1988).

Dicha evidencia entre muchas otras, llevó a cuestionar a los investigadores si otros antiagregantes podrían generar un efecto similar. En el estudio CAPRI se demostró por

ejemplo como en un grupo de aproximadamente 20 mil pacientes con manifestaciones clínicas de arterioesclerosis, la administración diaria de clopidogrel 75 mg vs AAS 325 mg podía reducir la aparición de eventos cardiovasculares (objetivo primario compuesto: IAM, accidente cerebrovascular (Stroke) o muerte cardiovascular) generando una disminución relativa del riesgo RRR 8,7% $p=0,043$ a favor del clopidogrel, con un margen de seguridad relativamente similar (CAPRIE Steering Committee, 1996).

Siendo la mayoría de los otros antiagregantes plaquetarios diferentes a la AAS en términos de su mecanismo de acción, no solo se pensó que podían ser una alternativa a la misma sino ser adicionados a la terapia preventiva secundaria y ser entonces una opción de terapia antiagregante dual (DAPT por sus siglas en inglés) que busque maximizar la reducción de eventos cardiovasculares posteriores a un SCA o pacientes con angina inestable. Algunos de los estudios más relevantes que respaldan la DAPT son el estudio CURE y CURE PCI (clopidogrel), el estudio PLATO (ticagrelor) y el estudio TIMI-TRITON (prasugrel) (Yusuf et al., 2001; Cayla et al., 2016; Califf et al., 2012). En la actualidad, las guías del Colegio Americano de Cardiología y la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan el uso de la terapia dual en la prevención de eventos isquémicos recurrentes en pacientes con SCA y en aquellos que reciben una intervención coronaria percutánea (PCI).

Debemos aclarar que el pionero en demostrar beneficios reales suministrados por DAPT es el clopidogrel en combinación con AAS y es contra este que los nuevos antiagregantes se han comparado, buscando demostrar mayor efectividad con un margen de seguridad aceptable. Se carece de estudios cabeza a cabeza que comparen los nuevos antiagregantes plaquetarios (ticagrelor, prasugrel o vorapaxar) y muchas veces es difícil establecer parámetros que faciliten la elección de la DAPT en una situación en particular.

La presente revisión tiene como objetivo, a partir de la evidencia publicada, suministrar una guía al lector que le facilite la elección de la mejor estrategia antiagregante plaquetaria, según las características individuales del paciente, las diversas circunstancias clínicas y las propiedades propias de cada medicamento, esto permitirá una comparación aproximada, a saber de la ausencia de estudios, con los nuevos productos entre sí (Yusuf et al., 2001; Wiviott, Antman & Gibson, 2006).

A pesar de que ya se encuentra aprobado para su distribución en los Estados Unidos, dicho estudio no contempla al vorapaxar (antagonista del receptor PAR-1) al ser un medicamento que aún no está disponible comercialmente en Costa Rica.

Los artículos científicos que se sometieron a análisis han sido publicados en revistas de alto factor de impacto. Los autores de dichos estudios son graduados de universidades de prestigio a nivel internacional, poseen múltiples publicaciones y comparten su interés por áreas como la cardiología, farmacología, neurociencias, emergencias y cuidados críticos.

Diferencias generales de los antiagregantes plaquetarios inhibidores del receptor P2Y12

A nivel molecular, las principales diferencias de los inhibidores del receptor P2Y12 de acuerdo a su mecanismo de acción radican en que Clopidogrel y Prasugrel son inhibidores irreversibles del receptor mientras que Ticagrelor es un inhibidor reversible, aspecto que clínicamente pareciera no tener mayor relevancia (James, Akerblom & Cannon, 2009; Wiviott, Antman & Gibson, 2006; Califf, et al., 2012; Motovska, et al., 2016).

El Prasugrel y Ticagrelor poseen una mejor inhibición de la agregación plaquetaria comparado con Clopidogrel; el cual cabe mencionar puede verse afectado su funcionamiento ante la presencia de polimorfismos citocromales en el paciente que lo consume (CYP2C19, CYP2C19*2/*3) (ISIS-2 Collaborative Group, 1988).

El clopidogrel no debería ser administrado concomitantemente con inhibidores del citocromo CYP2C19 (omeprazol, lanzoprazol, esomeprazol, pantoprazol o los azoles) ya que estos podrían disminuir el efecto antiagregante plaquetario, a pesar de que la relevancia clínica de esta interacción medicamentosa es considerada actualmente controversial (CAPRIE Steering Committee, 1996; Motovska, et al., 2016; Ho et al., 2009). El prasugrel por su parte es el medicamento de los tres en mención, con menos interacciones medicamentosas clínicamente relevantes.

Ambos medicamentos (prasugrel y clopidogrel) son profármacos a diferencia del ticagrelor. Por su parte el ticagrelor no debería ser utilizado con inhibidores o inductores del citocromo CYP3A4 para evitar la aparición de interacciones

medicamentosas que puedan ser clínicamente relevantes (Brunton et al., 2016).

Los tres antiagregantes elevan el riesgo de sangrado. Ticagrelor y prasugrel poseen contraindicaciones para su utilización en pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular o accidente cerebro vascular de tipo transitorio (Ysuf et al., 2001; Wiviott et al., 2006; Johnston et al., 2016; James et al., 2012).

Con respecto a los márgenes de seguridad para su uso, en la práctica debemos indicar que el ticagrelor no debería ser utilizado con AAS a dosis superiores a 100mg ya que eleva de manera significativa la posibilidad de sangrado, debe restringirse su uso en pacientes con disfuncionalidad hepática (Child Pugh Score C) y no debe ser prescrito a personas con hiperuricemia (eleva potencialmente los valores de ácido úrico). El prasugrel no debe ser prescrito en pacientes con un peso menor a 60kg o con edades superiores a los 75 años, para aspectos relacionados también con la seguridad que el producto puede ofrecer en este tipo de usuarios (ver tabla No 1)(Lars et al., 2009; Mehta et al., 2001; Wiviott et al., 2006).

Por último, a pesar de que la incidencia es relativamente baja se debe valorar la función renal en el paciente que consume ticagrelor ya

que podría generar incrementos de la creatinina sérica en hasta un 50%, además de producir disnea y estar asociada a la generación de pausas ventriculares (James et al., 2009; Brunton et al., 2016; James et al., 2012).

Evidencia clínica base de la DAPT en pacientes con SCA

El estudio más importante con el que cuenta clopidogrel es el estudio CURE (ver figura No 1 y tabla No 2), en él se respalda y valida la utilización de la terapia dual (específicamente clopidogrel + AAS) en pacientes que sufrieron un IAM- NST, esto con el fin de reducir la posibilidad de un nuevo evento coronario. El tratamiento DAPT utilizado demostró en este caso una RRR 20% ($p < 0,001$ NNT 40) para la aparición de un nuevo IAM, esto a pesar del incremento en la posibilidad de sangrado mayor (ARR 38% $p < 0,001$ NNH 100) y menor (Ysuf et al., 2001). (Ver tabla No 3).

Hasta ese momento se tenía claro que la combinación AAS más Clopidogrel es más efectiva que la AAS sola en la reducción de un nuevo IAM, pero se incrementaba el riesgo de sangrado y que la duración en la que clínicamente

Tabla N° 1: Características de los inhibidores del Receptor P2Y12 (Roffi et al., 2016).

Medicamento	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Clase Química	Tienopiridina	Tienopiridina	Ciclopentil-triazolopirimidina
Vía de administración	Oral	Oral	Oral
Dosis de carga	300-600 mg	60 mg	180 mg
Dosis de mantenimiento	75 mg al día	10 mg al día	90 mg BID
Reversibilidad de enlace	Irreversible	Irreversible	Reversible
Activación	Prodroga	Prodroga	Droga activa
Inicio de acción	30-60 min	30-60 min	6-12 horas
Duración de efecto	3-10 días	7-10 días	3-5 días
Suspensión previa a cirugía	5 días	7 días	5 días
Inhibición recaptación adenosina	No	No	Si

Figura No 1: Diseño del Estudio CURE (Ysuf et al., 2001).

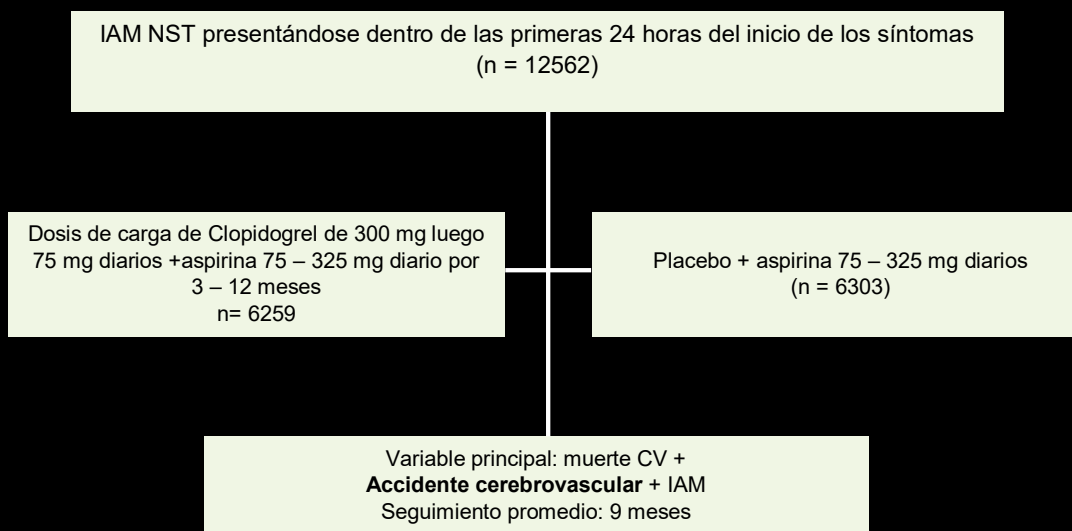


Tabla No 2: Resultados de eficacia estudio CURE (Ysuf et al., 2001).

Variable	Clopidogrel	Placebo	Reducción RR	valor de p
Muerte CV/IM/ Accidente cerebrovascular	9,3%	11,8%	20%	<0,001
IM	5,2%	6,7%	23%	<0,001
Accidente cerebrovascular	1,2%	1,4%	14%	NS
Muerte CV	5,1%	5,5%	90 mg BID	NS

Número necesario para tratar o prevenir alguno de los eventos de las variables primarias = 40 pacientes por 9 meses

Tabla No 3: Resultados de seguridad estudio CURE (Ysuf et al., 2001).

Variable	Clopidogrel	Placebo	valor de p
Sangrado mayor	3,7%	2,7%	0,001
Sangrado que amenace la vida	2,2%	1,8%	NS
Sangrado que no amenace la vida	1,5%	0,9%	0,002
Sangrado menor	5,1%	2,4%	<0,001
Transfusión de ≥2 unidades de sangre	2,8%	2,2%	0,02
Total de complicaciones por sangrado	8,5%	5%	<0,001

Número necesario para dañar = 100

Episodios de sangrado mayor fueron definidos como sangrado incapacitante sustancial, sangrado intraocular que lleva a pérdida de la visión, o sangrado que necesite la transfusión de al menos 2 unidades de sangre.

Sangrado menor: otras hemorragias que llevan a detener el medicamento del estudio.

debiera ser utilizada tal aleación debería de ser de 9 meses (Yusuf et al., 2001).

Particularmente los resultados del estudio PCI-CURE en la que se evaluaron a los pacientes del estudio CURE que fueron sometidos a PCI programada, mostraron también beneficios con la terapia dual (RRR 30% p=0,03 a 30 días y RRR 25% p=0,047 a 12 meses plazo) en donde una proporción de aproximadamente 80% de los pacientes recibieron la colocación de Stent (Mehta et al., 2001).

Con respecto a la seguridad, no hubo incrementos estadísticamente significativos con respecto a la aparición de sangrados a 30 días plazo, y solo un ligero aumento en sangrados menores a 12 meses plazo (3,5% vs 2,1% p=0,03) (Mehta et al., 2001).

Es importante mencionar que el estudio CURE respalda el beneficio puntual en la reducción de aparición de un nuevo IAM, siendo este el elemento de mayor peso y que dirige el resultado del objetivo primario compuesto del estudio, el cual analizaba la disminución de muerte cardiovascular, stroke e IAM concomitantemente (Ver tabla No 2) (Yusuf et al., 2001).

En el estudio TRITON-TIMI 38 (Ver figura No 2) se evalúa al prasugrel en circunstancias bastantes similares a las que fue evaluado el ticagrelor y clopidogrel, con la salvedad que en este estudio todos los pacientes iban a ser sometidos a PCI y el tiempo de exposición podría ser ligeramente mayor para los tratamientos (6-15 meses).

El Prasugrel no demostró disminuir la muerte

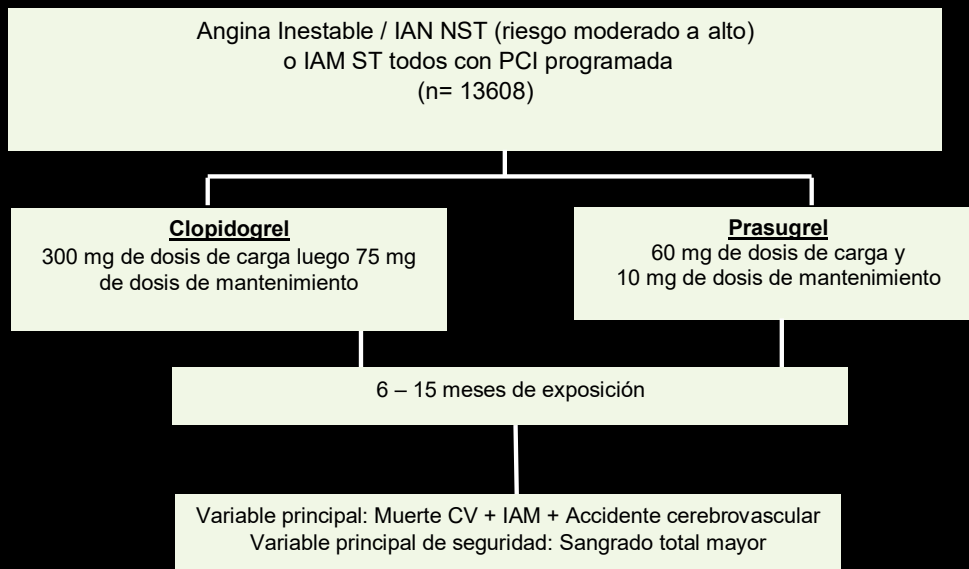
por cualquier causa en pacientes con SCA con o sin elevación del segmento ST 0,95 (0,78-1,16) p 0,64 ni la muerte de origen cardiovascular, pero si redujo la posibilidad de que se manifieste otro evento coronario (IAM 0,76 (0,67-0,85) p<0,001), por lo que dichos resultados refieren un comportamiento similar a los obtenidos con clopidogrel en el estudio CURE solo que con mejores resultados en términos de eficacia evidentemente (Yusuf et al., 2001; Wiviott et al., 2006). La reducción de aparición de un nuevo IAM fue también al igual que en el estudio CURE, el elemento de mayor peso y que dirige el resultado del objetivo primario compuesto del estudio (Ver tabla No 4).

Con respecto a la seguridad y la posibilidad de sangrado hubo un incremento significativo de prasugrel con respecto a clopidogrel en términos de sangrado mayor, sangrado fatal, p 0,03 p 0,002 respectivamente (Ver figura No 3) (Wiviott et al., 2006).

Por su parte el ticagrelor (Ver figura No 4) como terapia dual si demostró disminuir la muerte por cualquier causa en pacientes con SCA con o sin elevación del segmento ST (0,78 (0,69-0,89) p<0,001), así como disminuir la posibilidad de manifestar otro evento coronario (IAM 0,84 (0,75-0,95) p 0,005), a diferencia de lo que demostró clopidogrel y prasugrel (Ver tabla No 5). El tiempo de exposición a dicho tratamiento en el estudio fue de 6-12 meses.

A pesar de que existen distintas maneras de definir el sangrado mayor en las distintas publicaciones, en dicho estudio (PLATO) no se

Figura No 2: Diseño del estudio TRITON TIMI 38 (Wiviott et al., 2006).



cuantifican mayores diferencias con respecto a clopidogrel (ver tabla No 6) (Yusuf et al, 2001; Wiviott et al., 2006).

Pacientes de manejo médico (no sometidos a PCI o angiografía)

El hecho de que solo se tomaran en cuenta a los pacientes agudos que iban a ser sometidos

a PCI, en la mayoría de los estudios se generó el interés de desarrollar evidencia en el grupo de pacientes que eran manejados médicamente (los cuales son aproximadamente entre un 40-60% del total de personas que sufre un SCA), dicha evidencia se aporta mediante el estudio TRILOGY ACS (Roe et al., 2012). (Ver figura No 5).

Tabla No 4: Resultados de efectividad estudio TRITON TIMI 38 (Wiviott et al., 2006) puntos finales primarios y secundarios.

Todos los pacientes	Prasugrel (n=6813)	Clopidogrel (n=6795)	HR para (95% CI)	Valor de p
Objetivo primario, n (%) Muerte CV + IM + AVC	643 (9,9)	781 (12,1)	0,81 (0,73-0,90)	<0,001
Objetivo secundario, n (%) Muertes totales, + IM + AVC	692 (10,7)	822 (12,7)	0,83 (0,75-0,92)	<0,001
Muerte CV + IM + AVC + re hospitalización por isquemia	797 (12,3)	938 (14,6)	0,84 (0,76-0,92)	<0,001
Infarto del miocardio	475 (7,3)	620 (9,5)	0,76 (0,67-0,85)	<0,001
Muerte CV	133 (2,1)	150 (2,4)	0,89 (0,70-1,12)	0,31
AVC	61 (1,0)	60 (1,0)	1,02 (0,71-1,45)	0,93
Todas las causas de muerte	188 (3,0)	197	0,95 (0,78-1,16)	0,64

Los resultados arrojados mostraron las diferencias y beneficios a favor de prasugrel para los pacientes que utilizaron tratamiento por más de un año y hasta 30 meses HR (95% CI) > 1 año 0,72 (0,54-0,97), si el tratamiento se utiliza por un período más corto no existe evidencia de beneficio con respecto a clopidogrel HR (95% CI) ≤ 1 año 0,99 (0,84-1,16), sin evidencia de incrementos en el riesgo de sangrado a más de un año de tratamiento (Roe et al., 2012).

Duración de la terapia DAPT - Stents

Con respecto a la duración del tratamiento de la terapia dual, las guías ACCF/AHA señalan que para pacientes que sufrieron IAM-ST y IAM-NST y se les colocó stents durante la realización de PCI, el tratamiento debería durar al menos un año

en donde se puede optar por la utilización de clopidogrel, prasugrel o ticagrelor como opción (Recomendación IB). Para los pacientes a los cuales no se les colocó Stent o fueron manejados médicamente, se recomienda solamente la utilización de clopidogrel o ticagrelor. (Recomendación IB) (Roffi et al., 2016; O’Gara et al., 2013; Kaiser et al., 2010).

La guía europea señala por su parte el mantener AAS de por vida, mantener terapia dual por un año para pacientes con IAM-ST o IAM-NST en donde se puede optar por la utilización de clopidogrel, prasugrel o ticagrelor, recomendando la utilización de estos dos últimos sobre clopidogrel (Recomendación IA, IB) (Roffi et al., 2016). Solo se recomienda la utilización de clopidogrel sobre estos dos últimos, en el caso de que el paciente requiera anticoagulación. Una duración

Figura No 3: Resultados de seguridad estudio TRITON TIMI 38 (Wiviott et al., 2006).

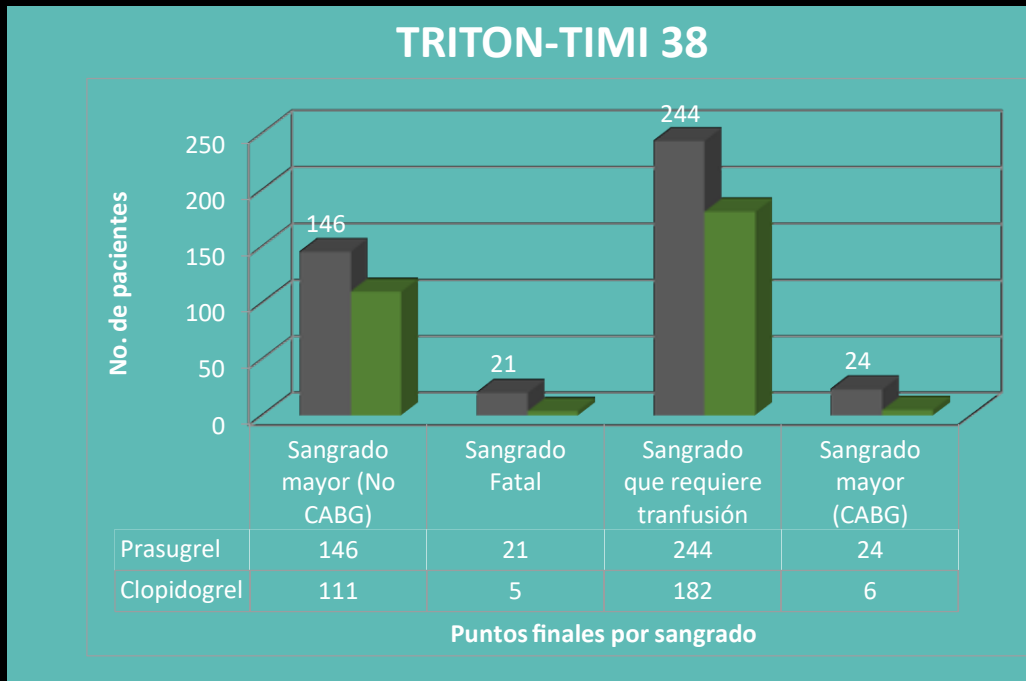


Figura No 4: Diseño del estudio PLATO (James et al., 2009).

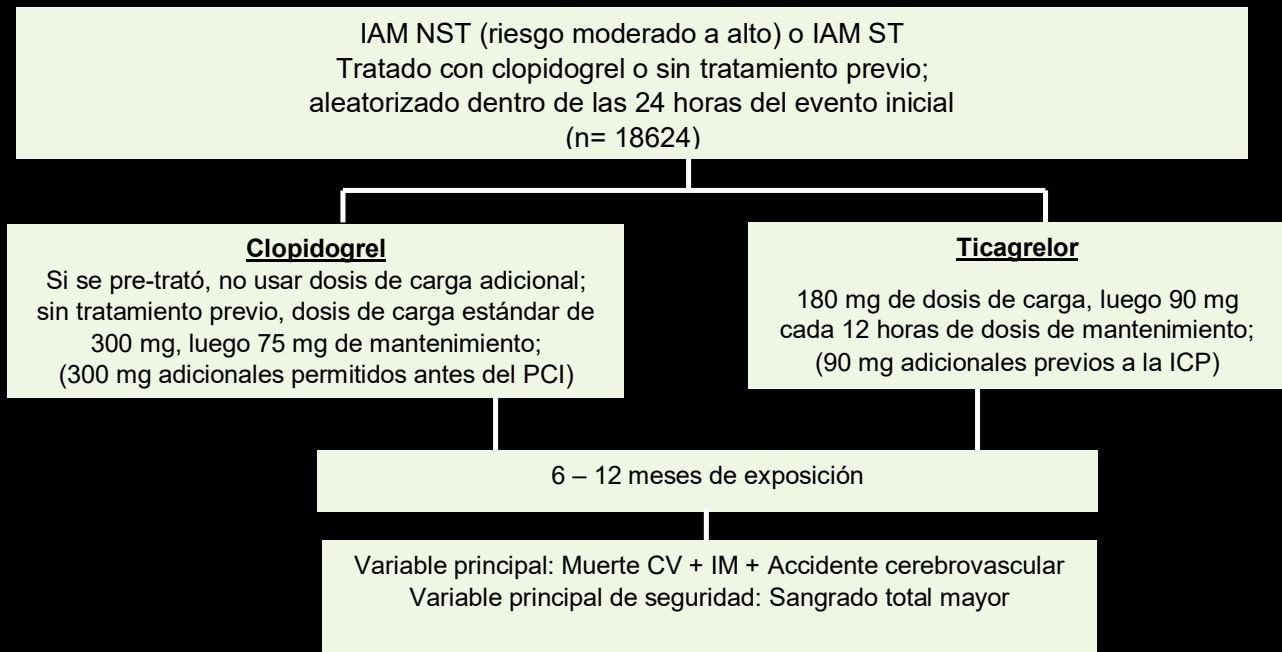


Tabla No 5: Resultados de efectividad estudio del estudio PLATO (James et al., 2009).

Todos los pacientes	Ticagrelor (n=9333)	Clopidogrel (n=9291)	HR para (95% CI)	Valor de p
Objetivo primario, n (%) Muerte CV + IAM + AVC	864 (9,8)	1014 (11,7)	0,84 (0,77-0,92)	<0,001
Objetivo secundario, n (%) Muertes totales, + IAM + AVC	901 (10,2)	1065 (12,3)	0,84 (0,77-0,92)	<0,001
Muerte CV + IAM + AVC + re hospitalización por isquemia	1290 (14,6)	1456 (16,7)	0,88 (0,81-0,95)	<0,001
Infarto del miocardio	504 (5,8)	593 (6,9)	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Muerte CV	353 (4,0)	442 (5,1)	0,79 (0,69-0,91)	0,001
AVC	125 (1,5)	106 (1,3)	1,17 (0,91-1,52)	0,22
Todas las causas de muerte	399 (4,5)	506 (5,9)	0,78 (0,69-0,89)	<0,001

Tabla N° 6: Características generales de las poblaciones estudio PLATO y TRITON TIMI 38 (James et al., 2009; Wiviott et al., 2006).

Características	PLATO (18,624 pacientes)	TRITON TIMI 38 (13,608 pacientes)
Edad Promedio	62	61
Pacientes con IAM-NST	42,9%	74 %
Pacientes con Angina Inestable	16,6 %	74 %
Pacientes con IAM-ST	37,5%	25%
Distribución de pacientes en los grupos	Grupo Control: 9291 pacientes Grupo Experimental: 9333 pacientes	Grupo Control: 6795 pacientes Grupo Experimental: 6813 pacientes

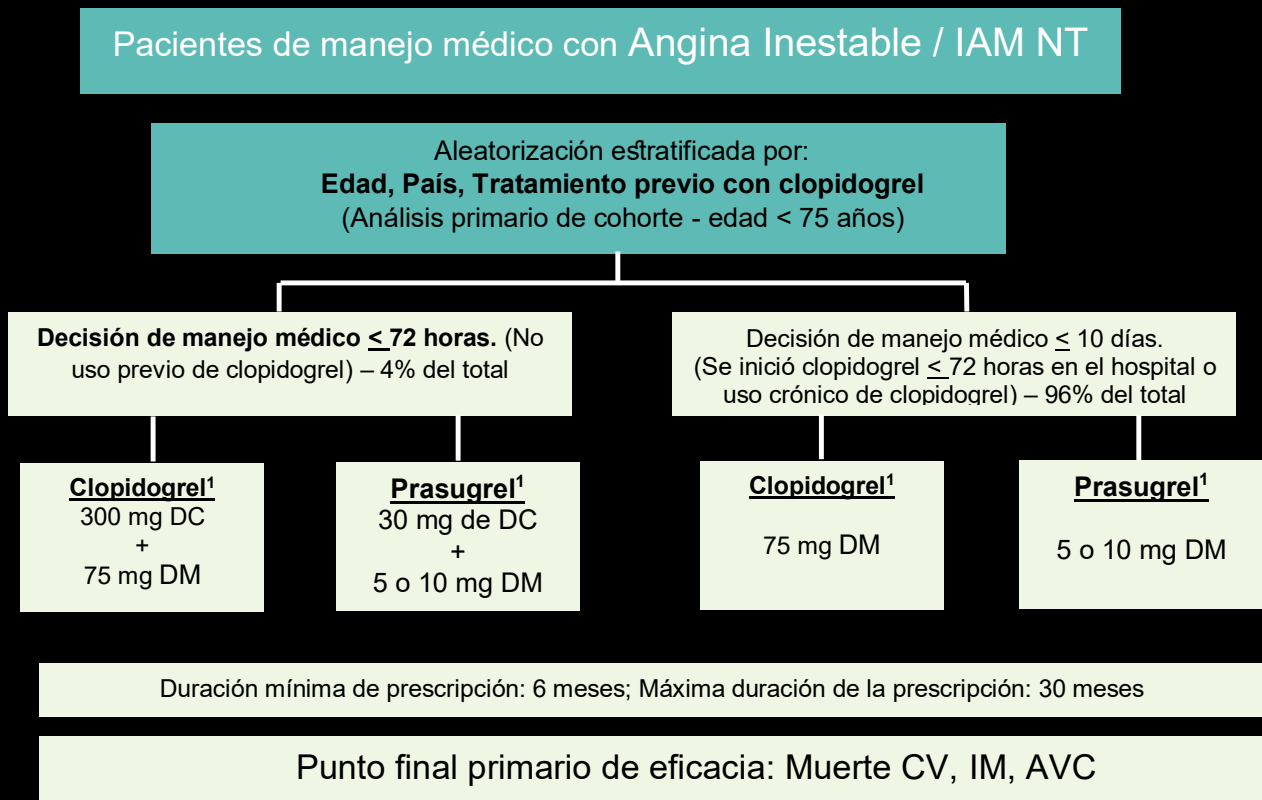
más corta se justifica cuando se le coloca un stent de biopolímero de liberación de medicamento (DES) y el riesgo de sangrado es alto (3-6 meses de duración) (Roffi et al., 2016; O'Gara et al., 2013).

El mantener la terapia posterior a este período se considera en pacientes con colocación de stents de liberación de medicamento (DES) (Recomendación IIb C) para pacientes IAM-ST y con colocación de cualquier tipo de Stent para pacientes IAM-NST (Recomendación IIb C) (Roffi et al., 2016; O'Gara et al., 2013; Kaiser et al., 2010; Collet et al., 2012). En el caso de que el paciente no haya sufrido un SCA pero que se le realice la colocación de Stent de liberación de medicamento, las guías recomiendan la utilización de clopidogrel por 12 meses, si el

Stent es metálico se recomienda al menos un mes de tratamiento con terapia dual, idealmente 12 meses. (Recomendación IB) (Moussa et al., 2012). El desarrollo de los stents liberadores de medicamento de primera y segunda generación tenía como objetivo minimizar la aparición de restenosis e hiperplasia de la íntima con respecto a los stents metálicos (BMS) (40-50 % reestenosis sin la utilización de Stent a 6 meses). La probabilidad de restenosis se reduce en un 50-70% comparado con BMS, la posibilidad de reestenosis es de 5% (Mauri et al., 2014; Morice, et al., 2002).

A pesar de lo anterior los DES generan mayor incidencia de trombosis en Stent tardía que los

Figura No 5: Diseño estudio TRILOGY ACS (Roe, et al., 2012).



Todos los pacientes estaban en tratamiento con aspirina y se recomendaba fuertemente que se mantuvieran a dosis bajas (menos de 100 mg). Para pacientes de <60 kg o ≥75 años, Se administraron 5 mg de DM.

BMS, complicación temida por los tratantes debido a la incidencia de mortalidad (10-25%), y de la necesidad de un abordaje agudo.

En el estudio DAPT se evaluó la terapia dual hasta por 30 meses en pacientes con colocación de DES, en él se demostró una reducción de IAM y la aparición de trombosis en Stent tardío con un ligero incremento en la posibilidad de sangrado (Stent Trombosis HR 0,29 (0,17-0,48) p<0,001, IAM HR 0,47 (0,37-0,61) p<0,001) (Johnston et al., 2016). La evidencia soporta al menos de manera parcial, la utilización por períodos más prolongados de terapia DAPT, aunque dicha práctica aún no está implementada por ninguna organización ni guía (Kirtane & Stone, 2011; Bonaca et al., 2015).

Prevención secundaria posteriormente instaurada

En el estudio PEGASUS se evaluó la efectividad

de la terapia dual en pacientes post infartados hace más de 1-3 años que consumen solamente AAS, y cómo en ellos la terapia DAPT podía tener algún beneficio. Los resultados fueron significativos para las dosis de Ticagrelor 60 mg día para el objetivo primario compuesto (muerte cardiovascular, IAM o Stroke), reducción de un nuevo IAM y Stroke, se tomaron en cuenta pacientes mayores de 50 años esencialmente con un factor de riesgo cardiovascular adicional (DM, mayor de 65 años, entre otros). Se presenta un incremento significativo en manifestar sangrado (Ver figura No 6 y tabla No 7) (Bonaca et al., 2015; Kirtane 2011).

Terapia Dual en prevención

Los resultados obtenidos en el estudio CHARISMA en el que se evaluaron a pacientes con enfermedad cardiovascular estable o con múltiples factores de riesgo, mostraron que no existe un beneficio

establecido de adicionar clopidogrel a aspirina en la reducción de eventos cardiovasculares, y más bien se eleva sustancialmente el riesgo de sangrado (ver figura No 7 y tabla No 8) ((Mak et al., 2009).

Conclusiones

Con respecto a los antiagregantes plaquetarios, la terapia dual es más efectiva en prevención secundaria (posterior a un SCA) que la medicación con base solamente en AAS. De las opciones disponibles clopidogrel, prasugrel y ticagrelor tenemos claro que son, estas dos últimas las más efectivas, pero que no tienen la experiencia clínica que ya si ha desarrollado clopidogrel. Existen circunstancias propias de la situación clínica del paciente que van a encaminar el tratamiento

DAPT y la individualización de la terapia. El conocer el perfil de seguridad del medicamento, sus interacciones, respuesta farmacogenética asociada, además de sus efectos secundarios es vital en la elección de la combinación DAPT ideal. El ticagrelor parece ofrecer ventajas en términos de efectividad con respecto a prasugrel y clopidogrel, a pesar de que puede tener mayores restricciones en su uso. En cuanto a la posibilidad de sangrado es más probable esperar o encontrar complicaciones con ticagrelor o prasugrel que con clopidogrel en combinación con AAS.

En pacientes con enfermedad cardiovascular estable o con múltiples factores de riesgo sin un SCA previo, no existe un beneficio establecido de adicionar terapia dual.

Figura No 6: Diseño estudio PEGASUS (Bonaca et al., 2015).

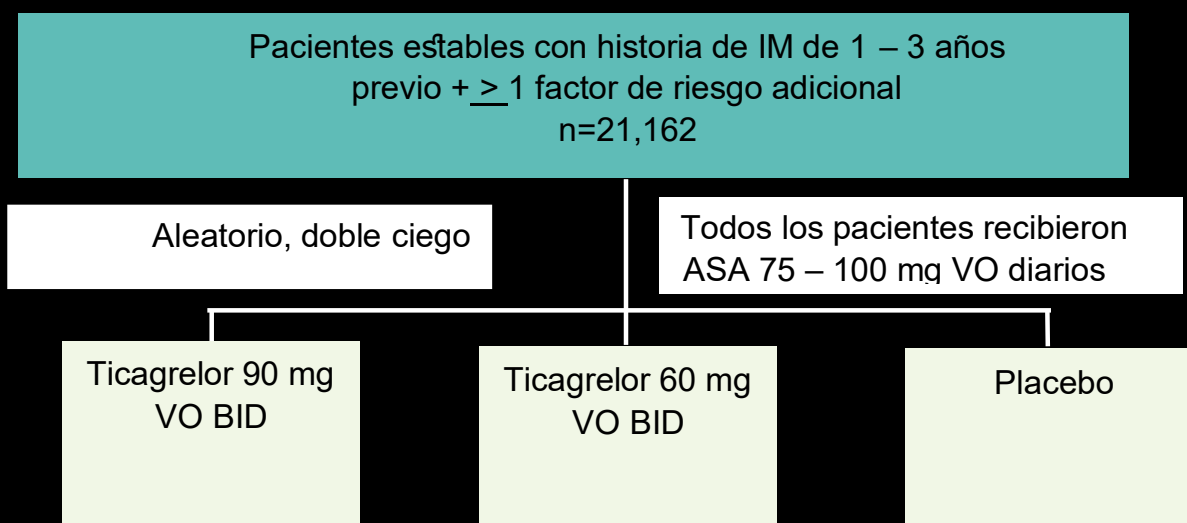


Tabla No 7: Resultados estudio PEGASUS (Bonaca et al., 2015).

	Ticagrelor 90 mg BID	Ticagrelor 60 mg BID	Placebo	Ticagrelor 90 mg BID vs placebo	Ticagrelor 60 mg BID vs placebo
Muerte CV, IAM, AVC	7,85%	7,77%	9,04%	HR: 0,85 (0,75-0,96)	HR: 0,84 (0,74-0,95)
Muerte CV	2,94%	2,86%	3,39%	HR: 0,87 (0,71-1,06)	HR: 0,83 (0,68-1,01)
IAM	4,40%	4,53%	5,25%	HR: 0,81 (0,69-0,95)	HR: 0,84 (0,72-0,98)
AVC	1,61%	1,47%	1,94%	HR: 0,82 (0,63-1,070)	HR: 0,75 (0,57-0,98)

La duración ideal del tratamiento depende de las circunstancias clínicas pero la evidencia para la mayoría de casos sugiere el mantener la terapia DAPT por un año al menos. Modificar la duración, prolongarla o acortarla puede estar relacionado con la utilización de stents DES o BMS. De acuerdo a los resultados del estudio DAPT (Mak et. al, 2009) es factible la implementación de una herramienta

de puntaje de riesgo o “score” que facilite el poder valorar en función de las características del paciente y su circunstancia clínica, la duración de la terapia dual ideal.

La terapia DAPT no es útil en pacientes en riesgo cardiovascular sin manifestaciones agudas previas de EAC, el adicionar este tipo de estrategias eleva solamente el riesgo de sangrado.

Figura No 7: Diseño estudio CHARISMA (Mak et al., 2009).

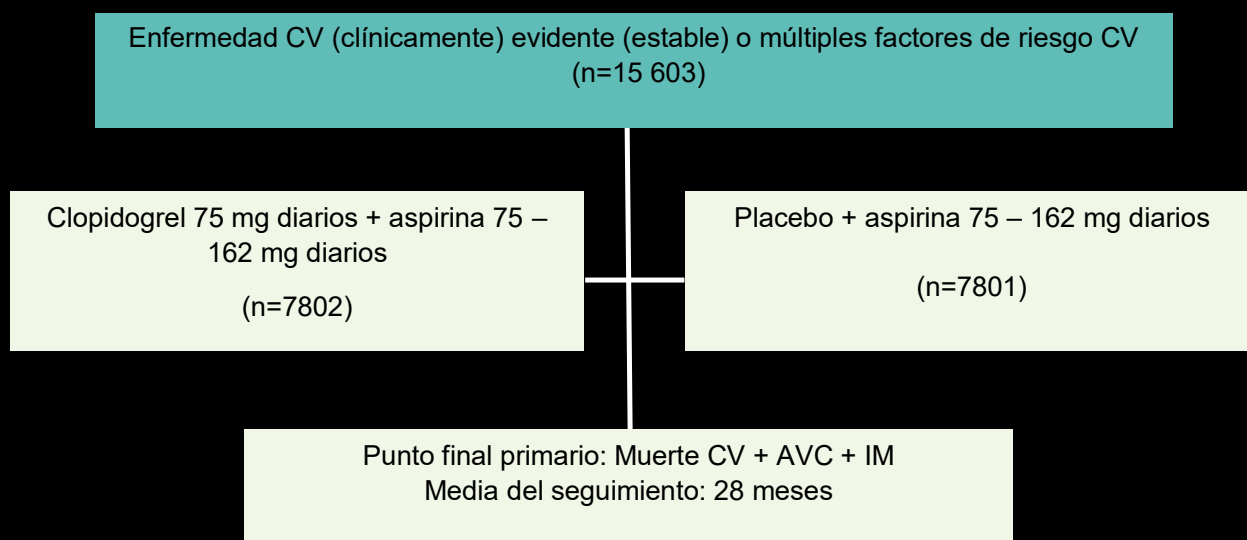


Tabla No 8: Resultados estudio CHARISMA (Mak et al., 2009).

Estudio	CHARISMA	Ticagrelor 60 mg BID	
N	7802	7,77%	7801
Terapias	Clopidogrel 75 mg + aspirina 75 – 162 mg diarios	2,86%	Aspirina 75 – 162 mg diarios
Muerte CV + AVC + IAM	6,8% p = 0,22	4,53%	7,3%
Sangrado severo	1,7% p = 0,09	1,47%	1,3%
Sangrado moderado	2,1% p = 0,09 p < 0,001		1,3%

Referencias

- Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration (2009) Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet*, 373 (9678): 1849-60.
- Bartolucci, A.; Tendera, M. & Howard, G. (2011) Meta-analysis of multiple primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *The American journal of cardiology*, 107(12): 1796-1801.
- Bonaca, M.; Bhatt, D.; Cohen, M.; Steg, P. et al. (2015) Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 372(19): 1791-1800.
- Brunton, L.; Chabner, B. & Knollmann, B. (7 de junio de 2016) Blood Coagulation and Anticoagulant, Fibrinolytic, and Antiplatelet Drugs. En: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Recuperado de <http://accesspharmacy.mhmedical.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr:2048/content.aspx?b>
- Califf, R. et al. (2012) The future of cardiovascular clinical research. *JAMA*, 308:1747-1748.
- CAPRIE Steering Committee (1996) A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet*, 348: 1329-1339.
- Cayla, G.; Cuisset, T.; Silvain, J. et al. (2016) Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): An open-label, blinded-endpoint, randomized controlled superiority trial. *Lancet*. Doi.10.1016/S0140-6736 (16)31323-X
- Collet, J.; Cuisset, T., Rangé, G, et al. (2012) Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med.*, 367:2100-2109.
- Eisenstein, E.; Anstrom, K.; Kong, D.; Shaw, L. et al. (2011) Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA*, 297(2): 159-68.
- Ho, P.; Maddox, T.; Wang, L.; Fihn, S. et al. (2009) Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*, 301(9): 937-944.
- ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group (1988) Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction ISIS-2. *Lancet*, 2: 349-360.
- James, S.; Akerblom, A.; Cannon, C. (2009) Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y12 receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: rationale, design, and baseline characteristics of the Platelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J.*, 157: 599-605.
- James, S.; Storey, R.; Khurmi, N.; Husted, S. et al. (2012) Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and a history of stroke or transient ischemic attack. *Circulation*. *CIRCULATIONAHA*, 111.14.
- Johnston, S.; Amarenco, P.; Albers, G. W.; Denison, H., et al. (7 de junio de 2016) Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. Recuperado de: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1603060>
- Kaiser, C.; Galatius, S.; Erne, P. et al. (2010) BASKET-PROVE Study Group. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med.*, 363:2310-2319.
- Kirtane, A. & Stone, G. (2011) How to minimize stent thrombosis. *Circulation*, 124(11): 1283-1287.
- Lars, W.; Baker, R.; Andrzej, B.; Cannon, C. et al. (2009) Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.*, 361: 1045-1057.
- Mehran, R.; Baber, U.; Steg, P. et al. (2013) Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*; 382:1714-1722.
- Mak, K.; Bhatt, D.; Shao, M.; Hankey, G. et al. (2009) Ethnic variation in adverse cardiovascular outcomes and bleeding complications in the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) study. *American Heart Journal*, 157(4): 658-665.
- Mauri, L.; Kereiakes, D.; Yeh, R.; Driscoll-Shempp, P. et al. (2014) Twelve or 30 months of dual antiplatelet

therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med.*, 371(23): 2155-66.

Mehta, S.; Yusuf, S.; Peters, R.; Bertrand, M. et al. (2001) Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*, 358: 527-533.

Ministerio de Salud. Dirección de la Vigilancia de Salud. (2014) Análisis de situación de salud Costa Rica. Recuperado de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/analisis-de-situacion-de-salud/2618-analisis-de-situacion-de-salud-en-costa-rica/file>

Morice, M.; Serruys, P.; Sousa, J.; Fajadet, J. et al. (2002) A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med.*, 346(23): 1773-1780.

Mozaffarian, D.; Benjamin, E.; Go, A.; Arnett, D.; Blaha, M.; Cushman, M. et al. (2015) Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 131: 29-322

Motovska, Z.; Hlinomaz, O.; Miklik, R. et al. (2012) PRAGUE-18: Prasugrel, Ticagrelor Equal in STEMI, but Questions Remain. *Medscape*.

Moussa, I.; Klein, L.; Shah, B.; Mehran, R. et al. (2012) Consideration of a new definition of clinically relevant myocardial infarction after coronary revascularization: an expert consensus document from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). *JAC*, 62(17): 1563-1570.

O'Gara, P.; Kushner, F.; Ascheim, D. et al. (2013) ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(4): 485-510.

OMS. *Evite los infartos de miocardio y los accidentes cerebrovasculares* (2016), Recuperado de http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43402/1/9243546724_spa.pdf

Roe, M.; Armstrong, P.; Fox, K.; White, H. et al. (2012) Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med.*, 367(14): 1297-1309

Roffi, M.; Patrono, C.; Collet, J. et al. (2016) 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation. *Eur Heart J.*, 37: 267.

Yusuf, S.; Zhao, F.; Mehta, S.; Chrolavicius, S. et al. (2001) Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. *N Engl J Med.*, 345: 494-502.

Wiviott, S.; Antman, E. & Gibson, C. (2006) Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis in Myocardial infarction. *Am Heart J.*, 152: 627-35.

Fuentes de Apoyo: No hubo aporte económico de ningún tipo para la realización de esta revisión de tema.

Conflictos de Interés: Los autores declaran que no existe ningún tipo de conflicto de interés que pudiese haber afectado la realización de dicha revisión de tema.

Glosario

HR Riesgo relativo

RA Reducción absoluta del riesgo

NNT Número de pacientes a tratar

RRR Reducción de riesgo relativo

ARR Aumento de riesgo relativo

DAPT Terapia Antiagregante Plaquetaria Dual

BID Dos veces al día

DES Stent de biopolímero que libera medicamento

BMS Stent metálico

CV Cardiovascular

IAM Infarto Agudo del Miocardio