

Colección

Acontecimientos Terapéuticos

Serie

Aterotrombosis (III)



Bernard Schultze, «Magna mater» (detalle), óleo sobre tela, 1993

Revisión Sistemática sobre los Efectos del Abandono del Tratamiento con Acido Acetilsalicílico en Pacientes con Riesgo de Sufrir Eventos Coronarios

University of Turin, Turin, Italia; Catholic University, Roma, Italia; Antwerp Cardiovascular Institute Middelheim, Antwerp, Bélgica y otros centros participantes. Pág. 3

Efectos del Clopidogrel sobre el Riesgo de Reinfarto de Miocardio

TIMI Study Group, the Cardiovascular Division, Brigham & Women's Hospital, and Harvard School of Medicine, Boston, EE.UU. Pág. 6

Comparación de los Efectos Antiplaquetarios con el Empleo de Tres Dosis de Carga de Clopidogrel

Institut de Cardiologie-Pitié Salpêtrière University Hospital; Service de Cardiologie-Lariboisière University Hospital; Service de Cardiologie-Saint-Antoine University Hospital y otros centros participantes; París, Francia. Pág. 8

Importancia de Evitar la Interrupción de la Terapia Antiplaquetaria Dual tras la Colocación de Stents Coronarios

American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and interventions, American College of Surgeons, and American Dental association, EE.UU. Pág. 11



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Revisión Sistemática sobre los Efectos del Abandono del Tratamiento con Acido Acetilsalicílico en Pacientes con Riesgo de Sufrir Eventos Coronarios

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

A Systematic Review and Meta-Analysis on the Hazards of Discontinuing or not Adhering to Aspirin among 50 279 Patients at Risk for Coronary Artery Disease

de los autores

Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Agostini P y colaboradores

integrantes de

University of Turin, Turín, Italia; Catholic University, Roma, Italia; Antwerp Cardiovascular Institute Middelheim, Antwerp, Bélgica y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por

European Heart Journal

27(22):2667-2674, Nov 2006

La falta de adherencia a la terapia con ácido acetilsalicílico tiene consecuencias perjudiciales en los pacientes con riesgo elevado de sufrir eventos cardiovasculares nuevos recurrentes. En los pacientes con alto riesgo de hemorragia que requieren intervenciones invasivas, la suspensión del tratamiento no debe exceder los 8 a 10 días.

La enfermedad coronaria (EC) es una de las principales causas mundiales de morbilidad y su impacto podría aumentar en las próximas décadas. La terapia antitrombótica es fundamental en el manejo de los pacientes con riesgo de EC y en aquellos que sufrieron un evento coronario previo. El ácido acetilsalicílico (AAS) es el antiplaquetario de uso más frecuente en el mundo por su favorable perfil de riesgo-beneficio y de costo-beneficio. Sin embargo, el impacto de eventos adversos asociados con un esquema a largo plazo con AAS no es menor, principalmente por el elevado número de pacientes en tratamiento y por la duración prolongada de éste.

Los casos de alergia al AAS ocurren con una frecuencia baja y predecible; la mayoría de los efectos adversos se asocian con sus propiedades farmacodinámicas (inhibición de la síntesis de prostaglandinas y tromboxano), lo que deriva en altas tasas de hemorragia, en especial del tubo digestivo. El abandono del tratamiento con AAS espontáneo y no supervisado luego de un año es de hasta el 18% en los pacientes con EC establecida, de mayor edad, de sexo femenino, con menor nivel educativo y solteros.

Debido a la incertidumbre acerca de los peligros del abandono del tratamiento con AAS en los pacientes con riesgo de EC, los autores realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis de los estudios publicados sobre el tema.

Métodos

Se efectuaron búsquedas en bases de datos electrónicas sobre estudios publicados hasta enero de 2006. Se incluyeron estudios en seres humanos, en pacientes con riesgo de EC o con EC establecida y sobre la determinación cuantitativa del riesgo cardiovascular (CV) de la discontinuación o falta de adherencia al tratamiento con AAS.

Resultados

De los 612 estudios evaluados, se seleccionaron 6 (50 729 pacientes). En un estudio prospectivo realizado en 1 358 pacientes internados por infarto agudo de miocardio (IAM) con seguimiento durante 1 mes, los pacientes que interrumpieron la terapia con AAS en forma reciente presentaron un riesgo significativamente más elevado de mortalidad a 1 mes o del IAM y hemorragia, aun en análisis multivariados. El infarto se produjo 11.9 ± 0.8 días luego del abandono del AAS; esta interrupción ocurrió en el 64% de los casos fundamentalmente debido a la indicación del médico a causa de una cirugía programada.

Se obtuvieron datos similares en 1 236 pacientes internados por síndromes coronarios agudos (SCA). La discontinuación del tratamiento estuvo involucrada en el 4.1% de los eventos coronarios del total de pacientes internados por SCA (31 SCA sin elevación del segmento ST y 20 con elevación del segmento ST) y en el

13.3% de los eventos entre aquellos que presentaron recaída luego de un episodio de SCA. Se observó una asociación significativa entre la discontinuación del tratamiento con AAS y el SCA con elevación del segmento ST. El intervalo entre la interrupción de la terapia y el evento coronario agudo fue de 10 ± 1.9 días.

Newby y colaboradores publicaron los resultados a largo plazo de un estudio en pacientes en tratamiento con AAS luego del diagnóstico de EC comparados con aquellos con uso no homogéneo de éste (no usuarios, usuarios que luego abandonaron el tratamiento o usuarios con adherencia incompleta). El resultado fue un efecto protector importante en los pacientes con adherencia al AAS, respecto aquellos sin adherencia, sobre la mortalidad por todas las causas durante un seguimiento de 7 años, lo que confirma los beneficios de su empleo a largo plazo y los riesgos de la interrupción o no adherencia al tratamiento.

Iakovou y colaboradores observaron que en los pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP) ($n = 2\,229$) la interrupción de la terapia antiplaquetaria se asoció con riesgo de muerte, infarto de miocardio no mortal o trombosis del *stent*. La discontinuación del AAS o de las tienopiridinas en 17 pacientes condujo a episodios adversos mayores en el 29% de los casos.

Dacey y colaboradores publicaron un estudio de casos y controles realizado en 8 641 pacientes sometidos a derivación coronaria. El empleo de AAS durante la semana anterior a la cirugía se asoció con reducción del riesgo de mortalidad intrahospitalaria por todas las causas, sin modificación en la tasa de reexploración por hemorragia, cantidad de drenaje por el tubo torácico o transfusión de sangre.

Mangano y colaboradores demostraron que la reanudación temprana de la terapia con AAS (48 horas luego de la derivación coronaria) condujo a una reducción significativa de los eventos adversos intrahospitalarios—entre ellos mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio, ictus, insuficiencia renal y isquemia mesentérica—, sin efecto perjudicial sobre la curación de las heridas.

Metaanálisis

Los resultados mostraron una asociación altamente significativa entre la discontinuación o falta de adherencia al AAS y los eventos adversos. Si bien el metaanálisis puede considerarse sólido, dado que se realizó mediante el abordaje de efecto aleatorizado, la heterogeneidad estadística constituye una limitación.

Análisis adicionales

Un aspecto importante es el intervalo transcurrido entre la interrupción del tratamiento con AAS y la apa-

rición de eventos adversos trombóticos. Aunque el presente trabajo no fue diseñado para evaluar este tema, los datos señalan un intervalo de 10.66 días. Esto coincide con la vida media de las plaquetas y sugiere que si es necesario interrumpir la administración de AAS debido a la realización de intervenciones invasivas en pacientes con riesgo elevado de hemorragia el tratamiento debe reiniciarse antes de transcurridos 8 a 10 días.

Discusión

Desde el punto de vista fisiopatológico, es probable que la elevación de rebote de la síntesis de tromboxano por las plaquetas sea uno de los mecanismos subyacentes más importantes del riesgo trombótico asociado con la interrupción del tratamiento con AAS. Sin embargo, los estudios *in vitro* e *in vivo* sobre este tema aún son limitados.

Si bien los antiplaquetarios empleados con mayor frecuencia—AAS, ticlopidina y clopidogrel— presentan similar actividad antitrombótica, tienen diferentes mecanismos de acción, perfil de seguridad y precio, por lo que la sustitución de uno por otro no es una cuestión irrelevante.

El AAS no sólo inhibe la síntesis de tromboxano A₂ por unión irreversible con la ciclooxigenasa; también promueve otras acciones protectoras vasculares, como la inducción de la síntesis de óxido nítrico en los neutrófilos y las células endoteliales. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas en las células endoteliales—a diferencia de la acción sobre la síntesis de tromboxano— es de corta duración, dada la capacidad de las células endoteliales de sintetizar nuevas proteínas. En cambio, las plaquetas no pueden sintetizar proteínas, por lo que la acción del AAS sobre ellas es irreversible. Además, el AAS tiene efectos antiinflamatorios, incluso en dosis bajas. La inflamación ha sido asociada con peor evolución en los pacientes cardiovasculares.

Por otra parte, las tienopiridinas ejercen un mecanismo de acción diferente—inhiben el receptor de ADP—y probablemente tengan menos efectos pleiotrópicos. Por lo tanto, el cambio de AAS en bajas dosis a otro antiplaquetario podría no tener los mismos efectos cardiovasculares que los de este agente tan bien conocido, asequible y muy eficaz.

La presente revisión sistemática confirma el considerable efecto perjudicial de la discontinuación del tratamiento con AAS en sujetos con riesgo elevado de sufrir eventos cardiovasculares nuevos o recurrentes. El riesgo similar entre los pacientes con EC aguda y aquellos sometidos a derivación coronaria demuestra que los beneficios de continuar la terapia con AAS no están restringidos a un subgrupo específico de pacientes. El aumento del riesgo de los pacientes tratados con ICP con *stents* liberadores de fármacos

puede explicarse por el entorno trombótico generado por esa intervención y la consiguiente dependencia de esquemas antiplaquetarios de alta intensidad durante varios meses.

Otro hallazgo importante de este trabajo se refiere a la homogeneidad en el intervalo entre la discontinuación del ácido acetilsalicílico y los eventos trombóticos informada por diferentes estudios. El intervalo de 10 días coincide con los datos fisiológicos de la renovación de las plaquetas e implica que, en caso de requerirse la interrupción momentánea del AAS, el tratamiento debe reinstaurarse antes de transcurridos 10 días.

La propuesta de los autores para el manejo de los pacientes en tratamiento con AAS que deben ser sometidos a procedimientos invasivos es continuar la terapia en todos aquellos con riesgo bajo de hemorragia y en quienes tienen mayor riesgo de ésta que serán sometidos a cirugía no cardíaca o a cirugía de derivación coronaria.

En el caso de los pacientes programados para cirugía cardíaca mayor o cirugía no cardíaca, suele aconsejarse la interrupción de la administración de AAS 3 días antes de la intervención, con su reinstauración no más de 3 días después, y el empleo de anticoagulantes por vía parenteral, como heparina no fraccionada o de bajo peso molecular.

Los pacientes tratados con *stents* coronarios deben ser manejados de manera más cuidadosa. Los autores sugieren continuar con AAS y tienopiridinas hasta que se complete la endotelización del *stent*: ≥ 4 semanas para *stents* metálicos; ≥ 3 meses para *stents* liberadores de sirolimus y ≥ 6 meses para *stents* liberadores de paclitaxel.

Conclusiones

Esta revisión sistemática sugiere que la falta de adherencia al tratamiento con AAS se asocia con pronóstico desfavorable en los pacientes con EC o con riesgo moderado a alto de sufrirla.

Efectos del Clopidogrel sobre el Riesgo de Reinfarto de Miocardio

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Usefulness of Clopidogrel in Abolishing the Increased Risk of Reinfarction Associated with Higher Platelet Counts in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction (Results from CLARITY-TIMI 28)

de los autores

Gibson CM, Ly HQ, Murphy SA y colaboradores

integrantes de

TIMI Study Group, the Cardiovascular Division, Brigham & Women's Hospital, and Harvard School of Medicine, Boston, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 3 páginas, fue editado por

American Journal of Cardiology

98(6):761-763, Nov 2006

El clopidogrel suprime el aumento del riesgo de reinfarto en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST y recuento plaquetario elevado.

La buena evolución del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAM-ST) se relaciona con un flujo coronario temprano, completo y sostenido. El reinfarto y la incapacidad para mantener una restauración total temprana de la permeabilidad vascular se asocian con duplicación de la mortalidad a los 2 años. Es difícil identificar a los pacientes con riesgo incrementado de reinfarto sólo por la evaluación de las características clínicas. Por ello, puede ser útil un dato de laboratorio, el recuento de plaquetas. Este parámetro ha sido relacionado con riesgo elevado de persistencia del trombo y IAM recurrente luego de la terapia fibrinolítica. El incremento del volumen plaquetario también ha sido asociado con mayor riesgo de eventos adversos. En estudios previos, se demostró que hay asociación entre recuentos plaquetarios iniciales altos y peor evolución clínica y angiográfica en pacientes con IAM-ST. Los autores evaluaron la hipótesis de que la terapia antiplaquetaria puede mitigar el efecto de recuentos basales elevados de plaquetas sobre la evolución clínica.

Métodos

El presente estudio, CLARITY-TIMI 28 (*Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction*), aleatorizado y a doble ciego, incluyó a 3 491 pacientes con IAM-ST. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a recibir clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg/d) o placebo. Además, recibieron tratamiento con un

agente fibrinolítico elegido por cada médico tratante, ácido acetilsalicílico (AAS) (150 mg a 325 mg en el primer día seguido de 75 mg/d a 162 mg/d) y heparina no fraccionada durante 48 horas (en pacientes tratados con agentes fibrinolíticos de acción específica sobre la fibrina). Se realizó angiografía coronaria en el período de 48 a 192 horas después del ingreso al estudio. Los pacientes recibieron la medicación de estudio diariamente, incluido el día de la angiografía coronaria. La intervención coronaria percutánea se realizó a criterio del investigador.

El criterio de valoración principal del estudio fue uno compuesto de arteria ocluida relacionada con el infarto en la angiografía o fallecimiento o recurrencia del infarto antes de la angiografía. Los recuentos plaquetarios se obtuvieron al inicio del estudio y fueron clasificados en subgrupos de cientos multiplicados por $10^3/\mu\text{l}$: grupo 1, $< 200 \times 10^3/\mu\text{l}$; grupo 2, entre 201 y $300 \times 10^3/\mu\text{l}$; y grupo 3, $> 300 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Se utilizó un modelo de regresión logística para el análisis del reinfarto a los 30 días. Este modelo se ajustó según las características de base, que difirieron significativamente entre los grupos de plaquetas en el análisis de una variable (edad, sexo femenino, antecedente de hipertensión, antecedente de diabetes, tabaquismo, tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el tratamiento fibrinolítico y el tipo de heparina empleado al inicio) y en los correlatos clínicos de peor evolución del IAM-ST (infarto anterior, presión arterial sistólica y clasificación de Killip en la presentación). Los recuentos plaquetarios más elevados

fueron comparados con el grupo de referencia de pacientes con recuento plaquetario $< 200 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Resultados

No se observaron diferencias significativas entre los pacientes que recibieron clopidogrel o placebo en la distribución de grupos de recuento de plaquetas basal (clopidogrel 22.2% en el grupo 1, 58.2% en el 2, 19.7% en el 3; placebo 22.2% en el grupo 1, 58.1% en el 2 y 19.7% en el 3) o en la mediana del recuento de plaquetas (clopidogrel $242.5 \times 10^3/\mu\text{l}$, 205.5 a 289; placebo $244 \times 10^3/\mu\text{l}$, 206 a 287.5). Respecto de las características de base, el grupo con recuento plaquetario más elevado se asoció con menor edad, predominio de mujeres, menor número de pacientes con antecedente de hipertensión y diabetes y un lapso de tiempo menor entre el inicio de los síntomas y el comienzo de la terapia fibrinolítica.

Las tasas de reinfarcto aumentaron con el incremento de los niveles de plaquetas circulantes en los pacientes que recibieron placebo (3.6% en el grupo 1, 5.4% en el 2 y 9% en el 3; p para la tendencia = 0.0025). No se observó esta relación en los pacientes tratados con clopidogrel (3.2% en el grupo 1, 4.1% en el 2 y 3.3% en el 3; p para tendencia = 0.9073). El término de interacción entre reinfarcto, grupo de plaquetas y tratamiento aleatorizado resultó en el límite de la significación ($p = 0.064$).

En el modelo de variables múltiples ajustado por edad, sexo femenino, antecedente de hipertensión, antecedente de diabetes, tabaquismo, infarcto anterior, lapso de tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la administración de la terapia fibrinolítica, presión arterial sistólica en la presentación, clasificación de Killip en la presentación y tipo inicial de heparina empleada, el recuento plaquetario elevado persistió asociado en forma independiente con mayores tasas de reinfarcto a los 30 días.

En comparación con el grupo de referencia con recuento plaquetario $< 200 \times 10^3/\mu\text{l}$, el *odds ratio* multifactorial para reinfarcto fue de 1.45 (intervalo de confianza del 95% [IC]: 0.91-2.31; $p = 0.119$) para recuentos de plaquetas entre $200 \times 10^3/\mu\text{l}$ y $300 \times 10^3/\mu\text{l}$ y de 1.78 (IC: 1.03 -3.08; $p = 0.038$) para recuentos de plaquetas $> 300 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Discusión

Este estudio confirma observaciones previas acerca de la asociación independiente entre el incremento de los niveles de plaquetas y el aumento del riesgo de eventos adversos, en particular respecto del riesgo de reinfarcto en el contexto del IAM-ST. La terapia con clopidogrel inhibe el aumento del recuento de plaquetas, asociado con el incremento del riesgo de reinfarcto. Aunque el estudio demuestra el posible papel de las plaquetas en el reinfarcto, el papel de éstas en el inicio del IAM fue demostrado en el estudio *Physicians' Health Study*. Este estudio aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, de tratamiento con 325 mg/d de AAS en días alternos incluyó a 22 071 médicos varones de los EE.UU. Los médicos asignados al azar a placebo mostraron una variación circadiana en el inicio del infarcto de miocardio, con un pico primario entre las 4 y 10 A.M. ($p < 0.001$). En el grupo asignado a AAS, la variación circadiana fue mínima, debido principalmente a una marcada reducción del pico matutino de reinfarcto. El mayor descenso fue observado durante un intervalo de 3 horas inmediatamente después de despertar. Durante este período, el riesgo de infarcto es 2 veces el de cualquier otro intervalo comparable ($p < 0.001$). Los resultados del *Physicians' Health Study* apoyan la hipótesis de que el aumento de la agregabilidad plaquetaria por la mañana contribuye al inicio del infarcto de miocardio y que el AAS disminuye el riesgo de IAM-ST mediante la inhibición de la agregación plaquetaria durante estos momentos críticos.

El presente estudio es un análisis retrospectivo de los datos obtenidos de un estudio aleatorizado, el estudio TIMI 28-CLARITY. Sus resultados, señalan los autores, pueden aplicarse a la población de pacientes incluida en el estudio, pero podrían no ser aplicables a todos los pacientes de la atención clínica.

En conclusión, en los pacientes con IAM-ST tratados con AAS y un agente fibrinolítico, los recuentos de plaquetas elevados en la presentación se asocian independientemente con riesgo elevado de reinfarcto. La terapia con clopidogrel suprime el aumento del riesgo de reinfarcto relacionado con el incremento en los recuentos plaquetarios. Estos datos parecen señalar un posible papel de las plaquetas en los episodios de reinfarcto.

Comparación de los Efectos Antiplaquetarios con el Empleo de Tres Dosis de Carga de Clopidogrel

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

A Randomized Comparison of High Clopidogrel Loading Doses in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes

de los autores

Montalescot G, Sideris G, Meuleman C y colaboradores

integrantes del

Institut de Cardiologie-Pitié Salpêtrière University Hospital; Service de Cardiologie-Lariboisière University Hospital; Service de Cardiologie-Saint-Antoine University Hospital y otros centros participantes; París, Francia

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por

Journal of the American College of Cardiology

48(5):931-938, Nov 2006

En pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, las dosis de carga de clopidogrel > 300 mg se asocian con inicio de acción más rápido, mayor meseta de inhibición de la agregación plaquetaria y mayor reducción de la activación plaquetaria durante las primeras 24 horas.

La inhibición temprana y óptima de la función plaquetaria constituye un importante objetivo terapéutico para pacientes con síndromes coronarios agudos (SCA) o sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP). En el tratamiento antiplaquetario con clopidogrel –un antagonista del receptor de difosfato de adenosina (ADP) P2Y₁₂– esto se ha logrado tradicionalmente con el empleo de una dosis inicial de carga (DC) de 300 mg por vía oral, lo que reduce el lapso de tiempo hasta el inicio de acción desde pocos días hasta pocas horas y se asocia en diversas situaciones con beneficio clínico significativo en combinación con el ácido acetilsalicílico (AAS). No obstante, en el contexto de la atención de urgencia o de la ICP, el inicio de acción lento aún constituye un problema, por lo que se han efectuado pequeños estudios aleatorizados para evaluar mayores DC de clopidogrel; por ejemplo, entre los 400 mg y 600 mg. La mayoría de estos estudios sugieren que DC más elevadas reducen el tiempo para alcanzar la inhibición de la agregación plaquetaria (IAP) óptima. Otros datos recientes también sugieren que hay un mayor beneficio con el empleo de la DC de 600 mg, en comparación con la estándar de 300 mg, sobre la liberación de marcadores cardíacos luego de la ICP. La mayoría de estos estudios fueron unicéntricos y abrieron DC de clopidogrel ≤ 600 mg.

Los autores realizaron un estudio multicéntrico aleatorizado de grupos paralelos para evaluar los efectos de tres diferentes DC de clopidogrel hasta una dosis de 900 mg. Para determinar con precisión el inicio de

acción y el tiempo hasta el efecto máximo sobre la inhibición de la función plaquetaria con diferentes DC se empleó el muestreo de puntos de tiempo múltiples.

El objetivo principal del estudio fue evaluar la agregación plaquetaria (AP). Sin embargo, también se analizaron la activación plaquetaria y los marcadores de inflamación y necrosis durante las primeras 24 horas. Los investigadores decidieron estudiar pacientes con SCA sin elevación del segmento ST antes de que se presentaran al laboratorio de cateterización para evitar interacción entre la ICP y la cinética de los marcadores. Por último, durante 1 mes de seguimiento se evaluaron minuciosamente los eventos de hemorragia e isquemia.

Métodos

Este estudio aleatorizado de grupos paralelos (ALBION [Assessment of the best Loading dose of clopidogrel to Blunt platelet activation, Inflammation and Ongoing Necrosis]), incluyó a pacientes internados por SCA sin elevación del ST, se realizó en 7 centros cardiológicos de París. Los criterios de inclusión fueron edad > 18 años y ≤ 85 años; inicio de síntomas isquémicos < 48 horas y cambios en por lo menos uno de los siguientes parámetros: segmento ST, onda T o troponina positiva; tratamiento al ingreso al hospital con 250 mg a 500 mg de AAS oral o intravenoso y heparina de bajo peso molecular (HBPM); y asignación a tratamiento con clopidogrel. Los criterios de exclusión fueron: cateterización previa a la aleatorización o programada para < 24 horas luego de la aleatorización, contraindicación para

HBPM, clopidogrel o AAS, hipertensión grave, recuento de plaquetas $< 100\,000/\text{mm}^3$, recuento de neutrófilos $< 1\,800/\text{mm}^3$, incremento del riesgo de hemorragia y empleo de otras medicaciones (< 10 días) no permitidas. El paciente fue excluido del análisis en caso de ICP de emergencia o de empleo de inhibidor de GP IIb/IIIa durante las 24 horas del período de estudio.

En el día 1, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a una DC de 300 mg, 600 mg o 900 mg de clopidogrel por vía oral por la mañana. Después de 24 horas de la DC, iniciaron un esquema con 75 mg/d de clopidogrel y ≤ 100 mg/d de AAS. Se administró HBPM 2 veces por día. Después de la toma de muestras de sangre, se realizaron pruebas de agregación plaquetaria y de citometría de flujo. Se midieron marcadores de inflamación (proteína C reactiva de alta sensibilidad [PCR-as], antígeno del factor de von Willebrand [vWF Ag], inhibidor del activador del plasminógeno 1[PAI-1] y ligando soluble de CD40 [sCD40L]) y de mionecrosis (troponina I).

La agregación plaquetaria se indujo por la adición de ADP. En cuanto a la citometría de flujo, los marcadores de activación plaquetaria fueron determinados en plaquetas sin estimulación o con estimulación con ADP. Además, se midió la fosforilación de la fosfoproteína estimulada por vasodilatadores (VASP [*vasolita-dor-stimulated phosphoprotein*]). El índice de VASP se calculó por la mediana de la intensidad de fluorescencia (MIF) de muestras incubadas con prostaglandina E1 y ADP.

El objetivo principal del estudio fue evaluar las modificaciones de la AP (IAP %). Se comparó el perfil cinético de la IAP mediado por clopidogrel inducido por 5 $\mu\text{mol/l}$ de ADP entre los tres grupos respecto del cambio desde el inicio hasta cada punto de tiempo y el efecto máximo. Se aplicaron los mismos criterios al perfil cinético de la inhibición de la AP inducida por 20 $\mu\text{mol/l}$ de ADP.

Los objetivos secundarios fueron la cinética de la inhibición de la activación plaquetaria (receptores de GP IIb/IIIa activados, expresión de P-selectina, unión de fibrinógeno, P-VASP), frecuencia de baja respuesta (IAP $< 10\%$ a las 6 horas), el impacto sobre marcadores de inflamación (PCR, vWF Ag, PAI-1, sCD40L), el efecto de troponina I, incidencia de muerte, infarto de miocardio o recurrencia de isquemia que conducen a revascularización o rehospitalización, y perfil de seguridad según las definiciones de hemorragia de GUSTO (*Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Arteries*).

Resultados

Fueron incluidos en el estudio 103 pacientes con SCA sin elevación del segmento ST.

Inhibición de la agregación plaquetaria

En el grupo con DC de 300 mg, la inhibición máxima por clopidogrel de la AP inducida por 5 $\mu\text{mol/l}$ de ADP

se alcanzó después de las 6 horas de la administración del medicamento. Las DC mayores se asociaron con inicio de la inhibición significativamente más rápido (dentro de 6 horas: $p < 0.05$ en los 3 puntos de tiempo con DC de 600 mg y 900 mg respecto de 300 mg). Las DC de clopidogrel más elevadas produjeron IAP máximas, significativamente mayores en comparación con las logradas con la dosis habitual de 300 mg. Para cada una de las DC más altas, este incremento significativo de la inhibición plaquetaria se observó aún a las 24 horas.

Con el empleo de 20 $\mu\text{mol/l}$ de ADP, la cinética de la IAP fue más rápida con 900 mg, lo que produjo significativamente mayor IAP luego de 1 hora de la administración de clopidogrel respecto de la dosis de 300 mg. Transcurridas 2 horas, el nivel de IAP obtenido con 900 mg fue mayor que el obtenido con la meseta de IAP con 300 mg. El inicio de acción de la DC de 600 mg fue intermedio. Se observó una relación de dosis y efecto similar para la meseta máxima de IAP. Con la DC de 900 mg de clopidogrel, se observó una inhibición significativamente mayor en todos los puntos de tiempo entre 1 y 24 horas en comparación con la dosis de 300 mg. Con 600 mg, se observaron niveles intermedios que resultaron estadísticamente diferentes de los 300 mg a las 4 horas.

La comparación del área bajo la curva (ABC) de 24 horas para IAP sugirió nuevamente un efecto de dosis-respuesta, con ABC significativamente superiores en los grupos de DC de 600 mg y 900 mg respecto de 300 mg.

Aunque la IAP máxima aumentó con dosis mayores, se obtuvo entre las 5 y 6 horas en los tres grupos con AP inducida por 5 y 20 $\mu\text{mol/l}$ de ADP. Con 5 $\mu\text{mol/l}$ de ADP, el porcentaje de pacientes con baja respuesta (IAP $< 10\%$ a las 6 horas) fue del 28.6% con DC de 300 mg, de 17.2% con DC de 600 mg y de 7.1% con DC de 900 mg ($p = 0.20$). Con 20 $\mu\text{mol/l}$ de ADP, los resultados fueron de 46.4%, 20.7% y 10.7%, respectivamente ($p = 0.007$).

Activación plaquetaria

Todas las DC de clopidogrel redujeron la expresión de membrana plaquetaria de PAC-1, P-selectina, y fibrinógeno luego de la estimulación. Los picos de disminución de estos marcadores ocurrieron entre las 5 y 6 horas posteriores a cada DC de clopidogrel. A las 6 horas, se redujo significativamente la expresión de PAC-1 en los grupos con DC de 600 mg y 900 mg de clopidogrel en comparación con el de 300 mg y la estimulación de P-selectina en el grupo de 900 mg en comparación con el de 300 mg; además, en el mismo período de tiempo, en los tres grupos disminuyó la unión del fibrinógeno a la membrana plaquetaria, sin diferencias significativas entre ellos.

El contenido plaquetario de VASP fosforilada aumentó tras la inhibición de la vía de la adenilato ciclasa (AC) por ADP. Este incremento fue dependiente de la dosis a las 6 horas, con resultados similares a las 24 horas. El índice de VASP, que establece la inhibición de la vía de AC plaquetaria dependiente de ADP, también mostró un efecto de dosis y respuesta que favoreció al grupo de DC de 900 mg; esta diferencia persistió a las 24 horas.

Marcadores de inflamación y mionecrosis

A las 24 horas, se observó una tendencia hacia una mayor reducción de la PCR-as con DC crecientes de clopidogrel. Los niveles de PAI-1, sCD40L y vWF Ag no mostraron alteraciones significativas en las primeras 24 horas por la administración de DC crecientes de clopidogrel. Los niveles medios de troponina I o creatinaquinasa no difirieron entre los grupos a las 6 o 24 horas. En el día 2, se observó una tendencia hacia una menor incidencia de aumento de niveles de troponina I durante las primeras 24 horas con DC crecientes de clopidogrel.

Eventos adversos cardíacos mayores y seguridad

La incidencia de estos eventos adversos fue numéricamente inferior en los grupos con DC más elevadas, pero este resultado no fue estadísticamente significativo. No se observaron episodios de hemorragia grave durante el estudio y la incidencia de hemorragia leve fue equiparable entre los tres grupos.

Discusión

Los resultados del estudio ALBIN demuestran que las DC de clopidogrel > 300 mg se asocian con inicio de acción más rápido y mayores niveles de IAP en pacientes con SCA sin elevación del ST. Se observó un efecto de dosis-respuesta para la IAP con las tres

DC con 20 $\mu\text{mol/l}$ de ADP e inhibición de la activación plaquetaria. En comparación con la DC estándar de 300 mg, la de 900 mg produce mayor inhibición plaquetaria en el término de 1 hora; este efecto persiste por lo menos durante 24 horas. Además, con mayores DC se observó una tendencia hacia menor necrosis miocárdica.

La inhibición plaquetaria por clopidogrel es dependiente de la dosis y el tiempo. Los resultados sugieren un beneficio gradual de 600 mg y 900 mg para lograr un bloqueo más completo del receptor P2Y₁₂ respecto de 300 mg; esto se traduce en mayor inhibición de la activación y agregación plaquetaria. La medición del receptor activado GP IIb/IIIa, unión de fibrinógeno y expresión de P-selectina indicó menor activación plaquetaria con las dos dosis más elevadas de clopidogrel. La prueba de fosforilación de VASP, que constituye la evaluación más racional de la activación del receptor plaquetario P2Y₁₂ inducida por ADP y, en consecuencia, un marcador específico del efecto del clopidogrel, demostró una relación de dosis y efecto con las tres DC. El cálculo del índice de VASP confirmó la mayor inhibición obtenida con dosis crecientes de clopidogrel. En contraste con informes previos, que refirieron un potencial efecto antiinflamatorio del clopidogrel, el presente estudio no mostró reducción significativa de los marcadores de inflamación.

Conclusión

En pacientes con SCA sin elevación del ST con riesgo moderado, las DC de clopidogrel > 300 mg se asocia con un inicio de acción más rápido, mayor meseta de IAP, menor frecuencia de baja respuesta y mayor reducción de la activación plaquetaria durante las primeras 24 horas, todo lo cual sugiere una relación de dosis-efecto.

Importancia de Evitar la Interrupción de la Terapia Antiplaquetaria Dual tras la Colocación de Stents Coronarios

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIIC en base al artículo

Prevention of Premature Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy in Patients with Coronary Artery Stents

de los autores

Grines CL, Bonow RO, Casey DE y colaboradores

integrantes del

American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 6 páginas, fue editado por

Circulation

115(6):813-818, Feb 2007

La terapia antiplaquetaria dual con ácido acetilsalicílico y tienopiridinas debe continuarse durante 12 meses luego de la colocación de un stent coronario liberador de fármacos y, en caso de cirugía, continuar con ácido acetilsalicílico en pacientes de alto riesgo hasta la reinstauración del tratamiento.

Después de la colocación de un *stent* metálico, la administración de tienopiridinas (clopidogrel, ticlopidina) junto con ácido acetilsalicílico (AAS) disminuye notablemente la incidencia de eventos cardíacos adversos mayores tempranos en comparación con el AAS solo o en combinación con warfarina. Además, el empleo de tienopiridinas más AAS por un período de hasta un año, luego de síndromes coronarios agudos (SCA) sin elevación del segmento ST, disminuye la incidencia de eventos cardiovasculares (CV) isquémicos y es recomendado por las guías terapéuticas del *American College of Cardiology/American Heart Association* para el tratamiento de los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) y de aquellos con SCA sin elevación del segmento ST.

A pesar de estos beneficios, la terapia antiplaquetaria suele abandonarse en forma temprana dentro del primer año tras la colocación del *stent*, ya sea por parte del paciente o de los médicos que desconocen las graves consecuencias de la interrupción del tratamiento. El principal efecto adverso asociado con la interrupción temprana de la terapia antiplaquetaria es la trombosis del *stent*, que en la mayoría de los casos conduce a infarto de miocardio (IAM) o muerte.

A continuación se detalla el documento elaborado por la *American College of Cardiology*, la *Society of Cardiovascular Angiography and Interventions*, el *American College of Physicians*, el *American College of Surgeons* y la *American Dental Association* para destacar las principales complicaciones de la interrupción

temprana de la terapia con tienopiridinas y las posibles estrategias para reducir al mínimo esa situación.

Terapia antiplaquetaria dual para la prevención de eventos cardiovasculares isquémicos y trombosis del stent

Las recomendaciones actuales para la prevención de la trombosis del *stent* señalan que los pacientes deben ser tratados, como mínimo, con 75 mg de clopidogrel y 325 mg de AAS durante 1 mes luego de la colocación de un *stent* metálico, por 3 meses tras la implantación de un *stent* liberador de sirolimus, por 6 meses en el caso de *stents* liberadores de paclitaxel e idealmente hasta 12 meses si no hay alto riesgo de hemorragia. Estas recomendaciones derivan de los esquemas antiplaquetarios empleados en estudios realizados para obtener la aprobación de la FDA (lesiones de bajo riesgo en pacientes de bajo riesgo) y del tiempo transcurrido hasta la endotelización adecuada del *stent* metálico para reducir el riesgo de trombosis de éste. No obstante, los *stents* liberadores de fármacos (SLF) se están utilizando en lesiones de alto riesgo y podrían estar relacionados con retraso o ausencia de la endotelización, reacciones de hipersensibilidad localizada y trombosis tardía del *stent*.

La trombosis del *stent* suele ocurrir durante el primer mes tras su colocación (trombosis subaguda del *stent*). Sin embargo, se han descrito varios casos de trombosis tardía del *stent* —en particular en pacientes con colocación de SLF— meses o incluso años después del implante.

En la mayoría de los casos, la trombosis del *stent* es un evento que deriva en complicaciones potencialmente mortales. En un análisis de seis estudios y registros de la década de los noventa, la incidencia de muerte o IAM asociado con trombosis del *stent* documentada angiográficamente fue del 64.4%.

En la actualidad, con el empleo de la terapia antiplaquetaria dual, la incidencia promedio de trombosis subaguda del *stent* es del 1%. El momento de presentación de la trombosis parece estar retrasado en el caso de los SLF. Los predictores de trombosis tardía del *stent* (1 a 12 meses) comprenden la colocación de *stents* en vasos pequeños, lesiones múltiples, *stents* largos, lesiones ostiales o en bifurcaciones, braquiterapia previa, baja fracción de eyección, edad avanzada, diabetes mellitus, insuficiencia renal, SCA y la interrupción temprana de los antiplaquetarios.

En diciembre de 2006, en un panel convocado por la FDA, se analizó la trombosis del *stent* y la seguridad de los SLF. La conclusión refiere que parece haber un exceso en el número de trombosis tardías del *stent* con los SLF, pero su magnitud no se conoce con certeza. El panel coincidió en la recomendación de 12 meses de terapia antiplaquetaria dual luego de la colocación de un SLF en los pacientes sin riesgo elevado de hemorragia, aunque se requieren estudios clínicos aleatorizados de gran magnitud para determinar la duración apropiada de ese tipo de terapia.

Interrupción prematura de la terapia con tienopiridinas y trombosis del *stent*

La interrupción prematura de la terapia con tienopiridinas se asocia con incremento importante del riesgo de trombosis del *stent* y es su principal predictor independiente en análisis multivariados.

En un gran estudio observacional de pacientes tratados con SLF, la trombosis del *stent* se observó en el 29% de aquellos en quienes se había discontinuado prematuramente la terapia antiplaquetaria.

Spertus y colaboradores publicaron un análisis del estudio PREMIER (*Prospective Registry Evaluating Myocardial Infarction: Events and Recovery*) de 500 pacientes con IAM agudo tratados con SLF. La tasa de mortalidad en los siguientes 11 meses en quienes discontinuaron el tratamiento con tienopiridinas fue del 7.5%; esta tasa fue del 0.7% en quienes no interrumpieron el tratamiento.

Trombosis del *stent* luego de cirugía no cardíaca

Se han informado varios incidentes de trombosis del *stent* tras la discontinuación de la terapia antiplaquetaria debido a cirugía no cardíaca en pacientes con colocación reciente de *stents* coronarios. Se publicaron los resultados de 40 pacientes tratados con *stents* metálicos sometidos a cirugía no cardíaca dentro de los 6 meses de la implantación del *stent*: 7 pacientes sufrie-

ron IAM, de los cuales 6 fueron mortales; en 5/7 casos, la terapia con ticlopidina había sido interrumpida antes de la cirugía. En un análisis similar de 47 pacientes sometidos a cirugía no cardíaca dentro de los 90 días de la colocación del *stent* metálico, 6/7 pacientes en quienes se interrumpió la administración de tienopiridinas murieron, probablemente debido a trombosis del *stent*.

Factores relacionados con la interrupción prematura de la terapia con tienopiridinas

La interrupción prematura del tratamiento con tienopiridinas puede deberse a varios motivos; uno de ellos ha sido el costo del clopidogrel. En un análisis del registro PREMIER, los factores identificados con la discontinuación prematura de la terapia con tienopiridinas fueron los siguientes: edad avanzada, no haber completado la escuela secundaria, ausencia de indicaciones de alta, falta de derivación para rehabilitación cardíaca, enfermedad CV preexistente y falta de atención médica por los costos. Los investigadores concluyeron en que podría requerirse una educación adicional de los pacientes respecto de la importancia de continuar el tratamiento con tienopiridinas.

La terapia antiplaquetaria dual no está exenta de riesgos. Tanto el AAS como el clopidogrel incrementan el riesgo de hemorragia frente al placebo. En comparación con el AAS, el clopidogrel puede asociarse con menor riesgo de hemorragia gastrointestinal. La administración combinada de clopidogrel y AAS durante un tiempo prolongado (hasta 28 meses en estudios aleatorizados) se asoció con un incremento absoluto (0.4% a 1%) del riesgo de hemorragia mayor en comparación con la terapia con AAS solo.

Muchos de los procedimientos quirúrgicos o invasivos, como cirugía menor, limpieza dental o extracción de piezas dentarias, podrían realizarse con muy escaso o ningún riesgo de hemorragia, o retrasarse hasta que se haya completado el esquema antiplaquetario. Un estudio prospectivo reciente sobre extracciones dentales únicas en pacientes asignados al azar a AAS o placebo no mostró diferencias estadísticamente significativas en la hemorragia posoperatoria. Dada la relativa facilidad con que pueden reducirse la incidencia y la gravedad de las hemorragias bucales con medidas locales durante la cirugía y la improbable aparición de hemorragia una vez que se ha formado el coágulo inicial, existen pocas indicaciones (si las hay) de interrupción de la terapia antiplaquetaria para procedimientos dentales.

En caso de tener que discontinuar la administración de tienopiridina antes de una cirugía mayor para reducir el riesgo de hemorragia, debería considerarse continuar con AAS para mitigar el peligro de trombosis tardía del *stent* y reinstaurar la tienopiridina lo antes posible. No hay pruebas del beneficio de la warfarina o de agentes GP IIb/IIIa en estos pacientes.

Conclusiones

Antes de la colocación del *stent*, el médico debe informar sobre la necesidad de la terapia antiplaquetaria dual y evitarse el SLF en los pacientes que no puedan cumplir con los 12 meses de terapia con tienopiridinas.

En los pacientes en plan de ICP con probabilidad de requerir procedimientos quirúrgicos o invasivos dentro de los próximos 12 meses, debe considerarse la colocación de *stents* metálicos o de angioplastia con balón.

Los procedimientos electivos con considerable riesgo de hemorragia deberían diferirse hasta después de 12 meses en los pacientes portadores de un SLF y 1 mes en caso de un *stent* metálico.

Los pacientes con SLF que serán sometidos a procedimientos que requieren la interrupción del tratamiento con tienopiridinas deben recibir AAS, y la administración de tienopiridina se debe reinstaurar lo antes posible.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007

www.sicisalud.com

Calendario de eventos

Los acontecimientos científicos recomendados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) se destacan por su utilidad para la actualización de los profesionales iberoamericanos.



XXIX Congresso da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista

Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista

Brasília-DF, Brasil

19 al 22 de junio de 2007

Correo electrónico: sbhci@sbhci.org.br

Dirección de Internet: www.sbhci.org.br/

www.siicsalud.com/dato/dat050/06n01035.htm

■ 1st World Congress on Controversies in Cardiovascular Disease: Diagnosis, Treatment & Interventions ComtecMed

Berlín, Alemania

28 de junio al 1 de julio de 2007

Dirección de Internet: www.comtecmed.com



Congreso SOLACI 2007

Sociedad Latinoamericana de Cardiología Intervencionista (SOLACI)

Buenos Aires, Argentina

4 al 6 de julio de 2007

Correo electrónico: secretaria@solaci.org

www.siicsalud.com/dato/dat050/06918004.htm

■ ISTH 2007. 21st Congress of The International Society on Thrombosis and Haemostasis

International Society on Thrombosis and Haemostasis

Ginebra, Suiza

6 al 12 de julio de 2007

Dirección de Internet: www.isth2007.com

■ 13th World Congress on Heart Disease

International Academy of Cardiology

Vancouver, Canadá

28 al 31 de Julio de 2007

Dirección de Internet: www.CardiologyOnline.com

■ XXXIV Congreso Argentino de Cardiología

Sociedad Argentina de Cardiología

Buenos Aires, Argentina

17 al 19 de agosto de 2007

Dirección de Internet: www.sac.org.ar

■ ESC Congress 2007

European Society of Cardiology

Viena, Austria

1 al 5 de Septiembre de 2007

Dirección de Internet: <http://www.escardio.org>



Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Directora PEMC-SIIC
Rosa María Hermitte

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda. Belgrano
430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
admiedit@siicsalud.com
www.siicsalud.com

Los textos de Acontecimientos Terapéuticos (AT) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Sanofi-Aventis México. Los artículos de AT fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). El contenido de AT es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales y no necesariamente reflejan el punto de vista del patrocinador. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. La producción editorial del contenido científico de AT fue realizada en la República Argentina, en mayo de 2007.