

LA EVOLUCION DE LA TERAPIA ANTIPLAQUETARIA

Dr. Guillermo Bustamante Novella*

RESUMEN

Las plaquetas juegan un rol importante en la fisiopatología de la trombosis coronaria. Los antagonistas de los receptores de ADP actúan en la superficie de las plaquetas inhibiendo la activación y agregación plaquetaria en pacientes que tienen una ruptura espontánea o cuando se realiza una intervención coronaria percutánea atenuando el inicio de una trombosis aguda. La adición del clopidogrel al ácido acetil salicílico fue un cambio revolucionario en el tratamiento del Síndrome Coronario Agudo. Sin embargo, a pesar de los resultados obtenidos con esta asociación, el clopidogrel ha mostrado tener ciertas limitaciones incluyendo una variabilidad en el efecto inhibitorio antiplaquetario, que han sido asociados con eventos adversos de tipo trombotico. Por esta razón se han realizado nuevos estudios de antagonistas de los receptores P2Y12 siendo los más importantes los realizados con el Prasugrel y Ticagrelor, que demostraron mayor inhibición plaquetaria que el clopidogrel. Sin embargo esta potente acción inhibitoria viene asociado con un incremento en las complicaciones hemorrágicas, siendo necesario una adecuada estratificación de riesgo trombotico /y o hemorrágico en cada paciente. El éxito en la terapia bloqueadora de los receptores P2Y12 han reducido el uso de los Inhibidores de Glicoproteína

IIB/IIIA, usándose en forma complementaria en pacientes con alto riesgo trombotico o en pacientes cuya angiografía evidencia trombos residuales.

INTRODUCCION

La Aterotrombosis es la principal causa de Enfermedad coronaria siendo las plaquetas parte importante en las complicaciones que se producen en los Síndromes Coronarios Agudos o en pacientes en quienes se realizan procedimientos de Intervención Coronaria Percutánea. Cuando se produce una ruptura de una placa aterosclerótica, se inicia los mecanismos que dan lugar a la trombosis, en las que es sumamente importante las plaquetas, quienes a través de un proceso de adhesión, activación y agregación plaquetaria inician el proceso de trombosis coronaria. Cada una de estos pasos constituye blancos u objetivos para el desarrollo de fármacos antiplaquetarios(1).(Fig 1)

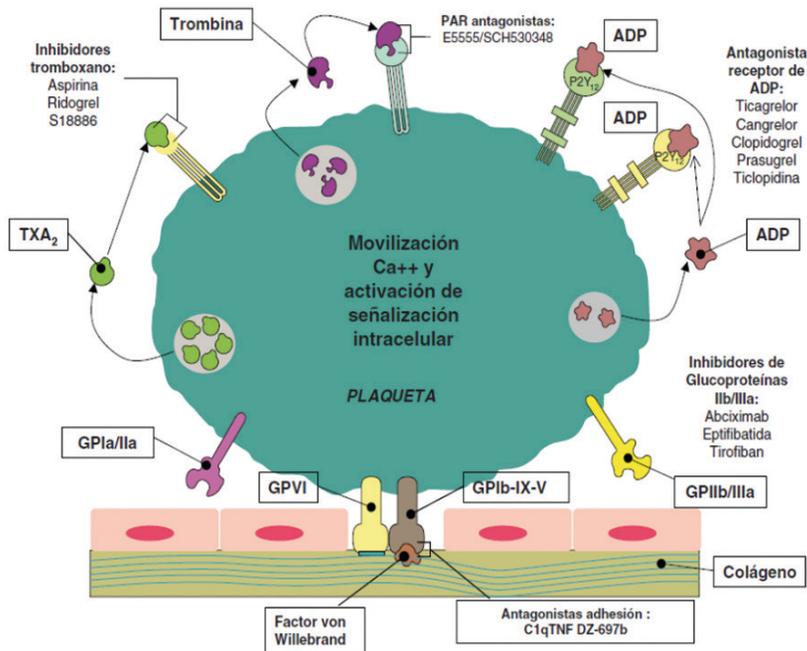
Los inhibidores de los procesos de activación plaquetaria constituyen la piedra angular del tratamiento para la prevención a corto y largo plazo en la recurrencia de episodios isquémicos en pacientes con Síndrome Coronario Agudo(SCA) e Intervención Coronaria Percutánea.(ICP)(2)

Actualmente existen 2 grupos de inhibidores de activación plaquetaria autorizados para su uso : el ácido acetil salicílico y las tienopiridinas.

El ácido acetil salicílico inhibe la activación plaquetaria a través del bloqueo irreversible de la ciclo-oxigenasa(COX 1), impidiendo la producción de tromboxano, que es el

(*): Cardiólogo Intervencionista
Clínica San Borja
Lima-Peru

Figura 1



principal agregante plaquetario. Los efectos beneficios del ácido acetil salicílico ya han sido ampliamente demostrado, sin embargo existe una alta tasa de episodios isquémicos, en especial en pacientes de alto riesgo. Estos eventos isquémicos que sucedían con el ácido acetil salicílico fue un estímulo para el desarrollo de nuevos antiagregantes plaquetarios dirigidos a otros receptores como el que interviene los receptores de ADP (Adenosindifosfato). Las tienopiridinas son una clase de antiagregantes plaquetarios que inhiben el subtipo P2Y₁₂ de los receptores de ADP y constituyen en la actualidad piedra angular en el tratamiento del SCA y ICP (1,3)

Nosotros realizaremos una visión general del estado actual del tratamiento antiplaquetario en pacientes con SCA y las perspectivas futuras respecto al antagonismo del receptor P2Y₁₂, incluidos los fármacos antiplaquetarios desarrollados más recientemente.

ACIDO ACETIL SALICILICO

Los efectos antiplaquetarios de la aspirina son realizados por la acetilación irreversible de una enzima que es la Prostaglandina G/II Sintetasa - 1 (COX-1), inhibiendo el paso del Ácido Araquidónico en la producción de Tromboxano A₂.

Entre la década del 80 y 90 se realizó el estudio The Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2), demostrando que el ácido acetil salicílico es tan efectivo en la reducción de la mortalidad cardiovascular como

la estreptoquinasa, sin presentar ningún incremento en la hemorragia cerebral (1,4)

La eficacia de la aspirina en la prevención secundaria de Stroke, IM y muerte en pacientes con conocida Arterioesclerosis fue evidente en los Meta-análisis realizados por The Antithrombotic Trialists Collaboration. En este estudio hubo una reducción de 25% en todos los eventos cardiovasculares, 30% en la reducción de IM y una reducción de 15% en referencia a muerte. Estos datos fueron reportados en pacientes de alto riesgo comparados con placebo. La aspirina permanece como parte esencial en el tratamiento de prevención secundaria de Síndromes Isquémicos (5)

El rol de la aspirina en SCA ha sido bien establecido, pero lo que se ha debatido es en relación a la dosis. La aspirina es eficaz en un amplio rango de dosis, pero el riesgo de sangrado parece estar en relación con la dosis ingerida. En el CURE, la aspirina fue administrada (en combinación con clopidogrel) en dosis que van de 75 a 325 mgr no observándose gran eficacia utilizando mayores dosis, sin embargo la incidencia de sangrado si se incrementa con la dosis mayores a 100 mg por día. THE CURRENT OASIS 7 que randomizó 25,087 pacientes con SCA a dosis bajas (75-100 mg/día) o dosis altas (300-325 mg/día) ha proporcionado una respuesta concluyente. No hubo diferencias en los puntos finales de muerte cardiovascular, IM o Stroke, sin embargo las dosis mayores fueron asociadas con sangrados gastrointestinales.

En conclusión, la aspirina debe darse en todos los

pacientes con SCA como Prevención secundaria en una dosis inicial de carga de 150-300 mgr seguida por una dosis de 75-100 mgr diarios en forma indefinida.(6)

RECEPTORES PURINERGICOS PLAQUETARIOS

Los receptores purinergicos expresados en las plaquetas son P2Y1,y P2Y12. El ADP es el agonista fisiológico de ambos receptores de membrana, que son canales catiónicos operado por ligando que interviene en el cambio de la forma plaquetaria a través de un flujo de calcio extracelular facilitando una amplificación de las respuestas plaquetarias mediadas por otros agonistas. El ADP es el agonista fisiológico y por lo tanto, ejerce su acción sobre las plaquetas a través de los receptores purinergicos de 7 dominios transmembranas acoplados a la proteína G, P2Y1 y a través del P2Y12.

La activación de los receptores P2Y12 causa una serie de procesos intracelulares que conducen a movilización de calcio, liberación del contenido de trombina, generación de tromboxano A2 y activación de los receptores de glucoproteína IIb/IIIa, lo que da lugar a una amplificación de la agregación plaquetaria y la estabilización del agregado plaquetario.

En consecuencia, el bloqueo del receptor P2Y12 plaquetario es crucial para inhibir la activación y la agregación plaquetarias e impedir por lo tanto, la formación de un trombo plaquetario.(7)

CLOPIDOGREL

El estudio CAPRIE fue el primer trabajo realizado con el clopidogrel, estableciendo el beneficio de esta droga en lo referente a la prevención secundaria. Este estudio comparo el clopidogrel 75 mg/día versus el ácido acetil salicílico 325 mg /día en 19,185 pacientes con reciente IMA, Stroke, o Enfermedad vascular periférica. Hubo una reducción de 8.7% para los puntos finales de muerte vascular, IM o Stroke (5.32 vs 5.83% p=0.04). En los subgrupos del estudio CAPRIE con Diabetes Mellitus, antecedentes de BPAC, IM o Stroke hubo mayor beneficio en los pacientes tratados con clopidogrel.

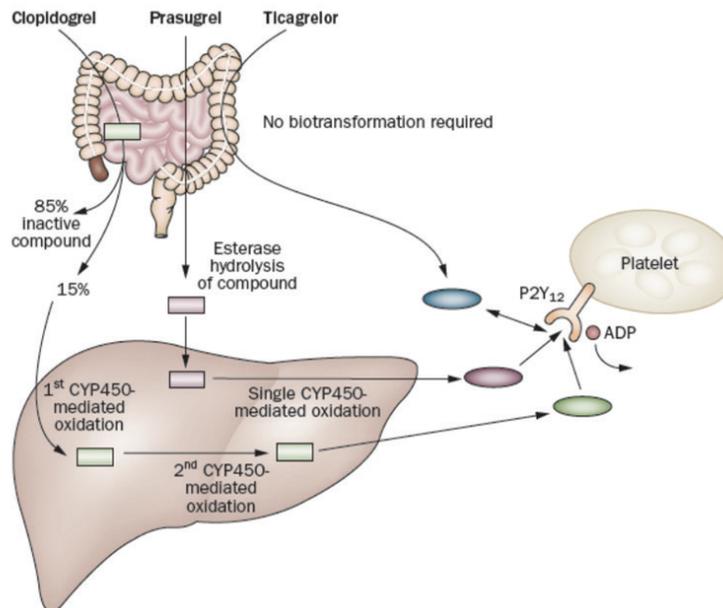
En el estudio CURE, se randomizó 12,562 pacientes con AI/IMASTNE dentro de las primeras 24 horas de los síntomas. Los pacientes recibieron aspirina (75-325 mg) más clopidogrel (300mg de dosis de carga y después 75 mg/diarios o placebo). Los puntos primarios de muerte cardiovascular, IM, o Stroke fueron reducidos en un 20% con la terapia dual. Esta reducción fue evidente en las primeras 24 horas después de la randomización y persistió hasta los 12 meses de seguimiento. El beneficio de la terapia dual con aspirina y clopidogrel fue

preservada en todos los grupos estudiados, incluyendo los que recibieron terapia médica, Intervención Coronaria Percutánea o ByPass Aorto Coronario.(8,9)

Aunque hubo un incremento en el sangrado mayor y menor en el grupo de clopidogrel, no hubo incremento en la mortalidad por el sangrado. De hecho no hubo exceso de sangrado mayor en pacientes con cirugía en quienes suspendieron el clopidogrel 5 días antes del procedimiento, sugiriendo que en los pacientes que tienen planeado una cirugía deberían suspender el clopidogrel 5-7 días antes del procedimiento.

En un subanálisis de 2658 pacientes del estudio CURE (PCI-CURE) el uso del clopidogrel más aspirina en el pre-procedimiento resultó en un 30% de reducción de muerte cardiovascular, IM o urgente revascularización a los 30 días del procedimiento (4.5% vs 6.4% p=0.03). Asimismo, en un seguimiento de 8 meses post procedimiento, los pacientes tuvieron una disminución de 31% en lo referente a muerte cardiovascular, IM, o revascularización (8.8 vs 12.6%, p=0.002). Este estudio estableció la importancia de la administración del clopidogrel en el pre-procedimiento de ICP en pacientes con IMASTNE y también la importancia de continuar por 15 meses el clopidogrel después del procedimiento. El estudio CREDO extendió los resultados del PCI-CURE para evaluar la óptima duración de la terapia del clopidogrel en el pre y post procedimiento de la ICP. Este estudio randomizó 2116 pacientes con IMASTNE usando clopidogrel con una dosis de carga de 300 mg y como mantenimiento 75 mg por día comparado con el grupo control que no recibió dosis de carga pero sí 28 días de tratamiento 75 mg por día. Los pacientes que recibieron dosis de carga experimentaron una reducción de 26.9% de reducción en muerte, IM o Stroke al año. Aunque el pretratamiento con clopidogrel no redujo significativamente la muerte, IMA o revascularización a los 28 días en la población general, hubo una reducción de 38.6% en la reducción del punto final entre los pacientes en la que se administró dosis de carga más de 6 horas antes de la intervención. El óptimo tiempo previo a la ICP fue de 15 horas. En el estudio CLARITY-TIMI 28 se evaluó agregar clopidogrel a la terapia con fibrinolíticos en pacientes con IMASTE.. El estudio evaluó 3491 pacientes de menos de 75 años, donde se dio el tratamiento dentro de las 12 horas de los síntomas con una dosis de carga de 300mg o placebo en adición a la aspirina y al fibrinolítico. Los pacientes que recibieron clopidogrel mostraron mejoría en la patencia de la arteria relacionada con el infarto, además de una reducción de un 20% en relación a muerte cardiovascular, IM o urgente revascularización dentro de los 30 días. Hubo una similar frecuencia de sangrado mayor o sangrado intracranial con un persistente beneficio a través de todos los grupos analizados.

Figura 2



Un subanálisis del CLARITY-TIMI 28, es decir los pacientes en los que se realizó una intervención coronaria percutánea, PCI-CLARITY TIMI 28, comparó el pre-tratamiento con clopidogrel administrado al tiempo del procedimiento en 1863 pacientes con IMASTE en quienes se realizaría una Intervención Coronaria Percutánea. El grupo de pre-tratamiento con clopidogrel fue asociado con una reducción en los puntos finales de muerte cardiovascular, IM o Stroke (7.5% vs 12% $p=0.001$). Además no hubo un significativo incremento en la frecuencia de sangrado mayor o menor.

Tomados estos resultados en forma conjunta, es decir los datos del PCI-CURE, CREDO y los resultados del PCI-CLARITY- TIMI 28 se reconfirma el consistente beneficio del pre-tratamiento con clopidogrel antes de la Intervención Coronaria Percutánea en un amplio espectro de pacientes con SCA.(10,11)

Otro estudio que se realizó con el clopidogrel fue el COMMIT/CCS2, trabajo que fue realizado en la China, que randomizó 45,852 pacientes con IMASTE quienes no recibieron Intervención Coronaria Percutánea primaria, recibiendo solamente clopidogrel en dosis de 75mg por día de mantenimiento o placebo en conjunción con aspirina hasta el alta del hospital o por un tiempo mayor a 28 días. El trabajo reportó un 7% en la reducción de la mortalidad con clopidogrel y en un 9% en la reducción de muerte, reinfarto o Stroke en el mismo grupo con ninguna diferencia significativa en sangrados mayores. A pesar de no usar dosis de carga de clopidogrel, el estudio COMMIT/CCS-2 realizó una terapia dual de clopidogrel y aspirina en SCA mostrando

un beneficio en la disminución de la mortalidad en el grupo de tratamiento con clopidogrel, sin ninguna significancia estadística en relación al sangrado.

Dado el consistente beneficio del clopidogrel más aspirina en pacientes con SCA y ICP, se realizó el estudio CHARISMA, que evaluó el potencial beneficio a largo plazo de la terapia dual para la prevención primaria y secundaria. Entre los 15,603 pacientes randomizados para Aspirina (75-160 mg) más clopidogrel (75 mg) o placebo seguido por una media de 28 meses, la terapia dual no confirmó un beneficio en la prevención primaria en los puntos finales de muerte cardiovascular, IM o Stroke (6.8% vs 7.3% $p=0.22$). Así mismo en los pacientes con antecedentes de documentado IM, previo Stroke o Enfermedad vascular periférica se produjo un gran beneficio en los puntos finales. Adicionalmente se observó que en los 3846 pacientes con antecedentes de IM previo, la terapia dual resultó en un 23% de reducción en el riesgo de puntos finales combinados. A pesar de los efectos beneficiosos del clopidogrel, un número considerable de pacientes continúan presentando episodios cardiovasculares recurrentes. Cada vez son más las observaciones de la variabilidad de los perfiles individuales en relación a la respuesta al clopidogrel. Esto ha llevado a realizar diferentes estudios para intentar identificar los mecanismos asociados a una respuesta variable, así como estrategias para superar las limitaciones que presentan los tratamientos actuales. El clopidogrel es un profármaco que debe realizar una doble biotransformación hepática para convertirse en un metabolito activo que se une de manera irreversible

al receptor plaquetario P2Y12. Aproximadamente un 85% del clopidogrel absorbido en el torrente circulatorio a partir del intestino es hidrolizado por esterasas produciendo su inactivación, mientras que el 15% restante se metaboliza en el hígado por un doble proceso de oxidación en el que intervienen varias isoformas del citocromo p450 para convertirse en un metabolito activo. Dado el bloqueo irreversible del receptor P2Y12 por su metabolito activo, estos efectos persisten durante todo el periodo de vida de las plaquetas (7-10 días) (11). Se han identificado varios mecanismos que influyen en la variabilidad de la respuesta al clopidogrel entre ellos están los factores clínicos, celulares y genéticos.

Dentro de los factores clínicos están el tabaquismo, Diabetes Mellitus, índice elevado de la masa corporal, etc. Entre los factores celulares que influyen están los recambios celulares acelerados de las Plaquetas, es decir que podrían tener mayor reactividad al ser plaquetas inmaduras o reticuladas que podrían empeorar la respuesta al clopidogrel y por último están los factores genéticos que codifican proteínas y enzimas que participan en la absorción y en el metabolismo hepático del clopidogrel, así como genes que codifican receptores de la membrana plaquetaria.

El gen ABCB1 codifica la glucoproteína P intestinal denominada MDR1 (transportador de resistencia a múltiples fármacos) que interviene en la absorción del clopidogrel. Los pacientes portadores de dos variantes alélicas del ABCB1 pueden presentar una reducción en la generación del metabolito activo tras la administración de una dosis de carga del clopidogrel.

En los pasos de oxidación hepática que convierten al clopidogrel en un metabolito activo intervienen diversas enzimas del CYP. En concreto las isoenzimas CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9, CYP1A2 intervienen en uno de los pasos, mientras que las isoenzimas CYP2B6 y CYP2C19 participan en ambos. Estudios recientes a gran escala han mostrado una intensa asociación entre las variantes alélicas de pérdida de función de CYP2C19 con una peor evolución clínica en pacientes tratados con clopidogrel, que no sucede con el prasugrel ni con el ticagrelor (7,8).

PRASUGREL

Es una tienopiridina de tercera generación, es una prodroga que requiere la vía CYP450 para su conversión en un metabolito activo, que se une al receptor P2Y12 causando una irreversible inhibición plaquetaria. Así mismo, comparado con el clopidogrel, el prasugrel consigue una mayor y más rápida inhibición de agregación plaquetaria.

En el estudio TRITON-TIMI 38 se comparó el prasugrel (60 mg de dosis de carga y 10 mg/día de mantenimiento)

y clopidogrel (300 mg de carga 75 mg/día de mantenimiento) en 13,608 pacientes con SCA enviados para una ICP. El estudio reportó un 19% de reducción a favor del prasugrel en puntos primarios de muerte cardiovascular, IM o Stroke (9.9% vs 12.1%, $p < 0.001$) en un periodo de seguimiento de 15 meses. Estos puntos mencionados fueron significativamente reducidos a los 30 días ($p < 0.001$) y a los 90 días ($p < 0.001$). Las reducciones de IM no fatales (7.4% vs 9.7% $p < 0.001$), revascularización (2.5% vs 3.7%) $p < 0.001$ y trombosis de stent (1.1% vs 2.4%, $p < 0.001$) fueron también notadas en el brazo de prasugrel. Asimismo, el prasugrel fue asociado con un incremento en sangrados mayores (2.4 vs 1.8% $p = 0.03$).

A pesar de haber demostrado que el prasugrel disminuye los eventos isquémicos, hubieron 3 grupos en donde se incrementó el riesgo de sangrado como son los pacientes con edad mayor de 75 años, antecedentes de Stroke y pacientes menores de 60 kg.

Hubo un subgrupo de pacientes con IMASTE y Diabéticos en el brazo del prasugrel en quienes se consiguió un 30% de reducción riesgo de eventos isquémicos sin un significativo incremento en complicaciones de sangrado. Varios subanálisis del TRITON-TIMI 38 sugieren un efecto beneficioso del prasugrel sobre el clopidogrel debido a su gran potencia inhibitoria de plaquetas. En el subestudio genético de polimorfismo en la vía CYP450, en el grupo de pacientes que recibieron prasugrel, estos no fueron asociados con una disminución en la concentración de sus metabolitos activos ni tampoco en su potencia inhibitoria de plaquetas, situación que fue diferente en el grupo que recibió clopidogrel, en la que se demostró mayor riesgo de eventos isquémicos. (12,13,14)

TICAGRELOR

No forma parte de las tienopiridinas, es un miembro de la ciclo-pentil-triazolo-pirimidina (CPTP), se considera actualmente como una nueva clase de agentes antiplaquetarios de tercera generación. Su bloqueo a nivel de los receptores P2Y12 es reversible a diferencia de las tienopiridinas como el clopidogrel y prasugrel que son irreversibles. El ticagrelor no es una prodroga y por lo tanto no requiere una activación metabólica por vía hepática vía CYP450 ya que actúa directamente en los receptores P2Y12. (fig 1). Desde el punto de vista farmacocinético y farmacodinámico posee una acción inhibitoria de plaquetas con una acción más rápida que la producida con el clopidogrel. Esta acción inhibitoria se demostró en el estudio DISPERSE: Phase II Clinical Study que a las 2 horas de tomar el ticagrelor había una inhibición plaquetaria de 90% mientras que el clopidogrel tenía 50% de inhibición (15).

El estudio de Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) evaluó la eficacia y seguridad del Ticagrelor (180 mg de dosis de carga y 90 mg cada 12 horas) versus clopidogrel (300-600 mg de dosis de carga y 75 mg diarios de mantenimiento) en 18,624 pacientes con amplio espectro del SCA. En este trabajo se reportó una significativa reducción en la frecuencia de muerte cardiovascular, IM o Stroke en los 12 meses de seguimiento cuando se hizo la comparación entre ticagrelor y clopidogrel (9.8 vs 11.7 %, $p < 0.001$). Hubo una disminución notable en todas las causas de mortalidad (4.5% vs 5.9 %, $p < 0.001$) no vistos antes en la evaluación del clopidogrel, prasugrel o Inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa en pacientes con SCA. Así mismo, no hubo diferencia significativa en sangrados mayores entre pacientes con ticagrelor y clopidogrel (11.6 vs 11.2 $p = 0.43$), aunque el ticagrelor fue asociado con alta frecuencia de sangrado no relacionado a BPAC. (4.5% vs 3.8%, $P = 0.03$), incluyendo un incremento en hemorragias intracraneales fatales y no fatales. El ticagrelor fue también asociado con un incremento en la disnea, pausas ventriculares y además de un incremento en los niveles de ácido úrico y creatinina. Sin embargo, la mayoría de estos episodios fueron leves a moderados en intensidad y se resolvieron sin necesidad de tratamiento (16)

Existen nuevas tienopiridinas que están en estudio cuyo uso es por vía endovenosa como es el Cangrelor, que es un inhibidor reversible de los receptores de P2Y12 que

no necesita conversión metabólica. Sin embargo en el estudio CHAMPION PLATFORM, cuando se comparó con el clopidogrel no fue superior en muerte, IM, isquemia y revascularización. Actualmente existen trabajos en investigación con otros diseños que se están realizando con el cangrelor

El Elinogrel, es un antagonista reversible de los receptores de ADP P2Y12 que está siendo examinado en el manejo de cardiopatía isquémica. El elinogrel puede darse por vía endovenosa y vía oral, no requiere activación metabólica y tiene un rápido inicio de acción. En el estudio ERASE IM, se ha mostrado resultados alentadores en cuanto a su acción antiplaquetaria y de su perfil de seguridad incluyendo el riesgo de sangrado. Se necesitan nuevos trabajos para examinar el rol del elinogrel después de la ICP (17)

INHIBIDORES DE GLICOPROTEINA IIb/IIIa

Los receptores de GP IIb/IIIa son los más abundantes en la superficie plaquetaria. Existen tres Inhibidores parenterales de los receptores de Glicoproteínas IIb/IIIa aceptados en intervencionismo: abciximab, tirofiban y eptifibatide. Fundamentalmente substituyen al fibrinógeno inhibiendo de esta manera la agregación plaquetaria. Aunque estas drogas tienen un sitio principal en los Síndromes Coronarios Agudos, su uso ha ido disminuyendo con el advenimiento rutinario de las tienopiridinas y de nuevos anticoagulantes. (18)

Cuadro 1

Recomendaciones sobre los nuevos fármacos antiplaquetares en la práctica clínica

Clopidogrel

Tratamiento SCA (con y sin elevación ST)

Pacientes con SCA susceptibles de intervencionismo coronario y con elevado riesgo hemorrágico

Suspender al menos 5 días antes de CEC o cirugía mayor

Prasugrel

SCA con elevación ST e intervencionismo coronario

Eventos isquémicos con clopidogrel

Contraindicado en:

Paciente con antecedentes de ictus o AIT

Edad > 75 años

Peso < 60 kg

Suspender al menos 7 días antes de CEC o cirugía mayor

Ticagrelor

Tratamiento médico o invasivo de SCA con anatomía coronaria no definida

Pacientes en los que no se puede diferir cirugía de revascularización urgente

Terapia puente en pacientes que reciben clopidogrel o prasugrel y requieren terapia antiplaquetar previa cirugía

Evitar en pacientes con EPOC y arritmias

Suspender al menos 3 días antes de CEC o cirugía mayor

AIT: accidente isquémico transitorio; CEC: cirugía cardíaca con circulación extracorpórea; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SCA: síndrome coronario agudo.

El amplio uso de los Inhibidores de GP en la década pasada fue porque no existían las tienopiridinas como tratamiento previo a la intervención coronaria percutánea. Existe amplia evidencia académica de su uso en patologías inestables por la reducción de infartos peri-procedimientos. Un meta-análisis grande demostró una reducción de 9% de mortalidad e infarto a los 30 días comparados con placebo. A pesar de toda la evidencia que soporta el uso endovenoso de los IGP, no se sabía si podría haber un beneficio adicional en pacientes que tienen una máxima inhibición plaquetaria con 600 mg de clopidogrel como dosis de carga.

Esto llevó a realizar tres trabajos de IGP IIb/IIIa en donde se dio 600 mg de dosis de carga al menos 2 horas antes del procedimientos en pacientes de bajo, mediano y alto riesgo. En pacientes de bajo riesgo para realizar una Intervención Coronaria Percutánea electiva, el estudio ISAR- REACT, no demostró ningún beneficio adicional del abxicimab sobre el placebo en la reducción de complicaciones isquémicas y de mortalidad. Similares resultados fueron hallados en pacientes con moderado riesgo como se demostró en el estudio ISAR-SWEET. En contraste, en el estudio ISAR-REACT 2, trabajo que se realizó en 2,022 pacientes con SCA pretratados con terapia dual para una ICP, Kastrati demostró una reducción de 25% en la mortalidad y eventos isquémicos a los 30 días en los pacientes que recibieron abxicimab. Así mismo, estos beneficios fueron limitados a los pacientes de alto riesgo con positividad de troponinas, que fue consistente con resultados publicados anteriormente. Adicionalmente, la administración de IGP IIb/IIIa por vía intracoronaria ha demostrado una gran inhibición plaquetaria con mejoría del flujo coronario y de la perfusión microvascular.

Ya no se considera iniciar la infusión de IGP en pacientes con SCA que están recibiendo dosis de carga de tienopiridinas, ya sea clopidogrel o los últimos como prasugrel y ticagrelor. Su uso se considera en el grupo de pacientes que tienen una Angina Refractaria, pacientes de alto riesgo, o pacientes que se han quedado con imágenes de trombos en el post procedimiento. El uso de IGP, incluyendo pacientes con SCASTE, probablemente continuarán declinando ya que se están agregando a la terapia nuevos y potentes antiplaquetarios de receptores de ADP o anticoagulantes como la Bivalirudina, que fue hallada no ser inferior a los IGP, con una disminución del sangrado en pacientes con Síndromes Coronarios Agudos.(19.20)

Recientemente se ha estado estudiando nuevos receptores plaquetarios que producen activación plaquetaria, como es la trombina. La trombina activa las plaquetas vía receptor 1 activación de proteasas. El vorapaxar y el atopaxar son antagonistas de receptores de trombina que están en fase de investigación.(21)

CONCLUSIONES

La última década ha sido testigo de un extraordinario avance en la terapia antiplaquetaria en pacientes con Síndrome Coronario Agudo. La adición de nuevos antagonistas de los receptores P2Y₁₂ realizados en los estudios de TRITON y PLATO demostraron una potente inhibición plaquetaria que se ha traducido en una reducción de eventos aterotrombóticos a expensas de un incremento en el sangrado. El uso de Inhibidores de GlicoProteinasIIb/IIIa probablemente continuara disminuyendo con el incremento de los nuevos potentes antagonistas de ADP.

El uso de prasugrel está indicado en el laboratorio de Hemodinamia una vez que la anatomía coronaria ha sido delineada. Este agente tiene un uso favorable en pacientes Diabéticos y con SCASTE o en quienes han experimentado una trombosis de stent mientras recibían clopidogrel. El beneficio del prasugrel parece ocurrir tempranamente en el periprocedimiento, que al igual que el ticagrelor parece tener la ventaja creciente con el tiempo. El ticagrelor tiene un gran beneficio en la disminución de mortalidad, que no lo presentan los demás antiplaquetarios, además de no presentar interacción con poliformismos genéticos. El ticagrelor al ser una droga reversible en los receptores P2Y₁₂, tiene una rápida desaparición de su acción al suspenderla, ofreciendo de esta manera una ventaja potencial sobre el clopidogrel y prasugrel. El clopidogrel permanece como una excelente opción en pacientes con alto riesgo de sangrado o en pacientes ancianos.

La óptima duración de la terapia antiplaquetaria es otro tema debatible y está sujeto a trabajos de investigación(1 a 2 años).

Aunque la rutina para un estudio genético y de función plaquetaria no es corrientemente recomendada, la medicina personalizada podría alcanzar una madurez en pocos años, de tal manera que con el tiempo estos procedimientos se realizaran con una mayor frecuencia.

COMENTARIOS

El arsenal terapéutico en pacientes con Síndrome Coronario Agudo se ha expandido en los últimos tiempos.

En pacientes con Síndrome Coronario Agudo, la selección de agentes antiplaquetarios debería ser basado en el riesgo de trombosis y/o hemorragia del paciente y en la estrategia elegida (inicialmente conservadora o invasiva). En los estudios de ACUITY y HORIZON-IMA se encontraron 6 predictores clínico independientes que estratifican el riesgo de sangrado: sexo femenino, edad avanzada, creatinina elevada, anemia, SCASTE y SCASTNE. El riesgo

de sangrado a los 30 días fue calculado colocando 1 punto a cada factor, identificándose 4 categorías de riesgo de sangrado: bajo, moderado, alto y muy alto (riesgo de sangrado fue de 1.9%, el 3.3%, el 6.9% y el 12.4%) respectivamente. Existe un beneficio evidente usando ticagrelor o prasugrel en pacientes con Infarto Miocardico Agudo STE con ICP primaria, también en pacientes Diabéticos y en sujetos jóvenes, ya que en estos grupos existe una disminución significativa de eventos isquémicos sin incrementar el riesgo de sangrado. El inicio rápido de la acción antiplaquetaria con prasugrel y ticagrelor puede ser útil en la emergencia para la realización de una ICP primaria o en pacientes con SCADNE de alto riesgo que usualmente necesita una estrategia tempranamente invasiva. Similarmente, pacientes con alto riesgo de trombosis (múltiples stents, Diabéticos o quienes han experimentado trombosis mientras tomaban clopidogrel) deberían recibir prasugrel o ticagrelor. El clopidogrel es aun la mejor opción en pacientes que tienen un alto riesgo de sangrado, especialmente en los ancianos como se ha publicado en el último lineamiento de intervencionismo publicado en noviembre 2011.(20)

Con respecto al momento de iniciar estos nuevos agentes, el prasugrel es corrientemente usado para una Intervención Coronaria Percutánea una vez que la anatomía coronaria ha sido definida, mientras que el ticagrelor puede ser administrada inmediatamente que el diagnóstico de Síndrome Coronario Agudo ha sido realizado usándose para intervencionismo o en quienes se ha elegido una terapia conservadora.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Braunwalds, Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine, Ninth Edition, 2012
- Omar Yousuf, The evolution of antiplatelet therapy in cardiovascular disease, Nat. Rev. Cardiol. 8, :547-559, 2011
- Dimitrios Alexopoulos. P2Y12 Inhibitors adjunctive to primary PCI therapy in IMASTE: Fighting against the activated platelets. International Journal of Cardiology, November 30, Article in Press, 2011
- Johanne Silvian. Antiplatelet options for secondary prevention in acute coronary syndromes. Expert Rev Cardiovasc. Ther. 9(11), 1403-1415, 2011
- Alberto Menozzi. Antiplatelet therapy in acute coronary syndromes. Expert Opin Pharmacother. 13(1):27-42, 2012
- Alan D. Michelson., Advances in Antiplatelet Therapy, American Society of Hematology, 62-69, 2011
- Dominick J. Inhibición del receptor plaquetario P2Y12 de adenosina difosfato plaquetario: efectos beneficiosos y limitaciones de las estrategias terapéuticas actuales y perspectivas futuras. Rev Esp Cardiol. 63, :60-76, 2010
- Krishna G. Antiplatelet therapy in acute Coronary Syndromes, Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics 16(1):24-42, 2011
- Matthew T, A new era in secondary prevention after acute coronary syndrome, The New England Journal of Medicine, November 21, 1-3, 2011
- Luke Kim, Novel Antiplatelet Therapies. Curr Atheroscler Rep, 14:78-84, 2012
- Cayla G, Silvain J, O'Connor SA, Collet JP, Montalescot G. Current antiplatelet options for NSTEMI-ACS patients. QJM. Oct;105(10):935-48., 2012
- Meams BM. Antiplatelet therapy: Comparison of prasugrel and clopidogrel in the setting of ACS without revascularization. Nat Rev Cardiol. 2012 Sep 11.
- Matthew T. Roe, M.D., M.H.S., Paul W. Armstrong, M.D. Prasugrel versus Clopidogrel for Acute Coronary Syndromes without Revascularization. N Engl J Med 367:14, October 4, 2012. TRILOGY ACS
- Packard KA, Campbell JA, Knezevich JT, Davis EM. Emerging antiplatelet therapy for coronary artery disease and acute coronary syndrome. Pharmacotherapy. 2012 Mar;32(3):244-73.
- Steen Husted. Evaluating the Risk-Benefit profile of the direct-acting P2Y12 inhibitor Ticagrelor in Acute Coronary Syndrome. Postgraduate Medicine, vol 123, Issue 6, November, 2011
- Patti G, Nusca A. Antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndromes: a balance between protection from ischemic events and risk of bleeding. Am J Cardiovasc Dis.;1(3):255-63., 2011
- Showkathali R, Natarajan. Antiplatelet and Antithrombin Strategies in Acute Coronary Syndrome: State-Of-The-Art Review. Curr Cardiol Rev. 2012 Aug 27. [Epub ahead of print
- M Thomas D, Giugliano RP. Management of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: comparison of the updated guidelines from North America and Europe. Crit Pathw Cardiol. 2012 Jun;11(2):62-73. Review
- Trost JC, Lange RA. Treatment of acute coronary syndrome: part 2: ST-segment elevation myocardial infarction. Review. Crit Care Med. 2012 Jun;40(6):1939-45
- Glenn N. Levine, 2011 ACCF/AHA/SCA Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, J Am Coll Cardiol 58: 2550-2583., 2011
- Mahmoudi M. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and bivalirudin in patients undergoing percutaneous coronary intervention., Minerva Cardioangiol. Feb;60(1):95-100. 2012.