

Seguimiento del tratamiento antiagregante tras la implantación de stent coronario

Raúl Moreno. Jefe de la Unidad de Cardiología Intervencionista. Hospital Universitario La Paz. Madrid

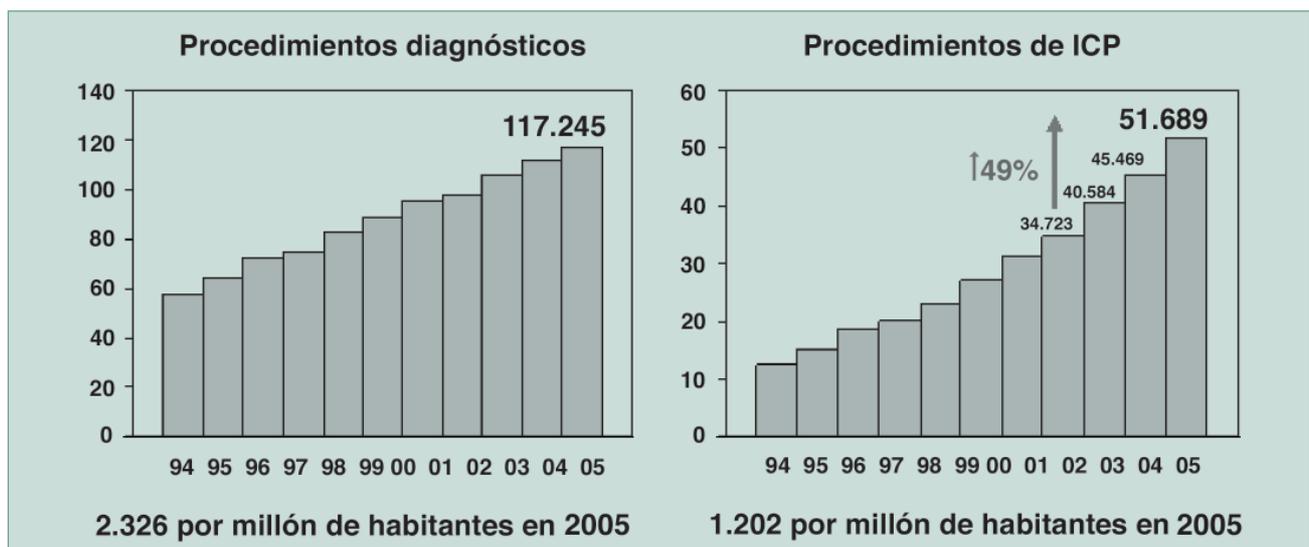
Introducción

Los procedimientos de revascularización coronaria percutánea (ICP, intervencionismo coronario percutáneo) han revolucionado el tratamiento de la cardiopatía isquémica. Hace ya 30 años que se realizó la primera angioplastia coronaria, pero los avances tecnológicos que han ocurrido desde entonces han convertido al ICP en el modo de revascularización de primera elección en pacientes con enfermedad coronaria. Todavía no se conocen los datos correspondientes al año 2006, pero en el año 2005, se realizó cateterismo cardíaco a 117.245 pacientes en España, y procedimientos de ICP en 51.689¹. Teniendo en cuenta que en el año 2000 el número de pacientes a los que se realizó ICP en España fue 26.993, ello implica que en los últimos 5 años se ha doblado el número de pacientes tratados con ICP (Figura 1).

La utilización electiva de stent en los procedimientos de ICP reduce el riesgo de re-estenosis, y por ello en la actualidad la mayor parte de los procedimientos de ICP se llevan a cabo con la implantación de stent.

Uno de los potenciales problemas de los stents es la posibilidad de trombosarse, debido a que están formados de un material metálico. La trombosis de un stent coronario es un acontecimiento grave, asociado a un riesgo de muerte o infarto del 30-40%². Todo paciente que ha sido sometido a procedimientos de ICP, al igual que la generalidad de los pacientes con enfermedad coronaria, debe recibir de forma indefinida tratamiento con ácido acetil salicílico (AAS= aspirina) a dosis antiagregantes, en ausencia de antecedentes de hipersensibilidad. No obstante, el tratamiento sólo con AAS no es suficiente para prevenir la trombosis del stent, y por ello para minimizar el riesgo de trombosis del stent en estos pacientes en la actualidad el tratamiento aceptado es añadir al AAS una tienopiridina (ticlopidina o clopidogrel) durante un tiempo que varía en función del tipo de stent implantado, la indicación clínica del procedimiento y el balance riesgo/beneficio en cada paciente. En esta revisión, se tratarán los aspectos relacionados con el tratamiento antiagregante tras la implantación de stent coronario.

Figura 1. Datos correspondientes al registro de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología entre los años 1995 y 2005



Stents coronarios convencionales y stents liberadores de fármacos anti-proliferativos

El problema de la re-estenosis

Actualmente, la limitación más importante de los ICP es la re-estenosis, que consiste en una disminución de la luz luminal del vaso que ha sido tratado y que ocurre generalmente entre los 3 y 6 meses tras el procedimiento. En general, se considera que un paciente tiene una re-estenosis cuando existe una estenosis de la luz coronaria superior al 50% en una zona tratada previamente mediante ICP. Así definida, la re-estenosis ocurre en el 30-40% de los pacientes que han sido tratados mediante angioplastia con balón, y en el 20-30% de los pacientes tratados con stents convencionales³.

La trascendencia clínica de la re-estenosis es clara, por los siguientes motivos:

- 1) En primer lugar, aproximadamente el 50% de los pacientes que sufren una re-estenosis precisan de un nuevo procedimiento de revascularización del vaso tratado (generalmente otro ICP, pero en ocasiones cirugía coronaria)³;
- 2) El tratamiento de la re-estenosis se asocia a una tasa de complicaciones relativamente baja, pero en el aproximadamente 5% de los casos puede ocurrir alguna complicación, especialmente complicaciones vasculares e infarto peri-procedimiento, y en alguna ocasión incluso la muerte⁴;
- 3) Los pacientes con re-estenosis tienen peor pronóstico a largo plazo. En un estudio, se observó que los pacientes con re-estenosis tuvieron una mortalidad a 4 años significativamente superior a la de los pacientes sin re-estenosis (8,8% vs. 6,0%, $p=0,02$)⁵.

Por otra parte, una gran parte de las re-estenosis (aproximadamente el 45% con re-estenosis tras angioplastia con balón y el 65% de los pacientes con re-estenosis intra-stent) se manifiestan como angina inestable de reposo o incluso infarto agudo de miocardio⁶.

Han sido múltiples los dispositivos (aterectomía direccional, aterectomía rotacional, balón de corte, láser, sonoterapia, etc.) y fármacos administrados por vía sistémica (corticoides, anti-inflamatorios, antiagregantes, estatinas, etc.) que han fracasado en el objetivo de reducir la re-estenosis³. El stent, por el contrario, ha demostrado reducir el riesgo de re-estenosis y de nuevos procedimientos de revascularización.

Beneficio de los stents metálicos convencionales

Básicamente, el stent es una malla metálica que viene

montada en un balón de angioplastia y que se queda adherida al interior de la pared vascular, ejerciendo un papel de andamiaje o soporte mecánico que evita que la pared arterial sufra retroceso elástico y remodelado negativo tras el ICP. En los estudios aleatorizados STRESS y BENESTENT, el stent redujo de forma significativa la tasa de re-estenosis angiográfica (42% vs. 22% en el STRESS, y 32% vs. 22% en el BENESTENT) y la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización en lesiones coronarias favorables^{7,8}. Posteriormente, múltiples estudios han confirmado este beneficio en otros contextos clínicos y angiográficos, como el infarto agudo de miocardio, puentes de vena safena, oclusiones crónicas, etc.³ (Tabla I). Aunque en vasos coronarios pequeños (diámetro < 3 mm) los resultados en la mayor parte de los estudios no alcanzaron significación estadística, en un meta-análisis se observó una reducción significativa en la tasa de re-estenosis angiográfica en este tipo de arterias (34% vs. 26%, $p<0,01$)⁹.

Además de sus beneficios sobre la re-estenosis, los stents han disminuido drásticamente las complicaciones agudas de la angioplastia (oclusión aguda) y por tanto la necesidad de revascularización quirúrgica de urgencia. Por todo ello, desde hace más de una década, la mayor parte de los procedimientos de ICP se llevan a cabo con la implantación de stents.

A pesar de lo anteriormente descrito, la tasa de re-estenosis continúa siendo elevada tras la implantación de stents (>20%), y lo mismo ocurre con la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización (>10% en la mayor parte de las series)^{3,7-9}. En lesiones complejas, largas, vasos pequeños y otras situaciones, la tasa de re-estenosis del stent es incluso superior (hasta el 50-60%), hecho importante si tenemos en cuenta que estas lesiones constituyen la mayor parte de las lesiones que actualmente se abordan mediante ICP.

El mecanismo más importante involucrado en la fisiopatología de la re-estenosis intra-stent es la proliferación neointimal. Al tratarse ésta de una proliferación celular "incontrolada", se ha asemejado la re-estenosis de los stents a los procesos tumorales. Este concepto ha sido el fundamento para la utilización de stents que liberan fármacos anti-proliferativos (SLF, stents liberadores de fármacos). Por el contrario, a pesar de que posiblemente incrementan el riesgo de trombosis del stent en un 0,1-0,2% anualmente a partir del primer año, los SLF han demostrado su beneficio clínico en gran cantidad de contextos en clínicos en comparación con los stents convencionales, y han revolucionado la cardiología intervencionista en los últimos 3 años, hasta el punto de utilizarse en la mayor parte de los procedimientos de ICP en gran parte de los centros.

Tabla I.
Estudios que se han realizado para evaluar la eficacia del stent coronario en diversos contextos clínicos y angiográficos.

ESTUDIO	RESTENOSIS			REVASCULARIZACIÓN		
	STENT (%)	BALÓN (%)	P	STENT (%)	BALÓN (%)	P
Oclusión crónica						
GISSOC	32	68	<0,001	5	22	0,038
TOSCA	55	70	<0,01	8	15	0,030
MAJIC	57	55	NS	29	46	<0,001
SARECCO	26	62	0,01	24	55	0,05
SICCO	32	74	<0,001	22	42	0,025
SPACTO	32	74	0,002	28	45	NS
STOP	42	71	0,032	19	39	<0,05
Puentes de safena						
SAVED	37	46	0,024	17	26	0,09
VENESTENT	22	36	0,09	12	25	0,03
Lesiones largas						
ADVANCE	27	42	0,022	18	15	NS
Vasos pequeños						
Park y cols	31	36	NS	5	3	NS
Isar-Smart	37	36	NS	17	20	NS
SISCA	19	10	NS	23	10	
Besmart	47	21		27	15	
SISA	33	28	NS	20	18	NS
COAST	32	27	NS	14	11	NS
RAP	37	27		22	12	
LASMAL-I	29	19	NS	20	15	NS
SVS	25	21	NS	6	6	NS
CHIVAS	44	31		16	11	NS
COMPASS	18	25	NS			
Re-estenosis						
REST	18	36	0,03	10	27	<0,001
DA proximal						
Versaci	19	40	0,02	7	23	
Infarto agudo						
PASTA	17	38	0,02	19	38	0,009
GRAMI						
FRESCO	17	43	0,001			
Suryapranata				4	17	<0,001
STENTIM-2	25	40	0,04	17	26	0,10
STENT-PAMI				6	16	<0,001
CADILLAC						

Beneficio de los stents liberadores de fármacos anti-proliferativos (SLF)

Los SLF constan de tres componentes: la plataforma (stent sobre el que se disponen los otros dos componentes), el fármaco anti-proliferativo y el mecanismo de liberación del fármaco a partir del stent. En la mayor parte de los SLF que se utilizan actualmente, la liberación del fármaco a partir del stent es a través de un polímero.

Actualmente, existen en Europa casi 20 tipos diferentes de SLF disponibles en el mercado (Tabla II). La mayor parte de ellos liberan paclitaxel, sirolimus (rapamicina) o análogos del sirolimus. De todos ellos, sólo 4

han mostrado beneficio angiográfico y clínico (Cypher, Taxus, Xience-V o Promus y Endeavor)¹⁰. Además, el stent Yukon no ha sido comparado de forma aleatorizada con stents convencionales, pero sí con el stent Taxus, y ha mostrado su equivalencia con éste en términos de re-estenosis y de la necesidad de nuevas revascularizaciones¹¹.

La tabla III muestra el beneficio clínico de los SLF que han sido evaluados en estudios aleatorizados. Básicamente, se puede observar que con los stents Cypher, Taxus, Xience-V y Endeavor, existe una reducción significativa en la tasa de re-estenosis angiográfica y en la necesidad de nuevas revascularizacio-

Tabla II.
Stents liberadores de fármacos antiproliferativos que están disponibles actualmente en el mercado

SLFA	Compañía	Fármaco	
Cypher	Cordis Corp.	Sirolimus	
Cypher select			
Cypher select plus			
Yukon	Translumina	Paclitaxel	
Taxus express	Boston Sci.		
Taxus liberte	Biosensors / Occam		
Axxion			
Luc Chopin	Balton		
Costar	Biosensors		
Coroflex Please	Braun		
Infinium	Sahajanand Medical		
Pico Elite	AMG		
Xience V	Abbott		Everolimus
Endeavor	Medtronic		Zotarolimus
Janus	Sorin group		Tacrolimus
Promus	Boston Sci.		Everolimus
Biomatrix	Biosensors / Occam	Biolimus	
Dexament	Abbot	Dexametasona	
Chronoflex DES	Cardiotech / Cornova		
Genous	Orbus Neich		

Tabla III.
Factores relacionados con el riesgo de trombosis de los SLF

<p>Factores relacionados con el paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> Stent implantado en síndromes coronarios agudos Oclusión coronaria aguda <i>Suspensión precoz de antiagregantes</i> Disfunción sistólica VI Insuficiencia renal Resistencia al AAS Diabetes <p>Factores relacionados con la lesión:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lesiones largas Vasos pequeños Lesiones bifurcadas Tratamiento de RIS Stent en la DA 	<p>Factores relacionados con el procedimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Longitud de stent</i> <i>Combinación de stents</i> <i>Flujo post-stent TIMI < 3</i> <i>DLM post-stent</i> <i>Infra-expansión del stent</i> <i>Malaposición del stent</i> <i>Disecación residual</i> <p>Factores relacionados con el stent</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Tipo de fármaco</i> <i>Polímero vs no polímero</i> <i>Tipo de polímero</i> <i>Pérdida tardía</i> <i>Cinética de liberación</i> <i>Material y diseño</i>
--	--

Se encuentran en cursiva los factores de riesgo modificables.
DLM: Diámetro Luminar Mínimo. TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction.

nes¹⁰. Este beneficio clínico de los SLF ha hecho que a lo largo de los últimos 3-4 años haya crecido exponencialmente el porcentaje de pacientes que son tratados

con estos dispositivos, hasta llegar a superar el 70% de los stents que se implantan en muchos centros. No obstante, la posibilidad de que los SLF puedan incremen-

tar en un 0,1-0,2% anual el riesgo de trombosis del stent a partir del primer año hace que actualmente no esté indicado implantar SLF de forma rutinaria a la mayor parte de los pacientes, sin individualizar cada caso. El debate acerca de la seguridad a largo plazo de los SLF en comparación con los stents convencionales persiste en la actualidad, lo que ha abierto un foro de discusión en el que participan de forma importante las agencias reguladoras europea (EMEA) y americana (FDA).

El problema de la trombosis del stent

La trombosis de un stent coronario es una complicación grave, que se manifiesta en casi el 50% de las ocasiones

como infarto agudo de miocardio transmural, presentando una mortalidad elevada². Esta complicación suele tener lugar durante las primeras semanas tras la implantación del stent, y especialmente en las primeras 24 horas. Cronológicamente, la trombosis del stent se clasifica en aguda (en las primeras 24 horas tras la implantación del stent), sub-aguda (entre las 24 horas y los 30 días), tardía (más allá de los 30 días) y -como concepto introducido más recientemente- muy tardía (más allá de los 6-12 meses).

Las variables que se asocian a una mayor incidencia de trombosis son la existencia de trombo angiográficamente visible antes de la implantación del stent, la implantación de más de un stent, la disfunción ventricular izquierda, el resultado subóptimo, la implantación no electiva del stent, los vasos pequeños, la disección residual y el flujo lento² (Tabla IV).

Tabla IV

Recomendaciones relacionadas con el tratamiento antiagregante post-stent coronario

Recomendaciones generales para la mayor parte de los pacientes:

- AAS: de forma indefinida, 100-300 mg/d (generalmente, 100 mg/d).
- Clopidogrel: en asociación con el AAS.
 - Dosis de carga v.o., idealmente antes del procedimiento (600 mg \geq 2 h o 300 mg \geq 6 h).
 - Dosis de mantenimiento: 75 mg/d.
 - Duración del mantenimiento:
 - Tras implantación de stent convencional: 1 mes. (queda abierta la posibilidad a mayor duración cuando el stent se ha implantado en el contexto de un síndrome coronario agudo).
 - Tras implantación de SLF: idealmente, 1 año, pero al menos 3 (Cypher) o 6 (Taxus) meses.
- Explicar claramente al paciente la necesidad de mantener la doble anti-agregación durante el tiempo recomendado en cada caso y del riesgo potencial que conlleva el suspender alguno de dichos fármacos.
- También debe informarse al personal médico que atiende al paciente tras la hospitalización de los riesgos que puede conllevar la suspensión precoz de alguno de los antiagregantes.

Recomendaciones en pacientes que van a ser intervenidos de cirugía no cardíaca:

- No implantar SLF en pacientes que vayan a ser sometidos a una cirugía en el año siguiente si no se puede demorar dicha cirugía.
- Los procedimientos quirúrgicos o invasivos no cardíacos que precisen suspender alguno o los dos antiagregantes deben retrasarse hasta que los pacientes completen 1 año de doble anti-agregación tras la implantación de un SLF y 1 mes tras el tratamiento con stents convencionales.
- Si el punto anterior no es posible, se recomienda al menos no suspender el AAS, y reiniciar la tienopiridina lo antes posible tras la intervención.

Recomendaciones en los pacientes alérgicos al AAS:

- No implantar, si es posible, SLF.
- El tratamiento antiagregante consiste fundamentalmente en clopidogrel. Se puede administrar el doble de dosis (150 mg/d) y/o añadir otros antiagregantes plaquetarios que no posean reacciones cruzadas con el AAS durante el tiempo recomendado de acuerdo al tipo de stent implantado.
- Se puede considerar la desensibilización al AAS.

Recomendaciones post-stent en pacientes con indicaciones de anti-coagulación:

- Si es posible, no implantar SLF en estos pacientes.
- En pacientes con bajo riesgo embólico, se puede plantear suspender la anticoagulación durante el tiempo recomendado de la doble antiagregación.
- En pacientes con alto riesgo embólico (prótesis valvulares metálicas), se debe asociar la anticoagulación a la doble antiagregación durante el tiempo recomendado para ésta, y posteriormente continuar con AAS y anticoagulantes.

En las experiencias iniciales con los stents coronarios metálicos convencionales, la tasa de trombosis del stent se situó incluso cercana al 20%. Dada la importancia de esta complicación, desde el inicio de la utilización de los stents coronarios, las medidas para reducir su incidencia han conseguido que actualmente esta complicación ocurra en menos del 1% de los casos, al menos en contextos angiográficos y clínicos favorables. Las actitudes que han conseguido reducir la tasa de trombosis del stent son fundamentalmente dos: la implantación del stent con presiones elevadas (que asegura una buena expansión y aposición del stent)¹², y la administración de tienopiridinas (ticlopidina o clopidogrel) en asociación con el AAS durante las semanas posteriores a la implantación¹³⁻¹⁷. Otras medidas, como la utilización de ecografía intravascular y la administración de bloqueadores IIb/IIIa han tenido una trascendencia menos importante.

Con respecto a los SLF, desde antes incluso de su desarrollo y comercialización se pensó en la posibilidad de que incrementaran el riesgo de trombosis en comparación con los stents metálicos convencionales. Ello fue debido a los siguientes motivos:

- 1) Se conocía que la rapamicina en concentraciones elevadas incrementa la agregación plaquetaria *in vitro*¹⁸;
- 2) La braquiterapia (que también inhibe la proliferación neointimal) tuvo como una de sus limitaciones más importantes la elevada tasa de trombosis tardía¹⁹;
- 3) Algunos estudios con angioscopia y también anatomopatológicos han mostrado que puede existir un retraso en la endotelización de los SLF en comparación con los stents metálicos convencionales²⁰; y
- 4) Algunos estudios iniciales, con diseños muy peculiares del stent o en ausencia de tratamiento con tienopiridinas, presentaron una tasa de trombosis del SLF elevada^{21,22}.

Por todo esto, los estudios que han evaluado la eficacia de los SLF que están actualmente disponibles en el mercado utilizaron tienopiridinas durante periodos superiores a 1 mes. Por ejemplo, en los estudios con Taxus se prescribieron tienopiridinas durante 6 meses, y en los estudios con Cypher durante 2 ó 3 meses. Con estas pautas de antiagregación, los estudios aleatorizados con los SLF que existen en la actualidad no han mostrado un aumento del riesgo de trombosis en comparación con los stents convencionales durante el primer año tras su implantación²³. No obstante, los SLF probablemente incrementan muy ligeramente la tasa de trombosis de stent a partir del primer año de su implantación (0,1-0,2% anualmente), pero ello no se traduce en un incremento del riesgo de muerte o infarto durante el seguimiento²⁴.

Recomendaciones actuales en el tratamiento antiagregante post-stent

Tratamiento co-adyuvante al AAS

Al igual que ocurre con la generalidad de los pacientes con enfermedad coronaria, todo paciente que ha sido sometido a un procedimiento de ICP debe mantenerse en tratamiento con AAS (75-325 mg/d) de por vida, al no ser que exista alergia a ésta u otras contraindicaciones. No obstante, el AAS solo no es suficiente para prevenir el riesgo de trombosis del stent, por lo que durante un tiempo tras la implantación de éste deben administrarse, en conjunción con el AAS, otros fármacos. Durante los primeros años de la utilización de los stents coronarios, inicialmente se administraron anticoagulantes (heparina sódica inicialmente y anticoagulación oral posterior durante varios meses) en conjunción con el AAS. De esta forma, la tasa de trombosis se redujo al 3-4%. Sin embargo, esta reducción de la tasa de trombosis del stent fue a costa de una incidencia elevada de complicaciones hemorrágicas. En los años posteriores, fueron varios los estudios aleatorizados que demostraron que si se sustituía la anticoagulación por ticlopidina (antiagregante plaquetario del grupo de las tienopiridinas que actúa inhibiendo la adenosina-deaminasa) no sólo se reducía la incidencia de complicaciones hemorrágicas, sino también de trombosis del stent¹³⁻¹⁷. En el estudio ISAR, los pacientes tratados con AAS y ticlopidina tuvieron una tasa de oclusión del vaso del 0,8%, en comparación con el 5,4% observado en los pacientes que recibieron anticoagulación. En el estudio FANTASTIC, la incidencia de trombosis del stent fue inferior, aunque de forma no significativa, en los pacientes tratados con ticlopidina (2,8% vs. 3,9%). Por otra parte, los pacientes asignados al AAS y ticlopidina tuvieron menor incidencia de hemorragia o complicación vascular (14% vs. 21%, p=0,03) y menos complicaciones cardíacas (2% vs. 10%, p=0,01). Resultados superponibles se obtuvieron en los estudios STARS y MATTIS, en los que los pacientes asignados a tratamiento con AAS y ticlopidina no sólo tuvieron menor tasa de complicaciones hemorrágicas, sino también menor incidencia de eventos cardíacos. Todos estos datos sirvieron para instaurar como tratamiento habitual tras la implantación de un stent coronario la asociación de AAS y ticlopidina durante 1 mes, y posteriormente AAS de forma indefinida.

Sin embargo, la ticlopidina tiene efectos secundarios, alguno de los cuales no son graves, pero sí frecuentes (diarrea, rash cutáneo y otros) y que hacen que hasta el 20% de los pacientes puedan abandonar el tratamiento. La ticlopidina tiene además otros efectos secundarios que no son frecuentes, pero sí potencialmente

graves, como la neutropenia (1-3%) y la púrpura trombótica trombocitopénica (0,03%), que obligan a que se realicen analíticas periódicas durante los primeros meses en los pacientes que se encuentran en tratamiento con ticlopidina.

El clopidogrel es un fármaco antiplaquetario que actúa también en el sistema de la adenosina deaminasa, siendo su eficacia similar a la de la ticlopidina, pero con una incidencia de efectos secundarios menor. Son varios los estudios, aleatorizados y no aleatorizados, que han mostrado que el clopidogrel tiene una eficacia similar a la ticlopidina en la prevención de la trombosis del stent, pero con una tasa de efectos secundarios menor. En el estudio CLASSICS, 1.020 pacientes tratados con stent fueron aleatorizados a clopidogrel (dosis de carga de 300 mg y posteriormente 75 mg/d) o ticlopidina (250 mg b.i.d.), ambos en asociación con AAS (325 mg/d). El parámetro primario de valoración fue la combinación de hemorragia mayor, neutropenia, trombocitopenia o suspensión precoz de la medicación del estudio, y tuvo lugar en una proporción significativamente menor con clopidogrel (4,6% vs. 9,1%, $p < 0,01$). En el estudio TOPPS, 1.016 pacientes tratados con stent fueron aleatorizados a clopidogrel (300 mg seguidos de 75 mg/d) o ticlopidina (500 mg de carga y posteriormente 250 mg b.i.d.). El parámetro primario de valoración fue la suspensión de la medicación del estudio a las 2 semanas, que tuvo lugar en una proporción inferior con clopidogrel (1,6% vs. 3,6%, $p = 0,04$). La tasa de trombosis del stent a los 30 días fue similar con clopidogrel y con ticlopidina (2,0% vs. 1,9%, $p = 0,90$). En un meta-análisis de 3 estudios aleatorizados y 7 registros con 13.955 pacientes que compararon la ticlopidina y el clopidogrel tras la implantación electiva de stent coronario, el tratamiento con clopidogrel se asoció a menos eventos cardiacos²⁵. Esta menor incidencia de eventos cardiovasculares con clopidogrel en comparación con la ticlopidina probablemente es debida en gran parte a la mayor rapidez de acción de la dosis de carga de clopidogrel y al mayor cumplimiento del tratamiento que con la ticlopidina. Como resultado de todos estos estudios, el tratamiento post-stent más aceptado fue AAS (75-325 mg/d) asociada a una dosis de carga de clopidogrel de 300-375 mg al menos 6 horas antes del intervencionismo, seguido de 75 mg/d durante 1 mes²⁶.

Dosis de carga del clopidogrel

A su dosis habitual (75 mg/d), el clopidogrel tarda unos 5 días en alcanzar su máxima inhibición plaquetaria. Este hecho es importante, dado que el paciente que es sometido a un ICP con implantación de stent puede encontrarse durante unas horas o incluso días con unos niveles de antiagregación subóptimos. En el estudio

FANTASTIC, por ejemplo, la incidencia de trombosis del stent durante las primeras 24 horas fue similar en los pacientes tratados con AAS y ticlopidina que en los asignados a AAS y anticoagulación. Por el contrario, una vez pasadas las primeras 24 horas, coincidiendo con un mayor efecto antiplaquetario de la ticlopidina, la incidencia de trombosis del stent fue inferior en los pacientes asignados a ticlopidina.

Por el contrario, con una dosis de carga de 300-600 mg de clopidogrel, se alcanza la máxima actividad antiplaquetaria en pocas horas. Por ello, se recomienda si es posible que los pacientes que se someten a procedimientos de ICP ya hayan recibido con anterioridad una dosis de carga de tienopiridinas. Inicialmente, se ha utilizado una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel, y con esta dosis se consigue una inhibición plaquetaria adecuada en 6 horas. Posteriormente, algunos estudios han podido probar que con una dosis de carga de 600 mg se obtiene una inhibición plaquetaria en sólo 2 horas. Por lo tanto, se recomienda administrar una dosis de carga de clopidogrel de 300 mg al menos 6 horas antes del ICP, o bien una dosis de 600 mg al menos 2 horas antes.

En los estudios PCI-CURE y CREDO, los pacientes asignados a tratamiento con clopidogrel recibieron este fármaco al menos 6 horas antes del procedimiento^{27,28}. En el estudio TARGET, se obtuvo mayor beneficio en los pacientes que fueron tratados en las 2 horas previas al procedimiento que en los que recibieron la tienopiridina tras el ICP²⁹. En el estudio EPISTENT, en los pacientes que no recibieron abciximab, el pretratamiento con ticlopidina se asoció a una reducción significativa en la incidencia de muerte, infarto de miocardio o revascularización a 1 mes, especialmente por una reducción significativa en la incidencia de infarto peri-procedimiento (9% vs. 13%, $p = 0,03$). Este beneficio del pretratamiento con ticlopidina no se observó en los pacientes que recibieron abciximab³⁰.

Mantenimiento del clopidogrel tras el ICP: dosis y duración del tratamiento

Como ya se ha comentado, el tratamiento más aceptado tras la implantación de un stent coronario convencional fue AAS (75-325 mg/d) asociada a una dosis de carga de clopidogrel de 300-375 mg al menos 6 horas antes del intervencionismo, seguido de 75 mg/d durante 1 mes. No obstante, en los últimos 2-3 años, se plantea la necesidad de una duración superior a 1 mes del tratamiento con doble antiagregación tras la implantación de un stent: algunos pacientes en los que el stent se implanta en el contexto de un síndrome coronario agudo, y cuando se implanta un SLF.

En los pacientes a los que se ha implantado un stent

convencional, desde el punto de vista del ICP, la duración recomendada del tratamiento con tienopiridinas es un mes²⁶. No obstante, en algún estudio, se ha mostrado que el añadir clopidogrel al AAS durante 1 año en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto sin onda Q) puede reducir la incidencia de eventos cardiacos³¹. Otros autores, por el contrario, han cuestionado el beneficio del tratamiento rutinario a largo plazo en los pacientes con síndromes coronarios agudos³²; no hay que olvidar que la doble antiagregación incrementa el riesgo de hemorragias en comparación con el tratamiento sólo con AAS, habiendo demostrado los estudios aleatorizados que el añadir clopidogrel al AAS durante 1 mes incrementa el riesgo de hemorragia grave en términos absolutos entre un 0,4% y un 1,0%. En un estudio reciente, 1.004 pacientes tratados con stent convencional fueron aleatorizados a tratamiento convencional (1 mes) o prolongado (6 meses) con clopidogrel en asociación con el AAS³³. Entre 1 y 6 meses, los pacientes que continuaron recibiendo clopidogrel tuvieron una incidencia de muerte, infarto o ictus significativamente inferior que los que recibieron clopidogrel sólo durante 1 mes (1,7% vs. 5,0%, $p < 0,01$), sin que hubiera diferencias estadísticamente significativas en la tasa de hemorragias (1,5% vs. 0,6%, $p = 0,34$). En general, los pacientes con síndrome coronario agudo en los que se implanta un stent convencional, la duración del tratamiento con clopidogrel suele dejarse a juicio del cardiólogo clínico que trate al paciente, siendo habitualmente de 1 mes postimplantación.

En cuanto a la duración de la doble antiagregación en los pacientes tratados con SLF, de forma empírica, desde los primeros estudios que evaluaron la eficacia y seguridad de los SLF, la duración del tratamiento con tienopiridinas fue mayor que la recomendada clásicamente con los stents metálicos convencionales. En los estudios en los que se evaluó el stent Cypher, se prescribieron tienopiridinas durante 2 ó 3 meses. En los estudios TAXUS, por el contrario, el tratamiento con tienopiridinas duró 6 meses. Por ello, la duración recomendada del tratamiento con tienopiridinas ha sido "clásicamente" 3 meses para el stent Cypher y 6 meses para el Taxus. *No obstante, varios consensos recientes han recomendado una duración mínima de 3 (Cypher) o 6 meses (Taxus) del tratamiento con tienopiridinas, pero si es posible de 1 año tras la implantación del stent*³⁴. En un estudio observacional con 4.666 pacientes tratados con SLF o con stent convencional, se evaluó el beneficio de prolongar el tratamiento con clopidogrel en ambos tipos de stent. Se observó que en los pacientes en los que se había implantado un stent convencional, el prolongar el tratamiento con clopidogrel no ejerció ninguna influencia sobre la incidencia de muerte o infarto

entre los 6 y los 24 meses. Por el contrario, la prolongación de la doble antiagregación sí redujo la incidencia de muerte o infarto durante este tiempo en los pacientes tratados con SLF³⁵.

En los pacientes a los que se ha implantado un SLF, un aspecto de capital importancia es el mantenimiento prolongado de la doble antiagregación. Se ha estimado que un 8-30% de los pacientes en los que se ha implantado un SLF y en los que se retira de forma prematura ocurre una trombosis del stent. En un estudio, este riesgo fue del 29%, y la retirada precoz de tratamiento antiagregante incrementó en 161 veces el riesgo de sufrir una trombosis subaguda del stent, y en 57 veces el riesgo de presentar una trombosis tardía³⁶. En otro estudio, la incidencia de trombosis del stent Cypher fue 25% cuando se interrumpió la antiagregación en el primer mes (30 veces superior al de los pacientes en los que se no se suspendió la antiagregación)³⁷. En otro estudio, la incidencia de trombosis del stent al suspender precozmente el AAS y/o el clopidogrel fueron inferiores a la de los estudios previamente comentados, pero también fue elevada (8%)³⁸.

En cuanto a la dosis de los antiagregantes tras la implantación del stent, la dosis antiagregante del AAS se encuentra entre 75 y 325 mg/d. La toxicidad gastrointestinal está directamente relacionada con la dosis de AAS, y 100 mg/d de AAS son suficientes para obtener un grado de antiagregación adecuado. Por tanto, en la mayor parte de los pacientes que han sido tratados con ICP es suficiente una dosis de 100 mg/d de AAS²⁶. La dosis diaria de clopidogrel es de 75 mg/d. No obstante, en algunas situaciones muy especiales (resistencia al clopidogrel o en algunos pacientes con alergia o intolerancia al AAS), se pueden prescribir 150 mg/d durante los primeros meses tras la implantación del stent.

Tratamiento antiagregante post-stent en situaciones especiales

Actitud en los pacientes que van a ser sometidos a cirugía no cardíaca

Como se ha descrito con anterioridad, existe una clara relación causal entre la retirada precoz del tratamiento con tienopiridinas y la ocurrencia de trombosis de los stents (tanto los SLF como los stents metálicos convencionales). Una causa frecuente de retirada precoz de la anti-agregación en pacientes a los que se ha implantado un SLF es que el paciente sea sometido a una intervención quirúrgica no cardíaca tras la implantación del stent, y estas situaciones sitúan al paciente en riesgo elevado de presentar una trombosis del stent. En un estudio con 40 pacientes a los que se había implantado un stent convencional y que fueron sometidos a cirugía no

cardiaca en las 6 semanas tras el intervencionismo coronario, hubo 7 infartos de miocardio (6 de ellos fatales)³⁹.

Los aspectos relacionados con las intervenciones no cardíacas en pacientes tratados con stents coronarios afectan a la elección del tipo de stent a implantar si se conoce que el paciente va a ser sometido a dicha intervención tras el tratamiento, a la posibilidad o no de retrasar dicha intervención en el tiempo, y al riesgo hemorrágico de dicha intervención (posibilidad o no de mantener uno o incluso los dos tratamientos antiagregantes). Se recomienda que el stent no sea SLF, sino stent metálico convencional, en los pacientes en los que está programada una intervención quirúrgica no cardíaca y dicha intervención no puede demorarse 1 año tras el procedimiento de ICP. En relación a la posibilidad de mantener la antiagregación, en la mayor parte de los procedimientos dentales, por ejemplo, se pueden mantener incluso los dos fármacos, dado que las potenciales complicaciones hemorrágicas pueden controlarse con medidas locales. También, otra posibilidad es que, al ser posible, se retrasen dichos procedimientos hasta que finalice el tiempo recomendado de doble antiagregación⁴⁰. En casos de cirugía mayor no cardíaca, debe individualizarse cada caso en función del riesgo hemorrágico por la cirugía y el riesgo de trombosis del stent, pero debe valorarse la posibilidad de suspender sólo la tienopiridina, manteniendo la AAS, y reiniciando la tienopiridina tras la cirugía lo más precozmente posible. Las recomendaciones concretas en el tratamiento post-stent de los pacientes que van a ser sometidos a una intervención quirúrgica se muestran en la tabla IV.

Actitud en los pacientes alérgicos al AAS

Los pacientes con alergia a AAS constituyen también un subgrupo de manejo complejo cuando son sometidos a ICP, debido nuevamente a la necesidad de la doble antiagregación tras la implantación de stents coronarios. En estos pacientes, en general se recomienda no implantar SLF, sino stents metálicos convencionales. El manejo tras la implantación del stent en estos pacientes está sujeto a varias opciones terapéuticas. Una posibilidad es mantener al paciente sólo con un antiagregante (en general, clopidogrel), pero de esta manera el grado de antiagregación es menor, y por tanto el riesgo de trombosis del stent es potencialmente mayor. Otra posibilidad es administrar una dosis superior de clopidogrel (150 mg/d) o bien asociar a éste otros antiagregantes diferentes al AAS y sin reacciones cruzadas con ésta, como el dipidiramol. Por último, en algunos centros se realiza desensibilización al AAS⁴¹. De todas estas posibilidades, hay que optar probablemente en cada paciente por una estrategia diferente, en función de sus particularidades clínicas.

La alergia al clopidogrel es poco frecuente; en estos pacientes, en general se recomienda administrar ticlopidina (250 mg b.i.d.), aunque ésta puede tener reacciones cruzadas con el clopidogrel.

Actitud en los pacientes con indicaciones de anticoagulación

Uno de los subgrupos con un manejo más controvertido tras la implantación de stents coronarios los constituyen los pacientes con indicaciones para anticoagulación crónica, como aquéllos con prótesis valvulares metálicas, fibrilación auricular crónica o embolismo pulmonar reciente. En estos pacientes, además de intentar no implantar SLF, hay que tener en cuenta varios hechos:

- En primer lugar, la eficacia de la anticoagulación en la prevención de la trombosis del stent es claramente inferior a la de la doble antiagregación, por lo que los pacientes tratados con stent coronario deben recibir la doble antiagregación a pesar de que también estén recibiendo anticoagulantes.
- En segundo lugar, el riesgo de complicaciones hemorrágicas en los pacientes que reciben los tres fármacos (AAS, clopidogrel y anticoagulantes) es elevado. En un estudio, por ejemplo, el riesgo de complicaciones hemorrágicas se incrementó en 3,4 veces en este tipo de pacientes⁴².
- En tercer lugar, no todas las indicaciones de anticoagulación oral crónica son iguales.

por ello, se debe estratificar e individualizar en cada enfermo, por un lado, el riesgo embólico de la fibrilación auricular (bajo, intermedio o alto), siguiendo las tablas validadas para el mismo⁴³, y por otro el riesgo de trombosis del stent.

Bibliografía

1. Lopez R, Moreu J, Fernandez F, Hernandez R. Spanish cardiac catheterization and coronary intervention registry. 15th official report of the spanish society of cardiology working group on cardiac catheterization and interventional cardiology (1990-2005). *Rev Esp Cardiol* 2006; 59:1146-1164.
2. Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 2001; 103:1967-1671.
3. Moreno R Drug-eluting stents and other anti-restenosis devices. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58:842-862.
4. von Dahl J, Dietz U, Haager PK, et al. Rotational atherectomy does not reduce recurrent in-stent restenosis: results of the angioplasty versus rotational atherectomy for treatment of diffuse in-stent restenosis trial (ARTIST). *Circulation* 2002; 105:583-588.
5. Schühlen H, Kastrati A, Mehilli J, Hausleiter J, Pache Jet al. Restenosis detected by routine angiographic follow-up and late mortality after coronary stent placement. *Am Heart J* 2004; 147:317-322.
6. Walters DL, Harding SA, Walsh CR, Wong P, et al. Acute coronary syndrome is a common clinical presentation of in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2002; 89:491-494.
7. Fishman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of

- coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994; 331:496-501.
8. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331:489-495.
 9. Moreno R, Fernández C, Alfonso F, et al. Coronary stenting versus balloon angioplasty in small vessels: a meta-analysis from 11 randomized studies. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1964-1972.
 10. Moreno R, Fernández C, Sanchez A, et al. Clinical impact of in-stent late loss after drug-eluting coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2007; 28 (13):1583-1591.
 11. Mehilli J, Kastrati A, Wessely R, et al. Intracoronary Stenting and Angiographic Restenosis--Test Equivalence Between 2 Drug-Eluting Stents (ISAR-TEST) Trial Investigators. Randomized trial of a nonpolymer-based rapamycin-eluting stent versus a polymer-based paclitaxel-eluting stent for the reduction of late lumen loss. *Circulation* 2006; 113:273-279.
 12. Nakamura S, Hall P, Gaglione A, et al. High pressure assisted coronary stent implantation accomplished without intravascular ultrasound guidance and subsequent anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:21-27.
 13. Hall P, Nakamura S, Maiello L, et al. A randomized comparison of combined ticlopidine and aspirin therapy versus aspirin therapy alone after successful intravascular ultrasound-guided stent implantation. *Circulation* 1996; 93:215-222.
 14. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high risk patients: the Multicenter Aspirin and Ticlopidine Trial after Intracoronary Stenting (MATTIS). *Circulation* 1998; 98:2126-2132.
 15. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary stents. *N Engl J Med* 1996; 334:1084-1089.
 16. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three anti-thrombotic-drug regimens after coronary artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339:1665-1671.
 17. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The Full Anticoagulation versus Aspirin and Ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation* 1998; 98:1597-1603.
 18. Babinska A, Markell MS, Salifu MO, Akoad M, et al. Enhancement of human platelet aggregation and secretion induced by rapamycin. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:3153-3159.
 19. Waksman R, Bhargava B, Mintz G, et al. Late total occlusion after intracoronary brachytherapy for patients with in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:65-68.
 20. Kotani J, Awata M, Nanto S, et al. Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents: angioscopic findings. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2108-2111.
 21. Grube E, Lansky A, Hauptmann KE, et al. High-dose 7-hexanoyl-taxol-eluting stent with polymer sleeves for coronary revascularization: one-year results from the SCORE randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1368-1372.
 22. Park SJ, Shim WH, Ho DS, et al. A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis. *N Engl J Med* 2003; 348:1537-1545.
 23. Moreno R, Fernández C, Hernández R, et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:954-959.
 24. Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, Borek PP, et al. Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Med* 2006; 119:1056-1061.
 25. Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:9-14.
 26. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26:804-847.
 27. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358:527-533.
 28. Steinhubl SR, Berger PB, Mann III JT, Fry ETA, et al, for the CREDO investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomized control trial. *JAMA* 2002; 288:2411-2420.
 29. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, et al, for the TARGET Investigators. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2001; 344: 1888-1894.
 30. Steinhubl SR, Ellis SG, Wolski K, et al. Ticlopidine pre-treatment before coronary stenting is associated with sustained decrease in adverse cardiac events: data from the Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting (EPISTENT) trial. *Circulation* 2001; 103:1403-1409.
 31. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators (CURE). Effects of clopidogrel in addition to aspirin patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001; 345: 494-502.
 32. Eriksson P. Long-term clopidogrel therapy after percutaneous coronary intervention in PCI-CURE and CREDO: the "Emperor's New Clothes" revisited. *Eur Heart J* 2004; 25:720 -722.
 33. Bernardi V, Szarfer J, Summay G, et al. Long-term versus short-term clopidogrel therapy in patients undergoing coronary stenting (from the randomized argentine clopidogrel stent [RACS] Trial). *Am J Cardiol* 2007; 99:349 -352.
 34. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:734-739.
 35. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2006:E1-E10.
 36. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293:2126-2177.
 37. Jeremías A, Sylvia B, Bridges J, et al. Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2004; 109:1930-1932.
 38. Park DW, Park SW, Park KH, et al. Frequency of and risk factors for stent thrombosis after drug-eluting stent implantation during long-term follow-up. *Am J Cardiol* 2006; 98:352-356.
 39. Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, Raizner ME, Raizner AE. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1288 -1294.
 40. Lockhart PB, Gibson J, Pond SH, Leitch J. Dental management considerations for the patient with an acquired coagulopathy: part II: coagulopathies from drugs. *Br Dent J* 2003; 195: 495-501.
 41. Silberman S, Neukirch-Stoop C, Steg PG. Rapid desensitization procedure for patients with aspirin hypersensitivity undergoing coronary stenting. *Am J Cardiol* 2005; 95:509-510.
 42. Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A, et al. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J* 2007; 28 (6): 726-732.
 43. Fuster V, Ryden LE, Cannon DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur Heart J* 2006; 27:1979-2030.