

Drogas antiplaquetarias de utilización en Síndrome Coronario Agudo

Jonathan Poveda Fernández

Hospital San Juan de Dios / Hospital Clinica Biblica. Costa Rica.

Recibido 12 de febrero de 2019. Aceptado 23 de mayo de 2019.

RESUMEN

Los medicamentos antiplaquetarios, representan el pilar del tratamiento farmacológico, en el síndrome coronario agudo. Su utilización pronta y precisa, permiten ganar minutos importantes en la toma de decisiones de estos pacientes, que permitan una resolución cabal y de optimo pronostico. Esta pequeña y práctica revisión pretende destacar las características más importantes de cada uno de ellos, que ofrezca al clínico optimizar la decisión del medicamento que representa la mejor estrategia terapéutica, en el contexto individual de cada paciente. Para esto se presentan de manera resumida los estudios más recientes que comparan los diferentes agentes, durante el síndrome coronario, que permitan un manejo más individualizado del paciente.

Palabras clave: 1 Antiplaquetarios 2. Aspirina. 3. Clopidogrel 4. Prasugrel 5. Ticagrelor.

ABSTRACT

Antiplatelet drugs used in Acute Coronary Syndrome

Antiplatelet drugs represent the main pharmacologic treatment on an acute coronary syndrome. Its fast, and precise utilization allow us gain important minutes on de decision making process of this patients, that allows a fast resolution with optimal prognosis. This practical small review pretends to pinpoint the most important characteristics of each one of this drugs that allows the clinician get the best decision on with drug offers the best therapeutic strategy on the individual context of the patient. So we present a summary of the latest trials that compare this agents on acute coronary syndrome that allows individualization o the patient management.

Key words: 1 Antiplatelet 2. Aspirin. 3. Clopidogrel 4. Prasugrel 5. Ticagrelor.

Los antiplaquetarios suelen ser las drogas de elección para la prevención y tratamiento de la trombosis arterial. A continuación desarrollaremos algunos conceptos prácticos e importantes sobre la utilización diaria de estas drogas en pacientes con síndrome coronario agudo:

ASPIRINA

La aspirina, acetila la ciclooxigenasa -1, bloqueando la síntesis de tromboxano A2 e inhibiendo la activación y agregación plaquetaria, de manera irreversible, y durante toda la vida de la plaqueta (7-10 días). La profilaxis secundaria con aspirina, reduce la incidencia de un nuevo evento coronario o isquémico cerebral, o la necesidad de una nueva angioplastia o cirugía coronaria entre un 15-25%¹⁻². En solo un estudio randomizado en pacientes de cirugía no cardíaca, su uso no redujo la tasa de eventos cardiovasculares pero aumentó el

riesgo de sangrado mayor.³ La aspirina puede causar asma o anafilaxis en pacientes intolerantes.

TIENOPIRIDINAS

Las tienopiridinas, actúan a través de la unión al receptor de ADP P2Y12 en la superficie plaquetaria e inhibiendo la agregación por el periodo de vida de la plaqueta 7-10 días.

CLOPIDOGREL

Clopidogrel es una prodroga que se convierte a su metabolito activo a través del citocromo CYP2C19. Esto genera un retardo en el inicio de su acción, que puede ser problemático en pacientes que requieren antiagregación rápida. Los pacientes que concomitantemente toman inhibidores de bomba de protones (omeprazole, esomeprazole) pueden

Drogas antiplaquetarias de utilización en Síndrome Coronario Agudo
Jonathan Poveda Fernández

TABLA 1

Drogas antiplaquetarias para uso en síndrome coronario agudo

DROGA	DOSIS USUAL	AJUSTE RENAL	EFEECTO ANTIPLAQUETARIO
Aspirina	75-85 mg VO día	No usar si AEC < 10 ml/min	Irreversible 50-60% dializable
Clopidogrel	300-600 mg carga 75 mg /día VO	Ninguno	Irreversible
Prasugrel	60 mg dosis carga 10 mg /día VO	Ninguno	Irreversible
Ticagrelor	180mg dosis carga 90 mg /día VO	Ninguno	Reversible
Tirofiban	25 ug/kg IV en 3 min. Carga luego 0.15 ug/kg/hr	Reducir dosis 50% si ACE menor a 60 ml/min	Reversible Dializable.

ACE: Aclaramiento endógeno de creatinina.

ver retardada la activación de la prodroga, ya que estos inhiben el CYP2C19. Estos pacientes deben probablemente utilizar pantoprazol o lansoprazole debido a que estos, utilizan otro citocromo.⁴⁻⁵

La utilización de acceso radial para el tratamiento del SCA comparada con el acceso femoral en pacientes tratados con clopidogrel y aspirina, se asocia a una disminución estadísticamente significativa de efectos adversos netos, principalmente a través de la disminución de sangrados mayores en estos pacientes.⁶ Asimismo la duración de la terapia dual más allá de un año después del síndrome coronario agudo, se asocia a mayor disminución de nuevos eventos cardiovasculares, pero conlleva un riesgo sustancialmente mayor de sangrados mayores o sangrados que comprometan la vida del paciente.⁷ (Tabla 2)

PRASUGREL

El prasugrel no requiere del CYP2C19 para su activación. Durante un síndrome coronario agudo el prasugrel junto a aspirina ha demostrado ser mas efectivo que la combinación clopidogrel y aspirina, para la prevención de un nuevo infarto de miocardio y la trombosis de stent, pero a la vez otorga un mayor riesgo de sangrados mayores y fatales.⁸

En un estudio de 7243 pacientes con SCA sin elevación del ST de manejo conservador (sin angioplastia coronaria), la utilización de prasugrel y aspirina no confirmó reducción de riesgo cardiaco, de IAM o evento cerebrovascular vs aspirina y

clopidogrel, a la vez, no aumentó el riesgo de sangrado severo, mayor o fatal.⁹

El prasugrel esta contraindicado en pacientes con historia previa de evento cerebrovascular o isquemia cerebral transitoria, y no se recomienda en pacientes mayores de 75 años a no ser que sean de alto riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, o IAM previo) dado que el riesgo de sangrado mayor y cerebrovascular es más alto y el beneficio menor en los pacientes mayores.

TICAGRELOR

El ticagrelor pertenece al grupo de las ciclopentil triazolopirimidinas, que se unen al mismo receptor de tienopiridinas ya descrito.¹⁰ En el estudio PLATO de pacientes con SCA, la combinación con aspirina fue más efectiva que clopidogrel y aspirina en prevenir muerte cardiovascular, pero se asoció a mayor riesgo de sangrado mayor, sangrados no asociados a cirugía coronaria o sangrado intracraneano fatal,¹¹ el análisis post hoc demostró menos efectividad en los pacientes protocolizados en los Estados Unidos de América, probablemente debido a la utilización de dosis altas de aspirina concomitante (en promedio 300 mg).¹²

En el estudio PEGASUS con 21 162 pacientes seguidos por 33 meses, la administración de ticagrelor 90 mg bid y 60 mg bid luego de al menos un año del primer evento cardíaco, demostró una mayor disminución de la mortalidad cardíaca, nuevos eventos miocárdicos y cerebrovasculares,

Tabla 2
Estudios randomizados recientes que evalúan terapia dual de menos o más de 12 meses de duración

Estudio	año	duración	pacientes	SCA(%)	DES 2 gen.	Punto primario combinado:	% punto primario
ISAR-SAFE ¹⁶	2015	6 vs 12 m.	4005	40	72	Muerte/iam/avc/ts/STM 9m	1,5%vs1.6%
ITALIC ¹⁷	2015	6 vs24m	1822	24	100	Muerte/revas/iam/avc/STM 12 m	1.6%vs1.5%
OPTIMIZE ¹⁸	2013	3 vs12 m	3119	32	100	Muerte/iam/avc/s mayoar a 12 m	6.0%vs5.8%
SECURITY ¹⁹	2014	6 vs12m	1399	38	100	Muerte/iam/avc/ts/sBARC 12 m	4.5%vs3.7%
PRODIGY ²⁰	2012	6 vs24 m	1970	75	50	Muerte/iam/avc a 12 m	10%vs10.1%
RESET ²¹	2012	3 vs12 m	2117	55	82	Muerte/iam/ts/revasc/sangrado 12 m	4.7%vs4.7%
EXCELLEN ²²	2012	6 vs12m	1443	51	75	Muerte/iam/revasc a 12 m.	4.8%vs4.3%

SCA: Síndrome coronario agudo. DES: Stent liberador de droga. IAM: infarto agudo de miocardio, AVC : evento cerebrovascular, TS: Trombosis de stent, STM: Sangrado clasificación TIMI, revasc:Revascularización de vaso culpable, sBARC: Sangrado clasificación BARC. Todos estos estudios concluyeron que la terapia dual de corta duración es no inferior a la terapia prolongada con respecto al punto final combinado mayor.

Drogas antiplaquetarias de utilización en Síndrome Coronario Agudo

Jonathan Poveda Fernández



con un riesgo aumentado de sangrado no fatal pero no de sangrados fatales o intraparenquimatosos cerebrales; estos sangrados fueron sustancialmente menos frecuentes con la dosis de 60 mg bid.¹³

En el estudio Sócrates, de pacientes post evento cerebrovascular o isquemia cerebral transitoria la utilización de ticagrelor 90 mg bid vs aspirina 100 mg durante 90 días de seguimiento, no fue superior para evitar eventos cardio y cerebrovasculares, ni proporcionó mayor riesgo de sangrado.¹⁴

ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE GLICOPROTEINA IIB/IIIA

Estos medicamentos se administran IV por cortos periodos de tiempo (24-48 hrs.) durante un SCA o una angioplastia coronaria, ya que previenen la agregación plaquetaria a través de la unión al receptor de fibrinógeno y factor de von Willebrand. En nuestro medio solamente contamos con el Tirofiban que se une reversiblemente a este receptor. Su efecto adverso más frecuente es el sangrado a través de los sitios de acceso arterial para angioplastia. Este efecto se ve disminuido cuando se utiliza acceso radial.

Un meta-análisis reciente verifica que a pesar de los avances recientes en el tratamiento del síndrome coronario agudo la utilización de los inhibidores de glicoproteína en este tipo de pacientes reduce los nuevos eventos hasta un mes post-intervención.¹⁵

REFERENCIAS

1. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; 150:396.
2. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373:1849.
3. PJ Devereaux et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2014; 370:1494.
4. DM Roden and AR Shuldiner. Responding to the clopidogrel warning by the US Food and Drug Administration: real life is complicated. *Circulation* 2010; 122:445.
5. Drugs for peptic ulcer disease and GERD. *Treat Guide Med Lett* 2014; 12:25.
6. Vargimigli M et al. Matrix Study *Lancet* 2015; 385: 2465–76
7. Mauri et al. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents *N Engl J Med* 2014; 371:2155-2166
8. Prasugrel (Effient) vs. clopidogrel (Plavix). *Med Lett Drugs Ther* 2009; 51:69.
9. MT Roe et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012; 367:1297.
10. Ticagrelor (Brilinta) – better than clopidogrel (Plavix)? *Med Lett Drugs Ther* 2011; 53:69.
11. L Wallentin et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361:1045.
12. KW Mahaffey et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2011; 124:544.
13. Bonaca M. et al. Long Term use of Ticagrelor in Patients with prior Myocardial Infarction. PEGASUS-TIMI 54 *N Engl J Med* 2015; 372:1791-1800
14. Claiborne Jhonstons S, et al Ticagrelor vs. Aspirina in Acute Stroke or transient ischemic attack Socrates trial *N Engl J Med* 2016;375:35-43.
15. Winchester D.E., et al. Efficacy and safety of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during elective coronary revascularization: a meta-analysis of randomized trials performed in the era of stents and thienopyridines. *J Am Coll Cardiol* 2011; **57**:1190–1199.
16. Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Ten Berg JM, et al. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J* 2015;36:1252–63.
17. Gilard M, Barragan P, Noryani AA, et al. Six-month versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug eluting stents in patients non-resistant to aspirin: ITALIC, a randomized multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:777–86.
18. Feres F, Costa RA, Abizaid A, et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA* 2013;310:2510–22.
19. Colombo A, Chieffo A, Frasher A, et al. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6- versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2086–97.
20. Valgimigli M, Campo G, Monti M, et al., for the Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia Study (PRODIGY) Investigators. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 2012;125:2015–26.
21. Kim BK, Hong MK, Shin DH, et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1340–8.
22. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 2012;125:505-13.

