

# Recomendaciones para la optimización de la terapia de antiagregación dual en la angioplastia coronaria con *stent*. Consensos y normas del Colegio Argentino de Cardioangiólogos Intervencionistas - CACI

Recommendations for optimization of dual antiplatelet therapy in Percutaneous coronary interventions with *stent*.  
Colegio Argentino de Cardioangiólogos Intervencionistas (CACI) consensus and norms

Daniel Mauro<sup>1</sup>, Alejandro Cherro<sup>1</sup>, Bibiana Rubilar<sup>1\*</sup>, Amalia Descalzo<sup>1</sup>, Carlos Fernández Pereira<sup>1</sup>, Carlos Ingino<sup>1</sup>, Marcelo Halac<sup>1</sup>, Ricardo Sarmiento<sup>1</sup>, Ernesto Torresani<sup>1</sup>, Marcelo Casey<sup>1</sup>  
**Comité Revisor:** Hugo Londero, Alejandro Lacowsky, Marcelo Ruda Vega, José Álvarez.

## RESUMEN

La elección de una adecuada terapia antiagregante posterior a la angioplastia coronaria con *stents* representa un verdadero desafío para el médico tratante. El riesgo de trombosis del *stent* y el consecuente IAM o muerte se ha reducido a partir del empleo de la doble terapia antiagregante (DAPT) con aspirina y una tienopiridina (clopidogrel o prasugrel) o ticagrelor (ciclopentil triazol pirimidina), en lugar de la monoterapia con aspirina.

El inicio del tratamiento, elección de la droga, dosis adecuada, interacciones farmacológicas y duración del tratamiento suponen muchas veces más incertidumbres que certezas frente a los distintos escenarios clínicos y diferentes tipos de *stents*.

- Prasugrel y ticagrelor debieran preferentemente indicarse frente a la angioplastia en síndromes coronarios agudos (ACS) y lesiones trombóticas, mientras que el clopidogrel resulta la droga de elección en la angioplastia electiva.
- En pacientes con *stents* convencionales (BMS) la DAPT debería continuarse por al menos 6 meses y extenderse a 12 meses para el caso de angioplastia en el contexto de un ACS.
- Cuando se trata de *stents* farmacoactivos (DES) de reciente generación, la DAPT podría interrumpirse luego de los 12 meses, de no existir factores de mayor riesgo trombótico, donde en tal caso, se debiera continuar durante 30 meses.
- A nuestro juicio, el empleo de DES de primera generación conlleva la necesidad de mantener la DAPT de manera indefinida siempre que no existan efectos adversos o contraindicaciones a la misma.
- La aspirina debe ser continuada indefinidamente en todo paciente con *stent*.
- La duración óptima de la DAPT debe ser individualizada frente a cada paciente, balanceando el beneficio antitrombótico con el riesgo hemorrágico.

**Palabras claves:** doble terapia antiplaquetaria, síndrome coronario agudo, angioplastia, DES, BMS, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor.

## ABSTRACT

Choosing a suitable antiplatelet therapy after coronary stenting is a real challenge for physicians. The risk of *stent* thrombosis, myocardial infarction or death, has been reduced from use of dual antiplatelet therapy (DAPT) with aspirin and a thienopyridine (clopidogrel or prasugrel) or ticagrelor compared to the use of aspirin monotherapy. When to start treatment, drugs of choice, dose and therapy time are uncertain according to different clinical scenarios and type of *stents* (DES or BMS).

- Prasugrel and ticagrelor should be indicated in ACS angioplasty and thrombotic lesions whereas clopidogrel is the standard in elective PCI.
- In patients with BMS, DAPT should be continued for at least 6 months and up to 12 months in case of ACS PCI.
- Regarding DES in patients with no thrombotic risk factors, DAPT could be interrupted after 12 months or should be continued for 30 months if risk factors are present.
- According to our judgement, first-generation DES require indefinite DAPT if no adverse effects or contraindications raise.
- Aspirin (daily dose 75 to 100 mg) should be continued indefinitely in all patients under stenting.
- The optimal duration of DAPT must be individualized for each patient, balancing ischemic benefits and bleeding risks.

**Key words:** dual antiplatelet therapy, acute coronary syndromes, PCI, DES, BMS, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor.

Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista 2015;6(1):20-26

1. Miembros de CACI.

\* Opta para cambio de membresía SAC.

✉ Correspondencia: dmauro@intramed.net

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido: 04/01/2015 | Aceptado: 22/02/2015

## INTRODUCCIÓN

El contenido del presente documento incluye una serie de recomendaciones con la intención de guiar la práctica cotidiana de intervenciones coronarias percutáneas en relación con los esquemas de antiagregación disponibles.

La información aquí sugerida pretende normatizar apropiadamente aspectos indispensables de las estrategias coadyuvantes de antiagregación dual, que reciben rutinariamente los pacientes sometidos a una angioplastia coronaria con colocación de *stent*. De manera tal que para llevar adelante estos objetivos, se plantean cinco interrogantes alrededor de tópicos específicos.

### ¿CUÁNDO INICIAR EL PRETRATAMIENTO ANTIAGREGANTE EN UN PACIENTE SOMETIDO A ANGIOPLASTIA CORONARIA?

La duración óptima del pretratamiento con tienopiridinas es debatible en base a resultados contradictorios de estudios que han evaluado el beneficio clínico del inicio precoz de clopidogrel. Existe evidencia proveniente de estudios *in-vitro*, que sugiere un tiempo mínimo de al menos 3 horas para lograr un adecuado nivel de antiagregación plaquetaria con clopidogrel.

El ensayo CREDO demostró que el lapso mínimo para lograr un impacto clínico significativo con carga de 300 mg de clopidogrel eran 15 horas previo al procedimiento; sin embargo, utilizando 600 mg este lapso se reduciría significativamente, asegurando un adecuado grado de antiagregación en alrededor de 6 a 8 horas. En los procedimientos intervencionistas programados se sugiere una dosis de carga de 300 mg no menos de 15 horas previas al procedimiento.

La nueva generación de agentes antiagregantes plaquetarios, una tienopiridina el prasugrel y una no tienopiridina el ticagrelor, al ser comparados con clopidogrel en los ensayos clínicos TRITON y PLATO, respectivamente, demostraron mayor eficacia antitrombótica asegurada por mayor potencia y más rápida antiagregación. Ambas drogas pueden aumentar el sangrado mayor TIMI no relacionado con cirugía cardíaca, con la salvedad en el caso del prasugrel de un incremento también del sangrado fatal y con riesgo de vida.

El prasugrel no demostró beneficio clínico neto en sujetos de bajo peso (<60 kg), en pacientes añosos (>75 años), y se encuentra contraindicado en pacientes con antecedentes de AIT/ACV. Su uso se encuentra reservado para pacientes con anatomía coronaria conocida que procedan a una angioplastia; la dosis de carga es de 60 mg y la de mantenimiento de 10 mg por día. Por su parte, el estudio PLATO mostró con ticagrelor una disminución significativa de mortalidad en todos los grupos tratados, siendo la dosis de carga de 180 mg y la de mantenimiento de 90 mg cada 12 horas.

Se debe recordar que tanto el prasugrel como el ticagrelor han sido aprobados para su uso solo en síndromes coronarios agudos, y no en angioplastias electivas.

### ¿QUÉ DOSIS Y CUÁL ANTIAGREGANTE SON IDEALES EN LAS INTERVENCIONES CORONARIAS PERCUTÁNEAS?

La selección y estratificación del paciente resulta fundamental para la elección de la droga antiagregante y la dosis. Incluso los mismos pacientes en diferentes escenarios pueden comportarse de manera diferente según las características clínicas del momento.

Existen actualmente en nuestro país dos tienopiridinas orales disponibles, clopidogrel y prasugrel, y una ciclopentil-triazol-pirimidina, el ticagrelor.

Clásicamente, las indicaciones de clopidogrel son más amplias, mientras que el prasugrel y el ticagrelor han sido ensayados y aprobados en el contexto de los síndromes coronarios agudos, donde es necesaria una estrategia antitrombótica más rápida y potente.

Con una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel son necesarias al menos 4 a 8 horas para lograr una acción antiagregante adecuada. Dosis superiores no demostraron mayor eficacia y sí mayor riesgo de sangrado.

En casos individualizados existe la posibilidad de duplicar (150 mg/día) la dosis diaria de mantenimiento de clopidogrel (nivel de evidencia IIa) por un lapso de 7 días, tal como se realizó en el estudio CURRENT-OASIS-7.

Tras la administración de una carga de 60 mg de prasugrel o 180 mg de ticagrelor se obtiene acción antiagregante en 30 minutos, con un efecto más potente que con clopidogrel. Estos tiempos medidos *in vitro* en grupos controles y/o pacientes con síndromes coronarios estables podrían ser mayores en pacientes con síndromes coronarios agudos (SCA).

En esta población de pacientes con SCA, el uso de prasugrel y ticagrelor ha demostrado beneficio clínico comparado con el clopidogrel, con reducción de eventos coronarios y de la trombosis del *stent*; el beneficio clínico neto (suma de los puntos finales de eficacia y seguridad) favoreció a estas drogas en los estudios TRITON y PLATO, pese a un mayor riesgo de sangrado TIMI no relacionado con cirugía. Siempre debe prevalecer un cuidadoso juicio clínico y una valoración del riesgo isquémico y hemorrágico del paciente; en sujetos con SCA de moderado a alto riesgo sin un riesgo aumentado de sangrado, el prasugrel y el ticagrelor son preferibles al clopidogrel.

El prasugrel se encuentra contraindicado en pacientes con antecedentes de AIT/ACV, y no ha mostrado beneficio clínico neto en pacientes añosos (>75 años) y en aquellos de bajo peso corporal (<60 kg); su mayor utilidad parece concentrarse en sujetos más jóvenes, con alta carga trombótica (por ejemplo, IAM supra-ST, trombo visible en la coronariografía) y especialmente en diabéticos, en donde se asocia a una reducción del riesgo absoluto (reducción en el riesgo isquémico sin incrementar el riesgo hemorrágico) de

casi 5% comparado con clopidogrel, acorde fuera demostrado en el estudio TRITON-TIMI 38.

El ticagrelor tiene un mecanismo de acción diferente del de las tienopiridinas, y parece mostrar una mejor relación riesgo-beneficio: comparado con el clopidogrel, reduce los infartos y la trombosis del *stent* más o menos igual que el prasugrel, pero al parecer sin aumentar tanto el sangrado (no se verificó aumento del sangrado fatal o con compromiso de vida, y la suma de las hemorragias mayores y menores TIMI no relacionadas a cirugía fueron menores que con prasugrel). Esta similar reducción de eventos coronarios no fatales pero sin tanto riesgo hemorrágico podría ser una explicación para la reducción de la mortalidad CV observada con ticagrelor, lo cual no ocurrió con prasugrel. Esto sugiere que sería la droga de elección para pacientes con SCA de moderado-alto riesgo sin un riesgo elevado de sangrado.

El ticagrelor no debe utilizarse en pacientes con asma o EPOC severos, o en sujetos con riesgo de bradicardia o trastornos de conducción, y debe administrarse dos veces al día.

### SCA sin elevación ST (NSTEMI)

- **Clopidogrel:** Clase I; evidencia: B; carga: 600 mg; mantenimiento: 75 mg/día (9-12 meses).
- **Prasugrel:** Clase I; evidencia: B; carga: 60 mg; mantenimiento: 10 mg/día (9-12 meses).
- **Ticagrelor:** Clase I; evidencia: B; carga: 180 mg; mantenimiento: 90 mg c/12 hs (9-12 meses).

Los antiagregantes intravenosos como los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (abciximab, eptifibatide, tirofiban) no conforman la terapia dual antiagregante en la angioplastia coronaria, por tal motivo se desarrollan ampliamente en esta normativa. No obstante, dada su habitual utilización como coadyuvantes durante la intervención coronaria percutánea (PCI) en síndromes agudos, y que la misma representa una elevada proporción de las intervenciones realizadas en la sala de hemodinamia, se mencionan sus indicaciones y el nivel de evidencia conforme las actuales guías internacionales.

- **Abciximab**
- **Eptifibatide** (doble bolo).
- **Tirofiban** (alta dosis).

En pacientes con síndrome coronario agudo sin supra-ST (NSTEMI-ACS) e indicadores de alto riesgo (p. ej., troponina elevada), quienes no se encuentren adecuadamente pretratados con clopidogrel o ticagrelor, el empleo de inhibidores IIb/IIIa es razonable al momento de la intervención coronaria. **Indicación Clase I, nivel de evidencia A.**

Por otra parte, en los pacientes con NSTEMI-ACS e indicadores de alto riesgo (p. ej., troponina elevada),

tratados con heparina no fraccionada (UFH) y convenientemente premedicados con clopidogrel o ticagrelor, estaría indicado el empleo de abciximab, o doble bolo de eptifibatide, o tirofiban en alta dosis al momento de la intervención coronaria percutánea.

### Indicación Clase IIa, nivel de evidencia B.

Finalmente diremos que en pacientes con NSTEMI-ACS que vayan a ser sometidos a angioplastia y que presenten un alto riesgo de sangrado, es recomendable el empleo de bivalirudina como única droga en preferencia a la combinación de UFH y un inhibidor de receptores IIb/IIIa. **Indicación Clase IIa, nivel de evidencia B.**

### SCA con elevación ST (STEMI-ACS)

- **Clopidogrel:** Clase I; evidencia: B; carga: 600 mg; mantenimiento: 75 mg/día.
- **Prasugrel:** Clase I; evidencia: B; carga: 60 mg; mantenimiento: 10 mg/día.
- **Ticagrelor:** Clase I; evidencia: B; carga: 180 mg; mantenimiento: 90 mg c/12 hs.

Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa –abciximab, eptifibatide o tirofiban– (solo indicados en pacientes seleccionados y lesiones con gran masa trombótica) en conjunción con UFH o bivalirudina:

- **Abciximab:** indicación Clase IIa; evidencia: A.
- **Tirofiban:** (alta dosis) indicación Clase IIa; evidencia: B.
- **Eptifibatide:** (doble bolo) indicación Clase IIa; evidencia: B.

## ¿CÓMO ESTABLECER LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO CON DOBLE ANTIAGREGACIÓN EN PACIENTES QUE HAN RECIBIDO UN STENT?

En base a la evidencia disponible proveniente de registros y sugerencias de las principales sociedades internacionales, en el caso de pacientes en los que se implantó *stents* convencionales se sugiere un tratamiento con doble antiagregación no menor a 30 días y si no existen contraindicaciones debiera extenderse a entre 3 y 6 meses.

En el caso de *stents* farmacológicos, la prescripción de la terapia antiagregante dual, debería ser por al menos 12 meses, ya que se ha demostrado que la trombosis del *stent* puede ocurrir incluso varios meses después del implante. Las nuevas generaciones de *stents* farmacológicos permitirían poder suspender antes la doble antiagregación, en el lapso de 3 a 6 meses, debido al mejor perfil de biocompatibilidad, que promueve una endotelización más precoz y uniforme.

En pacientes de alto riesgo trombótico, se sugiere mantener más allá del año, pero si el enfermo po-

see un riesgo incrementado de sangrado, las evidencias apuntan a que el tiempo no debería ser mayor a 6 meses.

Los plazos sugeridos en la actualidad deberían extenderse cuando existe cierto temor para retirar precozmente la doble antiagregación, tal como sucede en pacientes diabéticos, aquellos con una importante longitud del vaso recubierta por *stents*, en vasos de pequeño calibre o en angioplastias realizadas sobre anatomías complejas (tronco de coronaria izquierda, múltiples vasos, bifurcaciones o puentes venosos).

En pacientes con síndromes coronarios agudos adherimos, al igual que casi todas las recomendaciones de las sociedades científicas, al lapso de un año con doble terapia antiagregante, independientemente del tipo de *stent* utilizado, debido al riesgo de la enfermedad de base de eventos coronarios recurrentes y de muerte coronaria. Recientemente publicado, el estudio DAPT (*Dual Antiplatelet Therapy*) fue realizado por requerimiento de la FDA, justamente para dar una respuesta definitiva al enunciado de este párrafo. Este estudio comparó la terapia dual con una tienopiridina (clopidogrel 75 mg/día o prasugrel 10 o 5 mg/día) más aspirina (75-162 mg/día) durante 12 o 30 meses en 9961 pacientes sometidos a angioplastia con implante de *stents* farmacoactivos: *sirolimus-eluting stents* (Cypher Cordis), *zotarolimus-eluting stents* (Endeavor, Medtronic), *paclitaxel-eluting stents* (TAXUS, Boston Scientific) y *everolimus-eluting stents* (Xience, Abbott Vascular y Promus, Boston Scientific). Expresamente se excluyó a la población de alto riesgo isquémico o de sangrado y al momento de la aleatorización, todos los pacientes habían cumplido un año de terapia antiagregante dual. Los resultados demostraron que la terapia a largo plazo (30 meses), redujo el riesgo de *stent* trombosis (0,4% vs. 1,4%; hazard ratio [HR]=0,29; IC95%: 0,17-0,48; p<0,001) y redujo también el riesgo de eventos adversos mayores cardio y cerebrovasculares (4,3% vs. 5,9%; HR=0,71; IC95%: 0,59-0,85; p<0,001). La continuación de la doble terapia luego de los 12 meses se asoció con menor incidencia acumulada de IAM (2,1% vs. 4,1%; HR=0,47; IC95%: 0,37-0,61; p<0,001) y del IAM no relacionado a la *stent* trombosis (1,8% vs. 2,9%; HR=0,59; p<0,001), totalizando un 55% de beneficio del tratamiento. Ambos grupos, tuvieron similares tasas de muerte por causa cardíaca (0,9% y 1,0%, respectivamente; p=0,98), muerte de causa vascular (0,1% en cada grupo, p=0,98) y *stroke* (0,8% y 0,9%, respectivamente; p=0,32).

Respecto a la seguridad, se observó un incremento de los sangrados moderados o severos no fatales, relacionados a la prolongación de la terapia (2,5% vs. 1,6%; HR=1,61; IC95%: 1,21-2,16; p=0,001); pero no así respecto a los sangrados severos acorde criterios GUSTO (0,81% vs. 0,56%; p=0,15), o de los sangrados fatales (tipo V) acorde los criterios BARC (0,15%

y 0,09%, respectivamente; p=0,38). Esto último sugiere que la prolongación de la terapia antiplaquetaria dual luego de los 12 meses debería evitarse en pacientes con historia de sangrados mayores. Los resultados del estudio fueron consistentes para los distintos tipos de *stents* y de tienopiridina utilizada.

Un subgrupo particular del estudio DAPT fueron los pacientes que recibieron el *stent* de 1ª generación TAXUS Liberté (Boston Scientific) y prasugrel como única tienopiridina asociada a la aspirina. Este subgrupo con 2191 pacientes conformó el estudio *TAXUS Liberté Post Approval Study* (TL-PAS) y demostró que el punto final combinado de muerte, IAM o *stroke* fue menor en el tratamiento a 30 meses, comparado con el de 12 meses (3,7% vs. 8,8%; HR=0,407; p<0,001). Las tasas de muerte y *stroke* fueron similares en ambos grupos, pero el IAM fue significativamente menor con la terapia prolongada de prasugrel y aspirina (1,9% vs. 7,1%; HR=0,255; p<0,001), al igual que la *stent* trombosis. Tanto el IAM relacionado a la *stent* trombosis como el ocurrido espontáneamente fueron reducidos significativamente con la terapia prolongada. También se observó un marcado incremento de los eventos isquémicos dentro de los 90 días frente a la supresión de la terapia con prasugrel ya sea después de los 12 o de los 30 meses.

Los sangrados moderados y severos (criterio GUSTO) se vieron levemente incrementados con la prolongación del tratamiento (2,4% vs. 1,7%; HR=1,438; p=0,234) pero los sangrados severos no fueron más frecuentes (0,3% vs. 0,5%; HR=0,549; p=0,471) frente al mismo. En resumen, la prolongación por 30 meses o más del tratamiento con prasugrel (más aspirina) en los pacientes que recibieron un *stent* TAXUS Liberté reduce el IAM y la trombosis del *stent*, mientras que el retiro del prasugrel después de los 12 o los 30 meses, se acompaña de un incremento de la tasa de IAM.

Dos estudios europeos, el ISAR-SAFE y el ITALIC, con el foco puesto en las terapias antiagregantes duales de corta duración, no encontraron diferencias entre los eventos isquémicos o el riesgo de sangrado entre los 6 meses de tratamiento o las terapias más largas. El estudio ITALIC comparó 6 vs. 24 meses de terapia antiagregante dual en un solo tipo de *stent* (Xience, Abbott Vascular) descartando previamente los casos de resistencia a la aspirina. El estudio ISAR-SAFE, por su parte, solo utilizó el clopidogrel como droga asociada a la aspirina durante 6 o 12 meses de tratamiento. Ambos ensayos concluyeron que el tratamiento de 6 meses fue no inferior al de períodos más largos, especialmente en los pacientes de bajo riesgo de eventos isquémicos futuros. Los dos estudios debieron ser suspendidos precozmente debido a problemas en el reclutamiento y baja tasa de eventos. Un hallazgo inesperado del estudio DAPT fue el hecho de que la mortalidad por todas las causas fue

numéricamente mayor en el grupo de tratamiento prolongado, derivando en un incremento de las muertes no cardiovasculares. Esto llevó a la realización de un metaanálisis de 14 estudios con 69644 pacientes, el cual demostró que comparado con aspirina sola o con terapia de corta duración (6 meses) la extensión del tratamiento dual no se asociaba a diferencias en la mortalidad por todas las causas (HR=1,05; IC95%: 0,96-1,19; p=0,33). Del mismo modo, la mortalidad cardiovascular (HR=1,01; IC95%: 0,93-1,12; p=0,81) y la no cardiovascular (HR=1,04; IC95%: 0,90-1,26; p=0,66) no presentaron diferencias significativas ya sea con la terapia dual extendida *vs.* la de corta duración o con la aspirina como única terapia.

En pacientes con antecedentes de sangrado gastrointestinal o riesgo aumentado de hemorragia digestiva, se recomienda (IA), la protección gástrica con inhibidores de la bomba de protones (IBP). De ellas, la droga que parece presentar el mayor riesgo de interacción medicamentosa con el clopidogrel es el omeprazol, y dicha combinación debería evitarse, pudiéndose utilizar cualquier otro IBP; el pantoprazol es uno de los que menos interacción muestra en los estudios de laboratorio. No se ha demostrado interacción clínicamente significativa entre prasugrel y ticagrelor con los IBP.

### ¿CUÁLES SON LAS CLAVES PARA PREVENIR LA TROMBOSIS DEL STENT?

La etiología de la trombosis del *stent* es multifactorial. Existen factores relacionados con el procedimiento, la lesión, las características del *stent* y/o el paciente. De esta forma situaciones como disección persistente después del implante del *stent*, trombo residual posprocedimiento, subexpansión del *stent*, necesidad de cubrir grandes superficies por lesiones largas, vasos pequeños, o un patrón de flujo coronario lento después del implante, condicionan una mayor propensión a la trombosis. De igual forma, la diabetes, la insuficiencia renal, los cuadros coronarios inestables, el infarto agudo de miocardio, la disfunción ventricular izquierda y la enfermedad de múltiples vasos también favorecen la oclusión.

De ser necesaria la suspensión temporal de la terapia antiplaquetaria doble, en particular en pacientes con colocación reciente de un *stent* farmacológico o en casos de SCA reciente, se debe considerar iniciar terapia puente con heparinas de bajo peso molecular o antiplaquetarios endovenosos como eptifibatide o tirofiban, hasta poder reiniciar la doble terapia.

Otra consideración a tener en cuenta para prevenir la trombosis del *stent* en pacientes que reciben clopidogrel recae sobre la posibilidad de respuesta inadecuada a la inhibición plaquetaria en aquellos hiporrespondedores al fármaco (resistentes), como los

metabolizadores pobres (portadores de polimorfismos genéticos), o los que consumen concomitantemente inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol.

Hasta el momento, no se encuentra aún bien definido el rol de los tests de inhibición de la agregación plaquetaria para establecer el nivel óptimo de antiagregación cuando se utiliza clopidogrel, que se traduzca en un beneficio clínico neto, si bien en casos seleccionados pueden ser de suma utilidad (nivel de evidencia IIb). Estos casos podrían incluir a pacientes en los que se sospecha resistencia al clopidogrel (SCA o trombosis del *stent* bajo tratamiento con clopidogrel, por ejemplo), o en angioplastias de muy alto riesgo (tronco no protegido, único vaso epicárdico permeable, etc.). Por otro lado, debido a la conocida muy baja tasa de resistencia al prasugrel o ticagrelor, en estos casos no está indicado un *test* de agregometría plaquetario.

### ¿POR QUÉ TOMAR EN CONSIDERACIÓN EL RIESGO DE SANGRADO DEL PACIENTE AL ESTABLECER EL VERDADERO BENEFICIO DE LA INTERVENCIÓN?

Al momento de decidir la realización de una angioplastia y el tipo de *stent* a implantar, resulta imprescindible tener en cuenta el riesgo-beneficio de la intervención, acorde a la posibilidad del paciente de continuar de forma sostenida bajo doble antiagregación y la potencial necesidad de suspender dicho tratamiento, por presentar complicaciones de sangrado o por la necesidad de procedimientos quirúrgicos.

Asimismo, existen grupos de pacientes con alto riesgo hemorrágico en quienes la prescripción a largo plazo de antiagregación dual debiera evitarse: mayores de 75 años, bajo peso (menor de 60 kg), historia de enfermedad cerebro vascular (isquémica o hemorrágica) e insuficiencia renal crónica.

Consecuentemente, es imprescindible considerar todos los factores mencionados a la hora de planificar el procedimiento. En pacientes con alto riesgo de sangrado o aquellos con antecedente de trombocitopenia por heparina, es aconsejable durante la angioplastia el uso de bivalirudina en lugar de heparina no fraccionada.

### CONCLUSIONES

Se recomienda el tratamiento con clopidogrel 75 mg/día en aquellos pacientes a los que se realiza angioplastia programada y que no posean factores condicionantes de un mayor riesgo trombótico con una dosis de carga no menos de 15 horas previas al procedimiento si este es electivo.

En el contexto del síndrome coronario agudo, para la mayoría de los pacientes se recomienda adminis-

trar preferentemente 180 mg de ticagrelor, o bien 60 mg de prasugrel (si no existen contraindicaciones, y cuando se haya conocido la anatomía coronaria en este último caso). Alternativamente, puede utilizarse una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel al menos 4 horas antes de la angioplastia, siempre que sea posible.

El aumento en las dosis de mantenimiento establecidas (clopidogrel 150 mg/día) o el cambio hacia otro esquema de antiagregación dual (prasugrel 10 mg/día), no han demostrado beneficio clínico, por lo que deberán individualizarse en cada caso en particular.

La terapia con antiagregación dual debería mantenerse entre 3 a 6 meses en caso de implantar stents convencionales y al menos durante 12 meses cuando la intervención se realice en el contexto de un síndrome coronario agudo, dado el mayor riesgo trombótico.

El empleo de *stents* farmacológicos de segunda generación admite la suspensión de la doble terapia anti-

gregante luego de los 12 meses, pero estos tiempos deberían prolongarse hasta 30 meses en casos de intervenciones complejas o pacientes con alto riesgo trombótico, siempre que no exista riesgo de hemorragia y no se hayan presentado complicaciones durante el período inicial.

En pacientes con riesgo hemorrágico (o antecedentes) o cirugía no cardíaca planeada durante el primer año, la DAPT debería mantenerse de forma ininterrumpida al menos durante un mes para los *stents* convencionales y durante 6 meses para los *stents* farmacológicos. A la luz de recientes evidencias resulta mandatorio mantener la doble terapia por tiempo indefinido cuando se trate de *stents* farmacoactivos de primera generación liberadores de paclitaxel (TAXUS, Boston Scientific), siempre que no medien contraindicaciones a la misma.

Es indispensable evaluar el riesgo hemorrágico y trombótico del paciente para decidir la mejor estrategia de revascularización y antiagregación plaquetaria.

## REFERENCIAS:

1. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, 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.
2. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007; 297:159-168.
3. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, Blindt R, Angiolillo DJ, Becker R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:919-933.
4. Kushner FG, Hand M, Smith SC, Jr, King SB, 3rd, Anderson JL, Antman EM, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:2205-2241.
5. Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di Sciascio G. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2005; 111:2099-2106.
6. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, Jr, Ettlinger SM, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/ Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 123:2022-2060.
7. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gatto L, Colonna G, Montinaro A. Effectiveness of in-laboratory high-dose clopidogrel loading versus routine pre-load in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-5 PRELOAD (Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:550-557.
8. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, et al. for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001-2015.
9. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, Voitek J, Hasin Y, Widimsky P, et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:2028-2033.
10. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:931-938.
11. Kandzari DE, Angiolillo DJ, Price MJ, Teirstein PS. Identifying the "optimal" duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent revascularization. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2:1279-1285.
12. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomized factorial trial. *Lancet* 2010; 376:1233-1243.
13. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011; 305:1097-1105.
14. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman JP, et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomized trial. *Lancet* 2008; 371:1353-1363.
15. Price MJ, Nayak KR, Barker CM, Kandzari DE, Teirstein PS. Predictors of heightened platelet reactivity despite dual-antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2009; 103:1339-1343.
16. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanos A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 363:1909-1917.
17. Hamm Ch W, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation. *Eur Heart J* 2011; 32 (23): 2999-3054.
18. Amsterdam EA, Wenger NK, et al. Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes - A Report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines JACC VOL. 64, N 24, 2014:e139 - 228

19. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127:127:00-00
20. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. for the DAPT Study Investigators. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. *N Engl J Med* 2014; 371:2155-2166.
21. Garratt KN, Weaver WD, Jenkins RG, Pow TK, Mauri L, Kereiakes DJ, Winters KJ, Christen T, Allocco DJ, Lee DP. Prasugrel plus aspirin beyond 12 months is associated with improved outcomes after taxus libéré Paclitaxel-eluting coronary stent placement. *Circulation*. 2015 Jan 6; 131(1):62-73
22. Gilard G, 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*. 2014;(): doi:10.1016/j.jacc.2014.11.008
23. Sammy Elmariah, Laura Mauri, Gheorghe Doros, et al. Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014; DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62052-3. Abstract
24. Columbo A and Chieffo A. Dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents—How long to treat? *N Engl J Med* 2014; DOI:10.1056/NEJMe1413297. Editorial