

Novedades en el tratamiento antitrombótico en intervencionismo coronario

Álvaro Merino, Andrés Grau e Ignacio Segura

Institut Cardiològic. Clínica Rotger. Palma de Mallorca. Balears. España.

El objetivo de este artículo es analizar la influencia de la variabilidad de respuesta al clopidogrel en los resultados del intervencionismo coronario y discutir las posibles alternativas terapéuticas actuales. El clopidogrel presenta una gran variabilidad del efecto antiagregante, que está limitado por interacciones con fármacos y por polimorfismos genéticos que afectan a su biodisponibilidad. Las técnicas de función plaquetaria podrían establecer en un futuro los niveles de inhibición de la agregación óptimos, pero todavía no hay estudios que avalen su uso. El prasugrel y el ticagrelor no se ven limitados por este problema y reducen de forma significativa las complicaciones trombóticas e incluso la mortalidad en pacientes con síndrome coronario agudo. Las formas de administración menos prolongadas y locales de los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa reducen el riesgo de hemorragia y presentan un efecto antitrombótico similar.

Palabras clave: Angioplastia coronaria. Anticoagulantes. Inhibidores de la agregación plaquetaria.

Progress in Antithrombotic Treatment in Coronary Interventions

The aims of this paper are to analyze Clopidogrel response variability and its relationship to clinical outcome and to review the role of the new antiplatelet agents in coronary intervention. Clopidogrel antiplatelet effect is extremely variable and is hampered by drug interactions and genetic polymorphisms. Platelet function tests may indicate in the future which are the optimal platelet aggregation inhibition therapeutic range. Currently, there are no data supporting their clinical application. Prasugrel and Ticagrelor reduce thrombotic complications and even mortality in patients with acute coronary syndromes. Newer, abbreviated and intracoronary GP IIb/IIIa inhibitors infusions reduce haemorrhagic risk and show a similar benefit than the traditional ones.

Key words: Coronary angioplasty. Anticoagulants. Platelet aggregation inhibitors.

El objetivo de este artículo es analizar la influencia de la variabilidad de respuesta al clopidogrel en los resultados del intervencionismo coronario y discutir las posibles alternativas terapéuticas actuales.

REDUCCIÓN DEL EFECTO ANTIAGREGANTE DEL CLOPIDOGREL

Variabilidad del efecto antiagregante del clopidogrel

La reciente nota informativa de la AEMPS sobre el clopidogrel¹ ha alertado sobre la posible reducción del efecto antiagregante de este fármaco. Al contrario que la aspirina, que presenta una nítida discriminación entre pacientes «respondedores» y «no respondedores», el clopidogrel tiene un efecto antiagregante muy variable y con una amplia distribución².

El clopidogrel es una tienopiridina que inhibe el receptor P2Y₁₂ del ADP y requiere bioactivación hepática en su metabolito activo (R130964) por medio del CYP. La respuesta del clopidogrel es pobre: sólo un 15% del profármaco absorbido se transforma en el metabolito activo. Los polimorfismos genéticos de las isoenzimas del CYP y otros fármacos que son metabolizados por la misma vía pueden afectar a la biodisponibilidad del metabolito activo. En concreto, el CYP2C19, que genera el 20% del metabolito activo, presenta una variante (CYP2C19*2) que afecta al 95% de los pacientes con disminución de la función del CYP2C19³. La inhibición competitiva del CYP2C19 por otros fármacos, como los inhibidores de la bomba de protones (IBP), también puede reducir la capacidad antiagregante del clopidogrel. Sin embargo, las Guías de Práctica Clínica⁴ recomiendan tratamiento profiláctico con IBP en pacientes con tratamiento antiagregante que presentan riesgo de hemorragia gastrointestinal. Es indispensable, pues, determinar con exactitud la traducción clínica de los datos experimentales descritos porque los pacientes con una falta de inhibición de la agregación plaquetaria tienen un riesgo elevado de complicaciones trombóticas a corto plazo⁵.

Correspondencia: Dr. A. Merino.
Clínica Rotger.
Santiago Rusiñol, 9. 07012 Palma de Mallorca. Balears. España.
Correo electrónico: amerino@clinicarotger.es

ABREVIATURAS

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
 CYP: sistema del citocromo P450.
 IBP: inhibidores de la bomba de protones.
 SCA: síndrome coronario agudo.
 SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.
 SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Inhibición competitiva del CYP2C19 por otros fármacos

Los pacientes que toman clopidogrel y un IBP presentan una reducción del 45% de la concentración del metabolito activo y una reducción del 47% del efecto antiagregante⁶. Estas reducciones se producen también si se administran los fármacos con un intervalo de 12 h.

La AEMPS publicó el 27 de abril de 2010 una nota informativa basada en los datos analizados por las agencias europeas de medicamentos^{7,8} (tabla 1). Esta nota confirma la existencia de una interacción entre clopidogrel y omeprazol o esomeprazol. No existen suficientes datos para hacer extensiva esta precaución al resto de los IBP porque no se ha hallado una diferencia significativa cuando se asocian otros IBP diferentes de omeprazol^{6,9,10}.

La repercusión clínica de la interacción es dudosa. La nota informativa cita un estudio retrospectivo que muestra un incremento de los «eventos cardiovasculares adversos» en pacientes tratados con clopidogrel e IBP¹¹; sin embargo, se trata de un estudio muy pequeño en pacientes con *stent* recubierto, en el que se compara a 62 pacientes con IBP contra 117 sin protectores gástricos y 35 con inhibidores del receptor H2. Además, los eventos cardiovasculares adversos consistían en un objetivo compuesto de reestenosis del *stent*, desarrollo de lesiones nuevas e infarto agudo de miocardio. El objetivo compuesto se cumplió en 22 de los pacientes con IBP (35%), 25 de los pacientes sin tratamiento protector (22%) y en 9 de los pacientes con inhibidor H2 (26%) ($p < 0,05$). Se sabe que el clopidogrel no influye en la reestenosis del *stent* ni en el desarrollo de lesiones nuevas, por lo que la validez de la comparación es nula. La diferencia en la presentación de infarto agudo de miocardio en este reducido número de pacientes (el 4,8, 0 y el 2,8%) no es significativa. Por otro lado, se han citado con frecuencia dos estudios retrospectivos que relacionan el uso de IBP asociado a clopidogrel con una mayor incidencia de eventos adversos^{12,13}.

TABLA 1. Interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones: actualización de la información y recomendaciones de uso^{1,7,8}

En pacientes en tratamiento con clopidogrel se desaconseja el uso concomitante de omeprazol o esomeprazol, excepto que se considere estrictamente necesario. En este caso no se recomienda espaciar la administración de ambos medicamentos, ya que no previene la interacción entre clopidogrel y omeprazol o esomeprazol

Estas recomendaciones no se aplican actualmente a los demás IBP ya que, aunque no puede descartarse completamente esta interacción, la evidencia disponible no respalda esta precaución. En cualquier caso, se recomienda valorar individualmente la necesidad del tratamiento con IBP en pacientes tratados con clopidogrel y los beneficios esperados de ello respecto a sus posibles riesgos

Se desaconseja el uso concomitante de clopidogrel y otros inhibidores de CYP2C19 diferentes de omeprazol o esomeprazol, como fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, ciprofloxacino, cimetidina, carbamazepina, oxcarbazepina y cloramfenicol, excepto que se considere estrictamente necesario

En el estudio de Ho et al¹², los pacientes dados de alta tras un SCA con la asociación IBP+clopidogrel presentaron más mortalidad y rehospitalización que los que no siguieron tratamiento con IBP. Sin embargo, hay que decir que los pacientes en tratamiento con IBP tenían mayor morbilidad (mayor edad, diabetes mellitus, infarto previo, cirugía cardíaca previa, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica, cáncer, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad hepática) que los no tratados. Además, sólo un 60% de los pacientes con IBP recibieron un inhibidor del CYP2C19 como el omeprazol, aunque se encontró una relación entre el uso de este y la aparición de eventos adversos.

En el estudio de Juurlink et al¹³, se estudió la incidencia de reinfarto en 13.636 pacientes dados de alta tras un infarto agudo de miocardio, y se comparó a 734 pacientes reingresados por infarto con 2.054 controles ajustados por edad, revascularización realizada y riesgo cardiovascular. Tras realizar un análisis multivariable, los pacientes con IBP presentaron más riesgo de reinfarto (*odds ratio* [OR] = 1,27; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,03-1,57), algo que no les sucedió a los pacientes con pantoprazol (OR = 1,02; IC del 95%, 0,7-1,47), un fármaco que no inhibe el CYP2C19. La crítica a estos resultados se basa en que los pacientes con reinfarto presentaban con más frecuencia diabetes mellitus complicada, insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca y, por otro lado, recibían menos tratamiento de prevención de reinfarto con estatinas, bloqueadores beta e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

También hay evidencias contrarias a que esta interacción tenga repercusión clínica significativa. En el estudio TRITON-TIMI 38¹⁴, se incluyó a 16.608 pacientes con SCA asignados a prasugrel (n = 6.813) o clopidogrel (n = 6.795); el objetivo primario compuesto fue muerte, infarto y accidente cerebrovascular. Un 33% (n = 4.529) de los pacientes seguía tratamiento con un IBP en el momento de la distribución aleatoria. No se encontró una relación entre la consecución del objetivo primario y el tratamiento con IBP asociado a clopidogrel ni a prasugrel. Los autores concluyen que no existe contraindicación para el uso de IBP con clopidogrel o prasugrel¹⁴.

El estudio COGENT¹⁵ se diseñó para resolver esta cuestión. Los objetivos fueron: *a*) analizar si el tratamiento con omeprazol 20 mg comparado con placebo reducía significativamente las complicaciones gastrointestinales en pacientes con aspirina más clopidogrel, y *b*) determinar si existe alguna interacción clínica entre el clopidogrel y el omeprazol. Tras seguir a 3.267 pacientes durante 1 año, no se apreciaron diferencias en el objetivo compuesto de muerte cardiovascular, infarto no fatal, revascularización o accidente cerebrovascular entre los dos grupos (OR = 1,02; IC del 95%, 0,7-1,51). Tampoco hubo más infartos ni revascularizaciones en el grupo con omeprazol. Como era de esperar, sí que se produjeron más complicaciones gastrointestinales en el grupo tratado con placebo (OR = 0,55; IC del 95%, 0,36-0,85; p = 0,007). La traducción clínica de esta interacción es, pues, dudosa. Los estudios clínicos son retrospectivos y con poblaciones no comparables. La nota concluye que: «Hasta la fecha no se dispone de ensayos clínicos controlados, diseñados para evaluar si existe un incremento en la morbilidad cardiovascular relacionada con esta interacción», pero recomienda evitar la asociación omeprazol+clopidogrel hasta disponer de datos fiables.

Polimorfismos genéticos que reducen el efecto del clopidogrel

La Food and Drug Administration de Estados Unidos también emitió una nota informativa similar a la de la AEMPS sobre la interacción entre omeprazol y clopidogrel desaconsejando el uso combinado de estos fármacos, pero ha insistido mucho más en la variabilidad genética que afecta al metabolismo del clopidogrel¹⁶⁻¹⁸. Este interés se ha traducido en dos avisos sobre la seguridad de la administración de clopidogrel a pacientes con el polimorfismo CYP2C19*2. Los avisos concluyen que los médicos deben saber que existen tests genéticos que identifican a los pacientes con este polimorfismo y que deben considerar otros fármacos an-

tiagregantes u otras estrategias de dosis en pacientes identificados como «poco respondedores a clopidogrel». Y es que los homocigotos CYP2C19*2 presentan una disminución del metabolito activo del clopidogrel, de su biodisponibilidad y de su efecto antiagregante y podrían presentar peor evolución clínica¹⁹.

Los sujetos con la variación CYP2C19*2 (homocigotos y heterocigotos) varían de un 19 a un 50% según las razas, mientras que los otros polimorfismos que afectan al metabolismo del clopidogrel (CYP2C19*3, 4, 5, 8) se presentan con una frecuencia no significativa^{17,18}. Los sujetos portadores del CYP2C19*2 y en tratamiento con clopidogrel presentan un mayor número de complicaciones trombóticas si han tenido un infarto o una intervención coronaria percutánea¹⁹⁻²⁴. En un estudio de 2.485 pacientes consecutivos con *stent* coronario, los portadores del polimorfismo CYP2C19*2 presentaron mayor incidencia de trombosis del *stent* a los 30 días²⁰.

En una revisión de 10 estudios que incluyeron a 11.959 pacientes, tanto los CYP2C19*2 homocigotos portadores como los heterocigotos presentaron mayor mortalidad y trombosis del *stent*²⁴. En el Registro francés FAST-MI, de 2.208 pacientes con infarto agudo de miocardio, sólo los homocigotos portadores del CYP2C19*2 presentaron mayor mortalidad, infarto o accidente cerebrovascular, mientras que los heterocigotos presentaron una tasa de eventos trombóticos similar a la de los pacientes sin el polimorfismo²¹. De igual modo, en el estudio CHARISMA Genomics, sólo los homocigotos CYP2C19, comparados con los heterocigotos y los normales, presentaron un mayor número de complicaciones trombóticas²⁵, aunque es interesante observar que los tratados con clopidogrel presentaron más eventos adversos que los no tratados.

En el estudio de Hulot et al²⁴, tanto los homocigotos como los heterocigotos tuvieron más mortalidad, pero la mortalidad en estos estudios retrospectivos se relaciona más con el perfil de riesgo del paciente y puede sesgar los resultados.

En nuestro entorno, aproximadamente un 30% es portador del polimorfismo, pero sólo un 3% es homocigoto para la mutación. Además, existen otros polimorfismos que afectan al clopidogrel^{19,21,25}. Disponemos de mucha información, pero no sabemos cuál es la actuación correcta en este tipo de pacientes. En julio de 2010 se publicó un documento conjunto del American College of Cardiology y la American Heart Association²⁶ sobre cómo enfocar el problema de los polimorfismos del CYP2C19. Aunque reconoce que los pacientes con mala respuesta a clopidogrel en un test de función plaquetaria presentan un aumento de la

TABLA 2. Eventos cardiacos adversos en pacientes poco respondedores y respondedores al clopidogrel²⁷

Evento	Poco respondedores, %	Respondedores, %	p
Mortalidad total	9,6	3,3	0,005
Mortalidad cardiaca	7,9	2,2	0,004
SCACEST	1,7	1,8	1
SCASEST	6,2	4,4	0,39
Trombosis del <i>stent</i>	8,3	3,3	0,018

SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

complicaciones trombóticas^{5,27} (tabla 2), el documento concluye que en la actualidad no se recomienda realizar ni análisis genético ni tests de función plaquetaria porque no hay datos que avalen su utilidad en la clínica.

NUEVOS ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

El prasugrel es una tienopiridina, como el clopidogrel, que inhibe de forma específica e irreversible el receptor de ADP P2Y₁₂ de la plaqueta²⁸. El prasugrel es también un profármaco pero, al contrario que el clopidogrel, se absorbe y se metaboliza rápidamente en su forma activa (R-138727) por varios isotipos del CYP. Por ello, el prasugrel es un antiagregante más rápido y potente que el clopidogrel, pues consigue efecto inhibitorio en 15-60 min²⁸. Otra ventaja del prasugrel sobre el clopidogrel es que no hay variabilidad de su efecto antiagregante ni pacientes no respondedores. Al ser un inhibidor irreversible de la agregación, su efecto antiagregante se prolonga durante 7 días.

El estudio TRITON-TIMI 38²⁹⁻³³ incluyó a 13.608 pacientes con SCA de riesgo moderado-alto (10.074 con SCASEST y 3.534 con SCACEST) con intervencionismo coronario programado y asignados a aspirina más una dosis de carga de 60 mg de prasugrel seguida de 10 mg/día (n = 6.813) o 300 mg de clopidogrel seguidos de 75 mg/día (n = 6.795). El objetivo primario de eficacia se compuso de muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal, y se redujo significativamente con prasugrel (9,9%) con respecto a clopidogrel (12,1%) (OR = 0,81; IC del 95%, 0,73-0,9; p < 0,001) tanto en los pacientes con SCASEST²⁹ como en los SCACEST^{29,33}. La reducción del objetivo compuesto se debió exclusivamente a una reducción de los infartos (el 7,3 frente al 9,5%; OR = 0,76; IC del 95%, 0,67-0,85; p < 0,001), y la disminución del número de infartos fue una traducción de una menor tasa de trombosis del *stent* en el grupo de prasugrel (el 1,1 y el 2,4%; OR = 0,48; IC del 95%, 0,36-0,64; p < 0,001)^{29,32} (fig. 1). El resto de los resultados se detallan en otro artículo de esta monografía.

El grupo tratado con prasugrel presentó más hemorragias mayores no relacionadas con la cirugía coronaria (el 2,4 frente al 1,8%; OR = 1,32; IC del 95%, 1,03-1,68; p = 0,03). Los pacientes que fueron a cirugía coronaria presentaron un incremento de sangrado significativo (el 13,4 frente al 3,2%; OR = 4,73; IC del 95%, 1,9-11,82; p < 0,001) y, en el seguimiento, muchos más pacientes interrumpieron el tratamiento con prasugrel debido a sangrado (el 2,5 y el 1,4%; p < 0,001)^{29,30}. Estos son datos relevantes, ya que actualmente, y debido al aumento de la mortalidad que se asocia a la pre-

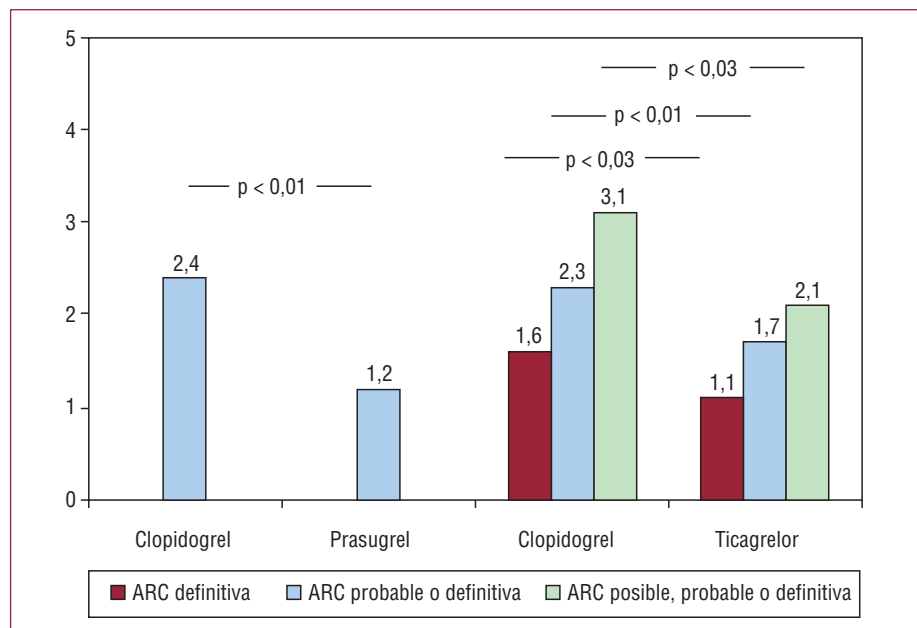


Fig. 1. Trombosis del *stent* en los estudios TRITON-TIMI-38²⁹ y PLATO^{37,38}. ARC: definición de trombosis del *stent* según el Academic Research Council.

TABLA 3. Beneficio clínico (reducción del efecto antitrombótico menos incremento de complicaciones hemorrágicas mayores) de clopidogrel, prasugrel, cangrelor y ticagrelor

Estudio	Eventos tromboticos	Hemorragias mayores	Beneficio clínico
CURE ⁴⁴			
Clopidogrel	9,3%	3,7%	
Placebo	11,4%	2,7%	
Clopidogrel frente a placebo			1,1%
TRITON-TIMI 38 ²⁹			
Prasugrel	9,9%	2,4%	
Clopidogrel	12,1%	1,8%	
Prasugrel frente a clopidogrel			1,6%
CHAMPION PCI ³⁵			
Cangrelor	7,5%	3,6%	
Clopidogrel	7,1%	2,9%	
Cangrelor frente a clopidogrel			-1,1%
CHAMPION PLATFORM ³⁶			
Cangrelor	7%	5,5%	
Placebo	8%	3,5%	
Cangrelor frente a placebo			-1%
PLATO ³⁷			
Ticagrelor	9,8%	4,5%	
Clopidogrel	11,7%	3,8%	
Ticagrelor frente a clopidogrel			1,2%

sencia de hemorragia³⁴, se considera el beneficio clínico neto del fármaco (mortalidad cardiovascular + infarto + accidente cerebrovascular + hemorragias mayores), que fue favorable al prasugrel (el 13,9% con clopidogrel y el 12,2% con prasugrel; OR = 0,87; IC del 95%, 0,79-0,95; p = 0,004) (tabla 3).

No obstante, el análisis *post-hoc* de los resultados revela que hay subgrupos de pacientes que no se benefician del tratamiento con prasugrel. Los pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio presentan un beneficio clínico negativo (OR = 1,54; IC del 95%, 1,02-2,32; p = 0,04), mientras que en los pacientes mayores de 75 años (OR = 0,99) y en los que pesan menos de 60 kg (OR = 1,03) no se observa beneficio por un exceso del número de complicaciones hemorrágicas²⁹. El exceso de sangrado en los pacientes que han tenido cirugía coronaria (4 veces más que con clopidogrel) nos lleva a pensar que con prasugrel sería mejor esperar a conocer la anatomía coronaria antes de comenzar el tratamiento en pacientes con SCASEST. Cuidando estas consideraciones, el prasugrel presenta grandes ventajas sobre el clopidogrel. Su efecto antiagregante es más potente, casi inmediato y sin variabilidad ni interacciones²⁸.

El cangrelor posee inmejorables propiedades como antiagregante: tiene una estructura similar a la del adenosintrifosfato, que inhibe completamente el receptor P2Y₁₂ en cuestión de segundos tras la administración del bolo i.v., mantiene niveles estables de inhibición de la agregación, tiene una vida

media de minutos, se metaboliza en plasma sin eliminación renal o hepática y la función plaquetaria se recupera totalmente en 60 min²⁸. Todas estas propiedades hacían de él un campeón para su uso en el laboratorio de cateterismo cardiaco.

El estudio Champion PCI³⁵ incluyó a 8.877 pacientes asignados a cangrelor o 600 mg de clopidogrel administrados inmediatamente antes de realizar intervencionismo coronario. El objetivo primario se compuso de mortalidad total, infarto de miocardio o revascularización indicada por isquemia en las primeras 48 h. No se consiguió demostrar la superioridad del cangrelor a las 48 h, ya que el objetivo primario ocurrió en el 7,5% de los pacientes con cangrelor frente al 7,1% de los pacientes con clopidogrel (OR = 1,05; IC del 95%, 0,88-1,24). Tampoco se apreció beneficio del cangrelor a los 30 días. Además, la incidencia de hemorragia mayor fue casi significativamente mayor en el grupo con cangrelor (el 3,6 y el 2,9%; OR = 1,26; IC del 95%, 0,99-1,6; p = 0,06) y la de hemorragias menores fue significativamente mayor (el 17,6 y el 15,2%; p < 0,003).

El estudio Champion PLATFORM³⁶ incluyó a 5.362 pacientes con intervencionismo coronario sin pretratamiento con clopidogrel y los asignó a cangrelor o placebo. Tras el procedimiento, ambos grupos recibieron una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel. El objetivo primario fue el mismo que en el estudio Champion PCI, y no hubo diferencias entre grupos: se alcanzó en el 7% de los pacientes tratados con cangrelor, frente al 8% en los pacientes

con placebo (OR = 0,87; IC del 95%, 0,71-1,07; $p = 0,17$). Los pacientes con cangrelor sí que presentaron menos trombosis del *stent* a las 48 h del procedimiento (el 0,2 y el 0,6%; OR = 0,31; IC del 95%, 0,1-0,85; $p = 0,02$) y menos mortalidad a las 48 h (no hay que olvidar que se comparaba con placebo) probablemente derivada de ese hecho (el 0,2 y el 0,7%; OR = 0,33; IC del 95%, 0,13-0,83; $p = 0,02$), pero este inicial efecto beneficioso se pierde al cabo de 1 mes (trombosis del *stent*, el 0,38 frente al 0,46%; $p = 0,65$; mortalidad total, el 1,1 frente al 1,1%; $p = 0,97$). Además, el tratamiento con cangrelor se asoció a un mayor número de hemorragias totales (el 17,5 y el 12,8%; $p < 0,001$).

El cangrelor era, pues, un campeón en potencia que ofrecía antiagregación inmediata, predecible, potente y rápidamente reversible; sin embargo, sus efectos beneficiosos parece que se han perdido en la traslación clínica de sus resultados experimentales^{28,36}. En el estudio Champion PCI no se aprecia beneficio antitrombótico frente al clopidogrel y aumenta el número de complicaciones hemorrágicas. En el estudio Champion PLATFORM se reduce la trombosis del *stent* a las 48 h, pero no al mes, y hay que recordar que el cangrelor se compara contra placebo, que la incidencia de hemorragias es mayor y, por lo tanto, el beneficio clínico del fármaco sigue siendo negativo (a favor del clopidogrel o incluso del placebo) (tabla 3).

El ticagrelor no es una tienopiridina, sino una ciclopentiltriazolopirimidina, que se administra por vía oral y actúa directamente (sin biotransformación hepática) sobre el receptor P2Y₁₂ de la plaqueta²⁸. Presenta una gran rapidez de acción y un efecto antiagregante mayor que el de clopidogrel y además su efecto es reversible en 48 h^{28,37,38}.

El estudio PLATO^{37,38} compara el efecto del ticagrelor (dosis de carga de 180 mg + 90 mg/12 h) con el del clopidogrel (dosis de carga de 300 a 600 mg + 75 mg/día), en pacientes con SCASEST o SCACEST. El objetivo primario (muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) se obtuvo en el 9,8% de los pacientes asignados a ticagrelor frente al 11,7% con clopidogrel (OR = 0,84; IC del 95%, 0,77-0,92; $p < 0,001$). Además, el ticagrelor redujo la tasa de infarto (el 5,8 frente al 6,9%; $p = 0,005$), la mortalidad de causa cardiovascular (el 4 frente al 5,1%; $p = 0,001$), así como la mortalidad total (el 4,5 frente al 5,9%; $p < 0,001$). No se apreciaron diferencias en el objetivo de seguridad de sangrado (el 11,6 y el 11,2%; $p = 0,43$) porque este incluía el sangrado relacionado con cirugía cardíaca. Sin embargo, sí se apreció un aumento de las complicaciones hemorrágicas no relacionadas con cirugía (el 4,5 y el 3,8%, respectivamente; $p = 0,03$) y de las hemorragias intracraneales fatales (el 0,1 y el 0,01%;

$p = 0,02$). El resto de los resultados se detallan en otro artículo de esta monografía.

El ticagrelor, en teoría, consigue redondear el círculo: reduce las complicaciones trombóticas en el SCA sin aumentar el objetivo compuesto de complicaciones hemorrágicas. La realidad no es tan simple: se reducen las hemorragias en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca porque el efecto del fármaco es rápidamente reversible, pero se produce un aumento significativo de las hemorragias mayores y totales, como es de esperar en un antitrombótico potente. Por otro lado, es el único de los antitrombóticos disponibles en intervencionismo coronario que claramente disminuye la mortalidad cardiovascular y total^{37,38}. Por ello, es seguro que tiene un papel significativo en el SCA. Se ha publicado un metaanálisis indirecto comparativo de prasugrel y ticagrelor³⁹ en el que se señala que prasugrel se asociaría a menos trombosis del *stent* y ticagrelor produciría menos hemorragias (fig. 1). Salvando la crítica a la metodología de este estudio, seguro que disponer de distintos antiagregantes nos permitirá individualizar el tratamiento según la carga trombótica y las posibilidades de hemorragia de cada paciente.

INHIBIDORES DIRECTOS DE LA TROMBINA

El estudio HORIZONS-AMI ha concluido su seguimiento y presenta los resultados finales a 3 años⁴⁰. Se confirma la reducción del objetivo de hemorragias (OR = 0,64; IC del 95%, 0,51-0,8; $p < 0,001$) en el grupo tratado con bivalirudina. Esta diferencia se produjo en el primer día de tratamiento y se mantuvo invariable durante el seguimiento. Sin embargo, la mortalidad cardíaca (OR = 0,56; IC del 95%, 0,4-0,8; $p = 0,001$) y la incidencia de reinfarto aumentaron desde el primer mes a los 3 años en el grupo con bivalirudina con respecto a heparina+inhibidor de la GPIIb/IIIa (OR = 0,76; IC del 95%, 0,59-0,92; $p = 0,04$). La trombosis del *stent* tuvo un comportamiento paradójico: fue significativamente mayor el primer día en el grupo bivalirudina (el 0,3 frente al 1,5%; $p < 0,001$), para igualarse a los 3 años (el 5,1 frente al 4,5%; $p = 0,49$).

INHIBIDORES DE LA GPIIb/IIIa

El estudio EARLY ACS⁴¹ incluyó a 9.492 pacientes con SCASEST asignados a intervencionismo coronario con el objetivo de comparar la administración precoz (> 12 h antes de la intervención) de un inhibidor de la GPIIb/IIIa (eptifibatida) con la administración del fármaco durante el procedimiento. El objetivo compuesto de muerte, infarto, isquemia recurrente o una complicación trombótica

durante el procedimiento que requiriese tratamiento antitrombótico *bailout* fue idéntico en los dos grupos (el 9,3 y el 10%; OR = 0,92; IC del 95%, 0,8-1,06; p = 0,23) y además se asoció a un mayor número de hemorragias (el 5,8 y el 3,4%; OR = 1,75; IC del 95%, 1,43-2,14; p = 0,001). Realizar intervencionismo con administración *downstream* es más resolutivo y se asocia a un menor número de hemorragias que con el tratamiento *upstream*.

El estudio ICE⁴² demostró en un grupo pequeño de pacientes que la administración de un bolo intracoronario de eptifibatida produce una mayor ocupación del receptor de GPIIb/IIIa que la perfusión intravenosa (el 94 y el 51%; p < 0,001). Además, mejoró la perfusión microvascular medida por el *corrected TIMI frame count*.

El estudio Brief⁴³ comparó una perfusión de eptifibatida estándar de 18 h de duración con una < 2 h en todo tipo de pacientes con intervencionismo coronario. No hubo diferencias en la presentación de mionecrosis periprocedimiento (el 30,1 y el 28,3%), pero la perfusión acortada a < 2 h se asoció a un menor número de hemorragias (el 1 y el 4,2%; p = 0,02).

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa 2009/07 de 3 de junio de 2009: "Posible interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones". Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2009-07_clopidogrel.htm
2. Gurbel PA, Bilen KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation*. 2003;107:2908-13.
3. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome P450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009;360:354-62.
4. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. ESC Clinical Practice Guidelines. *Eur Heart J*. 2008;29:2909-45.
5. Sibbing D, Braun S, Morath S, Nehilli J, Vogt W, Schömig A, et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:849-94.
6. Small DS, Farid NA, Payne CD, Weerakkody GJ, Li YG, Brandt JT et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol*. 2008;48:475-84.
7. European Medicines Agency. Public statement 17 march 2010: "Interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors. CHMP updates warning for clopidogrel-containing medicines". Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/17494810en.pdf>
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones: actualización de la información y recomendaciones de uso. Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2010/NI_2010-04_clopidogrel.htm
9. Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilam B. Effect of pantoprazol and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J*. 2009;157:148-55.
10. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, Braun S, Vogt W, Hadamitzky M, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost*. 2009;101:714-9.
11. Yasuda H, Yamada M, Sawada S, Endo Y, Inoue K, Asano F, et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients receiving dual antiplatelet therapy after coronary stenting. *J Intern Med*. 2009;48:1725-30.
12. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*. 2009;301:937-44.
13. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmítzko PE, Austin PC, Tu JV, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009;180:713-8.
14. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: analysis of two randomised trials. *Lancet*. 2009;374:989-97.
15. Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events (COGENT-1). Presented at Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Conference. Sept 21-26, 2009; San Francisco, CA, USA. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00557921>.
16. 20-839/S-044. SUPPLEMENT APPROVAL. Sanofi-Aventis U.S. Inc. Disponible en: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/.../020839s044ltr.pdf
17. FDA Drug Safety Communication: Reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug. Noviembre 2009. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203888.htm>
18. FDA Drug Safety Communication: Reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug [citado Mar 2010]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm204256.htm>
19. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, Gandhi A, Ryan K, Horenstein RB, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA*. 2009;302:849-58.
20. Sibbing D, Stegherr J, Latz W, Koch W, Mehilli J, Dörrler K, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2009;30:916-22.
21. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Meneveau N, et al. Genetic determinants to clopidogrel response and cardiovascular events. FAST MI registry. *N Engl J Med*. 2009;360:363-75.
22. Giusti B, Gori AM, Marcucci R, Saracini C, Sestini I, Panicia R. Relation of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism to occurrence of drug-eluting coronary stent thrombosis. *Am J Cardiol*. 2009;103:806-11.
23. Collet JP, Hulot JS, Penna A, Villard E, Esteve JB, Silvain J, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet*. 2009;373:309-17.
24. Hulot JS, Collet JP, Silvain J, Pena A, Bellemain-Appaix A, Barthelemy O, et al. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19*2 loss-

- of-function allele or proton pump inhibitor coadministration. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:134-43.
25. CHARISMA Genomics. Presented at Transcatheter Cardiovascular Therapeutics conference Sept 21-26, 2009; San Francisco, CA, USA.
26. ACCF/AHA Task Force on Clinical Expert Consensus Document. ACCF/AHA Clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "boxed warning". *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:321-41.
27. Ghannudi SE, Ohlmann P, Meyer N, Wiesel ML, Radulescu B, Chauvin M, et al. Impact of P2Y12 inhibition by clopidogrel on cardiovascular mortality in unselected patients treated by percutaneous coronary angioplasty: a prospective registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:648-56.
28. Angiolillo DJ, Bhatt DL, Gurbel PA, Jennings LK. Advances in antiplatelet therapy: agents in clinical development. *Am J Cardiol*. 2009;103 Suppl:A40-51.
29. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-15.
30. 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 analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2028-33.
31. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FWA, et al. Greater clinical benefits of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the TRITON-TIMI 38. *Circulation*. 2008;118:1626-36.
32. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman JPR, et al. Intensive oral platelet therapy for reduction of ischemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with PCI and stenting in the TRITON-TIMI 38. *Lancet*. 2008;371:1353-63.
33. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing PCI for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38). *Lancet*. 2009;373:723-31.
34. Merino A, Roldán I, Marín F, Worner F; en representación del núcleo del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. Prevención de complicaciones hemorrágicas en el síndrome coronario agudo. *Med Clin (Barc)*. 2010 [en prensa].
35. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, White HD, Lincoff AM, Gibson CM, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2009;361:2318-29.
36. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, Stone GW, McNulty S, Montalescot G, et al. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med*. 2009;361:2330-41.
37. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-57.
38. Ticagrelor compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. the PLATElet inhibition and patient Outcomes trial outcomes in patients with a planned invasive strategy. Presented at Transcatheter Cardiovascular Therapeutics conference, Sept 21-26, 2009; San Francisco, CA, USA.
39. Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Romagnoli E, Sangiorgi G, et al. Adjusted indirect comparison meta-analysis of prasugrel vs ticagrelor for patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2010 [en prensa].
40. Final report of the HORIZONS-AMI trial. Presented at Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Conference, September 23-25, 2010; Washington DC, USA.
41. Giugliano RP, White JA, Christopher B, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, et al. Early vs delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360:2176-90.
42. Deibele AJ, Jennings LK, Tchong JE, Neva C, Earhart AD, Gibson CM. Intracoronary eptifibatide bolus during percutaneous coronary revascularization for ACS with evaluation of platelet GP IIb/IIIa receptor occupancy and platelet function. The intracoronary eptifibatide (ICE) trial. *Circulation*. 2010;121:784-91.
43. Fung AY, Saw J, Starovoytov A, Densem C, Jokhi P, Walsh SJ, et al. Abbreviated infusion of eptifibatide after successful coronary intervention: the BRIEF-PCI randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:837-45.
44. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with ACS without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.