

Toma de decisiones sobre antiagregación en el síndrome coronario agudo

Nuevas evidencias sobre la antiagregación para el síndrome coronario agudo sin elevación del ST

Alberto Cecconi, David Vivas y Antonio Fernández-Ortiz*

Servicio de Cardiología, Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense, Madrid, España

Palabras clave:

Síndrome coronario agudo sin elevación del ST
Antiagregación
Eficacia
Seguridad

RESUMEN

La antiagregación desempeña un papel fundamental en el manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del ST. Este tratamiento se enfrenta al difícil reto de disminuir la recurrencia de eventos isquémicos sin aumentar el riesgo de sangrado; con este fin, se han venido proponiendo múltiples protocolos de antiagregación y el desarrollo de nuevas terapias. En este artículo se presentan los principales antiagregantes actualmente disponibles para el tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del ST y se revisa la evidencia científica más reciente.

Recent developments in antiplatelet therapy in non-ST-elevation acute coronary syndrome**ABSTRACT**

Antiplatelet therapy plays a key role in the management of non-ST-elevation acute coronary syndrome. However, the principle challenge of treatment is to reduce the recurrence of ischemic events without increasing the risk of bleeding. As a result, a number of antiplatelet therapy protocols have been proposed and new treatments are being developed. This paper describes the main antiplatelet drugs available today for the treatment of non-ST-elevation acute coronary syndrome and provides a review of recent scientific findings.

Keywords:

Non-ST-elevation acute coronary syndrome
Antiplatelet therapy
Efficacy
Safety

INTRODUCCIÓN

Las plaquetas desempeñan un papel fundamental en la aparición de eventos aterotrombóticos, tanto en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) como tras el intervencionismo coronario percutáneo (ICP)¹⁻⁴. La terapia antitrombótica en los últimos años ha crecido exponencialmente y han aparecido múltiples dianas y fármacos antiplaquetarios, evaluados tanto en el ámbito de los SCA con elevación del segmento ST (SCAEST) como en los SCA sin elevación (SCAEST⁵). De hecho, este crecimiento y la mejora en el manejo de los pacientes con SCA están bien documentados en numerosos registros, como el recientemente publicado estudio DIOCLES, donde se evidencia un mayor uso de las nuevas terapias antiagregantes, crecimiento que podría ayudar a explicar en parte la tendencia a menor mortalidad objetivada en pacientes con SCAEST^{6,7}.

Los antiagregantes actualmente aprobados para el tratamiento del SCAEST actúan fundamentalmente mediante tres mecanismos: la inhibición de la ciclooxigenasa 1 (COX-1) con ácido acetilsalicílico (AAS), el antagonismo del receptor P2Y₁₂ del difosfato de adenosina (ADP) (ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor y cangrelor) o el

bloqueo del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa (abciximab, eptifibatida y tirofiban)^{8,9} (figura). En este artículo se revisan las novedades y evidencias más recientes sobre el tratamiento antiagregante actualmente recomendado en el manejo del SCAEST (tabla) y se discuten las posibilidades de los fármacos que todavía están en fase de experimentación clínica.

NOVEDADES EN ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

El AAS fue el primer antiagregante empleado clínicamente¹⁶ y sigue siendo el primer antiagregante recomendado en el tratamiento de los pacientes con SCAEST^{5,6}. La dosis óptima de mantenimiento (75-300 mg/día) tras un SCA sigue siendo un importante tema de debate¹⁷. En el estudio CURRENT/OASIS-7¹⁰, la administración de una dosis diaria de AAS de 300 mg, comparado con 100 mg, no se asoció a una disminución en los eventos cardiovasculares. Por otra parte, los resultados del estudio PLATO¹⁸ en la subpoblación de pacientes estadounidenses indican que una dosis alta de AAS podría limitar los beneficios clínicos del tratamiento combinado con ticagrelor. Además, en cuanto a la seguridad, diversos estudios han evidenciado una relación dependiente de la dosis entre el riesgo de hemorragias gastrointestinales y la dosis de AAS empleada¹⁹. Por último, hay que mencionar que en ocasiones se ha descrito la existencia de una pobre respuesta o «resistencia» al AAS que se ha relacionado con problemas de adherencia terapéutica, interacciones farmacológicas (p. ej., con los

*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos, Prof. Martín Lagos s/n, 28040 Madrid, España.
Correo electrónico: antonio.fernandezortiz@salud.madrid.org (A. Fernández-Ortiz).

Abreviaturas

ICP: intervencionismo coronario percutáneo
 SCA: síndrome coronario agudo
 SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del ST
 SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST

antiinflamatorios no esteroideos [AINE]), estados inflamatorios o la presencia de polimorfismos genéticos de la COX-1^{20,21}, pero que no se ha podido relacionar de forma convincente con un mayor riesgo de eventos clínicos.

NOVEDADES EN CLOPIDOGREL

El clopidogrel es una tienopiridina de segunda generación, un fármaco que, una vez activado por el metabolismo hepático, inhibe selectiva e irreversiblemente el receptor plaquetario P2Y₁₂²². A pesar de los indiscutibles beneficios aportados por la introducción de la doble antiagregación con AAS y clopidogrel en el manejo del SCASEST²³, numerosos estudios muestran la existencia de una considerable proporción de pacientes que quedan con una inhibición plaquetaria escasa tras la doble antiagregación²⁴. Hay múltiples factores,

genéticos y clínicos, que pueden explicar la variabilidad interindividual del efecto antiagregante del clopidogrel^{24,25}. Con idea de reducir esta variabilidad, el ensayo CURRENT/OASIS-7 valoró la eficacia de una dosis de clopidogrel alta (dosis de carga de 600 mg, seguida de 150 mg diarios la primera semana y luego 75 mg diarios) comparada con la dosis estándar (carga de 300 mg seguida de 75 mg diarios) en pacientes con SCA y estrategia de revascularización precoz. En la población general del estudio (SCASEST en el 70,8%), no se observaron diferencias en la eficacia de esta pauta; sin embargo, en el grupo de pacientes en los que se procedió a ICP (el 69% del estudio), el tratamiento con dosis más altas de clopidogrel redujo los eventos isquémicos (combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus) a los 30 días (el 3,9 frente al 4,5%; *hazard ratio* [HR] ajustada = 0,86; *p* = 0,039) y también la trombosis del *stent* (el 0,7 frente al 1,3%; HR = 0,54; *p* = 0,0001). El análisis de seguridad en este subgrupo evidenció un aumento significativo de los sangrados mayores, definidos por criterios CURRENT (el 1,6 frente al 1,1%; HR = 1,41; *p* = 0,009), aunque sin diferencia significativa en sangrados intracraneales, sangrados mortales, sangrados relacionados con cirugía de revascularización y sangrados mayores según los criterios TIMI¹⁰. Considerando estos resultados, esta dosis alta de clopidogrel no está recomendada actualmente; además, no se ha logrado reproducir en otros estudios los resultados del ensayo CURRENT. En concreto, el estudio GRAVITAS¹¹ encontró que, en pacientes con reactividad plaquetaria residual alta, duplicar la dosis de mantenimiento de clopidogrel no reduce el riesgo de eventos isquémicos después del ICP.

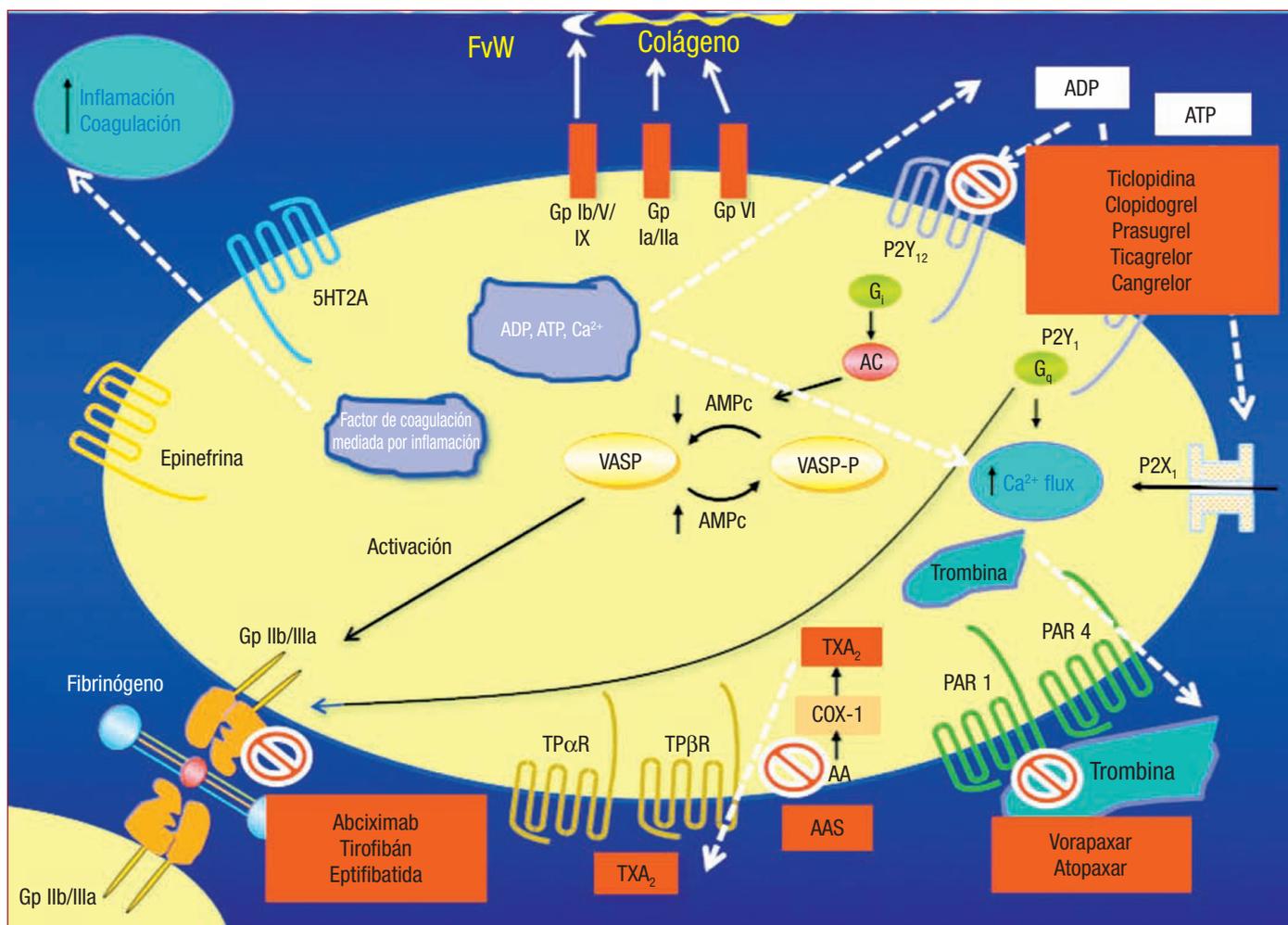


Figura. Mecanismos de acción de los principales agentes antiplaquetarios. Adaptado con permiso de Vivas et al⁹. AA: ácido araquidónico; AAS: ácido acetilsalicílico; AC: adenilato ciclasa; ADP: difosfato de adenosina; AMPc: monofosfato cíclico de adenosina; ATP: trifosfato de adenosina; COX-1: ciclooxigenasa 1; FvW: factor de von Willebrand; Gp: glucoproteína; PAR: receptor activado por proteasas; TXA₂: tromboxano A₂; VASP: proteína estimulada por vasodilatadores.

Tabla
Ensayos clínicos en que se basan las últimas recomendaciones sobre los antagonistas del receptor P2Y₁₂ del difosfato de adenosina actualmente empleados en el SCASEST

Población		Pauta del fármaco	Objetivo primario	Resultado
<i>Clopidogrel</i>				
CURRENT/OASIS-7 ¹⁰	SCA	Dosis alta frente a dosis estándar	Muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus a los 30 días	NS
GRAVITAS ¹¹	Angina estable o SCASEST con alta reactividad plaquetaria	Dosis alta frente a dosis estándar	Muerte cardiovascular, infarto de miocardio o trombosis del <i>stent</i> a los 6 meses	NS
<i>Prasugrel</i>				
TRITON TIMI-38 ¹²	SCA	Prasugrel frente a clopidogrel	Muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus tras 6-15 meses de seguimiento	SCASEST: el 9,9% con prasugrel y el 12,1% con clopidogrel (HR = 0,82; p = 0,002)
ACCOAST ¹³	SCASEST	Pretratamiento frente a poscoronariografía diagnóstica	Muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, revascularización urgente o tratamiento con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa	NS
TRILOGY ACS ¹⁴	SCASEST con manejo conservador	Prasugrel frente a clopidogrel	Muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus hasta 30 meses de seguimiento	NS
<i>Ticagrelor</i>				
PLATO ¹⁵	SCA	Ticagrelor frente a clopidogrel	Muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus a los 12 meses de seguimiento	SCA: el 9,8% con ticagrelor y el 11,7% con clopidogrel (HR = 0,84; p = 0,0001)

HR: *hazard ratio*; NS: diferencias estadísticamente no significativas; SCA: síndrome coronario agudo; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Por otro lado, el riesgo de neutropenia del clopidogrel comparado con la ticlopidina es mucho menor, aunque sigue presente²⁶. Finalmente, es importante reseñar que, aunque han aparecido nuevos antiagregantes más potentes, el clopidogrel sigue siendo la opción terapéutica favorita en casos con alto riesgo de sangrado, como pueden ser los pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales⁴. Dado su efecto irreversible en las plaquetas, en caso de cirugía se recomienda interrumpirlo 5-7 días antes²⁷.

NOVEDADES EN PRASUGREL

El prasugrel es una tienopiridina de tercera generación. Presenta un inicio de acción más rápido y menos variabilidad interindividual que el clopidogrel y consigue mayor inhibición plaquetaria²⁸. El TRITON-TIMI 38¹² es el estudio que validó la eficacia clínica y la seguridad del tratamiento con prasugrel (60 mg de dosis de carga, seguida de 10 mg/día de mantenimiento) comparado con clopidogrel (300 mg de dosis de carga, seguida de 75 mg/día de mantenimiento). En este estudio se incluyó a 13.608 pacientes con SCA de riesgo intermedio-alto candidatos a revascularización percutánea, de los que el 74% tenían SCASEST. Resultó en una reducción significativa del objetivo primario (combinación de muerte cardiovascular, infarto del miocardio e ictus no mortal) a favor del prasugrel (el 9,9 y el 12,1%; HR = 0,82; p = 0,002). Lo que más incidió en las diferencias halladas en la cohorte general fueron las tasas de infartos de miocardio no mortales (el 7,3% con prasugrel y el 9,5% con clopidogrel; HR = 0,76; p = 0,001); las tasas de muertes cardiovasculares y los ictus resultaron sin diferencias significativas. Además, destacó una significativa reducción de la tasa de trombosis del *stent* (el 1,1 frente al 2,4%; HR = 0,48; p = 0,001), tanto tempranas como tardías e independiente de que el *stent* tuviera recubrimiento farmacológico o no²⁹. Por otra parte, la mayor eficacia antiplaquetaria del prasugrel resultó en un riesgo aumentado de sangrados mayores (criterio TIMI) no relacionados con la cirugía de revascularización coronaria (el 2,4 y el 1,8%; HR = 1,32; p = 0,03). De todas formas, el beneficio clínico neto del prasugrel fue superior al del clopidogrel (el 12,2 frente al 13,9%; HR = 0,87; p = 0,0004), fue nulo en los subgrupos de pacientes de edad avanzada (> 75 años) y bajo peso (< 60 kg), mientras que en pacientes con antecedentes de ictus o acci-

dente isquémico cerebral transitorio, el prasugrel mostró peores resultados que el clopidogrel³⁰. Por otra parte, es de destacar que, en el subgrupo de pacientes con diabetes mellitus, el beneficio clínico del prasugrel no se acompañó de aumento del riesgo hemorrágico³¹.

Dado que en el estudio TRITON-TIMI 38 se incluyó a pacientes con SCASEST candidatos a ICP y, por lo tanto, la administración de clopidogrel o prasugrel se realizó en el laboratorio de hemodinámica una vez conocida la anatomía coronaria, se diseñó otro estudio que valorara el efecto de iniciar el tratamiento con prasugrel antes o después de la coronariografía diagnóstica. Así, el estudio ACCOAST¹³ aleatorizó a 4.033 pacientes con un SCASEST de alto riesgo candidatos a estrategia invasiva con coronariografía y eventualmente revascularización en las siguientes 48 h a recibir prasugrel (dosis de carga, 30 mg) o placebo. Una vez conocida la anatomía coronaria e indicada la angioplastia, se completó la carga de prasugrel con otros 30 mg en el grupo de pretratamiento con prasugrel y se administró la carga completa de 60 mg a los pacientes del grupo control. El inicio precoz del tratamiento con prasugrel no aportó beneficio al riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, revascularización urgente o necesidad de tratamiento de rescate con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (el 10% con pretratamiento y el 9,8% en el grupo control; HR = 1,02; p = 0,81). Sin embargo, sí se objetivó un incremento en la tasa de sangrados mayores (el 2,6 frente al 1,4% según criterios TIMI; HR = 1,9; p = 0,006), aunque no en sangrados mortales o hemorragias intracraneales. Tras estos resultados, el pretratamiento con prasugrel sin conocer la anatomía coronaria queda relegado a pacientes con SCASEST que van a ser tratados con angioplastia primaria.

Otro de los puntos que quedaron sin aclarar en el estudio TRITON-TIMI 38 es el posible beneficio de administrar prasugrel a pacientes tratados de manera conservadora (no invasiva). El estudio TRILOGY-ACS¹⁴ se diseñó para evaluar el tratamiento con prasugrel comparado con clopidogrel en pacientes con un SCASEST de alto riesgo tratados de manera conservadora. En ese estudio, los pacientes aleatorizados en las primeras 72 h de evolución de un SCASEST recibieron una dosis de carga de 30 mg de prasugrel seguida de una dosis de mantenimiento de 10 o 5 mg de prasugrel en función de si el paciente era menor o mayor de 75 años, respectivamente, comparado con 300 mg de clopidogrel seguidos de 75 mg diarios. Los pacientes incluidos a

partir de las 72 h de inicio del SCA debían tener tratamiento previo con clopidogrel, y no se administraba la dosis de carga (únicamente la de mantenimiento). En este estudio, se aleatorizó a 9.326 pacientes (7.243 menores de 75 años) y el prasugrel no demostró una reducción en la recurrencia de eventos isquémicos en menores de 75 años (el 13,9% en el grupo de prasugrel y el 16,0% en el de clopidogrel; HR = 0,91; p = 0,21) ni tampoco un riesgo aumentado de sangrados mayores. Estos resultados neutros se mantuvieron en la población total, independientemente de la edad. Con los resultados de este estudio, no se puede recomendar el prasugrel como antiagregante para los pacientes con SCASEST tratados de manera conservadora⁴. Por otro lado, se recomienda suspender el prasugrel al menos 7 días antes de proceder a una cirugía de revascularización miocárdica²⁷.

NOVEDADES EN TICAGRELOR

El ticagrelor pertenece a una nueva clase de inhibidores directos e irreversibles del receptor P2Y₁₂. Comparándolo con el clopidogrel, destaca por su rapidez de inicio de acción y la fuerte inhibición plaquetaria³². El estudio PLATO¹⁵ ha valorado los efectos del ticagrelor (180 mg de dosis de carga, seguida de 90 mg/12 h) comparado con clopidogrel (300 o 600 mg de dosis de carga, seguida de 75 mg/día) en la prevención de eventos cardiovasculares en 18.624 pacientes con SCA. Comparado con el estudio TRITON-TIMI 38, el diseño del estudio PLATO reproduce mejor la práctica clínica habitual de administrar la doble antiagregación en el momento del diagnóstico clínico, sin esperar a la coronariografía diagnóstica. Además, se podía incluir en el ensayo a los pacientes previamente tratados con clopidogrel. A los 12 meses de seguimiento en el estudio PLATO, el objetivo primario (muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus no mortal) resultó significativamente menor en el grupo de ticagrelor (el 9,8 y el 11,7%; HR = 0,84; p = 0,0001), por una reducción tanto de las muertes cardiovasculares (el 4 y el 5,1%; HR = 0,79; p = 0,001) como de los infartos de miocardio (el 5,8 y el 6,9%; HR = 0,84; p = 0,005)³².

Este beneficio del ticagrelor sobre el clopidogrel se observó en los distintos subgrupos analizados, independientemente de la edad³³, en los pacientes con SCASEST tratados, ya fuera con estrategia conservadora o invasiva^{34,35}, y hasta en los derivados a cirugía de revascularización coronaria³⁶. Aunque no se encontraron diferencias en los objetivos de seguridad primarios según los criterios TIMI y PLATO de sangrado mayor no relacionados con la cirugía de revascularización, la mayor potencia antiplaquetaria del ticagrelor se acompañó de una mayor tasa de sangrados (HR = 1,25 y HR = 1,19 respectivamente), entre los cuales destaca un pequeño número, pero mayor que con clopidogrel, de hemorragias intracraneales mortales (el 0,1 y el 0,01%; p = 0,02) sin que el antecedente de ictus isquémico fuese un factor de riesgo de este evento³².

Por otro lado, durante la primera semana de tratamiento, se observó una mayor prevalencia de pausas ventriculares en el grupo tratado con ticagrelor, sin que este dato llegara a correlacionarse con eventos clínicos significativos³⁷. Otro efecto adverso del ticagrelor fue la disnea, que en un pequeño número de casos llegó a ser razón para suspender la medicación³⁸. Finalmente, hay que destacar que, al igual que los demás antiagregantes, el ticagrelor está contraindicado para pacientes con antecedentes de ictus hemorrágico o con hepatopatía grave, y las guías de práctica clínica recomiendan suspenderlo al menos 5 días antes de proceder a cirugía de revascularización²⁷ (según ficha técnica, 7 días).

NOVEDADES EN INHIBIDORES INTRAVENOSOS

Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa

El uso prolongado de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa por vía oral para la prevención secundaria tras un SCA se ha relacionado con un aumento de la mortalidad³⁹, por lo que actualmente su uso

está restringido a la vía intravenosa. Los fármacos intravenosos aprobados para el uso clínico son abciximab, tirofiban y eptifibatida. Los tres son potentes fármacos antiagregantes que destacan tanto por su rápido inicio de acción como por su corto tiempo de aclaramiento. Antes de comentar la evidencia relativa a estos fármacos, vale la pena recordar que la mayoría de los estudios clínicos sobre ellos se realizaron en una era en la que el uso de la doble antiagregación y la estrategia invasiva precoz no estaban tan establecidos como en la actualidad. En ese contexto, el tirofiban comparado con placebo redujo la mortalidad a los 30 días⁴⁰; sin embargo, su uso generalizado añadido a las estrategias de tratamiento actual no está validado. Por otra parte, el uso de abciximab en pacientes con SCASEST de riesgo bajo-intermedio programados para coronariografía y pretratados con clopidogrel no aportó beneficios significativos⁴¹, mientras que su administración en los SCASEST de alto riesgo con estrategia de revascularización invasiva disminuyó los eventos cardiovasculares⁴². En cuanto a los tiempos de administración, se ha evidenciado que la pauta de eptifibatida previa a la angiografía no aporta beneficios con respecto a la administración posterior⁴³. Finalmente, de los tres se ha demostrado que aumentan el riesgo de sangrado⁴⁴ y pueden producir trombocitopenia^{40,45}.

Actualmente, el empleo de estos fármacos en el SCASEST queda esencialmente restringido a situaciones concretas durante la ICP, como lesiones con alta carga trombótica, reoclusiones del *stent* o fenómenos de *no-reflow*, siempre y cuando el riesgo hemorrágico no resulte elevado. Otra indicación puede ser el tratamiento puente en un paciente con *stent* recientemente implantado que requiera intervención quirúrgica²⁷.

Cangrelor

El cangrelor es un inhibidor del receptor del ADP P2Y₁₂ de administración intravenosa que, por su inicio de acción inmediato y su vida media muy corta, se presenta como una opción terapéutica prometedora⁴⁶. Sin embargo, los estudios CHAMPION-PCI y PLATFORM, pese a documentar una reducción significativa de los infartos periprocedimiento y de las trombosis del *stent* sin que aumentara el riesgo de sangrados mayores⁴⁷, no consiguieron demostrar la superioridad del cangrelor frente al clopidogrel solo en los objetivos primarios del estudio⁴⁸. Se ha especulado que estos resultados podrían estar limitados por la definición de infarto usada como objetivo primario en estos estudios. Se realizó entonces el estudio CHAMPION-PHOENIX que, al incluir la trombosis del *stent* y los infartos periprocedimiento en la composición del objetivo primario, pretendió demostrar la superioridad del cangrelor frente al clopidogrel solo a las 48 h de inicio del tratamiento (el 4,7 frente al 5,9%; HR = 0,78; p = 0,005) sin empeorar la seguridad del paciente⁴⁹. No obstante, las críticas al diseño de este estudio han limitado la aceptación del fármaco en la práctica clínica habitual. En concreto, la dosis utilizada de clopidogrel fue mayor en el grupo tratado con cangrelor, hecho que puede haber influido significativamente en los eventos isquémicos periprocedimiento. Y, además, cabe destacar que los SCASEST representaron únicamente un cuarto de la población general del estudio, por lo que los resultados generales son poco extrapolables a este contexto clínico⁵⁰.

Un escenario prometedor para el uso de cangrelor puede ser de nuevo el tratamiento antiplaquetario puente para pacientes con estrategia de cirugía de revascularización o que necesitan cualquier otra cirugía por la que sea preciso suspender la doble antiagregación oral⁵¹.

Novedades en inhibidores del receptor de la trombina

El receptor activado por proteasas 1 (PAR-1) es el principal receptor plaquetario de trombina. Su activación desempeña un papel importante en la respuesta plaquetaria que aparece en situaciones patológicas, sin intervenir en la activación plaquetaria que acompaña a la hemostasia fisiológica. Por lo tanto, desde un punto de vista expe-

rimental, su inhibición podría reducir los eventos isquémicos sin aumentar el riesgo de sangrados mayores⁵². Actualmente se dispone de evidencia clínica con dos inhibidores orales de PAR-1: vorapaxar y atopaxar.

En el estudio TRACER se valoró la eficacia del vorapaxar (40 mg de dosis de carga y 2,5 mg/día de mantenimiento) como tratamiento añadido a la doble antiagregación estándar para pacientes con SCASEST. La reducción del objetivo primario combinado (muerte cardiovascular, infarto del miocardio, ictus, isquemia recurrente con rehospitalización o revascularización urgente) no alcanzó la significación estadística (el 18,5 frente al 19,9%; HR = 0,92; p = 0,07) y, contra lo que se pensaba, en el seguimiento se evidenció un aumento de los sangrados mayores con vorapaxar (el 7,2 frente al 5,2%; HR = 1,35; p < 0,001), incluidas las hemorragias intracraneales⁵³. En análisis posteriores se ha comprobado que los pacientes con mayor riesgo de hemorragia intracraneal eran aquellos con antecedente de ictus⁵⁴.

En un ensayo clínico de fase II, el atopaxar no evidenció un riesgo aumentado de sangrados en pacientes con enfermedad coronaria estable⁵⁵; sin embargo, no disponemos de datos concluyentes sobre su eficacia y su seguridad en el tratamiento del SCASEST.

Otras terapias en estudio

El cilostazol es un inhibidor de la fosfodiesterasa 3 con efecto antiplaquetario y vasodilatador, aprobado para el tratamiento sintomático de los pacientes con vasculopatía periférica⁵⁶. Su administración a pacientes con SCASEST tratados mediante revascularización percutánea, añadido a la doble antiagregación estándar con AAS y clopidogrel, ha mostrado incrementos significativos de la inhibición plaquetaria, pero el pequeño tamaño muestral del estudio no permite sacar conclusiones sobre la eficacia clínica y la seguridad de este fármaco^{57,58}.

El elinogrel es un inhibidor directo y reversible del receptor P2Y₁₂, disponible para vías oral e intravenosa; actualmente se encuentra en fase de estudio en el manejo del SCASEST y el ICP⁵⁹. Finalmente, existen otros fármacos todavía sin evidencias clínicas, como el egaptivonpegol, un inhibidor de la glucoproteína plaquetaria 1b implicada en la activación mediada por el factor de von Willebrand, o el sarpogrelato, un antagonista del receptor plaquetario serotonina-2A que inhibe la agregación plaquetaria.

CONCLUSIONES

La aparición de nuevos antiagregantes más potentes y con inicio de acción más rápido ha supuesto una mejora en el manejo de los pacientes con SCASEST. Sin embargo, a pesar de los logros clínicos conseguidos, cabe destacar que a la investigación clínica y farmacológica aún le quedan amplios márgenes de desarrollo para alcanzar el mejor perfil de eficacia y seguridad para los pacientes.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management. *Circulation*. 1998;98:2219-22.
- Libby P. Mechanisms of acute coronary syndrome and their implications for therapy. *N Engl J Med*. 2013;368:2004-13.
- Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2007;357:2482-94.
- Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:e179-347.
- Vivas D, Angiolillo DJ. Platelet P2Y₁₂ receptor inhibition: an update on clinical drug development. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10:217-26.
- Cequier A. El registro MASCARA desenmascara la realidad asistencial del manejo de los síndromes coronarios agudos en España. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:793-6.
- Barrabés JA, Jiménez Candil J, Del Nogal Sáez F, Bodí Peris V, Basterra Sola N, Cuñat De la Hoz J, et al. Mortalidad hospitalaria y a los 6 meses de los pacientes ingresados por sospecha de síndrome coronario agudo en España en 2012: resultados principales del estudio Diocles. Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares; Valencia, 2013.
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndrome in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011;32:2999-3054.
- Ferreiro JL, Angiolillo. New directions in antiplatelet therapy. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:433-45.
- 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;376:1233-43.
- 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;305:1097-105.
- 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.
- Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2013;369:999-1010.
- Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012;367:1297-309.
- 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.
- Angiolillo DJ. The evolution of antiplatelet therapy in the treatment of acute coronary syndromes: from aspirin to the present day. *Drugs*. 2012;72:2087-116.
- Antithrombotic Trialist Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
- Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, Becker RC, Storey RF, Angiolillo DJ, et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2011;124:544-54.
- Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhilb SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA*. 2007;297:2018-24.
- Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;336:195-8.
- Dawson J, Quinn T, Rafferty M, Higgins P, Ray G, Lees KR, et al. Aspirin resistance and compliance with therapy. *Cardiovasc Ther*. 2011;29:301-7.
- Farid NA, Kurihara A, Wrighton SA. Metabolism and disposition of the thienopyridine antiplatelet drugs ticlopidine, clopidogrel, and prasugrel in humans. *J Clin Pharmacol*. 2010;50:126-42.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
- Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Alfonso F, Macaya C, Bass TA, et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1505-16.
- Gurbel PA, Bliden 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.
- Dieter RS. Risk of neutropenia with clopidogrel. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1436-7.
- Capodanno D, Angiolillo DJ. Management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease requiring cardiac and noncardiac surgery. *Circulation*. 2013;128:2785-98.
- Vivas D, Fernández-Ortiz A, Macaya Miguel C, García-Fernández E, Iñiguez Romo A, Serra Peñaranda A. Nuevas evidencias y directrices en antiagregación y anticoagulación en síndrome coronario agudo e intervencionismo coronario percutáneo. *Rev Esp Cardiol*. 2010;10 Supl C:21-9.
- 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 randomised trial. *Lancet*. 2008;371:1353-63.
- 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;51:2028-33.
- Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38. *Circulation*. 2008;118:1626-36.

32. Husted SE, Storey RF, Bliden K, Tantry US, Hoimark L, Butler K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ticagrelor in patients with stable coronary artery disease: results from the ONSET-OFFSET and RESPOND studies. *Clin Pharmacokinet.* 2012;51:397-409.
33. Husted S, James S, Becker RC, Horrow J, Katus H, Storey RF, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a substudy from the prospective randomized PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5:680-8.
34. James SK, Roe MT, Cannon CP, Cornel JH, Horrow J, Husted S, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ.* 2011;342:d3527.
35. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, Harrington RA, Himmelmann A, Maya J, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J.* 2014 [Epub ahead of print].
36. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:672-84.
37. Scirica BM, Cannon CP, Emanuelsson H, Michelson EL, Harrington RA, Husted S, et al. The incidence of bradyarrhythmias and clinical bradyarrhythmic events in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor or clopidogrel in the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial: results of the continuous electrocardiographic assessment substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1908-16.
38. Storey RF, Bliden KP, Patil SB, Karunakaran A, Ecob R, Butler K, et al. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel, or placebo in the ONSET/OFFSET study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:185-93.
39. Chew DP, Bhatt DL, Sapp S, Topol EJ. Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: a meta-analysis of phase III multicenter randomized trials. *Circulation.* 2001;103:201-6.
40. Valgimigli M, Biondi-Zoccai G, Tebaldi M, Van't Hof AW, Campo G, Hamm C, et al. Tirofiban as adjunctive therapy for acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2010;31:35-49.
41. Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H, Dirschinger J, Dotzer F, Ten Berg JM, et al. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. *N Engl J Med.* 2004;350:232-8.
42. Iijima R, Ndrepepa G, Mehilli J, Neumann FJ, Schulz S, Ten Berg J, et al. Troponin level and efficacy of abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing early intervention after clopidogrel pretreatment. *Clin Res Cardiol.* 2008;97:160-8.
43. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, et al. Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;360:2176-90.
44. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van de Werf F, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet.* 2002;359:189-98.
45. De Caterina R, Zimarino M. Understanding the complexity of abciximab-related thrombocytopenia. *Thromb Haemost.* 2010;103:484-6.
46. Ferreiro JL, Ueno M, Angiolillo DJ. Cangrelor: a review on its mechanism of action and clinical development. *Exp Rev Cardiovasc Ther.* 2009;7:1195-201.
47. White HD, Chew DP, Dauerman HL, Mahaffey KW, Gibson CM, Stone GW, et al. Reduced immediate ischemic events with cangrelor in PCI: a pooled analysis of the CHAMPION trials using the universal definition of myocardial infarction. *Am Heart J.* 2012;163:182-90.
48. 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.
49. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Steg PG, Hamm CW, et al. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med.* 2013;368:1303-13.
50. Pandit A, Aryal MR, Aryal Pandit A, Jalota L, Hakim FA, Mookadam F, et al. Cangrelor versus clopidogrel in percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. 2014;9:1350-8.
51. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, Tummala PE, Hutyra M, Welsby IJ, et al. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307:265-74.
52. Leonardi S, Tricoci P, Becker RC. Thrombin receptor antagonists for the treatment of atherothrombosis: therapeutic potential of vorapaxar and E-5555. *Drugs.* 2010;70:1771-83.
53. Tricoci P, Huang Z, Held C, Moliterno DJ, Armstrong PW, Van de Werf F, et al. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2012;366:20-33.
54. Morrow DA, Alberts MJ, Mohr JP, Ameriso SF, Bonaca MP, Goto S, et al. Efficacy and safety of vorapaxar in patients with prior ischemic stroke. *Stroke.* 2013;44:691-8.
55. Wiviott SD, Flather MD, O'Donoghue ML, Goto S, Fitzgerald DJ, Cura F, et al. Randomized trial of atopaxar in the treatment of patients with coronary artery disease: the lessons from antagonizing the cellular effect of Thrombin-Coronary Artery Disease Trial. *Circulation.* 2011;123:1854-63.
56. Soga Y, Yokoi H, Kawasaki T, Nakashima H, Tsurugida M, Hikichi Y, et al. Efficacy of cilostazol after endovascular therapy for femoropopliteal artery disease in patients with intermittent claudication. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:48-53.
57. Pattanaik S, Malhotra S, Sharma YP, Ahluwalia J, Bhalla A, Pandhi P. Effect of cilostazol on platelet aggregation in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010;48:93-102.
58. Hu T, Ma H, Li H, Ren J. Efficacy of cilostazol in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. *Am J Ther.* 2013;20:151-3.
59. Ueno M, Rao SV, Angiolillo DJ. Elinogrel: pharmacological principles, preclinical and early phase clinical testing. *Future Cardiol.* 2010;6:445-53.