

Cuestiones planteadas con el tratamiento antiplaquetario en los pacientes portadores de *stents* recubiertos

Esteban López de Sá, Raúl Moreno, Juan R. Rey-Blas, Eduardo Armada, David Filgueira y José López-Sendón

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

El uso de los *stents* recubiertos, más allá de las recomendaciones de las guías de práctica clínica, ha originado nuevas cuestiones que inicialmente no se habían tenido en cuenta. El principal problema que ha surgido es el de la trombosis del *stent*, la terapia necesaria para prevenirlo y la duración de ésta. Este fenómeno se ha clasificado temporalmente en trombosis precoz (cuando sucede dentro del primer mes), trombosis tardía (entre los 30 días y un año) y trombosis muy tardía (después de un año). Actualmente, se ha puesto de manifiesto que es posible que los pacientes a los que se ha implantado un *stent* recubierto puedan tener trombosis de éste después de los 12 meses de su implantación; además, antes de este período la trombosis del *stent* se ha relacionado especialmente con el abandono prematuro de la doble antiagregación. Actualmente ha crecido el sentir de que después de la implantación de un *stent* recubierto es necesario mantener la doble antiagregación durante un tiempo prolongado.

La necesidad de tratamiento antiagregante durante períodos muy prolongados ha generado un especial interés, por el posible incremento del riesgo hemorrágico y por el fenómeno de la resistencia a los antiagregantes. La causa fundamental de resistencia es una mala adhesión terapéutica, pero también, posiblemente, una variabilidad genética a la respuesta de los antiagregantes; asimismo, un factor no menos importante sería el posible tratamiento concomitante con fármacos con un potencial efecto protrombótico. Posiblemente, la resistencia a los antiagregantes puede tratarse mediante un incremento de las dosis de antiagregantes, aunque no hay muchos datos sobre su seguridad a largo plazo. Por otra parte, se encuentran en fase de investigación clínica nuevos fármacos, que es posible que puedan paliar alguno de los problemas actuales de la doble antiagregación mantenida a largo plazo.

Palabras clave: *Aspirina. Clopidogrel. Stent. Trombosis.*

Problems Associated With Antiplatelet Treatment in Patients With Drug-Eluting Stents

The use of drug-eluting stents outside of clinical practice guideline recommendations has given rise to novel concerns that were not initially taken into account. The main problem that has arisen is stent thrombosis, and the type and duration of therapy necessary to prevent it. This phenomenon is classified as either early (i.e., occurring in the first month), late (i.e., occurring between the 30th day and one year), or very late thrombosis (i.e., occurring after one year). In fact, it has become clear that stent thrombosis can occur more than 12 months after implantation of a drug-eluting stent. However, stent thrombosis occurring before this time has been associated, in particular, with the premature discontinuation of dual antiplatelet therapy. In fact, it is increasingly felt that dual antiplatelet therapy must be maintained for a prolonged period after implantation of a drug-eluting stent. This need to continue antiplatelet therapy for a prolonged period of time has led to specific concerns about the risk of hemorrhage and the development of antiplatelet resistance. The main cause of antiplatelet resistance is poor compliance with therapy, though it may also be associated with genetic variability in antiplatelet responses and, of no less importance, concomitant treatment with drugs that have a potential prothrombotic effect. Probably, antiplatelet resistance can be managed by increasing the antiplatelet dosage, though few data exist on the long-term safety of this approach. On the other hand, clinical research is taking place into new drugs that could ameliorate some of current problems associated with long-term dual antiplatelet therapy.

Key words: *Aspirin. Clopidogrel. Stent. Thrombosis.*

INTRODUCCIÓN

La aceptación por parte de los cardiólogos intervencionistas del empleo generalizado de los *stents* recubiertos se ha basado en los diferentes ensayos clínicos que han puesto de manifiesto que este tipo de *stents*

Correspondencia: Dr. E. López de Sá.
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz.
P.º de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.
Correo electrónico: e.lopezdesa@terra.es

ABREVIATURAS

ADP: adenosina difosfato.
CYP: citocromo hepático.
IC: intervalo de confianza.

conlleva una reducción espectacular en la incidencia de reestenosis angiográfica. La generalización de su empleo en todo el mundo, aunque con diferencias regionales (fig. 1), incluso más allá de las recomendaciones de las guías de práctica clínica, ha originado nuevas cuestiones que inicialmente no se habían tenido en cuenta. Posiblemente, en una valoración crítica de esta actitud, el clínico se ha visto obligado a reflexionar sobre el hecho de que la reducción en la tasa de reestenosis quizá no se acompañe de un beneficio clínico paralelo tan llamativo como se esperaba inicialmente. Hay varias preguntas que han surgido con la generalización de su empleo: *a)* ¿está sobreestimado el beneficio clínico de la reducción en la tasa de reestenosis?; *b)* ¿está infraestimado el riesgo que conlleva la trombosis del *stent*?; *c)* ¿cuál es el riesgo de la doble antiagregación a largo plazo en pacientes fuera del contexto de los ensayos clínicos?, y *d)* ¿es posible mantener una antiagregación estable durante largos períodos, cuando se emplean fármacos cuya eficacia clínica está en gran medida determinada por los tratamientos concomitantes, fuera del mundo especial de los pacientes incluidos en ensayos clínicos? Otro aspecto importante que se ha puesto de manifiesto es la necesidad de estandarizar las definiciones de eficacia (no mezclando objetivos clínicos y angiográficos) y de los efectos adversos (p. ej., definición homogénea de la trombosis del *stent*). De manera reciente, estas cuestiones han trascendido el ámbito estrictamente médico, lo que ha generado una alarma contra el empleo de *stents* recubiertos con fárma-

cos antiproliferativos en referencia al incremento de trombosis tardías que conllevan^{1,2}. En el presente capítulo de esta monografía se revisará el problema del tratamiento antitrombótico necesario y las expectativas futuras cuando se emplea este tipo de *stents*, para lo cual es necesario revisar previamente el problema de la trombosis del *stent*.

TROMBOSIS DEL STENT

Hace 20 años se desarrollaron los *stents* coronarios, con la esperanza de poder solucionar el problema de la oclusión aguda del vaso y el sueño de poder prevenir la reestenosis después de la angioplastia coronaria, un problema que resultaba frecuente en las etapas iniciales del intervencionismo percutáneo. Con la llegada del *stent* coronario se redujeron enormemente la tasa de obstrucciones agudas durante el procedimiento y, de una forma significativa, la tasa de reestenosis³. Sin embargo, desde las etapas iniciales se observó que, al tratarse de un material extraño, los pacientes a los que se había implantado un *stent* presentaban un riesgo de trombosis del vaso, durante el período en que el dispositivo estaba expuesto al torrente sanguíneo. El proceso de endotelización, período en el que el dispositivo tarda en quedar excluido del contacto con la sangre, cuando se emplean *stents* convencionales dura aproximadamente un mes⁴. Esta etapa fue un momento de gran controversia entre los cardiólogos intervencionistas y los clínicos, donde los primeros se sentían más cómodos con los procedimientos percutáneos realizados con *stents* y los clínicos, más incómodos, por el problema de la trombosis subaguda del *stent* que sucedía entre el 20 y el 25% cuando eran tratados exclusivamente con aspirina⁵. Para prevenir esta complicación se señaló de forma empírica la necesidad de aplicar un régimen muy agresivo de anticoagulación y antiagregación, que incrementaba enormemente la incidencia de

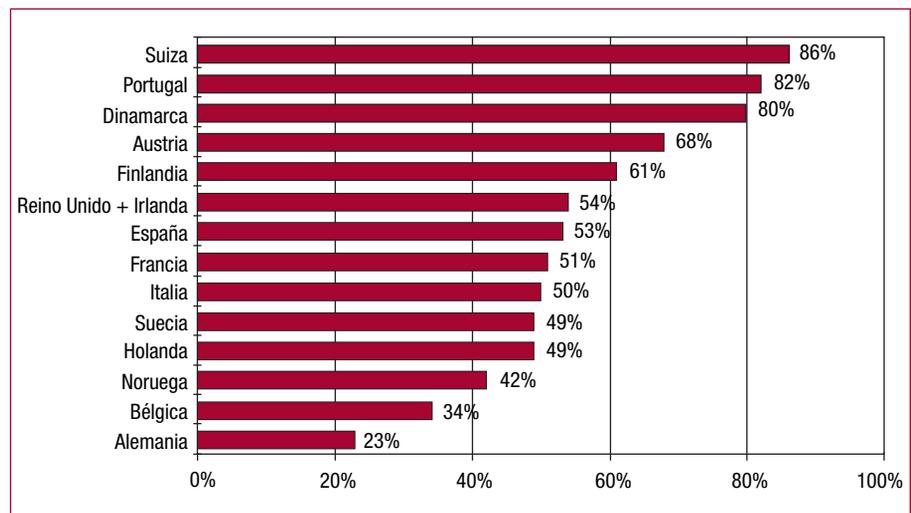


Fig. 1. Proporción de *stents* recubiertos con fármacos antiproliferativos en diferentes países europeos durante el primer trimestre del año 2006. Fuente: Millennium Research (Synergy).

seudoaneurismas y complicaciones hemorrágicas. El conflicto se apaciguó cuando pudo establecerse que con la mejora en la implantación de los *stents* (en ocasiones dirigidas por ecografía intracoronaria) y un régimen antitrombótico con doble antiagregación, con el empleo de la combinación de aspirina y una tienopiridina durante un mes, era suficiente para reducir la incidencia de trombosis al 0,8%, frente a un 5,4% cuando la aspirina se asociaba con anticoagulantes orales, con una reducción muy significativa de las complicaciones hemorrágicas⁶.

Aunque con las medidas anteriormente citadas se han incrementado el éxito y la seguridad de la implantación de los *stents*, la tasa de reestenosis ha constituido el principal obstáculo. La incidencia de reestenosis varía desde solamente el 8% en candidatos ideales hasta una cifra tan elevada como el 80% a los 6 meses, según factores anatómicos de la lesión y perfil de riesgo del paciente⁷. La reestenosis intra-*stent* es debida primariamente a una proliferación neointimal exagerada. Las mallas metálicas del *stent* activan las plaquetas y los macrófagos que, unidos a la liberación de citocinas y factores de crecimiento, contribuyen a la proliferación de células musculares lisas. Los sistemas de liberación local de fármacos antiproliferativos son capaces de liberar elevadas concentraciones de fármacos en la zona donde se ha producido el daño. La comunidad científica, en conjunto con la industria y la ingeniería, ha conseguido que este tipo de dispositivos sea capaz de reducir la proliferación neointimal, pero como inconveniente, también retrasa la cicatrización y la endotelización de las mallas. Este fenómeno ha indicado que la terapia con doble antiagregación debe de mantenerse por un tiempo más prolongado que tras la implantación de un *stent* convencional. Sin embargo, la necesidad de la duración de esta terapia se desconoce y estará determinada por el tiempo en que el *stent* tarde en endotelizarse. De los estudios animales se deriva que la eficacia en la prevención de la reestenosis y el retardo en la endotelización, con los diferentes dispositivos recubiertos de fármacos antiproliferativos, dependen de múltiples factores, tales como tipo de fármaco empleado, la dosis, el mecanismo de liberación, la composición de la placa, el flujo sanguíneo, etc. Por lo tanto, no todos los *stents* recubiertos con fármacos antiproliferativos son iguales y actúan de forma similar en todas las situaciones⁸. En general, puede deducirse fácilmente que en los *stents* que no están suficientemente evaluados en la clínica no es posible determinar a priori si el efecto en la prevención de reestenosis será similar al de otros *stents* de demostrada eficacia o inferior tasa de complicaciones.

Debido a los diferentes procesos que podrían estar implicados en la trombosis del *stent*, este fenómeno se ha clasificado temporalmente en precoz (cuando sucede dentro del primer mes), tardío (entre los 30 días y un año) y muy tardío (después de un año).

Trombosis precoz

En cuanto a la trombosis precoz, se ha diferenciado entre la trombosis aguda (dentro de las primeras 24 h del procedimiento) y la trombosis subaguda (cuando sucede entre el segundo día y los 30 días). La trombosis aguda, en general, tiene una importante relación con los problemas técnicos relacionados con el procedimiento⁹. No se conoce que haya ninguna diferencia en cuanto a su incidencia entre los *stents* convencionales y los recubiertos por fármacos antiproliferativos. Por otra parte, en el fenómeno de trombosis subaguda tampoco parece que haya diferencias entre los *stents* convencionales y los recubiertos durante el primer mes. Está bien demostrado que uno de los factores más importantes para prevenir esta complicación es el mantenimiento de la doble antiagregación con dosis bajas de aspirina y una tienopiridina, sin que durante este período se haya cuestionado el balance riesgo-beneficio a favor de la doble antiagregación.

Trombosis tardía

Uno de los principales riesgos que se preveía con el empleo de los *stents* recubiertos con fármacos antiproliferativos fue la posibilidad de que se incrementase el riesgo de trombosis tardía. Por este motivo, se recomendó desde las etapas iniciales que se prolongara la doble antiagregación durante un período superior, considerándose que podía ser suficiente con su empleo durante 3 meses después de la implantación de un *stent* recubierto con sirolimus y 6 meses tras la implantación de un *stent* con paclitaxel¹⁰. Un aspecto que es imprescindible tener en cuenta es que todos los ensayos clínicos en los que se han comparado los *stents* recubiertos con fármacos antiproliferativos con los *stents* convencionales han mantenido un régimen antiagregante similar con ambos tipos de *stent*, ya que los investigadores permanecieron ciegos al tipo de *stent* implantado. Por lo tanto, en ellos se ha penalizado a los *stents* convencionales con una incidencia similar de complicaciones hemorrágicas que el *stent* recubierto, magnificando así el beneficio clínico del *stent* recubierto, ya que la principal ventaja del *stent* convencional, aparte de la económica, es la de no necesitar doble antiagregación de forma prolongada. En los metaanálisis que han intentado determinar si hay un incremento del riesgo de trombosis tardía se pone de manifiesto que, mientras mantiene la doble antiagregación, el riesgo es similar que con ambos tipos de *stent*¹¹ y no hay un riesgo superior de trombosis tardía (fig. 2). La incidencia de trombosis tardía en los diferentes ensayos clínicos ha sido del 0-2%¹¹. Ésta no es muy diferente en los registros poblacionales, donde se ha comunicado una incidencia muy baja, del 0,6% de trombosis subaguda y del 0,7% de trombosis tardía¹². En los registros sobre el mundo real en los que se han comparado ambos tipos de *stent* tampoco se han detectado diferencias en la in-

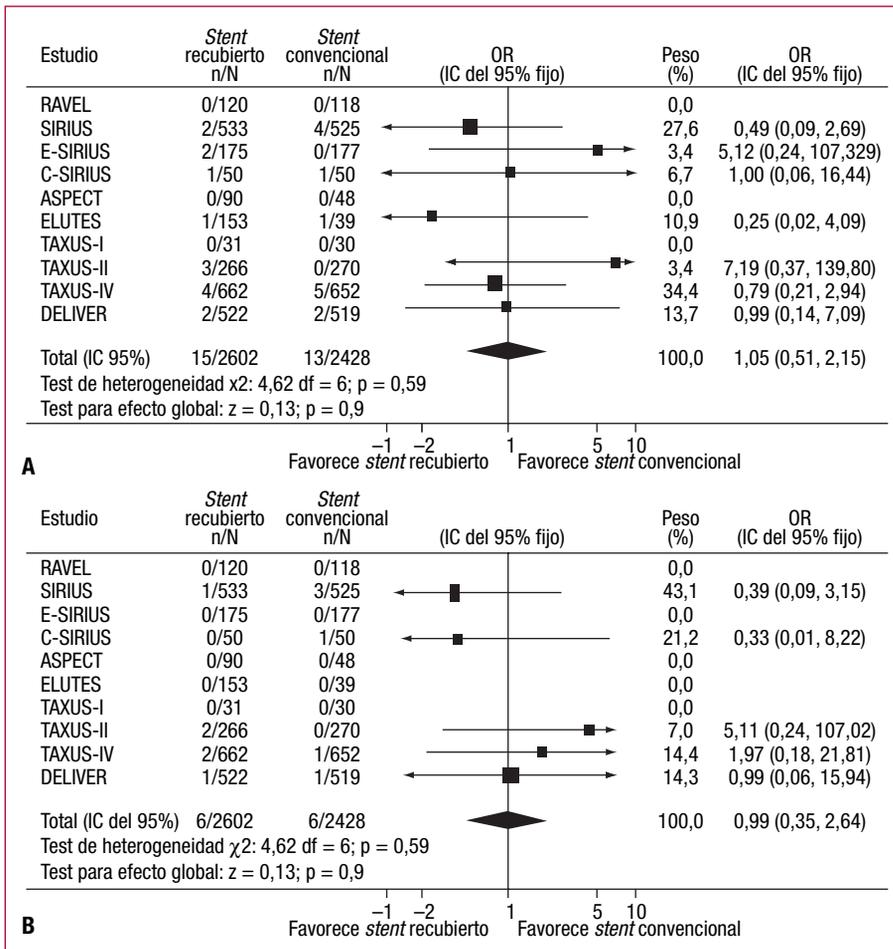


Fig. 2. A. Comparación entre la tasa de trombosis del *stent* en los pacientes tratados con un *stent* recubierto de fármacos antiproliferativos y los tratados con *stents* convencionales desde la implantación. B. Comparación entre la tasa trombosis tardía del *stent* en los pacientes tratados con un *stent* recubierto de fármacos antiproliferativos y los tratados con *stents* convencionales. Adaptada de Moreno et al¹¹.

cidencia de trombosis tardía, aunque en ellos falta la información referente al régimen antiagregante en ambos grupos¹³. Sin embargo, aunque la incidencia es baja, la mortalidad es muy alta (se ha estimado del 45%). Esta tasa de complicaciones está probablemente influida por las diferentes definiciones que se han empleado para clasificar los eventos de trombosis tardía en los diferentes ensayos clínicos. En alguna de ellas, la muerte súbita es clasificada como trombosis del *stent*.

Recientemente, la European Society of Cardiology ha considerado que, tras la implantación de un *stent* convencional, la doble antiagregación debe prolongarse durante un período de 3-4 semanas, mientras que tras la implantación de un *stent* recubierto ésta debe mantenerse durante 6-12 meses¹⁴. El riesgo hemorrágico, especialmente el sangrado digestivo, se incrementa exponencialmente con el empleo de la doble antiagregación en comparación con el empleo de cada uno de los antiagregantes de forma aislada. De manera reciente, en el estudio poblacional de Hallas et al¹⁵ realizado en Dinamarca se ha podido calcular que el incremento anual de sangrado digestivo con el empleo de aspirina en dosis bajas es de un 80%, cuando se emplea solamente clopidogrel el incremento es de un 10%, mientras que cuando

se emplean ambos en asociación ambos el incremento es del 640%.

Por otra parte, la trombosis tardía del *stent* se ha relacionado con la supresión prematura de la doble antiagregación (*hazard ratio* [HR] = 57,13; intervalo de confianza [IC] del 95%, 14,84-219,96; p = 0,001), el tratamiento de una lesión bifurcada (HR = 8,11; IC del 95%, 2,50-26 26; p = 0,001) y la reducción de la fracción de eyección (por cada 10%, una HR = 1,06; IC del 95%, 1,01-1,12; p = 0,03)¹². Además del incumplimiento terapéutico, las causas más frecuentes de interrupción de la doble antiagregación son el sangrado y la necesidad de intervenciones quirúrgicas o procedimientos invasivos intercurrentes en los que puede ser necesaria la supresión transitoria de la doble antiagregación. En estas situaciones se producen diversos factores que pueden incrementar el riesgo de trombosis tardía. Tras una intervención quirúrgica se produce un estado protrombótico que, unido al frecuente empleo de fármacos antiinflamatorios con efecto protrombótico, pueden ser factores que pueden estar involucrados en la trombosis del *stent*.

Por lo tanto, para prevenir estas complicaciones deben tenerse en cuenta varios factores: a) antes de la im-

plantación de un *stent* recubierto se debe contemplar la posibilidad de que el paciente necesite procedimientos invasivos en el próximo año; *b*) valorar el riesgo hemorrágico del paciente; *c*) indagar sobre la necesidad de realizar un tratamiento antiinflamatorio crónico (enfermedades reumatológicas, y *d*) en caso de intervención quirúrgica, minimizar el empleo de antiinflamatorios no esteroideos durante este período, reducir al mínimo el período libre de doble antiagregación, valorar el empleo de otro régimen antitrombótico de vida media más corta antes de la intervención y con posterioridad a ésta, aunque no esté probada su eficacia.

Trombosis muy tardía

El problema del posible incremento de la trombosis tardía, o los problemas asociados con un incremento de las complicaciones hemorrágicas por la necesidad de mantener durante períodos más prolongados la doble antiagregación, fue un aspecto que se asumió desde las etapas iniciales de los *stents* recubiertos. Sin embargo, la polémica actual ha surgido tras el conocimiento de que podría haber un incremento en la incidencia de trombosis muy tardía en los pacientes tratados con *stents* con fármacos antiproliferativos frente a los *stents* convencionales en 2 metaanálisis presentados en el Congreso Mundial de Cardiología del 2006 por Camenzind y Nordmann¹⁶. En ellos se ha comunicado un incremento de la mortalidad o infarto con onda Q a los 4 años de seguimiento en los pacientes tratados con *stents* recubiertos frente a los tratados con *stents* convencionales. La polémica no está resuelta porque, sorprendentemente, en otro metaanálisis efectuado con los mismos estudios, también con un seguimiento a 4 años, aunque se observe un incremento en la tasa de trombosis muy tardías, no aparece un incremento significativo de los objetivos clínicos de mortalidad e infarto¹⁷. En ambos análisis, la tasa de trombosis del *stent* es baja y se calcula en un 0,6% anual desde el día 30 de la implantación. Esto ha producido alguna voz que recomienda el empleo de doble antiagregación durante toda la vida en pacientes a los que se ha implantado un *stent* recubierto. Esta medida parece desproporcionada, ya que la incidencia de esta complicación, aunque puede estar presente, es muy baja. A esta polémica se une el diferente criterio empleado en los distintos estudios para diagnosticar trombosis del *stent*, lo que produce incidencias diferentes. También resulta indudable que la incidencia de complicaciones hemorrágicas con la doble antiagregación de forma indefinida no es despreciable. También se ha propuesto recientemente unificar los criterios para considerar la trombosis del *stent*, ya que según se considere una u otra definición puede haber o no diferencias entre los *stents* recubiertos y los convencionales. En el estudio BASKET-LATE (Basel Stent Kosten-Effektivitäts Trial LAte Thrombotic Events), aún no publicado, se ha valorado el efecto de la supresión de la do-

ble antiagregación en pacientes tratados con *stents* recubiertos y convencionales después de un año de doble antiagregación, con un seguimiento durante 18 meses en total¹⁸. En este estudio se concluye que, después de la supresión del clopidogrel, se mantiene la ventaja del *stent* recubierto en cuanto a la reducción en la necesidad de revascularización. Sin embargo, este beneficio debe ser sopesado con el incremento de la combinación de muerte o infarto no fatal (fig. 3).

A la luz de los acontecimientos, parece que quizá la actitud sensata, para obtener todos los beneficios de estos nuevos dispositivos, es la de limitar la indicación de los *stents* recubiertos a pacientes de elevado riesgo de reestenosis y bajo riesgo de sangrado, manteniendo la doble antiagregación al menos un año. Aunque, obviamente, no hay que desestimar los beneficios de la prevención de la reestenosis, que motiva nuevas intervenciones percutáneas y cirugía de revascularización. Ambas no están exentas de nuevos riesgos para los pacientes.

RESISTENCIA A LOS ANTIAGREGANTES

La disrupción de una placa de ateroma expone una superficie trombogénica que estimula la activación y agregación plaquetaria. Las plaquetas activadas liberan sustancias vasoactivas, que incluyen el tromboxano A2 y la adenosina difosfato (ADP), que estimulan la agregación plaquetaria. La aspirina y las tienopiridinas son inhibidores selectivos de las vías que activan la agregación plaquetaria. Empleados en combinación, han demostrado un beneficio en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos y en la prevención de la trombosis subaguda tras la implantación de un *stent*. La aspirina inhibe la producción de tromboxano A2 mediante la inhibición de

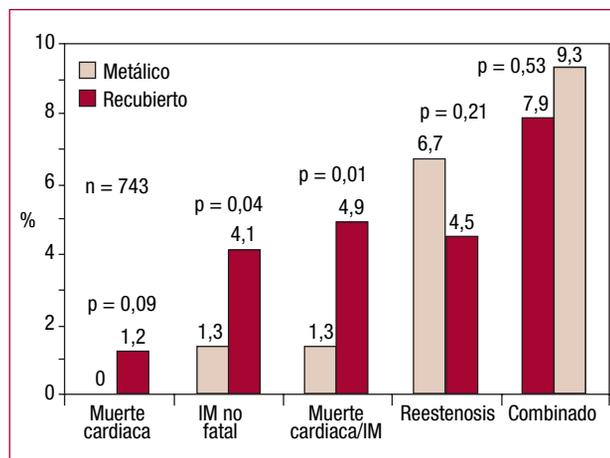


Fig. 3. En la figura se muestra los eventos graves tardíos (entre los meses 7 a 18) en el estudio BASKET-LATE. Obsérvese que el objetivo primario de esta observación, muerte cardiaca o infarto de miocardio (IM) no fatal, fue mayor en el grupo de *stent* recubierto, mientras que la necesidad de revascularización fue menor en el grupo de *stent* recubierto. Adaptada de Pfisterer et al¹⁸.

la ciclooxigenasa-1, mientras que la ticlopidina y el clopidogrel inhiben la inducción de la agregación producida por el ADP mediante la unión irreversible del receptor plaquetario de ADP específico P2Y12¹⁹.

A pesar de la demostrada eficacia de esta asociación, se ha podido establecer que hay una proporción no despreciable de pacientes que, a pesar de recibir el tratamiento, continúan presentando complicaciones trombóticas, que pueden manifestarse como síndromes coronarios agudos, trombosis del *stent*, ictus, etc. Se ha definido que estas entidades ocurren en pacientes que presentan resistencia a aspirina y/o clopidogrel. No obstante, no hay una definición uniforme aceptada que haya alcanzado un consenso para la definición de resistencia a aspirina y clopidogrel. En la actualidad, lo que sí está presente es la aceptación de la gran variabilidad de respuesta a la terapia antiagregante de una forma individual y que posiblemente sea uno de los principales mecanismos implicados en el fracaso terapéutico.

Resistencia a la aspirina

Los mecanismos potenciales de la resistencia a la aspirina son multifactoriales; en parte son debidos a la biodisponibilidad del fármaco, en parte a que hay vías redundantes para la activación de la agregación plaquetaria, incremento de la actividad de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), a la aparición de compuestos similares a la prostaglandinas, a la interacción entre fármacos, a los polimorfismos en los receptores y en la COX-1. Incluso algunos hábitos, como el tabaquismo, también parece que podrían estar implicados.

Con respecto a la biodisponibilidad, están implicados, por una parte, el cumplimiento terapéutico del paciente y, por otro, la posible variabilidad en la absorción de la aspirina, aunque este último no parece que desempeñe un papel en el grado de respuesta a este fármaco. Es bien conocido que in vivo hay vías de activación plaquetaria no mediadas por el tromboxano A2. Una de esas vías es la agregación plaquetaria inducida por catecolaminas. Otro mecanismo podría ser la sobreexpresión de la COX-2 como respuesta a estímulos inflamatorios. Este mecanismo podría estar implicado en enfermedades intercurrentes o cuando se asocian procedimientos quirúrgicos a los pacientes, porque este mecanismo se encuentra incrementado cuando hay un aumento en el recambio plaquetario. Las plaquetas inmaduras amplían la cantidad de COX-2, que no es inhibida suficientemente por las dosis antiagregantes habituales de la aspirina. La administración conjunta de aspirina y ciertos antiinflamatorios no esteroideos, como el ibuprofeno, se ha asociado con un incremento de la mortalidad cardiovascular. Se ha propuesto como posible mecanismo que el ibuprofeno inhibe el acceso de la aspirina para la acetilación de la COX-1. También se han visto involucrados en este mecanismo los inhibidores de la COX-2, así como otras interacciones farmacológicas. La resistencia

a la aspirina también podría ser debida, en parte, a diferencias en el gen de la COX-1 o bien en los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa. Otro mecanismo que posiblemente pueda tener implicación en la resistencia a la aspirina es el mal control de la diabetes, ya que ha podido demostrarse una disminución del efecto antiagregante al elevarse la concentración de glucosa²⁰.

Resistencia al clopidogrel

Después de la administración de clopidogrel se ha determinado que hay una gran variabilidad en la respuesta antiagregante entre individuos. Incluso se ha identificado un número no despreciable de pacientes que son no respondedores al clopidogrel. En diversos estudios se ha establecido que hay un incremento en la incidencia de trombosis subaguda del *stent* en pacientes no respondedores al clopidogrel²¹. Hay un consenso general acerca de que uno de los principales mecanismos involucrados en una menor respuesta en algunos pacientes tratados con clopidogrel es la falta de activación hepática del fármaco. El clopidogrel es un profármaco que es activado metabólicamente en el hígado por el citocromo hepático P450 (CYP) 3A4. Este mecanismo es debido a la variabilidad en la expresión fenotípica del CYP3A4. Otro potencial mecanismo es la infradosificación del fármaco, la interacción con otros fármacos, falta de absorción gastrointestinal del profármaco o los polimorfismos del receptor P2Y12.

Una de las grandes controversias es la concerniente a la dosificación óptima del clopidogrel, tanto en la dosis de carga como en la dosis de mantenimiento, y si se debe controlar el grado de antiagregación para poder dosificarlo de una forma individualizada y en forma dependiente de la respuesta. Hay importantes pruebas científicas que soportan el hecho de que, posiblemente, en gran medida, la falta de respuesta es debida a una insuficiente producción hepática del metabolito activo. Parte de estos pacientes pueden alcanzar valores adecuados de antiagregación mediante el incremento de la dosis. Otra controversia se ha producido con respecto a una posible interacción entre fármacos como, por ejemplo, la interacción entre el clopidogrel y la atorvastatina por ser sustratos competitivos de la isoenzima CYP3A4. Poniendo este aspecto en perspectiva, el CYP3A4 metaboliza la mitad de los fármacos que se prescriben.

El polimorfismo del receptor de ADP P2Y12 y los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa pueden desempeñar un papel importante también en la resistencia de este fármaco. Recientemente se han detectado secuencias en el receptor que se asocian con una especial adhesión plaquetaria y una menor respuesta al clopidogrel.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Actualmente, la aspirina y el clopidogrel constituyen el tratamiento de elección en el síndrome coronario agu-

do y la prevención de la trombosis del *stent*. También hay consenso acerca de que un número no despreciable de pacientes presenta resistencia a la aspirina, al clopidogrel o ambos, que se asocia con complicaciones. No hay un criterio estandarizado para diagnosticar este problema, ni tampoco sobre cómo debe enfrentarse cuando aparece. Por lo tanto, todas las pautas son meramente empíricas en el momento actual. En primer lugar, resulta primordial descartar el incumplimiento terapéutico y evitar fármacos protrombóticos, como podrían ser los antiinflamatorios no esteroideos. Otra medida que se ha propuesto es incrementar la dosis de clopidogrel, la dosis de aspirina o ambas. También se ha contemplado cambiar la combinación de antiagregantes, como dipyridamol y clopidogrel o trifusal y clopidogrel, etc. Probablemente, la estrategia de emplear una dosis diaria de 150 mg de clopidogrel deba de ser reservada a los pacientes en los que se ha documentado un fracaso terapéutico, con escasa inhibición de la agregación plaquetaria, ya que no hay datos suficientes acerca de su seguridad.

Actualmente se encuentran en fase de investigación otros agentes antiagregantes plaquetarios tienopiridínicos, con menor variabilidad interindividual y una acción más rápida, como el Prasugrel, que se está estudiando en el ensayo clínico TRITON TIMI-38 (fig. 4)²². Se exploran también potenciadores del CYP3A4 para incrementar la transformación a principio activo del clopidogrel. Por otra parte, se está analizando el efecto de los inhibidores de los receptores P2Y12 no tienopiridínicos, como el Cangrelor, activo por vía intravenosa, de acción directa y efecto reversible, con inicio y desaparición rápida de su acción, que podría ser útil en fases agudas o durante períodos en los que es necesario suspender la antiagregación oral. El AZD6140, que es el primer antagonista reversible del receptor de ADP activo por vía oral, se encuentra actualmente en investigación sobre

objetivos clínicos en el ensayo PLATO (A Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes), que pretende incluir a 16.000 pacientes con síndrome coronario agudo en comparación con el clopidogrel.

Se desconoce cuál es el régimen antitrombótico idóneo en pacientes con indicación de anticoagulación a los que se implanta un *stent*. No hay ningún ensayo clínico que permita orientar sobre el mejor régimen terapéutico. Cualquier recomendación resulta empírica. Sin embargo, se trata de un problema real en la práctica clínica diaria. En general, la recomendación es evitar la implantación de *stents* recubiertos. Desde el punto de vista práctico, resulta imprescindible la individualización del régimen antitrombótico, teniendo en cuenta el riesgo hemorrágico y el riesgo embólico. Por ejemplo, en pacientes con prótesis mecánica sin un especial riesgo hemorrágico añadido, la recomendación posiblemente debería ser la doble antiagregación añadida a la anticoagulación durante un mes, intentando mantener un INR entre 2 y 2,5, y seguido de anticoagulación y aspirina. En el otro extremo, pacientes con riesgo embólico bajo (fibrilación auricular) y riesgo hemorrágico elevado, la actitud recomendable sería la supresión de la anticoagulación durante un mes, administrando durante este período tratamiento con doble antiagregación y pasar posteriormente a la anticoagulación aislada.

CONCLUSIÓN

La introducción generalizada del empleo de *stents* recubiertos ha reducido de una forma espectacular la proporción de pacientes con reestenosis. Sin embargo, no se había establecido suficientemente, antes de la generalización de su uso, la duración necesaria de un régimen agresivo antiagregante. Esto ha motivado un incremento significativo de las trombosis muy tardías del *stent*, que posiblemente tengan un cierto impacto sobre el pro-

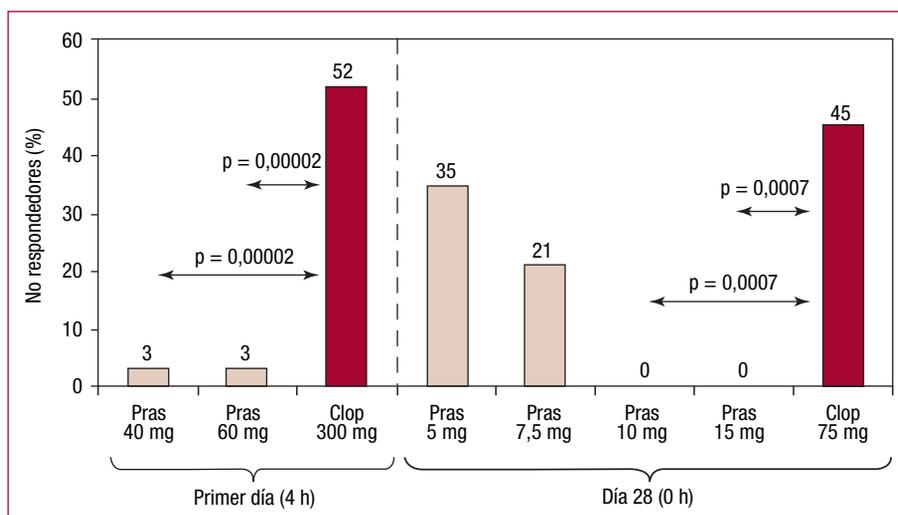


Fig. 4. Porcentaje de no respondedores al tratamiento antiagregante con prasugrel (Pras) y clopidogrel (Clop) en el primer día a las 4 h de la ingesta y antes de la administración en el día 28. Se define como no respondedores a los que presentan una inhibición de la antiagregación inferior al 20% tras la respuesta a 20 μm de adenosin difosfato. Adaptada de Jernberg et al²².

nóstico, aunque su incidencia real es muy baja. Esto ha motivado que se plantee mantener la doble antiagregación más allá de un año. Por lo tanto, antes de indicar la implantación de un *stent* recubierto se deben considerar el riesgo de reestenosis de la lesión, el riesgo hemorrágico del paciente y la posibilidad de que se produzca resistencia a la antiagregación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Los «stents» recubiertos de fármacos incrementan la tasa de mortalidad. El Mundo electrónico del 9 de Septiembre de 2006, número 675 [accedido 1 Oct 2006]. Disponible en: <http://www.elmundo.es/suplementos/salud/2006/675/1157752804.html>
2. FDA Statement on Coronary Drug-Eluting Stents [accedido 10 Oct 2006]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cdrh/news/091406.html>
3. Serruys PW, De Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331:489-95.
4. Nath FC, Muller DW, Ellis SG, Rosenschein U, Chapekis A, Quain L, et al. Thrombosis of a flexible coil coronary stent: frequency, predictors and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:622-7.
5. Serruys PW, Strauss BH, Van Beusekom HM, Van der Giessen WJ. Stenting of coronary arteries: has a modern Pandora's box been opened? *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:143B-154B.
6. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med.* 1996;334:1084-9.
7. Costa MA, Foley DP, Serruys PW. Restenosis: the problem and how to deal with it. En: Grech ED, Ramsdale DR, editors. *Practical Interventional Cardiology.* 2nd ed. London: Martin Dunitz; 2002. p. 279-94.
8. Windecker S, Remondino A, Eberli FR, Juni P, Raber L, Wenaweser P, et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2005;353:653-62.
9. Kobayashi Y, Amaro M, Fitzgerald PJ. Acute coronary closure after stenting: a lesson from intravascular ultrasound. *Int J Cardiovasc Intervent.* 1999;2:51-4.
10. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB 3rd, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:e1-121.
11. Moreno R, Fernández C, Hernández R, Alfonso F, Angiolillo DJ, Sabaté M, et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:954-9.
12. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA.* 2005;293:2126-30.
13. Williams DO, Abbott JD, Kip KE. Outcomes of 6906 Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention in the Era of Drug-Eluting Stents. Report of the DEScover Registry. *Circulation.* 2006;114:6NA.
14. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005;26:804-47.
15. Hallas J, Dall M, Andries A, Andersen BS, Aalykke C, Hansen JM, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ.* 2006;333:726.
16. Camenzind E y Nordmann AJ. Safety of drug-eluting stents: insights from meta analysis [accedido 11 Oct 2006]. Disponible en: http://www.escardio.org/knowledge/congresses/CongressReports/hoflinesandctus/707009_Camenzind.htm
17. Fitzgerald PJ, Kandzari DE, Leon MB, Wijns WC. The Drug-Eluting Stent Revolution: State-of-the-Art Updates [accedido 30 Oct 2006]. Disponible en: <http://www.tct2006.com/mainarena.html>
18. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2584-91.
19. Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J.* 2006;27:647-54.
20. De La Cruz JP, Arrebola MM, Villalobos MA, Pinacho A, Guerrero A, González-Correa JA, et al. Influence of glucose concentration on the effects of aspirin, ticlopidine and clopidogrel on platelet function and platelet-subendothelium interaction. *Eur J Pharmacol.* 2004;484:19-27.
21. Gurbel PA, Bliden KP, Samara W, Yoho JA, Hayes K, Fissaha MZ, et al. Clopidogrel effect on platelet reactivity in patients with stent thrombosis: results of the CREST Study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1827-32.
22. Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, Darstein C, Brandt JT, Jakubowski JA, et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2006;27:1166-73.