

Antiagregación oral e intervencionismo coronario percutáneo

Antonio Fernández-Ortiz^a y Dominick J. Angiolillo^b

^aUnidad de Hemodinámica. Servicio de Cardiología. Instituto Cardiovascular. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

^bDivisión de Cardiología. Universidad de Florida. Jacksonville. Florida. Estados Unidos.

La lesión que la propia intervención coronaria percutánea (ICP) provoca en la pared arterial pone en marcha la activación y agregación plaquetarias. Por este motivo, todos los pacientes deben estar eficazmente antiagregados durante y después de la intervención. La combinación de aspirina más clopidogrel es hoy día el tratamiento antiplaquetario oral estándar para los pacientes tratados con ICP. En los pacientes que no estén tomando aspirina, se deben administrar 500 mg por vía oral al menos 3 h antes de la intervención, o 300 mg por vía intravenosa en el momento de ésta; y después de la ICP se administrarán 100 mg diarios de aspirina de forma indefinida. El clopidogrel debe administrarse también antes de la ICP, idealmente en dosis de carga de 300 mg al menos 6 h antes del procedimiento. Cuando esto no sea posible, y especialmente en pacientes de alto riesgo o en aquellos con una demostrada menor respuesta al clopidogrel, como por ejemplo los pacientes diabéticos, se debe considerar la administración de dosis más altas de carga de clopidogrel, aunque el beneficio clínico de esta medida es todavía discutido. Tras la implantación de un *stent* convencional se mantendrá el clopidogrel durante un mes, y tras un *stent* recubierto de fármacos antiproliferativos, durante 3-12 meses. Mientras tanto, y con el objetivo de superar algunas de las limitaciones del clopidogrel, continúa la búsqueda del antagonista «ideal» de los receptores plaquetarios del adenosindifosfato (ADP), es decir, un fármaco que, administrado por vía oral, sea reversible, con un rápido efecto de acción, un alto grado de inhibición y sin resistencias. Fármacos antiplaquetarios potentes como el prasugrel y el AZD6140 han demostrado ya tener un perfil de seguridad similar al clopidogrel, y su eficacia clínica está siendo valorada en grandes ensayos multicéntricos que persiguen facilitar y optimizar el tratamiento de los pacientes tratados con ICP.

Palabras clave: *Aspirina. Clopidogrel. Intervención coronaria percutánea.*

Oral Antiplatelet Therapy and Percutaneous Coronary Intervention

The arterial wall lesion caused by percutaneous coronary intervention (PCI) induces platelet activation and aggregation. Consequently, all patients should receive effective antiplatelet drugs during and after the intervention. Currently, standard oral antiplatelet therapy for patients undergoing PCI comprises the combination of aspirin and clopidogrel. In those who are not taking aspirin, 500 mg should be given orally at least 3 hours prior to the intervention or 300 mg should be given intravenously immediately before the procedure. In addition, after the procedure, 100 mg of aspirin should be given daily for an indefinite period. Clopidogrel should also be administered before PCI, ideally as a 300 mg loading dose given at least 6 hours before the procedure. When this is not possible, and especially in high-risk patients and those who have a demonstrably poor response to clopidogrel, such as diabetics, the administration of a higher loading dose should be considered, even though the clinical benefits of this approach are still debated. After implantation of a bare-metal stent, clopidogrel should be continued for 1 month; after implantation of a drug-eluting stent, it should be continued for 3-12 months. Meanwhile, with the aim of overcoming some of clopidogrel's limitations, the search for the «ideal» adenosine diphosphate platelet receptor antagonist continues: that is, an agent that can be administered orally, whose effects are reversible, that has a rapid onset of action and a substantial inhibitory effect, and to which there is no resistance. Potent antiplatelet drugs, such as prasugrel and AZD6140, have been shown to have a safety profile similar to clopidogrel. In addition, their clinical efficacy is currently being evaluated in large multicenter trials whose aims are to simplify and optimize the management of patients undergoing PCI.

Key words: *Aspirin. Clopidogrel. Percutaneous coronary intervention.*

Correspondencia: Dr. A. Fernández-Ortiz.
Unidad de Hemodinámica. Servicio de Cardiología. Hospital Clínico San Carlos.
Prof. Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: aferandez.hcsc@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

Durante la angioplastia o intervención coronaria percutánea (ICP), a la vez que se ensancha la luz vascular, se lesionan el endotelio y las capas más profundas de la pared coronaria, lo que provoca la activación de las

ABREVIATURAS

ADP: adenosindifosfato.
 CD40sL: ligando soluble del CD40.
 COX 1: ciclooxigenasa 1.
 CYP450: citocromo P450.
 DM: diabetes mellitus.
 GP IIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa.
 ICP: intervención coronaria percutánea.
 SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

plaquetas circulantes y crea un ambiente propenso a la trombosis. Además, la utilización de *stents* o prótesis endovasculares en casi la totalidad de las ICP contribuye también a la creación de un ambiente local protrombótico. Por este motivo, en paralelo al desarrollo de la técnica ha sido necesario profundizar en el conocimiento fisiopatológico de la trombosis arterial y, más concretamente, en el papel predominante que las plaquetas desempeñan en este escenario. Numerosos ensayos clínicos han demostrado la eficacia de diversos agentes antiplaquetarios para reducir el riesgo de trombosis arterial tras una ICP y, aunque hoy en día nadie duda del papel de la aspirina, todavía son numerosas las dudas acerca de la utilización de otros fármacos, como el clopidogrel o los inhibidores de los receptores de la glucoproteína (GP) IIb/IIIa. En el presente artículo se actualiza el estado de conocimiento sobre la utilización de antiagregantes orales en la ICP. Además de la aspirina, se revisa el papel del clopidogrel y el desarrollo clínico de nuevos agentes antiagregantes orales en este escenario. El papel de los inhibidores de la GP IIb/IIIa y otros agentes antiplaquetarios más modernos de administración intravenosa escapa a los objetivos de la presente revisión.

ASPIRINA

La aspirina provoca la acetilación de una serina en la posición 529 dentro de la enzima prostaglandina H-sintetasa 1 o ciclooxigenasa 1 (COX-1) de las plaquetas. Esta enzima pierde así de forma permanente su capacidad ciclooxigenasa, lo que disminuye la formación de prostaglandina H₂, precursor del tromboxano A₂ en las plaquetas. A pesar de una vida media en plasma de unos 20 min, la aspirina mantiene estable su efecto antiagregante cuando se administra en dosis diarias o cada 2 días, lo que refleja la naturaleza permanente de la inactivación de la actividad ciclooxigenasa provocada por la aspirina en las plaquetas. Este efecto antitrombótico de la aspirina aparece con dosis tan bajas como 30 mg

diarios, y es máximo con dosis diarias de entre 75 y 100 mg¹.

El estudio M-HEART II², que comparó la aspirina con placebo en pacientes con angina estable tratados con ICP, demostró una reducción del 5,7 al 1,2% en la incidencia de infartos tras la ICP, y del 41 al 30% en la incidencia de eventos cardiovasculares en el seguimiento. Actualmente, por su demostrado beneficio clínico y su ventajosa relación coste-eficacia, la aspirina se recomienda de forma universal en todas las formas de enfermedad cardiovascular³. En pacientes que no estén en tratamiento previo con aspirina y vayan a ser intervenidos con ICP, se recomienda administrar 500 mg de aspirina por vía oral al menos 3 h antes de la intervención, o 300 mg por vía intravenosa antes de ésta. Sólo se omitirá este tratamiento en los pacientes con alergia demostrada a la aspirina. Para el tratamiento crónico, la administración de 100 mg diarios de aspirina de forma indefinida se considera suficiente⁴.

CLOPIDOGREL

El clopidogrel es una tienopiridina que, mediante el bloqueo irreversible del receptor P2Y₁₂ de la superficie plaquetaria, impide de forma selectiva la activación y agregación inducidas por el adenosindifosfato (ADP) durante toda la vida de la plaqueta⁵. Para ejercer su acción, el clopidogrel requiere ser metabolizado por el citocromo P450 en el hígado (CYP450). Tanto el CYP3A4 como el CYP3A5 causan la oxidación del clopidogrel en 2-oxoclopidogrel; este compuesto es nuevamente oxidado para formar una sustancia activa capaz de unirse mediante puentes disulfuro con 2 residuos de cisteína localizados en la parte externa del receptor P2Y₁₂ de las plaquetas. Sólo una pequeña parte del clopidogrel es metabolizado en el hígado y aproximadamente el 85% de los compuestos circulantes relacionados con el clopidogrel son compuestos hidrolizados inactivos.

La inhibición plaquetaria inducida por el clopidogrel depende de la dosis y del tiempo. Cuando se administra una dosis diaria de 75 mg son necesarios hasta 4 o 5 días para alcanzar concentraciones máximas de inhibición plaquetaria. Cuando se utilizan dosis de carga mayores, este efecto se consigue más rápidamente; así, en voluntarios sanos se ha descrito un efecto creciente con dosis de hasta 400 mg⁶. Además de sus efectos antiagregantes, el clopidogrel ha demostrado ser capaz de atenuar el incremento de proteína C reactiva observado en pacientes tratados con ICP y disminuir la expresión de otros marcadores de inflamación, como el ligando soluble del CD40 (CD40sL) y la P-selectina^{7,8}. También el clopidogrel reduce la formación de agregados entre plaquetas y leucocitos en pacientes con síndromes coronarios agudos⁹.

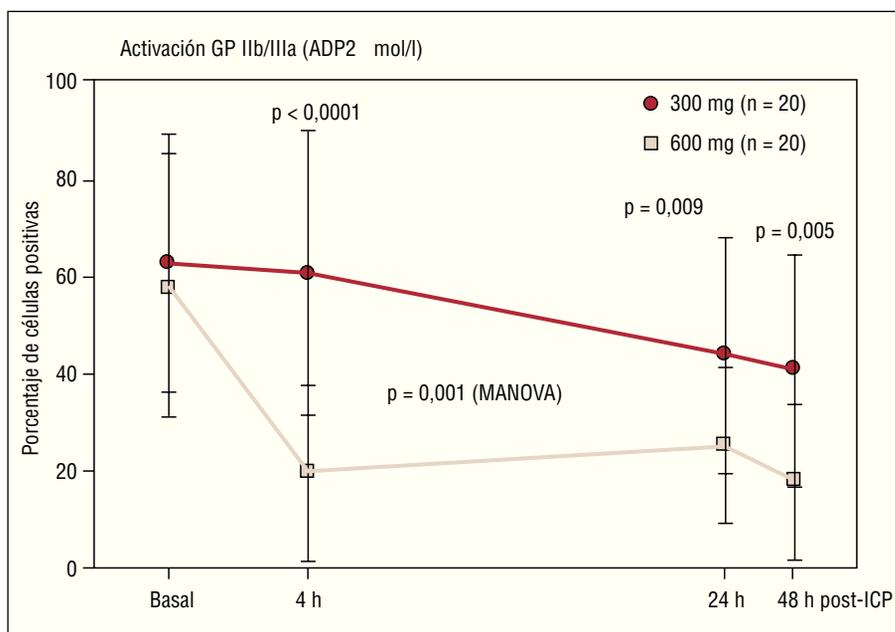


Fig. 1. La administración de 600 mg de dosis de carga de clopidogrel provoca una mayor y más rápida inhibición plaquetaria cuando se compara con la administración de 300 mg. ADP: adenosindifosfato; GP IIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa; ICP: intervención coronaria percutánea. Tomada de Angiolillo et al¹³.

Inicio del tratamiento con clopidogrel en el intervencionismo coronario percutáneo

Tanto los pacientes del estudio PCI-CURE¹⁰, aleatorizados para recibir el clopidogrel días antes de la ICP, como los pacientes del estudio CREDO¹¹, aleatorizados para recibirlo al menos 6 h antes de la intervención, mostraron reducciones absolutas en la incidencia de eventos cardiovasculares (muerte, infarto o necesidad de revascularización urgente) de hasta un 1,9% ($p = 0,03$) y un 3,0% ($p = 0,051$), respectivamente, en comparación con los pacientes aleatorizados para recibir el clopidogrel inmediatamente después de la intervención. También en un subanálisis del estudio TARGET¹², los pacientes que iniciaron el tratamiento con clopidogrel dentro de las 2 h previas a la ICP obtuvieron mayor beneficio que los pacientes que lo hicieron después de la intervención.

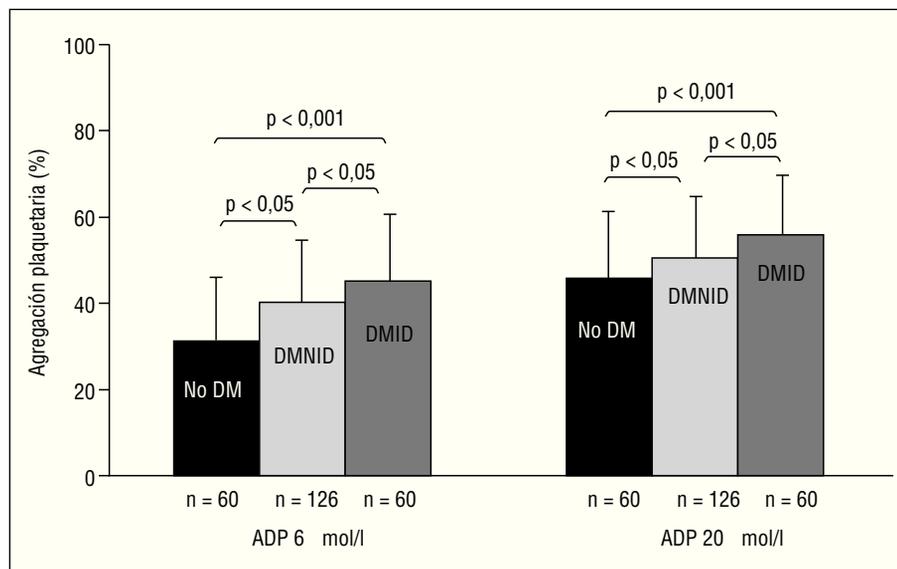
Parece, pues, que cuanto antes se inicie el tratamiento con clopidogrel el beneficio será mayor, y sobre todo si se inicia antes de la ICP. Esta premisa es consistente, por un lado, con el hecho de que la dosis de carga de clopidogrel precisa tiempo (normalmente horas) para alcanzar su pleno efecto antiplaquetario^{5,6} y, por otro lado, con el propio efecto que tiene la ICP al transformar de forma brusca una superficie vascular relativamente inerte en un sustrato trombogénico. De esta forma, idealmente, en el momento de la intervención deberíamos tener la máxima protección antiplaquetaria y, por tanto, cualquier momento «antes» es preferible para administrar el clopidogrel en lugar de hacerlo después de la ICP.

Dosis de carga de clopidogrel en el intervencionismo coronario percutáneo

Aunque inicialmente, y en el contexto de la ICP, se consideró la dosis de 300 mg de clopidogrel como suficiente para alcanzar rápidamente una inhibición plaquetaria eficaz, en la actualidad se dispone de datos suficientes que indican que con el aumento de esta dosis se pueden optimizar los efectos del clopidogrel. Recientemente, nuestro grupo ha descrito que al utilizar una dosis de 600 mg de clopidogrel se obtiene una inhibición más rápida y más intensa de la activación de los receptores de la GP IIb/IIIa y de la expresión de P-selectina inducida por ADP en comparación con la que se obtiene cuando se utilizan 300 mg (fig. 1)¹³. Los estudios sobre cuya base se definió como suficiente la dosis de 300 mg de clopidogrel fueron realizados en sujetos voluntarios y sanos. Probablemente, los sujetos con enfermedad coronaria tratados con ICP presentan una reactividad plaquetaria mayor por la presencia de plaquetas más activadas, por la propia intervención e implantación de un *stent* intracoronario, por la administración de heparina y otros factores que ayudan a explicar que en los pacientes puedan ser necesarias dosis de carga mayores que las utilizadas en individuos sanos.

Por otro lado, y al contrario de lo observado en los ensayos que han utilizado pretratamiento con 300 mg de clopidogrel, en el estudio ISAR-REACT¹⁴, que utilizó 600 mg para iniciar el tratamiento con clopidogrel, el beneficio clínico no se correlacionó con la precocidad del tratamiento¹⁵. Este dato apoya también la hipótesis de que cuando se utilizan 600 mg de clopidogrel, son suficientes 2 h para obtener una adecuada

Fig. 2. Agregación plaquetaria tras estímulo con ADP 6 y 20 mol/l de 246 pacientes en tratamiento mantenido (> 1 mes) con aspirina (100 mg/día) y clopidogrel (75 mg/día). Las plaquetas de los pacientes diabéticos presentan mayor agregabilidad a pesar del tratamiento antiagregante. ADP: adenosindifosfato, DM: diabetes mellitus; DMNID: diabetes mellitus no insulino dependiente; DMID: diabetes mellitus insulino dependiente. Tomada de Angiolillo et al¹⁹.



protección antiplaquetaria durante el ICP, en lugar del mínimo de 6 h que parece necesario cuando se administran 300 mg.

Variabilidad en la respuesta al clopidogrel

Mediante métodos que valoran la función plaquetaria *ex vivo*, ya se demostró hace años que hay una importante variabilidad en la respuesta individual a los fármacos antiplaquetarios, incluida la propia aspirina¹⁶. Aunque numerosos estudios de pequeño tamaño señalan que los pacientes con menor efecto de la aspirina pueden tener un riesgo clínico mayor, este punto no ha sido demostrado todavía de forma convincente. También para el clopidogrel se ha descrito una importante variabilidad interindividual en los grados de inhibición plaquetaria obtenidos tras iniciar el tratamiento^{13,17,18}. Cuando se mide el efecto del clopidogrel sobre la agregación plaquetaria inducida por ADP, no hay consenso a la hora de considerar cuál es una respuesta inhibitoria suficiente o cuál es insuficiente. Utilizando diversos criterios arbitrarios se han comunicado tasas de respuesta insuficiente al clopidogrel que van desde un 5 hasta un 56%. En un estudio reciente con 544 pacientes en los que se midió con diversos métodos de laboratorio la función plaquetaria antes y después del tratamiento con clopidogrel, se demuestra que el efecto de este fármaco es variable y se distribuye de forma normal¹⁸. En este trabajo se definieron como valores anormales de inhibición plaquetaria los que estaban 2 desviaciones estándar por encima o por debajo del valor medio de inhibición plaquetaria, y de esta forma se encontró una incidencia del 4,8% en sujetos con escasa respuesta al clopidogrel y un 4,3% en sujetos con una respuesta considerada excesiva, lo que indica que, de la misma forma que hay sujetos con un probable riesgo mayor de

trombosis, también habrá sujetos con un riesgo mayor de hemorragias. Aunque este trabajo sólo señale una posible relación entre el efecto antiplaquetario y el riesgo clínico, demuestra muy gráficamente que la respuesta al clopidogrel no es dicotómica (respondedores y no respondedores) si no que, como en la mayoría de las intervenciones terapéuticas sujetas a la influencia de múltiples factores ambientales y poligénicos, hay un amplio rango de respuestas al tratamiento. En este sentido, nuestro grupo ha descrito una mayor proporción de escasa respuesta al clopidogrel entre los pacientes diabéticos¹⁹ (fig. 2), los obesos²⁰, los portadores de diversos polimorfismos²¹⁻²⁴ y en aquellos con mayor reactividad plaquetaria antes de iniciar el tratamiento²⁵. En nuestra opinión, seguramente sí que hay una proporción de pacientes que responden escasamente al tratamiento con clopidogrel y que comparten por ello un mayor riesgo trombótico. Por tanto, los esfuerzos para encontrar marcadores útiles y capaces de correlacionar el efecto antiplaquetario con el riesgo deberían continuar para orientarnos mejor en la individualización y optimización del tratamiento antiplaquetario de estos pacientes.

Tratamiento de mantenimiento con clopidogrel tras el intervencionismo coronario percutáneo

La recomendación general sigue siendo mantener el clopidogrel durante 3-4 semanas tras la implantación de un *stent* no recubierto de fármacos antiproliferativos⁴. En el estudio PCI-CURE¹⁰, los pacientes que mantuvieron el tratamiento con clopidogrel más allá de los 30 días experimentaron una reducción absoluta del 2% (p = 0,047) en la incidencia de muerte o infarto desde la aleatorización hasta el final del seguimiento. La incidencia de muerte o infarto después de los pri-

TABLA 1. Recomendaciones 2005 de la Sociedad Europea de Cardiología para la utilización de clopidogrel en el intervencionismo coronario

Indicación	Inicio y duración	Recomendación Nivel evidencia
Pretratamiento en ICP programada	Dosis de carga 300 mg al menos 6 h antes de la ICP	I C
Pretratamiento en ICP primaria y en ICP no programada	Dosis de carga 600 mg, idealmente antes de la intervención si está clínicamente justificado	I C
Tras <i>stent</i> convencional	3-4 semanas	I A
Tras <i>stent</i> recubierto	6-12 meses	I C
Tras braquiterapia	12 meses	I C
Tras un SCASEST	9-12 meses	I B

ICP: intervención coronaria percutánea; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Tomada de Silber et al⁴.

meros 30 días fue del 3,9% en el grupo placebo y del 3,1% en el grupo que continuó con clopidogrel, lo que supone una reducción absoluta del 0,8% (no significativa). Así pues, para evitar un evento después de los primeros 30 días, se debería mantener el tratamiento con clopidogrel en unos 125 pacientes. Teniendo en cuenta el elevado coste de este fármaco, y dado que la diferencia encontrada en este estudio estaba sobre todo en la incidencia de infartos y no en la mortalidad, estas cifras podrían considerarse como de modesto impacto clínico y con una relación coste-eficacia cuestionable²⁶. Por otro lado, el estudio CREDO¹¹, que incluyó un espectro más amplio de sujetos, no sólo síndromes coronarios agudos, demostró una reducción absoluta del 3% ($p = 0,02$) en el riesgo de muerte, infarto o ictus para los pacientes pretratados y que mantuvieron el clopidogrel durante un año. De nuevo, el mayor beneficio en el estudio CREDO se obtuvo en el primer mes de tratamiento, y más allá de este primer mes es imposible determinar, con el diseño de este ensayo, cuánto del beneficio se debe al pretratamiento y cuánto al mantenimiento a largo plazo del clopidogrel.

La recomendación en el caso de utilizar un *stent* recubierto de fármacos antiproliferativos es mantener el tratamiento con clopidogrel durante períodos más prolongados, hasta 3 o 12 meses^{4,27}. Esta recomendación está apoyada por el hecho de que la mayoría de las trombosis descritas en los *stents* recubiertos han sucedido en ausencia de tratamiento con ticlopidina o clopidogrel. En el ensayo ASPECT²⁸, el grupo de pacientes tratados con cilostazol, en lugar de una tienopiridina, experimentó una tasa de trombosis del *stent* del 14,8%. En otro ensayo, el 30% de los pacientes que finalizaron precozmente la ticlopidina presentaron una trombosis del *stent*²⁹. En el metaanálisis recientemente publicado por Moreno et al³⁰, de las 15 trombosis del *stent* recubierto comunicadas en los ensayos aleatorizados más relevantes, el 40% correspondió a trombosis tardías, es decir, sucedieron después del primer mes postintervención. El retraso en la endotelización del *stent*, la presencia de mala aposición del *stent*, la formación de

aneurismas en la pared coronaria o la presencia de reacciones de hipersensibilidad a los polímeros del *stent* son algunos de los factores que se han señalado como causantes de un mayor riesgo de trombosis tardías en los *stents* recubiertos³⁰. Por último, y por razones similares, en los pacientes con braquiterapia intracoronaria, la recomendación para prevenir oclusiones trombóticas tardías es mantener el clopidogrel durante al menos un año tras el procedimiento^{4,27,31}.

Recomendaciones actuales sobre la utilización de clopidogrel en el intervencionismo coronario percutáneo

En la tabla 1 se resumen las recomendaciones publicadas por la Sociedad Europea de Cardiología para la utilización de clopidogrel en la ICP en el mes de abril de 2005⁴. En esta tabla se incluyen las recomendaciones de clase I, es decir, aquellas en las que la recomendación es a favor del clopidogrel, si bien en la mayoría de los casos el nivel de evidencia es C, esto es, la recomendación se deriva de la opinión de expertos o de los resultados de pequeños estudios, de estudios retrospectivos o de registros.

En la tabla 2 se resumen las recomendaciones sobre la utilización de clopidogrel en la ICP publicadas por la Sociedad Americana de Cardiología en enero de 2006²⁷. En ellas destaca una recomendación menor para dosis de carga de clopidogrel mayores de 300 mg, en la mayoría de los casos los niveles de evidencia son también B o C, y estas recomendaciones se aventuran a considerar dosis de mantenimiento de 150 mg diarios de clopidogrel para pacientes de alto riesgo y con resistencia o respuesta insuficiente a las dosis convencionales de clopidogrel.

PERSPECTIVAS DE FUTURO

Con el objetivo de superar algunas de las limitaciones del clopidogrel, numerosos investigadores continúan la búsqueda del antagonista «ideal» de los recepto-

TABLA 2. Recomendaciones 2006 de la Sociedad Americana de Cardiología para la utilización de clopidogrel en el intervencionismo coronario

Indicación	Inicio y duración	Recomendación Nivel evidencia
Pretratamiento en cualquier ICP	Dosis de carga	I A
	Dosis de carga 300 mg al menos 6 h antes de la ICP	I B
	Dosis de carga > 300 mg	Ila C
Tras <i>stent</i> convencional	2-4 semanas	I B
Tras sirolimus <i>stent</i>	3-12 meses	I B
Tras paclitaxel <i>stent</i>	6-12 meses	I B
Tras braquiterapia	De por vida	Ila C
¿Si alto riesgo y resistencia clopidogrel?	150 mg diarios	Ilb C

ICP: intervención coronaria percutánea.
Tomada de Smith et al²⁷.

res plaquetarios del ADP, es decir, un agente que, administrado por vía oral, sea reversible, con un rápido efecto de acción, un alto grado de inhibición y sin resistencias. En este sentido, la clonación del receptor P2Y₁₂ y el mejor conocimiento de las bases moleculares de la agregación plaquetaria han contribuido al desarrollo de nuevos agentes orales inhibidores de este receptor, como el prasugrel y el AZD6140.

El prasugrel (CS-747) es también un miembro de la familia de las tienopiridinas³². Al igual que la ticlopidina y el clopidogrel, el prasugrel es un profármaco que precisa ser transformado a su metabolito activo en el hígado. Este metabolito actúa selectivamente mediante el bloqueo irreversible del receptor P2Y₁₂, con la ventaja de que provoca una inhibición de la agregación plaquetaria del orden de 10 a 100 veces más potente que el clopidogrel y la ticlopidina, respectivamente. Además, el prasugrel tiene un efecto inhibitorio de rápida aparición y larga duración que aparece a los 30 min de su administración oral y se mantiene durante un período de 72 h tras la última dosis. Al igual que el clopidogrel, la administración combinada de aspirina más prasugrel provoca una inhibición de la agregación plaquetaria y de la formación del trombo, que es mayor que el efecto de cada uno de estos fármacos por separado. Recientemente se han presentado los resultados del estudio JUMBO TIMI-26³³, que muestran un perfil de seguridad del prasugrel comparable al del clopidogrel en una población de 900 pacientes tratados con ICP. En este ensayo, las dosis de carga para el prasugrel fueron de 40 y 60 mg, y las de mantenimiento de 7,5, 10 y 15 mg diarios, mientras que el clopidogrel se administró en dosis de carga de 300 mg y de mantenimiento de 75 mg diarios. La incidencia de eventos cardiovasculares (objetivo secundario del estudio) fue similar en ambos grupos de tratamiento. Otro ensayo que actualmente está en marcha es el TRITON TIMI-38, con la participación de varios centros españoles. En este ensayo se compara la eficacia del prasugrel

con la del clopidogrel en 13.000 pacientes con un SCA tratado con ICP, valorándose como objetivo primario la incidencia de muerte, infarto o ictus a los 12 meses.

En un paso más avanzado, se han identificado ya agentes inhibidores directos, selectivos y competitivos del receptor plaquetario del ADP, como el AZD6140³⁴. El AZD6140 pertenece a una nueva clase química conocida como ciclofentil-triazol-pirimidinas y es el primer antagonista de los receptores del ADP con efectos reversibles y de administración por vía oral. El AZD6140 no requiere ser metabolizado y ejerce su acción directamente sobre el receptor P2Y₁₂. En estudios de agregación plaquetaria se ha demostrado que este fármaco bloquea la reactividad plaquetaria de forma más consistente y completa que el clopidogrel, y con un menor grado de variabilidad interindividual en sus efectos. En la reunión de noviembre de 2005 de la Sociedad Americana de Cardiología se presentaron los resultados del ensayo DISPERSE 2³⁵. Este ensayo comparó la incidencia de hemorragias (mayores y menores) en 990 pacientes con un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST tratados con aspirina más AZD6140 en 2 dosis diferentes o aspirina más clopidogrel. Los resultados mostraron un perfil de seguridad similar entre AZD6140 y clopidogrel, con una incidencia de sangrados del 10,2% para AZD6140 90 mg, del 10,2% para AZD6140 180 mg, y del 9,2% para clopidogrel 75 mg.

Parece, pues, que estos nuevos agentes bloqueantes del receptor plaquetario del ADP pueden tener ventajas clínicas sobre el clopidogrel, sobre todo por su mayor potencia en la inhibición de la agregación plaquetaria. Entre tanto, se están llevando a cabo otros estudios con clopidogrel para identificar la dosis óptima de tratamiento y evitar posibles respuestas insuficientes o resistencias. Ensayos como el ALBION³⁶ y el ISAR-CHOICE³⁷ comparan dosis de carga de clopidogrel de hasta 600 y 900 mg y muestran una inhibición mayor de la agregación plaquetaria con las dosis más

altas. El estudio ARMYDA-2³⁸ es el primero que señala un beneficio clínico para la dosis de 600 mg de clopidogrel. Nuestro grupo está realizando ya estudios funcionales para valorar el efecto de dosis de mantenimiento mayores de clopidogrel. Entre tanto, detrás vienen otros fármacos antiplaquetarios en fase ya de investigación preclínica (como el CT-50547, una benzotiazolotiacidina pensada para la administración oral) y que continúan contribuyendo al desarrollo de este apasionante campo de investigación para mejorar el tratamiento de la enfermedad aterotrombótica y sus complicaciones.

CONCLUSIONES

El tratamiento doble con aspirina más clopidogrel se debe iniciar lo antes posible en los pacientes que vayan a ser tratados con ICP. El objetivo debe ser que los pacientes estén eficazmente antiagregados durante y después de la intervención. Cuando la angioplastia esté programada, se debe administrar la dosis de carga de clopidogrel al menos 6 h antes de la intervención. Cuando la angioplastia se realice en el mismo procedimiento diagnóstico, se debería administrar la dosis de carga en el laboratorio de hemodinámica e idealmente antes de iniciar la intervención. En este último caso se puede considerar la administración de una dosis de carga mayor de clopidogrel (hasta 600 mg), aunque este aspecto y el perfil de los pacientes que puedan beneficiarse de dosis de carga mayores es todavía discutido. Tras el procedimiento se debe mantener el tratamiento durante un mes en los pacientes tratados con *stent* convencional y durante 3-12 meses en los pacientes tratados con *stent* recubierto de fármacos antiproliferativos.

BIBLIOGRAFÍA

- Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelets agents. The Task Force on the use on antiplatelets agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25:166-81.
- Savage MP, Goldberg S, Bove AA, Deutsch E, Vetrovec G, Macdonald RG, et al. Effect of thromboxane A2 blockade on clinical outcome and restenosis after successful coronary angioplasty. Multi-Hospital Eastern Atlantic Restenosis Trial (M-HEART II). *Circulation*. 1995;92:3194-200.
- The Anti-Thrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
- Silber S, Albertsson P, Avilés 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.
- Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1157-64.
- Thebault JJ, Kieffer G, Gariou R. Single-dose pharmacodynamics of clopidogrel. *Semin Thromb Hemost*. 1999;25 Suppl 2:3-8.
- Quinn MJ, Bhatt DL, Zidar F, Vivekananthan D, Chew DP, Ellis SG, et al. Effect of clopidogrel pretreatment on inflammatory marker expression in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2004;93:679-84.
- Vivekananthan DP, Bhatt DL, Chew DP, Zidar FJ, Chan AW, Moliterno DJ, et al. Effect of clopidogrel pretreatment on periprocedural rise in C-reactive protein after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2004;94:358-60.
- Xiao Z, Theroux P. Clopidogrel inhibits platelet-leukocyte interactions and thrombin receptor agonist peptide-induced platelet activation in patient with an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1982-8.
- Mehta S, Yusuf S, Peters R, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pre-treatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358:527-33.
- Steinhuyl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al, for the CREDO Investigators. Clopidogrel for the reductions of events during observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2002;288:2411-20.
- Chan AW, Moliterno DJ, Berger PB, Stone GW, DiBattiste PM, Yakubov SL, et al. Triple antiplatelet therapy during percutaneous coronary intervention is associated with improved outcome including one-year survival: results from the Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcome Trial (TARGET). *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1188-95.
- Angiolillo DJ, Fernández-Ortiz A, Bernardo E, Ramírez C, Sabate M, Bañuelos C, et al. High clopidogrel loading dose during coronary stenting: effects on drug response and interindividual variability. *Eur Heart J*. 2004;25:1903-10.
- Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H, Dirschinger J, Dotzer F, Ten Berg JM, et al, for the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) study investigators. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pre-treatment with clopidogrel. *N Engl J Med*. 2004;350:232-8.
- Kandzari DE, Berger PB, Kastrati A, Steinhuyl SR, Mehilli J, Dotzer F, et al, for the ISAR-REACT study investigators. Influence of treatment duration with a 600 mg dose of clopidogrel before percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2133-6.
- Quick AJ. Salicylates and bleeding: the aspirin tolerance test. *Am J Med Sci*. 1966;252:265-9.
- Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM, Yoho JA, Herzog WR, Tantry US. The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1392-6.
- Serebruany VL, Steinhuyl SR, Berger PB, Malinin AI, Bhatt DL, Topol EJ. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:246-51.
- Angiolillo DJ, Fernández-Ortiz A, Bernardo E, Ramírez C, Sabate M, Jiménez-Quevedo P, et al. Platelet function profiles in type 2 diabetics on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes*. 2005;54:2430-5.
- Angiolillo DJ, Fernández-Ortiz A, Bernardo E, Barrera Ramírez C, Sabate M, Fernández C, et al. Platelet aggregation according to body mass index in patients undergoing coronary stenting: should clopidogrel loading dose be weight adjusted? *J Invas Cardiol*. 2004;16:169-74.
- Angiolillo DJ, Fernández-Ortiz A, Bernardo E, Alfonso F, Sabate M, Fernández C, et al. PLA polymorphism and platelet reactivity following clopidogrel loading dose in patients undergoing coronary stent implantation. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2004;2:88-93.
- Angiolillo DJ, Fernández-Ortiz A, Bernardo E, Ramírez C, Escaned J, Moreno R, et al. 807 C/T polymorphism of the glycoprotein Ia gene and pharmacogenetic modulation of platelet response to dual antiplatelet treatment. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2004;15:427-33.

23. Angiolillo DJ, Fernández-Ortiz A, Bernardo E, Ramírez C, Cavallari U, Trabetti E, et al. Variability in platelet aggregation following sustained aspirin and clopidogrel treatment in patients with coronary heart disease and influence of the 807 C/T polymorphism of the glycoprotein Ia gene. *Am J Cardiol.* 2005;96:1095-9.
24. Angiolillo DJ, Fernández-Ortiz A, Bernardo E, Ramírez C, Ramírez C, Cavallari U, et al. Contribution of gene sequence variations of the hepatic cytochrome P450 3A4 enzyme to variability in individual responsiveness to clopidogrel. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006. En prensa.
25. Angiolillo DJ, Fernández-Ortiz A, Bernardo E, Ramírez C, Cavallari U, Trabetti E, et al. Identification of low responders to a 300-mg clopidogrel loading dose in patients undergoing coronary stenting. *Thromb Res.* 2005;116:491-7.
26. Fernández-Ortiz A, Macaya C. Subestudio PCI-CURE: tratamiento antiagregante en los pacientes sometidos a intervencionismo coronario tras un síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol.* 2003;Supl A;3:A22-30.
27. Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB 3rd, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for percutaneous coronary intervention: summary article. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:216-35.
28. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Song JM, Han KH, Kang DH, et al, for the Asian Paclitaxel-Eluting Stent Clinical Trial Investigators. Paclitaxel coating reduces in-stent intimal hyperplasia in human coronary arteries: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the Asian Paclitaxel-Eluting Stent Clinical Trial (ASPECT). *Circulation.* 2003;107:517-20.
29. Pasceri V, Granatelli A, Pristinio C, Pellicia F, Pironi B, Richichi G. High-risk of thrombosis of Chipre stent in patients not taking ticlopidone or clopidogrel. *Am J Cardiol.* 2003;92:L91.
30. Moreno R, Fernández C, Hernández R, Alfonso F, Angiolillo DJ, Sabate M, et al. Drug-eluting stent thrombosis. Results from a pooled análisis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:954-9.
31. Sabate M, Pimentel G, Prieto C, Corral JM, Banuelos C, Angiolillo DJ, et al. Intracoronary brachytherapy after stenting de novo lesions in diabetic patients: results of a randomized intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:520-7.
32. Niitsu Y, Jakubowski JA, Sugidachi A, Asai F. Pharmacology of CS-747 (prasugrel, LY640315), a novel, potent antiplatelet agent with in vivo P2Y12 receptor antagonist activity. *Semin Thromb Hemost.* 2005;31:184-94.
33. Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, Weerakkody G, Murphy SA, Behounek BD, et al. Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y12 antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention: results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. *Circulation.* 2005;111:3366-73.
34. Van Giezen JJ, Humphries RG. Preclinical and clinical studies with selective reversible direct P2Y12 antagonists. *Semin Thromb Hemost.* 2005;31:195-204.
35. Cannon CP, Husted S, Storey RF, Harrington RA, Watkins C, Hill S, et al. The DISPERSE 2 Investigators. The DISPERSE 2 Trial: safety, tolerability and preliminary efficacy of AZD6140, the first oral reversible ADP receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome. *Circulation.* 2005;112 Suppl:2.906.
36. Montalescot G, on behalf of the Albion Investigators. Assessment of the best loading dose of clopidogrel to blunt platelet activation, inflammation and ongoing necrosis. *Eur Heart J.* 2005;26 Suppl:484.
37. Von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schomig E, Kastrati A, Schomig A. Absorption, metabolization, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation.* 2005;112:2946-50.
38. Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di Sciascio G. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation.* 2005;111:2099-106.