

Antiagregación plaquetaria

Antiagregación oral en el intervencionismo coronario percutáneo: fármacos disponibles y duración de la terapia oral

José Luis Ferreiro^{a,b}, Gerard Roura^a, Joan Antoni Gómez-Hospital^a y Ángel Cequier^{a,*}

^aUnidad de Cardiología Intervencionista, Área de Enfermedades del Corazón, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^bLaboratorio de Investigación Cardiovascular, Unidad de Cardiología Intervencionista, Área de Enfermedades del Corazón, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Palabras clave:

Tratamiento antiagregante
Clopidogrel
Prasugrel
Ticagrelor
Intervencionismo coronario percutáneo

RESUMEN

Durante más de una década, la doble terapia con ácido acetilsalicílico y clopidogrel se ha considerado el estándar para el tratamiento antiagregante oral en el intervencionismo coronario percutáneo. Sin embargo, un porcentaje importante de pacientes continúa presentando eventos isquémicos en el seguimiento con este régimen. Este hecho ha llevado al desarrollo de nuevos y más potentes fármacos bloqueadores del receptor P2Y₁₂, como el prasugrel y el ticagrelor, que han mostrado una eficacia superior a la del clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo, fundamentalmente en quienes se practicó intervencionismo coronario. El objetivo del presente artículo es aportar una visión general del estado actual del conocimiento sobre los fármacos antiagregantes orales en el intervencionismo coronario, comentando su eficacia en complicaciones propias del intervencionismo, como la reestenosis y la trombosis del *stent*, así como la evidencia disponible sobre la duración óptima del doble tratamiento antiagregante en estos pacientes.

Oral Antiplatelet Therapy in Percutaneous Coronary Interventions: Currently Available Agents and the Duration of Oral Therapy

ABSTRACT

For more than a decade, dual therapy with aspirin and clopidogrel has been considered the standard of care and the oral antiplatelet therapy of choice in percutaneous coronary intervention. However, a substantial percentage of patients on this regimen continue to present with ischemic events during follow-up. This observation has led to the development of new and more potent P2Y₁₂ receptor blockers such as prasugrel and ticagrelor, which have been shown to be more efficacious than clopidogrel in patients with acute coronary syndrome, particularly in those undergoing percutaneous coronary intervention. The aim of this article was to provide a general overview of what is currently known about the oral antiplatelet agents used in percutaneous coronary intervention, with reference to their efficacy in complications associated with these procedures, such as stent restenosis and stent thrombosis. In addition, the evidence available on the optimum duration of dual antiplatelet therapy in these patients is also discussed.

Keywords:

Antiplatelet therapy
Clopidogrel
Prasugrel
Ticagrelor
Percutaneous coronary intervention

INTRODUCCIÓN

Las plaquetas son un elemento fundamental en el desarrollo de la aterosclerosis y las complicaciones aterotrombóticas derivadas de ella. Por lo tanto, los fármacos antiagregantes plaquetarios son fundamentales en el tratamiento y la prevención de eventos isquémicos recurrentes en los pacientes afectos de síndrome coronario agudo (SCA) o sometidos a intervencionismo coronario percutáneo (ICP)¹⁻³. En lo que se refiere a los fármacos antiplaquetarios administrados por vía oral, se ha demostrado la eficacia de la combinación de ácido acetilsalicílico (AAS) y un inhibidor del receptor plaquetario de adenosin-

difosfato (ADP) P2Y₁₂ (el clopidogrel es el fármaco más usado de este grupo) en esta situación⁴⁻⁸.

Durante más de una década, la doble terapia antiagregante con AAS y clopidogrel se ha considerado de referencia en el tratamiento antiagregante oral en SCA e ICP. Sin embargo, un número importante de pacientes continúa sufriendo eventos isquémicos en el seguimiento con este régimen terapéutico, lo que se debe en parte a la gran variabilidad interindividual de respuesta al tratamiento con clopidogrel; además, hay amplia evidencia de la asociación de pobre respuesta a dicho fármaco en presencia de eventos isquémicos^{9,10}. Este hecho ha llevado en los últimos años al desarrollo de nuevos fármacos

*Autor para correspondencia: Área de Enfermedades del Corazón, IDIBELL, Hospital Universitari de Bellvitge, Feixa Llarga s/n, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.

Correo electrónico: acequier@bellvitgehospital.cat (A. Cequier).

Abreviaturas

AAS: ácido acetilsalicílico
 ADP: adenosindifosfato
 IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
 ICP: intervencionismo coronario percutáneo
 SCA: síndrome coronario agudo
 SLF: *stent* liberador de fármaco

bloqueadores del receptor P2Y₁₂ de administración oral, como el prasugrel y el ticagrelor, con un efecto más rápido, más potente y con menor variabilidad¹⁰. La eficacia de estos agentes en el SCA, fundamentalmente en pacientes a los que se practicaba ICP, se ha demostrado recientemente en ensayos clínicos a gran escala^{11,12}, por lo que se han autorizado para uso clínico y se ha incluido su recomendación en las actualizaciones más recientes de las guías de práctica clínica¹³⁻¹⁶. El objetivo de este artículo es aportar una visión general del estado actual de conocimiento sobre los fármacos antiagregantes orales en el contexto del ICP, comentando su eficacia en complicaciones propias del intervencionismo, como la reestenosis y la trombosis del *stent*, y la evidencia disponible sobre la duración óptima del doble tratamiento antiagregante en estos pacientes.

FÁRMACOS ANTIAGREGANTES ORALES DISPONIBLES EN EL INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO

Ácido acetilsalicílico

El AAS bloquea de manera irreversible la enzima ciclooxigenasa (COX) 1 mediante la acetilación selectiva de un residuo de serina en la posición 529 (Ser529), inhibiendo la formación de tromboxano A₂ (TxA₂), un mediador potente de la fase de activación plaquetaria¹⁷. Diversos ensayos clínicos a gran escala han demostrado la eficacia de AAS en el seno de los SCA^{18,19}.

Aunque la dosis óptima de AAS ha sido objeto de debate, se recomienda generalmente el uso de una dosis baja (≤ 150 mg/día) debido al incremento, dependiente de la dosis, del riesgo de sangrado, especialmente gastrointestinal, mientras que no se ha evidenciado aumento en la eficacia con el aumento de la dosis²⁰⁻²². Estos resultados coinciden con los obtenidos en el ensayo clínico CURRENT/OASIS-7 (*Clopidogrel optimal loading dose Usage to Reduce Recurrent Events-Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes*), en el que se aleatorizó a 25.087 pacientes con SCA con una coronariografía programada a recibir una dosis alta o estándar de clopidogrel, con una aleatorización abierta a dosis altas (300-325 mg/día) o bajas (75-100 mg/día) de AAS. Aunque no se encontraron diferencias significativas en eficacia o seguridad a los 30 días entre ambas dosis de AAS, se evidenció una tendencia hacia el aumento de las hemorragias gastrointestinales en el grupo que recibió dosis altas de AAS (el 0,38 frente al 0,24%; $p = 0,051$)²³. Las guías de práctica clínica recomiendan la administración de AAS con una dosis inicial de 162-325 mg, seguida de una dosis diaria de 75-162 mg.

Actualmente ninguno de los fármacos inhibidores de la vía del TxA estudiados ha demostrado una eficacia superior a la del AAS, que por lo tanto aún no tiene alternativa en la doble terapia antiagregante empleada en SCA o ICP²⁴.

Inhibidores del receptor P2Y₁₂

Entre los inhibidores del receptor plaquetario de ADP P2Y₁₂ actualmente autorizados para uso clínico en SCA o ICP, están los pertenecientes al grupo de las tienopiridinas y el ticagrelor.

Existen tres generaciones de tienopiridinas actualmente disponibles: la ticlopidina, el clopidogrel y el prasugrel. Las tienopiridinas son antagonistas indirectos (profármacos que precisan de biotransformación hepática para convertirse en su metabolito activo) que inhiben de manera irreversible el receptor plaquetario de ADP P2Y₁₂, implicado en la amplificación de la fase de agregación plaquetaria y la estabilización del agregado plaquetario^{10,25}. Debido al bloqueo irreversible del receptor P2Y₁₂, los efectos de las tienopiridinas persisten durante toda la vida de la plaqueta (7-10 días).

Tras su aparición en 1997, el clopidogrel sustituyó rápidamente a la ticlopidina, fundamentalmente por su mejor perfil de seguridad, especialmente en cuanto a hemotoxicidad²⁶. Dado que el clopidogrel presenta un inicio de acción lento, se necesita una dosis de carga (generalmente 300 o 600 mg) para acortarlo cuando se requiere una inhibición plaquetaria rápida, como en el contexto de un SCA o un ICP²⁷. En el ICP se ha generalizado el uso de una dosis de carga de 600 mg, pues tiene un efecto más rápido y potente que la de 300 mg²⁸, seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg/día. A pesar del beneficio clínico obtenido con el uso de clopidogrel combinado con AAS⁴⁻⁸, un importante porcentaje de pacientes sigue sufriendo eventos isquémicos en el seguimiento. Esta eficacia limitada se debe en parte a la gran variabilidad interindividual de respuesta al tratamiento con clopidogrel, a la que contribuyen múltiples mecanismos (fig.). Una «respuesta pobre» al clopidogrel está claramente asociada con la presentación de eventos isquémicos²⁹⁻³². En general, estos datos enfatizan la necesidad de usar nuevas estrategias antiagregantes que consigan un bloqueo más potente del receptor P2Y₁₂ con menos variabilidad de respuesta, especialmente en pacientes de alto riesgo, como aquellos con un SCA sometidos a ICP.

Una de las estrategias propuestas para superar el problema de la variabilidad de respuesta es el uso de una dosis más alta de clopidogrel, ya que se ha demostrado en estudios farmacodinámicos que consigue un efecto antiplaquetario más potente que las dosis habituales³³⁻³⁵. El ensayo CURRENT/OASIS-7 evaluó la eficacia de una dosis alta (carga de 600 mg seguida de 150 mg/día durante 1 semana, y después 75 mg/día hasta el día 30) frente a la dosis estándar (dosis de carga de 300 mg seguida de 75 mg/día durante 1 mes) de clopidogrel en pacientes con SCA ($n = 25.087$) para quienes se programaba una coronariografía en las primeras 72 h tras su llegada al hospital. En la población total del estudio, no se objetivó un beneficio del régimen con dosis altas de clopidogrel²³ (tabla 1). Sin embargo, en el subgrupo de pacientes a los que se practicó ICP ($n = 17.263$), el uso de una dosis alta de clopidogrel se asoció con un descenso en la tasa de eventos isquémicos a los 30 días (el 3,9 frente al 4,5%; *hazard ratio* [HR] = 0,85; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,74-0,99; $p = 0,039$), a expensas de un aumento en el riesgo de hemorragias mayores según la definición del estudio (el 1,6 frente al 1,1%; HR = 1,41; IC95%, 1,09-1,83; $p = 0,009$)³⁶.

Otra de las estrategias empleadas para superar el problema de la «resistencia» al clopidogrel ha sido el desarrollo de nuevos fármacos bloqueadores del receptor P2Y₁₂ como el prasugrel y el ticagrelor, que tienen en común un efecto más rápido, más potente y con menos variabilidad que el clopidogrel^{9,10}. La eficacia de estos fármacos en el SCA, fundamentalmente en pacientes a los que se practica ICP, se ha demostrado en ensayos clínicos a gran escala^{11,12,37}, por lo que se han autorizado para uso clínico y se ha incluido su recomendación en las guías actuales de práctica clínica^{13,16}.

El prasugrel, como todas las tienopiridinas, es un profármaco de administración oral que requiere biotransformación hepática para dar lugar a un metabolito activo, que es el que ejerce un bloqueo irreversible del receptor P2Y₁₂¹⁰. La principal diferencia farmacológica con el clopidogrel estriba en que la conversión en metabolito activo del prasugrel es más eficiente, por lo que, dada la equipotencia de los metabolitos activos del prasugrel y el clopidogrel, produce mayor inhibición plaquetaria que este, además de ser más rápida y con menos variabilidad, incluso cuando se compara con dosis altas de clopidogrel^{38,39}.

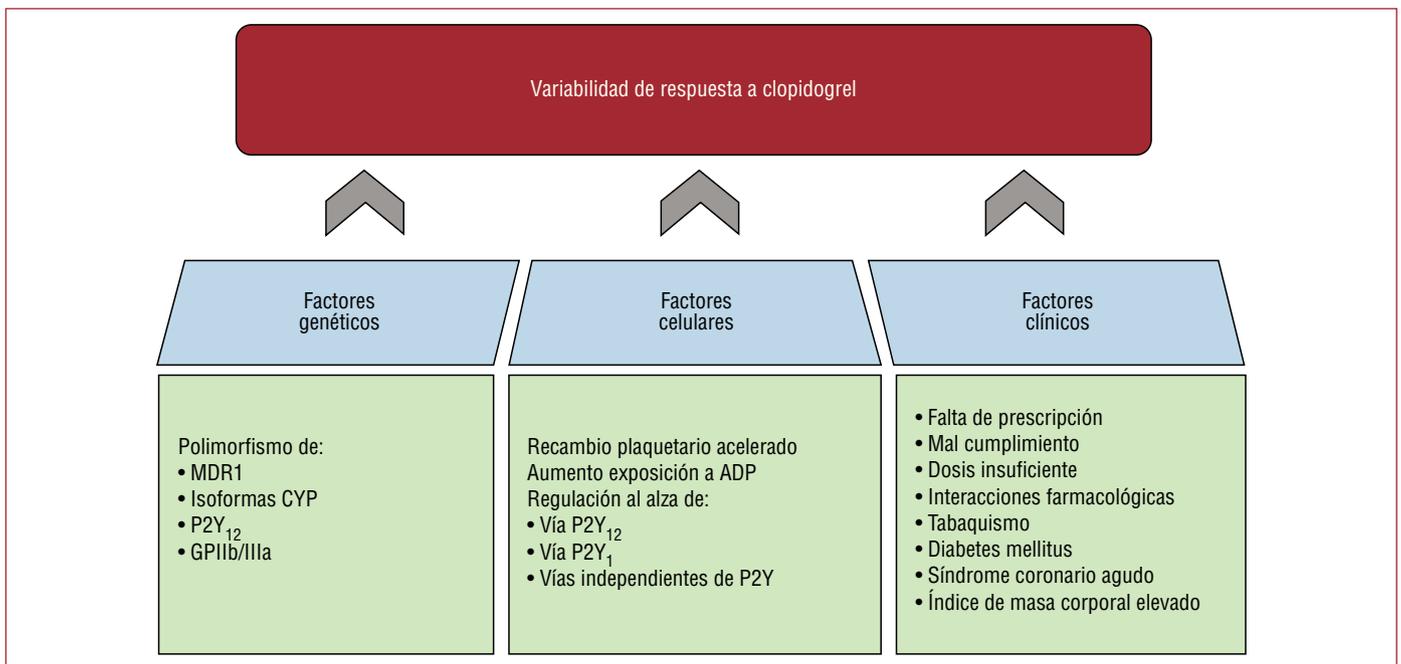


Figura. Múltiples factores están involucrados en la variabilidad de la respuesta a clopidogrel, y se puede agruparlos en tres categorías: genéticos, celulares y clínicos. ADP: adenosindifosfato; CYP: citocromo P450; GP: glucoproteína; MDR: transportador de resistencia a múltiples fármacos. Reproducida con permiso de Angiolillo et al¹⁰.

El ensayo TRITON-TIMI 38 (*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction*) comparó la eficacia y la seguridad de prasugrel (dosis de carga de 60 mg seguida de dosis de mantenimiento de 10 mg/día) con clopidogrel a dosis estándar (300 mg seguido de 75 mg/día) en 13.608 pacientes con un SCA de riesgo moderado a alto e indicación de ICP¹¹. Se demostró la mayor eficacia del prasugrel al conseguir una reducción relativa del 19% (el 9,9 frente al 12,1%; HR = 0,81; IC95%, 0,73-0,90; $p < 0,001$) en las tasas de la variable de valoración principal (combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal) durante un periodo de seguimiento de 15 meses. El beneficio clínico del prasugrel

se derivó fundamentalmente de una reducción muy marcada de los infartos de miocardio no mortales, de los que aproximadamente el 60% fueron periprocedimiento. Además, de los pacientes que habían sufrido un evento inicial no mortal, los eventos recurrentes (muerte inclusive) se redujeron significativamente en los pacientes que recibieron prasugrel⁴⁰. Por otro lado, el uso de prasugrel se asoció con un discreto aumento del riesgo de hemorragias mayores según criterios TIMI no relacionadas con revascularización coronaria (el 2,4 frente al 1,8%; $p = 0,03$), que ocurrieron principalmente durante la fase de mantenimiento del tratamiento¹¹. Al realizar un análisis de beneficio clínico neto combinando las variables de eficacia (prevención de eventos isquémicos) y de seguridad (hemorragias), se demostró la supe-

Tabla 1

Ensayos clínicos que han evaluado la eficacia de la doble terapia antiagregante con AAS y un inhibidor oral del receptor P2Y₁₂ en pacientes con SCA o ICP

Estudio	Sujetos, n	Fármacos en estudio	Escenario	Variable de valoración principal	Resultados
CURRENT-OASIS 7	25.086	AAS + doble dosis de clopidogrel frente a AAS + dosis estándar de clopidogrel	SCA por el que se programaba una coronariografía en las primeras 72 h tras su llegada al hospital	Muerte cardiovascular, IM e ictus a los 30 días	4,2 frente a 4,4%; HR = 0,94; IC95%, 0,83-1,06
CURRENT-OASIS 7 (cohorte ICP)	17.263	AAS + doble dosis de clopidogrel frente a AAS + dosis estándar de clopidogrel	Cohorte de pacientes del estudio CURRENT-OASIS 7 a los que se realizaba ICP	Muerte cardiovascular, IM e ictus a los 30 días	3,9 frente a 4,5%; HR = 0,86; IC95%, 0,74-0,99
TRITON-TIMI 38	13.608	AAS + prasugrel frente a AAS + clopidogrel	SCA de riesgo moderado a alto con indicación de ICP	Muerte cardiovascular, IM e ictus no fatal a los 15 meses	9,9 frente a 12,1%; HR = 0,81; IC95%, 0,73-0,90
PLATO	18.624	AAS + ticagrelor frente a AAS + clopidogrel	SCA con o sin indicación de ICP	Muerte cardiovascular, IM e ictus no fatal a los 12 meses	9,8 frente a 11,7%; HR = 0,84; IC95%, 0,77-0,92
PLATO (estrategia invasiva)	13.108	AAS + ticagrelor frente a AAS + clopidogrel	Cohorte de pacientes del estudio PLATO para los que se planeó una estrategia inicial invasiva	Muerte cardiovascular, IM e ictus no fatal a los 12 meses	8,9 frente a 10,6%; HR = 0,84; IC95%, 0,75-0,94

AAS: ácido acetilsalicílico; CURRENT-OASIS-7: Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for Intervention trial; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; IM: infarto de miocardio; PLATO: Platelet Inhibition and Outcomes; SCA: síndrome coronario agudo; TRITON-TIMI 38: Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel.

rioridad del prasugrel (el 12,2 frente al 13,9%; HR = 0,87; p = 0,004) respecto al clopidogrel. El beneficio del prasugrel fue particularmente importante en los subgrupos de pacientes con un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST)⁴¹ y en los diabéticos⁴², y no se evidenció aumento del riesgo de hemorragia en estos subgrupos. Por el contrario, en pacientes con antecedente de ictus, el prasugrel tuvo efecto clínico neto lesivo, mientras que en los pacientes de bajo peso (< 60 kg) o edad avanzada (≥ 75 años), la eficacia de ambos fármacos fue similar¹¹.

El uso clínico de prasugrel está aprobado para pacientes con SCA a los que se practica ICP, con una dosis de carga de 60 mg seguida de 10 mg/día como dosis de mantenimiento. Dado que en el ensayo TRITON-TIMI 38 era necesario conocer la anatomía coronaria antes de administrar el fármaco, con la excepción de los pacientes con IAMCEST, para quienes el pretratamiento estaba permitido, las guías recomiendan que en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) se administre prasugrel tras conocer la anatomía coronaria¹³⁻¹⁶.

El ticagrelor es el primer fármaco desarrollado de un nuevo grupo, las ciclopentiltriazolopirimidinas, que inhibe de manera directa (sin necesidad de un metabolito activo) y reversible el receptor P2Y₁₂. Destacan entre sus características farmacológicas un rápido inicio de acción, una inhibición de la agregación plaquetaria superior a la obtenida con el clopidogrel y una desaparición rápida de su efecto (3-4 días) debido a su reversibilidad y una semivida corta, por lo que requiere dos tomas al día^{43,44}. Aproximadamente el 30-40% de su efecto se atribuye a metabolitos activos generados en el hígado.

El ensayo PLATO (*Platelet Inhibition and Patient Outcomes*) comparó la eficacia y la seguridad del ticagrelor (dosis de carga de 180 mg seguida de dosis de mantenimiento de 90 mg dos veces al día) con la del clopidogrel (dosis de carga de 300-600 mg seguida de 75 mg/día) en 18.624 pacientes con un SCA, con o sin elevación del segmento ST¹².

En ese estudio, el tratamiento con ticagrelor se asoció con una reducción significativa de las tasas de la variable de valoración principal (muerte por causa cardiovascular, IAM o ictus no mortal) tras un periodo de seguimiento de 12 meses (el 12,3 frente al 10,2%; HR = 0,84; IC95%, 0,77-0,92; p = 0,0001). Este beneficio se derivó principalmente de una reducción en las tasas de muerte cardiovascular (el 4 frente al 5,1%; HR = 0,79; p = 0,001) e infarto de miocardio (el 5,8 frente al 6,9%; HR = 0,84; IC95%, 0,75-0,95; p = 0,005). Es de resaltar que el beneficio observado con ticagrelor se ha repetido en diferentes subgrupos, incluidos los pacientes en que se optó inicialmente por una estrategia no invasiva⁴⁵, los pacientes en los que se planeó una estrategia invasiva inicial⁴⁶ y aquellos en que se realizó cirugía de revascularización⁴⁷. En lo referente al riesgo hemorrágico, el ticagrelor no aumentó los sangrados mayores según los criterios de una definición establecida por el protocolo del estudio (el 11,6 frente al 11,2%; p = 0,43), pero sí incrementó las tasas de hemorragias mayores no relacionadas con revascularización coronaria (el 4,5 frente al 3,8%; p = 0,03), que también fueron mayores al aplicar la definición TIMI (el 2,8 frente al 2,2%; p = 0,03)¹², que fue la usada en el ensayo TRITON antes descrito. En el ensayo PLATO se detectaron otros efectos secundarios atribuidos a acciones del ticagrelor o sus metabolitos en lugares distintos de su diana terapéutica (receptor P2Y₁₂), incluido un aumento de la frecuencia de disnea, un porcentaje superior de pausas ventriculares y una elevación de las concentraciones de creatinina y ácido úrico durante el tratamiento. Sin embargo, aún no se ha demostrado que estos efectos secundarios tengan impacto clínico significativo^{48,49}.

El ticagrelor se ha aprobado para uso clínico en pacientes con SCA, tanto los tratados médicamente como en los que se realiza ICP, y se debe administrar una dosis de carga de 180 mg seguida de 90 mg cada 12 h como dosis de mantenimiento^{13,15,16}. Cabe recordar que se debe evitar que los pacientes que reciben ticagrelor tomen AAS a dosis de 75-100 mg/día, por la pérdida de eficacia del ticagrelor observada con dosis superiores de AAS.

COMPLICACIONES PROPIAS DEL INTERVENCIÓNISMO CORONARIO

Reestenosis del *stent*

La reestenosis, o reducción en el diámetro luminal tras ICP (reestenosis binaria angiográfica), se define como un estrechamiento luminal ≥ 50% y es el resultado del daño en la pared arterial tras implantación del *stent*, con la consiguiente proliferación del tejido neointimal. Aunque los *stents* liberadores de fármaco (SLF) han reducido de manera muy importante la incidencia de reestenosis, no han sido capaces de eliminarla por completo y continúa siendo un problema significativo tras ICP⁵⁰. Estudios histopatológicos en humanos han demostrado que, tras la implantación de un *stent* coronario, la ulterior formación de trombo y el proceso inflamatorio agudo se siguen de una proliferación de células musculares lisas, lo que resulta en el crecimiento neointimal que da lugar a la reestenosis^{51,52}.

Las plaquetas tienen una función esencial en la generación temprana del trombo y la formación más tardía de neointima, resultado del daño arterial producido tras la colocación del *stent*. Se ha descubierto que el receptor P2Y₁₂ se expresa también en las células musculares lisas y puede estar involucrado en la respuesta inflamatoria arterial producida tras un daño causado, por ejemplo, por la implantación de un *stent*⁵³. Además, la vía iniciada en el receptor plaquetario P2Y₁₂ se encuentra implicada sustancialmente en la formación de tejido neointimal, lo que indica que una inhibición potente de dicho receptor antes y durante el ICP podría resultar beneficiosa para reducir la incidencia de reestenosis⁵⁴. Sin embargo, pese a los hallazgos prometedores de los estudios preclínicos, los resultados de los estudios clínicos que han evaluado el efecto de la respuesta inhibitoria plaquetaria mediada por clopidogrel (un bloqueador del receptor P2Y₁₂) en las tasas de reestenosis no han proporcionado ninguna evidencia firme al respecto⁵⁵. En lo que respecta a otros inhibidores del receptor P2Y₁₂, un estudio reciente en modelo murino ha evidenciado que el uso de ticagrelor antes y durante 4 h tras producirse un daño arterial inhibe de manera importante la formación de neointima, además de reducir la formación del trombo⁵⁶. Queda por determinar si este posible efecto beneficioso del ticagrelor tiene una correlación clínica en las tasas de reestenosis y si se debe a la inhibición del P2Y₁₂ o de otras dianas («*off-target effects*»).

Por último, cabe señalar que el único agente antiplaquetario del que se ha demostrado de manera consistente una reducción en las tasas de reestenosis es el cilostazol, un inhibidor de la fosfodiesterasa III⁵⁷. Pese a tener un efecto antiagregante relativamente débil, el cilostazol sí posee un efecto antiproliferativo específico y reduce la proliferación de células musculares lisas. El efecto beneficioso del cilostazol en la reducción de reestenosis clínica, tanto en *stents* metálicos como en SLF, se ha demostrado en diversos estudios prospectivos aleatorizados y metaanálisis⁵⁸⁻⁶⁰ y muestra un beneficio particular en los pacientes diabéticos.

Trombosis del *stent*

La trombosis del *stent* puede ocurrir con *stents* tanto metálicos como SLF y, aunque infrecuente, es una complicación sumamente importante del ICP debido a sus graves consecuencias, con incidencias de muerte relacionada del 20-40% y de infarto de miocardio del 50-70%⁶¹. La etiopatogenia de la trombosis del *stent* es multifactorial e incluye factores relacionados con el *stent*, el paciente, el procedimiento y las características de las lesiones⁶¹. Entre los factores relacionados con el paciente, están los relacionados con el tratamiento antiagregante (abandono prematuro, mala respuesta al fármaco, etc.).

El infarto debido a trombosis del *stent* tiene características diferentes de las del que se produce *de novo* en el vaso nativo, y se asocia con mayor carga trombótica, mayor frecuencia de embolización distal y menores tasas de reperusión exitosa⁶². Esta mayor carga trombótica

en la trombosis del *stent* hace que el tratamiento antiagregante y su duración (véase la sección siguiente) cobren una gran importancia en este contexto, y se debe ponderar adecuadamente el balance riesgo-beneficio de una doble antiagregación prolongada en cada caso particular.

Entre las opciones de doble tratamiento antiagregante (combinación de AAS y un inhibidor del receptor P2Y₁₂) disponibles actualmente, las estrategias terapéuticas que consiguen un efecto antiplaquetario más potente han mostrado un beneficio importante a la hora de reducir las tasas de trombosis del *stent* comparadas con la doble terapia con AAS y clopidogrel a dosis estándar, como se detalla a continuación.

En el ensayo CURRENT/OASIS 7, el uso de dosis altas de clopidogrel consiguió una reducción del 32% en las tasas de trombosis del *stent* definitiva o probable (el 1,6 frente al 2,3%; HR = 0,68; IC95%, 0,55-0,85; p = 0,001), según definiciones del *Academic Research Consortium* (ARC), y del 46% en las de trombosis del *stent* definitiva (el 0,7 frente al 1,3%; HR = 0,54; IC95%, 0,39-0,74; p = 0,0001) en el seguimiento a los 30 días (trombosis precoz del *stent*) comparado con dosis estándar. Considerando la incidencia de trombosis del *stent* definitiva, se obtuvieron diferencias significativas a favor del grupo de dosis alta de clopidogrel en el día 2 y para el intervalo de 3-10 días, lo que indica un beneficio tanto de la dosis de carga como de la de mantenimiento. Además, los resultados fueron coincidentes entre los pacientes que recibieron SLF y los de *stents* metálicos³⁶.

La población del ensayo TRITON-TIMI 38 incluía a pacientes con SCA de riesgo moderado-alto con indicación de ICP, por lo que se planteó un subanálisis predefinido para evaluar el impacto de prasugrel en la prevención de la trombosis del *stent*⁶³. En ese estudio, el 94% (n = 12.844) de los pacientes recibieron al menos un *stent*, con un uso similar de *stents* metálicos y SLF en los brazos de prasugrel y clopidogrel. El prasugrel redujo de manera muy marcada la incidencia de trombosis del *stent* cualquiera que fuera la definición ARC empleada. En concreto, el uso de prasugrel disminuyó la incidencia de trombosis del *stent* definitiva o probable en un 52% (el 1,13 frente al 2,35%; HR = 0,48; IC95%, 0,36-0,64; p < 0,0001) a los 15 meses de seguimiento. Esta reducción se produjo tanto con *stents* metálicos (el 1,27 frente al 2,41%; HR = 0,52; IC95%, 0,35-0,77; p = 0,0009) como con SLF (el 0,84 frente al 2,31%; HR = 0,33; IC95%, 0,15-0,73; p < 0,0001). Además, el beneficio del prasugrel se observó en la trombosis del *stent* tanto precoz (< 30 días tras el implante, el 0,64 frente al 1,56%; HR = 0,41; IC95%, 0,29-0,59; p < 0,0001) como tardía (> 30 días tras el implante, el 0,49 frente al 0,82%; HR = 0,60; IC95%, 0,37-0,97; p = 0,03)⁶³.

La eficacia del ticagrelor en la prevención de la trombosis del *stent* se evaluó en la cohorte de pacientes (n = 10.298) del ensayo PLATO a los que se practicó ICP⁴⁶. En dicha cohorte, el tratamiento con ticagrelor se asoció con una disminución de las tasas de trombosis del *stent* definitiva (el 1,3 frente al 2,0%; HR = 0,64; IC95%, 0,46-0,88; p = 0,0054) y definitiva o probable (el 2,2 frente al 3%; HR = 0,73; IC95%, 0,57-0,94; p = 0,0142) a los 12 meses, comparado con el tratamiento con clopidogrel. La reducción en trombosis del *stent* definitiva o probable fue más importante con los *stents* metálicos (el 2,2 frente al 3,1%; HR = 0,67; IC95%, 0,50-0,91; p = 0,0092) que con los SLF (el 2,3 frente al 2,5%; HR = 0,90; IC95%, 0,56-1,45; p = 0,658), con los que no se llegó a alcanzar la significación para ninguna de las definiciones ARC. El diseño del estudio permitía la aleatorización tras haber recibido una dosis de carga de clopidogrel, y se observó que la reducción de trombosis del *stent* definitiva en el grupo de ticagrelor se mantenía, independientemente de haber recibido una precarga de clopidogrel de 600 mg⁴⁶.

DURACIÓN DE LA DOBLE TERAPIA ANTIAGREGANTE

Según las guías de práctica clínica actuales, para los pacientes con un SCA a los que se practica ICP, la doble terapia antiagregante con

AAS y un inhibidor del receptor P2Y₁₂ (están aceptados clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) debe mantenerse durante 12 meses como mínimo, independientemente del tipo de *stent* que se implante. En cambio, en el ICP electivo sólo está aceptada la combinación de AAS y clopidogrel, y se recomienda administrarla durante 12 meses tras la implantación de un SLF y durante 1 mes como mínimo e idealmente hasta 12 meses en el caso de *stent* metálico¹³⁻¹⁶. Asimismo, se recomienda individualizar la duración de la terapia, que se puede continuar más de 12 meses para pacientes tratados con SLF dependiendo de su riesgo o recortarla para pacientes con elevado riesgo de sangrado¹³⁻¹⁶. No obstante, cabe recordar que la recomendación de mantener 12 meses la doble terapia antiagregante con los SLF es empírica y no se basó inicialmente en ningún estudio prospectivo aleatorizado, sino en un consenso basado en ensayos aleatorizados que evaluaron estrategias de tratamiento con clopidogrel⁵⁶ y estudios observacionales que indicaban menor riesgo de muerte e infarto de miocardio con una duración larga de la doble terapia^{64,65}. Además, en los primeros trabajos realizados con los SLF de primera generación, la duración de la doble terapia fue de 3 meses para los *stents* de sirolimus⁶⁶ y 6 meses para los *stents* de paclitaxel⁶⁷.

Los estudios observacionales que han evaluado la duración de la doble antiagregación y su asociación con eventos isquémicos en pacientes sometidos a ICP han establecido firmemente que la interrupción precoz de la doble terapia antiagregante se asocia claramente con trombosis del *stent* cuando dicha interrupción se produce en los primeros 6 meses de tratamiento, mientras que mantenerla durante más de 6 o 12 meses no se asocia con una reducción de la trombosis del *stent* tardía o muy tardía^{61,68}. Estos datos indican que el beneficio observado de mantener a largo plazo la doble antiagregación podría estar más relacionado con la prevención de eventos isquémicos (o de reducción de sus recurrencias) debidos a progresión de la arteriosclerosis en pacientes de alto riesgo que con la trombosis del *stent*.

Hay pocos datos disponibles procedentes de estudios aleatorizados. Recientemente se han publicado los resultados del estudio EXCELLENT (*the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting*), que comparó la eficacia de la doble terapia antiagregante durante 6 meses frente a 12 meses tras la implantación de SLF (con una segunda aleatorización a *stents* liberadores de everolimus frente a *stents* liberadores de sirolimus). Pese a que la pauta corta (6 meses) resultó no inferior a la estándar (12 meses) en la variable principal del estudio (combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o revascularización dirigida por isquemia del vaso diana) a los 12 meses, el ensayo no permite extraer conclusiones definitivas debido a la presencia de varias limitaciones, entre ellas la falta de potencia estadística porque la incidencia de la variable de valoración primaria fue menor que la esperada. Además, se evidenció una tendencia a más trombosis del *stent* con la pauta de 6 meses (el 0,9 frente al 0,1%; HR = 6,02; IC95%, 0,72-49,96; p = 0,10)⁶⁹. En ese estudio se observó que la incidencia de efectos adversos fue similar con ambas pautas de tratamiento entre los pacientes con *stents* con everolimus, lo que respalda la idea de que la duración de la doble terapia antiagregante podría ser diferente según el tipo de SLF empleado, considerando que al parecer los SLF de segunda generación presentan un perfil de seguridad más favorable que los de primera generación^{61,68}.

Los resultados del estudio PRODIGY (*Prolonging Dual Antiplatelet Treatment after Grading Stent-induced Intimal Hyperplasia Study*), que comparaba una duración de la doble antiagregación de 24 frente a 6 meses, se presentaron en el congreso de la Sociedad Europea de Cardiología 2011. En los resultados presentados no se encontraron diferencias en la eficacia de ambas pautas en la reducción de eventos isquémicos, aunque sí se evidenció un aumento en la incidencia de sangrados mayores en el grupo que prolongó la doble antiagregación 24 meses⁷⁰.

Siguen siendo necesarios estudios prospectivos aleatorizados diseñados específicamente para evaluar la duración óptima de la

Tabla 2

Estudios en marcha que evalúan diferentes pautas de duración de la doble terapia antiagregante en pacientes a los que se practica intervencionismo coronario

Ensayo	Población	Sujetos, n	Duración DTAP	Tipo de stent	Variable de valoración principal
DTAP (NCT00977938)	Pacientes libres de eventos durante 12 meses con DTAP tras implantación de stent	20.645	30 frente a 12 meses	SM o SLF	Muerte, IM e ictus durante 21 meses
ISAR-SAFE (NCT00661206)	Pacientes libres de eventos durante 12 meses con DTAP tras implantación de SLF	6.000	12 frente a 3 meses	SLF	Muerte, IM, ictus y sangrado mayor a los 15 meses
OPTIMIZE (NCT01113372)	Pacientes a los que se implanta SLZ	3.120	12 frente a 3 meses	SLZ	Muerte, IM, ictus y sangrado mayor a los 12 meses
SCORE (NCT00781573)	Pacientes libres de eventos durante 12 meses con DTAP tras implantación de SLF	280	24 frente a 12 meses	SLF	Muerte e IM a los 12 meses
OPERA (NCT01325935)	Pacientes japoneses a los que se implanta SLZ	2.400	12 frente a 3 meses	SLZ	Muerte, IM, ictus y sangrado mayor a los 12 meses

DTAP: doble terapia antiagregante plaquetaria; IM: infarto de miocardio; SLF: stent liberador de fármaco; SLZ: stent liberador de zotarolimus; SM: stent metálico.

doble terapia antiagregante. Actualmente están en marcha varios estudios que evalúan diferentes pautas de duración del tratamiento (tabla 2), cuyos resultados, una vez estén disponibles, aportarán más luz a este importante aspecto. También será necesario evaluar, ya que todavía no hay datos al respecto, cuál sería la duración óptima del tratamiento con los nuevos inhibidores del receptor P2Y₁₂, prasugrel y ticagrelor, con los que se ha demostrado eficacia superior que con clopidogrel en la prevención de eventos isquémicos en pacientes con SCA.

CONCLUSIONES

A pesar del beneficio clínico de la combinación de AAS y clopidogrel en el ICP, un importante porcentaje de pacientes sufren eventos isquémicos en el seguimiento. En los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos inhibidores del receptor P2Y₁₂, como el prasugrel y el ticagrelor, con un efecto más rápido y más potente y con menos variabilidad que el clopidogrel. Estos nuevos fármacos han mostrado una eficacia superior a la de clopidogrel en pacientes con SCA, especialmente en quienes se practica ICP, lo que ha motivado su inclusión en las guías de práctica clínica. Aún no hay datos que aporten evidencia clara de la asociación entre inhibición plaquetaria y reestenosis clínica. Sin embargo, sí hay importante evidencia, procedente de ensayos clínicos a gran escala, de que una inhibición plaquetaria potente contribuye a prevenir la trombosis del stent, y se han demostrado reducciones importantes en la trombosis precoz y tardía con prasugrel y ticagrelor, comparados con clopidogrel. En lo referente a la duración de la doble terapia antiagregante tras el ICP, las recomendaciones actuales no se basan en estudios prospectivos aleatorizados, sino en un consenso basado en ensayos que evaluaron estrategias de tratamiento con clopidogrel y estudios observacionales. Actualmente están en marcha diversos ensayos clínicos que evalúan diferentes pautas de duración de la doble terapia antiagregante, que aportarán una importante información sobre este aspecto una vez sus resultados estén disponibles.

CONFLICTO DE INTERESES

José Luis Ferreiro ha recibido honorarios por ponencias de Astra-Zeneca, Eli Lilly Co. y Daiichi Sankyo, Inc. Los demás autores: ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2007;357:2482-94.
- Angiolillo DJ, Ueno M, Goto S. Basic principles of platelet biology and clinical implications. *Circ J*. 2010;74:597-607.
- Badimon L, Vilahur G. Enfermedad aterosclerótica coronaria: avances en el tratamiento antiplaquetario. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:501-13.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. 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.
- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358:527-33.
- Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al; CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2411-20.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352:1179-89.
- Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al; COMMIT (ClopIdogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1607-21.
- Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Clopidogrel response variability: current status and future directions. *Thromb Haemost*. 2009;102:7-14.
- Angiolillo DJ, Ferreiro JL. Inhibición del receptor plaquetario P2Y₁₂ de adenosina difosfato plaquetario: efectos beneficiosos y limitaciones de las estrategias terapéuticas actuales y perspectivas futuras. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:60-76.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-15.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al; for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361:1-13.
- Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, Ettinger SM, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/ Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;123:2022-60.
- Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124:e574-651.
- 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 syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:2999-3054.
- Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliquet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2010;31:2501-55.
- Patrono C, García Rodríguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2005;353:2373-83.
- Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Lévy G, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med*. 1988;319:1105-11.
- ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988;2:349-60.
- Antithrombotic 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.

21. Jolly SS, Pogue J, Haladyn K, Peters RJ, Fox KA, Avezum A, et al. Effects of aspirin dose on ischaemic events and bleeding after percutaneous coronary intervention: insights from the PCI-CURE study. *Eur Heart J*. 2009;30:900-7.
22. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, et al; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation*. 2003;108:1682-7.
23. CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010;363:930-42.
24. Tello-Montoliu A, Jover E, Rivera J, Valdés M, Angiolillo DJ, Marín F. New perspectives in antiplatelet therapy. *Curr Med Chem*. 2012;19:406-27.
25. Gachet C. ADP receptors of platelets and their inhibition. *Thromb Haemost*. 2001;86:222-32.
26. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH; CLASSICS Investigators. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation*. 2000;102:624-9.
27. Cadroy Y, Bossavy JP, Thalamos C, Sagnard L, Sakariassen K, Boneu B. Early potent antithrombotic effect with combined aspirin and a loading dose of clopidogrel on experimental arterial thrombogenesis in humans. *Circulation*. 2000;101:2823-8.
28. Von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schömig E, Kastrati A, Schömig A. Absorption, metabolism, 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.
29. Sibbing D, Braun S, Morath T, Mehili J, Vogt W, Schömig A, et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:849-56.
30. De Miguel A, Cuellas C, Diego A, Samaniego B, Alonso D, Fernández F, et al. La reactividad plaquetaria post-tratamiento predice los eventos adversos a largo plazo mejor que la respuesta al clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:126-35.
31. Geisler T, Langer H, Wydymus M, Göhring K, Zürn C, Bigalke B, et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J*. 2006;27:2420-5.
32. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, Fischer B, Valina CM, Ferenc M, et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1742-50.
33. Angiolillo DJ, Fernández-Ortiz A, Bernardo E, Ramírez C, Sabaté 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.
34. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, et al; ALBION Trial Investigators. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:931-8.
35. Von Beckerath N, Kastrati A, Wiecek A, Pogatsa-Murray G, Sibbing D, Graf I, et al. A double-blind, randomized study on platelet aggregation in patients treated with a daily dose of 150 or 75 mg of clopidogrel for 30 days. *Eur Heart J*. 2007;28:1814-9.
36. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al; CURRENT-OASIS 7 trial investigators. 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 randomised factorial trial. *Lancet*. 2010;376:1233-43.
37. Roldán Rabadán I. Nuevos antiagregantes en el síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2010;10:12D-22D.
38. Barrera-Ramírez CF, Pineda-Pompa LR, Guzmán-Rodríguez CE. Sobre el metabolismo de prasugrel. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:629.
39. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann FJ, Michelson AD, et al; PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation*. 2007;116:2923-32.
40. Murphy SA, Antman EM, Wiviott SD, Weerakkody G, Morocutti G, Huber K, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J*. 2008;29:2473-9.
41. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al; TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:723-31.
42. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. 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.
43. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation*. 2009;120:2577-85.
44. Storey RF, Husted S, Harrington RA, Heptinstall S, Wilcox RG, Peters G, et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1852-6.
45. James SK, Roe MT, Cannon CP, Cornel JH, Horrow J, Husted S, et al; PLATO Study Group. 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.
46. Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelson H, et al; PLATElet inhibition and patient Outcomes Investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*. 2010;375:283-93.
47. 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.
48. Storey RF, Bliden KP, Patil SB, Karunakaran A, Ecob R, Butler K, et al; ONSET/OFFSET Investigators. 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.
49. Scirica BM, Cannon CP, Emanuelson H, Michelson EL, Harrington RA, Husted S, et al; PLATO Investigators. 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.
50. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*. 2007;370:937-48.
51. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, Walley VM, Edwards WD, Schwartz RS, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation*. 1999;99:44-52.
52. Unterberg C, Sandrock D, Nebendahl K, Buchwald AB. Reduced acute thrombus formation results in decreased neointimal proliferation after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:1747-54.
53. Wihlborg AK, Wang L, Braun OO, Eyrjolfsson A, Gustafsson R, Gudbjartsson T, et al. ADP receptor P2Y₁₂ is expressed in vascular smooth muscle cells and stimulates contraction in human blood vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1810-5.
54. Evans DJ, Jackman LE, Chamberlain J, Crossdale DJ, Judge HM, Jetha K, et al. Platelet P2Y₁₂ receptor influences the vessel wall response to arterial injury and thrombosis. *Circulation*. 2009;119:116-22.
55. Schulz S, Sibbing D, Braun S, Morath T, Mehili J, Massberg S, et al. Platelet response to clopidogrel and restenosis in patients treated predominantly with drug-eluting stents. *Am Heart J*. 2010;160:355-61.
56. Patil SB, Jackman LE, Francis SE, Judge HM, Nylander S, Storey RF. Ticagrelor effectively and reversibly blocks murine platelet P2Y₁₂-mediated thrombosis and demonstrates a requirement for sustained P2Y₁₂ inhibition to prevent subsequent neointima. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:2385-91.
57. Ferreiro JL, Ueno M, Desai B, Capranzano P, Capodanno D, Angiolillo DJ. Impacto del tratamiento adyuvante con cilostazol comparado con dosis altas de mantenimiento de clopidogrel en pacientes con diabetes mellitus y respuesta subóptima. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:105-6.
58. Douglas JS Jr, Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, Grines CL, Block E, Ghazzal ZM, et al; Cilostazol for Restenosis Trial (CREST) Investigators. Coronary stent restenosis in patients treated with cilostazol. *Circulation*. 2005;112:2826-32.
59. Lee SW, Park SW, Kim YH, Yun SC, Park DW, Lee CW, et al. Drug-eluting stenting followed by cilostazol treatment reduces late restenosis in patients with diabetes mellitus the DECLARE-DIABETES Trial (A Randomized Comparison of Triple Antiplatelet Therapy with Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent Implantation in Diabetic Patients). *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1181-7.
60. Tamhane U, Meier P, Chetcuti S, Chen KY, Rha SW, Grossman MP, et al. Efficacy of cilostazol in reducing restenosis in patients undergoing contemporary stent based PCI: a meta-analysis of randomised controlled trials. *EuroIntervention*. 2009;5:384-93.
61. Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, Garg S, Serruys PW, Dehmer GJ, Ellis SG, et al. Stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1357-65.
62. Sianos G, Papafaklis MI, Daemen J, Vaina S, Van Mieghem CA, Van Domburg RT, et al. Angiographic stent thrombosis after routine use of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: the importance of thrombus burden. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:573-83.
63. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrmann JP, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. 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.
64. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA*. 2007;297:159-68.

65. Brar SS, Kim J, Brar SK, Zadegan R, Ree M, Liu IL, et al. Long-term outcomes by clopidogrel duration and stent type in a diabetic population with de novo coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2220-7.
66. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al; SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349:1315-23.
67. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Müller R, Buellesfeld L, Gerckens U, et al. TAXUS I six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation*. 2003;107:38-42.
68. Kandzari DE, Angiolillo DJ, Price MJ, Teirstein PS. Identifying the "optimal" duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent revascularization. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2:1279-85.
69. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. The Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation*. 2012;125:505-13.
70. Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, et al; Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia Study (PRODIGY) Investigators. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation*. 2012;125:2015-26.