

# TERÀPIA ANTITROMBÒTICA I ANTIAGREGANT: DEIXEM LES COSES CLARES.

## Antiagregants, ens hem d'adaptar a totes les possibilitats

Xavier López-Altimiras. Servei d'Urgències. Hospital de Mollet.

Data recepció: 29.12.2016 Data acceptació: 12.1.2017

Mail: x.lopez@hospitalmollet.cat

Forma de citació: López-Altimiras X. *Teràpia antitrombòtica i antiagregant: deixem les coses clares. Antiagregants, ens hem d'adaptar a totes les possibilitats.* ReMUE.c@t 2017;4(1):74-79

Un dels pilars fonamentals del tractament de la síndrome coronària aguda (SCA) és el tractament antitrombòtic, i més específicament el tractament antiagregant. En els darreres anys s'han produït novetats importants en relació a aquest tractament antiagregant, amb aparició de nous fàrmacs. Les indicacions d'aquets, ja no tant nous, antiagregants han estat sovint envoltades de polèmica i confusió, al coincidir les recomanacions de ús basades en les dades dels estudis pivotals que els han validat, amb recomanacions que també contempen la problemàtica econòmica que suposadament pot implicar la generalització del seu ús. També s'ha de tenir en consideració que la major potència d'aquests fàrmacs implica un major risc hemorràgic en pacients que acostumen a rebre tractament doble antiagregant i descoagulant en la fase aguda.

Es pretén en el present article fer un repàs a les actuals indicacions basades en l'evidència disponible i les recomanacions de les guies internacionals, en especial de la Societat Europea de Cardiologia (ERC) que ha fet seves la "Sociedad Española de Cardiología". També es pretén donar indicacions clares del us dels antiagregants en les diferents situacions clíniques de la SCA i considerant el risc isquèmic i de sagnat dels pacients.

Fent un breu repàs històric, ja fa 30 anys que es va evidenciar que afegir àcid acetil salicílic (AAS) al tractament dels pacients amb angina inestable<sup>1,2</sup> reduïa de manera significativa la incidència de infart de miocardi (IAM) recurrent o de mort. Cal però, tenir present que l'AAS, malgrat que produeix un bloqueig irreversible de la agregació plaquetar, sols actua sobre una de les dues vies de

l'activació d'aquesta agregació, la del Tromboxano A<sub>2</sub>, queda sense bloquejar la via del ADP (Fig 1).

L'any 2001 es van publicar els resultats de l'estudi CURE<sup>3</sup>, que va demostrar que si s'afegia un nou antiagregant de la família de les tienopiridines, clopidogrel, que inhibeix l'activació de l'agregació per la via del ADP, als pacients amb diagnòstic d'angina inestable, es reduïen de manera significativa els nous episodis de mort d'origen cardiovascular, nous IAM o nous accidents vasculars cerebrals (AVC). L'estudi va incloure pacients amb SCASEST de risc: depressió del ST o elevació de marcadors de dany miocàrdic, mes de 60 anys i amb AP de cardiopatia isquèmica. La reducció de la incidència de l'objectiu principal de l'estudi va ser del 11,4% al 9,3%.

De tota manera aquesta reducció del nous esdeveniments cardiovasculars també es va acompanyar d'un augment del risc hemorràgic dels pacients, del 9,3% al 11,4% d'hemorràgies majors. Per cada 1000 pacients tractats es van evitar 21 morts cardiovasculars, IAM o AVC, amb un cost de 7 pacients que van requerir transfusió i tendència a patir hemorràgia amb risc vital en 4 pacients.

De tota manera, a mesura que s'ha anat adquirint experiència en l'ús de clopidogrel, i tenint en compte que precisa de un doble pas metabòlic per generar el component actiu del fàrmac, s'han posat en evidència dos problemes en relació amb la seva acció en la SCA. Donat el seu metabolisme és un fàrmac lent en aconseguir l'efecte antiagregant, de manera que estudis recents evidencien que després de la càrrega de 600 mgr. de clopidogrel en IAMST fins un 80% de pacients no estan antiagregats als 90-120 minuts. També s'estima que hi ha entre un 20 a 30% de pacients

no responedors a clopidogrel.

Vistes les limitacions de clopidogrel en el maneig de la SCA, tan en la fase aguda com en el tractament de manteniment, es van desenvolupar nous fàrmacs. L'estudi TRITON-TIMI<sup>4</sup> va valorar l'eficàcia de prasugrel, nou fàrmac també de la família de les tienopiridines, amb una activitat antigregant i més ràpida i constant que clopidogrel.

L'estudi va comparar pacients tractats amb AAS més clopidogrel amb pacients tractats amb AAS més prasugrel, sotmesos a angioplàstia primària (ICP) o post cateterisme en pacients amb SCASEST de risc alt o moderat, aproximadament una quarta part dels pacients tenien una síndrome coronària aguda amb elevació del ST (SCAEST). El grup de prasugrel va rebre el fàrmac des del moment en què, un cop fet el cateterisme, s'identificava lesió tributària de ICP, fins 1 hora després de sortir del laboratori d'hemodinàmica. L'objectiu primari del estudi va ser al mateix dels altres estudis, mort cardiovascular, IAM no fatal o AVC. Es va constatar una reducció de 11.2 % amb Clopidogrel vs 9.3 % amb Prasugrel ( $p=0,002$ ), degut bàsicament a la reducció del risc de nou IAM (9,2 vs 7,1%  $p<0,001$ ). També hi va haver una reducció significativa de la taxa de trombosi del stent, del 2.4% a 1.1%.

Es va constatar un augment significatiu d'hemorràgies majors, 1,8% vs 2,4%, i també un augment d'hemorràgies amb risc vital del 0,9 al 1,4% ( $p=0,01$ ) i augment de les hemorràgies fatals (0,1 a 0,4%,  $p=0,002$ ).

Es pacients de més de 75 anys i menys de 60 kg de pes no van obtenir benefici, i els pacients diabètics sembla que van obtenir un major benefici amb prasugrel.

El problema que es planteja és que el disseny del estudi no validava l'ús de prasugrel en SCASEST abans de realitzar cateterisme i ICP.

El següent fàrmac que es va validar va ser ticagrelor, de la família de les ciclopentiltriazolopirimidines. L'estudi que el comparà amb clopidogrel va ser l'estudi PLATO<sup>5</sup>. L'estudi va comparar pacients amb SCASEST (tan per maneig agressiu o conservador) com pacients amb SCAEST tractats amb angioplàstia primària. Clopidogrel 300 mg inicials seguits de 75 mg/dia o ticagrelor 180 mg inicials seguits de 90 mg/12 h. L'objectiu primari va ser el mateix que els previs, i

en quan als resultats es va constatar una reducció del 11.7% en els pacients tractats amb Clopidogrel vs el 9,8 % en el grup de Ticagrelor ( $p<0,001$ ).

Es va evidenciar una reducció de mort de causa cardiovascular del 5,1% al 4% ( $p=0,001$ ). Reducció de nous IAM del 6,9% al 5,8% ( $p=0,005$ ). Reducció del 30% de la mortalitat en els pacients amb maneig no invasiu. No hi va haver reducció significativa de nous AVC.

També es constata reducció significativa de la taxa de trombosi de stent, del 1,9 al 1,3% ( $p<0,01$ )

La reducció global de la mortalitat va ser del 5,9% al 4,5%.

Donades les peculiaritats de l'estudi TRITON-TIMI, que no validava al prasugrel per al seu ús inicial (abans del cateterisme) en la SCASEST, es va plantejar un nou estudi, l'estudi ACCOAST<sup>6</sup>, que va reclutar 4033 pacients amb SCASEST i troponina positiva, als que es practicà cateterisme entre les 2 i 48 h inicials, aleatoritzats a rebre dosi de prasugrel de 30 mg previ a l'angioplàstia o placebo en el grup control. Si estava indicat l'intervencionisme es donaven 30 mg addicionals de prasugrel als pre-tractats i 60 mg al grup control.

L'objectiu primari d'eficàcia va ser la mort de causa cardio vascular, infart de miocardi o accident vascular cerebral, revascularització urgent o teràpia de rescat amb inhibidors IIb IIIa en els 7 dies següents.

En quan als resultats no hi va haver diferències en l'objectiu primari entre els dos grups de pacients, però els Índex de seguretat, mesurats en risc de sagnats segons escala TIMI, augmentaren un 1.90 %, IC 95% (1.19 a 3.02,  $p=0.006$ ) en pacients sotmesos a cirurgia de revascularització en els següents 7 dies. Els Índex d'hemorràgia greu en pacients no sotmesos a cirurgia augmentaren per 3 i per 6 en els següents 7 dies. Els resultats es confirmaren als 30 dies

Per tant el pretractament amb prasugrel en els pacients amb SCASEST, en els que es planifica cateterisme preferent, no millora l'índex d'esdeveniments isquèmics fins a 30 dies i, pel contrari, augmenta el risc de complicacions hemorràgiques greus.

Vistos els resultats dels diferents estudis, i seguin les recomanacions de les darreres guies de la

SEC<sup>7,8</sup>, les recomanacions actuals pel maneig de la SCA en referència al tractament antiagregant serien les següents:

#### SCAEST

**AAS SEMPRE.** Dosi de càrrega 250 mg.

- Seguir amb 100 mg/dia

#### Prasugrel: Contraindicat abans del cateterisme

- Després del cateterisme dosi de càrrega de 60 mg i seguir 10 mg/dia
- Contraindicat en antecedents d'ictus isquèmic i AVC hemorràgic
- No recomanat en majors de 75 anys i en pacients de menys de 60 kg
- No validat en pacients que hagin rebut clopidogrel prèviament
- 1 ANY DE DOBLE TRACTAMENT AMB AAS

#### Ticagrelor:

- Validat com tractament inicial
- Dosi de càrrega de 180 mg. Seguir amb 90 mg / 12h
- Es pot donar en pacients que hagin rebut clopidogrel prèviament. Es recomana donar igualment dosi de càrrega
- Contraindicat en antecedents d'AVC hemorràgic. Es pot donar en pacients amb antecedents d'ictus isquèmic
- Atenció pacients amb disfunció node sinusal
- Atenció pacients MPOC o Asma
- Bons resultats en pacients majors de 75 anys
- Bons resultats en insuficiència renal. No validat en pacients en diàlisi
- 1 ANY DE DOBLE TRACTAMENT AMB AAS

#### SCAEST-Codi IAM

**AAS SEMPRE.** Dosi de càrrega 250 mg.

- Seguir amb 100 mg/dia

#### Prasugrel: Es pot donar previ a caterisme en Codi IAM

- Dosi de càrrega de 60 mg i seguir 10 mg/dia
- Contraindicat en antecedents de Ictus isquèmic i AVC hemorràgic
- No recomanat en majors de 75 anys i en pacients de menys de 60 kg
- No validat en pacients que hagin rebut clopidogrel prèviament
- 1 ANY DE DOBLE TRACTAMENT AMB AAS

#### Ticagrelor:

- Validat com tractament inicial
- Dosi de càrrega de 180 mg. Seguir amb 90 mg / 12h
- Es pot donar en pacients que hagin rebut clopidogrel prèviament
- Contraindicat en antecedents AVC hemorràgic. Es pot donar en pacients amb antecedents d'ictus isquèmic
- Atenció pacients amb disfunció node sinusal
- Atenció pacients MPOC o Asma
- Bons resultats en pacients majors de 75 anys
- Bons resultats en insuficiència renal. No validat en pacients en diàlisi
- 1 ANY DE DOBLE TRACTAMENT AMB AAS

**Quin paper l'hi queda a clopidogrel?.** Doncs molt important, a més dels casos de contraindicació específica a prasugrel i ticagrelor.

En primer lloc, en els pacients amb SCAEST en els que no es procedeix a intervencionisme directe, i es decideixi realitzar fibrinòlisi, cal fer doble antiagregació amb AAS i clopidogrel, i estan contraindicats prasugrel i ticagrelor.

A més, En els darrers anys les guies recomanen el càlcul del risc hemorràgic dels pacients amb SCA, i si el risc és elevat o molt elevat es recomana utilitzar clopidogrel i no prasugrel o ticagrelor. De les diferents taules per càlcul del risc hemorràgic probablement la més validada, i recomanada en SCA, és l'escala CRUSADE (Fig 2), que avalua el risc en cinc nivells, de molt baix a molt alt.

En aquells pacients que han patit una SCA, i que per tant han de continuar amb antiagregació, però que també segueixen tractament anticoagulant amb inhibidors de la vitamina K (warfarina, acenocumarol), o amb anticoagulants d'acció directa (dabigatran rivaroxaban, apixaban, edoxaban), l'ús de prasugrel o ticagrelor està contraindicat conjuntament amb al tractament anticoagulant, i per tant el doble tractament s'ha de fer amb clopidogrel. Hi ha en les Guies recomanacions específiques respecte a la combinació i durada de l'antiagregació en pacients descoagulats i que han patit una SCA, tan si s'ha realitzat ICP com si no<sup>7</sup>.

Es recomana el càlcul del risc hemorràgic amb una escala específica per a pacients que precisen tractament anticoagulant, la més utilitzada és

l'escala HAS-BLED (Fig.3). Si s'ha realitzat ICP durant l'epidiosi de SCA, i el risc de sagnat del pacient és baix o moderat, es recomana mantenir el tractament anticoagulant i doble antiagregació amb AAS i clopidogrel 6 mesos, i continuar els següents 6 mesos, fins completar 1 any, amb el tractament anticoagulant i un antiagregant, AAS o clopidogrel. En pacients en que el risc hemorràgic sigui alt, es recomana valorar fer un mes amb doble tractament antiagregant amb AAS i clopidogrel, més el tractament anticoagulant, i continuar fins completar un any amb el tractament anticoagulant i un antiagregant, AAS o clopidogrel.

En cas de que no s'hagi realitzat ICP es recomana un any amb un antiagregant, AAS o clopidogrel, juntament amb el tractament anticoagulant habitual del pacient. Aquestes recomanacions estan resumides en la Fig.4, extreta de les guies de la ESC.

Hi ha diferents criteris en la utilització de ticagrelor o prasugrel en els pacients amb SCA de baix risc. En les darreres Guies europees i americanes<sup>7,9</sup> per maneig de la SCA es recomana la utilització de escales per definir el nivell de risc de mort i/o nous esdeveniments. L'escala més reconeguda i recomanada és l'escala GRACE (Fig. 5), que estima el risc de mort o nous esdeveniments cardiovasculars en els següents 6 mesos, en raó de la puntuació obtinguda s'estima un risc baix (menys de 109 punys), mig (de 109 a 140 punts) i alt (més de 140 punts).

També l'escala TIMI (Fig. 6) està validada, és de càlcul més senzill, i hi ha autors que la consideren més adequada per a la valoració inicial, ja que avalua el risc de nous esdeveniments i/o mortalitat en els següents 15 dies després de patir una SCA.

Hi ha autors que defensen que en els pacients de baix risc isquèmic, segons les escales, es prioritzaria l'ús de clopidogrel en lloc de ticagrelor o prasugrel. De tota manera cal tenir present que hi ha els considerats criteris de alt risc primari, que inclouen els canvis evolutius en el ECG i l'alteració significativa de marcadors de d'any miocàrdic, que sovint es donen en els pacients que tractem com a SCASEST en els serveis de urgències. D'altra banda un Codi IAM sembla clar que, per definició, és un pacient de alt risc en el seu maneig inicial.

Actualment les recomanacions per us dels antiagregants en els pacients amb SCA cada cop

més es basen en el càlcul conjunt del risc de l'esdeveniment agut i en el càlcul del risc hemorràgic dels pacients.

Sembla clar que els pacients amb alt risc hemorràgic i baix risc isquèmic serien tributaris de us de clopidogrel, i els pacients amb alt risc isquèmic i baix risc hemorràgic es beneficiarien de l'ús de ticagrelor o prasugrel. En la resta de situacions cal fer un balanç individualitzat de cada pacient, valorant els nivells de risc hemorràgic, i ser prudents en els casos amb risc elevat o molt elevat, en especial si els risc isquèmic no és molt alt. Vistos els resultats dels estudis pivotals de validació dels nous antiagregants és clar que la major eficàcia antiagregant s'acompanya de un major risc d'hemorràgia greu.

En tot cas, un cop passada la fase aguda, en els controls i seguiment dels pacients per part dels seus cardiólegs, es pot revalorar el tractament antiagregant i escalar o desescalar segons es cregui oportú. No s'ha d'oblidar que tot SCA implica doble tractament antiagregant durant un any, independentment de si s'ha realitzat ICP.

## Bibliografia

1. Theroux P et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med.* 1988;319:1105-11.
2. Cairns JA et al. Aspirin, sulfapyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med.* 1985;313:1369-75.
3. Wiviott SD, Eugene Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001-2015.
4. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001-2015.
5. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Christopher P, Cannon CP, Emanuelsson H, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361:1045-1057.

6. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm Ch, Tanguay JF et al. Pretreatment with Prasugrel in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2013; 369:999-1010.

7. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(12):1125.e1-e64.

DOI:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.11.001>.

8. Grupo de Trabajo para el manejo del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66(1):53.e1-e46

DOI:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2012.10.014>

9. Ezra A, Nanette K, Brindis RG, Casey DE, Ganitas TG, Colmes DR et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Dec 23;64(24):e139-228

Fig. 1. Nivells actuació antitrombòtics

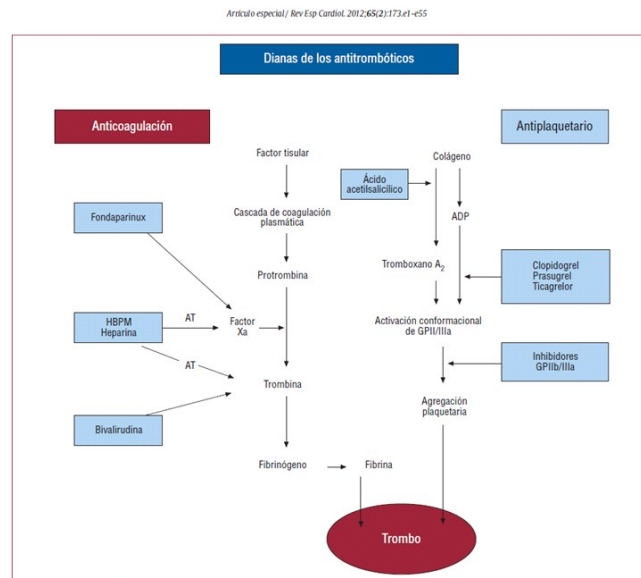


Fig. 2. Escala CRUSADE

Paràmetre	Punts		
<b>Hematòcrit (%)</b>		<b>Aclarament creatinina (ml/min)</b>	
< 31	9	< 15	39
31-33.9	7	15-30	35
34-36.9	3	30-60	28
37-39.9	2	60-90	17
> 40	0	90-120	7
		> 120	0
<b>Freq. Cardíaca</b>		<b>Pressió arterial sistòlica</b>	
< 70	0	< 90	10
71-80	1	91-100	8
81-90	3	101-120	5
91-100	6	121-180	1
101-110	8	181-200	3
111-120	10	> 201	5
> 121	11		
<b>Sexe</b>		<b>Insuficiència cardíaca al inrès</b>	
Home	0	No	0
Dona	8	Si	7
		<b>Malaltia arterial perifèrica</b>	
		No	0
		Si	7

Risc molt baix ≤ 20  
 Risc baix 21-30  
 Risc moderat 31-40  
 Risc alt 41-50  
 Risc molt alt > 50

Fig. 3. Escala HAS-BLED per càlcul risc de sagnat pacients en FA

Factors	Puntuació
Hipertensió	1
Alteració funció renal o hepàtica	1 o 2
Ictus (Stroke)	1
Sagnat (Bleeding)	1
Controls de INR inestables (Labil)	1
Edat avançada (Elderly)	1
Fàrmacs o alcohol (Drugs)	1 o 2

**Puntuació = 3 risc elevat**

Fig. 4. Recomanacions tractament antiagregant post SCA en pacients en tractament anticoagulant

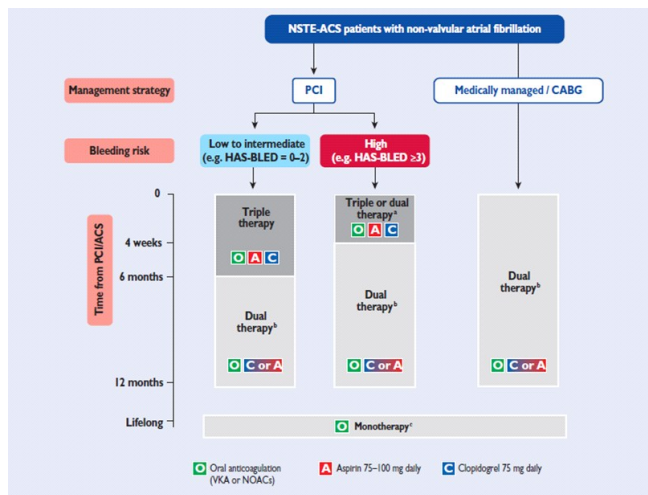


Fig. 5. ESCALA GRACE

Antecedents		Hallazgos al ingreso		Hallazgos durante el ingreso	
① Edad (años)	Puntos	④ FC al ingreso (lat/min)	Puntos	⑦ Creatinina sérica al ingreso (mg/dl)	Puntos
≤ 29	0	≤ 49,9	0	0-0,39	1
30-39	0	50-69,9	3	0,4-0,79	3
40-49	18	70-89,9	9	0,8-1,19	5
50-59	36	90-109,9	14	1,2-1,59	7
60-69	55	110-149,9	23	1,6-1,99	9
70-79	73	150-199,9	35	2-3,99	15
80-89	91	≥ 200	43	≥ 4	20
≥ 90	100				
② Antecedentes de fallo cardiaco	24	⑤ PAS al ingreso (mmHg)		⑧ Elevación de enzimas o marcadores	15
③ Antecedentes de IAM	12	≤ 79,9	24	⑨ Sin revascularización percutánea	14
		80-99,9	22		
		100-119,9	18		
		120-139,9	14		
		140-159,9	10		
		160-199,9	4		
		≥ 200	0		
		⑥ Descenso del ST	11		

Puntuación	Probabilidad de muerte
①	0,5
②	0,45
③	0,4
④	0,35
⑤	0,3
⑥	0,25
⑦	0,2
⑧	0,15
⑨	0,1
⑩	0,05

Score (suma de puntos) vs Riesgo de muerte (según el gráfico)

Risc baix < 109  
 Risc moderat 109-140  
 Risc alt > 140

Fig. 6. ESCALA TIMI

VARIABLES (1 punt per cada variable)
1. Edat > 65 anys
2. Presència de, al menys, 3 factors de risc cardiovascular
3. Evidència de malaltia coronària prèvia
4. Ingesta de AAS els 7 dies previs
5. Presentar, al menys, 2 episodis anginosos els dies previs
6. Alteracions del segment ST
7. Elevació de marcadors de dany miocardiàc (CK MB o troponina)

**Risc de complicacions** (mortalitat total, IAM o isquèmia recurrent que precisa revascularització les següents dues setmanes.

- Risc baix** (3% de risc de mort o IAM i 5-8% de risc de mort, IAM o necessitat de revascularització urgent). Pacients **de 0 a 2 punts**.
- Risc moderat** (5-7% de risc de mort o IAM i 13-20% de risc de mort, IAM o necessitat de revascularització urgent). Pacients **de 3 a 4 punts**.
- Risc alt** (12-19% de risc de mort o IAM i 26-41% de risc de mort, IAM o necessitat de revascularització urgent). Pacients **de 5 a 7 punts**.