

Tratamiento antitrombótico en el stent coronario

Pilar Hereu y Antònia Agustí

Fundación Institut Català de Farmacologia. Servei de Farmacologia Clínica. Hospitals Vall'Hebron. Barcelona.

Pregunta

¿Cuál es el tratamiento antitrombótico de elección para los pacientes a los que se implanta un *stent* coronario?

Respuesta

En España, según datos de la Sociedad Española de Cardiología, en 1997 se implantaron *stents* coronarios en más del 60% de las angioplastias¹. Las principales ventajas de la implantación de *stents* coronarios en relación con la realización de angioplastias con balón son la reducción del porcentaje de reestenosis a los seis meses de la intervención y de la necesidad de nueva revascularización de la lesión diana^{2,3}. Sin embargo, los *stents* coronarios, construidos en su mayoría en acero inoxidable, son trombogénicos y para evitar la trombosis, en los inicios de la técnica se emplearon pautas antitrombóticas complejas que aumentaban el riesgo de hemorragia y prolongaban el período de hospitalización. Posteriormente se ha mejorado la técnica de implantación de *stents*, ha aumentado la experiencia de su colocación y se han ensayado pautas antitrombóticas menos complicadas. Se dispone de dos ensayos clínicos con distribución aleatoria en los que se compara el uso de fármacos anticoagulantes con antiagregantes en pacientes a los que se han implantado *stents* coronarios con resultados angiográficos favorables. Un primer ensayo clínico incluyó a 517 pacientes a los que se implantó *stents* coronarios porque se obtuvieron resultados subóptimos con la angioplastia. Se distribuyeron de manera aleatoria a recibir tratamiento con ácido acetilsalicílico (100 mg dos veces al día) y ticlopidina (250 mg dos veces al día) o ácido acetilsalicílico (100 mg dos veces al día) y fenprocumona (la dosis necesaria para alcanzar un *International Normalized Ratio* INR de 3,5 a 4,5)⁴. El tratamiento con ácido acetilsalicílico se mantuvo de forma indefinida y el tratamiento con ticlopidina o con fenprocumona se inició en el momento de finalizar la intervención y se mantuvo durante cuatro semanas. Durante la intervención, todos los pacientes recibieron tratamiento con heparina y ácido acetilsalicílico. La variable principal del estudio —combinada de muerte de causa cardíaca, infarto agudo de miocardio o necesidad de revascularización de la lesión diana a los 30 días— fue inferior en el grupo tratado con ácido acetilsalicílico y ticlopidina (1'6% frente a 6'2%, $p=0'01$). En estos pacientes también fue menor el porcentaje de trombosis subagudas angiográficas (0'8% respecto a 5'4%, $p=0'004$) y de complicaciones hemorrágicas (0% respecto a 6%, $p<0'001$). No se

describió ningún caso de neutropenia en los pacientes tratados con ticlopidina, aunque no se realizaron hemogramas de manera sistemática. El seguimiento de los pacientes a los seis meses reveló un porcentaje similar de reestenosis (26 y 28%, respectivamente) en los dos grupos.

En el segundo ensayo clínico se incluyó a 1.653 pacientes con una o dos lesiones de más del 60% de estenosis en vasos de 3 a 4 mm de diámetro y sin angioplastia previa sobre éstas. Se distribuyeron de manera aleatoria a recibir tratamiento con ácido acetilsalicílico (325 mg al día) solo o ácido acetilsalicílico y warfarina (la dosis necesaria para alcanzar un INR de 2 a 2,5) o ácido acetilsalicílico (325 mg al día) y ticlopidina (250 mg dos veces al día)⁵. El tratamiento con ácido acetilsalicílico se mantuvo de forma indefinida, el tratamiento con warfarina y ticlopidina duró cuatro semanas y durante la intervención todos los pacientes recibieron ácido acetilsalicílico y heparina. La variable principal del estudio —combinada de muerte, infarto de miocardio y revascularización de la lesión diana o evidencia angiográfica de trombosis a los 30 días— fue menor en el grupo tratado con ácido acetilsalicílico y ticlopidina (0'5% frente a 3'6% en los tratados con ácido acetilsalicílico solo, y 2'7% en los tratados con ácido acetilsalicílico y warfarina; $p=0'001$, para la comparación entre los tres grupos). Las complicaciones hemorrágicas fueron más frecuentes en el grupo tratado con ácido acetilsalicílico y ticlopidina respecto a la monoterapia con ácido acetilsalicílico (5'5% frente a 1'8%; $p=0'002$) y no se observaron diferencias respecto a la combinación de ácido acetilsalicílico y warfarina (6,2%). Tampoco se observaron diferencias en la incidencia de neutropenia y/o trombopenia en los tres grupos.

Se ha sugerido que el tratamiento con ticlopidina se podría reducir a dos semanas porque la neutropenia relacionada con su uso suele aparecer a partir de la segunda semana de tratamiento, mientras que las trombosis subagudas suelen producirse durante los primeros días después de la intervención⁶. Con este planteamiento, se ha realizado un estudio de una cohorte de 827 pacientes a los que se implantó un *stent* coronario tras la práctica de una angioplastia subóptima que recibieron tratamiento con ácido acetilsalicílico y heparina durante la intervención, y posteriormente con ácido acetilsalicílico de forma indefinida y con ticlopidina durante 2 semanas⁶. Algunos pacientes de alto riesgo recibieron, además, tratamiento con abciximab durante el procedimiento y enoxaparina subcutánea durante 15 días. No se observó ningún caso de trombosis subaguda, infarto de miocardio o revascularización después de las 2 semanas de tratamiento, ni de neutropenia. En cambio, los resultados de un estudio reciente sugieren que la incidencia de púrpura trombótica trombocitopénica puede ser superior (0,02%) en los pacientes a los que se implanta un *stent* y siguen tratamiento con ticlopidina que en la población general (0,0004%) y que la reducción del tratamiento con ticlopidina a 2 semanas no previene su aparición⁷.

Correspondencia: Dra. A. Agustí.
Fundación Institut Català de Farmacologia.
Servicio de Farmacologia Clínica. Hospital Vall d'Hebron.
Passeig Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.

Recibido el 15-4-1999; aceptado para su publicación el 29-7-1999

El clopidogrel es un análogo de la ticlopidina de reciente comercialización que, según los datos publicados hasta ahora, presenta un perfil de toxicidad más favorable (menos neutropenia, reacciones alérgicas y trastornos gastrointestinales)⁸. Por este motivo se está empezando a utilizar en lugar de la ticlopidina en la prevención de la trombosis de los *stents*, aunque la equivalencia en eficacia debería confirmarse a partir de los resultados de los ensayos clínicos y estudios de cohortes recientemente finalizados⁹⁻¹¹.

Finalmente, en el ensayo clínico EPISTENT se han evaluado a medio plazo (6 meses) los resultados de añadir durante la intervención abciximab, un anticuerpo monoclonal antagonista del receptor IIb/IIIa de las plaquetas. Se incluyeron pacientes en los que se implantaban *stents* y recibían tratamiento de base con ácido acetilsalicílico, heparina y ticlopidina (tras la intervención recibían ácido acetilsalicílico indefinidamente y ticlopidina durante 4 semanas). En comparación con el grupo control, se observó una reducción de la incidencia de acontecimientos cardiovasculares mayores durante los primeros 30 días y a los 6 meses —variable combinada de muerte, infarto de miocardio y revascularización urgente— sin un aumento del riesgo de hemorragia¹². En el seguimiento a los 6 meses se sugiere un beneficio mayor en algunos subgrupos de alto riesgo como pacientes con angina inestable y diabéticos.

Conclusiones

Actualmente se aconseja la combinación de dosis bajas de ácido acetilsalicílico de forma indefinida y de ticlopidina durante 4 semanas como tratamiento de referencia para los pacientes a los que se ha implantado *stents* coronarios. El clopidogrel es una alternativa a la ticlopidina con un mejor perfil de toxicidad, aunque la equivalencia en eficacia debería confirmarse a partir de la publicación de los resultados de los ensayos clínicos y los estudios de cohortes reciente-

mente finalizados. Por otro lado, añadir abciximab en estos pacientes parece ser útil, aunque con la información disponible hasta ahora sólo se debería considerar su uso en pacientes de alto riesgo para los que se ha sugerido un beneficio mayor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Soriano J, Alfonso F, Cequier A, Moris C. Registro de actividad de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista del año 1997. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 927-938.
2. Serruys PW, De Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G et al para el Benestent Study Group. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 489-495.
3. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I et al, para el Stent Restenosis Study Group. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 496-501.
4. Schömig A, Neumann F-J, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M et al. A randomized comparison of platelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1.084-1.089.
5. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KKL et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 1998; 339: 1.665-1.671.
6. Berger PB, Bell MR, Hasdai D, Grill DE, Melby S, Holmes DR. Safety and efficacy of ticlopidine for only 2 weeks after successful intracoronary stent placement. *Circulation* 1999; 99: 248-253.
7. Steinhubl SR, Tan WA, Foody JM, Topol EJ. Incidence and clinical course of thrombotic thrombocytopenic purpura due to ticlopidine following coronary stenting. *JAMA* 1999; 281: 806-810.
8. Urban P, Gershlick AH, Rupprecht H-J, Bertrand ME. Efficacy of ticlopidine and clopidogrel on the rate of cardiac events after stent implantation: Evidence from CLASSICS. *Circulation* 1999; 100 (suppl 1): 379.
9. Dangas G, Mehran R, Peterson MA, Duncan CC, Paliou MN, Purush A et al. Combination antiplatelet therapy with aspirin plus clopidogrel versus aspirin plus ticlopidine for prevention of subacute thrombosis after native coronary stent implantation. *Circulation* 1999; 100 (suppl 1): 379.
10. Moussa I, Maida R, DeGregorio J, Chui M, Cohen N, Collins M. Prospective experience with clopidogrel use after coronary stent implantation in 1100 consecutive patients. *Circulation* 1999; 100 (suppl 1): 379.
11. The EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998; 352: 87-92.