

# Tratamiento Antitrombótico en el Síndrome Coronario Agudo

SIN ELEVACIÓN DEL ST PRE Y POST ANGIOPLASTIA CORONARIA



**Dr. Jorge Mayol - Profesor Adjunto del Depto. de Cardiología del H de Clínicas - Cardiólogo Hemodinamista del Centro Cardiológico Americano (Sanatorio Americano)**

Durante las últimas dos décadas, hemos asistido a un rápido desarrollo en el conocimiento de la etiopatogenia y fisiopatología de los Síndromes Coronarios Agudos, con la jerarquización del fenómeno trombótico en la arteria coronaria, como el factor principal de la cascada clínica de complicación de estos pacientes.

Este mayor conocimiento básico de la Enfermedad Coronaria Aguda se ha acompañado de la disponibilidad para el médico que asiste a estos pacientes, de un creciente arsenal de medicamentos antitrombóticos, cuyo selección apropiada, oportunidad y combinación de uso no siempre resulta clara.

El objetivo del presente artículo es realizar una revisión de los diferentes fármacos antitrombóticos disponibles, analizando su utilidad y algunos aspectos de la evidencia científica que sustentan su utilización en este espectro clínico.

## ANTIPLAQUETARIOS: ASPIRINA:

La aspirina tiene una indicación Clase IA en los SCA sin elevación del ST, de acuerdo al metanálisis de los 5 estudios randomizados con uso de aspirina en pacientes con Síndromes Coronarios Agudos<sup>1</sup>, el cual determinó que se logra una reducción del riesgo de muerte o Infarto Agudo de Miocardio del 25-30%.

Destacamos un aspecto del uso de la AAS y es el referido a la dosis de mantenimiento. Esta debe ser entre 75 a 100 mg diarios, dado que la incidencia de sangrados (sean mayores, menores y/o Gastrointestinales) se triplica con dosis mayores a los 100 mg/día<sup>2</sup>.

## CLOPIDOGREL – PLAQUETIC:

A mediados de la década de los 90 asistimos a la sustitución de la Warfarina como anticoagulante utilizado en forma rutinaria luego de la colocación de los Stents Coronarios, por el de las tienopiridinas de manera de disminuir la trombotosis subaguda del Stent y los sangrados en los sitios de acceso vascular.

Posteriormente fue en los SCA donde se plantea el posible beneficio de este grupo de fármacos asociados a la AAS.

Es así que surgen estudios como CURE<sup>3</sup>, en el que se randomizaron

12.562 pacientes con Angina Inestable a Clopidogrel o placebo asociado a AAS.

Clopidogrel determinó en estos pacientes una reducción relativa del riesgo del 20% en el objetivo combinado de muerte CV, IAM o stroke (95% CI 0.72-0.90, P<0.001). Se registraron 719 (11.4%) eventos adversos en el grupo placebo y 582 (9.3%) en el grupo clopidogrel.

Si bien CURE no fue específicamente diseñado para detectar diferencia de eventos en las primeras 24-horas, en un análisis post-hoc, la incidencia de muerte CV, el IAM no fatal, stroke, o la isquemia refractaria o severa fue significativamente menor en el grupo clopidogrel + ASA en las 24 horas inmediatas post randomización (1.4% versus 2.1% en placebo + ASA; RRR = 34%, 95% CI, 0.51-0.86).

El subgrupo de pacientes que fueron tratados mediante Angioplastia con Stent (2658pts.), se analizaron en forma particular, y presentados como PCI-CURE<sup>4</sup>. Para el objetivo primario de IAM o muerte cardiovascular desde el momento de la randomización al final del seguimiento, el uso de clopidogrel junto a aspirina y resto del tratamiento habitual resultó en una reducción del 31% del riesgo relativo (8.8% clopidogrel vs. 12.6% placebo, P=0.002).

Las curvas de eventos se separan precozmente y continúan separadas mas allá de los 12 meses de seguimiento.

El objetivo era el de comprobar la hipótesis que el pretratamiento con clopidogrel fuera superior a placebo en reducir los eventos isquémicos mayores en los primeros 30 días post-ATC, y determinar si el tratamiento prolongado (hasta 1 año) con clopidogrel post-ATC pudiera agregar beneficio clínico.

Luego de la ATC, todos los pacientes con stent recibieron en forma abierta un antagonista del receptor ADP (clopidogrel o ticlopidina) en combinación con AAS por 2-4 semanas, tal cual era la práctica aceptada al momento del estudio. Luego se reiniciaba la medicación en estudio (Clopidogrel-Placebo) por 3-12 meses.

El perfil de seguridad de la asociación Clopidogrel + AAS en PCI-CURE fue favorable. Si bien se detectó un incremento en los sangrados menores del grupo tratado frente al placebo, y un pequeño exceso,

no significativo, de sangrados mayores, no se elevó el riesgo de vida.

El estudio CREDO<sup>5</sup> analizó entre otros aspectos, la influencia del tiempo entre la administración la dosis carga de los 300mg de Clopidogrel y la ATC. El tiempo medio entre la dosis carga y la ATC fue de 9.8 horas.

Los pacientes con 6 o mas horas de pretratamiento con la droga en estudio, experimentaron una reducción del riesgo relativo del 38.6% en los objetivos finales combinados (95% IC, 1.6-62.9, p=0.05), mientras que los pacientes que recibieron la dosis carga a menos de 6 horas, no tuvieron beneficio aparente.

Esto sugiere que si la administración de la dosis carga de 300mg de clopidogrel es realizada a mas de 6 horas previas a la ATC, se ofrece un beneficio adicional en la reducción de eventos isquémicos subsiguientes.

## INHIBIDORES GP IIb/IIIa

El grupo de los Inhibidores de la Glicoproteína IIb/IIIa incluye abcximab, el inhibidor peptídico eptifibatide y el mimético no peptídico tirofiban.

Son mas de 33.000 los pacientes evaluados en 11 ensayos clínicos controlados con placebo y a gran escala, realizados con dichos fármacos.

Durante las ATC se ha observado una reducción absoluta de entre el 1.5 a 6.5% en el riesgo de muerte, IAM o necesidad de nueva revascularización urgente a los 30 días, existiendo cierta variabilidad en los efectos del tratamiento entre los diversos fármacos estudiados.

El efecto de estos tratamientos se consigue de manera temprana con todas las modalidades de revascularización y se mantiene a lo largo del tiempo (hasta 3 años).

El riesgo de sangrado puede limitarse si se ajusta la dosis de heparina según el peso del paciente. En los SCA sin ST se han conseguido reducciones absolutas del riesgo a los 30 días de muerte o reinfarto entre 1,5 y el 3,2% con tratamiento de 2 a 4 días de duración con eptifibatide o tirofiban.

El beneficio clínico se gesta durante el período de infusión de los fármacos y se prolonga a largo plazo. El efecto del tratamiento es mas marcado en los pacientes a los que se les practica revascularización coronaria precoz; existen datos que apoyan el efecto de estos fármacos para estabilizar al paciente antes de la intervención y reducir las complicaciones después de los procedimientos.

Se ha intentado argumentar, a favor de la sustitución de los Inhibidores GP IIb/IIIa por el Clopidogrel con la finalidad de abaratar costos, pero ni el conocimiento de los mecanismos de acción de estos fármacos



**Centro Cardiológico Americano**

cos ni los resultados de estudios como EPISTENT<sup>6</sup> y ESPRIT, en que se evaluaron grupos de pacientes tratados con un inhibidor GP IIb/IIIa (abxiximab y eptifibatide respectivamente) mas una tienopiridina (Ticlopidina y Clopidogrel respectivamente), confirmaron esta hipótesis. Los pacientes con SCA tratados con Inhibores IIb/IIIa tienen aún mejor evolución si se les agrega Ticlopidina o Clopidogrel al régimen anti-trombótico.

Mas que tratarse de dos grupos de fármacos que actúan competitivamente, sus mecanismos de acción y su consiguiente beneficio clínico son complementarios.

El estudio TARGET<sup>7</sup> que comparó Abxiximab con Tirofiban en ATC con Stent, también evidenció una reducción de muerte e IAM asociada al pretratamiento con Clopidogrel.

## ANTICOAGULANTES:

El empleo de la Heparina No Fraccionada en el tratamiento de los SCA sin elevación del ST está validada. Hay diversos estudios que han demostrado el beneficio de la asociación de HNF con AAS en la reducción de eventos isquémicos. Debe realizarse control de los niveles de anticoagulación seriada con KPTT inicialmente y control clínico de los posibles sangrados. La duración del tratamiento no está bien definida pero es habitual su mantenimiento durante 2 a 7 días.

La Heparina de Bajo peso molecular tiene ventajas sobre la HNF, ya que tiene una vía de administración mas simple (sc), no requiere controles de laboratorio y tiene una menor incidencia de trombocitopenia.

La Enoxaparina es preferida de acuerdo a los resultados de los estudios Essence y TIMI 11B

En el metanálisis de los resultados de los estudios TIMI 11B y ESSENCE, se puede observar una tendencia consistente hacia la reducción significativa (del 20%) del objetivo final (muerte) a 8, 14, y 43 días. Basado en esta tasa de eventos, podemos determinar que se deben tratar aproximadamente 70 pacientes para prevenir 1 evento.

Dentro de los Inhibidores directos de la Trombina, la Hirudina no ha demostrado beneficio claro sobre la Heparina, estando actualmente indicada en caso de necesidad de anticoagulación en pacientes con trombocitopenia inducida por

Heparina.  
La muy promocionada Bivalirudina utilizada en el estudio Replatec-2 se limitó a pacientes en ATC con Stent comparada a un Inh GP IIb/IIIa + Heparina, no registrándose diferencias en los eventos CV, pero si una menor tasa de sangrados con la nueva droga.

## BIBLIOGRAFÍA:

- Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324(7329):71-86.
- Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al. 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;108:1682-1687.
- The 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.

<sup>4</sup> Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study

<sup>5</sup> Shamir R, Mehta, Salim Yusuf, et al. for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) *THE LANCET*. August 18, 2001, Vol 358:527-33

<sup>6</sup> The Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial

<sup>7</sup> Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. Steinhilb SR, Berger PB, Mann JT, et al. *JAMA* 2002;288:2411-20.

<sup>8</sup> Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicentre randomised trial

<sup>9</sup> Eric J Topol, Daniel B Market, et al. for the EPISTENT Investigators\* *Lancet* 1999; 354: 2019-24

<sup>10</sup> Outcomes at 6 months for the direct comparison of tirofiban and abxiximab during percutaneous coronary revascularisation with stent placement: the TARGET follow-up study

<sup>11</sup> David J Moliterno, Steven J Yakubov, et al. for the TARGET Investigators\* *Lancet* 2002; 360: 355-60

**La Universidad Católica presenta**

- Postgrados de Especialización ● Diplomas de Perfeccionamiento Profesional
- Postgrado de Especialización Académica en Psicología Analítica ● Diploma de Perfeccionamiento Profesional en Psicología Analítica
- Postgrado de Especialización en Psicología Educacional ● Diploma de Perfeccionamiento Profesional en Psicopedagogía
- Diploma de Perfeccionamiento Profesional en Drogas, Violencia y Procesos Colectivos
- Diploma de Perfeccionamiento Profesional en Psicofarmacología Clínica

Inicio: MARZO 2004 Comienzo de cursos: ABRIL 2004

La realización de todos los cursos está condicionada a la inscripción de un número mínimo de estudiantes por grupo, establecido por la Universidad.

Por información:  
Facultad de Psicología  
Avda. 8 de Octubre 2758 - Tel: (598) 4872717 - Internos 229 y 375  
facultadpsicologia@uc.edu.uy





**ANGLO**  
*Trabaja, estudia, cuida tu salud.*

**Inglés Médico**  
 Inicio: 12 de abril

**Módulos de 4 meses \$800 por mes**

 Anglo Centro:  
 San José 1426 Tel: 902 3773  
 Anglo Albo - en Pque. Batlle:  
 G.Grasso 2646 Tel: 487 6196


**UNIVERSITY OF CAMBRIDGE**  
 EMOS EDUCATION  
 International Studies