

Seguridad y Eficacia del Tratamiento con Aspirina, Clopidogrel en las Angioplastias con Stent en Pacientes que tienen Indicación de Anticoagulación Orales



**SUPLEMENTO
DE LA REVISTA
DE LA SOCIEDAD
ARGENTINA DE
HEMATOLOGIA**

HEMATOLOGIA, Suplemento I: 34-37
Diciembre, 2007

Desde los primeros reportes de stent en 1984, la terapéutica para prevenir la re-estenosis de las angioplastias coronarias ha variado notablemente y aun quedan preguntas sin resolver. Con esta revisión bibliografica se tratará de evaluar la conducta ante los pacientes que son sometidos a angioplastia con stent y que tienen una indicación formal de anticoagulación oral (ACO).

La terapéutica recomendada en la angioplastia con stent es la combinación de aspirina (A) y clopidogrel (C).¹¹ La duración de el tratamiento también varía dependiendo del tipo de dispositivo siendo de 4 semanas para los stent convencionales. Estas recomendaciones se basan en los múltiples trabajos randomizados IS-TAR² STAR³, FANTASTIC¹ MATTIS⁶ que demostraron la superioridad de los antiagregantes inicialmente, A y ticlopidina (T) sobre los ACO. TABLA 2

Tres trabajos randomizados, controlados, CLAS-SIC⁷, TOPPS¹⁸, Bad Krozingen¹⁹ y algunos meta-analisis²⁰ demostraron que el C es al menos tan efecti-

vo como la T, con menores efectos colaterales y mejor tolerancia, por lo que en la actualidad avalan esta combinación.

Para asegurar la inhibición plaquetaria, con el objetivo de disminuir las trombosis agudas y sub-agudas de los stent se comenzaron a realizar dosis de carga con C 300 mg dentro de las 2.5 hs previas al procedimiento, si bien hay reportes que esto podría no ser suficiente²¹ la Task Force de la Sociedad Europea¹¹ recomienda dar 6 hs previas al procedimiento e idealmente 300mg el día previo.²² El estudio ARMYDA-213 (tratamiento antiplaquetario para reducir el daño miocárdico durante la angioplastia), comparó en 255 pacientes la dosis de carga de C de 300mg versus 600 mg y mostró el punto final combinado (muerte, infarto, y revascularización del vaso) 12% vs 4% P=0.04 sin diferencia en el sangrado, por lo que la sociedad Europea sugiere esta alternativa si no se puede lograr la terapéutica ideal. Tabla 1.

Tabla 1: Recomendaciones de clopidogrel en angioplastia Guía Europea

| <i>Indicación</i> | <i>Inicio y duración</i> | <i>Recomendación y evidencia</i> | <i>Estudio randomizado nivel A o B (cita bibliográfica)</i> |
|---|---|----------------------------------|---|
| Pre-tratamiento es SC estable | C 300mg carga 6 hs previas e ideal 24hs antes | 1C | - |
| Pre-tratamiento en angioplastia primaria, SCA | C600 mg inmediatamente después de angiopl | 1C | - |
| Stent convencional | 3-4 semanas | 1A | (7,18,19) |
| braquiterapia | 12 meses | 1 C | - |
| Stent liberadores de drogas | 6-12 meses | 1C | - |
| Luego SCA sin ST | 9-12 meses | 1B | CURE* |

SCA= síndrome coronario agudo C= clopidogrel. *sangrado mayor (RR1.38 P=0.001)

En 2001 se introdujeron los stent liberadores de drogas, con el objeto de disminuir la re-estenosis producida por la proliferación neointimal. Estos liberan sustancias antiproliferativas o inmunomoduladoras, sirolimus, paclitaxel, tacrolimus, etc. al sitio de daño arterial que deberían utilizarse en pacientes con alto riesgo para restenosis, diabéticos, vasos con calibres <3.0mm o lesiones largas o bifurcaciones, teniendo en cuenta su costo y su mayor tiempo de antiagregación.¹⁵ recomendación IIa C11 Hasta la fecha el tiempo recomendado de antiagregación en stent liberadores de drogas es 6-12 meses para la guía Europea 11 y 3 meses para sirolimus, 6 para paclitaxel y hasta 12 meses en los pacientes de bajo riesgo de sangrado ACC/AHA CLASE 1 nivel de evidencia B.¹² Estas guías datan del 2004-2005, un análisis reciente de 14 trials no mostró diferencias entre la duración de los protocolos de antiagregación y eventos.²⁴ y un panel de la FDA que revisó la seguridad de stent liberadores de drogas

en diciembre 2006 recomendó seguir las guías de práctica clínica y enfatizó la falta trabajos randomizados que evalúen duración de doble antiagregación.²⁵

Cabe destacar que las drogas utilizadas para recubrir los stent no tienen efecto de clase ya que su efecto no es uniforme.

Algunos de los pacientes que requieren antiagregación por stent tienen indicación de anticoagulación por lo que se plantea la seguridad y efectividad de esta combinación.

De las publicaciones encontramos un análisis retrospectivo realizado en la Mayo Clinic⁸ (Rochester Minn) con los pacientes sometidos a PCI con doble antiagregación más anticoagulación entre 2000-2002. De 66 pacientes 6 presentaron sangrado (9.2% IC3.5-19.0)² paciente presentó hemorragia digestiva con R.I.N 12 y 3.7 y recibía aspirina 325mg/día y clopidogrel 75 mg/día en el estudio endoscópico presentaba múltiples pólipos y diverticulitis y en el otro un ulcera

Tabla 2: trabajos randomizados aspirina, thienopiridinas versus anticoagulación en stent

| <i>Trial</i> | | <i>Tratamiento</i> | <i>Sangrado N(%)</i> | <i>Trombosis stent Eventos cardiacos\$</i> |
|---------------------------------------|---------|--|----------------------|--|
| FANTASTIC N=236 Seguimiento 6S | GRUPO A | A=100/325mg T=500mg | 33 (13.5%) P=0.03 | 7 (2.8%) P=0.07 14 (5.7%)P=0.37 |
| | GRUPO B | Heparina Na* W= R.I.N 2.5-3 A= 100-325mg | 48(21%) P=0.03 | 9(3.9%) P=0.07 19(8.3%) P=0.37 |
| MATTIS N=350 Seguimiento 4s | GRUPO A | A=250mg T=500mg | 3(1.7%) P=0.02 | 10(5.6%) P=0.07 |
| | GRUPO B | Heparina Na# W= R.I.N 2.5-3 A= 250mg | 12(6.9%) P=0.02 | 19(11%) P=0.07 |
| STARS N=1652 | GRUPO A | A A | 1.3% P=NS | (3.6%) P=0.0001 |
| | GRUPO B | T A | 2.2% P=NS | (0.6%) P=0.0001 |
| | GRUPO C | W§ | 2.4% P=NS | (2.5%) |
| ISAR N=517 Seguimiento 4s | GRUPO A | A=100/mg T=250mg | 0 | 2(0.8%) P=0.004 4(1.6%) P=0.01 |
| | GRUPO B | Heparina Na¶ W= R.I.N 3.5-4.4 A= 100mg | 17(6.5%) P=<0.001 | 14(5.4%) P=0.004 16(6.2%) P=0.01 |
| CLASSICSλ N=1020 Seguimiento 4s | GRUPO A | A=325/mg C=CARGA300mg C=mantenimiento | 5(1.5%) P=NS | 4(1.2%) P=NS |
| | GRUPO B | 75mg A=325/mg C=75mg | 4(1.2%) P=NS | 5(1.5%) P=NS |
| | GRUPO C | A=325/mg T= 500mg | 4(1.2%) P=NS | 3(0.9%) P=NS |

Tabla 1:*ajustada a tiempo de tromboplastina parcial activada (KpTT) 2.0-2.5 veces el control hasta lograr 2 días consecutivos con R.I.N. terapéutico. # ajustada a tiempo de tromboplastina parcial activada (KpTT) >2.5 veces el control hasta lograr 2 días consecutivos con R.I.N. terapéutico. § R.I.N.2.0-2.5. W=warfarina. R.I.N= Rango Internacional de Normalización. \$muerte, infarto Q y no Q. ¶ ajustada a tiempo de tromboplastina parcial activada (KpTT) 80-100 segundos 5 a 10 días hasta lograr R.I.N. objetivo. λEl end point primario fue sangrado, neutropenia, trombocitopenia y abandono de la medicación por un efecto adverso no vascular ej: alergia, intolerancia gastrointestinal, lesiones cutáneas. Este punto combinado mostró GRUPO A 10(2.9%), GRUPO B 21(6.3%), GRUPO C 31(9.1%) P=0.005.

duodenal, los 2 debieron ser transfundidos con 2 unidades de glóbulos rojos cada uno. Los otros sangrados fueron hematuria con quiste renal hemorrágico y R.I.N de 9.6, sangrado nasal que resolvió espontáneamente, sangrado ótico que resolvió espontáneamente y sangrado en el sitio de punción inguinal de 10 cm, que se atribuyó a enoxaparina y antiagregación ya que se presentó a las 24 hs. de alta con R.I.N. de 1.0 No se presentaron sangrados mayores ni trombosis de stents.

Cuando se analiza la población todos eran pacientes ≥ 74 años. Si bien el intervalo de confianza fue amplio parecería ser que los sangrados son mayores a los reportados con la doble antiagregación 1.8%. Debido a que los sangrados de mayor implicancia clínica se dieron en los pacientes que tenían rangos supra-óptimos, se enfatiza en mantener los rangos terapéuticos en forma estrecha.

Si bien los estudios iniciales utilizaban dosis de aspirina en general mayor a 100mg una de las preguntas sería si utilizando la dosis <100 mg mas dosis de carga de C de 300 mg y mantenimiento de 75mg/d mas el anticoagulante oral se disminuiría el sangrado. El CURE 10 (prevención de eventos con clopidogrel en angina Inestable) reporto una menor incidencia de sangrado mayor o sangrado que comprometía la vida con bajas dosis de aspirina comparado a altas dosis (>200 mg) (2.55% vs 4.86%)

Otra publicación es un análisis de Lip 14 de 1234 pacientes que fueron sometidos a angioplastia con stent, 35 pacientes (2.8%) tenían fibrilación auricular.

Al ingreso todos los pacientes recibieron heparinas de bajo peso, suspendiéndose la W para poder realizar el procedimiento, luego del mismo, 25 pacientes (71.4%) fueron dados de alta con A y C, mientras que 6 (17.1%) recibieron A y C, 2 pacientes (5.7%) solo C, y 2(5.7%) W mas 1 antiagregante A o C.

Durante el seguimiento la conducta varió ampliamente, lo que denota la falta de consenso. Los autores presentan una propuesta extrapolando evidencia de otros trabajos clínicos. Tabla 3.

De esta tabla los autores extrapolan que la W podría ser una estrategia razonable para los síndromes coronarios agudos como lo demuestra el estudio WARIS II y que la elección del CI sobre la A es por el reporte de ese trabajo que mostró riesgo de sangrado mayor con la combinación W y A. Cabe aclarar que es una sugerencia, no basado en trabajos randomizados y que el clopidogrel meses después de la angioplastia no modifica la mortalidad, tiene un efecto cuestionable en la incidencia de infarto, no es costo-efectivo y genera sangrado mayor.²³

De las opciones terapéuticas posibles tenemos:

- Dar A y ACO. Lo que demostraron el STARS es que no dando el T el riesgo de muerte o infarto aumenta un 50% a los 30 días de 2,5% a 3.6%
- La segunda opción sería dar ACO y C. No existe ningún trabajo randomizado que comparan esta terapéutica. a triple esquema o a AAS ACO.

Tabla 3: Sugerencia en pacientes con F.A. con anticoagulación y stent

| <i>Riesgo de stroke</i> | <i>Estrategia recomendada</i> | <i>Riesgo de sangrado potencial</i> | <i>Presencia de SCA</i> | <i>Tratamiento post angioplastia</i> |
|-------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|--|
| Bajo | A | | | Stent convencional 4 semanas de A+C stent liberador de drogas A+C por 6 a 12 meses |
| Alto | W | Bajo | No | Usar stent convencional de ser posible |
| | | | Si | Stent convencional o liberadores de drogas W+A+C de 3 a 6 meses luego W+C por 12 meses y luego W sola |
| Alto | W | Alto§ | No | Usar stent convencional de ser posible. Stent liberador de drogas W+A+C por 4 semanas, luego W+C por 12 meses luego W sola |
| Alto | W | Alto | SI | Usar stent convencional o Stent liberador de drogas W+A+C por 4 semanas, luego W+C por 12 meses luego W sola |

Tabla 2: A=Aspirina 75 a 81 mg/d. C=clopidogrel 75mg/d, W=warfarina a RIN 2.0 a 2.5. § pacientes con factores de riesgo: >75 a, que reciben anti-inflamatorios, polifarmacia, hipertensión no controlada, historia de sangrado, o mala adherencia al control anticoagulante.

- La tercera opción sería dar A más C y heparina de bajo peso molecular subcutánea por el lapso de 2 a 4 semanas hasta reiniciar el anticoagulante. Esta opción demostró una tendencia al sangrado mayor (3.3% para enoxaparina 1.6% para placebo P=0.08 en el trabajo ATLAST 9
- La cuarta opción sería dar baja dosis de A, C y ACO por un lapso de 4 semanas, ya que el riesgo de trombosis con stent es mayor en las primeras 2 semanas del implante luego decrece, y continuar con un solo antiagregante y ACO.

Hay recomendaciones para los pacientes con síndromes coronarios agudos de continuar con el triple esquema manteniendo un "RIN ajustado" 16 pero no tienen sustento bibliográfico.

- La quinta opción sería dar Ay C por 2-3 semanas y luego iniciar ACO, el estudio ACTIVE W24 que comparó A y C versus W en fibrilación auricular fue concluido precozmente por la mayor cantidad de eventos vasculares (stroke, embolias no centrales, infarto de miocardio y muerte vascular en la rama A y C; sin aumento de sangrado mayor entre los 2 grupos. Esta terapéutica parecería no se una alternativa.

La indicación de warfarina (R.I.N.2.0-3.0) en combinación con A (75-162mg) y clopidogrel (75mg) en pacientes con colocación de stent e indicación concomitante de anticoagulación como la fibrilación auricular es CLASE IIb nivel de evidencia C. El consenso del comité STEMI indica la suspensión del clopidogrel al mes en los stent convencionales y en los stent liberadores de drogas (3 meses para sirolimus y 6 meses para paclitaxel) por el sangrado potencial.¹²

BIBLIOGRAFÍA

- Bertrand ME, Legrand V, Boland J, y col. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. **Circulation** 1998;98:1597-1603.
- Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, y col. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulation therapy after the placement of coronary-artery stents. **N Engl J Med** 1996; 334:1084-1089
- Leon MB, Baim DS, Gordon P, y col. Clinical and angiographic results from the Stent Anticoagulation Regimen Study (STARS). **Circulation** 1996;94(suppl I):I-685. Abstract.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, y col. 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
- Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, y col. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transit ischaemic attack in high-risk patients: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet** 2004;364:331-337.
- Urban Ph, Macaya C, Rupprecht HJ, y col. Randomized Evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients. **Circulation**. 1998;98:2126-2132.
- Bertrand M, Rupprecht HJ, Urban Ph, y col. 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;102:624-629
- Orford J, Fasseas P, Melby S, y col. Safety and efficacy of aspirin, clopidogrel, and warfarin after coronary stent placement in patients with an indication for anticoagulation. **Am Heart J** 2004; 147:463-7
- Batchelor WB, Mahaffey KW, Berger PB, y col. A randomized, placebo-controlled trial of enoxaparin after high-risk coronary stenting: the ATLAST trial. **J Am Coll Cardiol** 2001;38:1608-13
- Berger PB, Bell MR, Hasdai D, y col.. Safety and efficacy of ticlopidine for 2 weeks after successful intracoronary stent placement. **Circulation** 1999;99:248-53
- Task Force from Percutaneous Coronary Intervention of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. **Eur Heart J** 2005;26:805-47
- Antman EM, Anbe DT, Arnsorng PW, y col. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Circulation**. 2004;110 (5):588-636.
- Patti G, Colonna G, Pasceri V, y col. Randomized Trial of High loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention. **Circulation**.2005;111:2099-2106
- Lip G, Karpha M. Anticoagulation and antiplatelet therapy use in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. **CHEST** 2006;130:1823-1827
- Ryan J, Cohenand D, Eisenbergg M. Are drug-eluting stent cost-effective? **Circulation**.2006;114:1736-44
- Schneider H, Weber F, Holzhausen C, y col. Dual antithrombotic therapy after implantation of coronary stents. **Dtsch Med Wochenschr** 2006; 131:1105-1110
- Hurlen m, Abdelnoor M, Smith P, y col. Warfarin, aspirin or both after myocardial infarction. **N. Engl J. Med**, vol 347,13:969-74
- Taniuchi M, Kurz H, Lasala JM. Randomized comparison of ticlopidine and clopidogrel after intracoronary stent implantation in a broad patient population. **Circulation** 2001; 104:539-543
- Müller C, Büttner HJ, Petersen J, y col. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary artery stents. **Circulation** 2000;101:590-3
- Bhatt D, Bertrand M, Berger P, y col. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. **J Am Coll Cardiol** 2002;39:9-14
- Lepántalo A, Virtanen K, Heikkilä J, y col. Limited early antiplatelet effects of 300 mg clopidogrel in patients with aspirin therapy undergoing percutaneous coronary interventions. **Eur Heart J** 2004;25:476-83
- Steinhubl S, Berger P, Mann J, y col. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. **JAMA** 2002;288:2411-20
- Eriksson P. Long term clopidogrel therapy after percutaneous coronary intervention in PCI-CURE and CREDO: the "emperor's new clothes" revisited. **Eur Heart J** 2004; 25:720-722.
- Kastrati, A, Mehilli, J, Pache, J y col. Analysis of 14 trials Comparing sirolimus-Eluting stents with Bare.Metal Stents. **N Engl J Med** 2007;356;10:1030-39
- US Food and Drug Administration Circulatory System Devices Panel. Disponible <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cdrh06.html#circulatory>.