

# Doble antiagregación en pacientes con enfermedad coronaria estable y stent

7/10/2016

Según guías actuales de la Sociedad Europea de Cardiología ([ESC 2014](#)), y de la Asociación Americana de Cardiología [ACC/AHA 2016](#), se recomienda doble antiagregación plaquetaria (DAPT) con AAS y clopidogrel tras la implantación de un stent fármaco-activo, para prevenir las complicaciones trombóticas como la trombosis del stent, asociada con infarto agudo de miocardio (IAM) y muerte. Sin embargo, la duración de la DAPT para la prevención de la trombosis del stent en pacientes con **enfermedad arterial coronaria estable**, ha sido objeto de revisión y de controversia en estos últimos años. La duración de la DAPT con stents metálicos fue mejor definida que la de los stents fármaco-activos, ya que estos presentaban una endotelización posterior variable.

El panel de expertos de la US Food And Drug Administration, [FDA](#), recomendó en 2006 alargar la duración de la DAPT durante un periodo de más de 12 meses después de la implantación de un stent. Se observó que los stents fármaco-activos en comparación con los stents metálicos se asociaban con una reducción en la repetición de la revascularización coronaria, pero se encontró un incremento en la trombosis tardía del stent. Por este motivo se recomendó DAPT en pacientes con bajo riesgo de hemorragia durante al menos 1 año. Sin embargo, se precisaban investigaciones adicionales para esclarecer la seguridad y la efectividad de los stents fármaco-activos en poblaciones específicas y la duración ideal de la terapia antiagregante.



Los datos de un gran ensayo clínico, [DAPT 2014](#), no avalaron esta hipótesis, ya que se demostró una reducción de los eventos isquémicos pero también un incremento en el riesgo de hemorragia, que se asociaba a la DAPT durante más de 30 meses, frente a 12 meses, después de la colocación del stent.

En los últimos 5 años, diferentes ensayos han valorado la DAPT con distintas duraciones (3-6 meses vs 12 meses, o bien 12 meses vs 18-36 meses) y se observó el impacto obtenido en los eventos adversos isquémicos, específicamente en el riesgo de trombosis del stent.

- En los estudios con una duración de la DAPT más corta (3-6 meses vs 12 meses) con stents fármaco-activos de nueva generación principalmente, no se encontró un incremento en el riesgo de trombosis del stent. Sin embargo, estos estudios tuvieron baja potencia individualmente para detectar diferencias, sobre todo en eventos raros, como trombosis del stent. Se observó una reducción marcada de las hemorragias mayores y no se incrementaba la mortalidad global ni cardiovascular.
- Por otro lado, cuando se analizaron los ensayos con una mayor duración de la DAPT (12 meses vs  $\geq 12$  meses: 18-36 meses) se observaron reducciones de IAM y trombosis del stent, pero a costa también de un incremento de la mortalidad global y de las hemorragias mayores.

## Comparación de ensayos según duración

Ensayo , año publicación	Nº pacientes	Duración DAPT	Mortalidad CV	IAM	Trombosis stent	Mortalidad Global	Hemorragias mayores
<a href="#">Excellent 2012</a>	n= 1443	3-6 m vs 12 m (excepto Prodigy, 6 m vs 24 m)	No diferencias entre ambos grupos	No diferencias entre ambos grupos	No diferencias entre ambos grupos	No diferencias entre ambos grupos	Reducción en los grupos de menor duración (3-6 m)
<a href="#">PRODIGY 2012</a>	n= 2013						
<a href="#">RESET 2012</a>	n= 2117						
<a href="#">Optimize 2013</a>	n= 3119						
<a href="#">ITALIC 2014</a>	n= 1850						
<a href="#">SECURITY 2014</a>	n= 1399						
<a href="#">ISAR-SAFE 2015*</a>	n =4005	12 m vs 18-36 m	No hay diferencias entre ambos grupos	Reducción (OR: 0,53; IC 95% 0, 42-0,66)	Reducción (OR: 0,30; IC 95% 0,19-0,49)	Incremento (OR: 1,30; IC 95% 1,02-1,66)	Incremento (OR: 1,62; IC 95% 1,26-2,09)
<a href="#">ARTIC Interruption 2014</a>	n= 1259						
<a href="#">DAPT 2014</a>	n= 9961						
<a href="#">DES LATE 2014</a>	n= 5045						

\*En el ensayo ISAR-SAFE no se vieron diferencias en los resultados clínicos entre 6 y 12 meses en la DAPT después de implantación de un stent fármaco-activo. Sin embargo, los resultados de este ensayo deben ser considerados en vista de la terminación precoz del ensayo y de la baja tasa de eventos esperados.

Se han publicado varios meta-análisis en pacientes con enfermedad arterial coronaria estable, en los que se compararon tratamientos con DAPT de corta duración con otros de duración más larga ( $\leq 6$  meses o  $<12$  meses vs  $\geq 12$  m) (Ziada 2016, Giustino 2015, Palmerini 2015), la duración corta de la DAPT se asoció con una reducción en las hemorragias mayores o clínicamente significativas y bajas tasas en la mortalidad, sin incremento en los eventos trombóticos e isquémicos; solo en algún caso- Giustino 2015- se observó algún incremento en los IAM y en las trombosis del stent, pero sin ser significativos (con los stent de segunda generación). En los meta-análisis en los que se compararon tratamientos con DAPT de larga duración con otros de duración más corta, ( $\geq 12$  meses vs 12 meses o  $\leq 6$  meses) (Elmariah 2015, Navarese 2015, Cassese 2012), la extensión de la duración de la DAPT mostró grandes incrementos en las hemorragias mayores, sin reducción en la mortalidad por cualquier causa y en la mortalidad cardiovascular y no cardiovascular (Elmariah), aunque en ocasiones se observase reducción significativa en los infartos (Navarese).

Se ha publicado en este año la Guía de la ACC/AHA (Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana de Cardiología) en la que se aborda la duración de la DAPT con aspirina e inhibidores del receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub> (clopidogrel) en pacientes con enfermedad arterial coronaria estable (EACE), a los que se les ha aplicado en especial nuevas generaciones de stent fármaco-activos y no tratados con terapia anticoagulante. La postura de las guías tanto de la Sociedad Europea como de la Sociedad Americana de Cardiología son coincidentes en la duración de la DA en estos pacientes, dependiendo del tipo de stent.

## Recomendaciones de las Sociedades Americana y Europea en pacientes con stent y enfermedad coronaria estable

### Recomendaciones DAPT en pacientes con un stent y con enfermedad coronaria estable, con grado de recomendación y nivel de evidencia

#### Guía ACC/AHA 2016

- Después de una implantación de un stent metálico, debe administrarse clopidogrel durante al menos 1 mes (I)
- Después de una implantación de un stent fármaco-activo, debe administrarse clopidogrel durante al menos 6 meses (I)
- La dosis diaria recomendada de forma habitual de aspirina es 81 mg (75-100 mg) (I)
- Después de una implantación de un stent metálico o de uno fármaco-activo, con tolerancia a la DAPT y sin complicaciones hemorrágicas (como hemorragias anteriores por DAPT, coagulopatías, o uso de anticoagulantes orales), se aconseja continuar con clopidogrel durante más de 1 mes en los que llevan stent metálico y más de 6 meses en los de stent fármaco-activo (IIb)
- Después de la implantación de un stent fármaco-activo en pacientes con riesgo alto de hemorragia (ver tabla 4 guía ACC/AHA) o ante la existencia de alto riesgo de complicaciones hemorrágicas graves, se aconseja abandonar clopidogrel después de 3 meses (IIb)

#### Guía ESC 2014

- Después de la implantación de un stent metálico, debe administrarse clopidogrel durante al menos 1 mes (IA)
- Después de la implantación de un stent fármaco-activo, debe administrarse clopidogrel durante 6 meses (IB)
- Se puede considerar DAPT, menos de 6 meses después de la implantación de un stent fármaco-activo en pacientes con alto riesgo de hemorragia (IIb A)
- Se recomienda terapia antiagregante con aspirina en monoterapia, diariamente y de forma indefinida (IA)

ACC/AHA: Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana de Cardiología; ESC: Sociedad Europea de Cardiología; DAPT: doble antiagregación; mg: miligramo

## Conclusiones

La duración de la DAPT en pacientes con enfermedad coronaria estable a los que se les ha implantado un stent, precisa una valoración entre el descenso de riesgo isquémico y el incremento en el riesgo de hemorragia.

En pacientes con enfermedad arterial coronaria estable con stent metálicos, se recomienda DAPT durante 1 mes y a los que se les ha implantado un stent no metálico se recomienda una duración de la DAPT durante 6 meses. Si la tolerancia es adecuada valorar continuar tratamiento. En caso de alto riesgo de hemorragia abandonar clopidogrel a los 3 meses.

En la DAPT de corta duración se reduce el riesgo de complicaciones hemorrágicas y no existen suficientes evidencias de un incremento en el riesgo de muerte ni de eventos isquémicos.

Reconsiderar la DAPT más allá de 12 meses en pacientes con enfermedad coronaria estable y con stent fármaco-activos de segunda generación e individualizar la duración de la terapia basada en el balance beneficio-riesgo. Estas duraciones se asocian con reducciones de infarto de miocardio y de trombosis del stent y también con incrementos en las hemorragias mayores, con un paradójico incremento en la mortalidad global, y con ausencia de diferencias en la mortalidad cardiovascular.

*Autores: M<sup>a</sup> Rosa Miranda Hidalgo y Juan Sebastián Gil Alonso. Revisado por Judit Ceruelo Bermejo*