



## DOBLE ANTIAGREGACIÓN EN PACIENTES CON STENT FARMACOACTIVO

### Problema y Justificación:

Existe incertidumbre sobre la duración de tratamiento de clopidogrel tras la implantación de stent liberadores de fármacos (SLF).

Los tratamientos indefinidos con clopidogrel, excepto por intolerancia a AAS, no están avalados por la evidencia científica.<sup>1</sup>

La publicación de un nuevo artículo en NEJM sobre duración de doble antiagregación aporta nuevos datos.

La doble antiagregación frente a AAS se asocia a mayor número de sangrados gastrointestinales graves al año de una intervención coronaria percutánea (1,4% vs 0,3%  $p=0,011$ ).<sup>2</sup>

La prescripción en RXXI tiende a cronificar tratamientos si no queda explícita la duración del mismo. Dado que el médico de familia puede continuar el tratamiento con clopidogrel más allá de un año mediante el "visado automático", sería deseable emitir recomendaciones claras de en qué situaciones la prolongación de la doble antiagregación es adecuada y cuando no.

### Objetivo:

Revisar la duración de tratamiento de la doble antiagregación.

Transmitir el mensaje y la información a los profesionales médicos de atención primaria.

### Pregunta:

¿Cuánto tiempo debe mantenerse la doble antiagregación?

Guía para de ACC/AHA/SCAI 2007.

Recomendaciones para la Terapia Dual Antiagregante (TDA)		
Indicación	TDA recomendada	Duración de la TDA
Enfermedad arterial coronaria		
Prevención primaria	No	NA
Prevención secundaria	No	NA
NSTEMI/AI	Si	1 año (mínimo 3 meses)
STEMI sin ICP	Si	Hasta 28 días mientras esta hospitalizado
ICP	Si	BMS: 1 año (mínimo 1 mes) DES: al menos 1 año
Ictus		
Ictus isquémico aterosclerótico (prevención primaria y secundaria)	No	NA
Cardioembólico (FA)	No	NA
NSTEMI = Infarto de miocardio sin elevación del segmento ST; AI = angina inestable; STEMI = infarto (agudo) de miocardio con elevación del segmento ST; ICP = intervención coronaria percutánea; FA = fibrilación auricular; NA= no aplicable; BMS = stent metálico; DES = stent farmacoactivo		
<i>Adaptado de: Ann Pharmacother 2008; 42: 550-7</i>		

Modificaciones 2009: BMS y DES: 12 meses (B). Puede considerarse 15 meses si DES (C)



Indicación	Duración de la TDA
SCA sin elevación ST	12 meses
SCA con elevación ST	1 mes
stent	Al menos 12 meses

Ficha técnica Clopidogrel<sup>4</sup>

Indicación	Duración de la TDA
SCA sin elevación ST	12 meses (beneficio máximo a los 3 meses)
SCA con elevación ST	No se ha estudiado beneficio más allá de 4 semanas

### ¿Cual es la duración óptima de la doble antiagregación en pacientes con stent liberador de fármacos?

- La incidencia de trombosis subaguda con SLF no difiere de los stent metálicos: 1%. El momento principal de aparición es en los primeros 7 días.<sup>5</sup>
- Tasa de trombosis tardía (9-12 meses): 0,3-0,5%. 1 paciente de cada 200 o 300 tratados<sup>5</sup>.
- Riesgo de trombosis tardía (>1 año post-implantación), es bajo (aprox. 0.6 /1000 paciente / año<sup>1</sup>.
- Suspender tratamiento de clopidogrel en los primeros seis meses es el mayor predictor de trombosis. Finalizarlo tras seis meses no fue predictor de trombosis<sup>6</sup>
- Un estudio observacional con 4.666 pacientes tratados con SLF o con stent convencional, evaluó el beneficio de prolongar el tratamiento con clopidogrel en ambos tipos de stent.
  - En los pacientes en los que se había implantado un stent convencional, el prolongar el tratamiento con clopidogrel no ejerció ninguna influencia sobre la incidencia de muerte o IAM entre los 6 y los 24 meses.
  - Por el contrario, la prolongación de la doble antiagregación sí redujo la incidencia de muerte o IAM durante este tiempo en los pacientes tratados con SLF<sup>7</sup>
- Según un reciente estudio (Park 2010)<sup>8</sup> **extender la terapia dual antiagregante (TDA) con clopidogrel y aspirina (AAS) más allá de 12 meses no mejora los resultados (reducción de IAM, muerte de origen cardiovascular) frente a la terapia con aspirina sola.**

#### **Duration of Dual Antiplatelet Therapy after Implantation of Drug-Eluting Stents: PARK, et al. NEJM 362:15 1374-1382.**

**-Diseño:** Análisis de datos de los pacientes incluidos en dos ensayos clínicos randomizados abiertos (REAL-LATE, ZEST-LATE)

**-Nº de pacientes:** 2701. Media de seguimiento 19,2 meses tras randomización. Pérdidas 0,6%. Edad media 62 años, 30% mujeres, 26% Diabéticos. 50% enfermedad multivascular y más 60% SCA como motivo de PCI. SLF más común fue sirólimus.

**-Tratamiento.** Tras 12 meses

- **grupo activo:** Clopidogrel 75 mg + AAS (100 o 200 mg)
- **grupo control:** AAS baja dosis (100 o 200 mg)

**-Criterios de inclusión:** Implante de stent liberador de fármaco (SLF) al menos 12 meses previos al reclutamiento, sin enfermedad vascular grave (IM, ictus o revascularización de repetición) y sin sangrado gastrointestinal grave, que mantuvieron la doble antiagregación durante todo el estudio.

**-Criterios de exclusión:** Sin contraindicación a los antiagregantes.

**-Variables principal y secundarias.** Infarto o muerte por causas vasculares; variable compuesta de ictus, muerte por cualquier causa, trombosis del stent, Hemorragia grave.

**-Tipo de análisis:** Análisis por intención de tratar.

#### **Resultados**

Variable evaluada en el estudio (tasa de evento a los 24 meses KM)	CLOPI + AAS N=1357	AAS N=1344	HR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)*
<b>Resultado principal</b> -IM o muerte por causas vasculares.	1,8%	1,2%	1.65 (0.80-3.36)	Ns	NA
<b>Resultados secundarios</b> Compuesta de IM, ictus, muerte por cualquier causa	3,2%	1,8%	1,73(0,99-3.00)	0,05(ns)	NA
Muerte por cualquier causa	1,6%	1,4%		0,24(ns)	NA
Trombosis de stent	0,4%	0,4%		0,76(ns)	NA
Hemorragia grave	0,2%	0,1%		Ns(ns)	NA

Adherencia al tratamiento: 90% a los 12 meses y 80% a los 24 para el grupo tratamiento. 90% para el control tanto a

los 12, como 24 meses.

**Problemas de validez:**

- Tasa de eventos en la variable principal a los 2 años menor de la esperada (5% para AAS sola basados en el estudio BASKET-LATE, Este estudio mostró una alta cifra de trombosis tardía (2,6%), superior a otros datos publicados.)
- Abierto.
- Evaluado para la primera generación de SLF.

**Table 3. Outcome Rates at 12 Months and 24 Months, According to Treatment Group.\***

Outcome	Total No. of Events		Cumulative Event Rate at 12 Mo		Cumulative Event Rate at 24 Mo		Hazard Ratio (95% CI) <sup>†</sup>	P Value
	Clopidogrel + Aspirin	Aspirin Alone	Clopidogrel + Aspirin	Aspirin Alone	Clopidogrel + Aspirin	Aspirin Alone		
Primary end point: MI or death from cardiac causes	20	12	0.7	0.5	1.8	1.2	1.65 (0.80–3.36)	0.17
Secondary end points								
Death from any cause	20	13	0.5	0.5	1.6	1.4	1.52 (0.75–3.50)	0.24
MI	10	7	0.4	0.3	0.8	0.7	1.41 (0.54–3.71)	0.49
Stroke	9	4	0.3	0.3	1.0	0.3	2.22 (0.68–7.20)	0.19
Stent thrombosis, definite	5	4	0.2	0.1	0.4	0.4	1.23 (0.33–4.58)	0.76
Repeat revascularization	36	26	1.7	1.1	3.1	2.4	1.37 (0.83–2.27)	0.22
MI or death from any cause	27	17	0.8	0.8	2.3	1.7	1.57 (0.85–2.88)	0.15
MI, stroke, or death from any cause	35	20	1.1	1.1	3.2	1.8	1.73 (0.99–3.00)	0.05
MI, stroke, or death from cardiac causes	28	15	1.0	0.8	2.7	1.3	1.84 (0.99–3.45)	0.06
Major bleeding, according to TIMI criteria <sup>‡</sup>	3	1	0.2	0.1	0.2	0.1	2.96 (0.31–28.46)	0.35

\* For the total number of events for each type of end point, first events only are counted. Cumulative rates of events are based on Kaplan–Meier estimates. All deaths were considered to be from cardiac causes unless an unequivocal noncardiac cause could be established. MI denotes myocardial infarction.

<sup>†</sup> Hazard ratios are for the dual-therapy group as compared with the aspirin-alone group.

<sup>‡</sup> Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) major bleeding refers to adjudicated events in accordance with previously used TIMI criteria.<sup>18</sup>

**Conclusiones:**

- Los pacientes con implantación de stent liberadores de fármacos puede indicarse la doble antiagregación (AAS junto con clopidogrel) durante 12 meses, si no son pacientes de alto riesgo de sangrado gastrointestinal. Es recomendable asegurar el control del cumplimiento farmacológico y la adherencia sobre todo en periodos de mayor riesgo de trombosis (30 días tras implantación y entre los 6-9 meses posteriores)<sup>5</sup>.
- Según Park et al extender la terapia más allá de 12 meses no mejora los resultados de la variable compuesta principal muerte o infarto de miocardio. La causa principal de indicación para la implantación de stent fue angina estable (37%) y angina inestable (40%). Los pacientes no debían haber sufrido un evento adverso cardiovascular (IM, ictus, revascularización) en los 12 meses previos al reclutamiento.
- La tasa de trombosis tardía más allá de un año se ha documentado en 1 cada 200 o 300 pacientes
- La tasa de hemorragia grave al año se ha descrito en 1,4%<sup>2</sup>.
- La adherencia al tratamiento disminuye al año<sup>6</sup>.
- El tratamiento indefinido no está basado en evidencia científica.

**Otras consideraciones:**

- Todos los tratamientos de visado requieren renovación de informe de forma anual. La continuación de tratamiento más allá de un año debe ser justificada.
- El informe clínico es actualmente el medio de comunicación más común entre profesionales de los distintos niveles asistenciales (AH/AP). Una redacción adecuada ayuda a transmitir mejor información a los pacientes.



**Autor/Revisor:**

Elena Hevia Alvarez/Juan Carlos Dominguez/Mariola Caraballo

<sup>1</sup> Antiagregación plaquetaria en pacientes con riesgo cardiovascular. Guía farmacoterapéutica interniveles de las islas baleares. Enero-marzo 2009. Disponible en <http://www.elcomprimido.com>.

<sup>2</sup> Aronow HD, Steinhubl SR, Brennan DM, Berger PB, Topol EJ; CREDO Investigators.

Bleeding risk associated with 1 year of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: Insights from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. *Am Heart J.* 2009 Feb;157(2):369-74

<sup>3</sup> Antiplatelet treatment – Management. Disponible en [http://www.cks.nhs.uk/antiplatelet\\_treatment](http://www.cks.nhs.uk/antiplatelet_treatment)

<sup>4</sup> Ficha técnica Iscover. Consultado 07/06/2010 en

[www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Iscover/emea-combined-h175es.pdf](http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Iscover/emea-combined-h175es.pdf)

<sup>5</sup> Zueco J; De la Torre JM et al. Seguridad a largo plazo de los stents recubiertos. El fenómeno de la trombosis tardía. *Resv Esp. Cardio Supl.* 2007;7:80E-90E

<sup>6</sup> Airlodi, F Clombo, A, Morici, N et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation* 2007;116:745.

<sup>7</sup> Eisenstein EI, Anstrom KJ, Kong DF, Sahw LK et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2006: E1-E10

<sup>8</sup> Park SJ, Park W et al. Duration of Dual Antiplatelet Therapy after Implantation of Drug-Eluting Stents. *NEJM*