

REVISIÓN

# Nuevos fármacos antiagregantes en el síndrome coronario agudo y su utilización en el servicio de urgencias

JOAQUÍN VELILLA MOLINER<sup>1</sup>, JAVIER POVAR MARCO<sup>1</sup>, BELEN GROS BAÑERES<sup>1</sup>, MIGUEL SANTALÓ BEL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. <sup>2</sup>Hospital de Sant Pau, Barcelona, España.

## CORRESPONDENCIA:

Joaquín Velilla Moliner  
Servicio de Urgencias  
Hospital Miguel Servet  
Isabel la Católica, 3  
50012 Zaragoza, España  
E-mail: jovelilla@terra.es

## FECHA DE RECEPCIÓN:

9-2-2012

## FECHA DE ACEPTACIÓN:

24-4-2012

## CONFLICTO DE INTERESES:

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación al presente artículo.

En los últimos años ha habido novedades significativas en las estrategias de manejo y en los fármacos utilizados en el tratamiento del síndrome coronario agudo (SCA). Hasta hoy, las guías de práctica clínica recomendaban el uso de doble terapia antiagregante con aspirina y clopidogrel. Dos nuevos inhibidores del receptor P2Y<sub>12</sub> (prasugrel y ticagrelor) han sido aprobados como tratamiento del SCA, y muestran una inhibición plaquetaria más rápida y más eficaz. Esta incorporación a la práctica clínica implica un cambio importante en el manejo de estos pacientes en su fase aguda. Se revisa brevemente la fisiopatología del proceso trombótico, los inicios de la antiagregación y los ensayos clínicos llevados a cabo con estos nuevos fármacos, así como su utilización en los servicios de urgencias. [Emergencias 2013;25:58-65]

**Palabras clave:** Síndrome coronario agudo. Antiagregante. Servicio de urgencias.

## Introducción

El síndrome coronario agudo (SCA) causa la mitad de todas las muertes por enfermedad cardiovascular<sup>1</sup>. En España, la cardiopatía isquémica es la primera causa individual de mortalidad en hombres (10,5%) y la segunda en mujeres (9%)<sup>2</sup>. Cada año se producen cerca de 70.000 casos de infarto agudo de miocardio (IAM), de los que dos terceras partes ingresarán en los hospitales y el resto fallecerán antes de poder ser atendidos en el medio adecuado. Aunque esta incidencia se halla entre las más bajas del mundo y parece estar estabilizada, datos de estudios recientes realizados en nuestro medio demuestran la elevada incidencia de IAM en el anciano<sup>3</sup>, una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (FRC) en el adulto<sup>4</sup> y un empeoramiento del perfil de riesgo cardiovascular en la población joven<sup>5</sup>.

En la última década se han producido novedades significativas en las estrategias de manejo y en los fármacos utilizados en el tratamiento de SCA que se han trasladado a las guías de la práctica clínica.

Los servicios de salud han realizado un gran esfuerzo económico para implantar estos avances terapéuticos, como queda patente en el incremento progresivo del número de coronariografías y procedimientos de revascularización percutánea realizados en nuestros hospitales<sup>6</sup>. La incorporación al arsenal farmacológico de nuevos antiagregantes más eficaces es la consecuencia lógica del papel central que juegan las plaquetas en la fisiopatología del SCA. En este trabajo se revisa el proceso trombótico, las características de los nuevos fármacos antiagregantes y el papel que pueden tener en el manejo de los pacientes con SCA en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH).

## Proceso trombótico

La exposición crónica y repetida a los FRC produce una activación y una disfunción del endotelio, que se caracteriza por una disminución en la biodisponibilidad de óxido nítrico y de todos los mecanismos fisiológicos de protección cardiovas-

cular que de él derivan<sup>7</sup>. A partir de esta disfunción endotelial y una vez fijados los monocitos y linfocitos T en la superficie del endotelio, se desarrollarán las placas ateroscleróticas, que constan principalmente de células espumosas (monocitos convertidos en macrófagos que contienen lípidos fagocitados), células de músculo liso y lípidos extracelulares recubiertos por una capa rica en colágeno en contacto con la luz vascular. A medida que la placa aterosclerótica va aumentando de volumen, se incrementa el contenido de colesterol y disminuye el de ésteres de colesterol, de forma que se ha relacionado el contenido de colesterol libre con la inestabilidad de la placa<sup>8</sup>. El balance final, en relación con un entorno de alta densidad inflamatoria, es la destrucción (fisura y/o ruptura) de la estructura de la placa de ateroma. La exposición de los componentes de la matriz subendotelial induce la adhesión, la activación y la agregación de las plaquetas, con producción de un trombo plaquetario que puede derivar en la aparición de un evento isquémico coronario.

### *Adhesión plaquetaria*

Comprende el transporte por difusión de las plaquetas hacia la superficie reactiva y la interacción de los receptores de la membrana plaquetaria con sus respectivos ligandos en las estructuras de la pared lesionada. Entre los componentes de la matriz extracelular que interaccionan con los distintos receptores plaquetarios existen diferentes tipos de colágenos, el factor de Von Willebrand (FVW), el fibrinógeno, la fibronectina y otras proteínas de adhesión como laminina, vitronectina, fibulina y tromboespondina<sup>9</sup>.

### *Activación plaquetaria*

Diversos estímulos pueden generar la activación plaquetaria mediante tres respuestas: cambio de forma, secreción de sustancias y agregación. Se puede considerar que el colágeno y el FVW son los agonistas primarios en el proceso de activación y adhesión de las plaquetas, que luego se ve favorecido y potenciado por el ADP liberado por los eritrocitos hemolizados en el área de la lesión vascular, la trombina y la epinefrina circulantes, así como la interacción de varios agonistas con sus receptores plaquetarios.

A través de la vía de la fosfolipasa C y tras activación de proteínas G (Gq y Gi) se induce la formación de dos mensajeros: el inositol trifosfato y el diaciglicerol. Esto permite la movilización de calcio y de proteinkinasa y se produce la contrac-

ción plaquetaria, la secreción de contenido de los gránulos plaquetarios y la activación de la fosfolipasa A2 que por el efecto de la ciclooxigenasa termina formando tromboxano A2 (TXA2).

### *Agregación plaquetaria*

Con independencia del estímulo que produce la activación plaquetaria, la vía final del proceso que conduce a la agregación plaquetaria está mediada por el receptor plaquetario GPIIb/IIIa. El receptor de la GPIIb/IIIa es la proteína más abundante en la superficie plaquetaria y está compuesto por dos unidades proteínicas (IIb y IIIa). La activación de este receptor supone un cambio de conformación en las dos subunidades, de modo que exponen el dominio de unión RGD para diversos ligandos. El fibrinógeno (de origen plasmático o plaquetario) es la proteína que se une mayoritariamente al dominio RGD del receptor GPIIb/IIIa y su estructura dimérica permite su interacción con dos plaquetas simultáneamente, lo que favorece la agregación plaquetaria<sup>10</sup>.

En la fase final de la formación del trombo, el fibrinógeno se convierte en fibrina por la trombina y esto conduce a la estabilización del agregado de plaquetas.

## **Fármacos antiagregantes en el SCA**

La aspirina inhibe irreversiblemente la ciclooxigenasa (COX-1) plaquetaria y bloquea la síntesis de TXA2, lo que conlleva una disminución de la activación y agregación plaquetar. En la década de los 80 diversos estudios aleatorizados demostraron la eficacia de la aspirina en la reducción de la mortalidad y de la recurrencia de eventos coronarios en el infarto de miocardio y en la angina inestable<sup>11,12</sup>. La aspirina es desde entonces el fármaco antiagregante de primera línea en todas las formas de presentación del SCA.

La vía del TXA2 es sólo uno de los mecanismos de activación plaquetar, por lo que la aspirina no inhibe completamente la agregación plaquetaria y muchos pacientes siguen experimentando episodios trombóticos. Para evitarlos es necesario asociar un segundo fármaco antiagregante con diferente mecanismo de acción, como las tienopiridinas.

Las tienopiridinas son agentes antiagregantes que inhiben de forma irreversible el receptor P2Y<sub>12</sub>, que previene su unión con el ADP (adenosínfosfato), que es el agonista más importante para reclutar plaquetas y generar un trombo<sup>13</sup>. La ticlopidina fue la primera tienopiridina aprobada

para uso clínico en 1991. En los años 90 varios estudios demostraron la superioridad de la asociación de aspirina y ticlopidina frente a la combinación de aspirina y warfarina en la prevención de complicaciones isquémicas y hemorrágicas tras la implantación de *stents* coronarios<sup>14,15</sup>. Debido a sus numerosos efectos secundarios (trombopenia, neutropenia, prurito, alteraciones gastrointestinales...), la ticlopidina fue rápidamente reemplazada por el clopidogrel. Entre los años 2001 y 2005 aparecen varios ensayos clínicos que demostraron importantes beneficios con el uso de clopidogrel en pacientes con SCA sin elevación del segmento ST (SCA-EST)<sup>16</sup> y en pacientes con SCA con elevación del segmento ST (SCA-CEST)<sup>17-19</sup>. El clopidogrel se convirtió, en asociación con la aspirina, en la terapia inicial y estándar del SCA, con un beneficio especialmente reseñable en el contexto del intervencionismo coronario percutáneo (ICP).

El clopidogrel es un profármaco que requiere biotransformación hepática a su metabolito activo. Además, el 85% se inactiva a través de las esterasas intestinales, y únicamente el 15% sufre los procesos de oxidación por las isoformas del citocromo P450 (CYP2C19 y CYP3A4) hasta convertirse en un metabolito activo.

En los últimos años, numerosos estudios están demostrando un considerable porcentaje de pacientes que presentan eventos isquémicos recurrentes en su seguimiento. Se ha estimado que los pacientes que muestran efectos subóptimos ("resistentes" o "mal respondedores") pueden llegar al 5-40% según las características de la población, el tipo de función plaquetaria analizado y los valores de corte empleados<sup>20-27</sup>.

Los mecanismos que influyen en la variabilidad interindividual de la respuesta al clopidogrel pueden agruparse en tres grandes categorías: factores genéticos, celulares y clínicos. Los estudios de farmacogenética han evaluado los polimorfismos de diferentes genes involucrados en los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos del clopidogrel que se asocian a una disminución de su conversión a metabolito activo<sup>28</sup>. Algunos de estos genes codifican proteínas y enzimas que participan en la absorción y el metabolismo hepático del clopidogrel, así como genes que codifican receptores de la membrana plaquetaria. Sin embargo, un reciente metanálisis sobre 32 estudios concluye que aunque se observó una asociación entre el genotipo CYP2C<sup>19</sup> y la respuesta a clopidogrel, en general no hubo asociación significativa del genotipo con eventos cardiovasculares<sup>29</sup>. Entre los factores celulares se ha indicado, por ejemplo, que un recambio plaquetario acelerado, debido a la aparición de

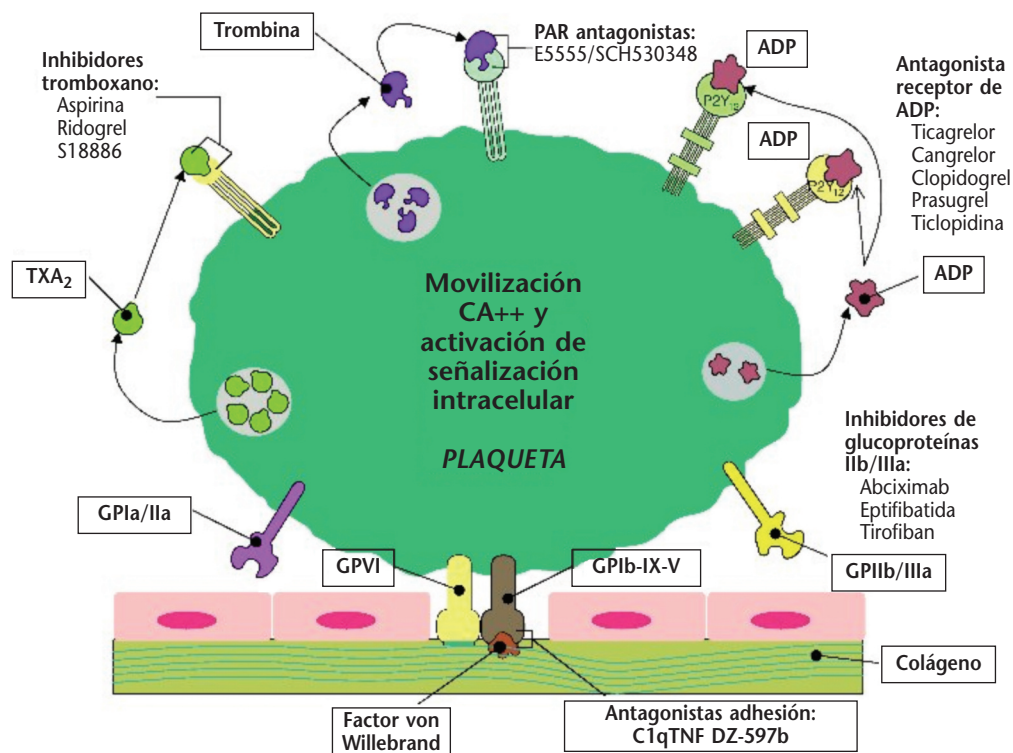
plaquetas inmaduras y más reactivas, reduce la capacidad de respuesta al clopidogrel<sup>30</sup>. Como factores clínicos, el cumplimiento terapéutico es el más importante. También lo son la interacción farmacológica (estatinas, calcioantagonistas, inhibidores de la bomba de protones), la obesidad, la diabetes mellitus, el tabaquismo y el padecer un evento coronario agudo durante el tratamiento<sup>31</sup>.

Una de las medidas para intentar suplir este efecto subóptimo ha sido aumentar la dosis de clopidogrel. Así, en el estudio CURRENT/OASIS 7<sup>32</sup> la frecuencia de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio o ictus a los 30 días –objetivo primario del estudio– fue similar en ambos grupos con un aumento de las hemorragias graves en el grupo a doble dosis. Se incluyó a 25.087 pacientes con SCA en los que se había programado una angiografía en las 72 h siguientes a la llegada al hospital. Se les asignó aleatoriamente una dosis alta (600 mg de clopidogrel el primer día, seguidos de 150 mg una vez al día durante 7 días, seguidos de 75 mg diarios durante el resto del mes) o una dosis estándar de clopidogrel durante 1 mes. Con las dosis altas el riesgo de trombosis en el *stent* se redujo en un 30% y el riesgo de infarto de miocardio en un 22% en el subgrupo de pacientes tratados con ICP (n = 17.232), mientras que no se observó efecto beneficioso alguno en los pacientes que no fueron tratados con ICP.

Los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (IGP) pueden utilizarse asociados a la doble antiagregación en el tratamiento del SCA. Las últimas guías europeas de revascularización miocárdica<sup>33</sup> desaconsejan su empleo en pacientes que van a ser tratados de manera conservadora y los recomiendan especialmente en pacientes con bajo riesgo hemorrágico tratados de forma invasiva. En cuanto al momento de la administración respecto al ICP, su uso pretratamiento (*upstream*) permanece en continuo debate y las guías se decantan por el uso en la propia sala de hemodinámica (*downstream*) en pacientes con evidencia de elevada carga trombótica intracoronaria.

### *Los nuevos antagonistas del receptor P2Y<sub>12</sub>*

La investigación de nuevas dianas terapéuticas plaquetarias y sus correspondientes fármacos antiagregantes se encuentra en distintas fases de desarrollo. Existen distintos fármacos en estudio según el receptor plaquetario con el que interactúan (Figura 1). Entre ellos destacan los inhibidores de los receptores de tromboxano/prostaciclina como el terutrobán (S18886), los inhibidores del receptor PAR 1 como el vorapaxar (SCH530348) y los



**Figura 1.** Clasificación y mecanismo de acción de los fármacos antiagregantes. ADP: adenosindifosfato; PAR: receptor activado por proteasas; GP: glicoproteína. TXA<sub>2</sub>: tromboxano A<sub>2</sub>.

nuevos inhibidores del receptor de ADP P2Y<sub>12</sub> como cangrelor (estudios en fase 3 suspendidos), prasugrel (TRITON TIMI 38)<sup>34</sup> y ticagrelor (PLATO)<sup>35</sup>. Estos dos últimos están mostrando un efecto antiagregante eficaz, con una inhibición plaquetaria más intensa y más rápida que el clopidogrel.

### Prasugrel

El prasugrel es una nueva tienopiridina que se administra por vía oral y, al igual que el clopidogrel, debe sufrir una biotransformación para ejercer su efecto de bloqueo irreversible del receptor P2Y<sub>12</sub><sup>36</sup>. La principal diferencia farmacocinética respecto al clopidogrel es que el prasugrel se convierte en su metabolito activo de manera más efectiva, a través de un proceso que comporta una hidrólisis producida por carboxiesterasas, principalmente en el intestino, seguido de un único paso dependiente del CYP hepático. Dado que los metabolitos activos del clopidogrel y del prasugrel son equipotentes en cuanto a la inhibición plaquetaria, la mayor producción de metabolito activo que se obtiene con prasugrel proporciona una inhibición plaquetaria superior. Además, su absorción oral y su metabolismo son más rápidos, lo que permite obtener concentraciones máximas al cabo de 30 minutos<sup>37</sup>.

El estudio en fase 2 JUMBO-TIMI 26 de búsqueda de dosis adecuada de prasugrel demostró una incidencia similar de sangrados, con tendencia a una mayor eficacia del prasugrel frente al clopidogrel. Este estudio constituyó el antecedente del estudio en fase 3 *Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction (TRITON-TIMI 38)*<sup>34</sup>. En este estudio, 13.608 pacientes con SCA de riesgo moderado-alto, con planificación de ICP, fueron aleatorizados para recibir prasugrel (dosis inicial de 60 mg seguida de dosis de mantenimiento con 10 mg/día) o clopidogrel (dosis inicial de 300 mg seguida de dosis de mantenimiento con 75 mg/día). El prasugrel fue superior al clopidogrel para el objetivo combinado de mortalidad cardiovascular, IAM, ictus isquémico y trombosis del *stent* [9,9% vs 12,1%; HR = 0,81 (0,73-0,90); p < 0,001], si bien no redujo la mortalidad global. Sin embargo, este beneficio clínico (reducción relativa del 19%) conllevó mayor riesgo hemorrágico en relación al clopidogrel [2,4% frente a 1,8%, hazard ratio (HR) 1,32], sobre todo en los subgrupos de pacientes con historia previa de ictus, edad superior a 75 años e inferior a 60 kg. El beneficio fue particularmente llamativo en los pacientes diabéticos (reducción significativa del 30%)<sup>38</sup> y en la cohorte de 3.534 pacientes con SCACEST (reducción del 21%)<sup>39</sup>.

En el 40% de pacientes del estudio TRITON-TIMI 38 que fueron sometidos a cirugía de revascularización coronaria, el prasugrel aumentó la incidencia de hemorragias mayores (18,8% frente a 2,7%, HR 9,19), por lo que no debería administrarse una semana antes de la realización de la cirugía.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó el prasugrel en 2009 como una alternativa al clopidogrel para la prevención de eventos aterotrombóticos, asociado a aspirina, en pacientes con SCACEST o SCASEST a quienes se realiza ICP primaria o aplazada. La dosis inicial de carga es única, 60 mg, y posteriormente se continúa con 10 mg una vez al día. En general, no se recomienda el tratamiento con prasugrel para pacientes de edad igual o superior a 75 años. Si después de una evaluación minuciosa del beneficio/riesgo individual el tratamiento se considera necesario, se debe prescribir una dosis de carga de 60 mg y una dosis reducida de mantenimiento de 5 mg. También hay que reducir la dosis de mantenimiento en los pacientes con peso menor de < 60 kg<sup>40</sup>.

### Ticagrelor

Es una ciclopentiltriazolopirimidina de administración oral, que inhibe de manera directa, rápida y reversible el receptor P2Y<sub>12</sub> plaquetario. Primero el estudio DISPERSE y después el estudio en fase 2 de búsqueda de dosis DISPERSE-2 demostraron que el ticagrelor produce una inhibición de la agregación plaquetaria más precoz y más intensa que el clopidogrel en pacientes con SCA. Con estos antecedentes se diseñó el estudio de fase 3 *PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO)*<sup>35</sup> en el que 18.624 pacientes con un amplio espectro de SCA (SCACEST e intención de ICP primario, SCASEST con intención de ICP o tratamiento médico) fueron aleatorizados para recibir tratamiento con ticagrelor (dosis de carga de 180 mg seguida de 90 mg dos veces al día) o clopidogrel (dosis de carga de 300-600 mg seguida de 75 mg). Se observó una reducción de 16% de eventos vasculares en el grupo de ticagrelor, que incluyó mortalidad cardiovascular, ictus e IAM (9,8% frente a 11,7%, con un RR = 0,84; 0,77-0,92; p > 0,001), sin incremento de las complicaciones hemorrágicas (11,6% frente a 11,2%, p = 0,43), si bien hubo una mayor incidencia de hemorragia intracranial y hemorragia relacionada con la cirugía no cardíaca. Entre los resultados de los objetivos secundarios del estudio, destaca la reducción de la mortalidad por cualquier causa a un año en los pacientes a los que se administró ticagrelor (4,5% frente a 5,9%, p < 0,001; reducción relativa del

22%), ya que otros antiagregantes como clopidogrel<sup>16</sup> o prasugrel<sup>34</sup> no han demostrado reducciones significativas en la tasa de mortalidad total. Este hallazgo pudo ser casual, pero también podría explicarse por varios motivos: la disminución del riesgo de muerte por isquemia sin aumento del riesgo de muerte por sangrado, la aleatorización precoz en este estudio (mediana de 11,3 horas desde el inicio del dolor) dada la alta frecuencia de complicaciones tromboticas en esta fase y, finalmente, considerar que el ticagrelor no es sólo un antiplaquetario, sino además un antagonista de la adenosina<sup>41</sup>. En un subestudio realizado para analizar a los pacientes con manejo invasivo planificado, ticagrelor se asoció a una disminución del riesgo de sufrir eventos tromboticos (muerte CV, IM e ictus) también del 16% sin incremento global de sangrados mayores<sup>42</sup>. También se compararon los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y el ticagrelor se asoció a menor riesgo de muerte CV, IM e ictus independientemente de la función renal. La variable de mortalidad por cualquier causa fue también menor sin diferencias en el riesgo de sangrado en los pacientes con la función renal alterada tratados con ticagrelor o clopidogrel y sin necesidad de ajuste dosis en pacientes con fallo renal<sup>43</sup>. Entre sus efectos adversos, cabe destacar una mayor incidencia de disnea y de episodios de pausas ventriculares que el clopidogrel aunque sin ninguna repercusión clínica.

El ticagrelor fue aprobado por la EMA en diciembre de 2010 para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos con SCACEST que vayan a ICP primaria o SCASEST de riesgo moderado-algo incluyendo los pacientes sometidos a tratamiento médico e intervencionismo, siempre asociado a AAS. La dosis inicial de carga es de 180 mg y posteriormente se continúa con 90 mg dos veces al día<sup>44</sup>.

### Manejo en los servicios de urgencias

Los SU ocupan un lugar destacado en la asistencia precoz de los pacientes con SCA. La primera valoración diagnóstica y las decisiones iniciales de tratamiento farmacológico se realizan con gran frecuencia en el contexto de la asistencia de los sistemas de emergencias médicas (SEM) y en los SUH.

#### *Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST)*

Las guías de práctica clínica recomiendan el desarrollo de sistemas regionales en red que per-



mitan utilizar los recursos disponibles para proveer tratamiento de reperfusión al mayor número de pacientes posible<sup>45</sup>. La participación de los SEM y de los SUH en la asistencia de estos pacientes tiene una especial relevancia por su capacidad de realizar maniobras de reanimación cardiopulmonar (RCP) y desfibrilación precoz, y por su papel en el diagnóstico precoz, la administración de tratamiento trombolítico, la activación del equipo de intervencionismo coronario y el traslado del paciente al hospital útil para reperfusión mecánica<sup>46</sup>. En España, los protocolos desarrollados en distintas comunidades autónomas o áreas geográficas establecen las estrategias de reperfusión aplicables en cada caso y la pauta de antiagregación que consiste habitualmente en la asociación de aspirina y clopidogrel. Con las nuevas evidencias disponibles, en los pacientes con SCASEST, en los que se ha decidido la realización de reperfusión mecánica sería posible iniciar el tratamiento con la dosis de carga de prasugrel junto a la aspirina durante el traslado por el SEM a la sala de hemodinámica o bien en el SUH.

### Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST)

Según los resultados del estudio MASCARA<sup>47</sup>, el 56% de los pacientes con SCA atendidos en los hospitales españoles son SCASEST. Los SUH participan en la atención inicial, la confirmación diagnóstica y la estratificación del riesgo de estos pacientes, a menudo en las áreas de observación y monitorización dependientes de estos SUH. A diferencia del SCASEST, existe una amplia variabilidad de práctica clínica en el manejo de este grupo de pacientes, en parte debido a la heterogeneidad de las formas de presentación, a las dificultades diagnósticas en determinados subgrupos de pacientes y a la variedad de opciones de tratamiento disponibles según el nivel de riesgo de los pacientes. En los SUH españoles, el registro MUSICA (manejo en urgencias del síndrome coronario) describe la diferencia en los tiempos asistenciales y de tratamiento en los pacientes con SCASEST según el tipo de hospital<sup>48</sup>. Otros estudios realizados en España han demostrado un mayor cumplimiento de las recomendaciones de clase I de las guías de práctica clínica en los centros con hemodinámica<sup>49</sup> o una tasa de utilización menor de fármacos antiagregantes potentes como los IGP IIb/IIIa y antitrombóticos en los pacientes diabéticos y las mujeres<sup>50</sup>.

Durante los últimos años, la indicación de doble antiagregación con aspirina y clopidogrel ha si-

**Tabla 1.** Principales recomendaciones sobre los nuevos inhibidores del P2Y<sub>12</sub> para el manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) y su clase de recomendación

Se recomienda ticagrelor en todos los pacientes con riesgo de eventos isquémicos de moderado a alto, independientemente de la estrategia de tratamiento inicial que incluye pacientes que hayan sido tratados previamente con clopidogrel.	IB
Se recomienda prasugrel en pacientes nuevos que no hayan recibido previamente un inhibidor del P2Y <sub>12</sub> (como clopidogrel o ticagrelor; y especialmente en diabéticos) en los que se conozca la anatomía coronaria y a los cuales que se les vaya a practicar una intervención coronaria percutánea, a menos que tengan un alto riesgo de sangrados potencialmente mortales u otras contraindicaciones.	IB
Se recomienda clopidogrel (300 mg de dosis de carga/75 mg diarios) en pacientes que no puedan recibir ticagrelor o prasugrel.	IA
Se recomienda 600 mg de dosis de carga de clopidogrel en pacientes que vayan a recibir un tratamiento invasivo cuando ticagrelor o prasugrel no sea posible como opción.	IB+

do una práctica muy habitual por parte de los *urgenciólogos* españoles, con porcentajes de utilización en el propio SUH del 78% para la aspirina y del 49% para la dosis de carga de 300 mg de clopidogrel<sup>48</sup>. Esta situación va a cambiar en el futuro, ya que la última actualización de las guías europeas para el manejo del SCASEST, publicadas en septiembre de 2011<sup>51</sup>, introduce recomendaciones relacionadas con los nuevos fármacos antiagregantes (Tabla 1). Así, se contempla el uso de ticagrelor como alternativa a clopidogrel en el tratamiento inicial de los pacientes con SCASEST de riesgo moderado o alto, independientemente de la estrategia inicial de tratamiento, incluso en pacientes tratados con clopidogrel o con anatomía coronaria no conocida. En cuanto al prasugrel, se recomienda en pacientes que van a ser sometidos a una intervención coronaria percutánea, si el paciente tiene menos de 75 años, pesa más de 60 kg y no tiene antecedentes de accidentes cerebrovasculares transitorios o ictus. A la espera de los resultados del estudio en fase III TRILOGY, el prasugrel no puede ser utilizado fuera del contexto del intervencionismo coronario.

Es bien conocido el impacto en la reducción de mortalidad y de recurrencia de eventos coronarios en los pacientes con SCASEST en los que se aplican las recomendaciones de las guías de práctica clínica<sup>52</sup>. Uno de los estudios más extensos que evalúa las medidas de tratamiento recomendadas por guías y el pronóstico de los pacientes con SCA se obtiene del estudio de la base de datos del registro CRUSADE, que incluyó a 64.775 pacientes atendidos en 35 centros norteamericanos entre los años 2001 y 2003<sup>53</sup>. De forma general, el 74% de los pacientes susceptibles de ser tratados siguiendo las guías de práctica clínica re-

cibieron tratamiento con alguna de las nueve recomendaciones clase I del *American College of Cardiology (ACC)* y la *American Heart Association (AHA)* hospitalares con menos adherencia a las guías tenían una mortalidad del 6,3%, y los que más, del 4,1%. En un trabajo reciente, se pone de manifiesto la importancia del inicio precoz, en el SUH, de las medidas de tratamiento farmacológico recomendadas en las guías de práctica clínica por su beneficio en la reducción de eventos adversos y de mortalidad a corto plazo<sup>54</sup>.

El desarrollo de nuevos fármacos antiagregantes y su incorporación a las recomendaciones de las guías de práctica clínica está ampliando el abanico terapéutico del SCA. La traslación de estas recomendaciones a la práctica clínica diaria debe realizarse bajo criterios de eficacia, seguridad y eficiencia, idealmente en el contexto de protocolos clínicos consensuados por los servicios implicados en el manejo de estos pacientes (SUH y SEM, cardiología, hemodinámica y cuidados intensivos). El *urgenciólogo* debe familiarizarse con estos nuevos fármacos ya que, cada vez más, la elección del tratamiento deberá contemplar las características de cada paciente y seleccionar de forma individual y personalizada el fármaco más adecuado de acuerdo a su perfil de riesgo trombótico y hemorrágico.

## Bibliografía

- Turpie AG. Burden of disease: medical and economic impact of acute coronary syndromes. *Am J Manag Care*. 2006;12(16 Supl):S430.
- Instituto Nacional de Estadística. (Consultado Febrero 2011). Disponible en: [www.ine.es](http://www.ine.es).
- Novella B, Alonso M, Rodríguez-Salvanés F, Susi R, Reviriego B, Escalante L, et al. Incidencia a diez años de infarto de miocardio fatal y no fatal en la población anciana de Madrid. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1140-9.
- López Suárez A, Elvira González J, Beltrán Robles M, Alwakil M, Saucedo JM, Bascuñana Quirell A, et al. Prevalencia de obesidad, diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia y síndrome metabólico en adultos mayores de 50 años de Sanlúcar de Barrameda. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1150-8.
- Portero MP, León M, Andrés EM, Laclaustra M, Pascual I, Bes M, et al. Comparación de los factores de riesgo cardiovascular de jóvenes españoles de los años ochenta y tras el 2000: datos del estudio AGEMZA. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1260-6.
- Díaz JF, de la Torre JM, Sabaté M, Goicolea J. Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XX Informe Oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2010). *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:1012-2.
- Badimon JJ, Fuster V, Chesebro JH, Badimon L. Coronary atherosclerosis. A multifactorial disease. *Circulation*. 1993;87:113-16.
- Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vas Biol*. 2000;20:1262-75.
- Ruggeri ZM, Mendolicchio GL. Adhesion mechanisms in platelet function. *Circ Res*. 2007;100:1673-85.
- Badimon L, Vilahur G. Enfermedad aterotrombótica coronaria avances en el tratamiento antiplaquetario. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:501-13.
- Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1988;2:349-60.
- Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med*. 1988;319:1105-11.
- Storey RF. Biology and pharmacology of the platelet P2Y12 receptor. *Curr Pharm Des*. 2006;12:1255-9.
- Urban P, Macaya C, Rupprecht H-J, Kiemeneij F, Emanuelsson H, Fontanelli A, et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients The multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). *Circulation*. 1998;98:2126-32.
- Bertrand M, Legrand V, Boland J, Fleck E, Bonnier J, Emmanuelson H, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting: the Full Anticoagulation Versus Aspirin and Ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation*. 1998;98:1597-603.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; 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.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352:1179-89.
- Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1607-21.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Clopidogrel as Adjuvant Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA*. 2005;294:1224-32.
- Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, Guthikonda S, Granada J, DeLao T, et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:27-33.
- Cuisset T, Frere C, Quilici J, Morange PE, Nait-Saidi L, Mielot C, et al. High post-treatment platelet reactivity is associated with a high incidence of myonecrosis after stenting for non-ST elevation acute coronary syndromes. *Thromb Haemost*. 2007;97:282-7.
- Marcucci R, Panizza R, Antonucci E, Poli S, Gori AM, Valente S, et al. Residual platelet reactivity is an independent predictor of myocardial injury in acute myocardial infarction patients on antiaggregant therapy. *Thromb Haemost*. 2007;98:844-51.
- Cuisset T, Frere C, Quilici J, Barbou F, Morange PE, Hovasse T, et al. High post-treatment platelet reactivity identified low-responders to dual antiplatelet therapy at increased risk of recurrent cardiovascular events after stenting for acute coronary syndrome. *J Thromb Haemost*. 2006;4:542-9.
- Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, Fischer B, Valina CM, Ferenc M, et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1742-50.
- Frere C, Cuisset T, Quilici J, Camoin L, Carvajal J, Morange, et al. ADP-induced platelet aggregation and platelet reactivity index VASP are good predictive markers for clinical outcomes in non-ST elevation acute coronary syndrome. *Thromb Haemost*. 2007;98:838-43.
- Patti G, Nusca A, Mangiacapra F, Gatto L, D'Ambrosio A, Di Sciacio G. Point-of-care measurement of clopidogrel responsiveness predicts clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention results of the ARMYDAPRO (Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty-Platelet Reactivity Predicts Outcome) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1128-33.
- Marcucci R, Gori AM, Panizza R, Giusti B, Valente S, Giglioli C, et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up. *Circulation*. 2009;119:237-42.
- Marín F, González-Conejero R, Capranzano P, Bass TA, Roldán V, Angiolillo DJ. Pharmacogenetics in cardiovascular antithrombotic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1041-57.
- Holmes MV, Perel P, Shah T, Hingorani AD, Casas JP. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events. A systematic review and metaanalysis. *JAMA*. 2011;306:2704-14.
- Cesari F, Marcucci R, Caporale R, Panizza R, Romano E, Gensini GF, et al. Relationship between high platelet turnover and platelet function in high-risk patients with coronary artery disease on dual antiplatelet therapy. *Thromb Haemost*. 2008;99:930-5.
- Angiolillo DJ, Ferreiro JL. Inhibición del receptor plaquetario P2Y12

- de adenosina difosfato plaquetario: efectos beneficiosos y limitaciones de las estrategias terapéuticas actuales y perspectivas futuras. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:60-76.
- 32 Metha SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet*. 2010;376:1233-43.
  - 33 Wijns W, Kohler P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2010;31:2501-55.
  - 34 Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al, TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-15.
  - 35 Wallentin L, Baker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-57.
  - 36 Angiolillo DJ, Capranzano P. Pharmacology of emerging novel platelet inhibitors. *Am Heart J*. 2008;156 Suppl:S10-5.
  - 37 Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, Darstein C, Brandt JT, Jakubowski JA, et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2006;27:1166-73.
  - 38 Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction. *Circulation*. 2008;118:1626-36.
  - 39 Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:723-31.
  - 40 Assessment report for effient. EMEA. Doc.Ref.: EMEA/117561/2009 (Consultado Febrero 2011). Disponible en: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000984/WC500021975.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000984/WC500021975.pdf)
  - 41 Roldán Rabadán I. Nuevos antiagregantes en el síndrome coronario agudo. *El futuro es hoy*. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2010;10:12D-22D.
  - 42 Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H; for the PLATO investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomized double-blind study. *Lancet*. 2010;375:283-93.
  - 43 James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in Acute Coronary Syndromes in relation to renal function: Results From The Platelet inhibition and Patient Outcome (PLATO) trial. *Circulation*. 2010;122:1056-67.
  - 44 Assessment report for brilique. EMEA. Doc.Ref. EMA/7143/2011. Disponible en: [www.ema.europa.eu/health/documents/community-register/20102010120390969/anx\\_90969\\_es.pdf](http://www.ema.europa.eu/health/documents/community-register/20102010120390969/anx_90969_es.pdf).
  - 45 Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: The task force on the management of STsegment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29:2909-45.
  - 46 Tubaro M, Danchin N, Goldstein P, Filippatos G, Hasin Y, Heras M, et al. Tratamiento prehospitalario de los pacientes con IAMCEST. Una declaración científica del Working Group Acute Cardiac Care de la European Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:60-70.
  - 47 Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cuñat J, Civeira E, et al. Estudio MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo.Registro Actualizado). Resultados globales. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:803-16.
  - 48 Sánchez M, Bauset JL, Cuervo R, Carbajosa J, Oria MC, Povar J, et al. Atención médica al síndrome coronario agudo sin elevación del ST en los servicios de urgencias según el tamaño del hospital receptor. *Contribuciones del registro MUSICA. Emergencias*. 2011;23:447-54.
  - 49 Ruiz-Nodar JM, Cequier A, Lozano T, Fernández F, Möller I, Abán S, et al. Impacto del tipo de hospital en el tratamiento y evolución de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:390-9.
  - 50 Bonet A, Bardají A. Variabilidad en el tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y sus consecuencias. *Rev Esp Cardiol (Supl)*. 2011;11:8-13.
  - 51 Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054.
  - 52 Chef DP, Anderson FA, Avezum A, Tagle KA, FitzGerald G, Gore JM, et al; for the GRACE Investigators. Six-month survival benefits associated with clinical guideline recommendations in acute coronary syndromes. *Heart*. 2010;96:1201-6.
  - 53 Peterson ED, Roe MT, Mulgund J, DeLong ER, Lytle BL, Brindis RG, et al. Association between hospital process performance and outcomes among patients with acute coronary syndromes. *JAMA*. 2006;295:1912-20.
  - 54 Fortuny E, Núñez IJ, García-Rubira JC, Ruiz Mateos B, Ibáñez B, González N, et al. Relevancia clínica del tratamiento farmacológico completo precoz en el pronóstico del síndrome coronario agudo sin elevación del ST. *Emergencias*. 2011;23:461-7.

## New platelet aggregation inhibitors in acute coronary syndrome in the emergency department

Velilla Moliner J, Povar Marco J, Gros Bañeres B, Santaló Bel M

New pharmacologic strategies for managing acute coronary syndrome (ACS) have emerged in recent years. Clinical guidelines continue to recommend dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel. Two recently approved P2Y12 inhibitors, prasugrel and ticagrelor, have been shown to act faster and more effectively in treating ACS. These drugs mark an important turning point in the emergency management of ACS. We briefly review the pathophysiology of the thrombotic process and recall the early history of antiplatelet therapy. We explain the results of clinical trials of these new drugs and their use in the emergency department. [*Emergencias* 2013;25:58-65]

**Key words:** Acute coronary syndrome Platelet aggregation inhibitors. Emergency health services.