

## Trombosis cardiovascular: un área en evolución

Resumen de la ponencia presentada por la:

**Dra. Lina Badimon**

Barcelona, España

*Resumen elaborado por los Dres. Pedro Pablo Casado y Esther Gargallo*

En los últimos años hemos tenido la opción, primeramente a nivel preclínico, después a nivel de fases de desarrollo farmacéutico y en este momento a nivel de ensayo clínico, de ver la evolución de fármacos que bloquean la trombosis. Posiblemente, en un futuro próximo van a dar opción a fármacos de mayor potencia en comparación con los que disponemos en este momento.

Durante los últimos 15 años el grupo de la Dra. Badimon ha intentado averiguar los mecanismos por los cuales se forman los trombos y en este momento con los resultados obtenidos por su grupo y los de otros grupos de investigación en el mundo se ha pasado de ver lo que es un trombo a nivel macroscópico, un trombo que ocluye una arteria coronaria, a descifrar los mecanismos por los cuales las plaquetas son capaces de reaccionar y formar agregados.

La agregación es una aglutinación de plaquetas que reconocen una superficie por adhesión, se activan y se agregan para formar un trombo rico en plaquetas denominado trombo blanco. Cuando los eritrocitos entran a formar parte de ese trombo se transforma en trombo rojo. Ese trombo se estabiliza por la acción de la fibrina y de esta manera a través de unos receptores del sistema protrombina de la superficie de la plaqueta entra en conjunción con la agregación la coagulación formándose así un trombo estable y una inhibición de la fibrinólisis espontánea. De esta forma se bloquea el proceso de disolución del trombo manteniendo un trombo rico en plaquetas que es el que produce eventos clínicos (Figura 1).

Recientemente sabemos que la trombina, además de formar fibrina y activar plaquetas, es por sí un factor inflamatorio que estimula la inmunidad, la vasodilatación y la permeabilidad. En el lugar donde se forma un trombo se añade un proceso inflamatorio que agrava de forma exponencial la situación de la homeostasis local en la arteria comprometida. Las plaque-

tas son unas pseudocélulas, sin núcleo, que reconocen estructuras dañadas en el endotelio de la pared vascular. En el momento en que una plaqueta reconoce esa superficie dañada se produce el remodelado del citoesqueleto, la plaqueta se adhiere a la superficie, emite pseudópodos y estos pseudópodos proporcionan una superficie para exponer receptores. Esos receptores son capaces de establecer, a través de sus ligandos, puentes entre plaquetas y la formación del agregado de plaquetas. Además, hay un proceso inflamatorio local. Las plaquetas segregan gránulos alfa, que liberan en su entorno y a la circulación, comprometiendo la homeostasis local y sistémica. A través de los gránulos densos secretan nucleótidos, como la histamina o la serotonina, que van a ser reconocidos por receptores en la pared segregando posteriormente lisosomas. El resultado final del proceso de adhesión y activación es la formación de agregados plaquetarios.

Para conocer mejor lo que significa el fenómeno de la trombosis se está estudiando este proceso en situaciones con pocas variables. Por ejemplo, en el laboratorio del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau se está realizando un estudio donde en una superficie de colágeno se estudia cómo se adhieren las plaquetas. Se ha visto que las plaquetas para formar agregados necesitan p-selectina.

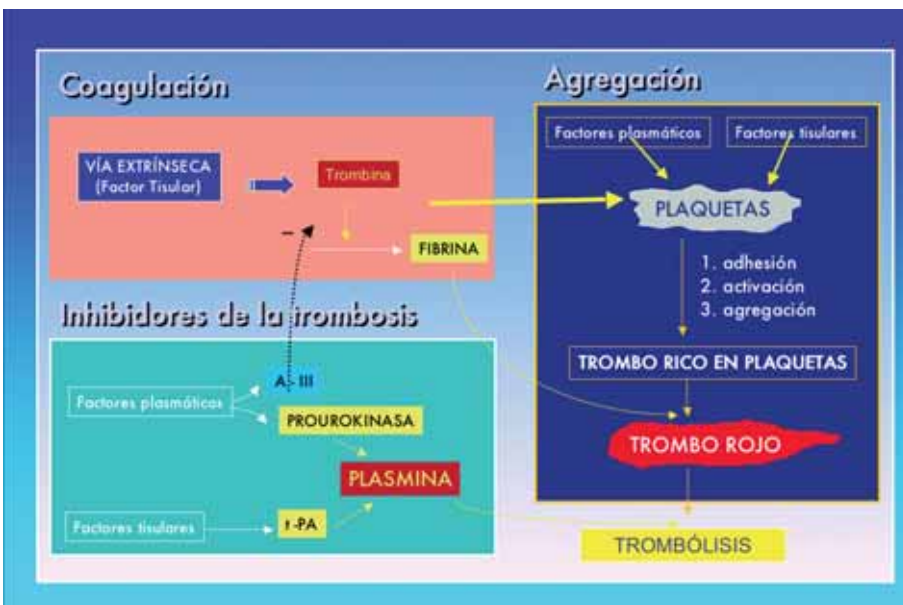


Fig. 1. Trombosis.



Fig. 2. Receptores de la membrana plaquetaria.

En un artículo que será publicado próximamente se describe que no todas las isoformas de la proteína C reactiva (PCR) tienen el mismo poder de estimular el crecimiento del trombo. La forma monomérica de la PCR es la que contribuye al crecimiento del trombo mientras que la forma nativa no produce un efecto pro-trombótico. Poco a poco se va aclarando la contribución de distintos marcadores y de distintas moléculas pro-inflamatorias al crecimiento del trombo.

El conocer la plaqueta ha permitido obtener una serie de fármacos que van dirigidos ya sea al bloqueo de los receptores en la membrana plaquetaria, inhibición de la señalización en la activación plaquetaria e inhibición de los ligandos que reconocen a los receptores. Estas 3 opciones han permitido el desarrollo de la serie de fármacos que disponemos en la actualidad (Figura 2).

La aspirina es el fármaco gold standard para el bloqueo de la actividad plaquetaria a través de la inhibición de la activación de la enzima ciclooxigenasa. Es un inhibidor de la señalización.

A nivel de la señalización disponemos de los inhibidores del receptor del tromboxano, una molécula que se secreta en el proceso de activación pla-

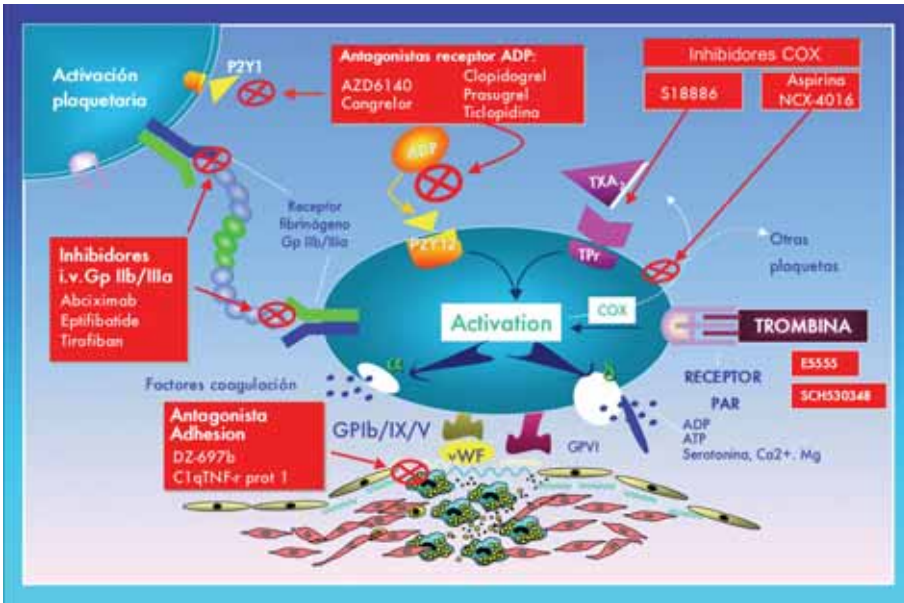


Fig. 3. Fármacos antiagregantes.

quetaria y que reconoce sus receptores y moléculas que son donadores de NO, en muchos casos asociado a estatinas o a aspirina que participan también en la inhibición del proceso de señalización y de activación plaquetaria.

Existen también los inhibidores de los receptores IIb-IIIa. Disponemos de los anticuerpos contra el IIb-IIIa y también de moléculas peptídicas y no peptídicas, péptido-miméticos, que son capaces de bloquear zonas específicas en el receptor IIb-IIIa que impiden que el fibrinógeno actúe de ligando y establezca los puentes que favorecen la agregación plaquetaria.

También disponemos de los inhibidores del receptor del ADP. En este momento el Clopidogrel es un fármaco ampliamente utilizado en la práctica clínica. Es un inhibidor del receptor P2Y<sub>12</sub> de la membrana plaquetaria, receptor del ADP. Si el Clopidogrel ocupa el espacio del receptor, el ADP es incapaz de activar la plaqueta. Este tipo de fármacos lo que hace es inhibir el reclutamiento de plaquetas, ya que el ADP es un ligando que estimula no la adhesión o la activación inicial, sino el reclutamiento y el crecimiento del trombo.

En la actualidad disponemos de fármacos que están en desarrollo farmacéutico. Prasugrel tiene resultados clínicos en fase III como el estudio TRITON. En este estudio se demuestra que tiene una alta eficacia para

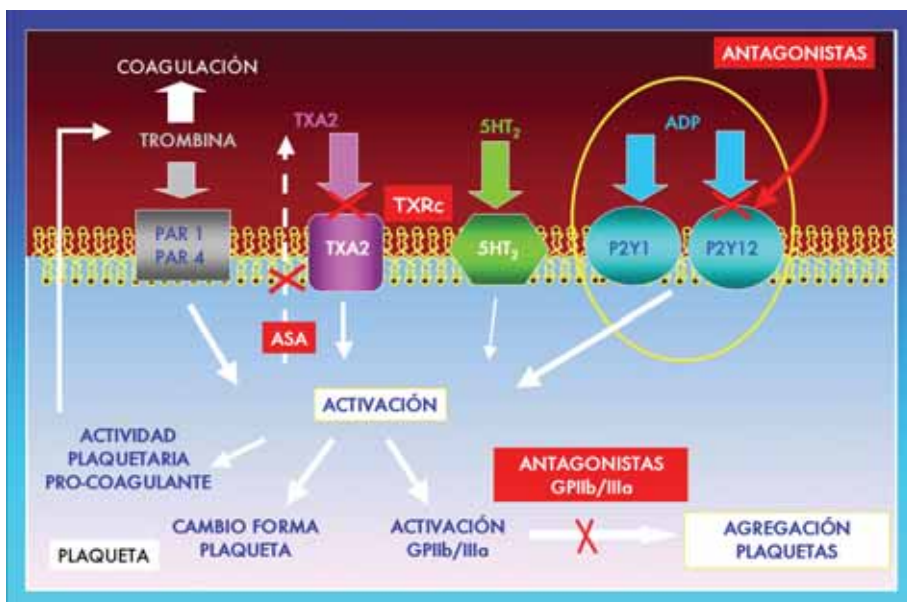


Fig. 4. Receptores de la membrana plaquetaria para la activación de las plaquetas.

bloquear la actividad plaquetaria pero puede producir hemorragias. Por tanto, estamos en el tema que siempre va asociado a la terapia antiagregante, el equilibrio riesgo-beneficio, bloqueo de antiagregación, estimulación de sangrado. La ticlopidina es un fármaco que en este momento está en desuso, sólo se utiliza si hay resistencias a Clopidogrel pero que fue un fármaco anterior en generación al Clopidogrel. El AZD-6140 y el cangrelor son fármacos en desarrollo con los que se están realizando ensayos clínicos. Es una misma familia de fármacos antagonistas del receptor del ADP aunque unos son tiopiridinas y otros son otras formulaciones químicas no tipo tiopiridinas. En este momento se están estudiando, con bastante éxito, los inhibidores del receptor de la trombina. Los PAR, receptores tipo proteasa, son capaces de ser regulados por fármacos. Anteriormente se estudió y se llegó a fases clínicas, fármacos que intentaban bloquear la trombina. Un ejemplo fue la hirudina, fármaco que no tuvo mucho éxito, pero derivados suyos se están utilizando aunque con un elevado riesgo de hemorragia. Finalmente, hay un grupo de fármacos que se están desarrollando para inhibir la adhesión. Hasta el momento no ha habido éxito en este área ya que los fármacos que se han diseñado, tipo inhibidores de la eritronectina o antagonistas del factor de Von Willebrand, no han llegado a tener éxito clínico debido a que están asociados a sangrado (Figura 3).

La mayor parte de los receptores en la membrana plaquetaria son los receptores de ADP, de serotonina, de tromboxano y de trombina. Cuando el ligando se une a su receptor se produce la activación de la plaqueta y por distintas vías se induce la actividad procoagulante de la plaqueta y su cambio de forma, produciéndose pseudópodos que van a proporcionar un citoesqueleto, para expresar receptores, y la activación del receptor de la agregación, que es la glicoproteína IIb-IIIa (Figura 4).

Hay antagonistas que bloquean la actividad plaquetaria, disponibles en la actualidad y potentes en su acción. Los más conocidos son el Clopidogrel o las generaciones próximas, como el Prasugrel. Sabemos que existe el ADP con sus receptores, pero, además, hay otra vía a través de ATP con un receptor de la familia, pero distinto, que también induce activación. Esta activación de ATP va a través de los canales iónicos en la membrana plaquetaria. En este momento se están investigando fármacos que podrían bloquear este receptor, de la familia de los P2Y12, que es el receptor clásico, ya conocido, de Clopidogrel y Prasugrel.

Resumiendo, en este momento disponemos de aspirina, con ensayos clínicos contrastados y evidencia que ha llegado a los consensos en distintas situaciones en prevención primaria y secundaria (en síndrome coronario sin elevación del ST, en infarto agudo de miocardio con elevación del ST y asociado a intervencionismo). Clopidogrel es otro fármaco estándar en este momento que ha demostrado a través de diversos ensayos clínicos su eficacia en distintas condiciones. El futuro nos depara el desarrollo de inhibidores de la señalización y del tromboxano. El S18886 se está investigando en este momento a nivel clínico. El ridrogel se investigó hace años y no fue muy eficaz, pero para situaciones muy concretas en las que hay que pasivar la plaqueta se está investigando. Finalmente, donadores de NO asociados a otros fármacos, como aspirina o estatinas. Dentro de los inhibidores del receptor de ADP disponemos de la familia ticlopidina-Clopidogrel, Prasugrel, que se cree que próximamente será aceptado por la FDA y el enlace 6140 y cangrelor. Los antagonistas del receptor PAR1, receptor de la trombina, están en este momento en desarrollo. Hay 2 en situaciones previas de investigación pero son más y éstos son los que están en fase clínica. Disponemos, además, de los antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa. Respecto a los inhibidores o antagonistas del receptor de adhesión hay unos que están en fase muy preliminar y no han entrado siquiera en fase de desarrollo farmacéutico (Figura 5).

Hay ensayos clínicos que en este momento están en marcha o ya finalizados, como el OASIS 7, que termina este año, y el TRITON, que salió ya hace unos meses, donde se ha comprobado que Prasugrel es más eficaz

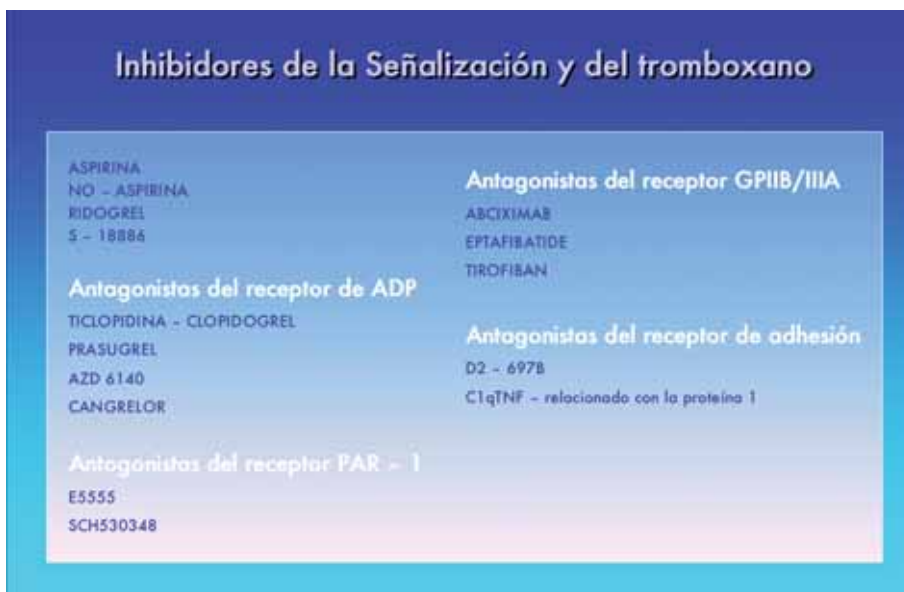


Fig. 5. Receptores de la membrana plaquetaria para la activación de las plaquetas.

que Clopidogrel. Puede que sea más eficaz, pero hay que vigilar que pueda producir mayor número de sangrados.

Hay varios receptores de la familia PAR, desde PAR1 hasta PAR4. En el humano el receptor que es más potente para disparar el proceso de agregación plaquetaria es el PAR1. Respecto a la estructura terciaria del receptor PAR1, el ligando se introduce en la estructura del receptor en la membrana de la plaqueta y produce el disparo de señalización que va a activar a la plaqueta. La trombina corta la parte *n*-terminal del receptor PAR1 que se separa y en ese momento la zona terminal que queda tras esta ruptura actúa de ligando para su propio receptor que se activa y produce señalización. Cuando estas moléculas nuevas, que están en desarrollo, sean capaces de bloquear el receptor, la cadena terminal sería incapaz de producir la activación de la señalización.

Hay varios estudios en marcha, como el TRA-PCI, estudio en fase III, que ha demostrado una tendencia hacia la presencia de un menor número de eventos isquémicos sin un aumento de los casos de hemorragia en los pacientes con doble terapia antiagregante (Clopidogrel y aspirina) que van a ser sometidos a intervencionismo coronario.

El campo de la antiagregación no es un área terminada. Cuando salieron los antagonistas del IIb-IIIa se pensó que se había acabado con el problema de la agregación plaquetaria, ya que se creyó que éstos iban a frenar la activación plaquetaria y, por tanto, no habría más trombosis. Desafortunadamente no fue así. Hubo un gran fracaso con el uso de los anti IIb-IIIa a nivel oral en su uso crónico no agudo y se volvió a pensar que quizá lo que faltaba por conocer era todo el proceso de señalización de las plaquetas.

El proceso de señalización para cada receptor es distinto y debemos conocer el mecanismo de producción de esa activación para seleccionar los fármacos que se han de utilizar. En este momento en varios centros del mundo se están buscando nuevas vías de activación plaquetaria que nos ayuden a realizar un diagnóstico de pre-activación plaquetaria (avisar que las plaquetas van a producir un trombo) o incluso que sean nuevas dianas terapéuticas.

La gelsolina es una proteína, que está siendo investigada, que cubre los extremos de la actina e impide que la actina vaya creciendo y sea capaz de cambiar el esqueleto de la plaqueta. La filamina es otra proteína que no cambia su cantidad, cambia su posición con respecto a la activación y a la inhibición con donadores. Si la filamina fosforilada es alta en situación basal, la trombina la reduce y el donador de NO la aumenta, es decir, responde al tratamiento. Es otra proteína que posiblemente actúe a nivel de la activación. Y finalmente, una proteína denominada PDI, que es capaz de regular la exposición de factor tisular en la membrana y que con los estudios realizados se ha visto que aumenta en presencia de un donador de NO.

En conclusión, disponemos de muchos fármacos en el campo de la antiagregación, muchos más que hace 10 años. Algunos están todavía en desarrollo, algunos tendrán éxito, otros quizá produzcan hemorragias pero seguro que saldrán nuevos fármacos que amplíen el arsenal terapéutico que disponemos en la actualidad.

## Limitaciones del tratamiento antitrombótico: variabilidad y resistencia

Resumen de la ponencia presentada por el:  
**Dr. Antonio Fernández-Ortiz**  
Madrid, España

*Resumen elaborado por los Dres. Pedro Pablo Casado y Esther Gargallo*

Clopidogrel es el fármaco más ampliamente utilizado en los últimos años en pacientes con cardiopatía isquémica y también ha sido ampliamente discutido. Existen dudas sobre si realmente existe o no una "resistencia" como tal al tratamiento con fármacos antiplaquetarios, en concreto con clopidogrel.

En las últimas guías de manejo del SCASEST publicadas tanto en Estados Unidos como en Europa el tema de la resistencia al clopidogrel merece un epígrafe en concreto. Las guías europeas dicen que la resistencia al clopidogrel es un término inapropiado que hace referencia a la variabilidad en la inhibición plaquetaria inducida por clopidogrel. Los americanos no incluyen la palabra resistencia y directamente afirman que hay evidencia de que hay una considerable variabilidad inter-individual en la respuesta de clopidogrel con un gran rango de inhibición en la agregación plaquetaria a una determinada dosis. Éste es un tema de actualidad que ha merecido la pena por los expertos incluirlos en las guías de actuación.

clopidogrel apareció como sustituto de la ticlopidina y fundamentalmente se presentó como un fármaco que tenía menos riesgo de efectos secundarios, tipo leucopenia. Cuando se utilizaba la ticlopidina en los pacientes a los que se les coloca un stent coronario el principal riesgo de este fármaco era la posibilidad de desarrollar una neutropenia, una leucopenia. Aunque era un efecto secundario poco frecuente, existía ese riesgo y era muy temido, lo cual obligaba a realizar controles analíticos con hemogramas periódicos en estos pacientes. Las dosis de clopidogrel que se eligieron inicialmente fueron las equivalentes a las utilizadas para la ticlopidina. Cuando se administraba ticlopidina a una dosis de 500 mg cada 12 horas el primer día y después 250 mg cada 12 horas se conseguía una lenta aparición de la inhibición de la actividad plaquetaria durante las primeras 24-48 horas y finalmente se producía el efecto antiagregante. Administrando clopidogrel a la dosis de 75 mg diarios se consigue de la misma manera una inhibición de la agregación plaquetaria que aparece

lentamente a partir del 2.º-3.º día de tratamiento. Administrando una dosis de carga de 300 mg lo que conseguimos es acelerar la aparición de este efecto antiagregante. Esta curva de inhibición plaquetaria junto al hecho de que el clopidogrel añadido *in vitro* a las plaquetas no tiene efecto antiagregante indica que el clopidogrel tiene que sufrir una transformación *in vitro* a su metabolito activo para ejercer su acción antiagregante. Este metabolito activo provoca cambios irreversibles en el receptor P2Y<sub>12</sub>, lo que ayuda a entender el efecto acumulativo que aparece con la administración diaria de una dosis de clopidogrel y también la recuperación lenta de la actividad del receptor tras suspender el tratamiento (Figura 1).

La agregación plaquetaria se valora con lo que todavía es considerado el gold estándar, el agregómetro de transmisión de luz. Lo que hace el agregómetro es que cuando colocamos en una de las 4 cubetas que hay un tubo con plasma rico en plaquetas, que se obtiene tras centrifugar a velocidad lenta una muestra de sangre total, las plaquetas quedan suspendidas, no agregadas, y obtenemos un líquido turbio que no deja pasar la luz. Cuando administramos un agonista, como ADP, lo que sucede es que las plaquetas comienzan a agregarse y comienzan a dejar pasar la luz. En el momento en el que todas las plaquetas están agregadas la transmisión de luz es completa (100%). Posteriormente se construyen curvas donde lo

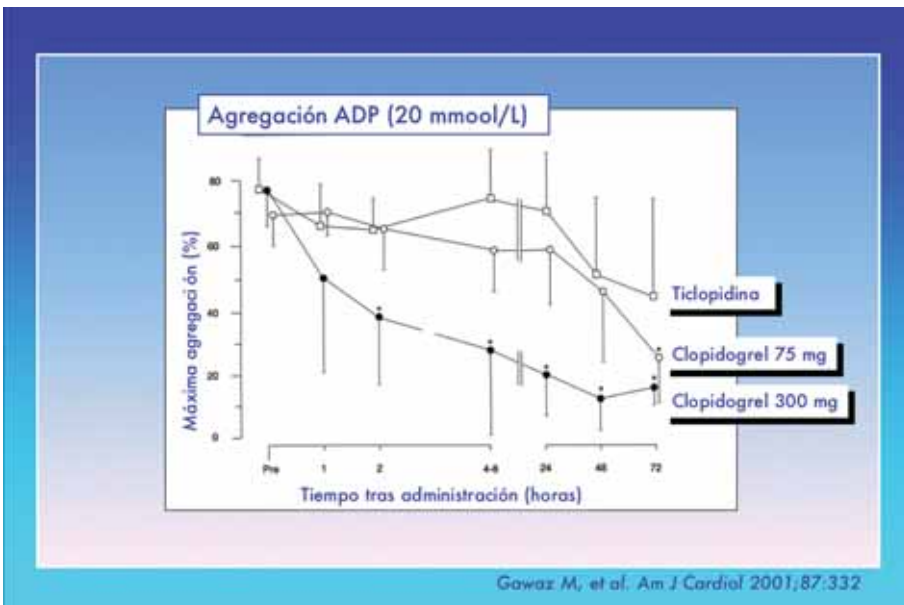


Fig. 1. Efecto inicial en función del tiempo y de la dosis.

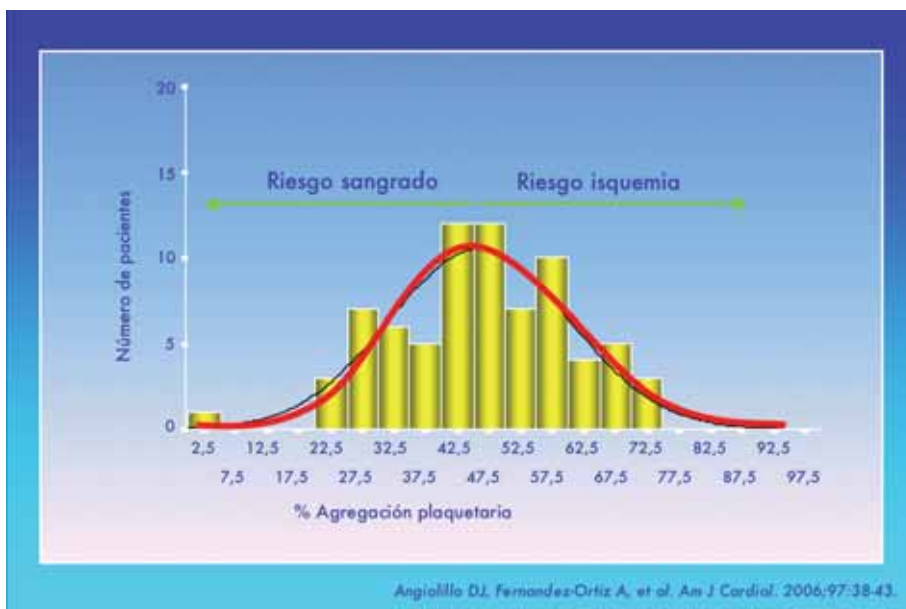


Fig. 2. Variabilidad de la agregación plaquetaria.

que vamos a ver es el grado de agregación plaquetaria en relación con el grado de transmisión de luz. De tal manera que hablamos de agregación plaquetaria del 80%, del 100% cuando se agregan todas las plaquetas o del 10% cuando las plaquetas prácticamente no se agregan. Lo que hace clopidogrel es inhibir esa agregación y las curvas se acercarán al 0%.

La agregabilidad de las plaquetas es muy diferente de unas personas a otras, incluso lo es dependiendo del método utilizado. Cuando valoramos el efecto antiagregante en un grupo homogéneo de 76 pacientes vemos que el efecto no es igual en todos los pacientes, hay una variabilidad que sigue una distribución normal en forma de campana de Gauss. Estos 76 pacientes llevaban al menos 1 mes de tratamiento con aspirina y clopidogrel, lo que consideramos tratamiento en fase estable o crónica con antiagregantes. Si medimos la agregación plaquetaria en todos ellos, pues la gran mayoría de ellos van a tener una curva de transmisión de luz que va a estar entre el 60 y el 30%, ahí se van a acumular la mayoría de los pacientes. Pero hay un grupo pequeño de pacientes que tienen una hiperrespuesta al tratamiento inhibitorio del clopidogrel con una inhibición de la agregación muy alta lo mismo que va a haber otro grupo de pacientes que responden escasamente al tratamiento con clopidogrel. Podemos pensar que aquellos pacientes que responden escasamente al tratamiento con clopidogrel son los que van a seguir teniendo riesgo de eventos tromboticos, de eventos

isquémicos. De la misma manera que aquellos pacientes que tienen una hiperrespuesta al clopidogrel, es decir, que tienen una inhibición bien marcada sobre la agregación plaquetaria cuando administramos clopidogrel, son precisamente los que van a tener mayor riesgo de sangrado (Figura 2).

Muchos autores han empleado el término respondedor o no respondedor de acuerdo a los cambios en la agregación tras la toma de clopidogrel. Si administramos clopidogrel y se inhibe por encima de un cierto nivel la agregación plaquetaria es respondedor y si la inhibición no alcanza esos niveles será resistente. Al final lo importante no es si el paciente tiene una inhibición mayor o menor respecto al basal, sino el grado de inhibición de la agregación plaquetaria que tiene en un momento dado.

Existen variables determinantes de la variabilidad interindividual en respuesta al tratamiento antiagregante: la dosis que administramos, el intervalo, la cantidad de fármaco que se absorbe, la concentración del fármaco en el lugar de acción, la intensidad y la duración del efecto farmacológico. Hay otra serie de variables que van a influir, como, por ejemplo, las plaquetas de los pacientes no son todas iguales, el estado de activación plaquetaria no es siempre igual, los pacientes diabéticos sabemos hoy en día que tienen unas plaquetas con un estado de activación diferente donde clopidogrel puede ejercer efectos distintos. Existen otros factores que pueden influir, como el cumplimiento del tratamiento, los errores en la medicación, la velocidad y grado de absorción, la masa corporal de los pacientes, la unión a proteínas plasmáticas, la distribución en los fluidos, las variables fisiológicas, como la edad, factores patológicos como la insuficiencia renal, la insuficiencia hepática, variables genéticas, la interacción con otros fármacos por esas vías metabólicas, interacciones con el receptor, proteínas o fármacos, el estado funcional del receptor y finalmente el tipo de paciente (Figura 3).

El índice de masa corporal influye en la respuesta del clopidogrel de tal manera que los pacientes con un índice de masa corporal mayor de 25 van a tener una respuesta diferente con la misma dosis administrada de clopidogrel. Si registramos en una curva la agregación plaquetaria en condiciones basales, a los 10 minutos de administrar una dosis de 300 mg de clopidogrel, a las 4 horas y a las 24 horas vemos que los pacientes obesos tienen menor inhibición de la agregación plaquetaria en comparación con los sujetos con menor peso y a la misma dosis de fármaco (Figura 4).

Se ha estudiado un grupo de 246 pacientes en tratamiento durante más de 1 mes con 100 mg de aspirina y 75 mg de clopidogrel. Los pacientes diabéticos tienen una mayor agregación plaquetaria en comparación con los no diabéticos que se observó que tienen menor agregación plaquetaria. Se analizó la agregación plaquetaria determinando la concentración del agonista ADP en el tubo de agregación plaquetaria (Figura 5).

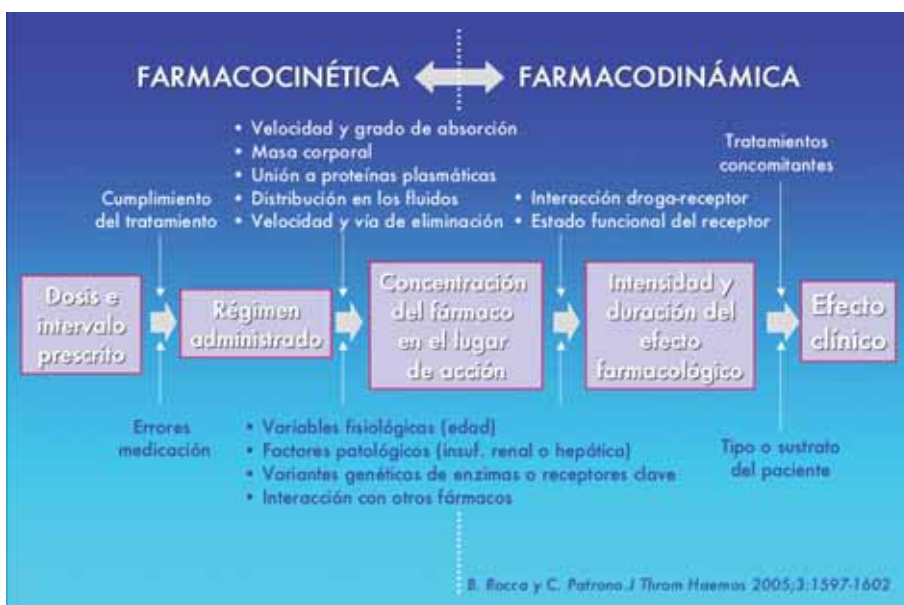


Fig. 3. Variables determinantes de la variabilidad interindividual en respuesta al tratamiento antiagregante.

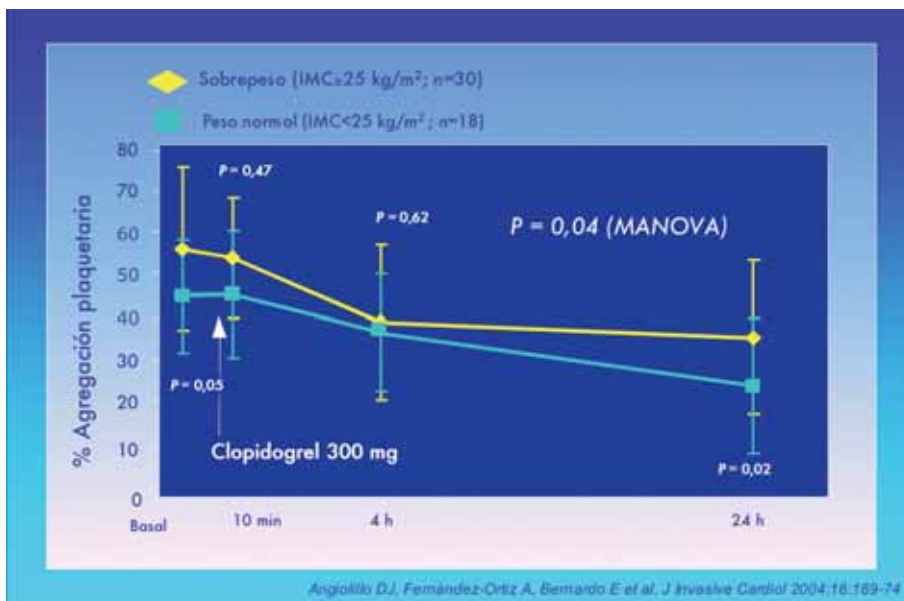


Fig. 4. Variabilidad de la agregación plaquetaria según el índice de masa corporal.

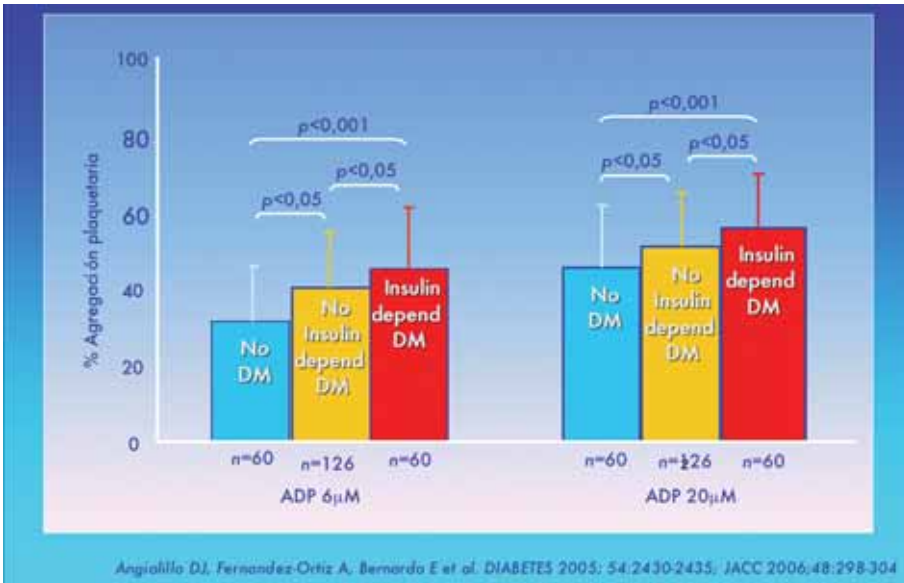


Fig. 5. Variabilidad de la agregación plaquetaria en función de la presencia de diabetes y los requerimientos de insulina.

Algunos polimorfismos influyen en las vías metabólicas, como es el caso del citocromo P450. clopidogrel se transforma en su metabolito activo a nivel hepático, es una vía que está muy activa, ya que muchos fármacos la utilizan. En algún momento se ha llegado a comentar que fármacos como la atorvastatina podrían competir por esa vía metabólica en el efecto del clopidogrel. Probablemente *in vivo* no tenga importancia este hecho, dado que hay suficiente citocromo P450 para ambos fármacos. Hay isoformas de este enzima hepático que lo convierten en más o menos activo frente al clopidogrel. En aquellos pacientes portadores del alelo A del citocromo de este polimorfismo tiene un mayor efecto el clopidogrel por una metabolización más activa del clopidogrel a nivel hepático (Figura 6).

Hoy en día se conocen con detalle las vías moleculares por las cuales clopidogrel ejerce su efecto inhibitorio en las plaquetas. Los nuevos estudios que se enfoquen en la variabilidad individual del efecto del clopidogrel se deberían centrar más en medir mecanismos bioquímicos de la propia plaqueta más que en medidas de agregación plaquetaria. Dado que la agregación plaquetaria mediada por ADP tiene varias vías alternativas no bloqueadas por clopidogrel, este método no será el mejor para valorar los efectos del fármaco; sin embargo, medir la inhibición de la adenil ciclasa inducida por el ADP sí nos da información directa y exclusiva de la farmacodinámica de clopidogrel.

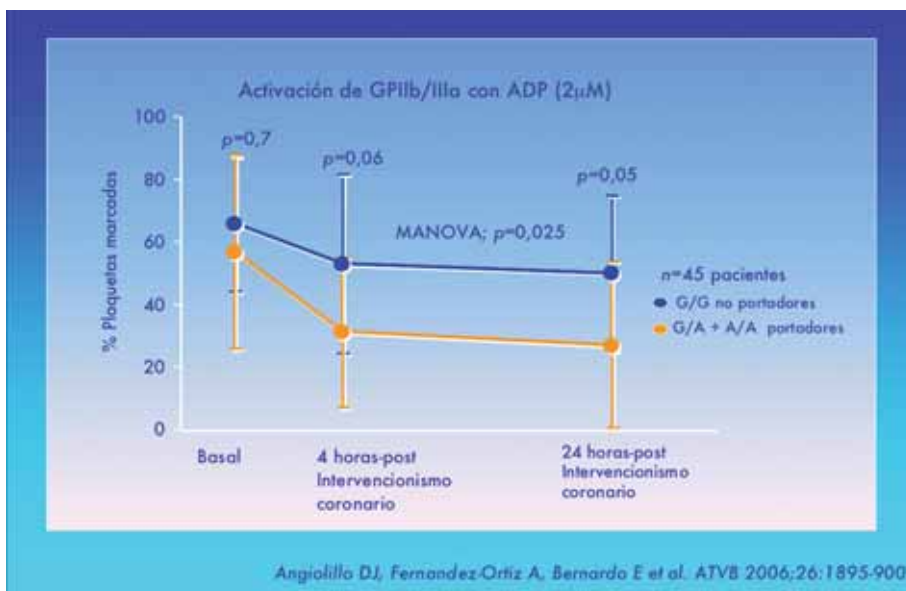


Fig. 6. Variabilidad de la agregación plaquetaria según los polimorfismos CYP3A4\*1B (citocromo P450).

Podríamos pensar que parte de la resistencia a clopidogrel podría estar determinada por problemas de la propia plaqueta, porque fueran plaquetas con alteraciones de su señalización interna. Tenemos un método para valorar este hecho. Hay una vía específica del bloqueo y de la activación del receptor P2Y12 por el clopidogrel o el ATP que es el VASP. Midiendo la fosforilación del VASP observamos cómo dentro de la plaqueta no está el problema cuando hablamos de variabilidad al clopidogrel. Un estudio valoró la distribución de la reactividad plaquetaria mediante la fosforilación del VASP en voluntarios sanos (n=47) y en pacientes con enfermedad cardiovascular tratados (n=34) o no (n=33) con clopidogrel. El grado de agregación plaquetaria fue similar entre el grupo de voluntarios sanos y aquellos pacientes con síndromes o enfermedad coronaria. Cuando se administró clopidogrel en los pacientes "de nuevo" se evidenció una respuesta muy variable de unos a otros, de tal manera que hay un grupo de pacientes (30-40%) que tienen una escasa respuesta al clopidogrel. Si en las plaquetas de esos mismos pacientes administramos un bloqueante directo, *in vitro*, sobre el receptor P2Y12 de las plaquetas observamos cómo se produce una inhibición de la agregación plaquetaria en todos los pacientes, de tal manera, que no es un problema del receptor, no es un problema de la señalización interna de ese receptor,

sino que debe ser un problema que está previo al receptor, en toda esa vía metabólica por la cual el clopidogrel alcanza el receptor.

Hasta ahora hemos hablado de variabilidad o resistencia haciendo referencia al escaso o nulo efecto inhibitorio del clopidogrel sobre la función plaquetaria, pero realmente como médicos lo que nos interesa es la resistencia clínica al efecto beneficioso de clopidogrel definido como el fracaso del clopidogrel en la prevención de eventos. Lo interesante sería poder demostrar la interrelación entre ambas definiciones.

Desde un punto de vista teórico podríamos decir que el clopidogrel ha demostrado ser beneficioso con reducciones de riesgo relativo del 20% aproximadamente pero la duda surge en por qué a pesar de ser un fármaco tan beneficioso todavía existe un 10% de pacientes que continúan teniendo eventos clínicos durante el seguimiento. Es muy presuntuoso el pensar que eso se deba a que son pacientes resistentes al clopidogrel, sobre todo ante una enfermedad como la aterosclerosis, que es multifactorial y donde las plaquetas son importantes, pero no son más que uno de los factores que intervienen en la aparición de eventos isquémicos.

Existe una serie de estudios, todos ellos con subgrupos pequeños de pacientes, donde se ha medido fundamentalmente agregación plaquetaria. El motivo es porque es un método difícil, costoso y además hay que hacerlo inmediatamente después de la extracción sanguínea, lo cual dificulta conseguir estudios con volúmenes importantes de pacientes. Pero aun así, hay varios estudios donde se muestra que aquellos pacientes que tienen una agregación plaquetaria más alta, a pesar de estar en tratamiento antiagregante, tienen mayor riesgo de eventos isquémicos comparado con los pacientes que tienen menor agregación plaquetaria. Este hecho se ha visto en pacientes diabéticos y también en pacientes tratados con angioplastia coronaria. En un estudio realizado en pacientes a los que se les realizó una angioplastia coronaria se determinaron los marcadores de necrosis miocárdica tras la angioplastia a las 8, a las 12 y a las 24 horas. Se vio que existe correlación entre los niveles de agregación plaquetaria tras el tratamiento con clopidogrel y el tamaño del infarto. Hay una gran variabilidad en los pacientes que no tienen un infarto; en teoría tienen una adecuada inhibición de la agregabilidad plaquetaria pero en los pacientes que han hecho infartos grandes también hay una gran variabilidad; la mayoría de ellos son pacientes con escasa inhibición de la agregabilidad plaquetaria de tal manera que este estudio hace pensar que podría haber un umbral de inhibición de la agregabilidad plaquetaria o de reactivación de la agregabilidad a partir del cual el riesgo de tener un infarto es mayor que el de los pacientes que están por debajo de ese umbral. La mayoría de los pacientes que han tenido infartos están por encima de ese umbral,

y los que no, están por debajo. Éste es un hecho que se repite en más estudios que han medido agregación plaquetaria. Un estudio midió la agregación plaquetaria en un grupo de 173 pacientes diabéticos a los que se había realizado una angioplastia coronaria y que eran seguidos en la consulta tras la realización de la angioplastia durante un período de 2 años. Cuando terminó el período de seguimiento se intentó relacionar el número de eventos con los niveles de agregación plaquetaria que se habían medido inicialmente cuando estaban en tratamiento con clopidogrel. Se observó que el número de eventos, que fue del 19%, se concentró sobre todo en el cuartil superior, aquellos pacientes que tenían una mayor agregación plaquetaria. Además, no se evidenció una relación lineal. En el cuartil inferior, menor agregación plaquetaria, tuvieron un 15% de eventos, en el segundo cuartil un 12%, en el tercero un 12% y en el cuarto un 37%. Estos hallazgos nos hacen pensar que puede haber un umbral de inhibición de la agregación plaquetaria a partir del cual el riesgo de tener eventos es mucho mayor que cuando se está por debajo de ese umbral, que podríamos situar en torno al 60% cuando utilizamos ADP como agonista.

Otro evento clínico, como la trombosis del stent, se ha querido relacionar con la escasa inhibición de la agregación plaquetaria o con un escaso efecto del clopidogrel. Es un tema muy controvertido, fundamentalmente porque afortunadamente hay poca frecuencia de eventos. Aunque es verdad que aquellos pacientes que tienen trombosis del stent en ocasiones se ha encontrado que tenían escasa respuesta al efecto del clopidogrel también es verdad que muchos pacientes con escasa respuesta al efecto del clopidogrel no tienen trombosis del stent, con lo cual es todavía un tema difícil de medir y valorar.

Resumiendo:

- Es mejor hablar de variabilidad interindividual que de resistencia al tratamiento con clopidogrel.
- La naturaleza multifactorial de la enfermedad aterotrombótica junto con los múltiples determinantes en el efecto del clopidogrel justifican la significativa variabilidad interindividual que se observa en la acción antiplaquetaria de este fármaco.
- Desde el punto de vista experimental, la búsqueda de los determinantes de esta variabilidad está justificada sin embargo, la utilización de test de función plaquetaria para la toma de decisiones clínicas no está justificada.
- El futuro está en la búsqueda de antiagregantes más potentes y con menor variabilidad interindividual.

Prasugrel es más potente y tiene menos variabilidad en el efecto antiagregante a costa de un mayor riesgo de hemorragia. Cangrelor tiene un efec-

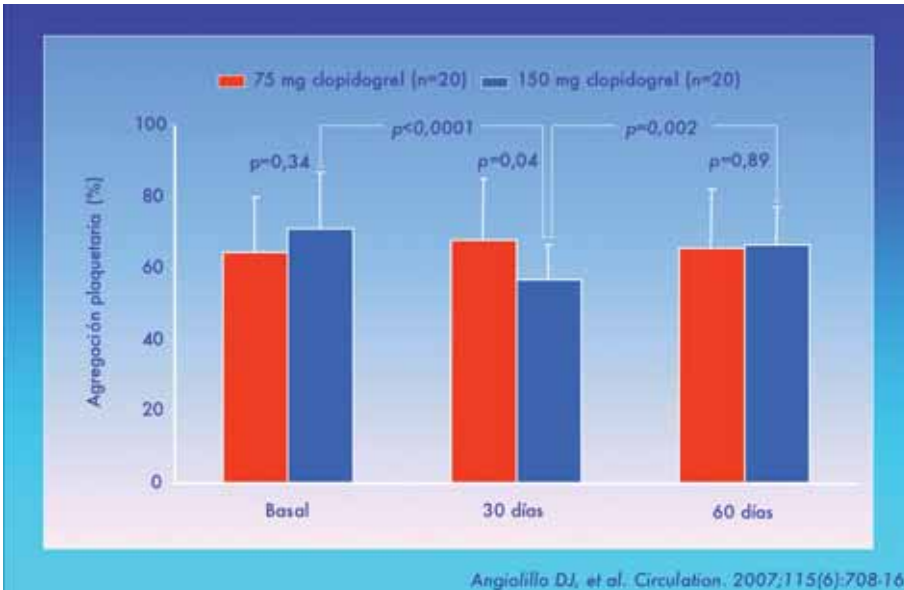


Fig. 7. Estudio OPTIMUS.

to muy rápido y se administra vía intravenosa y el AZD-6140 es un fármaco de administración vía oral que tiene la desventaja de que tiene una vida media más corta y por ello hay que administrarlo dos veces al día, lo cual en pacientes que necesitan estar antiagregados pudiera ser un problema el tener que administrar dos dosis diarias.

Otra opción es aumentar la dosis de clopidogrel. En este sentido, en el estudio OPTIMUS se vio que administrando 150 mg diarios de clopidogrel se consigue una mayor inhibición de la agregación plaquetaria; aunque la variabilidad es algo menor, sigue siendo importante. A los 60 días se volvió a administrar 75 mg de clopidogrel, con lo cual se recuperó el nivel de agregación plaquetaria previa y se igualaron ambos brazos (Figura 7).

En conclusión, no está demostrado que haya una resistencia como tal, es decir, no hay una alteración en la plaqueta que la haga resistente al efecto del clopidogrel. Sí que puede haber distintas variables en el "camino" que sigue el clopidogrel hasta la plaqueta que expliquen el motivo por el cual unos pacientes tienen una respuesta mayor y otros una menor. Probablemente eso tenga que ver con el beneficio clínico.

## Tratamiento antiplaquetar en aterotrombosis: presente y futuro

Resumen de la ponencia presentada por el:

Dr. Josep Guindo  
Sabadell, España

*Resumen elaborado por los Dres. Pedro Pablo Casado y Esther Gargallo*

La aterotrombosis es una enfermedad sistémica, un trastorno progresivo, que puede ser tanto agudo como crónico y que en muchas ocasiones puede afectar a varios lechos vasculares en un mismo paciente. Puede afectar al sistema cerebrovascular, dando lugar a ictus isquémicos o accidentes isquémicos transitorios, al sistema cardíaco provocando infarto de miocardio o angina (estable/inestable) y también al sistema arterial periférico provocando claudicación intermitente, dolor en reposo, isquemia aguda de las extremidades, gangrena o necrosis.

En el estudio CAPRIE (Clopidogrel vs Aspirina en pacientes con riesgo de eventos isquémicos) se demostró que la aterotrombosis puede afectar a varios lechos vasculares de manera simultánea en un único paciente. Se reclutaron 19.185 pacientes con arteriopatía periférica establecida, infarto de miocardio reciente o ictus isquémico de la misma naturaleza en número similar. Sin embargo, las características basales de estos pacientes revelan que la mayoría de ellos tenía antecedentes de episodios isquémicos. En el momento de la admisión en el estudio aproximadamente un 26% de ellos sufría vasculopatía isquémica como mínimo en 2 lechos vasculares, lo que demuestra la naturaleza generalizada de la aterotrombosis. Por ejemplo, un 11,8% de los pacientes presentaba enfermedad cardiovascular y arteriopatía periférica, un 7,4% presentaba enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, un 3,8% presentaba una combinación de enfermedad cerebrovascular y arteriopatía periférica y un 3,3% afectación de los 3 lechos arteriales. La aparición de un episodio isquémico arterial por aterotrombosis implica la posibilidad de que ya se haya producido la afectación de otros territorios arteriales por un proceso patológico, que puede ser asintomático (Figura 1).

En la actualidad disponemos de numerosos fármacos antiagregantes plaquetarios: aspirina, trifusal, dipiridamol, tienopiridinas (ticlopidina, clopidogrel), inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa (abciximab, eptifibatide,

tirofiban) y los nuevos antiagregantes (prasugrel, cangrelor, AZD6140, SCH-530348, E5555).

En el SCASEST (angina inestable/infarto de miocardio no Q) está demostrado de forma contundente el beneficio de la aspirina como fármaco anti-trombótico principal. Reduce el riesgo de muerte o de infarto agudo de miocardio a más de la mitad con lo que aporta un beneficio muy importante aunque con un incremento muy discreto, de 0,3%, del riesgo de hemorragias.

En el estudio CURE se demostró el beneficio en el SCASEST de asociar clopidogrel y aspirina. Se redujo en un 20% el riesgo combinado de eventos isquémicos (muerte cardiovascular, infarto o ictus) durante un período de seguimiento de 1 año (Figura 2).

El estudio CURE plantea varias preguntas. En primer lugar plantea a quién hay que tratar (tratamiento seleccionado según estratificación de riesgo vs tratamiento a todos los pacientes); en segundo lugar, cuándo iniciar el tratamiento (tratamiento precoz en urgencias vs tratamiento diferido post-coronariografía) y, por último, cuánto tiempo hay que mantenerlo (1 mes vs 12 meses).

En un análisis por subgrupos del estudio CURE se demostró de forma contundente que la asociación de clopidogrel al tratamiento convencional

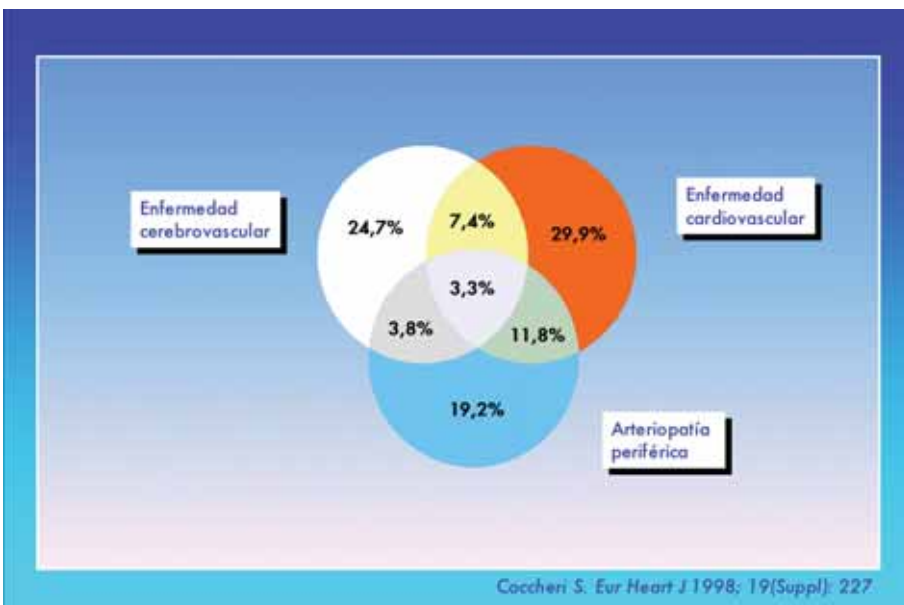


Fig. 1. Pacientes del estudio CAPRIE.

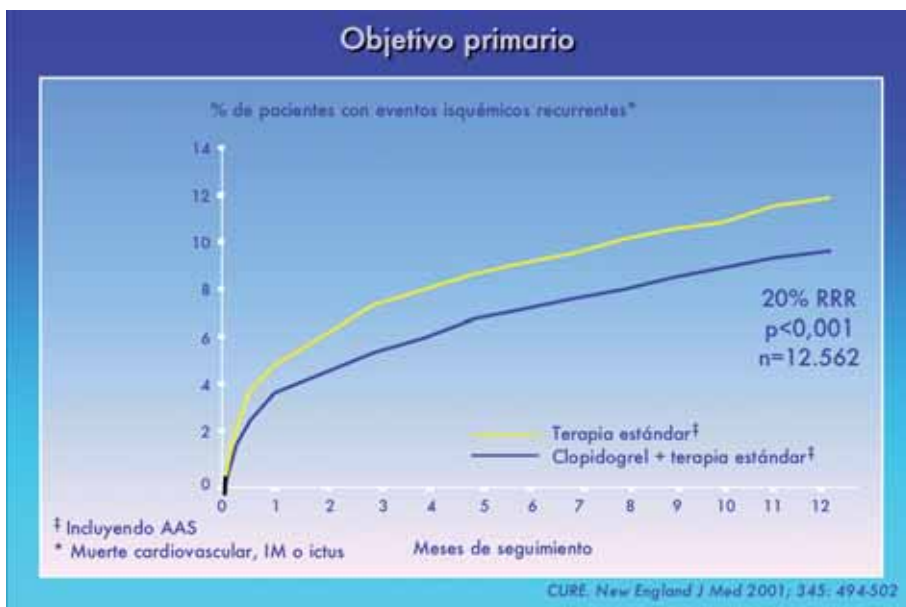


Fig. 2. Clopidogrel en el SCASEST.

(aspirina) es beneficioso en todo tipo de pacientes: en aquellos con ST elevado o no elevado, en pacientes con troponina elevada o no elevada, en diabéticos y en no diabéticos, en pacientes de riesgo elevado, intermedio o bajo, en pacientes que han sido revascularizados previamente o en aquellos que no se han revascularizado o que van a ser revascularizados durante el evento actual o los que no van a ser revascularizados. No importa el tipo de paciente para que sea útil la asociación de clopidogrel y aspirina (Figura 3).

Respecto a cuándo iniciar la doble antiagregación (clopidogrel y aspirina) en el SCASEST, precozmente tiene la ventaja de que se evitan eventos isquémicos precoces (por ejemplo, reinfarto tras 1 día de evolución del evento primario), tiene el beneficio de que es más fácil realizar una angioplastia sobre un trombo ya premedicado, pero, sin embargo, su uso precoz tiene riesgo de hemorragia mayor si el paciente precisara cirugía para realizar un by-pass coronario de manera precoz. Por el contrario, el tratamiento diferido (post-coronariografía) tiene ventajas, ya que evitamos hemorragias si hay que realizar una cirugía urgente, evitamos un tratamiento innecesario si finalmente no hay lesiones coronarias o no hay trombo intracoronario, pero, sin embargo, perdemos el beneficio, posible, de eventos precoces hasta la realización del cateterismo.

A nivel clínico, el estudio CURE demostró que el beneficio de clopidogrel aparece de manera precoz y la reducción de eventos es de un 34% a solamente 1 día de evolución, con lo cual el beneficio clínico de administrarlo de manera precoz es indudable (Figura 4).

Pero, existe un riesgo que es evidente y es que si el paciente requiere cirugía de *by-pass* coronario urgente en pocos días la asociación de clopidogrel y aspirina aumenta el riesgo de hemorragias. En el estudio CURE se evidenció que los pacientes a los que se les discontinuaba el tratamiento con clopidogrel pasados 5 días de su administración antes de la realización del *by-pass* tenían un riesgo de hemorragias mayores hasta 7 días después de la cirugía del 4,4%, mientras que si se intervenía al paciente antes de 5 días tras la administración de clopidogrel el riesgo de hemorragias se duplica (9,6%). El beneficio absoluto de clopidogrel es mayor en el paciente de mayor riesgo, el cual posiblemente es el que va a necesitar la realización de un *by-pass*. El estudio CURE también analizó el beneficio de clopidogrel + aspirina vs aspirina + placebo en la prevención de muertes, infartos e ictus en pacientes operados de *by-pass* de manera precoz (durante el ingreso hospitalario) o tardíamente (tras el alta hospitalaria, de manera programada). El beneficio fue mayor en los pacientes que fueron operados de *by-pass* durante la hospitalización, por lo tanto, a pesar de que es cierto que los pacientes sangran más durante la cirugía de *by-pass* si han tomado previamente clopidogrel el beneficio a nivel de mortalidad, infarto e ictus, es mucho mayor en comparación con aquellos que son intervenidos tardíamente. Globalmente, el sangrado provocado por clopidogrel es asumible porque el beneficio que obtenemos de manera precoz es muy alto (Figura 5).

Respecto a cuánto tiempo hay que mantener el tratamiento (1 mes vs 12 meses) es una cuestión que genera controversia. El beneficio clínico depende de la prevención de eventos tardíos desde el mes hasta los 12 meses de seguimiento vs riesgo de sangrado. Si comparamos eficacia, eventos primarios evitados y hemorragias provocadas vemos que del día 0 del SCASEST al primer mes del tratamiento con clopidogrel se evitan unos 12 eventos mayores (muerte cardiovascular, infarto o ictus) y provocamos un aumento del riesgo de hemorragias que es alrededor de 3 casos de hemorragia contra 12 eventos prevenidos. Del primer mes al año de seguimiento el beneficio que obtenemos es el doble, prevenimos casi 23 casos durante el seguimiento, 12 eventos más se pueden prevenir, se duplica el beneficio y en cambio, el riesgo de hemorragia mayor es de solamente 1 evento más, con lo cual el beneficio de administrarlo del primer mes al mes 12 es indudable: poco riesgo de hemorragia y duplica la reducción del riesgo de eventos mayores (Figura 6).

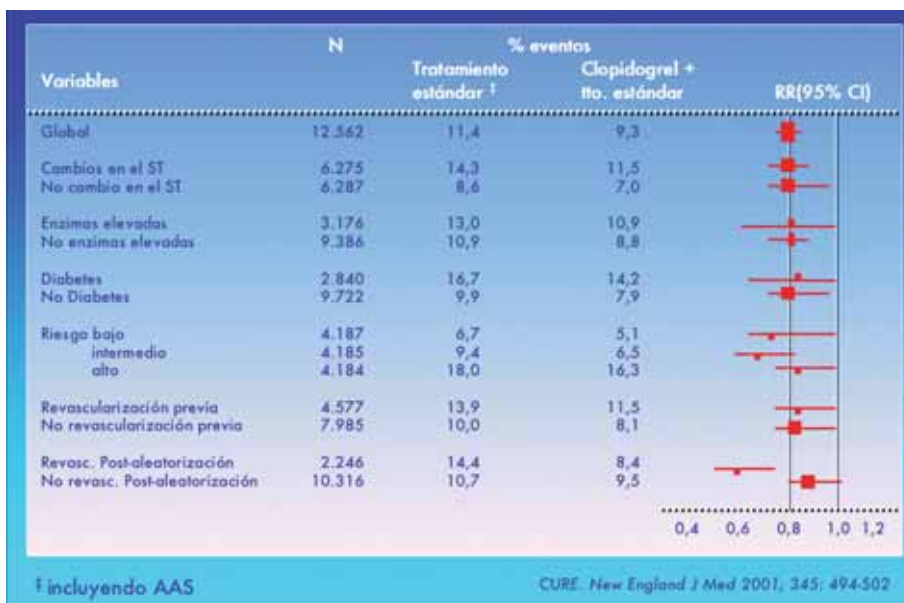


Fig. 3. Resultados del análisis de subgrupos del estudio CURE.

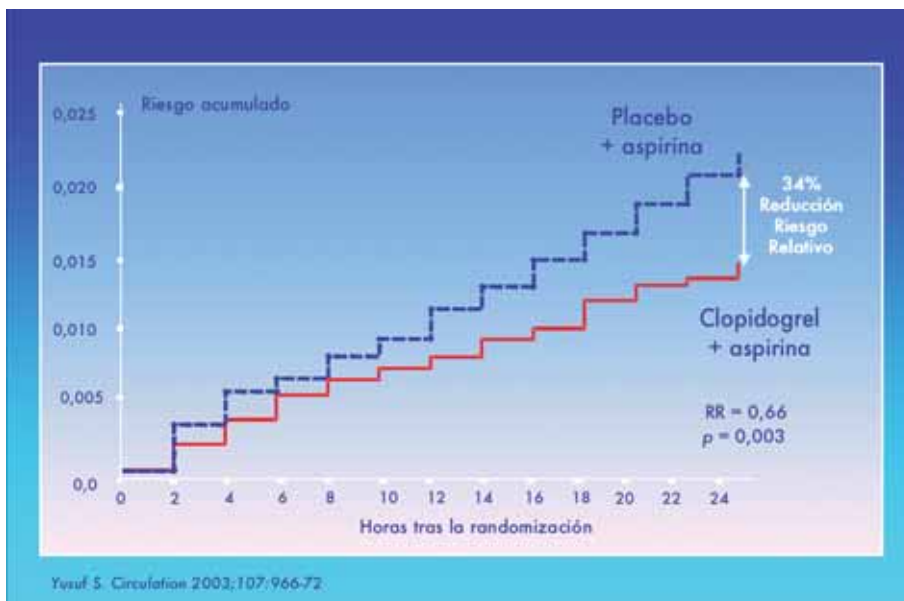


Fig. 4. Eventos cardiovasculares a las 24 horas de la randomización (estudio CURE).

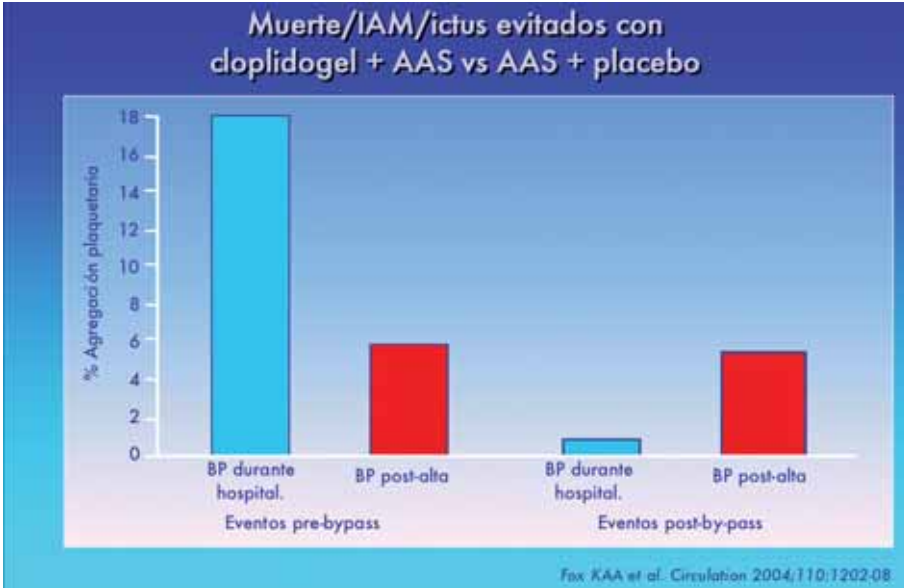


Fig. 5. Riesgos y beneficios de la combinación de clopidogrel y aspirina en pacientes que van a ser revascularizados mediante cirugía de *by-pass* (estudio CURE).

En el estudio CURE se demostró que el riesgo de hemorragia depende fundamentalmente de la dosis de aspirina que se administre: a mayor dosis mayor riesgo de hemorragia. En cambio, varía poco la prevalencia de hemorragias con la asociación de clopidogrel. Sangran lo mismo pacientes con aspirina a dosis de 200 mg, o incluso más, en comparación con los que se les da la asociación de clopidogrel con aspirina a dosis bajas. Es evidente que el riesgo de sangrado existe con la asociación de ambos fármacos, aproximadamente un 3% con la asociación, pero el beneficio que se obtiene es evidente e importante. Así pues, hoy en día la dosis adecuada para los pacientes con SCASEST es clopidogrel 75 mg diarios y aspirina 100 mg diarios.

Existen muchos estudios publicados, con experiencias muy diversas, que han demostrado que en el SCASEST el empleo de IIb-IIIa evita, a nivel de mortalidad o infarto no fatal a 30 días, alrededor de un 1% de eventos mayores, pero también a expensas de un mayor número de hemorragias. Se ha demostrado que el beneficio es fundamentalmente en los pacientes de alto riesgo. Un meta-análisis publicado en el año 2002 por Boersma demostró que el beneficio de los IIb-IIIa es inequívoco en sujetos con tropoina positiva mientras que su uso es perjudicial en pacientes con tropo-

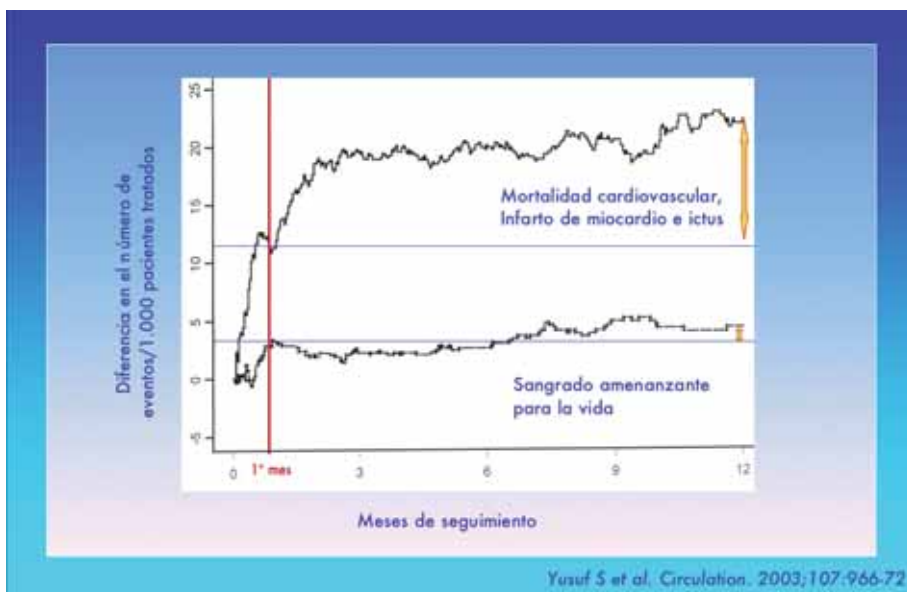


Fig. 6. Estudio CURE. Eficacia (eventos primarios) vs riesgo de sangrado.

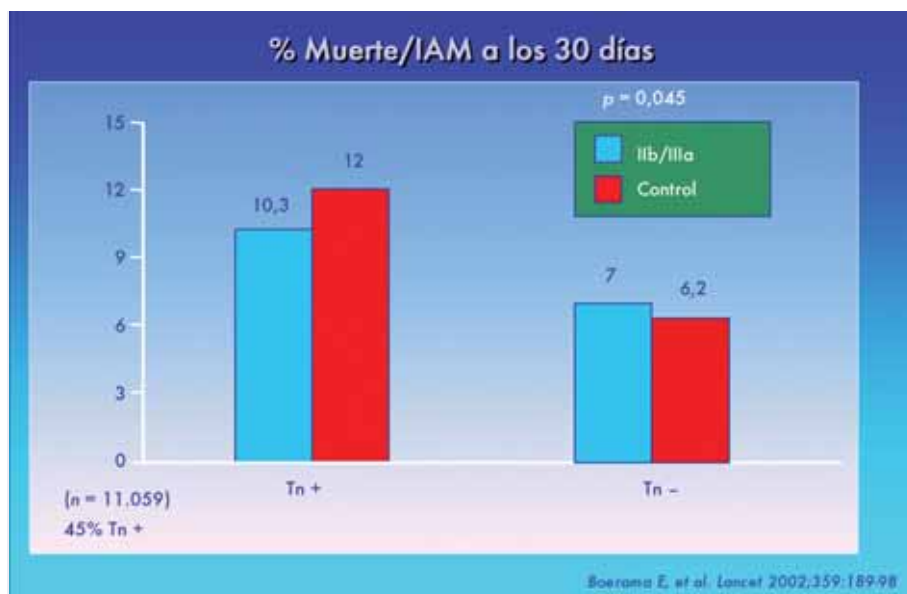


Fig. 7. Beneficio de los inhibidores IIb - IIIa en el SCASEST según el nivel de troponina.

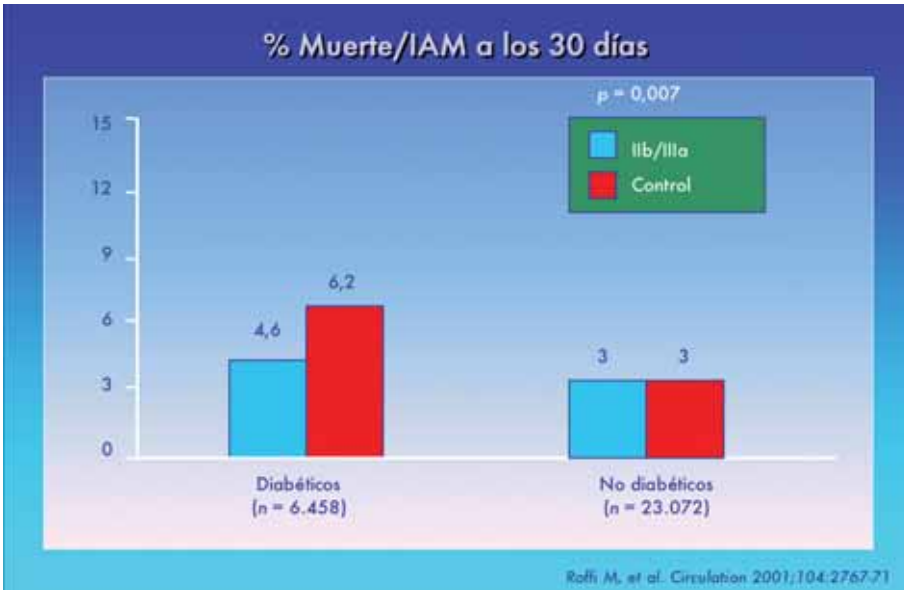


Fig. 8. Beneficio de los inhibidores IIb - IIIa en el SCASEST según el nivel de troponina.

nina negativa por lo que sólo debe usarse en enfermos de alto riesgo (Figura 7). También es útil en pacientes con diabetes mellitus; sin embargo, en no diabéticos no ha demostrado ningún beneficio el empleo de inhibidores IIb-IIIa en el SCASEST (Figura 8).

El beneficio del uso de inhibidores IIb-IIIa depende sobre todo de que el paciente requiera o no angioplastia de manera precoz. El beneficio global es de sólo 8 eventos prevenidos por 1.000 pacientes tratados, pero se triplica si el paciente es revascularizado precozmente y sobre todo si se emplean los inhibidores IIb-IIIa hasta la realización de la angioplastia (Figura 9).

En conclusión, podemos decir que los inhibidores IIb-IIIa son útiles en el SCASEST solamente en pacientes de alto riesgo como aquellos que son diabéticos o con troponina positiva y siempre que se vaya a realizar angioplastia precozmente.

Hace aproximadamente un año se publicaron las Guías Europeas de Cardiología para el tratamiento del SCASEST. Respecto al tratamiento antiagregante las recomendaciones fueron las siguientes:

- La aspirina debe administrarse en todos los pacientes en ausencia de contraindicación con dosis inicial de 160-325 mg (no entérica) (I-A) seguida de 75-100 mg al día (I-A).

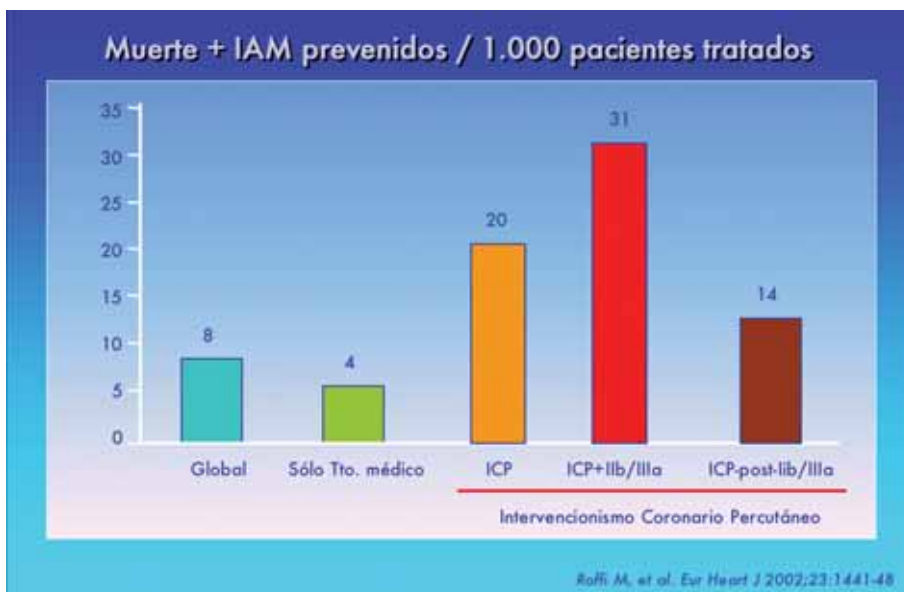


Fig. 9. Beneficio de los inhibidores IIb - IIIa en el SCACEST.

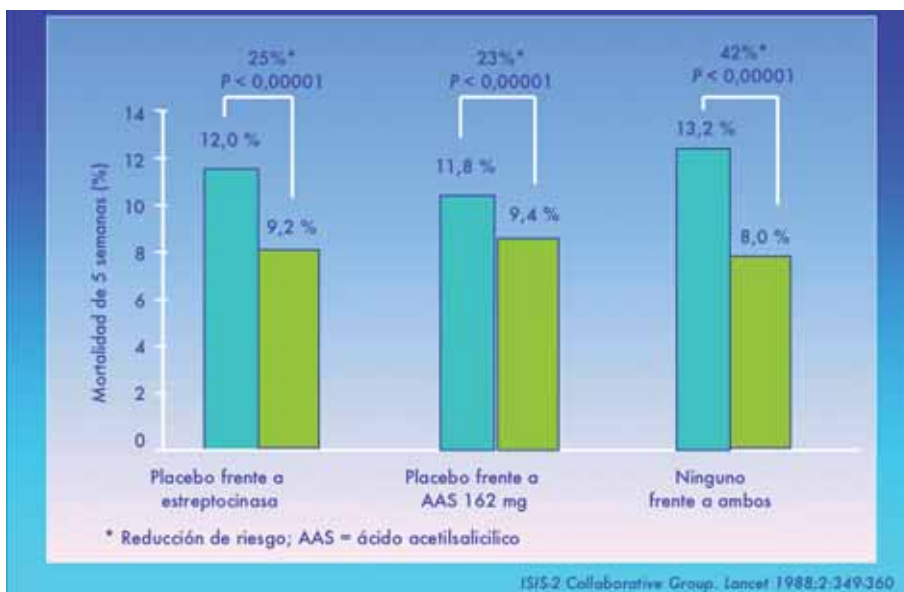


Fig. 10. Trombolisis y aspirina en el SCACEST. Estudio ISIS-2.

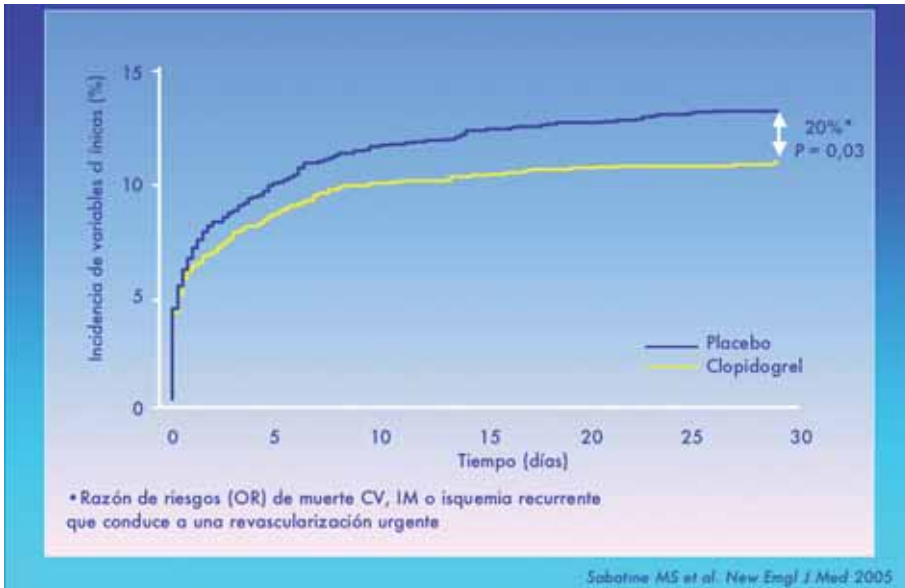


Fig. 11. Estudio CLARITY. Resultados a 30 días.

- A todos los pacientes se debe administrar clopidogrel 300 mg seguido de 75 mg (I-A) durante 12 meses (I-A). Usar clopidogrel en caso de contraindicación a aspirina (I-B).
- Si angioplastia, dosis de carga de 600 mg (IIa-B). Si cirugía de by-pass coronario, siempre que sea posible suspender clopidogrel 5 días antes (IIa-C).
- En cuanto a los inhibidores IIb-IIIa se recomienda su empleo en pacientes de riesgo intermedio-alto (troponina positiva, depresión ST, diabetes) asociado a eptifibatida o tirofiban (IIa-A), se debe elegir el tratamiento antiagregante-anticoagulante en función del riesgo de complicaciones isquémicas vs sangrado (I-B), se debe administrar en pacientes de alto riesgo, si están previamente tratados administrar abciximab inmediatamente antes de la angioplastia (I-A). Si ya están recibiendo un IIb-IIIa, mantener el mismo fármaco. Si se planea angioplastia con anatomía ya conocida, es preferible abciximab (IIa-B).
- Otras recomendaciones: no se recomienda el estudio rutinario de la inhibición de la agregación plaquetaria (IIb-C), evitar AINEs en pacientes tratados con aspirina o clopidogrel (III-C), clopidogrel puede administrarse con cualquier estatina, triple asociación de aspirina, clopidogrel y dicumarínicos sólo en casos imprescindibles (INR al menor nivel eficaz y

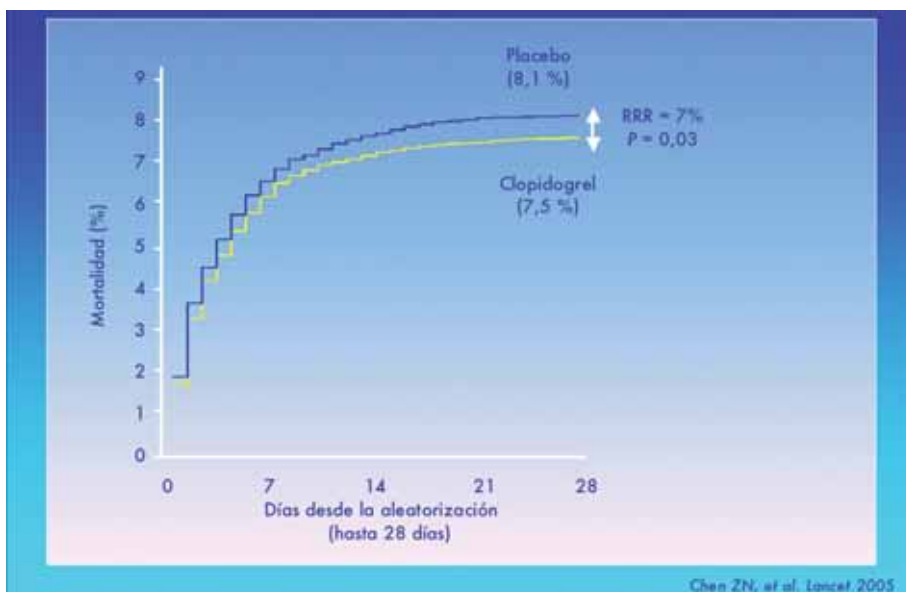


Fig. 12. Ensayo COMMIT. Mortalidad global.

durante el menor tiempo necesario) (IIa-C) y evitar suspensiones temporales de la doble antiagregación durante los 12 meses post-síndrome coronario agudo (I-C)

Desde hace aproximadamente 2 años está demostrada la utilidad de la aspirina en el SCACEST. En el estudio ISIS-2 se comparó la trombolisis, la aspirina o la combinación de ambas. Se evidenció que la aspirina masticada, a dosis de 160 mg diarios la primera dosis, a los 30 días reduce en un 23% el riesgo de evento mayor, beneficio que es superponible a la trombolisis. Con la combinación de ambas el beneficio se duplica, con lo cual, desde la publicación del estudio ISIS-2 es evidente que todo paciente con infarto agudo de miocardio requiere dosis de aspirina masticada de 160 mg más trombolisis en caso que no se vaya a realizar angioplastia (Figura 10).

En el estudio CLARITY se demostró que asociar a la terapia estándar del tratamiento del SCACEST, aspirina y trombolisis, clopidogrel redujo un 20% la aparición de eventos mayores a los 30 días (muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio recurrente o isquemia recurrente) (Figura 11).

En el ensayo COMMIT se demostró que clopidogrel reduce un 7% el riesgo relativo de la variable primaria muerte ( $p=0,03$ ) y también del combi-

nado de muerte, infarto o ictus. Por tanto, se puede concluir que clopidogrel, 75 mg diarios, es beneficioso, en un contexto de tratamiento estándar que incluya aspirina en pacientes con infarto agudo de miocardio (Figura 12).

Las Guías actuales del año 2008 respecto al tratamiento del SCACEST recomiendan:

- Aspirina en todos los pacientes en ausencia de contraindicación con dosis inicial de 160-325 mg (no entérica) (I-A) seguida de 75-100 mg/día (I-A).
- Clopidogrel en caso de contraindicación a Aspirina (I-B).
- Clopidogrel 75 mg/día asociado a Aspirina durante 28 días. Dosis de carga 300 mg (sólo en pacientes < 75 años) (I-A).
- Si angioplastia primaria, clopidogrel (dosis inicial 300 mg, seguimiento 75 mg/día) asociado a Aspirina.
- Inhibidores GP IIb-IIIa si angioplastia primaria.

Respecto a la terapia percutánea, angioplastia en el paciente coronario, se han publicado las guías este mismo año. Las recomendaciones son las siguientes:

- En pacientes en tratamiento crónico con aspirina deben recibir 75-325 mg/día previo a la realización de la angioplastia (I-A).
- Pacientes no tratados, deben recibir aspirina 300-325 mg previo a la angioplastia (2 horas antes, idealmente 24 horas) (I-C).
- Post-angioplastia, aspirina 162-325 mg/día (I-B) durante:
  - Stent metálico 1 mes.
  - Sirolimus-DES 3 meses.
  - Paclitaxel-DES 6 meses.
- Clopidogrel, dosis inicial de 600 mg previo a la angioplastia (300 mg si trombolisis < 24 horas) (I-C).
- Clopidogrel 75 mg/día durante 12 meses si stent farmacoactivo y 1 mes si stent convencional (idealmente 12 meses) (I-B).
- Asociar inhibidores IIb-IIIa si clopidogrel se inicia en el momento de la angioplastia (IIa-B).
- En pacientes con contraindicación absoluta a aspirina, clopidogrel 300-600 mg > 6 horas pre-angioplastia y/o inhibidores IIb-IIIa durante la angioplastia (IIa-C).

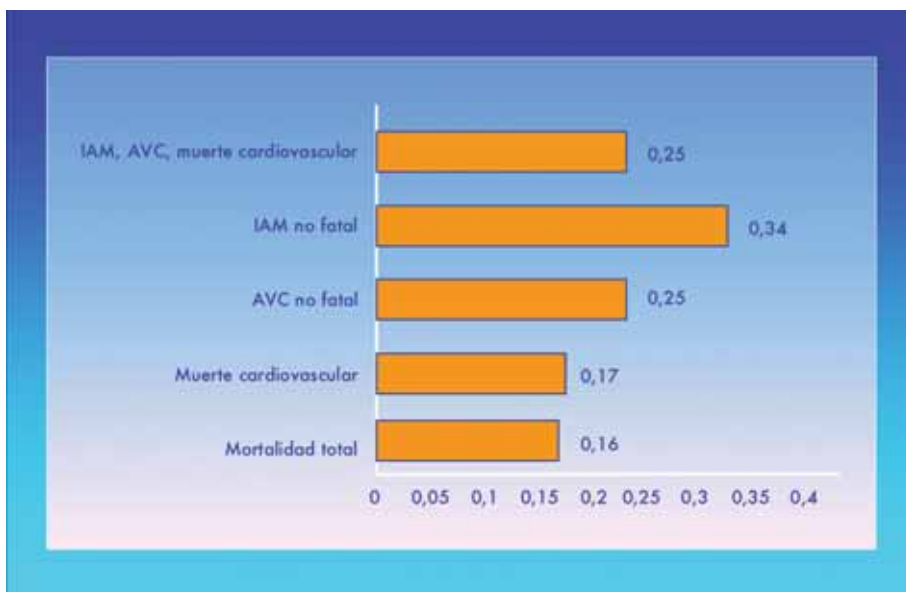


Fig. 13. Tratamiento antiagregante en prevención secundaria.

- Si riesgo elevado de sangrado dosis inicial de aspirina de 75-162 mg/día (IIa-C).
- Clopidogrel > 1 año en pacientes con stents farmacoactivos (IIb-C).

Respecto al tratamiento antiagregante en prevención secundaria debemos mencionar el ANTITHROMBOTIC TRIALIST´ COLLABORATION publicado hace 6 años en el British Medical Journal y que demostró el beneficio de aspirina en prevención secundaria tras un infarto agudo de miocardio y también en síndromes coronarios agudos de otro tipo. El uso de aspirina, sobre todo post-infarto agudo de miocardio, reduce una cuarta parte el riesgo combinado de infarto, ictus o muerte cardiovascular, reduce en un tercio el infarto no fatal, en la cuarta parte el riesgo de ictus no fatal y en un 15% aproximadamente la mortalidad cardiovascular y global. Es evidente que la administración de aspirina a todo paciente que haya tenido un evento cardiovascular es inequívoco y muy importante por el gran beneficio que aporta (Figura 13).

En el estudio CAPRIE, publicado hace más de 10 años, se observó que clopidogrel era superior a aspirina en monoterapia en el seguimiento crónico de pacientes de alto riesgo. El beneficio global fue muy discreto pero en pacientes diabéticos, en aquellos que seguían tratamiento hipolipemiente



Fig. 14. Clopidogrel en prevención secundaria. Estudio CAPRIE.

o los que tenían cirugía de *by-pass* previa el beneficio era muy superior al de la aspirina, con lo cual, hoy en día, en algún caso se puede plantear el empleo de clopidogrel en lugar de aspirina en el paciente de alto riesgo cardiovascular (Figura 14).

Respecto al tratamiento antiagregante en prevención primaria las guías americanas recomiendan:

- Aspirina 75-100 mg/día en pacientes con riesgo cardiovascular a 10 años > 10% (II-A).
- Pacientes alérgicos a aspirina, se recomienda monoterapia con clopidogrel (I-B).
- Se desaconseja doble antiagregación (I-A) (Estudio CHARISMA).

El futuro en el tratamiento antiagregante es muy atractivo. Se han publicado ya y están en marcha algunos estudios y fármacos nuevos que aportarán beneficios al tratamiento del paciente coronario. Los nuevos antiagregantes plaquetarios son:

- Tienopiridinas 3ª generación.
- Prasugrel.

- Inhibidores directos P2Y12.
- Cangrelor.
- AZD6140.
- Antagonistas PAR-1.
- SCH-530348.
- E5555.

Prasugrel es el futuro inmediato, ya que probablemente se aprobará pronto y su beneficio ha sido demostrado. En el año 2007 se publicó el estudio TRITON TIMI-38, en el cual se incluyeron pacientes con SCASEST que requerían precozmente coronariografía para realizar angioplastia. Este tipo de enfermos de alto riesgo, pacientes con SCASEST de alto riesgo, se randomizaron a prasugrel o clopidogrel y se observó que en un período medio de seguimiento de más o menos 1 año prasugrel reducía el riesgo combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus de forma significativa, con lo cual el NNT para evitar un evento mayor era bastante bajo, 46. Sin embargo, existe un mayor riesgo de hemorragias con prasugrel en comparación con clopidogrel. Prasugrel debería evitarse en pacientes con alto riesgo de hemorragia, como son pacientes con ictus previo, gente mayor o de bajo peso.