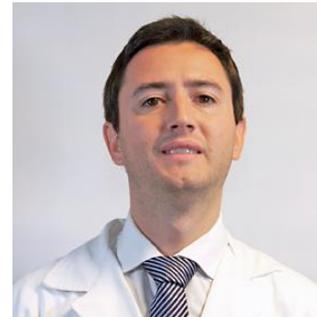


Comité de Unidad Coronaria y Cardiopatía Isquémica.

TERAPIA ANTIPLAQUETARIA ORAL LUEGO DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO: REVISIÓN.

Oral Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome: A Review.

Kamran H, et al.
JAMA. 2021;325(15):1545-1555.



Dr. Fernando Bagnera

El tratamiento antiplaquetario doble (TAPD) constituye un pilar fundamental en el manejo del síndrome coronario agudo (SCA).

Los autores revisaron las últimas guías de práctica clínica que desarrollaban este tema -ACC/AHA del 2016, y ESC de los años 2017 y 2020¹⁻³, analizando los estudios en los cuales se basan las mismas. Además efectuaron una búsqueda bibliográfica con el fin de identificar nuevas publicaciones. Se actualizó la evidencia que refuerza la indicación de cada fármaco en sus

diferentes escenarios.

Aspirina:

Inhibe irreversiblemente la activación plaquetaria bloqueando la síntesis de tromboxano A2. Su beneficio en el infarto se estableció ya desde la década del 80 a partir del estudio ISIS-2⁴ y se confirmó en un metanálisis que incluyó 287 ensayos clínicos y 135.000 pacientes, que demostró una reducción del 23% en eventos cardiovasculares mayores⁵. A menos que existan contraindicaciones, todas las guías de SCA recomiendan su indicación (clase I),

* Los autores son los únicos responsables de las opiniones que se expresan en sus textos, que no necesariamente reflejan la opinión ni la política de la Sociedad de Cardiología de Rosario.

comenzando con una dosis de carga de 162-325 mg, para continuar con 81 mg por día.

Clopidogrel:

Es una tienopiridina que requiere un metabolismo de dos pasos para su biotransformación a la forma activa. Con una dosis de 600 mg se obtiene una inhibición máxima de los receptores P2Y12 dentro de las 2 a 4 horas.

En CURE, estudio de 12562 pacientes con SCA sin supradesnivel del segmento ST, se observó a los 12 meses menor incidencia del punto final primario evaluado (muerte, infarto no fatal y accidente cerebrovascular -ACV-) en la rama clopidogrel, en relación al placebo (9,3% vs 11,4%, $p < 0,001$)⁶. Los resultados además fueron a su favor en un análisis posterior que evaluó un subgrupo de 2658 individuos sometidos a angioplastia coronaria⁷.

En el estudio CURRENT-OASIS 7 (n=25086), las altas dosis de clopidogrel no fueron superiores a las dosis estándares en cuanto al punto final de eficacia anteriormente descrito (4,2% vs 4,4%; HR: 0,94; IC95%: 0,83-1,06; $p = 0,30$)⁸.

Prasugrel:

Tienopiridina de rápida acción (30-60 minutos), siendo la misma irreversible. El estudio TRITON-TIMI 38 incluyó 13608 pacientes con SCA sometidos a angioplastia coronaria, aleatorizados a recibir prasugrel o clopidogrel. El punto final primario de muerte, infarto no fatal y ACV, se redujo significativamente en la rama prasugrel (9,9% vs 12,1%; HR: 0,81; IC95%: 0,73-0,90; $p < 0,001$), principalmente debido a la reducción del infarto, a expensas de un incremento del sangrado mayor (2,4% vs 1,8%; HR: 1,32; IC95%: 1,03-1,68; $p = 0,03$)⁹. En un análisis posterior, se observó la falta de beneficio en pacientes mayores de 75 años y menores a 60 kg, constatándose daño en aquellos con ACV o accidente isquémico transitorio previo (AIT). Este fue el motivo por el cual la FDA (Food and Drug Administration) prohibió su prescripción en este último grupo. Basándose en un modelo farmacocinético, se observó similar eficacia con la administración de dosis menores (5 mg día) en pacientes menores de 60 kg, y un estudio que comparó dosis bajas de prasugrel con clopidogrel en individuos mayores de 75 años, no mostró diferencias en las tasas de sangrado mayor.

En el estudio TRILOGY-ACS no se observó

* Los autores son los únicos responsables de las opiniones que se expresan en sus textos, que no necesariamente reflejan la opinión ni la política de la Sociedad de Cardiología de Rosario.

beneficio a favor de prasugrel (comparado con clopidogrel) en pacientes con SCA manejados con tratamiento médico (sin revascularización)¹⁰, por lo que las guías y la FDA recomiendan su no indicación en estos casos.

El pre-tratamiento con prasugrel en pacientes con SCA sometidos a angioplastia se evaluó en el ensayo clínico ACCOAST, donde no se observó diferencias en el punto final de eficacia (10,8% vs 10,8%, $p=0,98$), incrementándose los eventos de sangrado con esta estrategia (3,6% vs 1,2%, $p<0,001$)¹¹.

Ticagrelor:

Agente no-tienopiridínico, de acción directa y reversible, que antagoniza al receptor P2Y₁₂. De inicio rápido (pico de 20 minutos) y vida medio corta (8-12 horas). Se asoció a disnea en un 10-20% de los pacientes (relacionada a una elevación de los niveles plasmáticos de adenosina) mejorando ésta en la mayoría de los casos tras la primera semana de tratamiento.

El estudio PLATO aleatorizó 18624 pacientes con SCA a recibir clopidogrel o ticagrelor, demostrando una reducción del

punto final primario de eficacia con esta última droga (9,8% vs 11,7%; HR: 0,84; IC95%: 0,77-0,92, $p<0,001$). El sangrado mayor no relacionado a cirugía de revascularización miocárdica fue mayor en el grupo ticagrelor (4,5% vs 3,8%, $p=0,03$)¹². Análisis pre-especificados mostraron que su eficacia puede verse atenuada cuando se utilizan dosis altas de aspirina, por lo que la FDA advirtió sobre evitar aquellas superiores a 100 mg.

Prasugrel vs Ticagrelor:

El único ensayo clínico hasta el momento que comparó ambas drogas fue ISAR-REACT-5 (n=4018), el cual incluyó pacientes con SCA y estrategia invasiva. Se excluyeron aquellos con antecedentes de ACV o AIT. En los mayores de 75 años o menores de 60 kg se ajustó la dosis de prasugrel a 5 mg. El punto final primario de muerte, infarto o ACV ocurrió en el 9,3% del grupo ticagrelor, comparado con el 6,9% del grupo prasugrel ($p=0,006$), sin diferencias en sangrado¹³. Sin embargo, este fue un ensayo con un diseño abierto y alrededor del 30% de los pacientes de cada rama no terminaron recibiendo la droga asignada (análisis por intención de tratar).

Debido a estas limitaciones, y al menor

* Los autores son los únicos responsables de las opiniones que se expresan en sus textos, que no necesariamente reflejan la opinión ni la política de la Sociedad de Cardiología de Rosario.

tamaño muestral en relación a estudios previos, la superioridad del prasugrel sigue cuestionada. Sin embargo, las guías europeas de SCA publicadas el pasado año le otorgan una recomendación IIa a la elección de prasugrel por sobre ticagrelor en aquellos sometidos a angioplastia coronaria.

Duración del TAPD:

Una revisión sistemática de 11 ensayos clínicos (n=33051), llegó a la conclusión que el TAPD administrado por 3-6 meses, en relación al estándar (12 meses), fue similar en cuanto a mortalidad por todas las causas (1,32% vs 1,12%, OR: 1,17; IC95%: 0,85-1,63), sangrado mayor (0,61% vs 0,37%, OR: 1,65; IC95%: 0,97-2,82), infarto (1,35% vs 1,54%, OR: 0,87; IC95%: 0,65-1,18), y trombosis del stent (0,38% vs 0,46%, OR: 0,87; IC95%: 0,49-1,55). Cuando se prolonga a 18-48 meses, se evidenciaron menores tasas de infarto (1,58% vs 2,73%, OR: 0,67; IC95%: 0,47-0,95), y trombosis del stent (0,35% vs 0,94%, OR: 0,45; IC95%: 0,24-0,74), aunque a expensas de más sangrado (1,80% vs 1,12%, OR: 1,58; IC95%: 1,20-2,09)¹⁴.

Las guías le otorgan una recomendación

clase I al TAPD por un año en pacientes con SCA y angioplastia, con la posibilidad de acortarlo a 6 meses o prolongarlo más allá de los 12, según el balance entre el riesgo isquémico y el de sangrado del paciente (clase IIb). A pesar de que dicha decisión se base la mayoría de las veces en el juicio clínico, el “score DAPT” puede colaborar al momento de decidir su extensión.

TAPD abreviado, seguido por un inhibidor P2Y12 como monoterapia:

En el estudio STOPDAPT-2 se observó que en pacientes post-angioplastia coronaria (62% estables), el TAPD por 1 mes seguido por la monoterapia con clopidogrel, redujo un punto final de muerte, infarto, trombosis del stent, ACV y sangrado (2,4% vs 3,7%, p=0,04)¹⁵.

TWILIGHT (n=3555) evaluó el TAPD por 3 meses, seguido por la monoterapia con ticagrelor por 12 meses, en pacientes de “alto riesgo” luego de una angioplastia. Tras una media de 12 meses, el tratamiento abreviado fue no inferior en relación al punto final secundario de muerte, ACV e infarto (3,9% vs 3,9%; HR: 0,99; IC95%: 0,78-1,25, p<0,001), con una disminución significativa del sangrado (BARC) (4% vs 7,1%, HR: 0,56; IC95%: 0,45-0,68; p<0,001)¹⁶.

Resultados similares se observaron en el estudio TICO donde se utilizó también la monoterapia con ticagrelor en pacientes que recibieron angioplastia con stent con polímero bioabsorbible¹⁷.

falta de representatividad de ciertas poblaciones en los estudios.

Un metanálisis de 5 ensayos clínicos aleatorizados que estudiaron la monoterapia con un inhibidor P2Y12 luego de un corto período de TAPD (1-3 meses), se asoció a una reducción del 40% del sangrado (1,97% vs 3,13%; HR: 0,60; IC95%: 0,45-0,79; $p < 0,001$), sin incremento en los eventos isquémicos.

Estos resultados podrían sugerir que la discontinuación de la aspirina luego de un corto período de TAPD podría ser beneficiosa, por lo que las guías europeas del pasado año le otorgan una recomendación clase II.

Conclusiones:

El TAPD reduce los eventos cardiovasculares en pacientes con SCA. Las diferentes combinaciones con los antiagregantes actuales y su duración deberían ajustarse a las características de paciente. Esta revisión posee algunas limitaciones, principalmente atribuibles a lagunas de evidencia debido al amplio espectro de esquemas disponibles y a la

* Los autores son los únicos responsables de las opiniones que se expresan en sus textos, que no necesariamente reflejan la opinión ni la política de la Sociedad de Cardiología de Rosario.

Bibliografía:

1. Levine G, Bates E, Bittl J, et al. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention, 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease, 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction, 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes, and 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery. *Circulation*. 2016;134(10):e123-e155. doi:10.1161/CIR.0000000000000404
2. Valgimigli M, Bueno H, Byrne R, et al. ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-260. doi:10.1093/eurheartj/ehx419
3. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. Published online August 29, 2020.
4. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12(6)(suppl A):3A-13A. doi:10.1016/0735-1097(88)92635-6
5. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71-86. doi:10.1136/bmj.324.7329.71
6. 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(7): 494-502. doi:10.1056/NEJMoa010746
7. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, et al; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358(9281):527-533. doi:10.1016/S0140-6736(01)05701-4
8. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al; CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010;363(10):930-942. doi:10.1056/NEJMoa0909475
9. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-2015. doi:10.1056/NEJMoa0706482
10. Roe MT, Armstrong PW, Fox KAA, et al; TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012;367(14):1297-1309. doi:10.1056/NEJMoa1205512
11. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al; ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary

* Los autores son los únicos responsables de las opiniones que se expresan en sus textos, que no necesariamente reflejan la opinión ni la política de la Sociedad de Cardiología de Rosario.

- syndromes. *N Engl J Med.* 2013;369(11): 999-1010. doi:10.1056/NEJMoa1308075
12. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361(11):1045-1057. doi:10.1056/NEJMoa0904327
13. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al; ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2019;381(16):1524-1534. doi:10.1056/NEJMoa1908973
14. Bittl JA, Baber U, Bradley SM, Wijeyesundera DN. Duration of Dual Antiplatelet Therapy: a systematic review for the 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(10):1116-1139. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.512
15. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al; STOPDAPT-2 Investigators. Effect of 1-month dual antiplatelet therapy followed by clopidogrel vs 12-month dual antiplatelet therapy on cardiovascular and bleeding events in patients receiving PCI: The STOPDAPT-2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;321(24):2414-2427. doi:10.1001/jama.2019.8145
16. Mehran R, Baber U, Sharma SK, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med.* 2019;381(21):2032-2042. doi:10.1056/NEJMoa1908419
17. Kim BK, Hong SJ, Cho YH, et al; TICO Investigators. Effect of ticagrelor monotherapy vs ticagrelor with aspirin on major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome: the TICO randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;323(23):2407-2416. doi:10.1001/jama.2020.7580
18. O'Donoghue ML, Murphy SA, Sabatine MS. The safety and efficacy of aspirin discontinuation on a background of a P2Y12 inhibitor in patients after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2020;142(6): 538-545. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046

* Los autores son los únicos responsables de las opiniones que se expresan en sus textos, que no necesariamente reflejan la opinión ni la política de la Sociedad de Cardiología de Rosario.

