

# Estrategias de antiagregación plaquetaria en síndromes coronarios agudos

## *Antiplatelet Strategies in Acute Coronary Syndromes*

JUAN PABLO COSTABEL<sup>1</sup>, ERNESTO DURONTO<sup>2</sup>, SEBASTIÁN NANI<sup>3</sup>, HERNÁN COHEN ARAZI<sup>4</sup>, JAVIER GUETTA<sup>5</sup>

### RESUMEN

Los pacientes que presentan síndrome coronario agudo se benefician de la utilización de antiagregantes plaquetarios para reducir la recurrencia de eventos isquémicos. Durante mucho tiempo estuvimos acostumbrados a indicar una combinación fija de aspirina más un inhibidor del receptor P2Y12 por un tiempo estricto. Sin embargo, la complejidad de los pacientes y de los procedimientos que en ellos se realizan nos obligan, como médicos, a buscar las mejores combinaciones posibles, tanto en lo referido al tipo de fármacos utilizados como a la duración del tratamiento, con el fin de lograr el mejor equilibrio entre protección isquémica y riesgo hemorrágico. En los últimos años, múltiples estudios llevados a cabo en esta línea han mostrado que diferentes estrategias pueden beneficiar a nuestros pacientes en distintos escenarios.

En la siguiente revisión brindamos una descripción general de los conocimientos actuales sobre el tratamiento con antiagregantes plaquetarios, junto con algunas sugerencias sobre su manejo.

**Palabras clave:** Antitrombóticos - Síndrome coronario agudo - Infarto de miocardio

### ABSTRACT

Patients with acute coronary syndrome benefit from the use of antiplatelet agents to reduce the recurrence of ischemic events. For a long time, we have been used to indicating a fixed combination of aspirin plus a P2Y12 receptor inhibitor during a strict period of time. However, the complexity of patients and procedures force us, as physicians, to seek the best possible combinations, both of the type of drugs used as treatment duration, in order to achieve the best balance between ischemic protection and bleeding risk. In recent years, numerous studies carried out in this regard have shown that different strategies may benefit our patients in different settings.

In the following review we provide an overview of the current knowledge about antiplatelet therapies, along with some suggestions on their management.

**Key words:** Antithrombotic - Acute coronary syndrome - Myocardial Infarction

### INTRODUCCIÓN

En los últimos años se publicaron una serie de trabajos de investigación sobre estrategias de tratamiento de pacientes con síndrome coronario agudo. Estos abarcan el área de la estratificación de riesgo, el momento óptimo para la realización de una cinecoronariografía, los esquemas más o menos potentes para el tratamiento durante el primer y el segundo año y el escenario especialmente complejo de los pacientes con fibrilación auricular y evento coronario, y sugieren cambios respecto de lo que se informa en publicaciones anteriores.

El objetivo de esta revisión es hacer un análisis crítico sobre la evidencia disponible en estas áreas.

### ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

Una vez establecido el diagnóstico de síndrome coronario agudo, la estratificación del riesgo isquémico y hemorrágico es clave para tomar decisiones en relación con el tratamiento.

Las herramientas disponibles para valorar dichos riesgos dependerán del momento evolutivo de cada paciente (Figura 1).

Para valorar el **riesgo isquémico inicial**, se pueden utilizar:

- *Variables clínicas:* persistencia, recurrencia o refractariedad del dolor anginoso, inestabilidad hemodinámica o eléctrica, signos de insuficiencia cardíaca.

REV ARGENT CARDIOL 2021;89:145-156. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v89.i2.19703>

*Dirección para separatas:* Dr. Juan Pablo Costabel - Av. del Libertador 6302 - C1428 CABA, Argentina - Tel: +54 11 4787-7500 - E-mail: [jpcostabel@icba.com.ar](mailto:jpcostabel@icba.com.ar)

<sup>1</sup> Unidad Coronaria ICBA.

<sup>2</sup> Unidad Coronaria Fundación Favaloro.

<sup>3</sup> Cardiología Clínica Olivos.

<sup>4</sup> Unidad Coronaria Sanatorio Trinidad Mitre.

<sup>5</sup> Cardiología CEMIC.

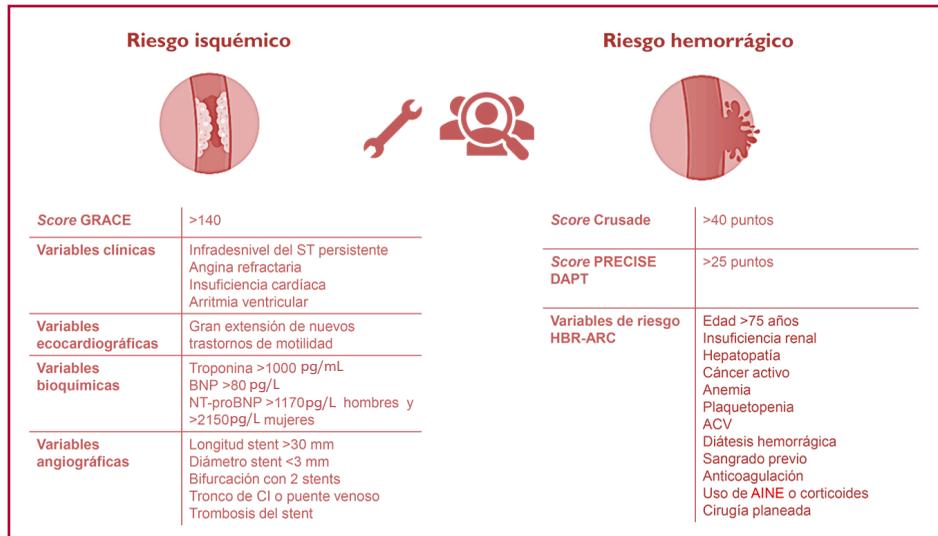


Fig. 1

- **Electrocardiograma:** supradesnivel transitorio o infradesnivel del segmento ST, extensión de los cambios isquémicos.
  - **Biomarcadores:** troponinas o péptido natriurético (BNP/NT-proBNP). (1)
  - **Imágenes:** la detección de trastornos segmentarios de motilidad, su extensión o la detección de reflujo mitral de probable mecanismo isquémico tienen valor pronóstico cuando se realiza este estudio durante el episodio de dolor o asociado a los cambios del ECG. La tomografía coronaria, en caso de ser el estudio inicial, brinda información anatómica que se asocia al riesgo. La radiografía de tórax con signos de redistribución de flujo aumenta el riesgo.
  - **Scores de riesgo:** muchas de las variables antes mencionadas que determinan riesgo están incluidas en el score GRACE, que además considera la función renal. Dicho score tiene buen poder de discriminación y se puede realizar el cálculo vía web. Se recomienda su utilización en conjunto con el resto de los determinantes de riesgo enumerados. (2-4)
- La valoración del **riesgo isquémico, una vez conocida la anatomía coronaria**, se define con los siguientes datos:

- **Variables angiográficas.** Lesiones con alto componente trombótico, múltiples lesiones, lesiones en arterias principales y a nivel proximal, o en bifurcaciones, marcan un riesgo isquémico elevado. (5,6).
- **Variables del tratamiento.** El tratamiento de bifurcaciones, lesiones de tronco de coronaria izquierda, puentes venosos, múltiples stents implantados, longitud de los stents mayor de 30 mm o diámetro menor de 3 mm son marcadores de riesgo trombótico. (7-10)
- El score PRECISE DAPT o el score PARIS pueden ser útiles para definir el balance de riesgo isquémico y hemorrágico durante el primer año posterior a la angioplastia. El score DAPT fue diseñado para

evaluar el beneficio del tratamiento después del año con doble antiagregación plaquetaria (DAP). Tiene en cuenta factores clínicos y angiográficos. (11,12)

Para evaluar el **riesgo hemorrágico:**

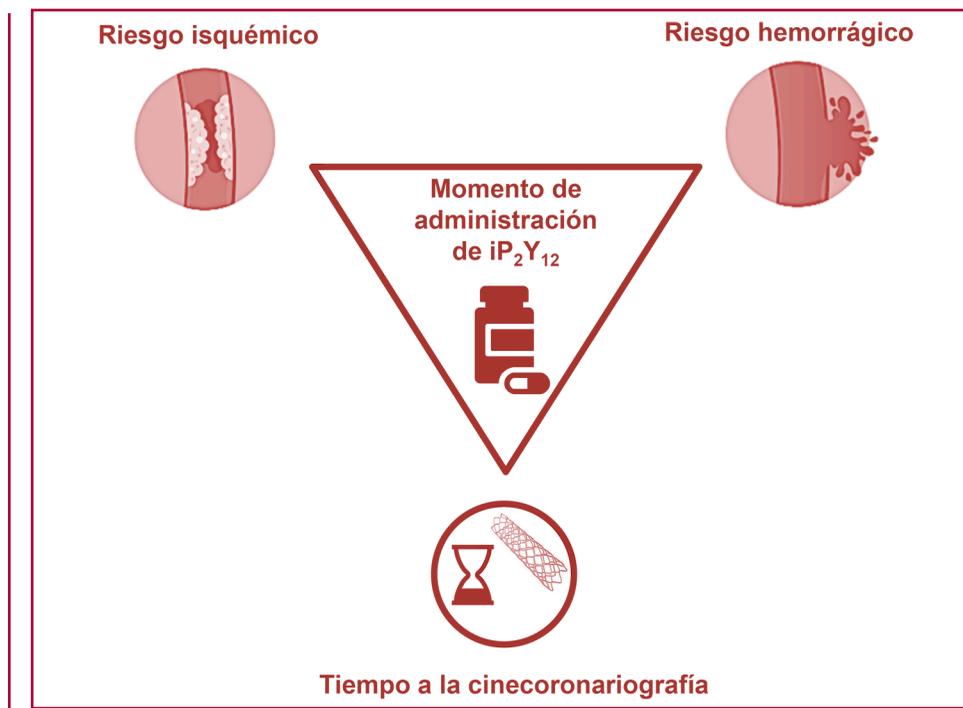
- En la etapa inicial, además de considerar variables clínicas como la edad, el sangrado previo, el accidente cerebrovascular (ACV) previo, un índice de masa corporal (IMC) bajo o la insuficiencia renal, se recomienda el empleo de *scores* que califican el riesgo. Se puede utilizar el *score* CRUSADE y el *score* HBR-ARC. (13)

**MOMENTO DE LA REALIZACIÓN DE LA CORONARIOGRAFÍA**

La estrategia de tratamiento inicial dependerá de la valoración del riesgo y la disponibilidad de recursos. Distintos metaanálisis han demostrado la superioridad de la estrategia invasiva inicial sobre la conservadora cuando el riesgo de eventos trombóticos es moderado o alto. Si el riesgo isquémico es bajo, las estrategias invasiva y conservadora inicial parecen tener resultados similares.

Cuando se decide realizar coronariografía, balancear el riesgo isquémico y hemorrágico es importante, considerando, además, una tercera variable, que es el tiempo hasta la eventual angioplastia (Figura 2). En el estudio TIMACS hubo una reducción relativa del 28% en el resultado secundario de muerte, infarto de miocardio (IAM) o isquemia refractaria en el grupo de intervención temprana (9,5%), en comparación con el grupo de intervención tardía (12,9%) (HR: 0,72; IC95%: 0,58-0,89; p = 0,003). (14) Los análisis preespecificados mostraron que la intervención temprana mejoró el resultado primario en el tercio superior de los paciente que tenían mayor riesgo, con un score GRACE mayor de 140 (HR: 0,65; IC95%: 0,48-0,89). El estudio RIDDLE-NSTEMI mostró que la estrategia

Fig. 2



invasiva inmediata en pacientes con infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) se asoció con tasas más bajas de muerte o nuevo IAM en comparación con la estrategia invasiva tardía en el seguimiento temprano y a medio plazo, principalmente debido a una disminución en el riesgo de nuevo IAM en el período previo al cateterismo. (15) De esta manera, si el riesgo trombótico es moderado o alto, una angioplastia precoz evitaría eventos isquémicos que podrían ocurrir en las primeras horas.

A pesar de que durante años utilizamos el pretratamiento con inhibidores P2Y12 de forma sistemática, la evidencia proveniente de registros y de estudios aleatorizados como el ACCOAST parece indicar la ausencia de beneficio cuando esta conducta es tomada sistemáticamente. (16-19) Es por ello que, considerando la farmacocinética, farmacodinamia y los resultados de los estudios recientes, se sugiere iniciar tratamiento inmediato con aspirina y anticoagulación e indicar el segundo antiagregante una vez conocida la anatomía coronaria (Figura 3). De esa manera, se evitará una antiagregación potente en pacientes que, eventualmente, podrían tener anatomía quirúrgica u otro diagnóstico diferencial (por ejemplo, disección aórtica).

Una vez definida la angioplastia, se preferirá un antiagregante potente, de acción rápida, que se puede dar en la misma sala de hemodinamia. El prasugrel parece la primera elección, excepto que existan contraindicaciones o factores de riesgo de sangrado (antecedentes de ACV, edad mayor de 70 años, bajo peso, sexo femenino) que obliguen a la búsqueda de otras opciones. El ticagrelor tiene similar potencia y velocidad de acción y es la segunda opción luego de los

resultados de ISAR REACT 5, excepto que existan contraindicaciones (enfermedad respiratoria o trastornos de conducción). (20) El clopidogrel tiene un tiempo de latencia de acción de al menos 6 horas (dependiendo de la dosis de ataque), por lo que se sugiere que, si durante la evaluación inicial se detectan contraindicaciones para los antiagregantes más potentes y el riesgo trombótico es muy elevado, se indique este fármaco como pretratamiento, excepto que el servicio cuente con la posibilidad de tratamiento con inhibidores IIB/IIIa en la sala de hemodinamia, inmediatamente luego de conocer la anatomía coronaria, con el objetivo de que el paciente esté con efecto antiagregante al momento de implantar el stent.

Cuando no existe posibilidad de realizar coronariografía dentro de las primeras 24 horas en pacientes con un riesgo isquémico considerable, el riesgo de eventos isquémicos en la espera de la angioplastia se eleva, por lo que podría ser beneficioso iniciar pretratamiento lo antes posible. (21) Existe una línea continua de riesgo isquémico y de sangrado. Cuanto mayor sea el riesgo isquémico y menor el riesgo de sangrado, mayor debe ser la preferencia por antiagregantes potentes. Cuando se decide indicar pretratamiento, el único antiagregante potente que se podría utilizar es ticagrelor, ya que el prasugrel no mostró beneficio y se asoció con un mayor riesgo de sangrado. Cuando el riesgo de sangrado es muy elevado, la preferencia será el clopidogrel.

La determinación de un riesgo de sangrado muy elevado asociado a un alto riesgo isquémico debería acelerar el tiempo a la coronariografía para evitar la necesidad de un triple esquema (DAP + anticoagulación) por tiempo prolongado.

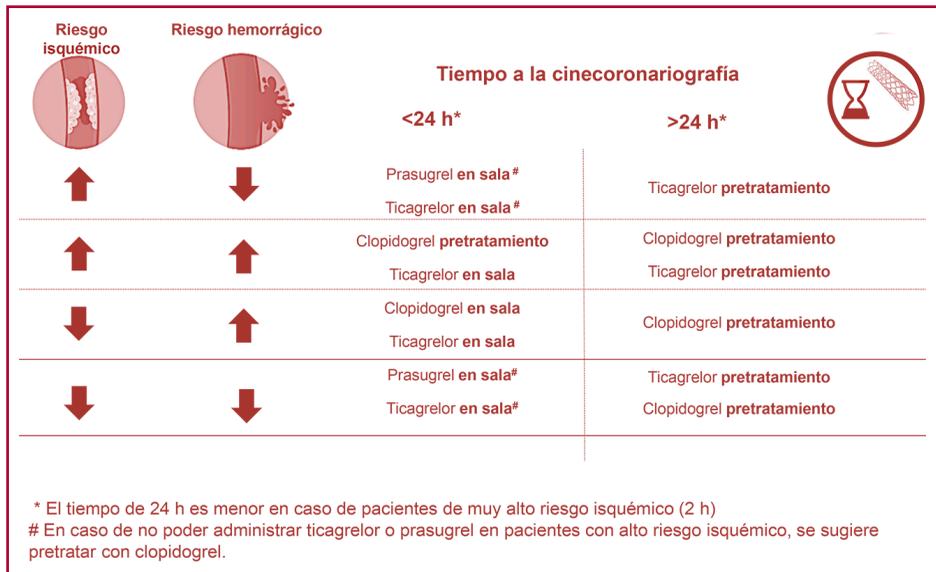


Fig. 3

**ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO DURANTE EL PRIMER AÑO**

La aspirina, en combinación con un inhibidor del receptor P2Y12 oral (es decir, clopidogrel, prasugrel o ticagrelor), sigue siendo la piedra angular del tratamiento de los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA). La duración estándar del tratamiento es de 12 meses, pero discutiremos en las secciones subsiguientes los escenarios de menor y mayor duración.

El clopidogrel, el primer inhibidor P2Y12 utilizado, se evaluó en ensayos clínicos aleatorizados (ECA) hace más de 25 años y se sigue recomendando en pacientes sometidos a una angioplastia coronaria por un síndrome coronario crónico. En el escenario de los SCA, los inhibidores de P2Y12 más potentes, como ticagrelor y prasugrel, han demostrado superioridad para la prevención de eventos isquémicos, con un aumento de los eventos hemorrágicos.

El estudio principal con clopidogrel fue el CURE, que demostró en pacientes con criterios de riesgo (la mayoría con cambios en el ECG y/o marcadores positivos) que la asociación de clopidogrel y aspirina redujo la incidencia del evento combinado de muerte cardiovascular, IAM o ACV no fatales en un 20% (9,3% vs. 11,4%;  $p < 0,001$ ) con respecto a aspirina sola. El 70% de la prevención de los eventos fue a expensas de una incidencia menor de IAM (15 menos por cada 1000 pacientes tratados), especialmente del tipo con onda Q (13 de 15), lo que representa infartos con peor pronóstico. (22)

El prasugrel bloquea en forma irreversible los receptores plaquetarios P2Y12 y lo hace más rápida y eficazmente, y con menor variabilidad de respuesta individual, que el clopidogrel. El estudio TRITON-TIMI 38 demostró una reducción del evento combinado de muerte, infarto no fatal y ACV del 19% (9,9% vs.

12,1;  $p < 0,001$ ). (23) El prasugrel redujo también la incidencia de trombosis del stent (TS) (1,1% vs. 2,4%;  $p < 0,001$ ). Estos resultados confirman el beneficio del prasugrel respecto del clopidogrel en los SCA sobre eventos trombóticos asociados con la angioplastia. Sin embargo, también incrementa el riesgo de hemorragias fatales (1,4% vs. 0,9%;  $p = 0,01$ ). Teniendo en cuenta su asociación con un mayor riesgo hemorrágico, no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de enfermedad cerebrovascular (ACV o accidente isquémico transitorio), mayores de 75 años o peso menor de 60 kg, dado que el análisis *post hoc* demostró que el prasugrel, en las dosis utilizadas en el estudio TRITON, no aportaba beneficios y hasta era perjudicial en estos subgrupos. En caso de utilizarlo en este subgrupo de pacientes sin contraindicación absoluta (mayores de 75 años o peso < 60 kg), se sugiere reducir la dosis de mantenimiento a la mitad (5 mg/día) a partir de la evidencia obtenida en los estudios TRILOGY e ISAR-REACT 5. (24)

El ticagrelor inhibe en forma reversible (no covalente) el receptor P2Y12, con rápido inicio de acción, dado que no necesita ser activado por el sistema del citocromo P450 (CYP2C19), y presenta baja variabilidad de respuesta interindividual. En el estudio PLATO, el ticagrelor mostró una reducción absoluta del 1,9% y una reducción relativa de 16% del punto final primario compuesto de muerte cardiovascular, IAM y ACV no fatales. (25) El ticagrelor redujo el IAM (5,8% vs. 6,9%;  $p = 0,005$ ), la TS (1,3% vs. 1,9%;  $p = 0,009$ ) y la mortalidad por causas vasculares (4,0% vs. 5,1%;  $p = 0,001$ ). En relación con los eventos hemorrágicos, el uso de ticagrelor se asoció a un aumento de los sangrados mayores (4,5% vs. 3,8%;  $p = 0,03$ ), incluida una mayor tasa de sangrado intracraneal.

Tanto el prasugrel como el ticagrelor son más potentes y rápidos antiagregantes plaquetarios que el

clopidogrel y previenen, sobre todo, la TS. Esto se ha reflejado en las recomendaciones de muchas guías. El ticagrelor se ha comparado en forma directa con prasugrel en el estudio ISAR REACT-5. (20) El punto final primario fue el compuesto de muerte, IAM o ACV a 1 año y ocurrió en el 9,3% de los pacientes en el grupo de ticagrelor y en el 6,9% en el grupo de prasugrel (HR: 1,36; IC95%: 1,09-1,70;  $p = 0,006$ ). La tasa de muerte por cualquier causa a 1 año fue similar. La tasa de IAM fue mayor en el grupo ticagrelor con respecto a prasugrel (4,8% vs. 3,0%; HR: 1,63; IC95%: 1,18-2,25), sin diferencias en accidente cerebrovascular. No se observaron diferencias en sangrado mayor, definido por la escala de BARC, entre los tratamientos (5,4% vs. 4,8%;  $p = NS$ ). Contrariamente a lo esperado por los investigadores, el uso de prasugrel se asoció a una menor tasa de eventos cardiovasculares mayores sin aumento de sangrado.

El estudio POPular AGE incluyó pacientes de edad igual o mayor de 70 años con diagnóstico de SCASEST, y comparó clopidogrel versus ticagrelor o prasugrel. (26) El punto final primario fue el sangrado total (mayor y menor por criterios del estudio PLATO) y, el secundario, el combinado de IAM, ACV, mortalidad por todas las causas y el sangrado mayor y menor. El sangrado mayor y menor ocurrió en un 23,1% en el grupo ticagrelor/prasugrel versus el 17,6% en el grupo clopidogrel (HR: 0,74; IC95%: 0,56-0,97;  $p = 0,03$ ). El punto final combinado de beneficio clínico neto fue del 30,7% con ticagrelor/prasugrel versus 27,3% con clopidogrel, sin diferencias. No hubo diferencias significativas en muerte por IAM y ACV (12,8% con clopidogrel y 12,5% con ticagrelor/prasugrel (HR: 1,02; IC95%: 0,72-1,45;  $p = 0,91$ ). El citado estudio sugiere que en mayores de 70 años podría ser más beneficioso usar clopidogrel, ya que se reduce el sangrado sin una mayor tasa de eventos trombóticos, aunque dado el bajo número de pacientes incluidos, ese estudio no tuvo poder suficiente para la detección de eventos trombóticos.

En la Figura 4 se resumen las estrategias generales.

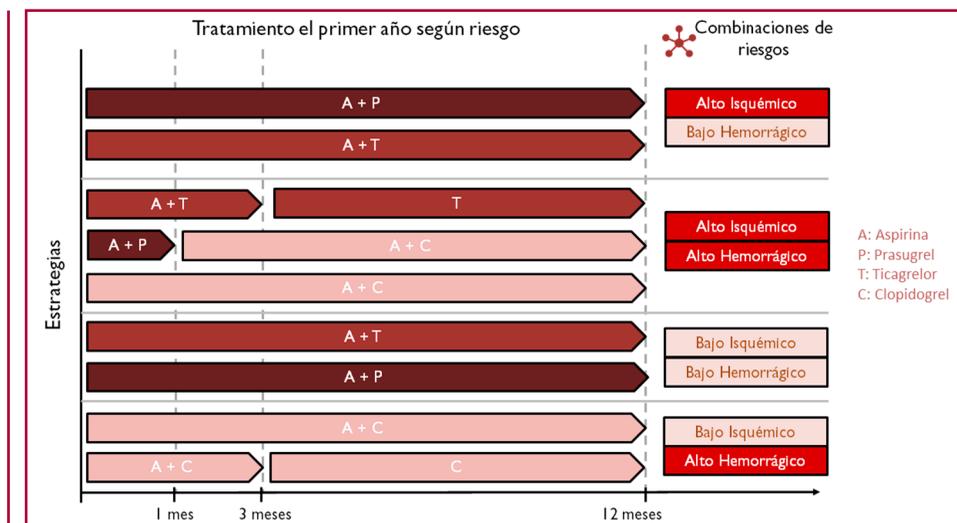
### Estrategias para la reducción de los eventos hemorrágicos

En la mayoría de los grandes estudios de doble terapia antiplaquetaria se han empleado 12 meses de doble antiagregación, tras se suspendió el inhibidor P2Y12 y se continuó con aspirina de por vida. El beneficio de la DAP es doble, reduciendo el riesgo de la TS y los eventos vinculados a los nuevos accidentes de placas coronarias. Sin embargo, los eventos hemorrágicos claramente aumentan cuanto mayor sea la duración de la doble terapia e impactan negativamente en el pronóstico de nuestros pacientes. Es por ello que se buscan constantemente estrategias para reducir los eventos hemorrágicos, sin perder protección antiisquémica.

En cuanto al riesgo de TS, el desarrollo de nuevos dispositivos ha reducido la dependencia de DAP por largos períodos. (27-29) Las plataformas más delgadas, así como la utilización de polímeros menos proinflamatorios o reabsorbibles, permiten una endotelización más rápida del stent, lo que disminuye el riesgo de TS por menor exposición del metal. Mientras que con el stent liberador de fármaco de primera generación se ha recomendado 1 año de DAP para prevenir la TS tardía, con los stents liberadores de fármacos de última generación, la duración de la DAP se puede reducir significativamente.

Por otro lado, las mejoras en las técnicas de implante de stents coronarios disminuyen el riesgo de complicaciones. La correcta expansión de los dispositivos guiada por ultrasonido intravascular (IVUS) o tomografía por coherencia óptica (OCT) reduce las intervenciones de la lesión tratada. Las nuevas técnicas de tratamiento de bifurcaciones con un solo dispositivo o con la mínima aposición necesaria de dos stents también contribuyen a disminuir los eventos.

Fig. 4



**Frente a esto, las estrategias para la disminución del riesgo hemorrágico han sido tres: 1) reducir el tiempo de DAP y continuar con aspirina sola, 2) reducir la potencia “desescalando” el inhibidor P2Y12, y 3) reducir el tiempo de DAP y continuar con la monoterapia con inhibidores P2Y12.**

### **Reducción del tiempo de tratamiento con inhibidores P2Y12 a menos de 1 año**

Hoy en día existen más de 20 ensayos controlados aleatorizados que prueban diferentes estrategias de duración de DAP y plantean así un desafío al estándar recomendado de 12 meses. Estos estudios se pueden agrupar en dos clases: los que prueban la no inferioridad de reducir la duración de la DAP a 3 o 6 meses y los que prueban la superioridad de extender la duración de la DAP más allá de los 12 meses. (30) En resumen, los resultados parecen mostrar que un tratamiento más prolongado con DAP se asocia con un beneficio significativo en términos de eventos isquémicos relacionados con el stent (TIS) y no relacionados con el stent (accidentes de placa con impacto clínico), pero también con un aumento significativo del sangrado. Por el contrario, acortar la DAP a menos de 1 año se asocia a una reducción significativa de los eventos hemorrágicos, mientras que el impacto de las estrategias en términos de mortalidad total o mortalidad cardiovascular sigue siendo controvertido.

En los últimos años, se han elaborado distintas puntuaciones para calcular el riesgo de un paciente individual de sufrir eventos adversos, con el fin de colaborar en la decisión de la duración de la DAPT. El score PRECISE-DAPT asigna puntos basándose en la edad de los pacientes, el *clearance* de creatinina, la hemoglobina, el recuento de glóbulos blancos y los antecedentes de hemorragia espontánea. (31,32) Este score fue validado en las cohortes del ensayo PLATO del registro BernPCI y demostró capacidad para predecir eventos hemorrágicos en los primeros 12 meses. El score fue evaluado para analizar el beneficio neto de la utilización de DAP por más tiempo (12-24 meses) versus menos tiempo (3-6 meses). Los pacientes estratificados según PRECISE-DAPT como de alto riesgo hemorrágico (puntuación 25 o más) tuvieron un aumento significativo en el sangrado después de un curso de DAP más largo, sin obtener ninguna reducción en los eventos isquémicos. Un tratamiento más prolongado en este subgrupo derivó en 1 sangrado mayor por cada 38 pacientes tratados. Por el contrario, en pacientes con puntuación PRECISE-DAPT baja (puntuación <25), la extensión de la duración de la DAP no se asoció a un aumento de los eventos hemorrágicos, pero en cambio sí con una reducción significativa en el compuesto isquémico de infarto de miocardio, TS, ACV y revascularización del vaso tratado. El tratamiento con DAP en este subgrupo previno 1 evento isquémico por cada 65 pacientes tratados. Es importante destacar que los resultados de esta toma de decisiones mantuvieron su

robustez cuando el análisis fue restringido a pacientes que presentaban SCA en el momento de la colocación del stent.

Entender qué estrategia conlleva el mayor beneficio clínico neto, en términos de la tasa absoluta de isquemia y hemorragia, es de suma importancia para una óptima toma de decisiones. Es importante destacar que, a pesar de la extensa validación, las herramientas como los *scores* nunca pueden reemplazar la evaluación caso por caso y el juicio clínico, y ninguna ha sido probada prospectivamente, lo que requiere de más investigación para individualizar a los pacientes y seleccionar la estrategia óptima.

### **Desescalada de inhibidores P2Y12 dentro del año**

El aumento de la reactividad plaquetaria durante el SCA se observa principalmente en los primeros días o primeras semanas después del evento índice. Por ello, en los últimos años se han investigado en estudios clínicos estrategias que utilizan un tratamiento antiplaquetario potente temprano en la fase aguda, seguido de un régimen antiplaquetario de menor potencia. Esta hipótesis también está apoyada por el análisis *post hoc* de los estudios PLATO y TRITON-TIMI 38, que muestran un mayor beneficio isquémico de fármacos antiplaquetarios más potentes en la fase temprana del SCA, mientras que los eventos hemorrágicos ocurrieron, en general, durante todo el seguimiento, incluida la fase crónica.

En el estudio TROPICAL-ACS, 2610 pacientes con angioplastia coronaria (ATC) por SCA fueron aleatorizados para recibir tratamiento estándar con prasugrel durante 12 meses o un régimen escalonado (1 semana de prasugrel seguida de 1 semana de clopidogrel y terapia de mantenimiento con clopidogrel o prasugrel desde el día 14 después del alta hospitalaria). (33) En el grupo donde se desescaló, los pacientes con clopidogrel que tuvieron alta reactividad plaquetaria (ARP) se cambiaron de nuevo a prasugrel (39%) y los pacientes sin ARP se mantuvieron con clopidogrel durante 1 año. Al año, la variable principal combinada (muerte cardiovascular, IAM, ACV, sangrado BARC  $\geq 2$ ) se produjo en 95 pacientes (7%) en el grupo de desescalada guiada y en 118 pacientes (9%) del grupo de control ( $p$  no inferioridad = 0,0004; HR: 0,81; IC95%: 0,62-1,06; superioridad  $p = 0,12$ ). Los componentes isquémicos del criterio de valoración principal ocurrieron en 32 pacientes (3%) en el grupo de desescalada guiada y en 42 pacientes (3%) del grupo de control (HR: 0,77; IC95%: 0,48-1,21;  $p = 0,25$ ), lo que indica que la desescalada temprana, con las limitaciones estadísticas del estudio, no redundó en un mayor riesgo de eventos isquémicos ( $p$  no inferioridad = 0,0115). El estudio, además, mostró una tendencia no significativa a la reducción de eventos hemorrágicos.

TOPIC fue un ensayo unicéntrico que comparó las estrategias de DAP con aspirina y un antagonista P2Y12 potente (ticagrelor o prasugrel) versus la combinación de aspirina más clopidogrel en pacientes que

habían cumplido un mes luego de una angioplastia por un SCA sin eventos isquémicos o hemorrágicos. (34) En este caso, no se utilizó test de agregabilidad plaquetaria para guiar la conducta. Los resultados del estudio principal mostraron que la estrategia de desescalada redujo la incidencia de hemorragia BARC  $\geq 2$  (4% vs. 14,9%; HR: 0,30; IC95%: 0,18-0,50;  $p < 0,01$ ), mientras que los eventos isquémicos no fueron diferentes entre los dos grupos (9,3% vs. 11,5%; HR: 0,80; IC95%: 0,50-1,29;  $p = 0,36$ ).

En general, los estudios TROPICAL ACS y TOPIC sugieren que la desescalada de un inhibidor P2Y12 potente a clopidogrel, después de un SCA, reduce el riesgo de complicaciones hemorrágicas sin un aumento aparente del riesgo de eventos isquémicos. Esta estrategia podría ser una alternativa a la inhibición plaquetaria potente de 12 meses, especialmente para pacientes muy seleccionados, considerados de alto riesgo hemorrágico.

### Monoterapia con inhibidores P2Y12 dentro del primer año, retirando aspirina

Con la aparición de drogas más potentes como prasugrel y ticagrelor, se comenzó a pensar en la monoterapia con estas drogas, con la suspensión de la aspirina después del período agudo de mayor riesgo trombótico. Esta hipótesis se sostiene en ensayos *in vitro* que muestran que al utilizar este tipo de antiagregantes potentes, el agregado de aspirina no mejora la antiagregación plaquetaria.

El estudio STOP-DAPT buscó probar la hipótesis de no inferioridad de 1 mes de DAP en comparación con los 12 meses estándar de DAP para un punto final compuesto de eventos cardiovasculares y hemorrágicos. (35) Los pacientes fueron asignados al azar a 1 mes de DAP con clopidogrel seguido de monoterapia con clopidogrel o a 12 meses de DAP con aspirina y clopidogrel. El criterio de valoración principal fue una combinación de muerte cardiovascular, IAM, ACV isquémico o hemorrágico, trombosis definitiva del stent o hemorragia mayor o menor a los 12 meses, con un margen de no inferioridad relativo del 50%. Los resultados mostraron que la DAP a 1 mes fue tanto no inferior como superior a la DAP de 12 meses para el punto final primario, que ocurrió en el 2,36% de los pacientes con duración de DAP de 1 mes y en el 3,70% de los pacientes con DAP de 12 meses (HR: 0,64; IC95%: 0,42-0,98). El compuesto de eventos isquémicos se produjo en el 1,96% con DAP de 1 mes y en el 2,51% con DAP de 12 meses, y cumplió los criterios de no inferioridad ( $p = 0,005$ ), pero no de superioridad ( $p = 0,34$ ). El punto final de hemorragia mayor ocurrió en el 0,41% con DAP de 1 mes y en el 1,54% con DAP de 12 meses (HR: 0,26;  $p = 0,004$  para superioridad).

Es importante resaltar que en ese estudio, la tasa de optimización del stent implantado fue alta (85% guiada por IVUS y 15% por OCT), por lo que su resultado debe ser evaluado en ese contexto, muy diferente al de nuestra práctica diaria.

El ensayo SMART-CHOICE fue un estudio de no inferioridad, aleatorizado, abierto, que incluyó 2993 pacientes sometidos a ATC con stents liberadores de fármacos. (36) Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir aspirina más un inhibidor de P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> durante 3 meses y, posteriormente, inhibidor de P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> solo o DAP durante 12 meses. El punto final primario fue un compuesto de eventos cardíacos y cerebrovasculares (muerte por cualquier causa, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular no fatales) a 12 meses, después del procedimiento índice. Los puntos finales secundarios incluyeron los componentes del punto final primario y el sangrado definido como BARC tipo 2 a 5. El margen de no inferioridad fue del 1,8%. A los 12 meses, el punto final primario ocurrió en 42 pacientes del grupo con monoterapia y en 36 pacientes del grupo con DAP (2,9% frente a 2,5%,  $p = 0,007$  para no inferioridad). La tasa de hemorragia fue significativamente menor en el grupo con monoterapia con inhibidor de P2Y12 respecto del grupo con DAP (2,0% frente a 3,4%,  $p = 0,02$ ).

El estudio TWILIGHT evaluó el efecto de ticagrelor como monoterapia en comparación con ticagrelor más aspirina en pacientes sometidos a una ATC programada o urgente luego de superar los primeros 3 meses de tratamiento con ticagrelor más aspirina sin complicaciones. (36) El punto final primario fue el sangrado por la clasificación BARC 2 o más. La incidencia del punto final primario fue del 4% entre los pacientes de la rama ticagrelor más placebo y del 7,1% entre los pacientes de ticagrelor más aspirina (HR: 0,56; IC95%: 0,45-0,68;  $p < 0,001$ ). La diferencia en el riesgo entre los grupos fue significativa para el sangrado BARC tipo 3 o 5 (1% vs. 2%; HR: 0,49; IC95%: 0,33-0,74). La incidencia de muerte por cualquier causa, IAM no fatal o ACV no fatal fue del 3,9% en ambos grupos. El estudio presentó subanálisis preespecificados en la población con síndrome coronario agudo, diabéticos y con angioplastia compleja, y mostró en forma concordante reducción de eventos hemorrágicos y ninguna señal de aumento de los eventos isquémicos. (36-38)

El estudio TICO incluyó 3056 pacientes con SCA tratados con stents liberadores de fármacos. Los pacientes fueron aleatorizados a ticagrelor en monoterapia (90 mg dos veces al día) después de 3 meses de DAP o DAP de 12 meses con ticagrelor. (39) El resultado primario fue denominado evento adverso clínico neto a 1 año, definido como una combinación de hemorragia mayor y eventos cardíacos y cerebrovasculares adversos (muerte, IAM, TS, ACV o revascularización del vaso diana). El punto final primario ocurrió en 59 pacientes (3,9%) que recibieron ticagrelor en monoterapia y en 89 pacientes (5,9%) que recibieron DAP (HR: 0,66; IC95%: 0,48-0,92);  $p = 0,01$ . Se produjo hemorragia mayor en el 1,7% de los pacientes con ticagrelor en monoterapia después de 3 meses de DAPT y en el 3% de los pacientes con ticagrelor en DAP a 12 meses ( $p = 0,02$ ). La incidencia de eventos cardíacos y cerebrovasculares graves fue similar entre

los grupos, 2,3% con DAP a 3 meses y 3,4% con DAP a 12 meses (HR: 0,69; IC95%: 0,45-1,06;  $p = 0,09$ ).

El ensayo GLOBAL LEADERS evaluó los efectos de la monoterapia de 24 meses con ticagrelor (asociado con aspirina solo durante el primer mes) en comparación con el DAP estándar de 12 meses en 15 991 pacientes sometidos a ATC. (40) El resultado primario, una combinación de mortalidad por todas las causas o IAM no fatal con nueva onda Q a los 24 meses, fue similar en las dos ramas del estudio (3,81% frente a 4,37%; RR: 0,87;  $p = 0,073$ ). El criterio de valoración de seguridad, el sangrado BARC 3 o 5 informado por el investigador a los 24 meses de seguimiento, fue similar en ambos (2,04% frente a 2,12%; RR: 0,97;  $p = 0,76$ ); sin embargo, una falta sustancial de adherencia al tratamiento experimental pudo haber afectado el poder estadístico del estudio. La muerte de causa cardíaca y no cardíaca fue similar en ambos grupos.

Recientemente se han publicado dos metaanálisis basados en estos estudios para evaluar la seguridad y eficacia de la suspensión precoz de aspirina, continuando monoterapia con un inhibidor P2Y12. (41,42) En ellos, acortar la DAP a 1-3 meses y continuar a partir de allí con monoterapia con un inhibidor P2Y12, se asoció con una reducción significativa de la hemorragia mayor, sin aumento de los eventos isquémicos.

Sung-Jin Hong y coautores realizaron un metaanálisis basado exclusivamente en los tres estudios aleatorizados que evaluaron la monoterapia con ticagrelor, con suspensión de aspirina luego de 1-3 meses, comparada con la DAP por un año, en pacientes con angioplastia coronaria con stents liberadores de droga de última generación. (42) El punto final de seguridad fue la hemorragia clínicamente significativa, BARC tipo 3 o 5, y esta resultó significativamente menor en el grupo de monoterapia con ticagrelor comparado con el manejo convencional (RR: 0,67; IC95%: 0,49-0,92;  $p = 0,01$ ). No se encontraron diferencias significativas en infarto de miocardio, TS ni ACV isquémico.

Esta información nos plantea la necesidad de analizar profundamente si todos los pacientes deben continuar con doble terapia antiplaquetaria por un año, o ya estamos en condiciones de dejar de lado la aspirina a más tardar al tercer mes en algunos casos, lo que reduce el sangrado clínicamente significativo, sin riesgo de aumentar los eventos isquémicos. En el metaanálisis referido se analiza la monoterapia con un inhibidor P2Y12 potente, como ticagrelor, por lo que sus resultados no son aplicables a monoterapia con aspirina sola u otros inhibidores. El mismo concepto puede extenderse a las ATC con stents metálicos (BMS) o stents liberadores de droga de generaciones anteriores; en ellos no hay evidencia para acortar la DAP. En estos estudios se han utilizado stents de última generación, que tienen tasas de trombosis significativamente menores y en los que, habitualmente, se ha optimizado el implante del dispositivo, lo cual reduce las complicaciones a corto y largo plazo, hecho que permite acortar la DAP sin riesgo de TS.

## ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO DESPUÉS DEL AÑO

A pesar del éxito de la DAP en la reducción de eventos trombóticos 12 meses después de un SCA, el riesgo de eventos cardiovasculares posteriores a este período sigue siendo significativo. En el primer año se produce el 35% de las muertes a 5 años; sin embargo, 1 de cada 5 pacientes experimentará un evento en los siguientes 3-4 años. En virtud de intentar reducir este riesgo residual, se han evaluado estrategias fundamentalmente basadas en la prolongación de la DAP más allá del año o en el agregado de anticoagulantes en dosis bajas.

El ensayo DAPT evaluó la prolongación de la DAP con aspirina más un inhibidor P2Y12 más allá de los 12 meses del SCA frente a la terapia convencional con aspirina luego de ese período. (12) Se incluyeron pacientes con angioplastia con stent liberador de fármacos (43% por un SCA), después de haber cumplido 12 meses de tratamiento con clopidogrel o prasugrel y aspirina, sin presentar eventos isquémicos ni hemorrágicos. El tratamiento continuo con tienopiridinas, en comparación con el placebo, redujo las tasas de TS (0,4% frente a 1,4%; HR: 0,29; IC95%: 0,17-0,48;  $p < 0,001$ ), así como el combinado de eventos isquémicos (4,3% frente a 5,9%; HR: 0,71, IC95%: 0,59-0,85;  $p < 0,001$ ). La tasa de IAM fue significativamente menor con el tratamiento con el inhibidor P2Y12 que con placebo (2,1% frente a 4,1%; HR: 0,47;  $p < 0,001$ ), pero la tasa de hemorragia moderada o grave aumentó con el tratamiento continuado (2,5% frente a 1,6%;  $p = 0,001$ ).

El estudio PEGASUS-TIMI 54 incluyó pacientes con antecedentes de infarto de miocardio de más de un año de evolución tratados con aspirina, que fueron aleatorizados para recibir ticagrelor o placebo. (43) Se aleatorizaron a tres grupos, ticagrelor en una dosis de 90 mg dos veces al día, ticagrelor en una dosis de 60 mg dos veces al día, o placebo. Todos los pacientes debían recibir aspirina en dosis bajas y se les dio seguimiento durante una mediana de 33 meses. En comparación con el placebo, las dos dosis de ticagrelor redujeron la tasa del criterio de valoración principal de eficacia (combinación de muerte cardiovascular, IAM o ACV no fatal) a 3 años: fue del 7,85% en el grupo que recibió 90 mg de ticagrelor dos veces al día; del 7,77% en el grupo que recibió 60 mg de ticagrelor dos veces al día y del 9,04% en el grupo placebo (HR: 0,85; IC95%: 0,75-0,96;  $p = 0,008$ ; índice de riesgo para 60 mg de ticagrelor frente a placebo: 0,84; IC95%: 0,74-0,95;  $p = 0,004$ ). Las tasas de hemorragia mayor TIMI fueron más altas con ticagrelor (2,60% con 90 mg y 2,30% con 60 mg) que con placebo (1,06%) ( $p < 0,001$  para cada dosis frente a placebo); las tasas de hemorragia intracraneal o hemorragia mortal en los tres grupos fueron similares: 0,63%, 0,71% y 0,60%, respectivamente. Frente al beneficio similar de reducción de eventos isquémicos entre ticagrelor 90 mg y 60 mg, y la diferencia significativa en los eventos hemorrágicos, los autores recomiendan la utilización de la dosis de

ticagrelor de 60 mg en combinación con aspirina por sobre la de 90 mg.

En el ensayo COMPASS, se compararon dos estrategias con rivaroxabán (con y sin aspirina) frente al uso crónico de aspirina para la prevención secundaria de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con historial de enfermedad cardiovascular estable (90,6% con enfermedad coronaria y 27,3% con enfermedad vascular periférica). (44) Los pacientes fueron aleatorizados a rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día más aspirina, rivaroxabán 5 mg dos veces al día o aspirina sola 100 mg al día. En un seguimiento medio de 23 meses, el resultado primario de eficacia (un compuesto de muerte cardiovascular, ACV o IAM no fatales) ocurrió en el 4,1% de los pacientes del grupo rivaroxabán 2,5 mg con aspirina, en el 4,9% de los pacientes en el grupo de rivaroxabán solo y en el 5,4% de los pacientes del grupo aspirina sola (rivaroxabán + aspirina versus aspirina, HR: 0,76; IC95%: 0,66-0,86;  $p < 0,001$ ; rivaroxabán solo versus aspirina, HR: 0,90; IC95%: 0,79-1,03;  $p = 0,12$ ). El beneficio fue impulsado por la reducción en la tasa de muerte cardiovascular y del ACV, sin una reducción significativa en el riesgo de IAM (aunque se redujo numéricamente). Fue más frecuente el sangrado mayor en el grupo rivaroxabán + aspirina que en los que recibieron aspirina sola (3,1% versus 1,9%; HR: 1,70; IC95%: 1,40-2,05;  $p < 0,001$ ), impulsado, principalmente, por el sangrado gastrointestinal, sin diferencias significativas en el sangrado fatal o la hemorragia intracraneana. Un subanálisis identificó a los pacientes con enfermedad de más de un territorio vascular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal o diabetes como aquellos con más beneficio neto para recibir el tratamiento con rivaroxabán. Dentro del subgrupo de pacientes con enfermedad vascular periférica, la combinación de rivaroxabán + aspirina redujo significativamente el punto final primario de eficacia en un 28% (5% versus 8%;  $p = 0,0047$ ) y los eventos adversos importantes en las extremidades, que incluyeron amputación, en un 46% (1% versus 2%;  $p = 0,0037$ ) en comparación con aspirina sola. (45)

Es importante destacar que el ensayo PEGASUS excluyó a pacientes con cualquier ACV previo, mientras que en el ensayo COMPASS solo se excluyó a los pacientes con un ACV reciente (<1 mes), hemorrágico o lacunar. Los resultados del ensayo COMPASS fueron impulsados por una reducción en las tasas de muerte cardiovascular y ACV, mientras que en PEGASUS, el beneficio fue impulsado por una reducción en la tasa de IAM. Estos hallazgos sugieren un papel diferencial de la DAP en comparación con la combinación de rivaroxabán y aspirina en la recurrencia de complicaciones isquémicas, en el que la primera es probablemente más eficaz en las complicaciones tromboticas arteriales de vasos de pequeño calibre y la última lo es sobre eventos cardioembólicos o de vasos de mayor calibre.

A partir de esta información creemos que es importante hacer una reevaluación de los pacientes una vez alejado el evento isquémico, para definir

cómo continuar la protección a largo plazo. Desde el punto de vista “isquémico”, el tipo de evento sufrido y la forma de resolución, así como la coexistencia de enfermedad arterial o venosa en territorios no coronarios, influyen en la decisión. Desde el punto de vista “hemorrágico”, la tolerancia expresada durante los primeros 12 meses de tratamiento inicial, los antecedentes hemorrágicos y la fragilidad del paciente deben tenerse en cuenta.

Particularmente en este período podemos utilizar *scores* como el DAPT o el PRECISE, o las variables clínicas que utilizó el estudio PEGASUS para tomar la decisión entre continuar con alguna forma de esquema antitrombótico o solo dejar aspirina.

La terapéutica antitrombótica prolongada tiene beneficio clínico demostrado en los pacientes con alto riesgo isquémico y bajo riesgo hemorrágico que transcurrieron el período inicial de 12 meses sin eventos hemorrágicos mayores. En aquellos pacientes con bajo riesgo isquémico, el tratamiento con aspirina sería lo indicado, independientemente del riesgo hemorrágico. La Figura 5 muestra una manera de poder individualizar, sobre la base de la evidencia, cuál sería el tratamiento más adecuado según las características clínicas y apoyándonos también en los *scores* que pueden utilizarse.

En pacientes con *score* DAPT mayor de 2, sin eventos hemorrágicos en el primer año de DAP, los esquemas de aspirina más ticagrelor 60 mg cada 12 h o ticagrelor 90 mg cada 12 h tendrían su indicación. En pacientes en los que predomina la enfermedad arterial periférica o han tenido trombosis intrastent, o presentan disfunción ventricular, el esquema más apropiado debería ser el de aspirina y rivaroxabán 2,5 mg cada 12 h. Si presentan alto riesgo tanto isquémico como hemorrágico, entonces los esquemas de clopidogrel 75 mg por día o la monoterapia con ticagrelor 90 mg cada 12 h deberían ser considerados.

## **ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON INDICACIÓN DE ANTICOAGULACIÓN ORAL A LARGO PLAZO**

### **Pacientes con fibrilación auricular**

La incidencia de fibrilación auricular (FA) en el contexto de los síndromes coronarios agudos oscila entre el 6% y el 10%. En los pacientes con FA, nos enfrentamos con la necesidad de indicar doble antiagregación plaquetaria para evitar las complicaciones isquémicas y anticoagulación para evitar los fenómenos embólicos. Evaluar el riesgo isquémico y hemorrágico en este contexto y tomar la decisión terapéutica adecuada es un gran desafío, ya que la mayoría de los estudios fueron diseñados con el objetivo de optimizar la seguridad sobre la eficacia.

En general, en pacientes con FA sin prótesis valvulares mecánicas o con estenosis mitral moderada a grave, la evidencia respalda el uso de anticoagulantes orales directos (DOAC) en lugar de antagonistas de la

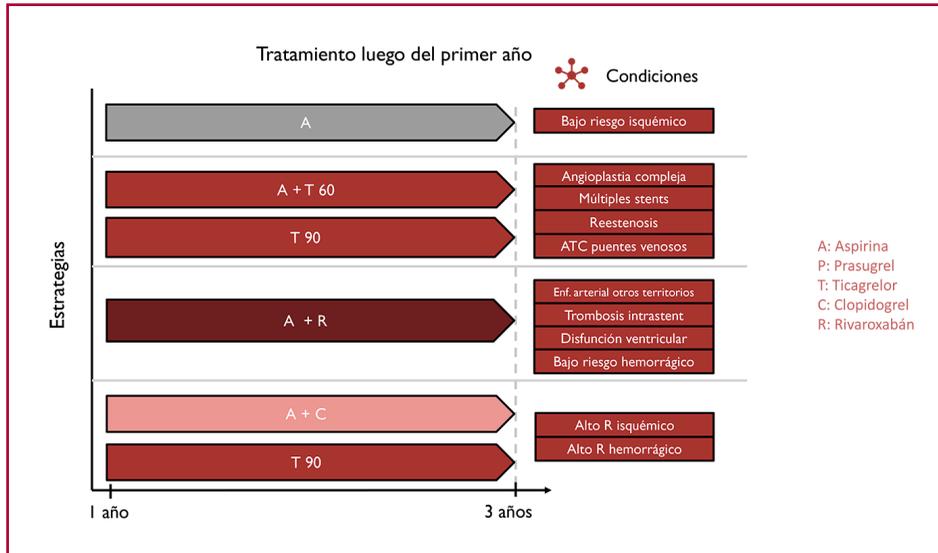


Fig. 5

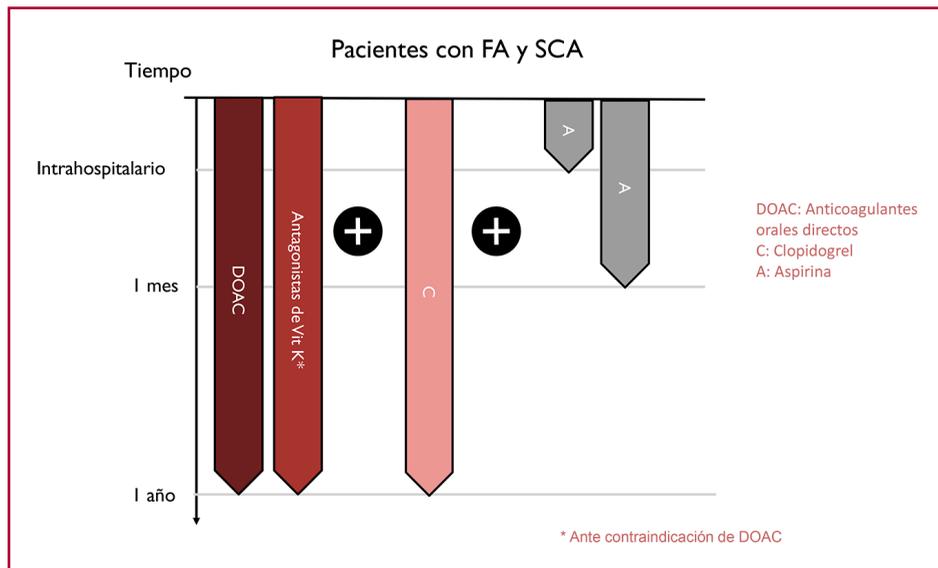


Fig. 6

vitamina K (AVK) en términos de seguridad (es decir, menor riesgo de hemorragia). En este escenario, los ensayos han probado el beneficio de utilizar apixabán (estudio AUGUSTUS), dabigatrán (estudio REDUALPCI) y rivaroxabán (estudio ROCKET). (46-48) Sin embargo, las dosis utilizadas de rivaroxabán fueron menores que las que demostraron ser útiles en la FA, por lo que apixabán y dabigatrán parecen más recomendables en este escenario, teniendo en cuenta la probada protección cardioembólica de sus dosis. Los AVK serían de elección en aquellos pacientes con contraindicación de DOAC.

En pacientes con FA, luego de un síndrome coronario agudo, la terapia antitrombótica dual con un DOAC para la prevención de eventos embólicos y un inhibidor P2Y12 para la protección coronaria parece ser la estrategia con el mejor balance entre protección isquémica y minimización de hemorragias. La evidencia para el uso de anticoagulación oral

junto con ticagrelor o prasugrel como terapia dual es limitada, ya que en la mayoría de los estudios se utilizó clopidogrel, por lo que la combinación con estos inhibidores más potentes debería ser utilizada en casos muy seleccionados.

En relación con la utilización de aspirina, todos los ensayos la utilizaron durante la fase aguda (entre 2 y 7 días), por lo que no hay evidencia para evitarla en esta etapa. Por otro lado, en aquellos pacientes con alto riesgo isquémico, teniendo en cuenta que la mayor tasa de eventos relacionados con el vaso tratado se da en los primeros 30 días, parece razonable prolongarla hasta 1 mes, seguida de terapia dual hasta cumplir los 12 meses (Figura 6). (49)

**Pacientes con válvulas protésicas mecánicas**

En este grupo de pacientes, la indicación de anticoagulación es con AVK. En un metaanálisis en red, la terapia dual (AVK más clopidogrel) se asoció a una tendencia en

la reducción de la hemorragia mayor frente a la triple terapia (AVK + clopidogrel + aspirina) por criterio TIMI (OR: 0,58; IC95%: 0,31-1,08), mientras que no se observó diferencia significativa en eventos CV mayores (OR: 0,96; IC95%: 0,60-1,46). (49)

### Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véase formulario de conflicto de intereses de los autores en la web / Material suplementario).

### BIBLIOGRAFÍA

- Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J*;35:552-6. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv530>
- Burgos L, Garmendia C, Giordanino E, Godoy Armando C, Cigalini I, García Zamora S, et al. Validación y comparación de dos modelos de estratificación de riesgo en infarto de miocardio con elevación del segmento ST. *Rev Argent Cardiol* 2019;87:118-24. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v87.i2.13339>
- Poldervaart JM, Langedijk M, Backus BE, Dekker IMC, Six AJ, Doevendans PA, et al. Comparison of the GRACE, HEART and TIMI score to predict major adverse cardiac events in chest pain patients at the emergency department. *Int J Cardiol* 2017;227:656-61. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.10.080>
- Luo J, Yang M, Han L, Chen L, Chen X, Gao K, et al. Validity of the Global Registry of Acute Coronary Events risk score in prediction of acute myocardial infarction mortality in hospitalised Chinese patients aged 80 and over. *Australas J Ageing* 2014;33:E1-5. <https://doi.org/10.1111/ajag.12044>
- Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Dirschinger J, Mehilli J, Schühlen H, et al. Prognostic Value of the Modified American College of Cardiology/American Heart Association Stenosis Morphology Classification for Long-Term Angiographic and Clinical Outcome After Coronary Stent Placement. *Circulation* 1999;100:1285-90. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.09.003>
- Oduncu V, Erkol A, Turan B, Akgün T, Karabay CY, Tanboğa IH, et al. Predictors and long-term prognostic significance of angiographically visible distal embolization during primary percutaneous coronary intervention. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2013;41:486-94. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.01.026>
- Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Dirschinger J, Mehilli J, Schühlen H, et al. Prognostic value of the modified american college of Cardiology/American heart association stenosis morphology classification for long-term angiographic and clinical outcome after coronary stent placement. *Circulation* 1999;100:1285-90. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.12.1285>
- Bechiri MY, Souteyrand G, Lefèvre T, Trouillet C, Rangé G, Cayla G, et al. Characteristics of stent thrombosis in bifurcation lesions analysed by optical coherence tomography. *EuroIntervention* 2018;13:e2174-81. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-17-00794>
- Iakovou I, Kadota K, Papamantzelopoulos S, Pavlides G, Mitsudo K. Is there a higher risk of stent thrombosis in bifurcation lesion or is it related to the technique? *EuroIntervention* 2010;6 Suppl J:J107-11. <https://doi.org/10.4244/EIJV6SUPJA17>
- Kamenik M, Widimsky P. Stent thrombosis in acute coronary syndromes: Patient-related factors and operator-related factors. *Anatol J Cardiol* 2020;24:274-9. <https://doi.org/10.14744/AnatolJ-Cardiol.2020.69679>
- Palmerini T, Stone GW. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: Conceptual evolution based on emerging evidence. *Eur Heart J* 2016;37:353-64. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv712>
- Ueda P, Jernberg T, James S, Alfredsson J, Erlinge D, Omerovic E, et al. External Validation of the DAPT Score in a Nationwide Population. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1069-78. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.023>
- Ariza-Solé A, Salazar-Mendiguchía J, Lorente V, Sánchez-Salado JC, Romaguera R, Ferreira JL, et al. Predictive ability of bleeding risk scores in the routine clinical practice. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015;4:205-10. <https://doi.org/10.1177/2048872614538405>
- Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand J-P, Faxon DP, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2165-75. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807986>
- Milosevic A, Vasiljevic-Pokrajcic Z, Milasinovic D, Marinkovic J, Vukcevic V, Stefanovic B, et al. Immediate Versus Delayed Invasive Intervention for Non-STEMI Patients: The RIDDLE-NSTEMI Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:541-9. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.11.018>
- Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013;369:999-1010. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1308075>
- Tarantini G, Mojoli M, Varbella F, Caporale R, Rigattieri S, Andò G, et al. Timing of Oral P2Y12 Inhibitor Administration in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2450-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.053>
- Dworeck C, Redfors B, Angerås O, Haraldsson I, Odenstedt J, Ioanes D, et al. Association of Pretreatment With P2Y12 Receptor Antagonists Preceding Percutaneous Coronary Intervention in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes With Outcomes. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2018735. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.18735>
- Camaro C, Damman P. Antithrombotic PreTreatment and Invasive Strategies in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *J Clin Med* 2020;9:2578. <https://doi.org/10.3390/jcm9082578>
- Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, et al. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2019;381:1524-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908973>
- Steinhubl SR, Berger PB, Brennan DM, Topol EJ, CREDO Investigators. Optimal timing for the initiation of pre-treatment with 300 mg clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:939-43. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.10.047>
- Investigators TC in UA to PRET. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010746>
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706482>
- Roe MT, Armstrong PW, Fox KAA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012;367:1297-309. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205512>
- Wallentin L, Becker 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327>
- Gimbel M, Qaderdan K, Willemsen L, Hermanides R, Bergmeijer T, de Vrey E, et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2020;395:1374-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30325-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30325-1)
- Ullrich H, Münzel T, Gori T. Coronary Stent Thrombosis- Predictors and Prevention. *Dtsch Arztebl Int* 2020;117:320-6. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0320>
- McKavanagh P, Zawadowski G, Ahmed N, Kutryk M. The evolution of coronary stents. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2018;16:219-28. <https://doi.org/10.1080/14779072.2018.1435274>
- Gori T, Polimeni A, Indolfi C, Räber L, Adriaenssens T, Münzel T. Predictors of stent thrombosis and their implications for clinical

- practice. *Nat Rev Cardiol* 2019;16:243-56. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0118-5>
30. Belley-Côté E, Eikelboom J. Review: After PCI with DESs, long- and standard-term DAPT increase some adverse outcomes vs short-term DAPT. *Ann Intern Med* 2019;171:JC54. <https://doi.org/10.7326/ACPJ201911190-054>
31. Guerrero C, Ariza-Solé A, Formiga F, Martínez-Sellés M, Vidán MT, Aboal J. Applicability of the PRECISE-DAPT score in elderly patients with myocardial infarction. *J Geriatr Cardiol* 2018;15:713-7. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2018.12.003>
32. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, Feres F, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* 2017;389:1025-34. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30397-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30397-5)
33. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet* 2017;390:1747-57. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32155-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32155-4)
34. Cuisset T, Deharo P, Quilici J, Johnson TW, Deffarges S, Bassez C, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J* 2017;38:3070-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx175>
35. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, Natsuaki M, Shiomu H, Toyota T, et al. 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. *JAMA* 2019;321:2414-27. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.8145>
36. Hahn J-Y, Song Y Bin, Oh J-H, Chun WJ, Park YH, Jang WJ, et al. Effect of P2Y12 Inhibitor Monotherapy vs Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA* 2019;321:2428-37. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.8146>
37. Baber U, Dangas G, Angiolillo DJ, Cohen DJ, Sharma SK, Nicolas J, et al. Ticagrelor alone vs. ticagrelor plus aspirin following percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: TWILIGHT-ACS. *Eur Heart J* 2020;41:3533-45. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa670>
38. Angiolillo DJ, Baber U, Mehran R. Ticagrelor monotherapy in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary interventions: insights from the TWILIGHT trial. *Cardiovasc Res* 2020;116:e70-2. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa120>
39. Kim BK, Hong SJ, Cho YH, Yun KH, Kim YH, Suh Y, et al. Effect of Ticagrelor Monotherapy vs Ticagrelor With Aspirin on Major Bleeding and Cardiovascular Events in Patients With Acute Coronary Syndrome. *JAMA* 2020;323:2407. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7580>
40. Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, Hamm C, Steg PG, Heg D, et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet* 2018;392:940-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31858-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31858-0)
41. Ho AC, Egolum U, Parker S, Dimmel J, Hawkins A, Ling H. P2Y12 Inhibitor Monotherapy After a Short Dual Antiplatelet Therapy Versus Standard-Term Dual Antiplatelet Therapy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Contemporary Meta-Analysis. *Clin Drug Invest* 2020;40:799-808. <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00947-x>
42. Hong SJ, Ahn CM, Kim JS, Kim BK, Ko YG, Choi D, et al. Effect of ticagrelor monotherapy on mortality after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized trials including 26 143 patients. *Eur Hear J Cardiovasc Pharmacother* 2020; pvaa119. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa119>
43. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-Term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-800. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500857>
44. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709118>
45. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, Bosch J, Dyal L, Aboyans V, et al. Major Adverse Limb Events and Mortality in Patients With Peripheral Artery Disease: The COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2306-15. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.008>
46. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377:1513-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708454>
47. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380:1509-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817083>
48. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt F, Wildgoose P, et al. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin k antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI). *Am Heart J* 2015;169:472-8.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.12.006>
49. Alexander JH, Wojdyla D, Vora AN, Thomas L, Granger CB, Goodman SG, et al. Risk/Benefit Tradeoff of Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Early and Late After an Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention: Insights From AUGUSTUS. *Circulation* 2020;141:1618-27. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046534>