

La terapia antiplaquetaria dual luego de un síndrome coronario agudo, una estrategia en proceso de cambio perpetuo

Dual Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome: A Constantly Evolving Strategy

ERNESTO DURONTO^{MTSAC, 1}

En medicina cardiovascular, cada vez que se intenta cambiar una estrategia establecida, se genera una resistencia, con argumentos que pueden incluir desde la crítica metodológica a la negación de la nueva evidencia. Cuando la evidencia se hace mayor, con más estudios y cantidad de pacientes, se cuestiona su aplicabilidad a un paciente en particular. Tal es el caso de la duración de la terapia antiplaquetaria dual (TAPD) luego de un síndrome coronario agudo (SCA) que requiere una intervención coronaria con *stent*. Hay cada vez más evidencia para acortar su duración, y continuar tratamiento con monoterapia antiplaquetaria con inhibidores P2Y12, o desescalar la terapia cambiando a drogas menos potentes, o a dosis menores de las drogas potentes.

Es que cuando tratamos un paciente con SCA con terapia antiplaquetaria, nuestro objetivo es reducir los eventos isquémicos (eficacia), sin aumentar el sangrado (seguridad). En los últimos años se ha dado más importancia a esto último, privilegiando la seguridad de los pacientes. Está claramente demostrado que a mayor duración de la TAPD mayor es la probabilidad de tener un sangrado, y que el uso de los inhibidores P2Y12 más potentes como ticagrelor o prasugrel reduce eventos isquémicos, pero indefectiblemente aumenta el sangrado mayor: tiempo más potencia, una asociación peligrosa.

Pero, ¿de dónde proviene la evidencia para el uso de TAPD por un año? Sin dudas el estudio pionero ha sido el estudio CURE, (1) en que los pacientes eran tratados por un año, y esta duración fue adoptada por las recomendaciones de las guías en SCA. Estudios posteriores, como TRITON (2) y PLATO (3) también siguieron a los pacientes por este periodo o más. Estamos hablando de un estudio que se publicó hace 22 años, con otra tecnología de *stents* y una tasa de trombosis de estos sustancialmente más alta, además de estrategias de prevención secundaria muy distintas a las actuales (menos uso de estatinas, etc.). Por otro lado, al ser estudios clínicos aleatorizados, incluían a pacientes de mucho menor riesgo de sangrado que los que vemos en nuestra práctica diaria.

Pero además, como veíamos que nuestros pacientes, cuando suspendían la TAPD doble antes del año, tenían más eventos isquémicos, nos convencimos de

que 12 meses era el tiempo obligado de TAPD y nadie lo discutía. Pero resulta que los pacientes suspendían el inhibidor P2Y12, y continuaban con aspirina. Es decir que la TAPD por un año era más eficaz que la monoterapia con aspirina, ¿droga equivocada?

Actualmente, al analizar la incidencia de eventos luego de un SCA, se ve que los isquémicos disminuyen luego de 1 a 3 meses, pero los hemorrágicos se mantienen por toda la duración de la TAPD. (4) Entonces ¿por qué no acortar la terapia antiplaquetaria dual a un periodo menor, pero suspendiendo la aspirina y continuando monoterapia con la droga más potente, o bajar la potencia de la TAPD luego de este período crítico de 1-3 meses? Hoy en día hay cada vez más evidencia para estas estrategias.

Varios estudios han evaluado la monoterapia con drogas potentes, con suspensión de la aspirina. La monoterapia con ticagrelor, luego de 1-3 meses de TAPD, ha mostrado reducir significativamente el sangrado sin aumentar los eventos isquémicos. Por ejemplo, en el estudio TICO, que incluyó a 3056 pacientes con SCA de Corea del Sur, se demostró una reducción significativa del sangrado sin aumentar los eventos isquémicos, que de hecho fueron 44% menos que en la terapia estándar, con monoterapia con ticagrelor, luego 3 meses de TAPD, respecto a TAPD por 12 meses con aspirina-ticagrelor. (5) Otros estudios como GLOBAL LEADERS (6) y TWILIGHT (7) también han mostrado reducción significativa del sangrado sin aumentar los eventos isquémicos, con monoterapia con ticagrelor luego de 1-3 meses de TAPD, respecto a terapia estándar. En TWILIGHT se analizó además a los subgrupos con SCA, diabetes y angioplastias coronarias (ATC) complejas, y en todos ellos se redujo el sangrado, sin aumentar los eventos isquémicos. Si bien se puede argumentar que el número de pacientes, o la baja tasa de eventos en pacientes con ATC por SCA en TWILIGHT pueden hacer dudar de la seguridad de esta estrategia, existen varios metaanálisis de estudios que muestran que la estrategia de monoterapia con ticagrelor luego de 1-3 meses es segura y efectiva, con una reducción significativa del sangrado de hasta 50% en el grupo de pacientes con SCA, sin aumento de los eventos isquémicos. (8) Sin embargo, la monoterapia con clopidogrel en SCA, luego de TAPD acortada, necesita más evidencia. En

el estudio de no inferioridad STOPDAPT-2 ACS que incluyó a 4169 pacientes con SCA, la monoterapia con clopidogrel luego de 1-2 meses de TAPD redujo 54% la incidencia de sangrado, pero se asoció a un 50% de incremento en el compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV) y trombosis del *stent*, y duplicó los infartos respecto a la estrategia estándar de TAPD, (9) por lo que con la evidencia actual, clopidogrel no sería la droga indicada para monoterapia luego de TAPD acertada. Por otro lado, en la estrategia estándar de TAPD por 12 meses es la que menos sangrado produce, por lo que con la evidencia actual esta sería la indicación, pudiendo acortarse si el riesgo de sangrado es alto.

Las estrategias de desescalar terapia a drogas menos potentes o en menor dosis dentro de la TAPD, pueden ser no guiadas, o guiadas por estudios genéticos o de función plaquetaria (esto último muy poco aplicable masivamente a nuestra práctica).

Es interesante la idea de desescalar la terapia en forma no guiada, cambiando la TAPD con ticagrelor o prasugrel por TAPD con clopidogrel, o reducir la dosis de prasugrel a 5 mg/d dentro de la TAPD, a partir del mes de la ATC por SCA, cuando baja el riesgo isquémico y continúa alto el hemorrágico. Estudios como TOPIC, con 646 pacientes con SCA, mostraron 52% de reducción del compuesto de muerte cardiovascular, revascularización urgente, ACV y sangrado BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*) 2-5, al desescalar la terapia a aspirina-clopidogrel desde TAPD con drogas potentes luego del primer mes, comparado con la terapia estándar. (10) El estudio TALOS-AMI ($n = 2697$) reportó una reducción significativa de 45% en el punto final primario (muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ACV y sangrado BARC 2-5) al desescalar la terapia a aspirina-clopidogrel luego de un mes de TAPD con aspirina-ticagrelor, comparado con 12 meses de TAPD con ticagrelor en pacientes con infarto agudo de miocardio. (11) En ambos estudios la reducción del punto final primario fue debida a menor hemorragia BARC 2-5.

La reducción de la dosis de prasugrel a 5 mg/día en la TAPD luego del mes con la dosis usual de 10 mg/día, en 3429 pacientes con ATC por SCA, (estudio HOST-REDUCE-POLYTEHC-ACS) se asoció a una reducción significativa del 30% en el compuesto de muerte por toda causa, infarto de miocardio, trombosis de *stent*, revascularización repetida, ACV y sangrado BARC 2-5. (12) No hay a la fecha estudios que comparen diferentes estrategias de desescalar terapia, y la única evidencia proviene de metaanálisis en red basados en comparación indirecta, con las limitaciones que esto implica. (13)

Muchos argumentos se han esgrimido en contra de estos estudios: la extrapolación a otras poblaciones de un efecto demostrado en pacientes asiáticos, la inclusión de pacientes con ATC no complejas, poco número para detectar diferencias en eventos isquémicos, etc., pero lo cierto es que cada vez hay más evidencia para bajar la potencia de la TAPD, o

usar monoterapia con drogas potentes luego de esos primeros meses donde la prevalencia de fenómenos isquémicos se reduce significativamente. También se ha argumentado que el uso de imágenes intracoronarias como el ultrasonido intravascular (IVUS) pudo ayudar a disminuir la trombosis del *stent* e influenciar los resultados, pero es su empleo ha sido muy poco prevalente en los estudios mencionados. Tampoco la tecnología de los *stents* es diferente de la que usamos en nuestros centros, por lo que estos no deberían ser argumentos en contra de la aplicación de la evidencia en nuestros pacientes.

Entonces, con la evidencia actual, deberíamos evaluar en cada paciente en particular, a diferencia de lo que hacíamos antes, quién es candidato a TAPD por un año con drogas potentes, y concluir que probablemente lo sea solo el paciente de alto riesgo isquémico, sin alto riesgo hemorrágico. En todos los demás pacientes deberíamos privilegiar la seguridad, y desescalar la terapia antiplaquetaria hacia drogas menos potentes o a monoterapia con ticagrelor a partir del tercer mes de una ATC por SCA, en caso de haber iniciado TAPD con ticagrelor.

En cardiología, para cambiar una conducta terapéutica, le exigimos a la nueva evidencia que tenga un número de estudios y de pacientes lo suficientemente grande, para convencernos de dejar de lado un tratamiento establecido, que estaba basado en mucha menos evidencia, o como en este caso, había sido adoptado por ser el seguimiento establecido de los estudios aleatorizados de esa época. Esta resistencia al cambio, puede estar ocasionada por la prudencia de esperar más evidencia (¿cuánta más?). A la luz de la evidencia actual, debemos saber que, en esa espera, estamos provocando más hemorragias en nuestros pacientes, y afectando la seguridad de los mismos. Tal vez sea tiempo de abandonar nuestra zona de confort.

Declaración de conflicto de intereses

El autor declara que no tiene conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

No aplica

BIBLIOGRAFIA

1. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. 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>
2. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, 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>
3. James S, Akerblom A, Cannon CP, Emanuelsson H, Husted S, Katus H, et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J* 2009;157:599-605. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.01.003>

4. Angiolillo DJ, Galli M, Collet JP, A. Kastrati, M.L. O'Donoghue Antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention EuroIntervention 2022;17:e1371-e1396. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-21-00904>
5. 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: the TICO randomized clinical trial JAMA 2020;323:2407-416. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7580>
6. Vranckx P, Valgimigli M, Odutayo A, Serruys PW, Hamm C, Steg PG, et al. Efficacy and safety of ticagrelor monotherapy by clinical presentation: pre-specified analysis of the global leaders trial J Am Heart Assoc 2021;10:e015560. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015560>
7. 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: the TICO randomized clinical trial. JAMA 2020;323:2407-16. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7580>
8. 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;142:538-45. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046251>.
9. Watanabe H, Morimoto GT, Natsuaki M, Yamamoto K, Obayashi Y, et al. Comparison of clopidogrel monotherapy after 1 to 2 months of dual antiplatelet therapy with 12 months of dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome: the STOPDAPT-2 ACS randomized clinical trial JAMA Cardiol 2022;7:407-17. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.5244>
10. 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>
11. Park MW, Kim CJ, Kim MC, Choo EH, Hwang BH, Park CS, et al. A prospective, multicentre, randomised, open-label trial to compare the efficacy and safety of clopidogrel versus ticagrelor in stabilised patients with acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: rationale and design of the TALOS-AMI trial EuroIntervention 2021;16:1170-6. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-20-00187>
12. Kim HS, Kang J, Hwang D, Han JK, Yang HM, Kang HJ, et al. Prasugrel-based de-escalation of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (HOST-REDUCE-POLYTECH-ACS): an open-label, multicentre, non-inferiority randomised trial. Lancet 2020;396:1079-89. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31791-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31791-8)
13. Laudani C, Greco A, Occhipinti G, Ingala S, Calderone D, Scalia L, et al. Short duration of DAPT versus de-escalation after percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes JACC Cardiovasc Interv 2022;15:268-277. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.11.028>