



2. IMPACTO DEL ESCENARIO CLÍNICO DE DECISIÓN EN LA SEGURIDAD Y EFECTIVIDAD DE UNA DOBLE ANTIAGREGACIÓN EXTENDIDA MÁS DE 12 MESES TRAS UN SÍNDROME CORONARIO AGUDO. RESULTADOS DEL REGISTRO CREA-ARIAM

Manuel Almendro Delia¹, Fernando Altarejos Salido², Gloria Padilla Rodríguez², Néstor García González², Emilia Blanco Ponce³, José Andrés Arboleda Sánchez⁴, Juan Carlos Rodríguez Yáñez⁵, José Manuel Soto Blanco⁶, Isabel Fernández García⁷, José M Castillo Caballero⁸, Juan Carlos García Rubira² y Rafael J. Hidalgo Urbano²

¹Cardiología. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España, ²Cardiología. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España, ³Cardiología. Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España, ⁴UCI General. Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España, ⁵UCI General. Hospital Universitario Puerto Real, Puerto Real (Cádiz), España, ⁶UCI General. Hospital Clínico San Cecilio, Granada, España, ⁷UCI General. Hospital Costa del Sol, Marbella (Málaga), España y ⁸UCI General. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España.

Resumen

Introducción y objetivos: El beneficio clínico al prolongar la doble antiagregación (DA) más de 12 meses (DA_12plus) tras un síndrome coronario agudo (SCA) viene determinado por el balance del riesgo isquémico y hemorrágico. Analizamos el impacto del escenario clínico de decisión de DA_12plus sobre el riesgo de eventos recurrentes, en función del inhibidor P2Y12 (i-P2Y12) utilizado tras un SCA.

Métodos: Pacientes del registro prospectivo multicéntrico CREA-ARIAM que completaron 12 meses de DA tras SCA índice. Analizamos el beneficio clínico neto (compuesto de MACCE: muerte cualquier causa, infarto de miocardio, ictus, revascularización lesión diana, trombosis de *stent* definitiva, y sangrado mayor BARC 3,5) de DA_12plus en función del tipo de i-P2Y12 y el escenario clínico de decisión: alto riesgo isquémico (ARI: complejidad angiográfica, trombosis *stent* previa, insuficiencia renal crónica, y diabetes con enfermedad multivaso), alto riesgo hemorrágico (ARC-*High Bleeding Risk criteria*, HBR).

Resultados: De 2.355 pacientes que completaron 12 meses de DA, 1.587 (67,5%) continuaron DA_12plus (711 con clopidogrel, 528 con ticagrelor 90 mg, 167 con ticagrelor 60 mg, y 181 con prasugrel) una mediana (P25-75) de 24 (15-38) meses. El escenario clínico de decisión actuó como un factor modificador del efecto de DA_12plus sobre el riesgo NACE independientemente del tipo de iP2Y12 utilizado ($P_{\text{tendencia}} 0,001$, tabla), observándose el beneficio clínico neto más favorable en presencia de ARI+No HBR ($HR_{\text{ajustado}} 0,23$, IC95% 0,10-0,58; $p = 0,002$), y el menos favorable con ARI+HBR ($HR_{\text{ajustado}} 2,74$, IC95% 2,27-3,32; $p 0,001$; $P_{\text{interacción}} 0,001$). Comparativamente, los pacientes que recibieron DA_12plus con ticagrelor 60 mg obtuvieron el mayor beneficio clínico neto ($HR_{\text{ajustado}} 0,43$, 0,27-0,69; $P_{\text{interacción}} 0,001$), especialmente cuando la indicación se realizó en un escenario de ARI+No HBR ($HR_{\text{ajustado}} 0,30$, 0,10-0,97; $P_{\text{tendencia}} 0,001$). El uso «off-label de alto riesgo» (ARI+HBR) de DA_12plus con ticagrelor 60, se asoció a un riesgo 3,5 veces mayor de NACE en comparación al uso on-label (ARI+No HBR) (19 vs 5,8%, $HR_{\text{ajustado}} 3,52$, IC95% 2,23-5,59, $p 0,001$).

Riesgo ajustado de NACE asociado a DA_12plus en función del inhibidor P2Y12 utilizado en cada escenario clínico

Escenario clínico de decisión de DA_12plus	Inhibidor P2Y ₁₂	NACE n (%)	Hazard ratio ajustado (IC95%)	p†	P _{interacción} ‡	P _{tendencia} §
	Clopidogrel	24 (16,6)	Referencia		0,0001	
ARI + No HBR <i>on-label</i> bajo riesgo (n = 410, 26%)	Ticagrelor 90 mg	20 (11,8)	0,79 (0,43-1,44)	0,443		
	Prasugrel	8 (18,2)	1,01 (0,56-1,83)	0,963		
	Ticagrelor 60 mg	3 (5,8)	0,30 (0,10-0,82)	0,045		
	Clopidogrel	29 (10,4)	Referencia		0,597	
No ARI + No HBR <i>off-label</i> bajo riesgo (n = 692, 43,6%)	Ticagrelor 90 mg	16 (6,2)	0,66 (0,46-0,94)	0,021		
	Prasugrel	8 (8,2)	0,72 (0,34-1,52)	0,397		
	Ticagrelor 60 mg	3 (5,3)	0,40 (0,19-0,81)	0,011		0,015
	Clopidogrel	59 (26,6)	Referencia		0,074	
ARI + HBR <i>on-label</i> alto riesgo (n = 351, 22%)	Ticagrelor 90 mg	19 (22,0)	0,91 (0,60-1,37)	0,661		
	Prasugrel	2 (12,5)	0,50 (0,12-2,02)	0,331		
	Ticagrelor 60 mg	5 (19,0)	0,60 (0,26-1,40)	0,241		
	Clopidogrel	12 (17,0)	Referencia		0,671	
No ARI + HBR <i>off-label</i> alto riesgo (n = 134, 8,4%)	Ticagrelor 90 mg	6 (19,4)	1,28 (0,56-2,91)	0,555		
	Prasugrel	3 (12,5)	0,65 (0,20-2,05)	0,463		

Ticagrelor 60 mg	1 (12,0)	0,51 (0,12- 3,70)	0,509
------------------	----------	-------------------------	-------

*Incidencia de eventos según estimador Kaplan-Meier ponderado. †En comparación a DA_12plus con clopidogrel dentro de cada escenario clínico ‡Valor de p para el efecto de la interacción entre el escenario clínico y el tipo de i-P2Y12 sobre el riesgo de NACE. §Valor de p para la tendencia en el riesgo de NACE según el i-P2Y12 usado a lo largo del espectro de escenarios clínicos. Abreviaturas: DA_12plus = prolongación de doble antiagregación más de 12 meses; ARI = alto riesgo isquémico, definido por al menos 1 criterio de los siguientes: complejidad angiográfica/intervencionismo (? 3 lesiones tratadas, ? 3 *stents* implantados, *stent overlapping* (> 60 mm), PCI de bifurcación con ? 2 *stents*, PCI de tronco, PCI injerto, o PCI oclusión crónica), trombosis *stent* previa con doble antiagregación, insuficiencia renal crónica, y diabetes con enfermedad multivaso; HBR = high bleeding risk (criterios de alto riesgo de sangrado de la Academy Research Consortium, ARC-HBR criteria).

Conclusiones: En el mundo-real, el mayor beneficio con una DA_12plus tras un SCA se obtiene en pacientes con ARI sin HBR. En este contexto, el uso *on-label* de ticagrelor 60 mg se asoció al beneficio clínico neto más favorable comparado con clopidogrel, prasugrel y ticagrelor 90 mg.