

Optimización del tratamiento antiagregante del paciente tras un infarto agudo de miocardio

Indicación del tratamiento con doble antiagregación más allá del año. A quién y por qué

Juan Carlos Gómez-Polo^a, David Vivas^{a,*} e Inmaculada Roldán^b

^aInstituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^bServicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Palabras clave:

Antiagregación
Ácido acetilsalicílico
Clopidogrel
Prasugrel
Ticagrelor

RESUMEN

La doble antiagregación plaquetaria con ácido acetilsalicílico y un inhibidor del receptor de ADP P2Y₁₂ se considera actualmente el tratamiento de elección para los pacientes con un síndrome coronario agudo o tras intervención coronaria percutánea e implante de *stent* coronario. A pesar de que las guías de práctica clínica recomiendan mantener la doble antiagregación 12 meses en la mayoría de las situaciones, prolongar más dicho tratamiento es actualmente un tema controvertido. Este artículo tiene como objetivo revisar la literatura disponible para discernir qué pacientes pueden beneficiarse de prolongar la doble antiagregación.

Indications for Prolonging Dual Antiplatelet Therapy Beyond One Year: For Whom and Why?

ABSTRACT

Currently, dual antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid and an ADP-P2Y₁₂ receptor inhibitor is regarded as the treatment of choice for patients with acute coronary syndrome and for those who have undergone percutaneous coronary intervention with coronary stent implantation. Clinical practice guidelines recommend that dual antiplatelet therapy is maintained for 12 months in most contexts and prolonging therapy beyond this time remains controversial. The aim of this article was to present a review of the literature available on which patients would benefit from the prolongation of dual antiplatelet therapy.

Keywords:

Antiplatelet therapy
Acetylsalicylic acid
Clopidogrel
Prasugrel
Ticagrelor

INTRODUCCIÓN

Se ha demostrado que el uso del tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) con ácido acetilsalicílico (AAS) y un inhibidor del receptor de adenosina difosfato (ADP) P2Y₁₂ disminuye los eventos cardiovasculares recurrentes en pacientes con síndrome coronario agudo o tras intervención coronaria percutánea (ICP) e implante de *stent* coronario¹⁻³. Sin embargo, este beneficio se contrapone a un mayor riesgo hemorrágico. A pesar que las guías de práctica clínica indican en la mayoría de los escenarios prolongar 12 meses la doble antiagregación, la duración óptima del TAPD sigue siendo objeto de debate⁴⁻⁸. En este artículo se discute la evidencia actual sobre la duración del TAPD según las características de los pacientes y se realiza una aproximación a las diferentes escalas de valoración para facilitar la decisión de prolongar el TAPD o no.

ESTRATEGIAS DE DURACIÓN DE LA DOBLE ANTIAGREGACIÓN

Doble antiagregación tras el implante de *stent* farmacoactivo

Existen pocos campos en la literatura científica que hayan publicado en los últimos años tantos estudios aleatorizados como el de la duración del TAPD tras la ICP (tabla 1). Pese a compartir una hipótesis similar, existen muchas diferencias entre todos estos estudios en cuanto al tipo de pacientes incluidos (pacientes estables frente a pacientes con síndrome coronario agudo), el tiempo del TAPD (pautas cortas o largas), el tipo de *stent* implantado o la definición del objetivo principal.

De los estudios que evaluaron pautas cortas de doble antiagregación, cabe destacar los siguientes:

El estudio RESET⁹ comparó a 1.059 pacientes tratados con un *stent* farmacoactivo (SFA) de zotarolimus y 3 meses de TAPD con 1.058 pacientes tratados con otro SFA y 12 meses de TAPD. La incidencia esperada del objetivo primario de muerte cardiovascular, infarto de miocardio (IAM), trombosis del *stent*, revascularización del vaso diana o sangrado era del 10,5%, pero la tasa de eventos ocurrió en el 4,7% en ambos grupos ($p = 0,84$).

*Autor para correspondencia: Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos, Prof. Martín Lagos s/n, 28040 Madrid, España.

Correo electrónico: dvivas@secardiologia.es (D. Vivas).

Abreviaturas

AAS: ácido acetilsalicílico
 IAM: infarto agudo de miocardio
 ICP: intervención coronaria percutánea
 SFA: *stent* farmacológico
 SM: *stent* metálico
 TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble

El estudio OPTIMIZE¹⁰ valoró la no inferioridad de 3 meses de TAPD frente a 12 meses tras implante de SFA en pacientes con enfermedad coronaria estable o síndrome coronario agudo de bajo riesgo. El estudio mostró la no inferioridad para el objetivo primario de muerte, IAM o accidente cerebrovascular a 12 meses de la pauta corta en comparación con la larga (el 6,0 frente al 5,8%; $p = 0,002$).

En el estudio EXCELLENT¹¹, se aleatorizó a 1.443 pacientes con bajo riesgo a 6 o 12 meses de TAPD. Este estudio, diseñado como de no inferioridad, mostró una tasa de eventos (muerte cardiovascular, IAM o accidente cerebrovascular a 12 meses) similar (el 4,8% a 6 meses; el 4,3% a 12 meses; $p = 0,001$ para no inferioridad).

El estudio ISAR-SAFE¹² comparó el tratamiento de TAPD de 6 meses con el de 12 en pacientes tras implante de SFA de segunda generación. El estudio se detuvo prematuramente dado el bajo número de eventos, a pesar de lo cual demostró la no inferioridad de la pauta corta (el 1,5 frente al 1,6%; $p < 0,001$).

El estudio SECURITY¹³ se interrumpió prematuramente tras incluir a 1.399 pacientes tras implante de SFA de segunda generación por enfermedad estable o angina inestable. El ensayo demostró la hipótesis de no inferioridad de 6 frente a 12 meses para el objetivo combinado de muerte, IAM, accidente cerebrovascular, trombosis del *stent* o sangrado a 12 meses (el 4,5 frente al 3,7%; $p < 0,05$). Se observaron resultados similares en el estudio ITALIC¹⁴, realizado en 2.031 pacientes, con una estrategia de 6 frente a 24 meses de TAPD.

Por último, el estudio PRODIGY¹⁵ incorporó un diseño factorial para aleatorizar a 2.013 pacientes a recibir TAPD durante 6 o 24 meses tras implante de *stent* metálico (SM) o SFA de paclitaxel, everolimus o zotarolimus. Los investigadores no encontraron diferencias en el evento combinado de muerte, IAM, accidente cerebrovascular o revascularización del vaso diana (el 10,0 y el 10,1% respectivamente; $p = 0,91$), pero con mayor incidencia de sangrado mayor.

Otros estudios se centraron en pautas de TAPD más largas. Así, el ensayo ARCTIC INTERRUPTION¹⁷ se diseñó para demostrar la superioridad de una pauta larga (30 meses) frente a otra corta (12 meses) tras implante de SFA. No se observó beneficio en cuanto a la reducción de eventos isquémicos (el 4,3 y el 3,8% respectivamente; $p = 0,57$), con mayor incidencia de sangrado en el grupo de larga duración. Sin embargo, en el estudio TL-PAS¹⁸, que incluyó a pacientes tras implante de SFA de paclitaxel de primera generación, hubo diferencias significativas en la tasa de eventos isquémicos (muerte, IAM, accidente cerebrovascular) entre la estrategia de TAPD de 12 meses (8,8%) y la de 30 meses (3,7%). Los estudios DES-LATE¹⁹ y OPTIDUAL²⁰ evaluaron pautas de TAPD de 36 y 48 meses respectivamente. Ninguno mostró diferencias significativas en cuanto al objetivo primario de muerte, IAM o accidente cerebrovascular en pacientes sin eventos los primeros 12 meses tras implante de un SFA.

Tabla 1

Estudios aleatorizados que comparan diferentes estrategias de duración del TAPD en pacientes sometidos a ICP e implante de *stent*

Estudio	Pacientes, n	<i>Stent</i>	Tipo	TAPD	Objetivo primario	Resultado
RESET ⁹	2.117	SLZ	Angina/IAM con ICP electiva	3 frente a 12 meses	Muerte CV, IM, TS, RVD, sangrado 12 meses	El 4,7 frente al 4,7% ($p = 0,84$)
OPTIMIZE ¹⁰	3.119	SLZ	ECE, SCASEST bajo riesgo	3 frente a 12 meses	Muerte, IM, ACV 12 meses	No inferioridad El 6,0 frente al 5,8% (IC95%, 0,87-1,45)
EXCELLENT ¹¹	1.443	SLE, SLS	ECE, SCASEST bajo riesgo	6 frente a 12 meses	Muerte CV, IM, ACV 12 meses	No inferioridad El 4,8 frente al 4,3% (IC95%, 0,7-1,8)
ISAR-SAFE ¹²	4.000	SFA (el 10% de primera generación)	ECE, SCA (40%)	6 frente a 12 meses	Muerte, IM, ACV, TS, sangrado 9 meses	El 1,5 frente al 1,6% ($p = NS$)
SECURITY ¹³	1.399	SFA de segunda generación	ECE, angina inestable	6 frente a 12 meses	Muerte, IM, ACV, TS, sangrado 12 meses	No inferioridad El 4,5 frente al 3,7% (IC95%, -2,4 a 1,7)
ITALIC (plus) ¹⁴	2.031	SM, SLZ, SLP, SLE	ECE, SCASEST, SCACEST (el 75% SCA)	6 frente a 24 meses	Muerte, IM, ACV, RVD 24 meses	El 1,6 frente al 1,5% ($p = 0,85$)
PRODIGY ¹⁵	2.013	SM, SLZ, SLP, SLE	ECE, SCASEST, SCACEST (el 75% SCA)	6 frente a 24 meses	Muerte, IM, ACV, RVD 24 meses	El 10,0 frente al 10,1% ($p = 0,91$) Más sangrado 24 meses
ARCTIC ^{16,17}	1.259	SFA	Pacientes sin eventos tras SLF 12 meses	12 frente a 30 meses	Muerte, IM, ACV, TS, RVD 18 meses	El 4,3 frente al 3,8% ($p = 0,57$) Más sangrado 30 meses
DAPT ²¹	9.961	SFA	Pacientes sin eventos tras SLF 12 meses	12 frente a 30 meses	Muerte, IM, ACV, TS 12-30 meses	El 5,9 frente al 4,3% ($p < 0,001$) Más sangrado 30 meses
TL-PAS ¹⁸	2.191	SLP	All-comers tras SLP 12 meses	12 frente a 30 meses	Muerte, IM, ACV 30 meses	El 8,8 frente al 3,7% ($p < 0,001$)
DES-LATE ¹⁹	5.045	SFA	Pacientes sin eventos tras SLF 12 meses	12 frente a 36 meses	Muerte, IM, ACV 24 meses	El 2,4 frente al 2,6% ($p = 0,75$)
OPTIDUAL ²⁰	1.385	SFA	Pacientes sin eventos tras SLF 12 meses	12 frente a 48 meses	Muerte, IM, ACV 48 meses	El 7,5 frente al 5,8% ($p = 0,17$)

ACV: accidente cerebrovascular; CV: cardiovascular; ECE: enfermedad coronaria estable; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; RVD: revascularización del vaso diana; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; SFA: *stent* farmacológico; SLE: *stent* liberador de everolimus; SLP: *stent* liberador de paclitaxel; SLS: *stent* liberador de sirolimus; SLZ: *stent* liberador de zotarolimus; SM: *stent* metálico; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TS: trombosis del *stent*.

Mención especial merece el estudio DAPT²¹ por el elevado número de pacientes incluidos. Se trata de un ensayo multicéntrico y a doble ciego que aleatorizó a 9.961 pacientes sin eventos 12 meses tras el implante de SFA (el 60% de nueva generación) a prolongar hasta 30 meses el TAPD (fundamentalmente con clopidogrel, aunque el 34% estaba con prasugrel). La prolongación del TAPD se tradujo en una disminución del evento combinado de muerte, IAM, accidente cerebrovascular o trombosis del *stent* (el 5,9% a los 12 meses frente al 4,3% a los 30 meses; $p < 0,001$). Por el contrario, los pacientes con la pauta larga presentaron mayor incidencia de sangrado grave (el 1,6% a los 12 meses frente al 2,5% a los 30 meses; $p = 0,001$). Es interesante notar que el tratamiento de 30 meses se asoció con un incremento de la mortalidad: el 2,0 frente al 1,5% (*hazard ratio* [HR] = 1,36; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,00-1,85; $p = 0,05$). Los autores, mediante un análisis exploratorio *post hoc*, justifican estos resultados por la incidencia de muertes por cáncer, más frecuentes en el grupo de TAPD de larga duración. De hecho, excluyendo a estos pacientes, no se observaron diferencias en la mortalidad. En cuanto a la mortalidad por causas traumáticas, en su mayoría se relacionaron con eventos de sangrado.

Otro de los mensajes que se puede extraer del estudio DAPT²² es qué incidencia de eventos sucede tras la interrupción del segundo antiagregante. Así, la interrupción de la tienopiridina tras 12 o 30 meses de TAPD se asoció con un incremento precoz del riesgo de infarto de miocardio, principalmente no relacionado con la trombosis del *stent*.

Doble antiagregación tras infarto de miocardio

La activación plaquetaria no sucede únicamente tras la ICP, sino que forma parte del proceso de aterotrombosis. De hecho, los pacientes con un evento coronario reciente tienen riesgo alto de sufrir episodios isquémicos recurrentes, con independencia de la arteria previamente afectada, lo que parece estar relacionado con una progresión de la enfermedad aterosclerótica^{23,24}. Varios estudios han demostrado la capacidad del TAPD en la reducción de IAM recurrente el año siguiente a un síndrome coronario agudo, lo cual queda reflejado en las actuales guías de práctica clínica¹⁻⁶. Sin embargo, los datos del estudio CHARISMA²⁵, que incluyó a pacientes con riesgo cardiovascular con o sin enfermedad cardiovascular establecida, no respaldan la prolongación del TAPD con AAS y clopidogrel más de 1 año, aunque en un estudio *post hoc* se observó beneficio en los pacientes con el antecedente de IAM.

El estudio PEGASUS-TIMI 54²⁶ es un ensayo clínico multicéntrico y a doble ciego que aleatorizó a 21.162 pacientes con IAM previo (entre 1 y 3 años después del evento) y 1 factor de riesgo adicional (edad ≥ 65 años, diabetes mellitus, IAM recurrente, enfermedad multivaso o aclaramiento de creatinina < 60 ml/min) a recibir ticagrelor 90 mg/12 h, ticagrelor 60 mg/12 h o placebo. Todos los pacientes recibieron dosis bajas de AAS (75-150 mg/día). Tras una mediana de seguimiento de 33 meses, los 2 grupos de tratamiento con ticagrelor mostraron una reducción del objetivo primario, la incidencia del evento combinado de muerte cardiovascular, IAM o ictus: el 7,85% del grupo de ticagrelor 90 mg/12 h, el 7,77% del de ticagrelor 60 mg/12 h y el 9,04% del de placebo (90 mg frente a placebo: HR = 0,85; IC95%, 0,75-0,96; $p = 0,008$; 60 mg frente a placebo: HR = 0,84; IC95%, 0,74-0,95; $p = 0,004$). El sangrado mayor fue más frecuente en los pacientes tratados con ticagrelor que con placebo (el 2,60% con 90 mg, el 2,30% con 60 mg y el 1,06% con placebo; $p < 0,001$ en ambas comparaciones), pero no hubo diferencias en los sangrados mortales o la incidencia de hemorragia intracraneal. Aunque los resultados fueron sólidos en todos los subgrupos evaluados, la mayor reducción en la incidencia de eventos isquémicos se observó en los pacientes con TAPD a los que el inhibidor del receptor de ADP P2Y₁₂ no se interrumpió o la interrupción fue ≤ 30 días (reducción absoluta, 1,9-2,5%). No se observaron beneficios en los pacientes cuyo TAPD se interrumpió más de 1 año antes de la inclusión en el estudio²⁷. Recientemente se ha comunicado en el Congreso Europeo de Cardiología un subanálisis de este estudio,

en el que se demuestra la eficacia y la seguridad de la «estrategia Pegasus» en la subpoblación para la que la guía europea recomienda este tratamiento^{8,28}.

Metanálisis de los principales estudios

Hay varios metanálisis publicados acerca de los resultados de todos los estudios previamente descritos. Merece la pena destacar los siguientes:

En el estudio de Elmariah et al.²⁹ se investigó el inesperado incremento de la mortalidad del estudio DAPT. Tras incluir 14 ensayos clínicos que aleatorizaron a 69.644 pacientes a pautas cortas frente a largas (varios intervalos de TAPD, diferentes tipos de *stent*, distinta presentación clínica, etc.), se observó que continuar el TAPD en comparación con pautas cortas no se asoció con diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mortalidad por cualquier causa (HR = 1,05; IC95%, 0,96-1,19; $p = 0,33$) y muerte cardiovascular (HR = 1,01; IC95%, 0,93-1,12; $p = 0,81$) o no cardiovascular (HR = 1,04; IC95%, 0,90-1,26; $p = 0,66$).

Dado que la razón riesgo-beneficio de prolongar el TAPD puede ser específica de la enfermedad, Palmerini et al. diseñaron un metanálisis para homogeneizar los resultados de 10 ensayos clínicos (con un total de 31.666 pacientes) y limitarlos a una población con enfermedad arterial coronaria e implante de SFA similar a la del estudio DAPT³⁰. Las tasas de mortalidad fueron menores en el grupo de TAPD de corta duración (HR = 0,82; IC95%, 0,69-0,98; $p = 0,02$) a costa de la mortalidad no cardiovascular. Además, las pautas de corta duración se asociaron con menos riesgo de sangrado mayor, pero con mayor riesgo de IAM y trombosis del *stent*. En el metanálisis de Gustino et al. se observaron resultados similares, aunque aquí las diferencias en la mortalidad no llegaron a la significación estadística³¹.

Por último, el metanálisis de Udell et al.³² analizó los resultados de prolongar el TAPD en pacientes con IAM previo. Con un total de 33.435 pacientes y una mediana de seguimiento de 31 meses, comparada con el tratamiento con AAS en monoterapia, la continuación del TAPD se asoció con una reducción de eventos cardiovasculares (el 6,4 frente al 7,5%; RR = 0,78; IC95%, 0,67-0,90; $p = 0,001$), sin incremento en la mortalidad por cualquier causa (RR = 0,91; IC95%, 0,83-1,03; $p = 0,13$) o de causa cardiovascular (RR = 1,03; IC95%, 0,86-1,23; $p = 0,76$). Sí que se puso de manifiesto un aumento en el riesgo de sangrado mayor con las pautas largas (RR = 1,73; IC95%, 1,19-2,50; $p = 0,004$), pero no de sangrado mortal (RR = 0,91; IC95%, 0,53-1,58; $p = 0,75$).

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

Las actuales guías de práctica clínica afirman que, en la mayoría de los escenarios clínicos posibles, se recomienda prolongar el TAPD durante 12 meses⁴⁻⁷. Sin embargo, resulta más controvertido prolongar el TAPD más de 1 año, y se debe enfatizar la necesidad de una cuidadosa evaluación del riesgo isquémico y hemorrágico (figura 1). De ahí que recientemente se hayan desarrollado diferentes escalas para decidir qué pacientes se benefician de prolongar el TAPD³³⁻³⁶.

Derivada de los 11.648 pacientes aleatorizados en el estudio DAPT, se desarrolló una herramienta predictiva en función del riesgo isquémico y hemorrágico en los 12-30 meses siguientes a la ICP, validada externamente entre los 8.136 pacientes del estudio PROTECT^{33,34}. La escala DAPT incluye 6 variables clínicas (edad, tabaquismo activo, diabetes mellitus, presentación como IAM, insuficiencia cardíaca o fracción de eyección del ventrículo izquierdo $< 30\%$ y antecedentes de IAM o ICP) y 3 relacionadas con el procedimiento (diámetro del *stent* < 3 mm, uso de SFA de paclitaxel e ICP a injerto de safena) y les asigna una puntuación diferente a cada una de ellas (tabla 2). Entre los pacientes con puntuación ≥ 2 , continuar con TAPD se asoció significativamente a una reducción de eventos isquémicos, mientras que una puntuación < 2 penaliza los eventos de sangrado. Así, la escala DAPT puede identificar a los pacientes cuyo riesgo isquémico supere al

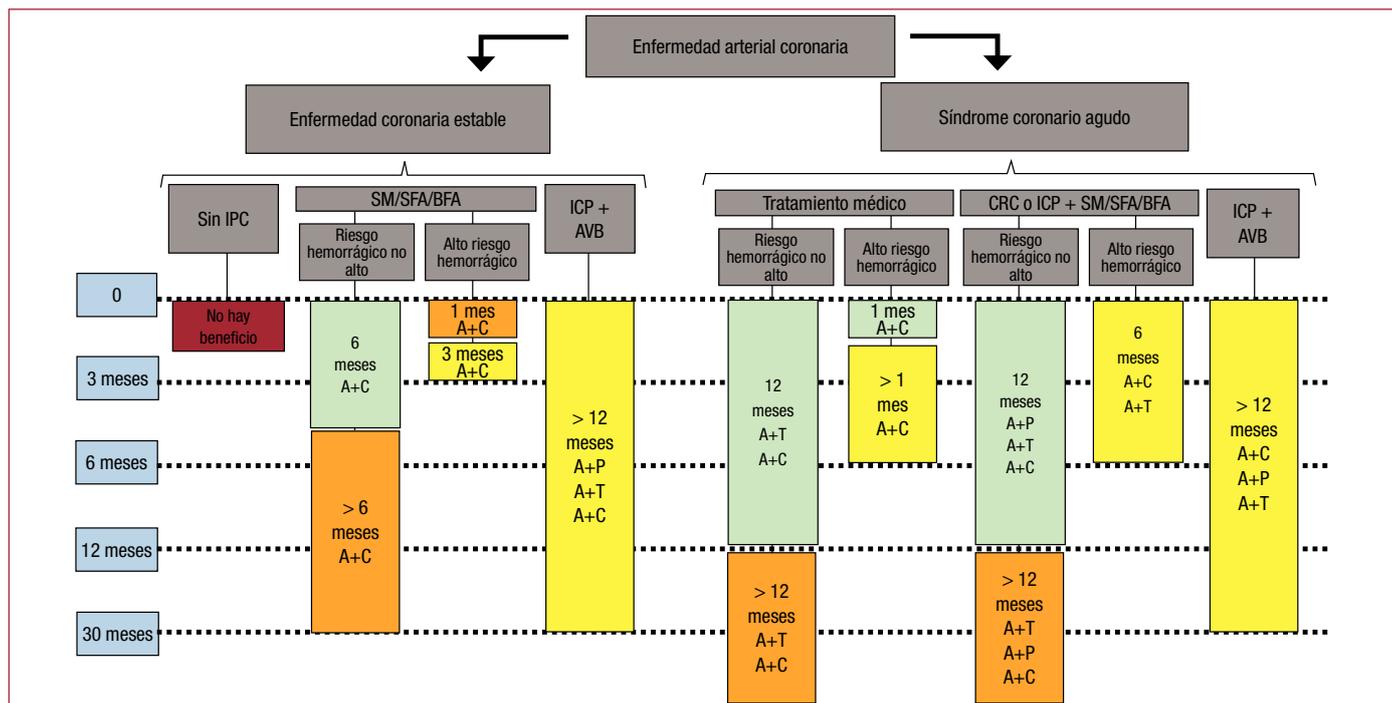


Figura 1. Algoritmo recomendado por el Grupo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología^{7,8}. Los colores indican el nivel de evidencia (verde: clase I; amarillo: clase IIa; naranja: clase IIb; rojo: clase III). A: ácido acetilsalicílico*; AVB: armazón vascular bioabsorbible; BFA: balón farmacológico; C: clopidogrel*; CRC: cirugía de revascularización coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea; P: prasugrel*; SFA: *stent* farmacológico; SM: *stent* metálico; T: ticagrelor*.

*Para más información sobre indicaciones y duraciones de tratamiento aprobadas, consulte las fichas técnicas de los fármacos mencionados.

Tabla 2
Escala DAPT para predecir la duración del TAPD según los riesgos isquémico y hemorrágico

Variable	Puntuación
<i>Edad</i>	
≥ 75 años	-2
65-75 años	-1
< 65 años	0
<i>Tabaquismo activo</i>	1
<i>Diabetes mellitus</i>	1
<i>Presentación como infarto de miocardio</i>	1
<i>Infarto de miocardio o ICP previa</i>	1
<i>Stent liberador de paclitaxel</i>	1
<i>Diámetro del stent < 3 mm</i>	1
<i>ICC o FEVI < 30%</i>	2
<i>ICP a injerto de safena</i>	2

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; ICP: intervención coronaria percutánea; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

hemorrágico y viceversa: una puntuación DAPT baja (< 2) tiene un número de pacientes que es necesario tratar (NNT) de 153 para prevenir isquemia y un número de pacientes expuestos necesario para que se produzca un evento (NNH) de sangrado de 64; una puntuación DAPT alta (> 2) tiene un NNT = 34 para prevenir isquemia y un NNH de sangrado = 272. El estadístico C de esta escala fue 0,70 para predecir isquemia y 0,60 para predecir hemorragia; en la cohorte de validación externa alcanzó un 0,64 para ambas.

Una de las principales ventajas de la escala DAPT es la valoración en la misma escala del riesgo isquémico y hemorrágico. Sin embargo, y a pesar del entusiasmo inicial, la escala DAPT presenta un importante número de limitaciones, secundarias en su mayoría al diseño

del estudio raíz, que condicionan la utilización de esta herramienta en la práctica diaria. En primer lugar, los pacientes incluidos no habían sufrido eventos isquémicos durante los primeros 12 meses tras el episodio que había llevado al TAPD. Además, la mayoría de los pacientes utilizaron clopidogrel como inhibidor del receptor P2Y₁₂, un tercio prasugrel y ninguno ticagrelor. Se trató con SFA de primera generación hasta el 40% de los pacientes y la indicación por síndrome coronario agudo fue menos de la mitad.

Utilizando los datos de 4.190 pacientes sometidos a ICP e implante de SFA del registro PARIS, se han desarrollado 2 escalas de riesgo para predecir por separado la incidencia de eventos isquémico o hemorrágico³⁵. Aunque el estadístico C muestra una discriminación moderada (C = 0,65 para isquemia y C = 0,64 para sangrado mayor), se trata de un escala sencilla de aplicar, puesto que las variables de ambos modelos son todas clínicas (síndrome coronario agudo, revascularización previa con ICP o cirugía, diabetes mellitus, insuficiencia renal y tabaquismo activo para el riesgo isquémico; edad, índice de masa corporal, tratamiento antitrombótico triple al alta hospitalaria, anemia, tabaquismo activo e insuficiencia renal para el riesgo hemorrágico).

Por último, y a partir de los datos de varios ensayos multicéntricos en 14.963 pacientes sometidos a ICP y tratados con AAS y clopidogrel, se ha desarrollado la escala PRECISE-DAPT, una sencilla escala para predecir el riesgo hemorrágico a 1 año a través de 5 variables clínicas (edad, antecedentes de sangrado espontáneo, hemoglobina, recuento leucocitario y aclaramiento de creatinina)³⁶. Según la escala PRECISE-DAPT, prolongar la duración para los pacientes con puntuación ≥ 25 incrementa significativamente el riesgo hemorrágico, lo cual ayuda a decidir la duración del TAPD. Su cálculo, a diferencia de las escalas previas, exige una calculadora o aplicación informática.

PERSPECTIVAS FUTURAS

A pesar de la evidencia disponible actualmente, todavía quedan preguntas pendientes acerca de la duración óptima del TAPD. En primer lugar, se desconoce la eficacia de la monoterapia con un nuevo antagonista del receptor P2Y₁₂ comparado con el TAPD. El estudio

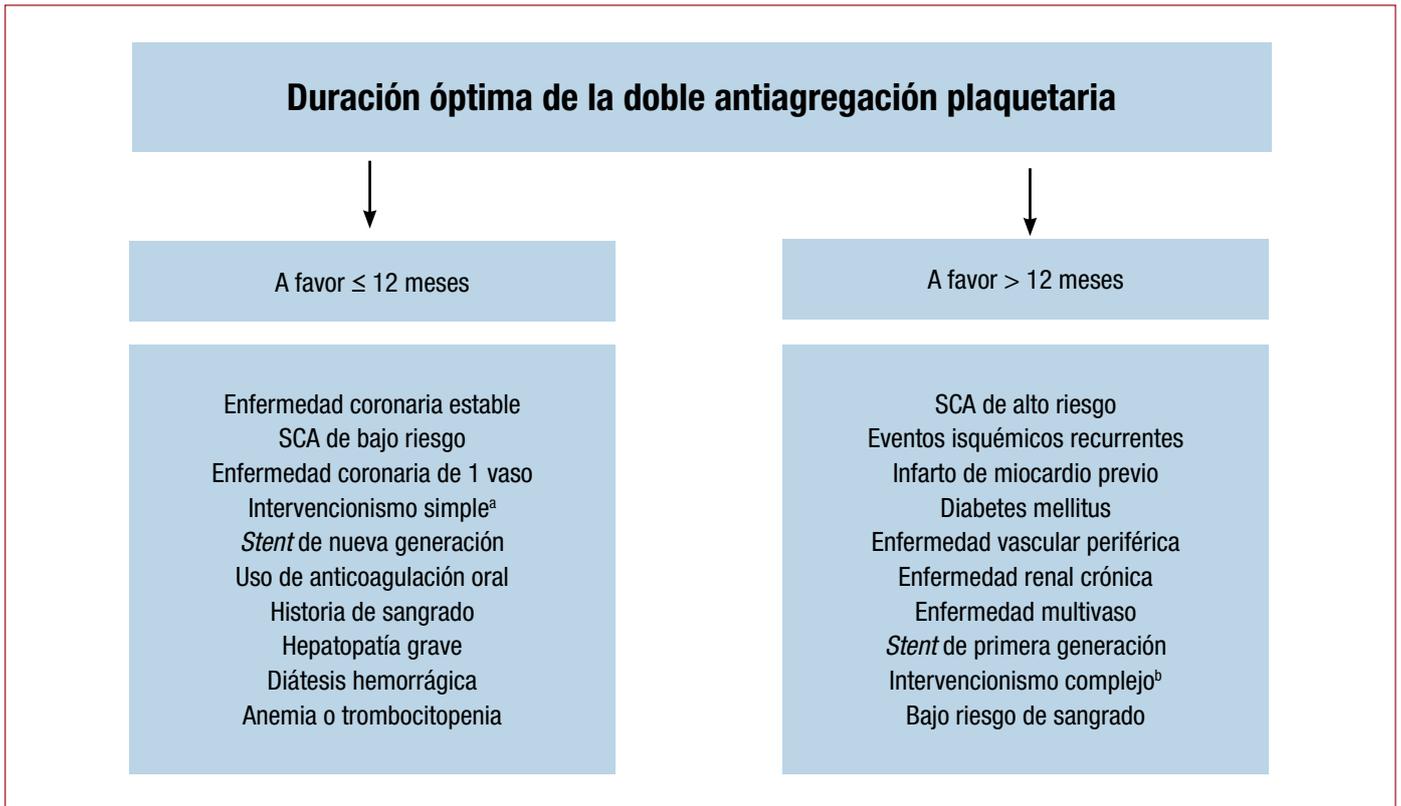


Figura 2. Recomendaciones para la valoración de los riesgos isquémico y hemorrágico para decidir la duración óptima del tratamiento antiagregante doble; SCA: síndrome coronario agudo.

^aIntervencionismo simple: lesión única, stent corto, poco calcio, etc.

^bIntervencionismo complejo: varios stents, en bifurcaciones, solapamiento en el implante, pequeño tamaño del vaso tratado, etc.

GLOBAL LEADERS (NCT 01813435) aleatorizará a aproximadamente 16.000 pacientes (estables o con un síndrome coronario agudo sometidos a ICP e implante de SFA de biolimus con polímero biodegradable) a recibir AAS y ticagrelor durante 1 mes seguido de 23 meses con ticagrelor en monoterapia, frente a una estrategia clásica de 12 meses con TAPD (AAS y ticagrelor en pacientes con síndrome coronario agudo; AAS y clopidogrel en caso de angina estable), seguido de otros 12 meses con AAS en monoterapia³⁷.

También está por aclarar el papel de la duración del TAPD en los pacientes con alto riesgo hemorrágico. Así, en el estudio LEADERS-FREE³⁸ se aleatorizó a 2.466 pacientes con alto riesgo hemorrágico sometidos a ICP e implante de SFA de biolimus libre de polímero frente a SM. Se incluyó a pacientes con enfermedad coronaria en todas sus formas de presentación (angina estable e inestable e IAM) y se realizó un seguimiento clínico a 1 año, pautando TAPD durante 1 mes, con clopidogrel como segundo antiagregante en su mayoría, y después monoterapia con AAS, manteniendo la anticoagulación cuando estaba indicada. Los pacientes con SFA de biolimus sin polímero tuvieron un mejor perfil de seguridad que los de SM, a expensas de una mayor incidencia de IAM, sin diferencias significativas en la tasa de trombosis del stent.

Otro aspecto que genera incertidumbre es la duración óptima del TAPD en pacientes a los que se implantan armazones vasculares bioabsorbibles, pues algunos trabajos relacionan estos dispositivos con un potencial trombogénico mayor que el de los demás SFA³⁹. Por último, es de esperar el desarrollo de futuras escalas de riesgo que incluyan a pacientes en tratamiento con ticagrelor que ayuden a la toma de decisiones en la práctica clínica. (Para más información sobre indicaciones y duraciones de tratamiento aprobadas, consulte las fichas técnicas de los fármacos mencionados).

CONCLUSIONES

A pesar del gran número de estudios realizados en los últimos años, la duración óptima del TAPD sigue siendo un tema controvertido. La mayoría de los estudios incluyeron a pacientes en bajo riesgo, con una tasa de eventos baja y un pequeño tamaño muestral, en los que se observó mayor «penalización» para los pacientes con SFA de primera generación. Para adecuar la duración del TAPD a cada paciente con mayor precisión, será necesario individualizar tanto como sea posible los riesgos isquémico y hemorrágico en función de variables clínicas y de procedimiento (figura 2). Aunque existen diferentes escalas que pueden ayudar a decidir si prolongar o no el TAPD, hay que tener en cuenta sus limitaciones de aplicabilidad a la práctica clínica.

CONFLICTO DE INTERESES

D. Vivas ha recibido honorarios por ponencias de Bayer, BMS-Pfizer, Daiichi-Sankyo y AstraZeneca. I. Roldán ha recibido honorarios por ponencias de Bayer, BMS-Pfizer, Daiichi-Sankyo y AstraZeneca.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. 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.
2. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357:2001-2015.
3. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361:1045-1057.
4. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of Acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Hear J.* 2017. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>. Consultado 10 sep 2017.

5. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35:2541-2619.
6. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:267-315.
7. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 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: 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:e123-e155.
8. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2017. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>. Consultado 10 sep 2017.
9. Kim BK, Hong MK, Shin DH, et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1340-1348.
10. Feres F, Costa RA, Abizaid A, et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA*. 2013;310:2510-2522.
11. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation*. 2012;125:505-513.
12. Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Ten Berg JM, et al. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J*. 2015;36:1252-1263.
13. Colombo A, Chieffo A, Frasieri A, et al. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6- versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2086-2097.
14. Gilard M, Barragan P, Noryani AA, et al. 6- versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:777-786.
15. Valgimigli M, Campo G, Monti M, et al. Short- versus long-term duration of dual antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation*. 2012;125:2015-2026.
16. Collet JP, Silvain J, Barhélemy O, et al. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial. *Lancet*. 2014;384:1577-1585.
17. Collet JP, Cuisset T, Rangé G, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med*. 2012;367:2100-2109.
18. Garratt KN, Weaver WD, Jenkins RG, et al. Prasugrel plus aspirin beyond 12 months is associated with improved outcomes after TAXUS Liberté paclitaxel-eluting coronary stent placement. *Circulation*. 2015;131:62-73.
19. Lee CW, Ahn JM, Park DW, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2014;129:304-312.
20. Helft G, Steg PG, Le Feuvre C, et al. Stopping or continuing clopidogrel 12 months after drug-eluting stent placement: the OPTIDUAL randomized trial. *Eur Heart J*. 2016;37:365-374.
21. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual-antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371:2155-2166.
22. Stefanescu Schmidt AC, Kereiakes DJ, Cutlip DE, et al. Myocardial infarction risk after discontinuation of thienopyridine therapy in the randomized DAPT study. *Circulation*. 2017;135:1720-1732.
23. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA*. 2010;304:1350-1357.
24. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364:226-235.
25. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706-1717.
26. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791-1700.
27. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J*. 2016;37:1133-1142.
28. Dellborg M, Bonaca MP, Storey RF, et al. Efficacy and safety with ticagrelor in patients with prior myocardial infarction in the approved European label: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J*. 2017;38 Suppl 1.
29. Elmiah S, Mauri L, Doros G, et al. Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;385: 792-798.
30. Palmerini T, Benedetto U, Bacchi-Reggiani L, et al. Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2015;385:2371-2382.
31. Giustino G, Baber U, Sartori S, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1298-1310.
32. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2016;37:390-399.
33. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, et al. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2016;315:1735-1749.
34. Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM, et al. DAPT score utility for risk prediction in patients with or without previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2492-2502.
35. Baber U, Mehran R, Giustino G, et al. Coronary thrombosis and major bleeding after PCI with drug-eluting stents: risk scores from PARIS. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2224-2234.
36. Costa F, Van Klaveren D, James S, 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;389:1025-1034.
37. Vranckx P, Valgimigli M, Windecker S, et al. Long-term ticagrelor monotherapy versus standard dual antiplatelet therapy followed by aspirin monotherapy in patients undergoing biolimus-eluting stent implantation: rationale and design of the GLOBAL LEADERS trial. *Eurointervention*. 2016;12:1239-1245.
38. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, et al. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med*. 2015;373:2038-2047.
39. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, et al. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet*. 2016;388:2479-2491.