

## Artículo original

## Índice de masa corporal y eficacia y seguridad del ticagrelor frente al prasugrel en pacientes con síndrome coronario agudo



Shqipdona Lahu<sup>a,b</sup>, Michael Behnes<sup>c</sup>, Gjin Ndrepepa<sup>a</sup>, Franz-Josef Neumann<sup>d</sup>, Dirk Sibbing<sup>b,e</sup>, Isabell Bernlochner<sup>b,f</sup>, Maurizio Menichelli<sup>g</sup>, Katharina Mayer<sup>a</sup>, Gert Richardt<sup>h</sup>, Senta Gewalt<sup>a</sup>, Dominick J. Angiolillo<sup>i</sup>, John Joseph Coughlan<sup>a</sup>, Alp AYTEKIN<sup>a,b</sup>, Bernhard Witzentbichler<sup>j</sup>, Willibald Hochholzer<sup>d</sup>, Salvatore Cassese<sup>a</sup>, Sebastian Kufner<sup>a</sup>, Erion Xhepa<sup>a</sup>, Hendrik B. Sager<sup>a,b</sup>, Michael Joner<sup>a,b</sup>, Massimiliano Fusaro<sup>a</sup>, Karl-Ludwig Laugwitz<sup>b,f</sup>, Heribert Schunkert<sup>a,b</sup>, Stefanie Schüpke<sup>a,b</sup>, Adnan Kastrati<sup>a,b,\*</sup> e Ibrahim Akin<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Cardiology, Deutsches Herzzentrum München, Technische Universität München, Múnich, Alemania

<sup>b</sup> German Center for Cardiovascular Research (DZHK), Partner Site Munich Heart Alliance, Alemania

<sup>c</sup> First Department of Medicine, University Medical Center Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, Alemania

<sup>d</sup> Department of Cardiology and Angiology II, University Heart Center Freiburg Bad Krozingen, Bad Krozingen, Alemania

<sup>e</sup> Cardiology, Klinik der Universität München, Ludwig – Maximilians – University, Múnich, Alemania

<sup>f</sup> Medizinische Klinik und Poliklinik Innere Medizin I (Kardiologie, Angiologie, Pneumologie), Klinikum Rechts der Isar, Múnich, Alemania

<sup>g</sup> Cardiology, Ospedale Fabrizio Spaziani, Prosinone, Italia

<sup>h</sup> Department of Cardiology and Angiology, Heart Center Bad Segeberg, Bad Segeberg, Alemania

<sup>i</sup> Division of Cardiology, University of Florida College of Medicine, Jacksonville, Estados Unidos

<sup>j</sup> Cardiology & Pneumology, Helios Amper-Klinikum Dachau, Dachau, Alemania

## Historia del artículo:

Recibido el 2 de agosto de 2021

Aceptado el 12 de noviembre de 2021

On-line el 12 de febrero de 2022

## Palabras clave:

Síndrome coronario agudo

Índice de masa corporal

Intervención coronaria percutánea

Prasugrel

Ticagrelor

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Siguen sin estudio la eficacia y la seguridad del ticagrelor frente al prasugrel en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) según el índice de masa corporal (IMC). Se evaluaron la eficacia y la seguridad del ticagrelor frente a prasugrel en pacientes con SCA según el IMC.

**Métodos:** Se agrupó a los pacientes (n = 3.987) en 3 categorías: con peso normal (IMC < 25; n = 1.084), sobrepeso (IMC ≥ 25 < 30; n = 1.890) y obesidad (IMC ≥ 30; n = 1.013). El objetivo primario de eficacia fue la incidencia de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular a 1 año. El objetivo secundario de seguridad fue la incidencia de hemorragias de tipo 3-5 de la *Bleeding Academic Research Consortium* a 1 año.

**Resultados:** El objetivo primario se produjo en 63 pacientes asignados a ticagrelor y 39 asignados a prasugrel en el grupo de peso normal (el 11,7 frente al 7,5%; HR = 1,62; IC95%, 1,09-2,42; p = 0,018), 78 pacientes asignados a ticagrelor y 58 asignados a prasugrel en el grupo de sobrepeso (el 8,3 frente al 6,2%; HR = 1,36; IC95%, 0,97-1,91; p = 0,076) y 43 pacientes asignados a ticagrelor y 37 asignados a prasugrel en el grupo de obesidad (el 8,6 frente al 7,3%; HR = 1,18; IC95%, 0,76-1,84; p = 0,451). La incidencia de eventos hemorrágicos a 1 año en los pacientes con peso normal (el 6,5 frente al 6,6%; p = 0,990), sobrepeso (el 5,6 frente al 5,0%; p = 0,566) u obesidad (el 4,4 frente al 2,8%; p = 0,219) no difirió entre el ticagrelor y el prasugrel. No hubo una interacción significativa entre el brazo de tratamiento y el IMC en relación con el objetivo primario (p<sub>interacción</sub> = 0,578) o el secundario (p<sub>interacción</sub> = 0,596).

**Conclusiones:** En pacientes con SCA, el IMC no influyó significativamente en el efecto del tratamiento con ticagrelor en términos de eficacia o seguridad frente al prasugrel.

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Body mass index and efficacy and safety of ticagrelor versus prasugrel in patients with acute coronary syndromes

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** The efficacy and safety of ticagrelor vs prasugrel in patients with acute coronary syndromes (ACS) according to body mass index (BMI) remain unstudied. We assessed the efficacy and safety of ticagrelor vs prasugrel in patients with ACS according to BMI.

**Methods:** Patients (n = 3987) were grouped into 3 categories: normal weight (BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>; n = 1084), overweight (BMI ≥ 25 to < 30 kg/m<sup>2</sup>; n = 1890), and obesity (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>; n = 1013). The primary efficacy endpoint was the 1 year incidence of all-cause death, myocardial infarction, or stroke.

## Keywords:

Acute coronary syndrome

Body mass index

Percutaneous coronary intervention

Prasugrel

Ticagrelor

\* Autor para correspondencia: Deutsches Herzzentrum München, Lazarettstrasse 36, 80636 Múnich, Alemania.  
Correo electrónico: [kastrati@dhm.mhn.de](mailto:kastrati@dhm.mhn.de) (A. Kastrati).

The secondary safety endpoint was the 1 year incidence of Bleeding Academic Research Consortium type 3 to 5 bleeding.

**Results:** The primary endpoint occurred in 63 patients assigned to ticagrelor and 39 patients assigned to prasugrel in the normal weight group (11.7% vs 7.5%; HR, 1.62; 95%CI, 1.09–2.42;  $P = .018$ ), 78 patients assigned to ticagrelor and 58 patients assigned to prasugrel in the overweight group (8.3% vs 6.2%; HR, 1.36; 95%CI, 0.97–1.91;  $P = .076$ ), and 43 patients assigned to ticagrelor and 37 patients assigned to prasugrel in the obesity group (8.6% vs 7.3%; HR, 1.18; 95%CI, 0.76–1.84;  $P = .451$ ). The 1-year incidence of bleeding events did not differ between ticagrelor and prasugrel in patients with normal weight (6.5% vs 6.6%;  $P = .990$ ), overweight (5.6% vs 5.0%;  $P = .566$ ) or obesity (4.4% vs 2.8%;  $P = .219$ ). There was no significant treatment arm-by-BMI interaction regarding the primary endpoint ( $P_{\text{int}} = .578$ ) or secondary endpoint ( $P_{\text{int}} = .596$ ).

**Conclusions:** In patients with ACS, BMI did not significantly impact the treatment effect of ticagrelor vs prasugrel in terms of efficacy or safety.

Clinical Trial Registration: NCT01944800.

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

BARC: clasificación del Bleeding Academic Research Consortium  
 ICP: intervención coronaria percutánea  
 IMC: índice de masa corporal  
 ISAR-REACT: Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment  
 SCA: síndrome coronario agudo

## INTRODUCCIÓN

La obesidad es un importante factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares<sup>1</sup>. Los pacientes obesos y con sobrepeso corren mayor riesgo de un síndrome coronario agudo (SCA)<sup>2</sup>, y varios estudios<sup>3–7</sup> han demostrado que la mayoría de los pacientes que se someten a una intervención coronaria percutánea (ICP) tienen sobrepeso o son obesos. El tratamiento antiagregante plaquetario doble con un inhibidor del receptor P2Y<sub>12</sub> y ácido acetilsalicílico es la piedra angular del tratamiento de los pacientes con SCA sometidos a ICP. Estudios previos indican que el índice de masa corporal (IMC) puede afectar a la respuesta a los inhibidores del receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub>, principalmente al clopidogrel, pues se ha observado mayor reactividad plaquetaria durante el tratamiento en pacientes con sobrepeso y obesidad<sup>8–14</sup>. Los pacientes con sobrepeso necesitarían una mayor dosis de carga de clopidogrel para inhibir adecuadamente la agregación plaquetaria<sup>15,16</sup>, y se ha identificado un IMC >30 como un factor independiente predictor de la respuesta alterada al clopidogrel<sup>17</sup>. Los ensayos clínicos aleatorizados han demostrado la superioridad del prasugrel<sup>18</sup> y el ticagrelor<sup>19</sup> sobre el clopidogrel en la reducción del riesgo de eventos isquémicos en pacientes con SCA con un tratamiento invasivo. Estos ensayos han demostrado que la eficacia clínica y la seguridad del prasugrel y el ticagrelor pueden ser diferentes según el IMC de los pacientes con SCA en comparación con el clopidogrel. Sin embargo, debido a la falta de estudios comparativos directos, sigue sin conocerse el impacto del IMC en la eficacia y la seguridad del ticagrelor frente al prasugrel en pacientes con SCA con un tratamiento invasivo. El ensayo ISAR-REACT (*Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment*) 5 comparó la eficacia y la seguridad del ticagrelor frente al prasugrel en pacientes con SCA que estaban programados para un tratamiento invasivo<sup>20</sup>. A continuación se presentan los resultados de este análisis *post hoc* que compara la eficacia y la seguridad del ticagrelor frente al prasugrel según el IMC.

## MÉTODOS

### Diseño y población del estudio

Este estudio es un análisis *post hoc* del ensayo ISAR-REACT 5 e incluye a todos los pacientes con datos de IMC disponibles. El diseño y los resultados del ensayo ISAR-REACT 5 se han comunicado con anterioridad<sup>20,21</sup>. Los pacientes eran aptos para la inclusión en el ensayo si estaban hospitalizados por un SCA (infarto de miocardio con elevación del segmento ST [IAMCEST], infarto de miocardio sin elevación del segmento ST [IAMSEST] o angina inestable) y estaban programados para tratamiento invasivo. Se aleatorizó a los pacientes a ticagrelor o prasugrel en proporción 1:1. Se trata de un estudio abierto en el que los pacientes del grupo de ticagrelor recibieron una dosis de carga de 180 mg lo antes posible después de la aleatorización y continuaron con una dosis de mantenimiento de 90 mg 2 veces al día. Los pacientes del grupo de prasugrel recibieron una dosis de carga de 60 mg (inmediatamente después de la aleatorización los pacientes con IAMCEST y tras conocerse los resultados de la coronariografía —es decir, tras ella— pero antes de la ICP los pacientes con IAMSEST o angina inestable) y continuaron con una dosis de mantenimiento de 10 mg/día. Para pacientes de 75 años o mayores y aquellos con un peso < 60 kg, se recomendó una dosis de mantenimiento reducida de 5 mg de prasugrel<sup>22</sup>. Todos los pacientes recibieron una dosis de carga de 150 a 300 mg de ácido acetilsalicílico intravenosa o masticable, y luego una dosis de mantenimiento de 75 a 100 mg 1 vez al día. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética local de cada centro participante. El estudio se ajustó a la Declaración de Helsinki.

### Definiciones y objetivos

El IMC se calculó como el cociente entre el peso en kilogramos y el cuadrado de la estatura en metros medidos durante la estancia hospitalaria. Se dispuso de datos de IMC de 3.987 de los 4.018 pacientes del ensayo ISAR-REACT 5. El IMC osciló entre 14,0 y 55,0. Se clasificó a los pacientes en grupos según las categorías de IMC: pacientes con IMC < 25 (grupo de peso normal), de  $\geq 25$  a < 30 (grupo con sobrepeso) y  $\geq 30$  (grupo de obesidad). De los 1.084 pacientes del grupo de peso normal, 27 (el 2,5% del grupo con IMC < 25) tenían un IMC < 18,5.

El objetivo primario del estudio (eficacia) fue la incidencia a 12 meses de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. El objetivo secundario (seguridad) fue la incidencia a 12 meses de hemorragia de tipo 3–5 del *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC)<sup>23</sup>. El infarto de miocardio se definió según la *Third Universal Definition of Myocardial Infarction*<sup>24</sup>. La trombosis del *stent* y la muerte cardiovascular se definieron según los criterios del *Academic Research Consortium* (ARC)<sup>25</sup>. En el **material**

adicional se ofrecen definiciones detalladas. Todos los resultados evaluados en el ensayo primario<sup>20</sup> se incluyeron en este análisis. Todos los resultados primarios y secundarios se validaron de manera centralizada y enmascarada por miembros del comité de validación de eventos.

## Seguimiento

El seguimiento se programó al mes, a los 6 meses y al año. En caso de posibles eventos adversos relacionados con el criterio de valoración, se solicitaron los datos originales. Todos los eventos adversos graves, como los resultados analizados en este estudio, se controlaron *in situ*. Se hizo un seguimiento de los pacientes mediante visitas al hospital, visitas ambulatorias o por teléfono y cartas de seguimiento.

## Análisis estadísticos

Este estudio es un análisis *post hoc* del ensayo ISAR-REACT 5. Las variables continuas se presentan como media  $\pm$  desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico] y se compararon mediante la prueba de la *t* de Student o la prueba de suma de rangos de Wilcoxon, según la distribución de la variable. Los datos cualitativos se presentan como recuentos y proporciones, y se compararon mediante la prueba de la  $\chi^2$ . El objetivo primario y la muerte por cualquier causa se presentan como incidencias acumuladas y se calcularon mediante el método de Kaplan-Meier<sup>26,27</sup>. El resto de los objetivos se presentan como incidencias acumuladas después de tener en cuenta el riesgo competitivo de muerte. El análisis del riesgo competitivo se utiliza cuando hay un evento (en nuestro estudio, la muerte) cuya aparición excluye la del evento primario de interés<sup>28</sup>. La comparación entre los grupos se hizo mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox con el centro y la estratificación según la presentación clínica (SCA con elevación del segmento ST o sin elevación del segmento ST) introducidas en el modelo como covariables junto con el fármaco en estudio. La asociación del fármaco en estudio y la categoría del IMC con los objetivos primario y secundario se ajustó ante posibles factores de confusión utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Se introdujeron en el modelo las siguientes variables: fármaco en estudio, edad, sexo, diabetes mellitus, tabaquismo, hipertensión, hipercolesterolemia, antecedentes de infarto de miocardio, antecedentes de ICP, antecedentes de cirugía de revascularización coronaria, *shock* cardiogénico, frecuencia cardíaca, creatinina sérica al ingreso, diagnóstico al ingreso, tipo de tratamiento (conservador o ICP), prasugrel 5 mg e interacción entre rama de tratamiento e IMC. Para evaluar la interacción entre grupo de tratamiento e IMC en función de los objetivos del estudio, se introdujo un término de interacción en el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Las estimaciones de riesgo se presentan como *hazard ratio* (HR) y sus intervalos de confianza del 95% (IC95%). El objetivo primario (eficacia) se analizó de acuerdo con el principio de intención de tratar (es decir, todos los pacientes asignados inicialmente cualquiera que fuera el tratamiento recibido en realidad). El objetivo secundario (seguridad) se analizó en una población por intención de tratar modificado (mITT) (es decir, todos los pacientes con al menos 1 toma del fármaco en estudio con hemorragia evaluada hasta 7 días después de la interrupción de dicho fármaco). El análisis estadístico se hizo con el paquete estadístico R 3.6.0 (The R Foundation for Statistical Computing, Austria). Un valor de  $p < 0,05$  bilateral se consideró que indicaba significación estadística.

## RESULTADOS

### Datos basales y de resultados según las categorías de IMC

El diagrama de flujo del estudio se muestra en la [figura 1](#). Se conocían los datos del IMC de 3.987 pacientes: 1.084 con peso

normal, 1.890 con sobrepeso y 1.013 con obesidad. Los datos basales se muestran en la [tabla 1 del material adicional](#). Los pacientes con obesidad eran más jóvenes, menos propensos a ser fumadores y más propensos a presentar diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia o ICP previa. El *shock* cardiogénico fue menos frecuente y las concentraciones séricas de creatinina fueron mayores en los pacientes con obesidad. Hubo pocas diferencias entre las categorías del IMC en el número de coronariografías realizadas y la estrategia de tratamiento. Los datos angiográficos y de procedimiento se muestran en las [tablas 2 y 3 del material adicional](#). El tratamiento farmacológico al alta se muestra en la [tabla 4 del material adicional](#). De los 27 pacientes con un IMC  $< 18,5$ , 22 recibieron el alta con ticagrelor y 5, con prasugrel. De estos últimos, 4 pacientes recibieron el alta con una dosis de prasugrel reducida (5 mg). De los pacientes con peso normal, sobrepeso y obesidad, el objetivo primario se encontró en 102 (9,6%), 136 (7,3%) y 80 (8,0%) respectivamente (pacientes con sobrepeso frente a pacientes con peso normal, HR = 0,77; IC95%, 0,59-0,99;  $p = 0,047$ ; pacientes con obesidad frente a pacientes con peso normal, HR = 0,84; IC95%, 0,62-1,13;  $p = 0,240$ ) ([figura 1 del material adicional](#)). El objetivo secundario (hemorragia tipo 3-5 BARC) se encontró en 79 (7,4%), 104 (5,6%) y 41 (4,1%) pacientes respectivamente (pacientes con sobrepeso frente a pacientes con peso normal, HR = 0,72; IC95%, 0,54-0,97;  $p = 0,031$ ; pacientes con obesidad frente a pacientes con peso normal, HR = 0,52; IC95%, 0,36-0,77;  $p = 0,0008$ ) ([figura 2 del material adicional](#)).

### Datos basales según los fármacos en estudio y las categorías de IMC

Los datos basales de los pacientes asignados a ticagrelor o prasugrel en cada categoría de IMC se muestran en la [tabla 1](#). En el grupo con peso normal, la proporción de pacientes con hipertensión e ICP previa fue considerablemente mayor entre los pacientes asignados a ticagrelor. En el grupo con sobrepeso, las características basales estaban bien equilibradas entre los 2 grupos de tratamiento. En el grupo con obesidad, los pacientes asignados a ticagrelor eran más jóvenes que los asignados a prasugrel. En el resto de variables hubo pocas diferencias entre los pacientes asignados a ticagrelor y prasugrel en todas las categorías de IMC.

### Datos angiográficos y de procedimiento según los fármacos en estudio y las categorías de IMC

Los datos angiográficos se muestran en la [tabla 5 del material adicional](#). No hubo diferencias entre los pacientes en relación con el acceso vascular, el número de arterias coronarias con lesiones significativas o la fracción de eyección del ventrículo izquierdo según los fármacos en estudio en los grupos de pacientes con peso normal, sobrepeso u obesidad. Las características del procedimiento se muestran en la [tabla 6 del material adicional](#). El tratamiento farmacológico al alta se presenta en la [tabla 7 del material adicional](#). Los pacientes asignados a prasugrel de los grupos de peso normal y sobrepeso recibieron más a menudo el alta con ácido acetilsalicílico ( $p = 0,023$ ) y clopidogrel ( $p = 0,049$ ) respectivamente.

## Resultados clínicos

Los resultados clínicos según los fármacos en estudio en todas las categorías de IMC se presentan en la [tabla 2](#). En el grupo de pacientes con peso normal, el objetivo primario del estudio se presentó en 63 pacientes (11,7%) en el grupo de ticagrelor y en 39 (7,5%) en el de prasugrel (HR = 1,62; IC95%, 1,09-2,42;  $p = 0,018$ ) ([figura 2A](#)). En el grupo de pacientes con sobrepeso, el objetivo

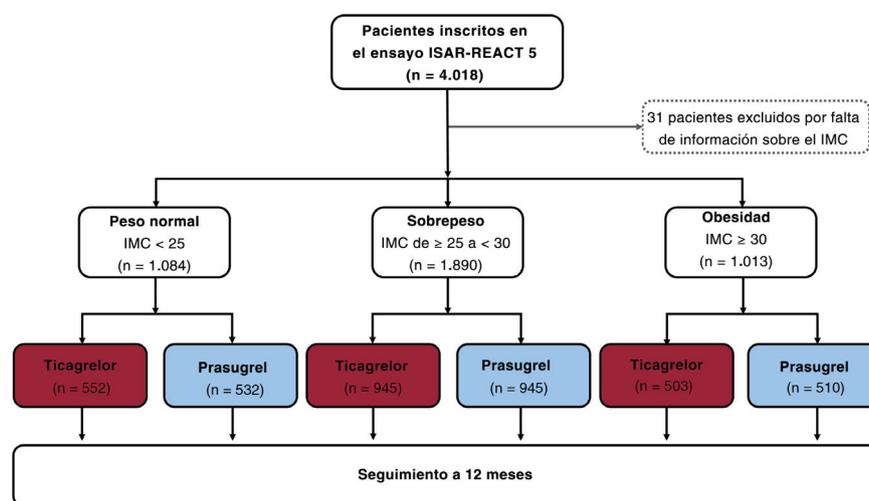


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio. IMC: índice de masa corporal.

primario del estudio se presentó en 78 pacientes (8,3%) del grupo de ticagrelor y 58 (6,2%) del de prasugrel (HR = 1,36; IC95%, 0,97-1,91;  $p = 0,076$ ) (figura 2B). En el grupo de pacientes con obesidad, dicho objetivo se encontró en 43 (8,6%) del grupo de ticagrelor y 37 (7,3%) del de prasugrel (HR = 1,18; IC95%, 0,76-1,84;  $p = 0,451$ ) (figura 2C). No hubo interacción del grupo de tratamiento por IMC respecto al objetivo primario del estudio ( $p$  de la interacción = 0,578). No hubo diferencias significativas respecto a la incidencia de muerte entre ticagrelor y prasugrel en las categorías del IMC. En el grupo de pacientes con peso normal, la incidencia de infarto de miocardio y trombosis del *stent* definida o probable fue mayor en los pacientes asignados a ticagrelor (el 5,9 frente al 2,5%; HR = 2,43; IC95%, 1,27-4,63;  $p = 0,007$ ) que en los asignados a prasugrel (el 2,0 frente al 0,4%; HR = 5,22; IC95%, 1,15-23,62;  $p = 0,032$ ). En el grupo de pacientes con sobrepeso, la incidencia de infarto de miocardio y trombosis del *stent* definida o probable en el grupo de ticagrelor fue del 3,3 frente al 2,9% (HR = 1,18; IC95%, 0,71-1,99;  $p = 0,520$ ) y en el de prasugrel, el 1,1 frente al 1,4% (HR = 0,79; IC95%, 0,34-1,79;  $p = 0,567$ ). En el grupo de pacientes con obesidad, la incidencia de infarto de miocardio y trombosis del *stent* definida o probable fue del 6,6 frente al 4,0% (HR = 1,68; IC95%, 0,96-2,93;  $p = 0,067$ ) en el grupo de ticagrelor y del 1,0 frente al 1,0% (HR = 1,01; IC95%, 0,29-3,48;  $p = 0,991$ ) en el de prasugrel.

Los eventos hemorrágicos se muestran en la tabla 2. En el grupo de pacientes con peso normal, se produjo hemorragia tipo 3-5 BARC en 30 pacientes asignados a ticagrelor y 29 asignados a prasugrel (la incidencia acumulada representa el riesgo competitivo del 6,5 y el 6,6% respectivamente; HR = 1,00; IC95%, 0,60-1,67;  $p = 0,990$ ). En el grupo de pacientes con sobrepeso, se encontró hemorragia tipo 3-5 BARC en 45 pacientes asignados a ticagrelor y 39 asignados a prasugrel (la incidencia acumulada representa el riesgo competitivo del 5,6 y el 5,0% respectivamente; HR = 1,13; IC95%, 0,74-1,74;  $p = 0,566$ ). En el grupo de pacientes con obesidad se encontró hemorragia tipo 3-5 BARC en 19 pacientes del grupo de ticagrelor y 11 del grupo de prasugrel (la incidencia acumulada representa el riesgo competitivo del 4,4 y el 2,8%; HR = 1,59; IC95%, 0,76-3,35;  $p = 0,219$ ). Las curvas del tiempo transcurrido hasta el evento se muestran en la figura 3. No hubo interacción del grupo de tratamiento por IMC respecto al objetivo secundario ( $p$  de la interacción = 0,596).

Para abordar un posible impacto de los pacientes con bajo peso (IMC < 18,5;  $n = 27$ ; el 2,5% del grupo con IMC < 25), se hizo un análisis de sensibilidad excluyéndolos del grupo con peso normal (IMC < 25). Entre los pacientes con IMC entre 18,5 y 25 ( $n = 1.057$ ), los objetivos primario y secundario se encontraron en 99 (9,5%) y 76

(7,3%) respectivamente. El objetivo primario se encontró en 60/532 pacientes asignados a ticagrelor y 39/525 asignados a prasugrel (el 11,5 frente al 7,6%; HR = 1,58; IC95%, 1,06-2,37;  $p = 0,026$ ). El objetivo secundario (hemorragia tipo 3-5 BARC) se encontró en 28/521 pacientes asignados a ticagrelor y 29/466 pacientes asignados a prasugrel (el 6,5 frente al 6,6%; HR = 0,96; IC95%, 0,57-1,61;  $p = 0,877$ ). Por lo tanto, en este análisis parece que la exclusión de pacientes con IMC < 18,5 no tiene impacto alguno en la frecuencia de eventos adversos o en la eficacia y la seguridad del ticagrelor frente al prasugrel en pacientes con un IMC < 25.

La asociación del fármaco del estudio y la categoría del IMC con los resultados principales y secundarios se ajustó por posibles factores de confusión mediante el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox multivariable (consulte los métodos respecto a las variables introducidas en el modelo). Después del ajuste por posibles factores de confusión, el ticagrelor se asoció de manera independiente con el objetivo primario del estudio (HR ajustada = 1,52, IC95%, 1,13-2,04), pero no con el secundario (HR ajustada = 1,01; IC95%, 0,71-1,37). La categoría del IMC no se asoció con el objetivo primario (sobrepeso frente a peso normal, HR ajustada = 0,88; IC95%, 0,67-1,14;  $p = 0,331$ ; obesidad frente a peso normal, HR = 1,07 [0,78-1,46];  $p = 0,696$ ); sin embargo, parece que sí con el secundario (sobrepeso frente a peso normal, HR = 0,87; IC95%, 0,64-1,18;  $p = 0,365$ ; obesidad frente a peso normal, HR = 0,64; IC95%, 0,43-0,96;  $p = 0,031$ ).

## DISCUSIÓN

Los principales resultados de este estudio se pueden resumir de la siguiente manera: a) en pacientes con SCA, el IMC no afecta al efecto del ticagrelor frente al prasugrel por lo que respecta a la eficacia o la seguridad. El beneficio del prasugrel sobre el del ticagrelor en la reducción de la incidencia a 1 año del objetivo combinado de muerte, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fue uniforme en todas las categorías del IMC, aunque con diferentes estimaciones de riesgo. Las diferencias en el objetivo primario del estudio entre el ticagrelor y el prasugrel se debieron, sobre todo, a diferencias en la incidencia de infarto de miocardio, y b) parece que el riesgo de hemorragia es similar entre ticagrelor y prasugrel en todas las categorías del IMC, aunque es posible que este análisis *post hoc* no tenga la suficiente potencia estadística para determinar las diferencias en la seguridad.

Hasta ahora no se ha estudiado el impacto del IMC en la eficacia y la seguridad del ticagrelor frente al prasugrel en pacientes con

**Tabla 1**  
Características basales

Característica	Peso normal (IMC < 25) (n = 1.084)			Sobrepeso (IMC de ≥ 25 a < 30) (n = 1.890)			Obesidad (IMC ≥ 30) (n = 1.013)		
	Ticagrelor (n = 552)	Prasugrel (n = 532)	p	Ticagrelor (n = 945)	Prasugrel (n = 945)	p	Ticagrelor (n = 503)	Prasugrel (n = 510)	p
Edad (años)	67,4 ± 11,8	66,4 ± 12,2	0,165	64,5 ± 11,8	64,5 ± 11,7	0,961	61,3 ± 11,9	62,8 ± 12,2	0,043
Sexo			0,504			0,313			0,787
Mujeres	189 (34,2)	171 (32,1)		165 (17,5)	183 (19,4)		122 (24,3)	119 (23,3)	
Varones	363 (65,8)	361 (67,9)		780 (82,5)	762 (80,6)		381 (75,7)	391 (76,7)	
Diabetes	88 (15,9)	74/531 (13,9)	0,401	189 (20,0)	189 (20,0)	> 0,999	182/502 (36,3)	160 (31,4)	0,115
Tratados con insulina	25 (4,5)	24/531 (4,5)	> 0,999	60 (6,4)	55 (5,8)	0,700	58/502(11,6)	56 (11,0)	0,850
Tabaquismo	190/548 (34,7)	207/529 (39,1)	0,146	325/942 (34,5)	297/942 (31,5)	0,186	163/500 (32,6)	157/509 (30,8)	0,595
Hipertensión	375/551 (68,1)	324/531 (61,0)	0,018	654/944 (69,3)	638/943 (67,7)	0,478	397/501 (79,2)	407 (79,8)	0,886
Hipercolesterolemia	314/550 (57,1)	277/530 (52,3)	0,126	528/944 (55,9)	541/944 (57,3)	0,577	326/501 (65,1)	334 (65,5)	0,941
Infarto de miocardio previo	85/551 (15,4)	72/532 (13,5)	0,425	146 /944 (15,5)	153/944 (16,2)	0,705	79 (15,7)	92 (18,0)	0,364
ICP previa	117/551 (21,2)	84/531 (15,8)	0,027	213 (22,5)	234/944 (24,8)	0,273	122 (24,3)	141 (27,6)	0,246
Cirugía de revascularización coronaria previa	28/551 (5,1)	26/531 (4,9)	> 0,999	53 (5,6)	66 (7,0)	0,256	33 (6,6)	34 (6,7)	> 0,999
Shock cardiogénico	10 (1,8)	16 (3,0)	0,277	16 (1,7)	14 (1,5)	0,854	5 (1,0)	3 (0,6)	0,503
Presión arterial sistólica (mmHg)	143 ± 24,4	142 ± 24,5	0,498	143 ± 24,8	142 ± 24,0	0,473	146 ± 25,8	145 ± 25,1	0,698
Presión arterial diastólica (mmHg)	80,7 ± 14,6	81,2 ± 13,5	0,555	81,8 ± 14,1	81,9 ± 13,9	0,845	83,8 ± 15,3	82,1 ± 14,2	0,072
Frecuencia cardiaca (lpm)	77,1 ± 16,4	76,8 ± 16,9	0,762	76,4 ± 15,9	75,0 ± 15,0	0,056	78,1 ± 15,4	77,1 ± 14,9	0,297
Índice de masa corporal	23,5 [22,0-24,4]	23,5 [22,0-24,4]	0,914	27,3 [26,1-28,4]	27,3 [26,1-28,4]	0,479	32,8 [31,1-35,5]	32,7 [31,1-35,5]	0,852
Peso < 60 kg	107 (19,4)	91 (17,1)	0,372	1 (0,1)	3 (0,3)	0,625	0	0	
Creatinina (μmol/l)	83,6 ± 23,6	85,0 ± 33,9	0,418	89,5 ± 28,4	88,1 ± 28,0	0,254	88,9 ± 29,0	91,6 ± 30,7	0,153
Diagnóstico al ingreso			0,547			0,498			0,252
Angina inestable	71 (12,9)	57 (10,7)		114 (12,1)	124 (13,1)		64 (12,7)	80 (15,7)	
IAMSEST	245 (44,4)	243 (45,7)		437 (46,2)	451 (47,7)		242 (48,1)	223 (43,7)	
IAMCEST	236 (42,7)	232 (43,6)		394 (41,7)	370 (39,2)		197 (39,2)	207 (40,6)	
Coronariografía	548 (99,3)	531 (99,8)	0,374	942 (99,7)	943 (99,8)	> 0,999	501 (99,6)	508 (99,6)	> 0,999
Estrategia de tratamiento			0,475			0,091			0,506
ICP	453 (82,2)	451 (84,8)		791 (84,0)	819 (86,7)		421 (83,7)	412 (80,9)	
Cirugía de revascularización coronaria	10 (1,8)	10 (1,9)		26 (2,7)	14 (1,5)		11 (2,2)	12 (2,4)	
Conservador	88 (16,0)	71 (13,3)		125 (13,3)	112 (11,9)		71 (14,1)	85 (16,7)	

ICP: intervención coronaria percutánea; IMC: índice de masa corporal; IAMCEST: infarto de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST: infarto de miocardio sin elevación del segmento ST.

Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

Datos continuos faltantes:

Grupo de pacientes con peso normal (IMC < 25): presión arterial diastólica, 1 paciente del grupo de ticagrelor y 3 del de prasugrel.

Grupo de pacientes con sobrepeso (IMC de ≥ 25 a < 30): presión arterial sistólica, 2 pacientes (1 de cada grupo); presión arterial diastólica, 7 pacientes (5 del grupo de ticagrelor y 2 del de prasugrel).

Grupo de pacientes con obesidad (IMC ≥ 30): presión arterial sistólica, 1 paciente del grupo de prasugrel; presión arterial diastólica, 3 pacientes (1 del grupo de ticagrelor y 2 del de prasugrel). El resto de los datos continuos estaban completos.

SCA. Por lo tanto, el objetivo primario de este estudio es comparar la eficacia y la seguridad del ticagrelor frente al prasugrel en función de las categorías del IMC de estos pacientes. Los ensayos aleatorizados han ofrecido alguna evidencia de que la eficacia y la seguridad de prasugrel y ticagrelor pueden diferir según el peso corporal o el IMC en pacientes con SCA tratados con una ICP. En el *Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel—Thrombolysis in Myocardial Infarction (TRITON-TIMI) 38*, no se observó ningún beneficio clínico neto del prasugrel en comparación con el clopidogrel en pacientes con peso corporal < 60 kg<sup>18</sup>. Por lo tanto, se recomendó una dosis de mantenimiento reducida de 5 mg de prasugrel para los pacientes con peso corporal < 60 kg<sup>18</sup>. En el ensayo *PLATElet inhibition and patient Outcomes*

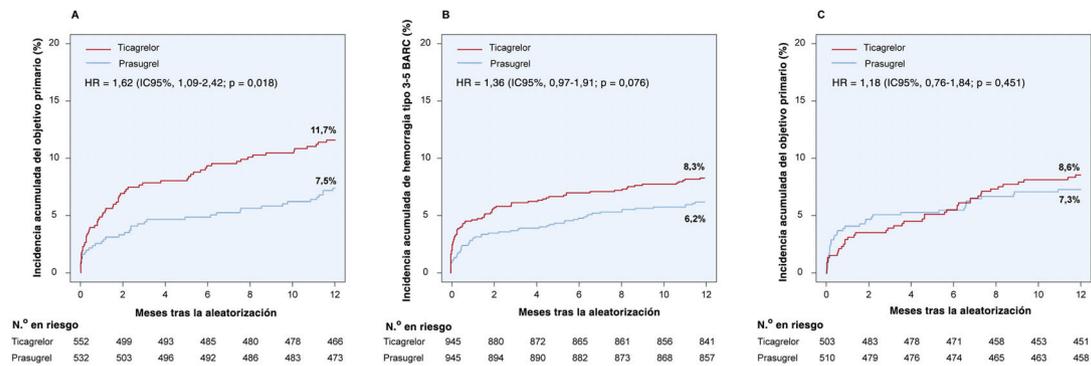
(PLATO), el beneficio de ticagrelor en reducción de eventos isquémicos se atenuó en los pacientes que tenían un peso inferior a la mediana en ambos sexos (p de interacción = 0,04), mientras que en los pacientes con peso ≥ 80 kg, el beneficio del ticagrelor frente al clopidogrel fue concordante con los resultados generales del estudio<sup>19</sup>. Sin embargo, en el ensayo PLATO, el riesgo de hemorragia fue mayor con ticagrelor que con clopidogrel en los pacientes con un IMC ≥ 30<sup>19</sup>. Debido a la falta de una comparación directa, las diferencias en las características basales de los pacientes tratados con prasugrel o ticagrelor y diferentes parámetros (peso corporal o IMC) estudiados en los 2 ensayos, sigue sin respuesta la cuestión de si el prasugrel y el ticagrelor son diferentes en eficacia y seguridad según el IMC de los pacientes con SCA tratados con ICP.

**Tabla 2**  
Resultados clínicos

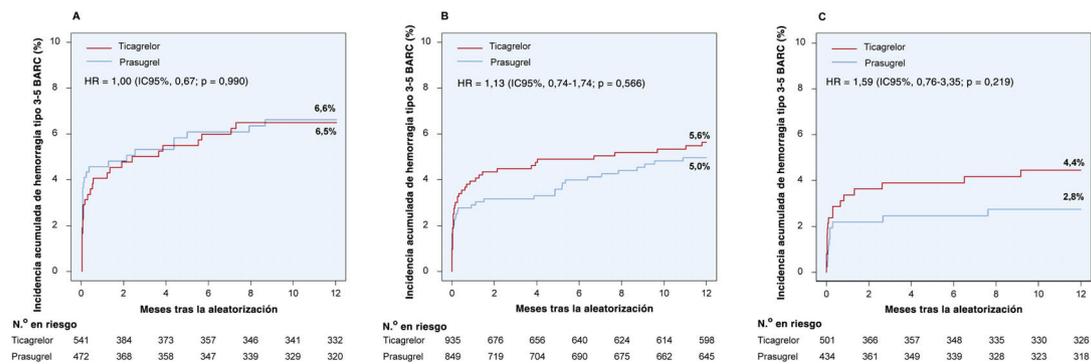
Resultado	Peso normal (IMC < 25) (n = 1.084)				Sobrepeso (IMC de ≥ 25 a < 30) (n = 1.890)				[0,10-13] Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> ) (n = 1.013)			
	Ticagrelor (n = 552)	Prasugrel (n = 532)	HR (IC95%)	p	Ticagrelor (n = 945)	Prasugrel (n = 945)	HR (IC95%)	p	Ticagrelor (n = 503)	Prasugrel (n = 510)	HR (IC95%)	p
<i>Objetivo primario (muerte, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular)</i>	63 (11,7)	39 (7,5)	1,62 (1,09-2,42)	0,018	78 (8,3)	58 (6,2)	1,36 (0,97-1,91)	0,076	43 (8,6)	37 (7,3)	1,18 (0,76-1,84)	0,451
<i>Muerte</i>	34 (6,3)	28 (5,3)	1,22 (0,74-2,02)	0,429	42 (4,5)	26 (2,8)	1,59 (0,97-2,59)	0,065	14 (2,8)	16 (3,2)	0,89 (0,44-1,83)	0,760
Cardiovascular	24	23			27	21			12	13		
No cardiovascular	10	5			15	5			2	3		
<i>Infarto de miocardio</i>	32 (5,9)	13 (2,5)	2,43 (1,27-4,63)	0,007	31 (3,3)	27 (2,9)	1,18 (0,71-1,99)	0,520	33 (6,6)	20 (4,0)	1,68 (0,96-2,93)	0,067
Tipo 1	16	7			12	16			24	12		
Tipo 2	1	2			1	1			2	0		
Tipo 4a	6	2			10	4			3	5		
Tipo 4b	8	2			8	6			4	3		
Tipo 5	1	0			0	0			0	0		
<i>IAMCEST</i>	13	3			10	5			8	6		
<i>Accidente cerebrovascular</i>	8 (1,5)	4 (0,8)	1,92 (0,58-6,39)	0,287	13 (1,4)	10 (1,1)	1,32 (0,58-3,01)	0,514	1 (0,2)	5 (1,0)	0,21 (0,02-1,77)	0,151
Isquémico	6	3			9	10			1	4		
Hemorrágico	2	1			4	0			0	1		
Trombosis del stent definida o probable	11 (2,0)	2 (0,4)	5,22 (1,15-23,62)	0,032	10 (1,1)	13 (1,4)	0,79 (0,34-1,79)	0,567	5 (1,0)	5 (1,0)	1,01 (0,29-3,48)	0,991
Trombosis del stent definida	9 (1,7)	2 (0,4)	4,17 (0,89-19,37)	0,069	8 (0,8)	7 (0,7)	1,18 (0,43-3,27)	0,746	5 (1,0)	3 (0,6)	1,71 (0,41-7,16)	0,464
<i>Hemorragia tipo 3-5 BARC*</i>	30/541 (6,5)	29/472 (6,6)	1,00 (0,60-1,67)	0,990	45/935 (5,6)	39/849 (5,0)	1,13 (0,74-1,74)	0,566	19/501 (4,4)	11/434 (2,8)	1,59 (0,76-3,35)	0,219
3a	14	10			21	25			12	6		
3b	11	16			14	9			6	5		
3c	1	0			3	2			0	0		
4	3	0			4	2			1	0		
5a	0	0			1	0			0	0		
5b	1	3			2	1			0	0		

Los valores son números de eventos con estimaciones de Kaplan-Meier (%) del objetivo primario y muerte o incidencia acumulada (%) después de tener en cuenta el riesgo competitivo de muerte en los objetivos restantes. BARC: *Bleeding Academic Research Consortium*; HR: hazard ratio; IAMCEST: infarto de miocardio con elevación del segmento ST; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal.

\* La hemorragia tipo 3-5 BARC se analizó según el principio de intención de tratar modificado.



**Figura 2.** Incidencia acumulada del objetivo primario (incidencia a 1 año de muerte, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) en los grupos de ticagrelor y prasugrel. A: pacientes con peso normal. B: pacientes con sobrepeso. C: pacientes con obesidad. BARC: Bleeding Academic Research Consortium; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.



**Figura 3.** Incidencia acumulada del objetivo secundario (incidencia a 1 año de hemorragia tipo 3-5 del Bleeding Academic Research Consortium) teniendo en cuenta el riesgo competitivo de muerte en los grupos de ticagrelor y prasugrel. A: pacientes con peso normal. B: pacientes con sobrepeso. C: pacientes con obesidad. BARC: Bleeding Academic Research Consortium; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Nuestro estudio no encontró una interacción significativa entre el grupo de tratamiento por IMC y el objetivo primario, y el beneficio del prasugrel sobre el ticagrelor en la reducción del objetivo primario concordó con los resultados generales del ensayo. Sin embargo, parece que el beneficio del prasugrel es algo más evidente en pacientes con peso normal. Aunque siguen sin estar claras las razones exactas de este hallazgo, algunos estudios han señalado que la respuesta al prasugrel y el ticagrelor puede ser diferente en función de los índices de tamaño corporal o el IMC. Un estudio farmacodinámico de Jakubowski et al.<sup>12</sup> mostró una relación inversa coherente entre el peso corporal y la respuesta al clopidogrel y el prasugrel, lo que indica que la respuesta al tratamiento con prasugrel o clopidogrel es mayor en pacientes con menor peso corporal. Otros estudios han demostrado que el IMC tiene un fuerte impacto en la respuesta al clopidogrel y el prasugrel, con una mayor incidencia de reactividad plaquetaria aumentada durante el tratamiento en los pacientes obesos después del implante de un *stent* coronario<sup>9,10,29</sup>. Estos estudios indican claramente que en los pacientes con bajo peso corporal la respuesta al prasugrel se conserva o incluso mejora.

Los datos sobre el impacto del IMC en la respuesta al ticagrelor son escasos y controvertidos. Un metanálisis previo de Alexopoulos et al.<sup>13</sup> mostró una mayor reactividad plaquetaria con un aumento del IMC en pacientes con una dosis de mantenimiento de ticagrelor. Por el contrario, Deharo et al.<sup>9</sup> apuntan que el IMC no influye en el grado de inhibición plaquetaria por ticagrelor. Un reciente análisis de subgrupos del ensayo GLOBAL LEADERS mostró que, en general, el IMC no influye en el efecto del tratamiento con ticagrelor en monoterapia<sup>30</sup>. Sin embargo, en pacientes con SCA, se observaron efectos beneficiosos de la monoterapia con ticagrelor por lo que respecta a la reducción del objetivo primario (incidencia a 2 años de muerte o nuevo infarto de miocardio con onda Q) en

pacientes con IMC < 27 ( $p_{\text{interacción}} = 0,047$ )<sup>30</sup>. Contrariamente a estos hallazgos, el ensayo PLATO mostró una atenuación de la eficacia del ticagrelor en comparación con el clopidogrel en pacientes con SCA y peso corporal por debajo del valor medio<sup>19</sup>. Por último, teniendo en cuenta un estudio previo que mostró resultados comparables en pacientes diabéticos asignados a ticagrelor o prasugrel<sup>31</sup>, quizá la mayor proporción de pacientes con diabetes en los grupos de sobrepeso/obesidad puede haber contribuido a los hallazgos del análisis actual. En total, aunque existen algunas explicaciones de por qué el beneficio del prasugrel sobre el ticagrelor en la reducción del riesgo isquémico puede ser algo más evidente en el grupo de pacientes con peso normal, pero menos evidente en los grupos de sobrepeso y obesidad, falta una explicación clara a estos hallazgos y se necesitan más estudios para desentrañar los mecanismos subyacentes. Además de la reducción de los eventos isquémicos en general, la importante reducción de la incidencia de infarto de miocardio y trombosis del *stent* probable o definida por prasugrel en pacientes con peso normal puede indicar, además, que el prasugrel ofrece una protección antiisquémica/antitrombótica más fuerte a los pacientes con SCA después de ICP en esta categoría del IMC en comparación con el ticagrelor.

El presente estudio muestra que el ticagrelor y el prasugrel se asocian con un riesgo hemorrágico semejante en todas las categorías del IMC. La evidencia sobre el perfil de seguridad (riesgo de hemorragia) del ticagrelor frente al prasugrel en diferentes categorías del IMC de pacientes con SCA después de ICP continúa siendo escasa, indirecta (principalmente obtenida de la comparación del clopidogrel con cualquiera de los fármacos) y controvertida<sup>18,19</sup>. En el ensayo TRITON-TIMI 38, los pacientes que pesaban menos de 60 kg no obtuvieron ningún beneficio neto del prasugrel debido al elevado riesgo de hemorragia grave en este grupo<sup>18</sup>. En cambio, el ensayo PLATO comunicó el 21% de más

riesgo hemorrágico con el ticagrelor que con el clopidogrel en pacientes con  $IMC \geq 30$  en comparación con un  $IMC < 30$  ( $P_{interacción} = 0,05$ )<sup>19</sup>. Nuestro estudio, que realizó una comparación directa entre el ticagrelor y el prasugrel en todas las categorías del IMC, no encontró diferencias significativas en el riesgo hemorrágico. En este sentido, nuestros datos son alentadores e importantes, teniendo en cuenta que la hemorragia ha recibido recientemente una atención considerable y se ha definido como un objetivo primario en los ensayos de estrategias de disminución gradual de antiagregantes plaquetarios.

### Limitaciones

Nuestro estudio también presenta algunas limitaciones. Se trata de un análisis *post hoc* de un ensayo aleatorizado. Como tal, conlleva las limitaciones inherentes a este tipo de análisis. La clasificación de los pacientes en grupos según el IMC redujo la potencia del estudio para detectar diferencias en la eficacia y la seguridad del ticagrelor frente al prasugrel en las categorías del IMC. En el grupo de pacientes con peso normal, el 2,5% de ellos tenían un  $IMC < 18,5$ . El análisis de sensibilidad mostró que la exclusión de pacientes con  $IMC < 18,5$  del grupo de peso normal casi no tuvo impacto (el 0,1% de diferencia) en la presentación de los objetivos primario y secundario o en la eficacia o la seguridad del ticagrelor frente al prasugrel. Sin embargo, estos datos no invalidan el impacto de la insuficiencia ponderal en la aparición de eventos adversos o la eficacia y la seguridad del ticagrelor frente al prasugrel en pacientes con SCA; simplemente muestran que la proporción de pacientes con bajo peso era demasiado pequeña para causar un impacto general en la presentación de eventos en el estudio actual. Además, la mayor reducción observada de eventos isquémicos con el prasugrel en comparación con ticagrelor en pacientes con peso normal puede ser el resultado de una probabilidad amplificada por numerosas pruebas<sup>32</sup>. Dado que la aleatorización no se realizó según el IMC, no se puede descartar por completo un posible impacto de factores de confusión ocultos a pesar de los ajustes por una serie de variables clínicas y demográficas en el análisis multivariante. Aunque el efecto del ticagrelor frente al prasugrel fue direccionalmente uniforme, el estudio no tuvo la suficiente potencia estadística para evaluar la heterogeneidad del efecto del tratamiento en todas las categorías del IMC. Por último, aunque todos los eventos adversos se validaron principalmente con enmascaramiento, el estudio fue abierto. Por estas razones, los resultados del estudio deben considerarse prospectivos o generadores de hipótesis.

### CONCLUSIONES

En pacientes con SCA, el IMC no tuvo ningún impacto significativo en el efecto del ticagrelor frente al prasugrel en eficacia o seguridad. El beneficio del prasugrel sobre el ticagrelor en la reducción de la incidencia a 1 año del objetivo combinado de muerte, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fue uniforme en todas las categorías del IMC, aunque con estimaciones de riesgo diferentes. Parece que el riesgo de hemorragia es semejante entre el ticagrelor y el prasugrel en todas las categorías del IMC, aunque nuestro análisis podría no tener la suficiente potencia estadística para evaluar las diferencias en seguridad.

### FINANCIACIÓN

Este estudio contó con una subvención (FKZ 81X1600501) del *German Center for Cardiovascular Research* y el *Deutsches Herzzentrum München*, Alemania. Las instituciones patrocinadoras de este

estudio no intervinieron en su diseño, la recogida, el análisis y la interpretación de los datos o la redacción del artículo.

### CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Conceptualización, metodología y financiación: A. Kastrati, S. Schüpke. Metodología: G. Ndrepepa, D.J. Angiolillo, S. Schüpke, A. Kastrati. Validación: S. Lahu, G. Ndrepepa, K. Mayer. Análisis formal: A. Kastrati. Recursos: F.-J. Neumann, D. Sibbing, I. Bernlochner, M. Menichelli, G. Richardt, S. Gewalt, J.J. Coughlan, A. Aytekin, B. Witzembichler, W. Hochholzer, S. Cassese, S. Kufner, E. Xhepa, H.B. Sager, M. Joner, M. Fusaro, K.-L. Laugwitz, H. Schunkert e I. Akin. Redacción-primer borrador: S. Lahu. Redacción, revisión y edición: M. Behnes, G. Ndrepepa, F.-J. Neumann, D. Sibbing, I. Bernlochner, M. Menichelli, K. Mayer, G. Richardt, S. Gewalt, D.J. Angiolillo, J.J. Coughlan, A. Aytekin, B. Witzembichler, W. Hochholzer, S. Cassese, S. Kufner, E. Xhepa, H.B. Sager, M. Joner, M. Fusaro, K.-L. Laugwitz, H. Schunkert, S. Schüpke, A. Kastrati, I. Akin. Visualización: S. Lahu y G. Ndrepepa. Supervisión: F.-J. Neumann, D. Sibbing, I. Bernlochner, M. Menichelli, K. Mayer, G. Richardt, B. Witzembichler, K.-L. Laugwitz, H. Schunkert, S. Schüpke, A. Kastrati e I. Akin. Administración del proyecto: M. Behnes, F.-J. Neumann, D. Sibbing, I. Bernlochner, M. Menichelli, K. Mayer, G. Richardt, B. Witzembichler, K.-L. Laugwitz, H. Schunkert, S. Schüpke, A. Kastrati e I. Akin. Aprobación final de la versión para ser publicada: todos los autores. Acuerdo de declaración de responsabilidad de todos los aspectos del trabajo: todos los autores. Todos los autores cumplen los criterios de autoría definidos por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas.

### CONFLICTO DE INTERESES

F.-J. Neumann ha recibido honorarios por conferencias, pagados a su institución, de Amgen, Daiichi-Sankyo, Novartis y Ferrer; ha recibido honorarios por conferencias, pagados a su institución, y honorarios por asesoría, pagados a su institución, de AstraZeneca y Boehringer Ingelheim; ha recibido subvenciones y honorarios por conferencias, pagados a su institución, de Pfizer, Biotronic, Edwards Lifesciences, Bayer HealthCare y GlaxoSmithKline, y ha recibido subvenciones de Medtronic, Abbott Vascular y Boston Scientific. D. Sibbing ha recibido honorarios personales de Daiichi Sankyo, Sanofi y AstraZeneca, Bayer, Pfizer y Servier. I. Bernlochner ha recibido honorarios por conferencias de Sysmex Europe GmbH. D. Angiolillo ha recibido un pago individual por: a) honorarios de asesoría u honorarios de Abbott, Amgen, Aralez, AstraZeneca, Bayer, Biosensors, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Chiesi, Daiichi-Sankyo, Eli Lilly, Haemonetics, Janssen, Merck, PhaseBio, PLx Pharma, Pfizer, Sanofi y The Medicines Company, y b) participación en actividades de revisión de CeloNova y St Jude Medical; pagos institucionales de subvenciones de Amgen, AstraZeneca, Bayer, Biosensors, CeloNova, CSL Behring, Daiichi-Sankyo, Eisai, Eli Lilly, Gilead, Idorsia, Janssen, Matsutani Chemical Industry Co, Merck, Novartis, Osprey Medical, Renal Guard Solutions y Fundación Scott R. MacKenzie. W. Hochholzer ha recibido honorarios por asesoría de Daiichi-Sankyo, The Medicines Company; ha recibido honorarios por conferencias de Bayer Vital, Boehringer, Bristol-Myers Squibb y AstraZeneca. S. Kufner notifica honorarios personales de Bristol-Myers-Squibb, AstraZeneca y Translumina. H.B. Sager ha recibido financiación del Consejo Europeo de Investigación en el marco del Programa de Investigación e Innovación Horizonte 2020 de la Unión Europea (STRATO), la Fundación Else Kröner-Fresenius y Deutsche Forschungsgemeinschaft. M. Joner ha recibido honorarios personales de Abbott, Biotronic, Orbus Neich, Boston Scientific, Edwards, AstraZeneca, Shockwave y Recor; y ha recibido subvenciones de Boston

Scientific, Edwards, Cardiac Dimensions, InfraRedx y Amgen. H. Schunkert ha recibido honorarios personales de Merck Sharp & Dohme, Amgen, Bayer Vital GmbH, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Novartis, Servier, Brahms, Bristol-Myers Squibb, Medtronic, Sanofi, Synlab; y ha recibido subvenciones y honorarios personales de AstraZeneca. S. Schüpke ha recibido la subvención Else Kröner-Memorial de la Fundación Else Kröner-Fresenius, apoyo financiero del German Center for Cardiovascular Research (DZHK) y honorarios por asesoría de Bayer Vital GmbH y honorarios por conferencias de Daiichi-Sankyo y Biopas Laboratories. I. Akin ha recibido honorarios por conferencias de Boston Scientific, Boehringer, Daiichi-Sankyo, Gore. Todos los demás autores han notificado que no tienen ninguna relación relevante con el contenido de este documento que declarar.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Los pacientes con SCA, sobrepeso y obesidad tienen mayor riesgo de eventos isquémicos que los pacientes con peso normal.
- El IMC influye en la respuesta a los inhibidores del receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub>.
- Los pacientes con sobrepeso y obesidad a menudo responden mal a los antiagregantes plaquetarios (principalmente al clopidogrel) y pueden beneficiarse de estrategias de inhibición plaquetaria más potentes.
- Se desconoce la eficacia y la seguridad del ticagrelor frente al prasugrel en pacientes con SCA en función del IMC.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- En pacientes con SCA, el IMC no tuvo ningún impacto significativo en el efecto del ticagrelor frente al prasugrel por lo que respecta a la eficacia o la seguridad.
- El beneficio del prasugrel sobre el ticagrelor en la reducción de la incidencia a 1 año del objetivo combinado de muerte, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fue uniforme en todas las categorías del IMC, aunque con estimaciones de riesgo diferentes.
- El riesgo de hemorragia fue semejante entre ticagrelor y prasugrel en todas las categorías del IMC.
- El IMC no puede utilizarse para orientar la selección entre prasugrel y ticagrelor para pacientes con SCA tratados con una estrategia invasiva.

### ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.11.006>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Organization WH. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report on a WHO Consultation, Geneva, Switzerland: World Health Organization. In; 2000.
2. Mahaffey KW, Toney ST, Spinler SA, et al. Obesity in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the SYNERGY trial. *Int J Cardiol*. 2010;139:123–133.
3. Ndrepepa G, Keta D, Byrne RA, et al. Impact of body mass index on clinical outcome in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels*. 2010;25:27–34.
4. Martin JL, Jia G, Martin SS, et al. The relationship of obesity to ischemic outcomes following coronary stent placement in contemporary practice. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;67:563–570.
5. Mehta L, Devlin W, McCullough PA, et al. Impact of body mass index on outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2007;99:906–910.
6. Nikolsky E, Stone GW, Grines CL, et al. Impact of body mass index on outcomes after primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2006;151:168–175.
7. Minutello RM, Chou ET, Hong MK, et al. Impact of body mass index on in-hospital outcomes following percutaneous coronary intervention (report from the New York State Angioplasty Registry). *Am J Cardiol*. 2004;93:1229–1232.
8. Bonello-Palot N, Armero S, Paganelli F, et al. Relation of body mass index to high on-treatment platelet reactivity and of failed clopidogrel dose adjustment according to platelet reactivity monitoring in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2009;104:1511–1515.
9. Deharo P, Pankert M, Bonnet G, et al. Body mass index has no impact on platelet inhibition induced by ticagrelor after acute coronary syndrome, conversely to prasugrel. *Int J Cardiol*. 2014;176:1200–1202.
10. Pankert M, Quilici J, Loundou AD, et al. Impact of obesity and the metabolic syndrome on response to clopidogrel or prasugrel and bleeding risk in patients treated after coronary stenting. *Am J Cardiol*. 2014;113:54–59.
11. Nardin M, Verdoia M, Sartori C, et al. Body Mass Index and Platelet Reactivity During Dual Antiplatelet Therapy With Clopidogrel or Ticagrelor. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2015;66:364–370.
12. Jakubowski JA, Angiolillo DJ, Zhou C, et al. The influence of body size on the pharmacodynamic and pharmacokinetic response to clopidogrel and prasugrel: a retrospective analysis of the FEATHER study. *Thromb Res*. 2014;134:552–557.
13. Alexopoulos D, Xanthopoulos I, Storey RF, et al. Platelet reactivity during ticagrelor maintenance therapy: a patient-level data meta-analysis. *Am Heart J*. 2014;168:530–536.
14. Wagner H, Angiolillo DJ, Ten Berg JM, et al. Higher body weight patients on clopidogrel maintenance therapy have lower active metabolite concentrations, lower levels of platelet inhibition, and higher rates of poor responders than low body weight patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;38:127–136.
15. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Platelet aggregation according to body mass index in patients undergoing coronary stenting: should clopidogrel loading-dose be weight adjusted? *J Invasive Cardiol*. 2004;16:169–174.
16. Sibbing D, von Beckerath O, Schomig A, Kastrati A, von Beckerath N. Impact of body mass index on platelet aggregation after administration of a high loading dose of 600 mg of clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2007;100:203–205.
17. Angiolillo DJ, Capodanno D, Danchin N, et al. Derivation Validation, and Prognostic Utility of a Prediction Rule for Nonresponse to Clopidogrel: The ABCD-GENE Score. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13:606–617.
18. 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.
19. 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.
20. Schupke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2019;381:1524–1534.
21. Schulz S, Angiolillo DJ, Antoniucci D, et al. Randomized comparison of ticagrelor versus prasugrel in patients with acute coronary syndrome and planned invasive strategy—design and rationale of the iNtracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) 5 trial. *J Cardiovasc Transl Res*. 2014;7:91–100.
22. Menichelli M, Neumann FJ, Ndrepepa G, et al. Age- and Weight-Adapted Dose of Prasugrel Versus Standard Dose of Ticagrelor in Patients With Acute Coronary Syndromes: Results From a Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020;173:436–444.
23. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123:2736–2747.
24. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1581–1598.
25. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115:2344–2351.
26. Rossello X, Gonzalez-Del-Hoyo M. Survival analyses in cardiovascular research, part I: the essentials. *Rev Esp Cardiol*. 2021. [10.1016/j.recesp.2021.06.003](https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.003).
27. Rossello X, Gonzalez-Del-Hoyo M. Survival analyses in cardiovascular research, part II: statistical methods in challenging situations. *Rev Esp Cardiol*. 2021. [http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2021.07.001](https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.07.001).
28. Austin PC, Lee DS, Fine JP. Introduction to the Analysis of Survival Data in the Presence of Competing Risks. *Circulation*. 2016;133:601–609.
29. Mayer K, Orban M, Bernlochner I, et al. Predictors of antiplatelet response to prasugrel during maintenance treatment. *Platelets*. 2015;26:53–58.
30. Ono M, Chichareon P, Tomaniak M, et al. The association of body mass index with long-term clinical outcomes after ticagrelor monotherapy following abbreviated dual antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a prespecified sub-analysis of the GLOBAL LEADERS Trial. *Clin Res Cardiol*. 2020;109:1125–1139.
31. Ndrepepa G, Kastrati A, Menichelli M, et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients With Acute Coronary Syndromes and Diabetes Mellitus. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13:2238–2247.
32. Pocock SJ, Rossello X, Owen R, et al. Primary and Secondary Outcome Reporting in Randomized Trials: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:827–839.