

Editorial

La pauta ultracorta de tratamiento antiagregante plaquetario doble de 1-3 meses tras el implante de *stent* liberador de fármacos o la conquista del polo sur

Ultrashort 1- to 3-month double antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation or the conquest of the South Pole

Imanol Otaegui Irurueta^{a,b}, Bruno García del Blanco^{a,b,*} y Gerard Martí Aguasca^{a,b}^a Unidad de Hemodinámica, Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

Historia del artículo:

On-line el 29 de septiembre de 2020

La conquista del polo sur supuso un reto innegable, lleno de pasión y memorables gestas, como lo han sido también en la intervención coronaria la solución a la oclusión aguda tras angioplastia con balón con la aparición de los *stents* y la reducción de la tasa de reestenosis. Una generación actual de cardiólogos está todavía inmersa en un viaje científico para alcanzar nuestro particular polo sur: la reducción del tiempo de tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) y de los eventos hemorrágicos derivados de esta. La lucha contra la trombosis tiene un precio.

Los *stents* liberadores de fármacos (SLF) de última generación han permitido alcanzar unas cotas de eficacia muy elevadas: la incidencia de fracaso de los *stents* es notablemente baja gracias a la mejora en el perfil de navegación, pero sobre todo gracias a su biocompatibilidad con el medio intravascular en el que se desenvuelven, al reducir los fenómenos de inflamación de la pared arterial y de activación plaquetaria de los primeros SLF. Adicionalmente, la mejor adaptación mecánica a la pared vascular, con una importante reducción del grosor del filamento metálico, ha redundado en una menor distorsión del flujo sanguíneo laminar. Todo ello aporta mayor seguridad de los SLF de nueva generación en forma de una reducción de los eventos trombóticos, que abre la veda a una reducción del tiempo en TAPD. Recuértese que este se estableció en 12 meses con los SLF de primera generación por la incidencia observada de trombosis tardías en registros con seguimiento a largo plazo una vez suspendido el TAPD. La actualización de la guía europea de 2017 estableció, para los pacientes tratados con *stent* coronario y fuera de la indicación por síndrome coronario agudo (SCA), una recomendación II A para la duración de 3 meses y una recomendación II B para la duración de 1 mes en pacientes con alto riesgo hemorrágico^{1,2}. ¿Pero cómo se ha llegado hasta aquí?

En 2017 las guías recomendaban 12 meses de TAPD tras el implante de SLF con base en estudios observacionales que asociaron trombosis coronaria y retirada del TAPD y detectaron

una menor incidencia de muerte o infarto a los 12 y 24 meses si se mantenía el tratamiento con clopidogrel más allá de los 6 meses³.

Los primeros estudios que evaluaron pautas más cortas, de 6 meses, fueron los ensayos clínicos EXCELLENT⁴ y PRODIGY⁵, publicados en 2012. Estos 2 estudios, aunque confirmaban la no inferioridad de la estrategia de 6 meses respecto a la de 12, no detectaban ventaja en cuanto a los eventos hemorrágicos a 12 meses.

En 2012 y 2013 se publicaron los resultados de los ensayos clínicos RESET⁶ y OPTIMIZE⁷ respectivamente, que evaluaron pautas incluso más cortas (3 meses) con el *stent* de polímero estable liberador de zotarolimus. Los resultados de ambos estudios, aunque favorables y con incidencia de trombosis del *stent* muy pequeña, tampoco fueron ampliamente aceptados, seguramente por su escasa potencia estadística.

Fue necesaria la publicación durante 2014 de 3 estudios más, el ITALIC⁸, el SECURITY⁹ y el ISAR SAFE¹⁰, para establecer la indicación clase I de TAPD de 6 meses para los pacientes estables. El cambio fundamental radicaba en que se analizaban exclusivamente los SLF de segunda generación (a diferencia de la mezcla de *stents* en los ensayos EXCELLENT⁴ y PRODIGY⁵). Los ensayos ITALIC⁸ y SECURITY⁹ mostraron la no inferioridad de la pauta de 6 meses en cuanto a eventos clínicos netos, aunque cabe decir que no alcanzaron el número preespecificado de pacientes y hubo un cruce de pacientes de entre el 15 y el 33% hacia el brazo de pauta larga. El estudio ISAR-SAFE¹⁰ fue el más importante de los 3, porque incluyó a 4.500 pacientes, es el único a doble ciego e incluyó a un 40% de pacientes con SCA con un 90% de SLF de segunda generación. Este estudio demostró la no inferioridad de la pauta de 6 meses en eventos cardiovasculares mayores y, además, mostró una reducción significativa de los eventos hemorrágicos mayores, tipos 3 a 5 de la clasificación *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC). Adicionalmente, un subanálisis preespecificado no mostró que la indicación de la revascularización por SCA modificara estos hallazgos. Al igual que en el polo el hombre establecía la base o el punto de partida a sus exploraciones en las costas antárticas, la veda a la reducción del tiempo de TAPD estaba abierta.

Los estudios SENIOR¹¹, LEADERS FREE¹² y ZEUS¹³, publicados entre 2015 y 2017, evaluaron pautas ultracortas de 1 mes de TAPD tras el implante de alguno de 3 SLF diferentes en pacientes con alto riesgo hemorrágico, comparados con sus *stents* análogos pero no

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.03.013>

* Autor para correspondencia: Unidad de Hemodinámica, Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Pg. de la Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, España.

Correo electrónico: brunogb51@gmail.com (B. García del Blanco).

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.08.026>

0300-8932/© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

farmacoactivos. Se observó que la pauta ultracorta con el SLF era igual de segura y más eficaz, con menos reestenosis, que con los *stents* no farmacoactivos. Esta senda ha sido transitada por el estudio Onyx ONE¹⁴, recientemente publicado, en el que se ha realizado una comparación directa entre 2 de estos 3 SLF. En este ensayo se aleatorizó a pacientes con alto riesgo hemorrágico a tratamiento con SLF liberadores de zotarolimus o liberadores de biolimus A9 y después se les administró TAPD durante 1 mes. Los resultados clínicos en ambos grupos fueron muy similares durante el seguimiento, con las mismas incidencias de eventos cardiovasculares mayores, trombosis del *stent* y eventos hemorrágicos.

No obstante, estos 4 estudios comparaban diferentes modelos de *stents* en pacientes con alto riesgo hemorrágico en TAPD de 1 mes y no comparaban diferentes duraciones de TAPD en dicha población. Por lo tanto, no permiten inferir cuál es la duración idónea del TAPD para la población con alto riesgo hemorrágico. De hecho, la incidencia de trombosis del *stent* definitiva y probable en estos estudios resultó en cualquiera de los brazos del 1-2%, algo mayor que lo observado habitualmente con TAPD más largos.

Con toda esta evidencia, se publicaron las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología de 2017, lo que podría corresponder en la analogía de la exploración polar el descubrimiento del glaciar Beardmore, a cargo de Sir Ernest Shackleton, la vía directa hacia la meseta antártica y el polo sur en aquel lejano 1908.

El metanálisis publicado recientemente por Verdoia et al.¹⁵ en *Revista Española de Cardiología* recoge y aúna los esfuerzos de los 5 estudios más relevantes publicados después que las guías. Concretamente se trata de los estudios SMART-CHOICE¹⁶ y TWILIGHT¹⁷, que evalúan la pauta de 3 meses, y los estudios GLOBAL LEADERS¹⁸ y STOPDAPT-2¹⁹ que evalúan la pauta de 1 mes. El quinto estudio incluido es un estudio de los propios autores, el ensayo clínico REDUCE²⁰, que compara 3 frente a 12 meses de TAPD en pacientes con SLF ingresados por SCA.

Los estudios SMART-CHOICE¹⁶ y TWILIGHT¹⁷, que evaluaron pautas de 3 meses, el primero con clopidogrel y el segundo con ticagrelor, incluyeron a 3.000 y 7.000 pacientes respectivamente. Mostraron resultados similares: la misma incidencia de eventos isquémicos con una reducción significativa y consistente de las hemorragias mayores. El primer estudio que entró de lleno en la evaluación de la pauta de 1 mes de TAPD fue el GLOBAL LEADERS¹⁸, publicado en 2018. Se incluyó a 15.991 pacientes aleatorizados a 1 mes de TAPD con ácido acetilsalicílico y ticagrelor, y después ticagrelor solo, respecto a la doble antiagregación de 12 meses. Los resultados mostraron una incidencia similar de eventos tanto isquémicos como hemorrágicos entre ambos brazos, probablemente en relación con una población con bajo riesgo hemorrágico y con procedimientos no complejos. No obstante, un análisis *post hoc* de la variable principal a 12 meses mostró una reducción significativa, a expensas de las hemorragias en el grupo con la pauta ultracorta de 1 mes, lo cual dejaba la puerta abierta a un potencial beneficio¹⁹.

El estudio STOPDAPT-2¹⁹, publicado en 2019, evaluó igualmente la pauta de 1 mes de TAPD, en este caso con ácido acetilsalicílico y clopidogrel, seguida de monoterapia con clopidogrel. En una población de 3.009 pacientes, con poca prevalencia de lesiones complejas y con prácticamente todas las angioplastias monitorizadas con imagen intracoronaria, mostró resultados favorables a la pauta ultracorta. La variable objetivo principal resultó significativamente mejor, a expensas fundamentalmente de una reducción significativa de los eventos hemorrágicos, con una incidencia de trombosis del *stent* notablemente baja y similar en ambos brazos del estudio.

Estos estudios incluidos en el presente metanálisis tienen en común su contemporaneidad; se trata de pacientes tratados con SLF de nueva generación, así que, considerando que la unidad de

análisis son los pacientes, transmite un mensaje que puede ser de gran utilidad.

Los autores definen como variable objetivo principal de eficacia la mortalidad total y como variable objetivo principal de seguridad, la incidencia de hemorragias mayores, además de la incidencia de infarto agudo de miocardio y la trombosis del *stent* como variables secundarias, todas ellas variables robustas. Considerar la mortalidad como el parámetro único de eficacia cuando todos los estudios por separado comparaban variables combinadas podría considerarse excesivamente simplista; por el contrario, la mortalidad constituye la variable de resultado más dura, que no está sujeta a interpretaciones y definiciones. La población analizada de 30.552 pacientes es un número muy relevante, recogido en un periodo muy corto y reciente. Los autores hallan una mortalidad similar en ambos grupos, con una reducción significativa de los eventos hemorrágicos en los pacientes con pauta corta de TAPD (el 2 frente al 3,1%; *odds ratio* = 0,62; intervalo de confianza del 95%, 0,46-0,84; *p* = 0,002), lo que confirma y refuerza los hallazgos de los estudios individuales. Las variables secundarias muestran incidencias similares en ambos brazos de tratamiento y, específicamente, destaca la baja incidencia general de trombosis del *stent*, del 0,4%. La proporción de pacientes cuya indicación de revascularización fue un SCA es del 53,7%, que puede ser relativamente representativa de la práctica clínica habitual. En este sentido, el análisis por metarregresión que realizan los autores no muestra que la indicación por SCA tenga interacción alguna en ninguna de las variables objetivo analizadas en el estudio, y este también es un mensaje importante.

El metanálisis muestra, como limitaciones evidentes y reconocidas por sus autores, que reúne estudios con definiciones diferentes de la variable combinada principal, usa diferentes pautas de antiagregación y no puede excluir sesgos propios de la naturaleza de los estudios integrantes, como el cruce de una pauta corta a otra larga.

Creemos que este estudio puede ayudar a asimilar en la práctica clínica estas pautas cortas o ultracortas. Hasta la publicación de los estudios GLOBAL LEADERS¹⁸ y STOPDAPT-2¹⁹, la incidencia de trombosis definitiva/probable había resultado elevada. Una aportación adicional del presente metanálisis es la confirmación de la baja incidencia de trombosis de estos 2 estudios incluidos. Aunque conviene ser prudentes, ya que algunos datos referidos a la trombosis en otros estudios también contemporáneos, como los comunicados en el LEADERS FREE¹² u Onyx ONE¹⁴, no lo corroboran cuando se analizan los procedimientos intervencionistas considerados complejos. Y además, no hay que olvidar que estos 2 estudios con pauta ultracorta incluyeron a pacientes de complejidad baja o moderada y se utilizó imagen intracoronaria en un alto porcentaje.

Por último, se ha intentado delimitar la aplicación de las pautas cortas o ultracortas a situaciones clínicas concretas, teniendo en cuenta el riesgo hemorrágico, la fragilidad, el cumplimiento del tratamiento prescrito y la complejidad del procedimiento realizado. En este sentido, destaca el ensayo TWILIGHT, que incluyó a 7.000 pacientes con un procedimiento de alta complejidad isquémica o alto riesgo hemorrágico y mostró una reducción significativa de las hemorragias con la pauta corta de 3 meses de TAPD¹⁷.

La implicación de la complejidad de los procedimientos se analizó en profundidad ya en un metanálisis publicado en 2016 por Giustino et al.²¹. Recientemente fue actualizado y completado por un segundo metanálisis firmado por Costa et al.²² en 2019, que analizaron a 14.893 pacientes incluidos en 8 ensayos aleatorizados, con pautas de 1 a 6 o 12 meses, donde además definían el alto riesgo hemorrágico con una puntuación PRECISE-DAPT \geq 25. Ambos análisis mostraron que la incidencia de eventos isquémicos

resultó significativamente mayor en los pacientes con intervención coronaria percutánea (ICP) compleja. La presencia de más de 1 elemento de complejidad de la ICP se asoció con una incidencia de eventos aún mayor. Además, el criterio de alto riesgo hemorrágico se asoció igualmente con una mayor incidencia de eventos isquémicos. La incidencia de hemorragias mayores o menores resultó unas 3 veces mayor en los grupos con alto riesgo hemorrágico y, curiosamente, el criterio de complejidad de la ICP no se asoció con un aumento del riesgo hemorrágico.

Al analizar la duración del TAPD, en los pacientes con TAPD y riesgo ≥ 25 puntos, el TAPD largo no mostró beneficio alguno en eficacia, independientemente de la complejidad del procedimiento, y sí un aumento de los eventos hemorrágicos. En los pacientes con PRECISE-DAPT < 25 puntos, la pauta larga no producía un aumento del riesgo de hemorragia y sí una reducción de los eventos isquémicos, sobre todo en los pacientes complejos. Finalmente, si se consideraban los eventos isquémicos y hemorrágicos en una variable combinada neta, la pauta larga de TAPD solo resultaba superior en pacientes con procedimientos complejos y sin alto riesgo hemorrágico. Este hallazgo resultaba aún más claro al considerar a los pacientes con ICP en el contexto del SCA. En definitiva, ambos análisis confirmarían que el criterio de alto riesgo hemorrágico determina el beneficio de las pautas cortas, y el beneficio de las pautas largas de 12 meses se limita a los pacientes con ICP compleja y sin alto riesgo hemorrágico.

En los próximos meses se podrá analizar los resultados del ensayo clínico MASTER DAPT²³, que ha aleatorizado a pacientes con alto riesgo hemorrágico a 1 mes o 12 meses de TAPD y a buen seguro aportará más luz y evidencia a esta cuestión. Pero parece cada vez más claro, con toda esta evidencia acumulada y con la solidez que apunta el presente metanálisis, que las pautas de TAPD de 3 meses podrían ser la norma para los pacientes con alto riesgo hemorrágico, y para determinados dispositivos, en situaciones no complejas y en ICP guiadas por imagen intracoronaria, incluso podrían reducirse a solo 1 mes. Esta estrategia de tratamiento beneficiará sin duda a nuestros pacientes en términos de eventos hemorrágicos. Es probable y, en nuestra opinión, deseable que toda esta contribución científica y la evidencia que genera se reflejen en las próximas actualizaciones de las guías americanas, y que el grado de recomendación de la guía europea mejore para las pautas corta y ultracorta para pacientes con alto riesgo hemorrágico.

Hace ya unos días que dejamos atrás la mítica montaña Cloudmaker, hemos superado prácticamente las dificultades, las grietas y las crestas de presión del glaciar Beardmore, y ya tenemos ante nuestra vista la planicie antártica. El polo sur empieza a parecer al alcance de nuestra mano, siempre hay que pensar en llegar al objetivo y poder volver. Al igual que para prevenir la isquemia debemos pensar en la otra cara de la moneda: la hemorragia.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con el contenido del presente artículo.

BIBLIOGRAFÍA

- Kastrati A, Jørgensen A, Costa F, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European. *Eur Heart J*. 2017;39:213–260.
- Grupo de Trabajo de la SEC para la guía ESC/EACTS 2018 sobre revascularización miocárdica, Revisores expertos para la guía ESC/EACTS 2017 sobre revascularización miocárdica, Comité de Guías de la SEC. Comentarios a la guía ESC/EACTS 2018 sobre revascularización miocárdica. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:16–20.
- Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents. An observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2584–2591.
- 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.
- 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.
- Kim B-K, Hong M-K, Shin D-H, et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1340–1348.
- Feres F, Costa RA, Abizaid A, et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents. *JAMA*. 2013;310:2510–2522.
- Gilard M, Barragan P, Noryani AAL, 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.
- Colombo A, Chieffo A, Frasher A, et al. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6- versus 12-month dual antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2086–2097.
- 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.
- Varenne O, Cook S, Sideris G, et al. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet*. 2018;391:41–50.
- Urban J, 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.
- Valgimigli M, Patilakias A, Thury A, et al. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:805–815.
- Windecker S, Latib A, Kedhi E, et al. Polymer-based or polymer-free stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med*. 2020;382:1208–1218.
- Verdoia M, Khedi E, Suryapranata H, De Luca G. Very short dual antiplatelet therapy after PCI and new DES: a meta-analysis of 5 randomized trials. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74:140–148.
- Hahn JY, Song Y, Bin OH, et al. Effect of P2Y12 inhibitor monotherapy vs dual antiplatelet therapy on cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The SMART-CHOICE randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:2428–2437.
- Mehran R, Baber U, Sharma SK, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med*. 2019;381:2032–2042.
- Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet*. 2018;392:940–949.
- Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al. Effect of 1-month dual antiplatelet therapy followed by clopidogrel vs 12-month dual antiplatelet therapy on cardiovascular and bleeding events in patients receiving PCI: The STOPDAPT-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:2414–2427.
- De Luca G, Damen SA, Camaro C, et al. Final results of the randomised evaluation of short-term dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome treated with a new-generation stent (REDUCE trial). *EuroIntervention*. 2019;15:e990–e998.
- Giustino G, Chieffo A, Palmerini T, et al. Efficacy and safety of dual antiplatelet therapy after complex PCI. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1851–1864.
- Costa F, Van Klaveren D, Feres F, et al. Dual antiplatelet therapy duration based on ischemic and bleeding risks after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:741–754.
- Frigoli E, Smits P, Vranckx P, et al. Design and rationale of the Management of High Bleeding Risk Patients Post Bioresorbable Polymer Coated Stent Implantation With an Abbreviated Versus Standard DAPT Regimen (MASTER DAPT) Study. *Am Heart J*. 2019;209:97–105.