

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

# Resultados clínicos del uso de los nuevos antiagregantes en la vida real

Iván J. Núñez Gil<sup>a,\*</sup> y Francisco Marín<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca, CIBER-CV, El Palmar, Murcia, España

### Palabras clave:

Infarto  
Antiagregación  
Tratamiento  
Vida real

### RESUMEN

Los hallazgos cada vez más numerosos sobre el uso de tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) con los nuevos antiagregantes en la vida real, muchos procedentes de centros españoles (EPICOR, ARIAM o ACHILLES), parecen confirmar los datos que presentaron los grandes estudios fundamentales. Generalmente, se acompañan de un mayor beneficio en cuanto a eventos isquémicos y mortalidad, pero suelen ir acompañados de mayores tasas hemorrágicas. La utilización de dichos antiagregantes es progresivamente mayor en comparación con el TAPD basado en clopidogrel. Por otro lado, el uso prolongado de TAPD es una práctica común en el mundo real, variable entre los diferentes países estudiados, y sus resultados dependen en gran medida del perfil de riesgo o el balance isquémico-hemorrágico de los pacientes incluidos en cada serie.

### New Antiplatelet Agents: Real-World Clinical Findings

### ABSTRACT

The increasing amount of real-world data available on the use of double antiplatelet therapy with new antiplatelet agents, including data from Spanish centers (e.g. the EPICOR, ARIAM and ACHILLES studies), appear to confirm the findings of large pivotal trials. Generally, use of these agents results in substantial clinical benefits, including fewer ischemic events and lower mortality, but there is usually an associated increase risk of hemorrhage. The uptake of these new antiplatelet agents continues to grow relative to that of clopidogrel-based double antiplatelet therapy. In addition, prolonged use of dual antiplatelet therapy is common practice in the real world, with substantial variations between countries. Therapeutic outcomes depend to a large extent on the risk profiles of, and the balance between ischemic and hemorrhagic risk in, patients included in individual case series.

### Keywords:

Infarction  
Antiplatelet therapy  
Treatment  
Real world

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha asistido a un marcado cambio de paradigma respecto al tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) en el contexto de la cardiopatía isquémica, clásicamente representado por el ácido acetilsalicílico añadido al clopidogrel durante un periodo variable de entre 1 y 12 meses<sup>1,2</sup>.

Por un lado, a la introducción de nuevos fármacos (ticagrelor, prasugrel, cangrelor, etc.), se han sumado nuevas pautas terapéuticas más cortas (LEADERS FREE)<sup>3</sup> o más largas, como las propuestas por ensayos clínicos como DAPT<sup>4</sup> o PEGASUS<sup>5</sup>. Otras, aún en investigación, proponen tras un breve tiempo de TAPD, monoterapia con los nuevos antiagregantes más potentes (p. ej., el estudio GLOBAL LEADERS<sup>6</sup> y ticagrelor) (consulte en la ficha técnica las indicaciones aprobadas). En plena controversia científica internacional respecto a algunos aspectos concretos de la duración y los componentes del TAPD y tras repasar los datos de ensayos clínicos publicados en otros artículos de esta monografía, el presente se centra en los datos clínicos de la «vida

real» disponibles actualmente en relación con el TAPD posinfarto y su prolongación pasado el año<sup>1</sup>.

Los datos de ensayos clínicos controlados son evidentemente imprescindibles para obtener información muy valiosa en cuanto a un fármaco concreto, así como para la aprobación de una indicación o uso conocido como *on-label*. No obstante, otros tipos de estudios y diseños, generalmente poscomercialización, aportan los datos y la experiencia para completar la información que los equipos médicos muchas veces necesitan respecto a un medicamento concreto, así como para proponer nuevas indicaciones beneficiosas y satisfacer la necesidad de «reproducibilidad externa» que los ensayos clínicos son incapaces de proporcionar con sus diseños.

En el campo concreto y en cierto modo polémico del uso prolongado del TAPD, cada vez se dispone de más datos del «mundo real» que van a permitir modelar más adecuadamente el perfil del paciente que se puede beneficiar de un uso a largo plazo del TAPD, sobre todos aquellos con cardiopatía isquémica que han sufrido un infarto de miocardio<sup>1</sup>. En nuestro país, afortunadamente, también se ha asistido a importantes esfuerzos de investigación en este campo, que se describen sucintamente en las próximas líneas. También se reseñan los datos recientes a nuestro juicio más relevantes sobre el particular en la literatura internacional.

\*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos, Prof. Martín Lagos s/n, 28040 Madrid, España.

Correo electrónico: [ibnsky@yahoo.es](mailto:ibnsky@yahoo.es) (I.J. Núñez Gil).

**Abreviaturas**

TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble

**EXPERIENCIA NACIONAL EN LA VIDA REAL**

Se han publicado recientemente los datos de 3 registros españoles multicéntricos (tabla 1). Almendro et al.<sup>7</sup> revisaron retrospectivamente datos del registro ARIAM-Andalucía, que incluyó a pacientes con síndrome coronario agudo ingresados en unidades coronarias entre 2013 y 2015. Como destacan los autores, el uso de los nuevos

**Tabla 1**  
Hallazgos más importantes de los diferentes estudios incluidos en esta revisión

Estudio y cita	Muestra, n (periodo)	Tipo de registro/pacientes	Objetivos	Resultados
ARIAM-Andalucía <sup>7</sup>	2.906 (2013-2015)	Retrospectivo, multicéntrico/SCA (ingresado en coronarias)	Analizar tasas de eventos cardiovasculares mayores y hemorragias hospitalarias	Uso escaso de nuevos antiagregantes, pero creciente de 2013 a 2015. Su uso se asocia con una reducción de eventos cardiacos mayores, incluida la mortalidad, sin aumentar las hemorragias en comparación con el clopidogrel
EPICOR <sup>9</sup> , cohorte española	782 (2010-2011)	Prospectivo, multicéntrico/SCA	Investigar la duración del TAPD tras el alta por SCA en España	Se prolonga el TAPD al menos a 2 años al 53% de los pacientes. En España se prioriza el riesgo isquémico sobre el hemorrágico
ACHILLES <sup>10</sup>	Subanálisis con 1.576 de 1.717 (2014-2015)	Prospectivo, multicéntrico/SCA	Subanálisis en función del peso corporal sobre mortalidad, sangrado, eventos isquémicos y diferencias en el tratamiento (cateterismo, revascularización, antitrombóticos, etc.)	Uso mayoritario de clopidogrel Aumento progresivo del uso de ticagrelor Bajo peso se asocia con más eventos y mortalidad y menos coronariografías y revascularización
SWEDEHEART <sup>12</sup>	45.073 (2010-2013)	Prospectiva de base de datos sanitaria/SCA	Evolución clínica en una gran cohorte post-SCA	Menor riesgo de evento combinado con ticagrelor que con clopidogrel. Menos mortalidad, pero mayor riesgo hemorrágico Aumento progresivo del uso de ticagrelor
Sheffield <sup>14</sup>	10.793 (2009-2015)	Monocéntrico/coronariografía por SCA	Comparar la eficacia de 3 antiagregantes en la práctica contemporánea tras SCA	El ticagrelor, superior al clopidogrel en evento combinado de mortalidad y trombosis del <i>stent</i> . En el IAMCEST, menos mortalidad con prasugrel y ticagrelor que con clopidogrel
EPICOR <sup>15</sup>	10.568 (2010-2011)	Prospectivo, multinacional/SCA	Describir los patrones internacionales de TAPD y su correlación con eventos clínicos	Tendencia en la práctica clínica a mantener el TAPD más allá de los 12 meses a pesar de las guías. Resultados muy variables según el país, sin claras diferencias en mortalidad a largo plazo por prolongarla
GRAPE <sup>16</sup>	2.047 (2012-2013)	Multicéntrico, prospectivo/intervencionismo tras SCA	Estudiar en la práctica clínica la eficacia a largo plazo del tratamiento antiagregante plaquetario tras intervención	Mayor tasa de sangrado con prasugrel y ticagrelor que con clopidogrel. Reducción de mortalidad con los nuevos agentes
PIRAEUS para IAMCEST <sup>17</sup>	84.299, iniciativa de 2014, incluye datos de los 5 años previos	Análisis de 12 registros/IAMCEST	Describir la eficacia y la seguridad de los inhibidores de P2Y <sub>12</sub> en pacientes con IAMCEST en los registros europeos de SCA	Mortalidad y eventos isquémicos y hemorrágicos algo menores que en los ensayos clínicos de fase III El prasugrel y el ticagrelor, mejores que el clopidogrel, aunque se usan en pacientes más jóvenes y con menos comorbilidades
PIRAEUS para SCASEST <sup>18</sup>	84.054, iniciativa de 2014, incluye datos de los 5 años previos	Análisis de 10 registros/SCASEST	Visión de las características de los pacientes con SCASEST de la práctica clínica, práctica en TAPD y evolución hasta 1 año tras el alta	Diferencias sustanciales en el uso de antiagregantes plaquetarios, con diferencias evolutivas en cuanto a eventos isquémicos y hemorrágicos. Recomiendan estandarización de registros futuros
ESTATE <sup>19</sup>	928 (2013-2015)	Multicéntrico, retrospectivo/SCA	Eficacia y seguridad de ticagrelor comparado con clopidogrel en población asiática con SCA	Ticagrelor, tendencia a efecto protector contra el evento primario frente a clopidogrel, a expensas de mayor tasa de disnea
Registro danés <sup>20</sup>	16.449 (2011-2016)	Base de datos nacional/pacientes tras infarto de miocardio	Eficacia y seguridad del ticagrelor comparado con el clopidogrel tras SCA	Con ticagrelor, menor mortalidad con mayor riesgo de sangrado que con el clopidogrel
PARIS <sup>21</sup>	5.018 (2009-2010)	Multicéntrico, prospectivo/tras implante de <i>stent</i>	Análisis de riesgo con el tiempo y la razón de suspender el TAPD	Los eventos tras la interrupción del TAPD dependen de cómo se haga: más frecuentes cuando es indebida, sin causa médica justificada (interrupción)
Felix CM et al. <sup>22</sup>	808 (2012-2015)	Multicéntrico, registro de 3 hospitales en pacientes que reciben <i>stents</i> bioabsorbibles	Investigar el impacto del cese del TAPD en la trombosis tardía y muy tardía de <i>stents</i> bioabsorbibles (Absorb)	Trombosis tardía baja con TAPD. La tasa aumenta si se interrumpe antes de los 18 meses, sobre todo el mes siguiente a la interrupción

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

IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; SCA: síndrome coronario agudo; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

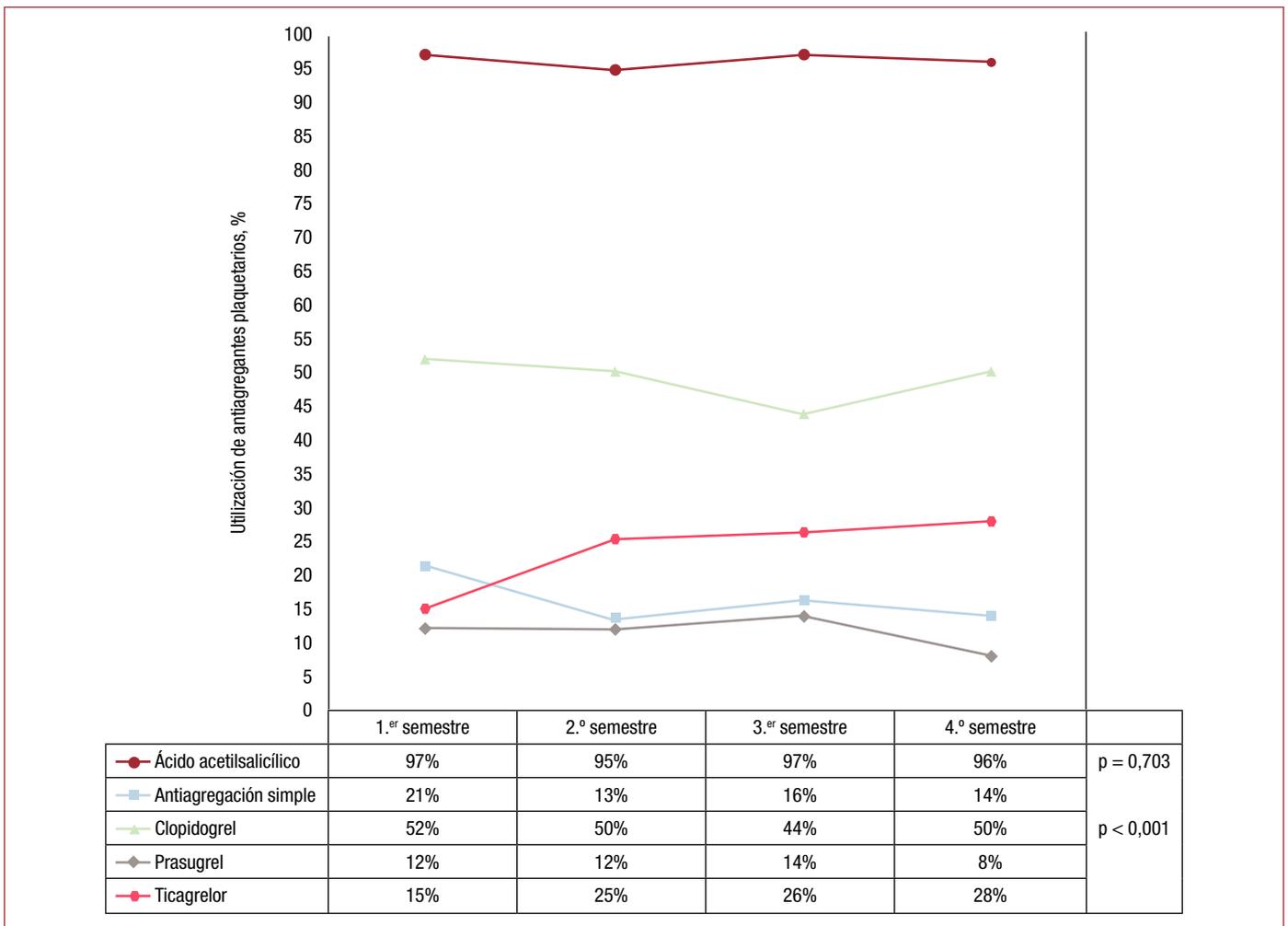
antiagregantes parece aún algo errático en su medio, y de 2.906 pacientes (el 60% con elevación del segmento ST), el 55% recibió clopidogrel. Hay que decir que durante el estudio el porcentaje de uso de los nuevos antiagregantes se incrementó de manera evidente, ya que pasó de un 31% en 2013 a un 63% en 2015<sup>7</sup>.

Los pacientes que recibieron clopidogrel eran en general más añosos y con más comorbilidades (con puntuación de las escalas GRACE y CRUSADE más altas). Tras un análisis mediante modelos de propensión y regresión multivariable, los investigadores concluyen que, en comparación con el clopidogrel, los comúnmente conocidos como «nuevos» antiagregantes (prasugrel y ticagrelor agrupados) se asociaron con una reducción de los eventos cardíacos mayores, incluida la mortalidad, sin aumentar las hemorragias. Hay que mencionar que este artículo extrajo la muestra de unidades coronarias y recogió solo eventos hospitalarios no extendidos a los 12 meses de recibir el TAPD. Además no se valoró la influencia en los resultados del posible cruce entre antiagregantes plaquetarios, aspecto sobre el que ya existe un registro prospectivo multicéntrico en marcha, el registro CREA (NCT02500290), con una fecha estimada de finalización en 2019<sup>8</sup>.

Los resultados del análisis de la cohorte española del registro EPICOR (NCT01171404) respecto a la duración del TAPD se han publicado también a principios de 2017 y se centran en los datos sobre el tratamiento antitrombótico hasta 2 años del alta hospitalaria<sup>9</sup>. En este trabajo queda de manifiesto que hay una proporción no desdeñable de pacientes (el 53%) cuyo TAPD se prolonga al menos hasta los

2 años, lo que indica que en España probablemente se prioriza el riesgo isquémico sobre el hemorrágico. Además hasta 2 tercios, incluso pacientes con algún sangrado, continuaron con el TAPD hasta el final del seguimiento previsto en el estudio. Así, los mayores de 65 años, los diabéticos o los pacientes isquémicos tratados de manera conservadora tuvieron más posibilidades de estar con TAPD a los 2 años del alta. En ese momento, la incidencia de eventos hemorrágicos que precisaron hospitalización era baja, comparada con la incidencia de eventos coronarios (el 1,4 frente al 6,6%). Igualmente, con TAPD comparado con el tratamiento antiagregante plaquetario simple, se observó una reducción numérica en cuanto a eventos coronarios, sin un incremento significativo en los eventos hemorrágicos<sup>9</sup>.

El tercer registro español, el recién publicado ACHILLES<sup>10</sup>, con 1.717 pacientes con síndrome coronario agudo, es un registro prospectivo de 3 hospitales de Murcia y Alicante. En dicha publicación, un subanálisis del registro según el peso incluyó a 1.576 pacientes entre febrero de 2014 y diciembre de 2015. De nuevo, se observó un uso mayoritario del clopidogrel como segundo antiagregante, frecuencia que rondó el 50% durante todo el registro<sup>10</sup>. Sin embargo, sí que se observa un incremento significativo en la utilización del ticagrelor durante los meses del registro, que pasó del 15,0 al 27,9% de los pacientes (figura)<sup>11</sup>. Los pacientes con bajo peso sufrieron más eventos y mortalidad con menos coronariografías y revascularización. Sin diferencias en las tasas de sangrado, los nuevos antiagregantes se usaron con menos frecuencia.



**Figura.** Gráfico evolutivo que recoge las variaciones temporales de utilización de los distintos antiagregantes plaquetarios en el contexto del síndrome coronario agudo. Elaborado con datos procedentes del registro ACHILLES<sup>9</sup>, recogidos entre 2014 y 2015.

## EXPERIENCIA INTERNACIONAL EN LA VIDA REAL

Se debe destacar los siguientes estudios internacionales (tabla 1):

### Registro sueco

El registro SWEDHEART, que empleó una base de datos sueca, incluyó prospectivamente a 45.073 pacientes que habían sufrido un síndrome coronario agudo (34.722 tras intervencionismo percutáneo) entre 2010 y 2013, tratados al alta con TAPD, con clopidogrel o ticagrelor como segundo antiagregante<sup>12</sup>. Los resultados evolutivos fueron muy similares a los referidos en los estudios fundamentales (PLATO<sup>13</sup>). Así, en la rama de ticagrelor se observó un menor riesgo de evento primario, un combinado de muerte, reinfarto o ictus (el 11,7 y el 22,3% respectivamente; *hazard ratio* ajustada [HRa] = 0,85 [0,78-0,93]) y también una disminución estadísticamente significativa del riesgo de muerte como variable aislada (el 5,8 y el 12,9%; HRa = 0,83 [0,75-0,92]). Las variables reinfarto e ictus también mostraron una tendencia en el mismo sentido, aunque aisladas no llegaron a ser significativas. En cuanto al riesgo hemorrágico, no se observaron diferencias significativas en la probabilidad acumulada sin ajustar, pero una vez se corrigió por los potenciales factores de confusión, se apreció un riesgo algo mayor en la cohorte que recibió ticagrelor (HRa = 1,2 [1,04-1,40]), a pesar de que el número de sangrados recogido en este trabajo fue algo menor que el descrito en los ensayos fundamentales<sup>12</sup>.

Es interesante que ni el diagnóstico de inicio (elevación del segmento ST o no) ni la realización de intervencionismo percutáneo o no interactuaron con la asociación descrita del tratamiento con ticagrelor y el evento primario en el seguimiento. En cambio, sí que se observó una reducción más acusada en la mortalidad de los pacientes en relación con que se realizara angioplastia o no, y los pacientes tratados con intervencionismo se beneficiaron más del fármaco más potente<sup>12</sup>.

Es reseñable, además, el porcentaje de uso del ticagrelor en este trabajo, que pasó prácticamente de 0 en 2010 a alrededor del 75% en los últimos meses de 2013. En suma, viene a confirmar en el mundo real, en una cohorte mucho menos seleccionada, los hallazgos del estudio PLATO<sup>13</sup>. Desgraciadamente, este registro no pudo aportar datos sobre la duración del tratamiento o de los resultados en pacientes a los que se cambia de tratamiento antiagregante plaquetario<sup>12</sup>.

### Registro de Sheffield

Por otro lado, en Reino Unido, Goslin et al.<sup>14</sup> han publicado recientemente en un registro monocéntrico su experiencia con 10.793 pacientes consecutivos a los que se realizó coronariografía entre 2009 y 2015 tras sufrir un síndrome coronario agudo. En el trabajo se incluyen los 3 antiagregantes más empleados actualmente, pero se aprecia que el prasugrel fue el fármaco más restringido al contexto de la elevación del segmento ST, de manera que se comparan (siempre a 12 meses) el clopidogrel y el ticagrelor en todos los tipos de síndrome coronario agudo, y el clopidogrel, el ticagrelor y el prasugrel en pacientes con infarto con elevación del segmento ST. En resumen, los investigadores concluyen la superioridad del ticagrelor en cuanto a mortalidad (HRa = 0,82 [0,71-0,96];  $p = 0,01$ ) y trombosis del *stent* (el 0,6 frente al 1,1%;  $p = 0,03$ ) sobre el clopidogrel en pacientes no seleccionados con síndrome coronario agudo tratado de manera invasiva. En el contexto del infarto con elevación del segmento ST, tanto el ticagrelor como el prasugrel se asociaron con menor mortalidad comparados con el clopidogrel (prasugrel comparado con clopidogrel, HRa = 0,65 [0,48-0,89];  $p = 0,007$ ; ticagrelor comparado con clopidogrel, HRa = 0,70 [0,61-0,99];  $p < 0,05$ ), pero no hubo diferencias significativas en cuanto a la incidencia de trombosis del *stent* (ticagrelor, 1,0%; clopidogrel, 1,5%; prasugrel, 1,6%;  $p = 0,29$ )<sup>11</sup>.

### Registro EPICOR

El registro EPICOR<sup>15</sup> recogió prospectivamente a 10.568 pacientes supervivientes a un síndrome coronario agudo en 555 centros de 20 países de Europa y Latinoamérica entre 2010 y 2011, con seguimiento de hasta 24 meses. De ellos, se dio de alta con TAPD a 8.593 pacientes y 4.859 (el 57%) continuaban con el TAPD al final del seguimiento. El estudio muestra a las claras la tendencia en el mundo real a mantener el TAPD más tiempo que los consabidos 12 meses recomendados genéricamente por las guías. En cuanto a esta práctica, las variaciones en el perfil de los pacientes eran pequeñas, el país del paciente era el punto más importante en el que se observaban mayores variaciones (con mayor porcentaje en Latinoamérica [66%] y menor en el sur de Europa [55,5%]). Además, se vio que la interrupción del TAPD se podría asociar con mayor riesgo de eventos cardiovasculares (HR = 2,29 [1,08-4,84]) durante la primera semana del cese de los fármacos, sin clara influencia posterior en la mortalidad a largo plazo<sup>15</sup>.

### Registro GRAPE

El GRAPE es un estudio griego prospectivo y multicéntrico que incluyó a 2.047 pacientes a los que se realizó intervencionismo coronario tras un síndrome coronario agudo<sup>16</sup>. Tras un seguimiento de 1 año, se recogieron los eventos cardiovasculares mayores isquémicos y hemorrágicos relacionados con la exposición a clopidogrel, ticagrelor y prasugrel. Así, la tasa de sangrado (cualquier tipo de sangrado BARC) de los pacientes tratados con prasugrel (HR = 1,61 [1,33-1,95]) y ticagrelor (HR = 1,81 [1,55-2,10]) fue mayor que con clopidogrel. Tras el ajuste de datos, los investigadores no encontraron diferencias en las variables de resultado en cuanto al uso de prasugrel y ticagrelor, pero destacan una reducción en la mortalidad con estos nuevos agentes en comparación con el clopidogrel (el 2,9 frente al 6,2%)<sup>16</sup>.

### Grupo PIRAEUS

El grupo de investigadores europeos PIRAEUS<sup>17,18</sup> ha publicado múltiples estudios que recopilan datos de diversos registros contemporáneos respecto al uso de fármacos antiagregantes plaquetarios en el mundo real. Han estudiado a pacientes con y sin elevación del segmento ST y a subgrupos importantes como los diabéticos, entre otros. Sobre la elevación del segmento ST específicamente, reflejan los datos de 12 registros con 84.299 pacientes (9.612 tratados con prasugrel, 11.492 con ticagrelor y 27.824 con clopidogrel), en los que se observa que tanto la mortalidad como los eventos isquémicos y hemorrágicos son algo menores que los descritos en los ensayos clínicos de fase III<sup>17</sup>. Concluyen también los autores que, de este tipo de pacientes, los tratados con prasugrel y ticagrelor tendrían menos eventos isquémicos e incluso hemorrágicos, hecho que se deriva parcialmente de su uso predominantemente en los pacientes más jóvenes y con menos comorbilidades que aquellos a los que se prescribe el clopidogrel. El análisis paralelo de este grupo respecto a los pacientes clasificados con el diagnóstico de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST recoge 10 registros y 84.054 casos con sustanciales diferencias tanto en el uso de los diferentes antiagregantes como en sus resultados a 1 año<sup>18</sup>. Debido a la heterogeneidad de los datos, no llevan a cabo un metanálisis y se limitan a recomendar que en el futuro los registros se recojan de modo más estandarizado en cuanto a definiciones, eventos y puntos temporales.

### Estudio ESTATE

El estudio taiwanés ESTATE<sup>19</sup> es un trabajo multicéntrico que analiza retrospectivamente datos de 928 pacientes consecutivos con síndrome coronario agudo; mediante emparejamiento por puntuación de propensión genera 2 grupos de 448 pacientes tratados con clopi-

dogrel o ticagrelor, además de ácido acetilsalicílico. Durante una media de seguimiento de 16,3 meses, en la cohorte emparejada, el ticagrelor mostró cierta tendencia a un efecto protector en cuanto al evento primario (infarto, ictus o muerte vascular, HR = 0,5 [0,30-1,04];  $p = 0,07$ ), con tasa de sangrado similar, pero a expensas de un mayor porcentaje de disnea<sup>19</sup>.

### Registro danés

Presentado en el Congreso Europeo de Cardiología de 2016, este registro danés analizó información de una base de datos nacional para comparar la eficacia y la seguridad del ticagrelor frente al clopidogrel en pacientes tras un infarto de miocardio<sup>20</sup>. Los investigadores identificaron a 16.449 pacientes, 9.149 de ellos tratados con clopidogrel y 7.300 con ticagrelor. Ciñéndose exclusivamente a los resultados ajustados de los pacientes emparejados del estudio, se observó una disminución de la mortalidad (HRa = 0,73 [0,64-0,85]), con mayor riesgo de sangrado en el grupo de ticagrelor (HRa = 1,26 [1,01-1,58]). En conclusión, este registro nacional con datos de la práctica en la vida real en un contexto danés confirma los datos del estudio de fase III PLATO<sup>13</sup> respecto a la disminución de la mortalidad con el uso de ticagrelor comparado con clopidogrel, y no encuentra grandes diferencias en efectividad en cuanto a prevención secundaria del infarto de miocardio o el ictus<sup>20</sup>.

### Registro PARIS

El registro PARIS<sup>21</sup> es un estudio prospectivo que recoge datos de pacientes tras el implante de un *stent* en 15 centros de Estados Unidos y Europa entre 2009 y 2010. Aunque es el más antiguo de los estudios que se detallan en esta revisión, es muy interesante porque aporta información relevante sobre el patrón de cese de la medicación antiagregante y lo que sucede después. Con 5.018 pacientes inscritos, tras 2 años de seguimiento describe que el 57,3% cesó el TAPD. Consideran como cese del tratamiento por criterio médico al 40,8%; como suspensión (breve periodo sin TAPD para cirugía), al 10,5% y como interrupción (cesa el tratamiento por incumplimiento terapéutico o sangrado), al 14,4%. Lo más llamativo de este trabajo es que la aparición de eventos cardiacos depende del patrón de cese del TAPD, ya que hay menos problemas cuando la interrupción se produce por prescripción médica justificada (suspensión, HR = 1,41 [0,94-2,12];  $p = 0,10$ ) que cuando es indebida (interrupción, HR = 1,50 [1,14-1,97];  $p = 0,004$ ). Además, respalda de nuevo la idea de que la mayor parte de los eventos cardiovasculares se producen de manera precoz y con los pacientes en TAPD (por lo general con clopidogrel en esta población)<sup>21</sup>.

### Otros estudios

En los últimos meses, se está asistiendo a la publicación de datos de la vida real procedentes de estudios de *stents*. Un ejemplo es un reciente trabajo holandés que considera los datos de 808 pacientes de los registros de 3 centros hospitalarios respecto a un tipo de *stent* reabsorbible<sup>22</sup>. En dicho análisis se investiga la influencia de la duración del TAPD en el desarrollo de trombosis del *stent*. Así, en función de su duración, se señala que, mientras que la incidencia de trombosis muy tardía es baja cuando se mantiene el tratamiento, aumenta cuando el TAPD se interrumpe antes de los 18 meses (se considera en este grupo a los pacientes con un periodo de TAPD mínimo de 6 meses). El problema acaece sobre todo en el mes siguiente a la interrupción del tratamiento (6,57/100 pacientes-año; intervalo de confianza del 95%, 2,12-20,38;  $p = 0,01$ ).

En suma, parece que son muchos los factores que participan en el delicado balance de riesgo isquémico-hemorrágico de los pacientes (tabla 2). Por ello, parece imprescindible contar no solo con estudios clínicos aleatorizados bien diseñados, sino con datos que se ajusten a

**Tabla 2**

Factores involucrados en el balance del riesgo isquémico-hemorrágico

Riesgo isquémico	Riesgo hemorrágico	Ambos riesgos
Diabetes mellitus	Anemia	Edad
Vasculopatía periférica	Trombocitopenia	Ictus previo
Insuficiencia cardiaca, disfunción ventricular	Tendencia hemorrágica, sangrados previos	Hipertensión arterial
Infarto previo, síndrome coronario agudo	Uso de anticoagulantes u otros (antiinflamatorios, etc.)	Insuficiencia renal
Enfermedad coronaria multivaso	Insuficiencia hepática	Sexo
Resistencia al clopidogrel/AAS	INR lábil	
Trombosis del <i>stent</i> previa	Úlceras	
Factores técnicos de la angioplastia (mala aposición, infraexpansión, etc.)		
<i>Stents</i> antiguos, múltiples, pequeños		
<i>Stents</i> bioabsorbibles		

AAS: ácido acetilsalicílico; INR: *International Normalized Ratio*.

Algunos de los factores involucrados en el balance del riesgo isquémico-hemorrágico, en función del cual puede condicionarse la duración de la doble antiagregación. La superposición de algunos de ellos (ambos riesgos) supone un gran problema clínico.

la práctica clínica de la vida real. Afortunadamente, cada vez se cuenta con más información a este respecto.

### CONCLUSIONES

Los datos cada vez más numerosos sobre el uso de TAPD con nuevos antiagregantes en la vida real, algunos de ellos procedentes de centros españoles, respaldan los obtenidos en los grandes estudios fundamentales. El porcentaje de uso de dichos antiagregantes es paulatinamente mayor en comparación con el TAPD basado en clopidogrel. Generalmente, se acompañan de mayor beneficio en cuanto a eventos isquémicos y mortalidad, pero suelen acompañarse de mayores tasas hemorrágicas. Por otro lado, el uso prolongado del TAPD es una práctica común en el mundo real, variable entre los diferentes países estudiados, y sus resultados dependen en gran medida del perfil de riesgo o el balance del riesgo isquémico-hemorrágico del paciente.

### CONFLICTO DE INTERESES

I. Núñez Gil ha recibido remuneración por ponencias y cursos para AstraZeneca, Lilly, Pfizer y Boehringer; por asesoría para AstraZeneca, y una beca de investigación no condicionada de AstraZeneca.

F. Marín ha recibido remuneración por ponencias y cursos para AstraZeneca, Daiichi-Sankio, Pfizer y Bayer.

### AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a M. Asunción Esteve Pastor su colaboración en la elaboración de la figura.

### BIBLIOGRAFÍA

- Palmerini T, Stone GW. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: conceptual evolution based on emerging evidence. *Eur Heart J*. 2016;37:353-364.
- Palmerini T, Della Riva D, Benedetto U, et al. Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients. *Eur Heart J*. 2017;38:1034-1043.

3. Garot P, Morice MC, Tresukosol D, et al.; LEADERS FREE Investigators. 2-Year Outcomes of High Bleeding Risk Patients After Polymer-Free Drug-Coated Stents. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:162-171.
4. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al.; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2014;371:2155-2166.
5. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al.; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2015;372:1791-1800.
6. 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.
7. Almendro-Delia M, García-Alcántara A, De la Torre-Prados MV et al. Seguridad y eficacia clínica con prasugrel y ticagrelor en síndrome coronario agudo. Resultados de un registro multicéntrico en el mundo real. *Rev Esp Cardiol.* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2017.02.007>. Consultado 13 may 2017.
8. Antiplatelet therapy in acute coronary syndrome (ACS). Safety and efficacy of switching antiplatelet. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02500290>. Consultado 13 May 2017.
9. Bardají A, Leal M, Arrarte V, García-Moll X, Pérez de Isla L, Bueno H. Extended dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome in Spain: Results from the EPICOR study. *Cardiovasc Ther.* 2017. <http://dx.doi.org/10.1111/1755-5922.12237>. Consultado 13 may 2017.
10. Rivera-Caravaca JM, Ruiz-Nodar JM, Tello-Montoliu A, et al. Low body weight and clinical outcomes in acute coronary syndrome patients: results of the ACHILLES Registry. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2017. <http://dx.doi.org/10.1177/1474515117710155>. Consultado 13 may 2017.
11. Esteve Pastor M, Ruiz-Nodar JM, Orenes Piñero E, et al. Temporal trends in the use of antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndromes. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2017. <https://doi.org/10.1177/1074248417724869>. Consultado 24 may 2017.
12. Sahlén A, Varenhorst C, Lagerqvist B, et al. Outcomes in patients treated with ticagrelor or clopidogrel after acute myocardial infarction: experiences from SWEDEHEART registry. *Eur Heart J.* 2016;37:3335-3342.
13. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al.; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361:1045-1057.
14. Gosling R, Yazdani M, Parviz Y, et al. Comparison of P2Y12 inhibitors for mortality and stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes: Single center study of 10 793 consecutive 'real-world' patients. *Platelets.* 2017;7:1-7.
15. Bueno H, Pocock S, Danchin N, et al. International patterns of dual antiplatelet therapy duration after acute coronary syndromes. *Heart.* 2017;103:132-138.
16. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Deftereos S, et al. Contemporary antiplatelet treatment in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: 1-year outcomes from the Greek AntiPlatelet (GRAPE) Registry. *J Thromb Haemost.* 2016;14:1146-1154.
17. Danchin N, Lettino M, Zeymer U, et al.; PIRAEUS group. Use, patient selection and outcomes of P2Y12 receptor inhibitor treatment in patients with STEMI based on contemporary European registries. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2016;2:152-167.
18. Zeymer U, Widimsky P, Danchin N, et al.; PIRAEUS group. PIRAEUS (P2Y12 receptor inhibitors in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome in the real world: use, patient selection, and outcomes from contemporary European registries. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2016;2:229-243.
19. Chen IC, Lee CH, Fang CC, et al.; ESTATE Investigators. Efficacy and safety of ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndrome in Taiwan: A multicenter retrospective pilot study. *J Chin Med Assoc.* 2016;79:521-530.
20. Grove EL, Skjoth F, Larsen TB. Effectiveness and safety of ticagrelor and clopidogrel in 16,449 patients with myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Eur Heart J.* 2016;37(Abstr Suppl):1381. Disponible en: <http://congress365.escardio.org/Presentation/140648>. Consultado 18 May 2017.
21. Mehran R, Baber U, Steg PG, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet.* 2013;382:1714-1722.
22. Felix CM, Vlachojannis GJ, Ijsselmuiden AJJ, et al. Potentially increased incidence of scaffold thrombosis in patients treated with Absorb BVS who terminated DAP before 18 months. *EuroIntervention.* 2017;13:e177-e184.