

Editorial

Stent farmacoactivo y régimen contemporáneo de doble antiagregación plaquetaria en el IAMCEST revascularizado. ¿Los tiempos están cambiando?



Drug-eluting stents and contemporary dual antiplatelet therapy in revascularized STEMI. The times they are a-changin'?

Luis M. Rincón^{a,b}, Eduardo Villacorta^{a,b} y Pedro L. Sánchez^{a,b,*}

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

El pronóstico del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) ha mejorado significativamente en las últimas 2 décadas¹. La apertura mecánica de la arteria coronaria y la doble antiagregación plaquetaria se han posicionado como protagonistas del éxito tras diferentes ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron su eficacia^{2,3}, mientras la efectividad de la organización regional de la asistencia en red (código infarto) y la incorporación de las recomendaciones dictadas por las guías de práctica clínica están comenzando a evaluarse en cohortes de pacientes con IAMCEST y seguimiento prolongado^{4,5}.

La apertura mecánica de la arteria culpable del IAMCEST mediante angioplastia primaria es la estrategia de reperfusión recomendada como preferente por la vigente guía de práctica clínica². El primer ensayo clínico aleatorizado que comparó la angioplastia primaria frente a la fibrinólisis y su beneficio en mortalidad a largo plazo data de 1999; con un total de 395 pacientes, mostró una reducción relativa de la mortalidad del 46%⁶; estos resultados se refrendaron en numerosos ensayos clínicos aleatorizados posteriores⁷. El implante de *stent* coronario durante la angioplastia primaria se asocia con una menor incidencia de reinfarcto y revascularización coronaria; sin embargo, con ningún tipo de *stent* —convencional o farmacoactivo— se han demostrado reducciones de la mortalidad en los numerosos ensayos clínicos aleatorizados llevados a cabo alrededor del 2000^{8,9}. Las guías de práctica clínica establecen preferencia por el *stent* farmacoactivo respecto al convencional con clase de recomendación I, nivel de evidencia A², por sus menores tasas de reestenosis y necesidad de revascularización futura.

Es interesante recordar que la indicación de doble antiagregación plaquetaria en el IAMCEST revascularizado con angioplastia primaria no está fundamentada en ningún ensayo clínico en este contexto. La eficacia inicial de la doble antiagregación plaquetaria con clopidogrel más ácido acetilsalicílico se ha presumido sobre la base de los resultados de ensayos clínicos con angioplastia programada llevados a cabo en el primer lustro del siglo^{10,11}. Después, fueron los estudios TRITON TIMI 38 con prasugrel (2007) y PLATO con ticagrelor (2009) los que mostraron

beneficios de ambos fármacos respecto al clopidogrel en pacientes con SCA y en el contexto de doble antiagregación plaquetaria^{12,13}. Sin embargo, el análisis del beneficio del prasugrel del estudio TRITON TIMI 38 limitado a los 2.438 pacientes con IAMCEST tratados con angioplastia primaria no mostró disminución de la incidencia del objetivo compuesto principal del estudio: muerte cardiovascular, reinfarcto o ictus a los 15 meses de seguimiento (el 11,6% con clopidogrel frente al 10,2% con prasugrel; *hazard ratio* [HR] = 0,87; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,68-1,11; *p* = 0,26)¹⁴. De modo similar, el análisis del estudio PLATO limitado a los 7.544 pacientes con IAMCEST tratados con angioplastia primaria tampoco alcanzó resultados significativos en el mismo objetivo compuesto a los 12 meses (el 10,8% con clopidogrel frente al 9,4% con ticagrelor; HR = 0,87; IC95%, 0,75-1,01; *p* = 0,07)¹⁵. Con base en los ensayos clínicos aleatorizados TRITON TIMI 38 y PLATO, con prasugrel y ticagrelor, la guía de práctica clínica establece, con clase de recomendación I y nivel de evidencia A², la doble antiagregación plaquetaria en el IAMCEST tratado con angioplastia primaria, y da preferencia a la prescripción de ambos respecto a clopidogrel.

La prolongación hasta los 12 meses de la doble antiagregación plaquetaria combinando el ácido acetilsalicílico con un inhibidor del P2Y₁₂ (prasugrel, ticagrelor o clopidogrel) se recomienda para pacientes con IAMCEST revascularizado con angioplastia primaria. Esta temporalidad está marcada por la duración de tratamiento establecida para la realización de los ensayos clínicos principales con clopidogrel, prasugrel y ticagrelor^{10,12,13}, pero no por estudio alguno concreto al respecto. De forma similar, la guía de práctica clínica establece prolongar la doble antiagregación plaquetaria al menos 12 meses en el IAMCEST tratado con angioplastia primaria, con clase de recomendación I y nivel de evidencia A².

En un reciente artículo publicado en *Revista Española de Cardiología*, Ribera et al.¹⁶ analizan de manera exquisita si la adopción de las prácticas recomendadas por las guías mejora el pronóstico de 14.841 pacientes con IAMCEST procedentes del registro catalán Codi IAM e incluidos entre 2010 y 2017¹⁶. En un esfuerzo encomiable por analizar en la práctica clínica real el impacto de los *stents* farmacoactivos y un tratamiento antiagregante plaquetario doble más contemporáneo, potente y prolongado, los autores estudiaron la aparición de eventos adversos cardiovasculares, muerte y hemorragias en intervalos de 2 años. Los resultados no pueden hacer sino cuestionarnos las

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.10.014>

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Salamanca, P.º de San Vicente 58, 37007 Salamanca, España.

Correo electrónico: pedrolsanchez@secardiologia.es (P.L. Sánchez).

On-line el 11 de marzo de 2022

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2022.02.011>

0300-8932/© 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

bases que sientan nuestra práctica habitual: ¿hemos alcanzado nuestro límite?, ¿debemos cuestionar la evidencia que sustentan las guías y, fundamentalmente, cómo la incorporan?

Una lectura inicial permite ver que la progresiva adopción de los tratamientos recomendados por las guías no se tradujo en una disminución clara de las tasas de eventos adversos cardiovasculares mayores, lo que fuerza a «abrir los ojos y buscar en la letra pequeña». La mortalidad total a 2 años entre los pacientes que sobrevivieron a un IAMCEST pasó del 5,9% en 2010-2011 al 6,2% en 2016-2017, a pesar de la incorporación progresiva y mayoritaria de los *stents* farmacoactivos, la prescripción de inhibidores potentes del P2Y₁₂ (prasugrel y ticagrelor) y la prolongación del tiempo en tratamiento antiagregante plaquetario doble, que pasó de 2 a 10 meses. El análisis ajustado por edad, sexo, función renal, infarto previo, diabetes, insuficiencia cardíaca en Killip III/IV y localización anterior del infarto permitió identificar una disminución estadísticamente significativa y clínicamente decepcionante del objetivo combinado principal (muerte, infarto, ictus o nueva revascularización, *odds ratio* = 0,995; IC95%, 0,99-0,999), fundamentalmente a expensas de una reducción en las nuevas revascularizaciones.

Según nuestra interpretación, estos hallazgos en vida real reproducen literalmente los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados al respecto. Así, los investigadores observan reducción en la tasa de nuevas revascularizaciones atribuibles posiblemente al incremento en los implantes de *stents* farmacoactivos en la angioplastia primaria, de manera análoga de los ensayos clínicos aleatorizados realizados en este contexto^{8,9}. Los investigadores no identificaron una disminución en la incidencia de muerte, infarto o ictus, como tampoco se objetivó en el análisis de los pacientes con IAMCEST tratados con angioplastia primaria correspondientes a los estudios TRITON TIMI 38 y PLATO^{14,15}. Y finalmente, la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados que hayan evaluado el tiempo óptimo de prolongación del tratamiento antiagregante plaquetario doble en el IAMCEST revascularizado con angioplastia primaria pone aún más en relevancia los datos aportados en este estudio, donde la prolongación de la doble antiagregación plaquetaria parece no ejercer influencia significativa en el pronóstico del paciente con IAMCEST revascularizado con angioplastia primaria en el contexto de una organización regional de la asistencia en red como es el Codi IAM de Cataluña. Si bien es cierto que la adherencia a las recomendaciones de las guías es incompleta, lo que limitaría el beneficio pronóstico de las intervenciones estudiadas, y la comparación de series temporales no recoge el beneficio potencial de otras variables no estudiadas específicamente y cuyo efecto sumatorio no debe subestimarse (p. ej., la utilización de tratamientos hipolipemiantes más potentes o la generalización de las unidades de rehabilitación cardíaca).

Es preciso elogiar este tipo de estudios en los cuales integran datos de una red asistencial regional de código infarto con los procedentes de la utilización de recursos sanitarios y farmacéuticos, bajo el principio de que «lo que no se evalúa se devalúa». El carácter exhaustivo del registro, donde se recoge la práctica totalidad de los IAMCEST de su zona de referencia, unido a un análisis estadístico elegante, sirve como ejemplo para otras posibles iniciativas de investigación en vida real en este campo. Resulta a su vez inevitable comparar estos datos con los procedentes de los grandes registros nacionales. Queremos destacar 2 ejemplos al respecto: uno procedente del norte de Europa, donde destaca el registro sueco SWEDEHEART⁴; en el último análisis de tendencias temporales en IAMCEST de 1995 a 2014, se objetivaron mejoras progresivas en la supervivencia y el riesgo de eventos adversos isquémicos, que sus autores ligaron a la implementación progresiva de los tratamientos basados en la evidencia⁴. Sin embargo, su lectura detallada permite ver que el principal factor determinante del pronóstico es la

revascularización emergente, ya que tras la universalización de las estrategias de angioplastia primaria a partir de 2008, las curvas de supervivencia en los años sucesivos son prácticamente superponibles. Otro, el realizado por Cequier et al.⁵, quienes estudiaron la asociación entre la implementación del código infarto en las comunidades autónomas españolas y la mortalidad hospitalaria analizando las altas hospitalarias del Sistema Nacional de Salud entre 2003 y 2012. La implementación del código infarto regional se asoció con una reducción del 14% de la tasa de mortalidad estandarizada por riesgo. Sin embargo, su estudio aporta datos significativos de reducción en la mortalidad del IAMCEST también en las comunidades autónomas donde, en aquellos años, todavía no se había puesto en funcionamiento el código infarto. Esta observación es clave para entender que el beneficio individual de un tratamiento en el IAMCEST existe y que posiblemente sea más difícilmente evidenciarlo tras la generalización de los tratamientos de reperfusión coronaria.

Finalmente, los médicos dependemos cada vez más de las guías de práctica clínica en nuestro quehacer diario. Estas sintetizan grandes cantidades de información, nos ayudan a tomar decisiones clínicas y nos defienden contra las demandas por mala práctica. Sin embargo, la evidencia para determinar un tipo de recomendación no siempre es poderosa y su generalización debe examinarse en estudios de vida real como el aquí comentado. La propia guía de la Sociedad Europea de Cardiología refleja esta limitación, e incluye la recomendación de realizar registros de datos clínicos no seleccionados dentro de las áreas de investigación futura². Falta ver si la publicación de los resultados en práctica clínica se traduce en la elaboración de recomendaciones de tratamiento de forma conjunta con los ensayos clínicos aleatorizados en un futuro. En este sentido, el riesgo residual de sufrir nuevos eventos adversos cardiovasculares de los pacientes que sufren un IAMCEST en 2022 es considerablemente inferior que en décadas previas. Esto indudablemente dificulta que una única intervención logre demostrar beneficios pronósticos adicionales. Sin embargo, la falta de beneficios sólidos derivados de aplicar un conjunto de intervenciones combinadas (*stents* farmacoactivos y tratamiento antiagregante plaquetario doble prolongado y potente) debe hacernos reflexionar si la estrategia de «café para todos» puede continuar siendo aplicable en el futuro a la generalidad de pacientes con IAMCEST. El elevado impacto económico de los nuevos tratamientos ya disponibles en el ámbito cardiovascular (iPCK9, iSGLT2, sacubitrilo-valsartán, anticoagulantes de acción directa y un largo etcétera) en los sistemas sanitarios de toda Europa hacen, en nuestra opinión, que las guías de práctica clínica deban replantear cómo se incorpora la nueva evidencia para garantizar su sostenibilidad; resulta prioritario ser capaces de identificar a los pacientes en mayor riesgo de nuevos eventos e introducir el concepto coste-efectividad en las recomendaciones. Hasta entonces, y tras el estudio de Ribera et al.¹⁶, las guías deberían reflejar que implantar un *stent* farmacoactivo en el IAMCEST revascularizado con angioplastia primaria u optar por regímenes de doble antiagregación plaquetaria contemporáneos (prasugrel y ticagrelor) y prolongados no disminuyen la incidencia de muerte, infarto o ictus en este contexto clínico respecto al implante de *stents* convencionales y la administración del tratamiento antiagregante plaquetario doble con clopidogrel. En el mundo que vivimos, la optimización de recursos sanitarios es una obligación.

FINANCIACIÓN

El Servicio de Cardiología del Hospital Universitario de Salamanca es un Centro de Investigación perteneciente al CIBERCV, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), del que recibe financiación para promover la investigación cardiovascular.

CONFLICTO DE INTERESES

No hay conflictos de intereses que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pascual I, Avanzas P, Almindárez M, et al. IAMCEST, angioplastia primaria y recuperación de la esperanza de vida: ideas procedentes del estudio SurvISTEMI. *Rev Esp Cardiol.* 2021;74:829–837.
2. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39:119–177.
3. Alfonso F, Sionis A, Bueno H, et al. Comments on the 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:1039–1045.
4. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995–2014. *Eur Heart J.* 2017;38:3056–3065.
5. Cequier Áaue, Ariza-Solé A, Elola FJ, et al. Impact on mortality of different network systems in the treatment of ST-segment elevation acute myocardial infarction The Spanish Experience. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:155–161.
6. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1999;341:1413–1419.
7. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet.* 2003;361:13–20.
8. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, Young J, Bucher HC. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med.* 2004;116:253–262.
9. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007;28:2706–2713.
10. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet.* 2001;358:527–533.
11. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA.* 2005;294:1224–1232.
12. 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.
13. 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.
14. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373:723–731.
15. Steg PG, James S, Harrington RA, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation.* 2010;122:2131–2141.
16. Ribera A, Marsal JR, Faixedas MT, et al. Revascularized ST-segment elevation myocardial infarction Temporal trends in contemporary therapies and impact on outcomes. *Rev Esp Cardiol.* 2022. <http://doi.org/10.1016/j.rec.2021.10.011>.