

Artículo original

Tratamiento antiagregante de muy corta duración tras la ICP y nuevos SLF: metanálisis de 5 estudios aleatorizados

Monica Verdoia^{a,b}, Elvin Khedi^c, Harry Suryapranata^d y Giuseppe De Luca^{a,e,*}^a Department of Translational Medicine, Eastern Piedmont University, Novara, Italia^b Division of Cardiology, Ospedale degli Infermi, ASL BI, Biella, Italia^c Department of Cardiology, ISALA Hospital, Zwolle, Países Bajos^d Department of Cardiology, UMC St Radboud, Nijmegen, Países Bajos^e Division of Cardiology, Azienda Ospedaliera-Universitaria "Maggiore della Carità", Novara, Italia

Historia del artículo:

Recibido el 16 de enero de 2020

Aceptado el 17 de marzo de 2020

On-line el 14 de julio de 2020

Palabras clave:

Tratamiento antiagregante plaquetario doble

Duración

Metanálisis

Ácido acetilsalicílico

Ticagrelor

Clopidogrel

RESUMEN

Introducción y objetivos: La interrupción muy precoz (entre 1 y 3 meses) del tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD), ha aparecido recientemente en el intervencionismo percutáneo con la nueva generación de *stents* liberadores de fármacos. El objetivo del presente metanálisis fue evaluar el impacto pronóstico de los diferentes regímenes de doble terapia antiagregante corta o muy corta, comparada con la clásica durante 12 meses en pacientes tratados con intervencionismo coronario percutáneo con un *stent* liberador de fármacos (SLF) de nueva generación.

Métodos: Se buscaron ensayos clínicos aleatorizados en la literatura y en las principales sesiones científicas. El objetivo primario de eficacia fue la mortalidad y el objetivo primario de seguridad fueron las hemorragias mayores. Un análisis pre-especificado se realizó de acuerdo con el antiagregante elegido a largo plazo.

Resultados: Se incluyeron 5 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 30.621 pacientes; entre los cuales, un 49,97% fueron aleatorizados a una TAPD muy corta (1-3 meses), seguidos de ácido acetilsalicílico o P2Y₁₂I en monoterapia. Una TAPD más corta redujo significativamente el ratio de hemorragias mayores (2 frente a 3,1%, OR = 0,62; IC95%, 0,46-0,84; p = 0,002; phet = 0,02), aunque no se observó un impacto significativo en la mortalidad (1,3 frente a 2%, OR = 0,97; IC95%, 0,73-1,29; p = 0,84; phet = 0,18). La reducción de eventos como las hemorragias fue incluso más significativa en los ensayos aleatorizados en los que los pacientes estaban libres de eventos en el momento de la suspensión de la DAT. La aparición de infarto agudo de miocardio y la trombosis del *stent* fue similar en ambas estrategias (TAPD muy corta frente a TAPD clásica de 12 meses).

Conclusiones: Basándonos en el actual metanálisis, un periodo muy breve (1-3 meses) de TAPD se asocia con una reducción significativa de hemorragia mayor en comparación con la terapia clásica de 12 meses, sin incremento de eventos isquémicos mayores y con una supervivencia similar.

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

Very short dual antiplatelet therapy after PCI and new DES: a meta-analysis of 5 randomized trials

ABSTRACT

Introduction and objectives: Very early (1-3 months) discontinuation of dual antiplatelet therapy (DAPT) has been recently proposed in percutaneous coronary interventions with modern drug-eluting stents (DES), with contrasting results. The aim of the present meta-analysis was to evaluate the prognostic impact of very short DAPT regimens vs the standard 12-month regimen in patients undergoing percutaneous coronary intervention with new DES.

Methods: Literature and main scientific session abstracts were searched for randomized clinical trials (RCT). The primary efficacy endpoint was mortality, and the primary safety endpoint was major bleeding events. A prespecified analysis was conducted according to the long-term antiplatelet agent.

Results: We included 5 RCTs, with a total of 30 621 patients; 49.97% were randomized to very short (1-3 months) DAPT, followed by aspirin or P2Y₁₂I monotherapy. Shorter DAPT duration significantly reduced the rate of major bleeding (2% vs 3.1%, OR, 0.62; 95%CI, 0.46-0.84; P = .002; Phet = .02), but did not significantly condition overall mortality (1.3% vs 2%, OR, 0.97; 95%CI, 0.73-1.29; P = .84; Phet = .18). The reduction in bleeding events was even more significant in trials randomizing event-free patients at

Keywords:

Dual antiplatelet therapy

Duration

Meta-analysis

Aspirin

Ticagrelor

Clopidogrel

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

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

* Auror para correspondencia: Chief, Interventional Cardiology, Azienda Ospedaliera-Universitaria "Maggiore della Carità", Eastern Piedmont University, Corso Mazzini 18, 28100 Novara, Italia.

Correo electrónico: giuseppe.deluca@maggioreosp.novara.it (G. De Luca).

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

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

the time of DAPT discontinuation. The occurrence of myocardial infarction and stent thrombosis was similar between shorter vs standard 12-month DAPT.

Conclusions: Based on the current meta-analysis, a very short (1–3 months) period is associated with a significant reduction in major bleeding compared with the standard 12-month therapy, with no increase in major ischemic events and comparable survival.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

ICP: intervención coronaria percutánea

iP2Y₁₂: inhibidores de P2Y₁₂

SFA: *stents* farmacológicos

TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble

INTRODUCCIÓN

Como consecuencia de las mejoras introducidas en la tecnología de los *stents*, se ha producido una disminución progresiva de las trombosis en el *stent*^{1,2}. Además, la reducción de las recidivas de eventos isquémicos que se ha producido con la aplicación de medidas farmacológicas de prevención más agresivas, incluidos los fármacos hipolipemiantes y las medicaciones antihipertensivas^{3–6}, ha justificado la reevaluación del papel del tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) para los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) con los *stents* farmacológicos (SFA) modernos.

En las guías se ha recomendado una reducción progresiva de la duración óptima del TAPD^{7,8}, y hoy se indica un TAPD de 6 meses para la enfermedad coronaria crónica, mientras que se mantiene la duración estándar de 12 meses en las situaciones agudas. Sin embargo, el envejecimiento de la población y el aumento de la proporción de pacientes con alto riesgo de eventos hemorrágicos han estimulado la investigación de una reducción aún mayor en la duración del TAPD (1–3 meses), en especial para los subgrupos concretos de pacientes con un perfil de riesgo isquémico bajo^{9,10}.

Dado que se ha descrito que el ácido acetilsalicílico es el principal factor determinante de las complicaciones hemorrágicas gastrointestinales¹¹, varios estudios^{12–14} han abordado la opción de suspender la administración de ácido acetilsalicílico después de un periodo de TAPD muy breve, para continuar luego con un inhibidor del P2Y₁₂ (iP2Y₁₂) en monoterapia. De hecho, los resultados tranquilizadores del ensayo WOEST¹² han tenido la limitación de haber incluido a una población seleccionada con alto riesgo de eventos hemorrágicos que requerían anticoagulación, además del clopidogrel, en la que se trató a un 30% de los pacientes con *stents* metálicos. Sin embargo, la introducción de antiagregantes plaquetarios más potentes como el ticagrelor, que puede producir por sí solo una inhibición plaquetaria suficiente, ha conducido a la reciente realización de ensayos para evaluar una estrategia de suspensión temprana del ácido acetilsalicílico y toma de ticagrelor a largo plazo¹⁴.

En consecuencia, el objetivo del presente metanálisis es evaluar el impacto pronóstico de diferentes pautas de TAPD de muy corta duración en comparación con un tratamiento estándar de 12 meses en pacientes sometidos a ICP para implante de SFA modernos.

MÉTODOS

Elegibilidad y estrategia de búsqueda

Se examinó la literatura médica mediante búsquedas formales en bases de datos electrónicas (MEDLINE, Cochrane y EMBASE)

para identificar estudios clínicos y resúmenes, presentaciones orales o presentaciones de expertos mediante diapositivas en reuniones científicas, entre enero de 2008 y octubre de 2019. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: “dual antiplatelet therapy”, “duration”, “clopidogrel”, “prasugrel”, “ticagrelor”, “drug-eluting stent” y “randomized”.

No se aplicaron limitaciones de idioma. Los criterios de inclusión fueron: a) estudios de comparación de duraciones del TAPD muy cortas (< 6 meses) frente a la estrategia estándar de 12 meses; b) tratamiento invasivo de los pacientes con ICP; c) uso de SFA de nueva generación en más del 90% de los pacientes, y d) disponibilidad de datos completos sobre las características clínicas y los resultados. Los criterios de exclusión fueron: a) datos de seguimiento en menos del 90% de los pacientes; b) uso de SFA de una generación antigua (Cypher, Taxus, Endeavor), y c) estudios en curso o imposibilidad para la obtención de los datos. La selección final de los ensayos incluidos se realizó mediante un examen de selección del artículo completo en cada una de las referencias potencialmente elegibles, mediante evaluaciones independientes del cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión y del riesgo de sesgo realizadas por 2 investigadores, y la inclusión final en el metanálisis de los estudios aptos para ello.

Extracción de los datos y evaluación de la validez

Extrajeron los datos 2 investigadores de manera independiente (M. Verdoia, G. De Luca). En caso de que los datos fueran incompletos o no estuvieran claros, se contactó con los autores. Las discrepancias se resolvieron por consenso. Los datos se trataron según el principio de tratar. Cuando se presentaba este dato, se prefirió la definición de hemorragia mayor del *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC)¹⁵.

Parámetros de valoración

El objetivo principal de eficacia fue la mortalidad total a los 12 meses de seguimiento. El objetivo principal de seguridad fue la tasa de complicaciones hemorrágicas mayores (según la definición del protocolo).

Los objetivos secundarios fueron: a) infarto de miocardio recurrente, y b) trombosis del *stent* (TS) (definitiva o probable según la definición del *Academic Research Consortium* [ARC]).

Análisis de los datos

El análisis estadístico se llevó a cabo con los programas informáticos Review Manager 5.3 (libre), SPSS 23.0 y Comprehensive Meta-Analysis (CMA, IBM Statistics). Como estadísticas de resumen, se utilizaron los valores de *odds ratio* (OR) junto con los intervalos de confianza del 95% (IC95%). Se calculó la OR agrupada mediante un modelo de efectos aleatorios (Mantel-Haenszel). Se utilizó la prueba de Breslow-Day para examinar la evidencia estadística de heterogeneidad entre los estudios ($p < 0,1$). Los mismos 2 investigadores evaluaron la calidad de los estudios según una puntuación descrita con anterioridad y cuyos criterios se

detallan en la [tabla 1 del material adicional](#)³. El riesgo de sesgo en los diversos estudios se calculó con el programa CMA. Concretamente, se examinó el posible sesgo de publicación mediante un diagrama de embudo, en el que se representó gráficamente el tamaño de la muestra en relación con el valor de OR (para el objetivo principal). Además, se aplicó también el instrumento de riesgo de sesgo Cochrane para los ensayos aleatorizados, con objeto de evaluar el riesgo de sesgo generando una tabla de clasificación para cada estudio según los diferentes tipos de sesgo. Se llevó a cabo un análisis de metarregresión según la proporción de pacientes con síndrome coronario agudo incluidos en los estudios.

Se realizó un análisis de sensibilidad en función del tiempo transcurrido hasta la aleatorización (en el momento de la ICP o al suspender el TAPD). El estudio se llevó a cabo cumpliendo la guía *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)¹⁶.

RESULTADOS

Estudios elegibles

En las 1.375 referencias obtenidas, se identificaron inicialmente 16 ensayos^{13–15,17–29}. Se excluyeron 3 de estos ensayos porque permitían el tratamiento con *stents* metálicos o SFA antiguos^{19–21} y 8 porque el periodo de TAPD más corto era de 6 meses^{22–29}. Finalmente se incluyeron 5 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 30.621 pacientes^{13–15,17,18} ([figura 1](#)). En 3 de los ensayos^{14,17,18} se evaluaron los efectos beneficiosos de una pauta de TAPD más corta, de 3 meses (5.801 pacientes aleatorizados a 3 meses y 5.807 a 12 meses), mientras que en 2 ensayos^{13,15} la duración del tratamiento se redujo aún más, a 1 mes.

Los antiagregantes plaquetarios utilizados para la pauta de TAPD fueron el ácido acetilsalicílico y el clopidogrel (75 mg/día) o el ticagrelor (90 mg 2 veces al día), y en 3 ensayos se permitió el uso de prasugrel (10 mg/día)^{15,17,18}. El tratamiento antiagregante plaquetario de mantenimiento utilizado desde la suspensión del TAPD hasta los 12 meses fue ácido acetilsalicílico en 1 estudio¹⁷, ticagrelor en 2^{13,14} y algún iP2Y₁₂ en 2 ensayos clínicos aleatorizados^{15,18}.

En la [tabla 1](#) se presentan las características de los ensayos clínicos incluidos. La duración del seguimiento osciló entre 1 año (en 3 ensayos) y 2 años^{13,14}, aunque en todos se tuvieron en cuenta los datos obtenidos a los 12 meses.

En la [tabla 2](#) se muestran las características de los pacientes incluidos. La media de edad fue $64,7 \pm 2,7$ años, el 77,4% de los pacientes eran varones, el 32,3% tenía diabetes y el 61,5%, síndrome coronario agudo (el 100% en 1 ensayo¹⁷). Se utilizaron SFA de nueva generación en la mayor parte de los pacientes (el 100% en 4 ensayos clínicos aleatorizados y el 97,8% en 1 estudio¹⁴).

Resultados clínicos

Objetivo principal de eficacia

Se dispuso de datos de mortalidad de 30.552 pacientes (el 99,8% de la población total). Un total de 416 pacientes (1,4%) habían fallecido durante el periodo de seguimiento, y no se observó ninguna diferencia significativa de mortalidad con una duración del TAPD más corta en comparación con la más larga (el 1,3% [198/1.282] frente al 2% [218/15.306]; OR = 0,97; IC95%, 0,73–1,29; $p = 0,84$; $p_{het} = 0,18$) ([figura 2](#)). Se obtuvieron resultados similares al limitar el análisis a los ensayos en cuya aleatorización se incluyó a pacientes que no habían sufrido ningún evento en el momento de suspenderse el TAPD (OR = 0,94; IC95%, 0,68–1,29, $p = 0,70$; $p_{het} = 0,40$). En el análisis de metarregresión, el impacto de la duración del TAPD en los resultados no se vio influido por el porcentaje de pacientes con una forma de presentación aguda ($r = 0,01$; IC95%, $-0,008$ a $0,02$; $p = 0,26$). En la evaluación del posible sesgo de publicación, se observó una distribución simétrica de la magnitud media del efecto en el examen visual del gráfico de embudo generado para el riesgo de mortalidad.

Objetivo principal de seguridad

Se dispuso de datos sobre los eventos de hemorragia mayor de 30.552 pacientes (99,8%). En 3 ensayos se utilizó la definición del BARC (2–5)^{13,17,18}, mientras que en 1 ensayo clínico aleatorizado se utilizó la definición del BARC (3–5) y en otro¹⁵, la definición

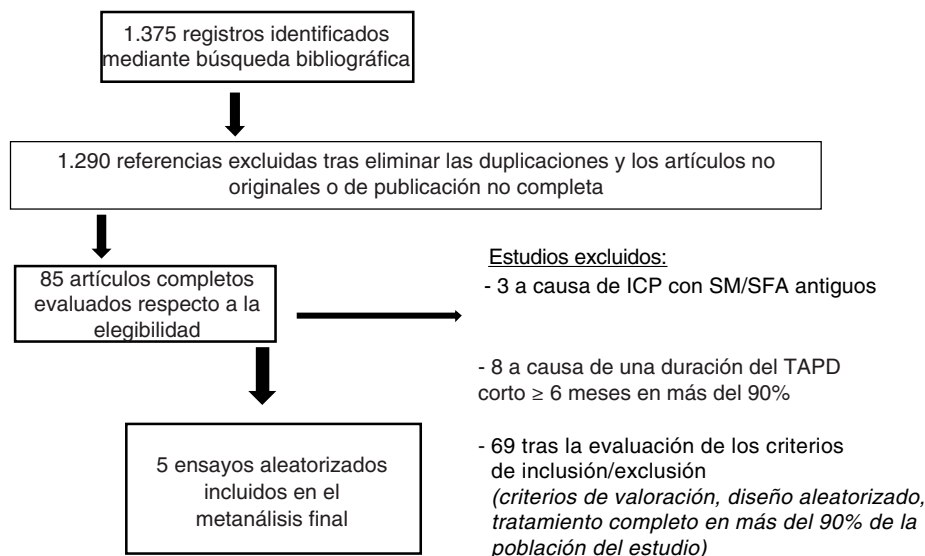


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de revisión sistemática. ICP: intervención coronaria percutánea; SFA: stents farmacoactivos; SM: stent metálico; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

Tabla 1
Características de los estudios aleatorizados incluidos

Estudio	Publicación	Tipo	Tratamiento antiagregante plaquetario				Tiempo hasta la aleatorización	Inclusión	Exclusión	Puntuación de calidad
			Estrategia TAPD más corto	Meses	Estrategia TAPD más largo	Meses				
GLOBAL LEADERS ¹³	2018	Multicéntrico, ECA	Ticagrelor solo (90 mg 2 veces al día) durante 23 meses	1	Ácido acetilsalicílico (75-100 mg 1 vez al día) + ticagrelor (90 mg 2 veces al día) durante 11 meses o clopidogrel (75 mg 1 vez al día) seguido de ácido acetilsalicílico solo	12	En la ICP índice	1. Pacientes programados para ICP por enfermedad coronaria estable o síndrome coronario agudo	Indicación de anticoagulación oral	10
SMART-CHOICE ¹⁸	2019	Multicéntrico, ECA	Clopidogrel 75 mg 1 vez al día o prasugrel 10 mg 1 vez al día o ticagrelor 90 mg 2 veces al día	3	Ácido acetilsalicílico 100 mg 1 vez al día + clopidogrel 75 mg 1 vez al día o prasugrel 10 mg 1 vez al día o ticagrelor 90 mg 2 veces al día	12	A los 3 meses	1. Edad $\geq$ 20 años; 2. 1 o varias estenosis $\geq$ 50% en una arteria coronaria nativa con un diámetro estimado visualmente $\geq$ 2,25 mm y $\leq$ 4,25 mm, susceptible de implante de <i>stent</i> ; 3. Pacientes sometidos a ICP	1. Hipersensibilidad conocida o contraindicación a ácido acetilsalicílico, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, everolimus o sirolimus; 2. Inestabilidad hemodinámica o <i>shock</i> cardiogénico; 3. Hemorragia patológica activa; 4. Implante de <i>stent</i> farmacológico en los 12 meses previos a la intervención índice; 5. Mujeres con capacidad de procrear, comorbilidades no cardíacas	10
STOPDAPT-2 ¹⁵	2019	Multicéntrico, ECA	Clopidogrel 75 mg 1 vez al día	1	Ácido acetilsalicílico + clopidogrel 75 mg 1 vez al día	12	A 1 mes	1. ICP exclusivamente con SLE-CoCr; 2. Ausencia de complicaciones mayores durante la hospitalización por la ICP índice; 3. Ausencia de planificación de ICP por etapas; 4. Los pacientes podían tomar un TAPD con ácido acetilsalicílico e inhibidores del P2Y ₁₂	Con una esperanza de vida inferior a 2 años; 6. Situaciones que pudieran comportar una falta de adherencia al protocolo	9
TWILIGHT ¹⁴	2019	Multicéntrico, ECA	Ticagrelor (90 mg 2 veces al día)	3	Ticagrelor (90 mg 2 veces al día) y ácido acetilsalicílico con recubrimiento entérico (81-100 mg 1 vez al día)	12	A los 3 meses	Pacientes en alto riesgo sometidos con éxito a ICP con al menos 1 <i>stent</i> farmacológico autorizado localmente y dados de alta en TAPD con ácido acetilsalicílico y ticagrelor $\geq$ 3 meses	1. Necesidad de anticoagulantes orales; 2. Antecedentes de hemorragia intracraneal	10
REDUCE ¹⁷	2019	Multicéntrico, ECA	Ácido acetilsalicílico + prasugrel, ticagrelor (con preferencia a clopidogrel)	3	Ácido acetilsalicílico + prasugrel, ticagrelor (con preferencia a clopidogrel)	12	Antes del alta para la ICP índice	1. Pacientes con SCA tratados con éxito con el implante de un <i>stent</i> COMBO	1. Hemorragia mayor reciente; 2. Contraindicación para el TAPD; 3. Revascularización con otro tipo de <i>stent</i> ; 4. Necesidad de un TAPD permanente a causa de comorbilidades	10

ECA: ensayo clínico aleatorizado; ICP: intervención coronaria percutánea; SCA: síndrome coronario agudo; SLE-CoCr: *stent* de cromo-cobalto liberador de everolimus; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

Tabla 2

Características clínicas de los pacientes en los estudios incluidos

Estudio	REDUCE ¹⁷	GLOBAL LEADERS ¹³	SMART-CHOICE ¹⁸	STOPDAPT-2 ¹⁵	TWILIGHT ¹⁴
Pacientes (TAPD corto/largo)	729/734	7.980/7.988	1.495/1.498	1.523/1.522	3.555/3.564
SCA/población total, %	100	46,9	58,2	38,2	64,3
Seguimiento (meses)	12	24	12	12	24
Definición de la hemorragia	BARC 2-5	BARC 3-5	BARC 2-5	TIMI	BARC 2-5
Media de edad (años)	61,2/60,5	64,5/64,6	64,6/64,4	68,1/69,1	65,2/65,1
Varones, %	82,6/77,3	76,6/76,9	72,7/74,2	78,9/76,5	76,2/76,1
Diabetes mellitus, %	21,6/19,5	25,7/24,9	38,2/36,8	39/38	37,1/36,5
Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, %	47,2/47,2	13,3/12,9	11/10	19,4/17,9	—/—
Nuevos inhibidores del P2Y ₁₂ , % (TAPD corto/12 meses)	58,9/59,5	100/52	23,1/22,4	39,8/37,1	100/100
Media de longitud del <i>stent</i> (mm)	25,5	24,8	37,9	30,4	39,9
Tipo de <i>stent</i>	SLS con recubrimiento luminal de CD34 + anticuerpo	<i>Stent</i> liberador de biolimus A9	SLE-CoCr; SLE de platino-cromo o SLS con polímero biodegradable	SLE-CoCr	SFA autorizado localmente

SCA: síndrome coronario agudo; SFA: *stent* farmacoactivo; SLE-CoCr: *stent* de cromo-cobalto liberador de everolimus; SLS: *stent* farmacoactivo liberador de sirolimus; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

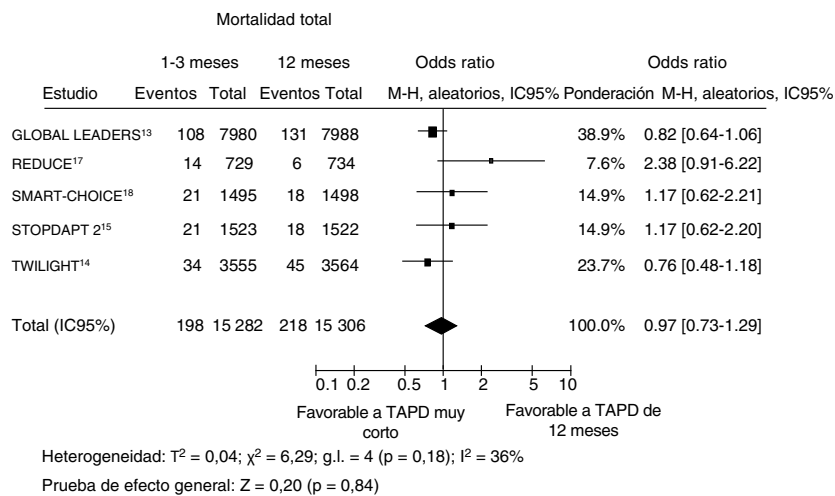


Figura 2. Efecto en la mortalidad de un tratamiento antiagregante plaquetario doble más corto en comparación con un tratamiento más largo, con sus *odds ratio* e IC95%. El tamaño de los símbolos de datos (cuadrados) es aproximadamente proporcional a la ponderación estadística asignada a cada ensayo. IC95%: intervalo de confianza del 95%; M-H: Mantel-Haenszel; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

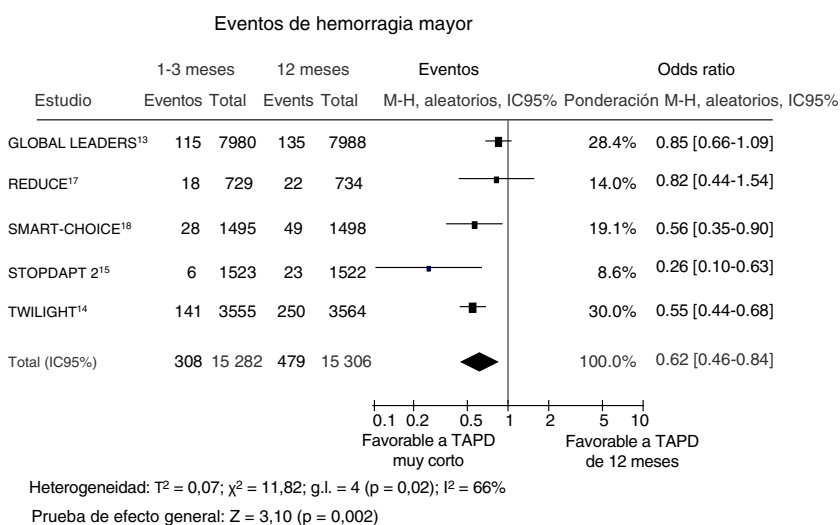


Figura 3. Efecto en los eventos de hemorragia mayor de un tratamiento antiagregante plaquetario doble más corto en comparación con un tratamiento más largo, con sus *odds ratio* e IC95%. El tamaño de los símbolos de datos (cuadrados) es aproximadamente proporcional a la ponderación estadística asignada a cada ensayo. IC95%: intervalo de confianza del 95%; M-H: Mantel-Haenszel; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

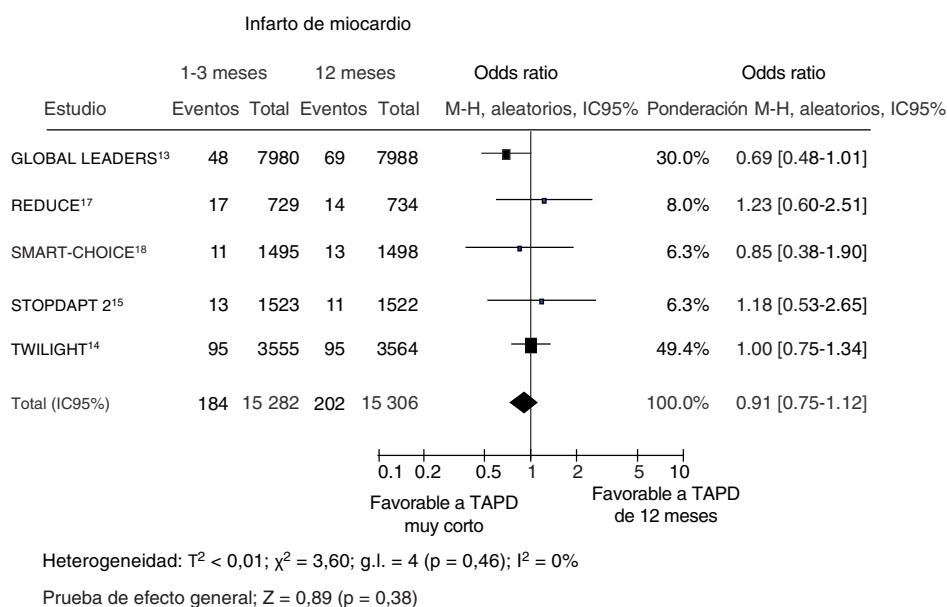


Figura 4. Efecto en el infarto de miocardio de un tratamiento antiagregante plaquetario doble más corto en comparación con un tratamiento más largo, con sus *odds ratio* e IC95%. El tamaño de los símbolos de datos (cuadrados) es aproximadamente proporcional a la ponderación estadística asignada a cada ensayo. IC95%: intervalo de confianza del 95%; M-H: Mantel-Haenszel; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

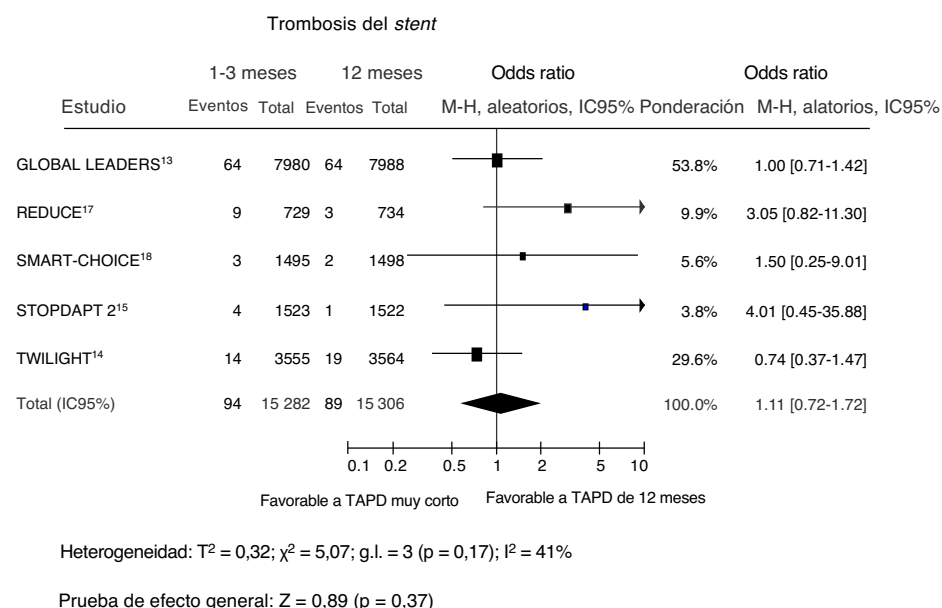


Figura 5. Efecto en la trombosis del stent (definitiva/probable) de un tratamiento antiagregante plaquetario doble más corto en comparación con un tratamiento más largo, con sus *odds ratio* e IC95%. El tamaño de los símbolos de datos (cuadrados) es aproximadamente proporcional a la ponderación estadística asignada a cada ensayo. IC95%: intervalo de confianza del 95%; M-H: Mantel-Haenszel; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

del TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*). Se documentó un evento de hemorragia mayor en 787 pacientes (2,6%).

Tal como se muestra en la figura 3, una menor duración del TAPD redujo significativamente la tasa de eventos de hemorragia mayor (el 2% [308/15.282] frente al 3,1% [479/15.306]; OR = 0,62; IC95%, 0,46-0,84; $p = 0,002$; $p_{het} = 0,02$). La reducción de los eventos hemorrágicos fue aún más significativa en los ensayos en cuya aleatorización se incluyó a pacientes sin eventos en el

momento de suspenderse el TAPD (OR = 0,52; IC95%, 0,40-0,68; $p < 0,0001$; $p_{het} = 0,27$). En el análisis de metarregresión, el aumento del riesgo de eventos hemorrágicos con el TAPD muy corto no se vio influido por el porcentaje de pacientes agudos ($r = 0,007$; IC95%, -0,01 a 0,026; $p = 0,48$). En la evaluación del posible sesgo de publicación, se observó una distribución simétrica de la magnitud media del efecto en el examen visual del gráfico de embudo generado para el riesgo de eventos de hemorragia mayor.

Objetivos secundarios

Infarto de miocardio

Se dispuso de datos sobre las recidivas de infarto de miocardio de 3.552 pacientes (99,8%), de los que 386 (1,3%) presentaron un evento. No se observaron diferencias en el riesgo de infarto de miocardio no mortal entre las estrategias de TAPD más corto o más largo (figura 4). En el análisis de metarregresión, el impacto de la duración del TAPD en el infarto de miocardio no se vio influido por el porcentaje de pacientes con una forma de presentación aguda ($r = 0,009$; IC95%, $-0,005$ a $0,022$; $p = 0,21$).

Trombosis del stent

Se dispuso de datos sobre la TS definitiva/probable en 14.620 pacientes (44,7%); en 1 estudio¹³ se evaluó tan solo la TS definitiva y, además, no se dispuso de datos a los 12 meses. Sufrieron eventos de este tipo 55 pacientes (0,4%), y las tasas fueron comparables entre los pacientes con duraciones del TAPD más corta o más larga (figura 5). En el análisis de metarregresión, el riesgo de TS con un TAPD de menor duración no se vio influido por el porcentaje de pacientes agudos ($r = 0,006$; IC95%, $-0,004$ a $0,005$; $p = 0,81$).

DISCUSIÓN

El presente metanálisis es el primer estudio en el que se aborda el impacto pronóstico de una duración muy corta (1–3 meses) del TAPD en comparación con la duración tradicional de 12 meses en pacientes sometidos a revascularización coronaria percutánea con SFA modernos.

En los últimos años, el desarrollo tecnológico de los SFA ha llevado a una reducción progresiva de las complicaciones trombóticas, y ello conlleva la posibilidad de una pauta de TAPD más breve después de la ICP, si bien el escaso número de ensayos clínicos y la heterogeneidad de estos impiden que se modifique la recomendación de 12 meses de TAPD, que sigue basándose en los resultados del ensayo CURE, ya antiguo^{19,30–33}.

En consecuencia, recientemente se ha revaluado el papel del TAPD, con un desplazamiento progresivo de un tratamiento antitrombótico «protector» para el *stent* implantado a una estrategia de prevención para el paciente destinada a reducir la frecuencia de nuevos eventos isquémicos. La atención ha pasado a centrarse más en la evaluación de los perfiles de riesgo de los pacientes, y ello a menudo ha requerido llegar a un equilibrio entre las complicaciones trombóticas y las hemorrágicas, en especial como resultado del aumento de la complejidad y de la edad más avanzada de la población a la que actualmente se practican las ICP^{34,35}. De hecho, varios estudios y registros^{36–39} han relacionado la anemia y las complicaciones hemorrágicas con una suspensión más temprana del TAPD que lleva a un aumento del riesgo de eventos isquémicos y una reducción de la supervivencia.

La vigente guía sobre revascularización miocárdica recomienda un TAPD de 6 meses como compromiso óptimo entre la trombosis y los eventos hemorrágicos⁸, aunque dejan un margen para la aplicación de estrategias de TAPD más «individualizadas», ya sean más cortas, en el caso de un perfil de riesgo hemorrágico alto y riesgo trombótico bajo, o más largas para los pacientes con una enfermedad coronaria más avanzada o una forma de presentación aguda.

No obstante, los ensayos clínicos aleatorizados recientes han demostrado la no inferioridad del TAPD de 6 meses respecto a los 12 meses tradicionales, incluso en el síndrome coronario agudo,

y ello puede ampliar aún más las indicaciones para una suspensión temprana del TAPD. Concretamente, el ensayo REDUCE¹⁷, centrado específicamente en pacientes con síndrome coronario agudo, documentó a los 2 años de seguimiento la no inferioridad de un TAPD de 3 meses frente al de 1 año en un total de 1.496 pacientes tratados con un SFA de nueva generación (COMBO), de los que casi el 50% tenía infarto de miocardio con elevación del segmento ST y casi el 60% estaba en tratamiento con los iP2Y₁₂ orales más potentes.

La introducción de fármacos antitrombóticos orales como el ticagrelor y el prasugrel ha aportado nuevas opciones para el tratamiento farmacológico de los pacientes sometidos a ICP^{40,41}. Sin embargo, la máxima ventaja pronóstica con esos fármacos es la que se ha demostrado en asociación con el ácido acetilsalicílico. En el contexto del síndrome coronario agudo, estudios recientes^{13,14} indican que para pacientes electivos se puede considerar también el ticagrelor como tratamiento antiagregante plaquetario único (TAPU), que proporciona el beneficio de un antiagregante plaquetario más potente en las fases iniciales tras el implante del *stent* sin exponer al paciente a un riesgo de complicaciones hemorrágicas prolongado.

El ensayo GLOBAL LEADERS¹³ comparó un TAPD de 1 mes seguido de ticagrelor durante 23 meses con el TAPD estándar de 12 meses en 15.968 pacientes, y demostró que el ticagrelor utilizado solo era comparable al TAPD estándar por lo que respecta al objetivo principal de mortalidad e infarto de miocardio.

En el posterior ensayo TWILIGHT¹⁴ se incluyó a pacientes tratados con ICP que tenían un riesgo alto de complicaciones isquémicas y hemorrágicas. Al cabo de 3 meses, el TAPU con ticagrelor se asoció con una reducción significativa en el objetivo principal de seguridad, en comparación con el TAPD de 12 meses (el 3,6 frente al 7,6%; $p < 0,01$), sin que hubiera diferencias en el objetivo isquémico secundario (el 4,3 frente al 4,5%).

Actualmente hay varias opciones de TAPD para los pacientes sometidos a ICP, como diversas combinaciones y duraciones del tratamiento, pero se respaldan en ensayos aleatorizados con SFA dedicados y en subgrupos de pacientes seleccionados. Sin embargo, la heterogeneidad de la población incluida y de la estrategia de TAPD han impedido hasta ahora la generalización de nuestros resultados y la inclusión de estas observaciones en la práctica clínica ordinaria.

El presente metanálisis tiene como objetivo determinar si los beneficios clínicos de un TAPD muy corto en pacientes sometidos a ICP con los nuevos SFA pueden asimilarse a un efecto de «clase» para todas las diferentes estrategias de TAPD en general o, por el contrario, deben tenerse en cuenta tan solo en contextos específicos. Se demuestra que la suspensión temprana del segundo fármaco antiagregante plaquetario en los primeros 1–3 meses tras la aleatorización se asocia con una reducción significativa de las complicaciones hemorrágicas sin que aumente el riesgo de eventos trombóticos, con un efecto nulo en la mortalidad.

El beneficio máximo por lo que respecta a la aparición de eventos hemorrágicos se observó en los estudios que incluyeron a los pacientes en el momento de suspenderse el TAPD, y en los que, por consiguiente, se evaluaron tan solo los beneficios del TAPU al tiempo que se excluía a los pacientes que sufrieron un evento durante la primera fase de TAPD obligatorio. Sin embargo, un subanálisis previo del ensayo PLATO⁴⁰ puso de manifiesto que los eventos hemorrágicos relacionados con injertos de *bypass* arterial no coronarios se produjeron durante los primeros 30 días siguientes a la aleatorización, lo cual indicaba también la importancia de una estratificación correcta del perfil de riesgo de los pacientes, teniendo en cuenta tanto las características clínicas como las angiográficas, incluso antes de la ICP, con objeto de asignar a los pacientes la mejor estrategia para la revascularización coronaria y el tratamiento antitrombótico.

Aunque un TAPD muy corto parece seguro y eficaz para la mayoría de los pacientes tratados con los SFA modernos, un enfoque más individualizado sigue estando justificado y serán necesarios nuevos ensayos clínicos para aportar más luz sobre qué criterios aplicar para la optimización del TAPD.

Limitaciones

Este metanálisis tiene ciertas limitaciones. La más importante es la relativa a la síntesis de datos de ensayos clínicos que incluyen tanto a pacientes con un síndrome coronario crónico como a pacientes con un síndrome coronario agudo, y con perfiles de riesgo isquémico y hemorrágico diferentes. Sin embargo, no se observó una heterogeneidad significativa en nuestros objetivos principales de eficacia y seguridad, y además este amplio espectro de pacientes podría constituir también un punto fuerte de nuestro metanálisis al revelar la viabilidad de un TAPD muy corto en una población amplia, a gran escala, como ocurre en la práctica clínica real.

Por otra parte, las definiciones del objetivo primario combinado eran diferentes entre los distintos estudios (y en determinados ensayos se incluyeron la TS, el ictus y los eventos hemorrágicos mayores), por lo que se ha preferido evaluar la mortalidad como objetivo principal de nuestro análisis y cada uno de los componentes del riesgo isquémico (infarto de miocardio). Sin embargo, a la vista de los resultados negativos de nuestro análisis y de las conclusiones similares obtenidas en estudios anteriores^{42–44}, no se prevé que los resultados fueran distintos si se evaluara la tasa de MACE total.

El uso de *stents* diferentes es otra limitación importante. Los *stents* se limitaron a las tecnologías de SFA más recientes, que producen una reendotelización más rápida y menos riesgo de trombosis⁴². Además, se incluyeron diferentes estrategias de antiagregación plaquetaria, puesto que el ácido acetilsalicílico se suspendió en la mayoría de los ensayos, mientras que el tratamiento a largo plazo consistió en ticagrelor o clopidogrel. Asimismo, no se pudo evaluar los estudios que mantuvieron el TAPD durante 1 o 3 meses por separado, debido al bajo número de ensayos incluidos. No obstante, nuestros resultados no difieren de las conclusiones previas de ensayos y metanálisis realizados con un TAPD de 6 frente a 12 meses⁴³, si bien hasta el momento no hay ningún estudio que haya comparado una estrategia de 1 a 3 meses con la de 6 meses. Además, un TAPD de 30 días ha resultado suficiente para prevenir los eventos trombóticos con los SFA más modernos⁴⁴.

Por último, la estrategia de aleatorización tardía utilizada en algunos ensayos, limitando la inclusión a los pacientes que no habían sufrido ningún evento al final de la duración mínima prevista del TAPD, puede haber excluido a los pacientes con alto riesgo que podrían haber obtenido un beneficio superior con un TAPD más corto o más prolongado, como son los de edad avanzada, los que tienen una forma de presentación con un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST y los que tienen diabetes o insuficiencia renal o necesitan anticoagulación oral.

CONCLUSIONES

Según el presente metanálisis, la suspensión del TAPD tras un periodo corto (1–3 meses) se asocia con una reducción significativa de las hemorragias mayores en comparación con el tratamiento estándar de 12 meses sin que haya un aumento de los eventos isquémicos mayores y con una supervivencia comparable. Se puede considerar con seguridad un TAPD muy corto para los pacientes sometidos a ICP con los SFA modernos, en especial si

están en alto riesgo de complicaciones hemorrágicas. Serán necesarios nuevos ensayos aleatorizados para definir la mejor estrategia de antiagregación plaquetaria a largo plazo.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La vigente guía de revascularización miocárdica recomienda un TAPD de 6 meses como un compromiso óptimo entre los eventos trombóticos y los hemorrágicos.
- Ensayos aleatorizados recientes muestran la viabilidad de las estrategias de TAPD extremadamente cortas (< 6 meses) y la interrupción temprana del ácido acetilsalicílico.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Se ha realizado un metanálisis de 5 ensayos clínicos aleatorizados con más de 30.000 pacientes sometidos a ICP con SFA modernos.
- Se demuestra que la suspensión temprana del segundo fármaco antiagregante plaquetario en los primeros 1–3 meses tras la aleatorización se asocia con una reducción significativa de las complicaciones hemorrágicas sin que aumente el riesgo de eventos trombóticos, con un efecto nulo en la mortalidad.
- Serán necesarios nuevos ensayos clínicos para aportar más luz sobre qué criterios aplicar para la optimización del TAPD.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recresp.2020.03.013>

BIBLIOGRAFÍA

1. Palmerini T, Benedetto U, Biondi-Zoccai G, et al. Long-Term Safety of Drug-Eluting and Bare-Metal Stents: Evidence From a Comprehensive Network Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2496–2507.
2. De Luca G, Smits P, Hofma SH, et al. Drug-Eluting Stent in Primary Angioplasty (DESERT 3) cooperation Everolimus eluting stent vs first generation drug-eluting stent in primary angioplasty: A pooled patient-level meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*. 2017;244:121–127.
3. Verdoia M, Schaffer A, Barbieri L, et al. Benefits from new ADP antagonists as compared with clopidogrel in patients with stable angina or acute coronary syndrome undergoing invasive management: a meta-analysis of randomized trials. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2014;63:339–350.
4. De Luca G, Navarese E, Marino P. Risk profile and benefits from Gp IIb/IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2009;30:2705–2713.
5. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41:407–477.
6. Wilson PWF, Polonsky TS, Miedema MD, Khera A, Kosinski AS, Kuvshinov JT. Systematic Review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139:e1144–e1161.

7. Mehta SR, Bailey KR, Cantor WJ, et al. members of the Secondary Panel 2018 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology Focused Update of the Guidelines for the Use of Antiplatelet Therapy. *Can J Cardiol*. 2018;34:214–233.
8. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. ESC Scientific Document Group ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies 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 Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39:213–260.
9. Varenne O, Cook S, Sideris G, et al. SENIOR Investigators. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): A randomised single-blind trial. *Lancet*. 2018;391:41–50.
10. Raber L, Kelbaek H, Ostojic M, et al. COMFORTABLE AMI Trial Investigators Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: The COMFORTABLE AMI randomized trial. *JAMA*. 2012;308:777–787.
11. Nikolsky E, Stone GW, Kirtane AJ, et al. Gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndromes: incidence, predictors, and clinical implications: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1293–1302.
12. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. WOEST study investigators Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381:1107–1115.
13. Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, et al. GLOBAL LEADERS Investigators 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.
14. 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.
15. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al. STOPDAPT-2 Investigators. 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.
16. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W65–W94.
17. De Luca G, Damen SA, Camaro C, et al. Collaborators 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.
18. Hahn JY, Song YB, Oh JH, 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.
19. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators 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.
20. Kim BK, Hong MK, Shin DH, et al. RESET Investigators. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1340–1348.
21. Feres F, Costa RA, Abizaid A, et al. OPTIMIZE Trial Investigators Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA*. 2013;310:2510–2522.
22. Qi J, Li Y, Li J, et al. Safety and efficacy of 6-month versus 12-month dual antiplatelet therapy in patients after implantation of multiple biodegradable polymer-coated sirolimus-eluting coronary stents: Insight from the I-LOVE-IT 2 trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;89(S1):555–564.
23. 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.
24. Colombo A, Chieffo A, Frasieri A, et al. Second Generation Drug-Eluting Stents Implantation Followed by Six Versus Twelve-Month - Dual Antiplatelet Therapy-The SECURITY Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2086–2097.
25. Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Ten Berg JM, et al. Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Safety And Efficacy of 6 Months Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stenting (ISAR-SAFE) Trial Investigators 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.
26. Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al. SMART-DATE investigators 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391:1274–1284.
27. Valgimigli M, Campo G, Monti M, et al. Short- versus long-term duration of dual antiplatelet therapy after coronary stenting (PRODIGY): a randomized multicenter trial. *Circulation*. 2012;125:2015–2026.
28. Gilard M, Barragan P, Al Noryani A, et al. Is 6 months DAPT after coronary stenting not inferior to 24 months? The Italic/Italic + Randomized trial. Results of the one year primary endpoint. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:777–786.
29. Kedhi E, Fabris E, van der Ent M, et al. Six months versus 12 months dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in ST-elevation myocardial infarction (DAPT-STEMI): randomised, multicentre, non-inferiority trial. *BMJ*. 2018;363:k3793.
30. Bona KH, Mannsverk J, Wiseth R, et al. NORSTENT Investigators. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2016;375:1242–1252.
31. Verdoia M, Kedhi E, Ceccon C, Suryapranata H, De Luca G. Duration of dual antiplatelet therapy and outcome in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous revascularization: A meta-analysis of 11 randomized trials. *Int J Cardiol*. 2018;264:30–38.
32. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C, et al. Drug-Eluting Stent in Primary Angioplasty (DESERT) Cooperation Drug-eluting vs bare-metal stents in primary angioplasty: a pooled patient-level meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2012;172:611–621.
33. 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.
34. Costa F, van Klaveren D, James S, et al. PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: A pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017;389:1025–1034.
35. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, et al. DAPT Study Investigators. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2016;315:1735–1749.
36. Baber U, Mehran R, Giustino G, et al. Coronary Thrombosis and Major Bleeding After PCI With Drug-Eluting Stents: Risk Scores From PARIS. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2224–2234.
37. Avezum A, Makkisse M, Spencer F, et al. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J*. 2005;149:67–73.
38. Brener SJ, Mehran R, Dangas GD, et al. Relation of Baseline Hemoglobin Levels and Adverse Events in Patients With Acute Coronary Syndromes (from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy and Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction Trials). *Am J Cardiol*. 2017;119:1710–1716.
39. Yazji K, Abdul F, Elangovan S, et al. Baseline anemia in patients undergoing percutaneous coronary intervention after an acute coronary syndrome-A paradox of high bleeding risk, high ischemic risk, and complex coronary disease. *J Interv Cardiol*. 2017;30:491–499.
40. 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.
41. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes *N Engl J Med*. 2007;357:2001–2015.
42. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C, et al. Drug-Eluting Stent in Primary Angioplasty (DESERT) Cooperation Drug-eluting vs bare-metal stents in primary angioplasty: a pooled patient-level meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2012;172:611–621.
43. Verdoia M, Schaffer A, Barbieri L, et al. Optimal Duration of Dual Antiplatelet Therapy After DES Implantation: A Meta-Analysis of 11 Randomized Trials. *Angiology*. 2016;67:224–238.
44. Wernly B, Rezar R, Gurbel P, Jung C. Short-term dual antiplatelet therapy (DAPT) followed by P2Y12 monotherapy versus traditional DAPT in patients undergoing percutaneous coronary intervention: meta-analysis and viewpoint. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;49:173–176.