

## Editorial

## Tratamiento antiagregante para pacientes sometidos a implante percutáneo de válvula aórtica: hora de compartir datos



## Antiplatelet Strategies in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation—Data Sharing Is Caring

Wieneke Vlastra y Ronak Delewi\*

Heart Center, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, Países Bajos

Historia del artículo:

On-line el 17 de enero de 2018

Por fortuna, en la medicina cardiovascular occidental moderna, las complicaciones graves tras las intervenciones clínicas son relativamente raras. Desde un punto de vista epidemiológico, estas tasas de eventos bajas quizá resulten menos cómodas. Los investigadores necesitan grandes inversiones para llevar a cabo ensayos clínicos con la potencia estadística suficiente. Por consiguiente, en la continua búsqueda de datos basados en la evidencia, se han desarrollado estrategias metodológicas alternativas destinadas a abordar estas tasas de eventos bajas y aumentar la potencia estadística. El primer enfoque consiste en cambiar el objetivo clínico principal y utilizar un objetivo indirecto que lo sustituya. Los objetivos indirectos se emplean con frecuencia en los estudios exploratorios de generación de hipótesis. Se plantea la hipótesis de que, si una estrategia terapéutica concreta influye favorablemente en un factor de riesgo cardiovascular (por ejemplo, la presión arterial o un determinado biomarcador), esto puede reducir los eventos clínicos (muerte, ictus, infarto de miocardio).

Una segunda estrategia frecuente es el uso de objetivos combinados como criterio de valoración principal. La principal ventaja de emplear estos objetivos es la eficacia estadística (menor tamaño muestral, resultados del estudio disponibles más pronto); además puede definirse una medida de resumen de la eficacia. Una de las limitaciones de los objetivos combinados es que pueden ocultar otro resultado negativo. Estas primeras 2 opciones hacen posibles las comparaciones estadísticas al aumentar la incidencia absoluta de eventos.

Una tercera opción que resulta útil es ampliar el tamaño total de la población mediante la combinación de toda la evidencia disponible. El planteamiento de alcanzar un objetivo superior combinando datos se corresponde con la tendencia actual a compartir y analizar colectivamente los resultados de las diversas comunidades investigadoras. Se puede alentar con firmeza la cooperación de distintos centros de estudio, ya que

aumenta el tamaño muestral y también la validez de los resultados de los estudios individuales. En este artículo editorial se evalúa la evidencia actual sobre las estrategias de tratamiento antiagregante plaquetario tras el implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI), combinada de los registros y los datos de ensayos controlados y aleatorizados (ECA).

Siguiendo la tendencia de la medicina moderna, el TAVI es actualmente una intervención relativamente segura, con unas tasas bajas de complicaciones graves. Sin embargo, estos resultados graves muy poco frecuentes se asocian con un aumento de morbilidad y mortalidad, y por consiguiente requieren estrategias de tratamiento apropiadas. Dos de las complicaciones más temidas asociadas al TAVI son los eventos tromboembólicos y hemorrágicos. El infarto de miocardio se da en un 1% del total de pacientes en los primeros 30 días siguientes al TAVI. El ictus después de un TAVI, incluido el accidente isquémico transitorio (AIT), se da con una frecuencia superior (5-6%)<sup>1</sup>. Estos ictus clínicos parecen ser la punta del iceberg de la carga de embolización cerebral real asociada con el TAVI. La resonancia magnética cerebral con ponderación de difusión realizada en la primera semana tras el TAVI muestra nuevas lesiones isquémicas en 3/4 pacientes tratados con TAVI, con un promedio de 4 lesiones por paciente, dispersas por todas las regiones cerebrales<sup>2</sup>. No obstante, continúa sin estar clara su trascendencia clínica<sup>3</sup>. En esta población anciana y frágil tratada con TAVI, el ictus se asocia a un aumento de 3,5 veces en la mortalidad los primeros 30 días tras la intervención<sup>4</sup>. Para reducir estos eventos trombóticos, las actuales guías basadas en la opinión de expertos recomiendan de 3 a 6 meses de tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) después del TAVI. El motivo que subyace al TAPD periintervención deriva principalmente de la práctica habitual en las intervenciones coronarias percutáneas. Además, al inicio del empleo del TAVI se temía que el apoyo hemodinámico con circulación extracorpórea indujera la activación y el consumo de plaquetas<sup>5</sup>.

Sin embargo, hoy el apoyo hemodinámico extracorpóreo apenas se emplea durante el TAVI. Por otro lado, el empleo inicial de sistemas de aplicación y catéteres de gran tamaño para el TAVI en combinación con fármacos antitrombóticos se asociaba con un riesgo de complicaciones hemorrágicas considerable. Se han descrito hemorragias en un 41% de los pacientes después del TAVI, la mayoría de ellas definidas como hemorragias mayores (22%)

## VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.06.013>, Rev Esp Cardiol. 2018;71:257–267.

\* Autor para correspondencia: Heart Center, Department of Cardiology, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Meibergdreef 9, 1105AZ Amsterdam, Países Bajos.

Correo electrónico: [r.delewi@amc.uva.nl](mailto:r.delewi@amc.uva.nl) (R. Delewi).

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.10.013>

0300-8932/© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

o con peligro para la vida (16%)<sup>6</sup>. La mayoría de estas hemorragias están relacionadas con la intervención; no obstante, las complicaciones hemorrágicas después de la fase periintervención se dan en un 6% del total de pacientes y tienen gran correlación con la mortalidad en el primer año tras el TAVI (*hazard ratio* ajustada = 3,91; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 2,67-5,71;  $p < 0,001$ )<sup>7</sup>. En conclusión, tanto las complicaciones tromboembólicas como las hemorrágicas después del TAVI se asocian con mala evolución, deterioro de la calidad de vida y aumento de los costes de la asistencia sanitaria. Así pues, los datos sobre estrategias antitrombóticas destinadas a reducir estos eventos en los pacientes tratados con TAVI son más que bienvenidas.

Como se describe en su artículo recientemente publicado en *Revista Española de Cardiología*, Verdoia et al.<sup>8</sup> han realizado un metanálisis combinando la evidencia actualmente disponible sobre el tratamiento antitrombótico en pacientes a los que se practica un TAVI. Felicitamos a los autores por un metanálisis bien realizado sobre esta importante cuestión. Para abordar el problema de las bajas tasas de eventos, el metanálisis incluyó 5 estudios de comparación del TAPD con el tratamiento antiagregante plaquetario único (TAPU) y 4 estudios de comparación del TAPD con el TAPU más anticoagulación oral (ACO). Se incluyó a 8.000 pacientes en total. Los autores llegan a la conclusión de que la mortalidad total se redujo significativamente en los pacientes tratados con TAPD en comparación con los tratados con TAPU (con o sin ACO) (*odds ratio* [OR] = 0,81; IC95%, 0,70-0,93;  $p = 0,003$ ). Este efecto fue similar al seleccionar los estudios que compararon el TAPD frente al TAPU sin ACO (OR = 0,80; IC95%, 0,69-0,93;  $p = 0,004$ ) y no fue significativo en los estudios de comparación del TAPD frente al TAPU con ACO (OR = 0,86; IC95%, 0,55-1,35;  $p = 0,51$ ). Además, hubo una tendencia no significativa a una tasa de ictus inferior en los pacientes tratados con TAPD que en los tratados con TAPU con o sin ACO (OR = 0,83; IC95%, 0,63-1,10;  $p = 0,20$ ). Los autores llegan a la conclusión de que las tasas de hemorragia fueron similares en los pacientes tratados con TAPD y los tratados con TAPU con o sin ACO (OR = 1,69; IC95%, 0,86-3,31;  $p = 0,13$ ). La conclusión de los autores es que el TAPD se asoció con una reducción significativa de la mortalidad sin un aumento significativo de las hemorragias mayores, y por lo tanto respaldan la estrategia actual recomendada por las guías.

Los resultados del metanálisis son interesantes y contrastan con los datos de los ECA (combinados) actualmente disponibles<sup>9</sup>. El mayor ECA sobre este mismo tema ( $n = 222$ )<sup>10</sup> realizado hasta la fecha se publicó simultáneamente con el metanálisis de Verdoia et al. Por consiguiente, actualmente hay un total de 3 ECA que evalúan la comparación de TAPD frente a TAPU en pacientes tratados con TAVI, con un total de 421 pacientes. En el seguimiento realizado a los 30 días, los pacientes tratados con TAPD y con TAPU tuvieron mortalidades comparables (13 frente a 10 pacientes). Asimismo la frecuencia de ictus/AIT fue la misma en los 2 grupos de tratamiento ( $n = 5$ )<sup>10-12</sup>. El número absoluto de hemorragias se indicó en tan solo 2 de los ensayos ( $n = 301$ ): las hemorragias con peligro para la vida y las hemorragias mayores fueron más de 2 veces más frecuentes en los pacientes tratados con TAPD ( $n = 16$ ) que en los tratados con TAPU ( $n = 7$ ), y esta diferencia fue estadísticamente significativa en el ensayo ARTE ( $p = 0,038$ )<sup>10,12</sup>. En la actualidad no hay disponibles datos aleatorizados de comparación del TAPD con los ACO. El ensayo POPular TAVI (NCT02247128) está en la fase de reclutamiento y aleatorización de los pacientes tratados con ACO para la administración de clopidogrel o de ningún tratamiento antiagregante plaquetario adicional. En resumen, los ECA actualmente disponibles indicarían que el TAPU es no inferior al TAPD por lo que respecta a la mortalidad o el ictus y que se asocia, además, con hemorragias menos graves.

¿Cómo puede explicarse esta discrepancia entre el reciente metanálisis y los datos de estudios aleatorizados actualmente disponibles? Los ECA a gran escala y bien realizados se consideran el patrón de referencia. Sin embargo, no es infrecuente que los metanálisis y los ECA de tamaño importante lleguen a conclusiones diferentes. Aproximadamente una tercera parte de los resultados de ECA grandes no fueron predichos de manera exacta por los metanálisis sobre el mismo tema previamente publicados<sup>13</sup>. Una explicación parcial puede ser la heterogeneidad de los estudios incluidos en los metanálisis. En el de Verdoia et al. se incluyeron 5 estudios en los que se evaluó el TAPU frente al TAPD. Entre estos estudios (2 ECA pequeños, 2 estudios observacionales pequeños y 1 registro grande), se observó una considerable divergencia en cuanto a las OR de mortalidad e ictus. Los 4 estudios pequeños se encontraban a ambos lados de la línea de ausencia de diferencias, sin que individualmente alcanzaran la significación estadística, debido al bajo número de eventos (tasas de mortalidad, 3-12; tasas de ictus, 1-3)<sup>11,12,14,15</sup>. En cambio, el quinto estudio, un registro amplio de Estados Unidos, presentado en el congreso de *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics* de 2015, incluyó a 4.132 pacientes y también un gran número de eventos (mortalidad,  $n = 550$ ; ictus,  $n = 140$ )<sup>16</sup>. Por consiguiente, la conclusión del metanálisis (para la comparación del TAPD con el TAPU, sin ACO) se debió en más de un 90% a los resultados de un único registro amplio. En este caso, existe la posibilidad de que resumir los resultados de diferentes tipos de estudios en un solo valor de OR sea una simplificación excesiva de una cuestión compleja.

Así pues, ¿cómo se debe interpretar este metanálisis? La dificultad está en que la única alternativa basada en la evidencia existente está formada por una serie de ECA pequeños. Los clínicos deben tener en cuenta que es posible que el metanálisis de Verdoia et al. y la serie de ECA pequeños respondan a preguntas diferentes y sean complementarios. Basándonos en nuestra propia experiencia, planteamos la hipótesis de que los participantes que dan su consentimiento para ser incluidos en ECA sobre TAVI son con frecuencia más jóvenes y tienen menos comorbilidades que los pacientes que rehúsan participar. Esto puede limitar la posibilidad de generalización de los ECA a la población total tratada con TAVI y puede motivar también unas tasas de eventos bajas, como las descritas en los ensayos antes comentados. Otra posibilidad, a pesar de que hay factores de confusión importantes, es que un registro a gran escala como el incluido en el metanálisis proporcione datos de la práctica clínica real sobre estrategias antiagregantes plaquetarias individualizadas para cada paciente. Es probable que los pacientes con bajo riesgo de tromboembolia del registro recibieran TAPU en vez de TAPD. Por consiguiente, podría proponerse que esta estrategia individualizada previno un aumento de las tasas de complicaciones hemorrágicas. Así pues, ambos métodos de estudio tienen ventajas e inconvenientes. Los clínicos pueden considerar la conveniencia de combinarlos al buscar respuestas. Creemos que combinar los datos de pacientes individuales, a pesar de que sea laborioso y requiera una amplia colaboración, puede aumentar la potencia estadística y, al mismo tiempo, permitir la comparación de resultados de diferentes estudios y centros. Además, la variación existente entre los pacientes de los estudios en series de datos combinadas puede usarse para realizar análisis de subgrupos y pruebas de interacción.

El presente metanálisis subraya la necesidad de más datos sobre este importante tema. Nosotros alentamos la puesta en marcha de ensayos aleatorizados a gran escala y también de registros que incluyan datos de la práctica clínica real. La puesta en común de estos datos entre investigadores y clínicos mediante bases de datos de libre acceso parece ser el camino a seguir. Los clínicos y los pacientes obtendrán un beneficio de la diversidad de tipos de ensayos en el proceso de toma de decisiones respecto a la estrategia antitrombótica óptima tras el TAVI.

**CONFLICTO DE INTERESES**

No se declara ninguno.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016;374:1609–1620.
- Pagnesi M, Martino EA, Chiarito M, et al. Silent cerebral injury after transcatheter aortic valve implantation and the preventive role of embolic protection devices: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016;221:97–106.
- Hassell ME, Nijveldt R, Roos YB, et al. Silent cerebral infarcts associated with cardiac disease and procedures. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10:696–706.
- Eggebrecht H, Schmermund A, Voigtlander T, Kahlert P, Erbel R, Mehta RH. Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a meta-analysis of 10,037 published patients. *EuroIntervention*. 2012;8:129–138.
- Grube E, Laborde JC, Gerckens U, et al. Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease: the Siegburg first-in-man study. *Circulation*. 2006;114:1616–1624.
- Genereux P, Head SJ, Van Mieghem NM, et al. Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2317–2326.
- Genereux P, Cohen DJ, Mack M, et al. Incidence, predictors, and prognostic impact of late bleeding complications after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2605–2615.
- Verdoia M, Barbieri L, Nardin M, Suryapranata H, De Luca G. Dual Versus Single Antiplatelet Regimen With or Without Anticoagulation in Transcatheter Aortic Valve Replacement: Indirect Comparison and Meta-analysis. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:257–267.
- Hassell ME, Hildick-Smith D, Durand E, et al. Antiplatelet therapy following transcatheter aortic valve implantation. *Heart*. 2015;101:1118–1125.
- Rodes-Cabau J, Masson JB, Welsh RC, et al. Aspirin Versus Aspirin Plus Clopidogrel as Antithrombotic Treatment Following Transcatheter Aortic Valve Replacement With a Balloon-Expandable Valve: The ARTE (Aspirin Versus Aspirin + Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation) Randomized Clinical Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:1357–1365.
- Stabile E, Pucciarelli A, Cota L, et al. SAT-TAVI (single antiplatelet therapy for TAVI) study: a pilot randomized study comparing double to single antiplatelet therapy for transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol*. 2014;174:624–627.
- Ussia GP, Scarabelli M, Mule M, et al. Dual antiplatelet therapy versus aspirin alone in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2011;108:1772–1776.
- LeLorier J, Gregoire G, Benhaddad A, Lapierre J, Derderian F. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. *N Engl J Med*. 1997;337:536–542.
- Durand E, Blanchard D, Chassaing S, et al. Comparison of two antiplatelet therapy strategies in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2014;113:355–360.
- Poliacikova P, Cockburn J, de Belder A, Trivedi U, Hildick-Smith D. Antiplatelet and antithrombotic treatment after transcatheter aortic valve implantation - comparison of regimens. *J Invasive Cardiol*. 2013;25:544–548.
- Sherwood MW, Vora AN, Vemulapalli S, et al. TCT-103 National variation in post-TAVR. Antithrombotic therapy utilization and associated outcomes: Insights from the STS/ACC TVT Registry [abstract]. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:B47–B48.