

Editorial

Duración del tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble tras la implantación de *stents* farmacoactivos: el jurado continúa reunido



Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Drug-eluting Stents Implantation: The Jury Is Still Out

Stefanie Schulz-Schüpke^{a,b} y Adnan Kastrati^{a,b,*}

^aDeutsches Herzzentrum München, Technische Universität, Munich, Alemania

^bDZHK, Partner Site Munich Heart Alliance, Munich, Alemania

Historia del artículo:

On-line el 26 de junio de 2015

Los pacientes a quienes se implantan *stents* farmacoactivos (SFA) requieren una pauta de tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble (DAPT, *dual antiplatelet therapy*) con ácido acetilsalicílico y un antagonista de los receptores del difosfato de adenosina (ADP)¹. Se ha demostrado que este tratamiento es superior a la terapia de anticoagulación por lo que respecta a las complicaciones isquémicas y hemorrágicas perintervención². Mientras que el ácido acetilsalicílico suele prescribirse de por vida, no se ha definido la duración óptima del tratamiento con el bloqueante de los receptores de ADP como parte del DAPT. Esta falta de evidencia al respecto se refleja también en las divergencias existentes entre las recomendaciones de las guías de las Sociedades de Cardiología de Europa y de los Estados Unidos. Mientras las guías europeas no recomiendan una duración del tratamiento de más de 6 meses en los pacientes con angina estable y SFA¹, las estadounidenses indican que los pacientes con SFA que no tienen un alto riesgo de sangrado deben recibir DAPT durante un mínimo de 12 meses³.

EL PASADO

Es de destacar que la duración óptima del DAPT para los *stents* metálicos sin recubrimiento no se definió por falta de ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECA) específicos sobre este tema⁴. Desde 2006 se han publicado varios estudios observacionales que ponen de manifiesto un mayor riesgo de trombosis del *stent* con los SFA de primera generación en comparación con los *stents* metálicos sin recubrimiento⁵. Aunque análisis posteriores, más completos, han confirmado la seguridad global de los SFA, también se ha observado un cambio a lo largo del tiempo, con un mayor número de trombosis tardías con los SFA de primera generación que con los *stents* metálicos sin recubrimiento⁶. La trombosis del *stent* se asocia casi inevitablemente a un infarto agudo de miocardio y a una tasa de mortalidad elevada⁷. Estos resultados de los estudios

observacionales llevaron a la realización de varios ECA destinados a determinar la duración óptima del DAPT. En un reciente metanálisis de 4 ECA de diseño abierto⁸⁻¹¹ se observó una ausencia de efectos beneficiosos en cuanto a protección isquémica, pero se registró un aumento de las hemorragias mayores con el tratamiento prolongado¹². Otros ECA de diseño abierto publicados en fechas más recientes, que principalmente incluyeron SFA de nueva generación, han confirmado que los episodios isquémicos no se reducen con un DAPT prolongado¹³⁻¹⁶.

EL PRESENTE

En el congreso de la *American Heart Association* celebrado en Chicago en noviembre de 2014, se presentaron 2 ECA con diseño doble ciego, largamente esperados, sobre la duración del DAPT después de la implantación de un SFA.

El ensayo ISAR-SAFE, un estudio iniciado por los propios investigadores, es el mayor ensayo, y el único a doble ciego, que ha evaluado la utilidad de acortar el tiempo de uso del DAPT de los 12 a los 6 meses después de la colocación de un SFA. Como consecuencia de una tasa de episodios muy inferior a la esperada y de un reclutamiento lento, el estudio fue interrumpido de manera prematura tras la inclusión de 4.005 pacientes (de los 6.000 previstos). En este estudio se observó una ausencia de diferencias, con 6 frente a 12 meses de DAPT, por lo que respecta a un objetivo clínico neto formado por la combinación de muerte, infarto de miocardio, trombosis de *stent*, ictus y hemorragia mayor según los criterios de *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI). Las tasas de hemorragia mayor TIMI fueron similares en los dos grupos. Sin embargo, tras la aplicación de definiciones más modernas y más sensibles del sangrado, como la de los *Bleeding Academic Research Criteria* (BARC), se observó una reducción significativa de la tasa de hemorragias con la pauta corta de tratamiento de 6 meses (1,4% frente a 2,8%; $p = 0,002$). No obstante, los resultados deben interpretarse con cuidado, teniendo en cuenta la finalización prematura del estudio y las tasas de episodios muy inferiores a las esperadas¹⁷.

El ensayo doble ciego DAPT contó con 9.961 pacientes tratados con implantación de SFA y es, con mucho, el más amplio realizado con el objetivo de determinar la duración óptima del DAPT después

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.01.010>, Rev Esp Cardiol. 2015;68:838-45.

* Autor para correspondencia: ISARResearch Center, Deutsches Herzzentrum München, Lazarettstr. 36, 80636 Munich, Alemania.

Correo electrónico: kastrati@dzm.mhn.de (A. Kastrati).

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.03.018>

0300-8932/© 2015 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

de la colocación de SFA, y el único que tiene la potencia estadística suficiente para evaluar objetivos difíciles¹⁸. Este ensayo se diseñó en respuesta a una solicitud de la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos y fue financiado por 8 fabricantes de *stents* y de productos farmacéuticos. En este ensayo, el DAPT con clopidogrel o con prasugrel durante 30 meses fue superior al de 12 meses en los 2 principales objetivos de eficacia: la trombosis del *stent* (definitiva y probable según los criterios del *Academic Research Consortium* [ARC]) y la combinación de muerte, infarto de miocardio o ictus (eventos adversos cardiovasculares mayores, MACE). De hecho, la tasa de trombosis de *stent* definitiva se redujo significativamente, del 1,2% al 0,3%, con el DAPT prolongado. La ventaja en cuanto a la disminución de los episodios de MACE se debió a una reducción de los infartos de miocardio. Tiene interés señalar que, en el 55% de los pacientes, el infarto de miocardio no se asoció a una trombosis de *stent*, sino que se produjo fuera del segmento vascular tratado con el *stent*. Esto sugiere una protección frente a la rotura de la placa en los vasos coronarios fuera del área tratada con *stents* con el empleo de DAPT (prevención secundaria). En el ensayo DAPT, las trombosis de *stent* y los infartos de miocardio aumentaron en ambos grupos de estudio en los primeros 3 meses siguientes a la retirada de la tienopiridina. En estudios epidemiológicos anteriores se había señalado una agrupación similar de los episodios isquémicos después de suspender el clopidogrel¹⁹. No se sabe si esto refleja simplemente una necesidad continuada de DAPT o una hiperreactividad plaquetaria transitoria tras retirar la tienopiridina (un efecto denominado «fenómeno de rebote»). Los estudios preclínicos²⁰ y clínicos²¹ realizados para evaluar el fenómeno de rebote no pudieron confirmar su existencia. Teniendo en cuenta la reducción de las trombosis de *stent* y de los infartos de miocardio observada en el ensayo DAPT, ¿deben recibir los pacientes DAPT durante 30 meses o incluso de por vida? Para responder esta pregunta, hay que señalar que el aumento de la eficacia se produjo a expensas de un incremento del riesgo de hemorragia¹⁸. La tasa de hemorragias moderadas o graves según los criterios del *Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries* (GUSTO) (definidas como una hemorragia intracraneal, o bien un sangrado que causa un deterioro hemodinámico y requiere una intervención, o bien un sangrado que precisa una transfusión de sangre) aumentó de manera significativa, pasando del 1,6% al 2,5% con el tratamiento prolongado. Además, la mortalidad aumentó en los pacientes con un DAPT prolongado (2% frente a 1,5%, $p = 0,05$ a los 30 meses; y 2,3% frente a 1,8%, $p = 0,04$ a los 33 meses). Se observaron efectos opuestos sobre los objetivos de valoración isquémicos y hemorrágicos, y el aumento de la mortalidad global con el DAPT prolongado impide realizar recomendaciones definitivas para la práctica clínica. Tanto las complicaciones hemorrágicas como las isquémicas se asocian a la mortalidad a largo plazo²². Separar los resultados clínicos en objetivos isquémicos y hemorrágicos puede ser útil para la detección de los mecanismos de acción. Sin embargo, para evaluar los efectos globales de un tratamiento en los pacientes, es importante determinar la mortalidad y la morbilidad global. La mejor forma de reflejarlo es utilizando objetivos clínicos «netos», que incluyan tanto los resultados hemorrágicos como los isquémicos. La FDA, que inició el ensayo DAPT, recomienda en la actualidad que, teniendo en cuenta los resultados del ensayo, «los profesionales de la asistencia sanitaria no deberían cambiar la forma en que ahora prescriben estos medicamentos»²³.

En el artículo de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, de la Torre Hernández et al presentan los resultados de un análisis de datos emparejados de los registros ESTROFA-DAPT y ESTROFA-2²⁴. Estos autores realizaron un emparejamiento según la puntuación de propensión de pacientes tratados con SFA de nueva generación a los que se asignó un periodo de DAPT de 6 meses en el registro ESTROFA-DAPT o un de 12 meses en el registro ESTROFA-2. En el análisis se incluyeron 1.286 pacientes de cada grupo. No se observaron diferencias significativas en el objetivo clínico neto

principal, formado por la combinación de muerte, infarto de miocardio, trombosis de *stent*, revascularización o hemorragia mayor, en los pacientes asignados a 6 o 12 meses de DAPT, a los 12 meses de la colocación del SFA. La incidencia de trombosis de *stent* fue similar en ambos grupos. Hubo una tendencia a una menor frecuencia de episodios hemorrágicos en el grupo tratado durante 6 meses²⁴. Al no observarse con el tratamiento prolongado una reducción de los episodios isquémicos, pero sí signos de un aumento del riesgo hemorrágico, los resultados son coherentes con los de diversos ECA previos que evaluaron la utilidad de acortar la duración del DAPT a 6 meses e incluso a 3 meses^{9-11,13,15-17}. A pesar de las limitaciones inherentes a este tipo de análisis (principalmente el sesgo residual introducido por el diseño no aleatorizado, a pesar de los métodos estadísticos sofisticados empleados, como la igualación por puntuación de propensión y el tamaño muestral limitado), los resultados de los registros pueden reflejar mejor la población global de pacientes, en comparación con los ECA que emplean unos criterios de inclusión y exclusión rigurosos. Hay que felicitar también a los autores por incluir pacientes tratados con SFA de nueva generación. Para definir la duración óptima del DAPT, es importante considerar el tipo de SFA que se ha implantado. La superioridad de los SFA de nueva generación respecto a los de primera, en cuanto a reestenosis y trombosis de *stent*, está claramente documentada²⁵. En el ensayo ISAR-SAFE, a la mayor parte de los pacientes se les implantó un SFA de nueva generación y solo un 11% recibieron el *stent* Cypher liberador de sirolimus o el Taxus liberador de paclitaxel de primera generación¹⁷. En el ensayo DAPT, únicamente se permitió el uso de SFA autorizados por la FDA (el *stent* Cypher liberador de sirolimus, el *stent* Taxus liberador de paclitaxel, el *stent* Endeavor liberador de zotarolimus o el *stent* Xience/Promus liberador de everolimus). Aunque en el ensayo DAPT no hubo ninguna interacción significativa en cuanto al tipo de SFA y la frecuencia de trombosis de *stent*, el *stent* Taxus se utilizó en el 27% de los pacientes y supuso un 57% de los casos de trombosis de *stent*. Estos y otros datos sugieren que los SFA más modernos y más seguros pueden respaldar el uso de una DAPT de menor duración.

Es importante señalar que los ensayos DAPT e ISAR-SAFE incluyeron a los pacientes en la asignación aleatoria en el momento en que los grupos de tratamiento empezaban a diferir, es decir, a los 12 y 6 meses de la implantación del SFA, respectivamente. En consecuencia, los pacientes con complicaciones isquémicas o hemorrágicas recurrentes tras la implantación del SFA fueron excluidos, con lo que se produjo un sesgo de selección tendente a establecer una cohorte de riesgo bajo. Sin embargo, la asignación aleatoria realizada en el momento de la intervención coronaria percutánea habría diluido el efecto del tratamiento: la mayor parte de los acontecimientos adversos se produjeron de forma temprana después de la intervención, cuando el tratamiento era, de hecho, el mismo en ambos grupos.

EL FUTURO

La evidencia actual no permite realizar ninguna recomendación respecto a una duración concreta del DAPT para todos los pacientes a quienes se implantan SFA. El ensayo DAPT mostró que la prolongación del DAPT hasta 30 meses, y probablemente incluso durante más tiempo, puede prevenir el infarto de miocardio y la trombosis de *stent*. Sin embargo, este ensayo mostró también que dicha estrategia puede tener efectos nocivos al aumentar las hemorragias y la mortalidad¹⁸. En cambio, diversos ECA han puesto de manifiesto que un acortamiento de la duración del DAPT a 6 meses es seguro, en especial después de la implantación de SFA de nueva generación, y que esta estrategia no expone al paciente a un aumento del riesgo de hemorragia^{9-11,13,15-17}. Serán necesarios nuevos análisis para identificar los subgrupos en que se obtendría un efecto beneficioso con una menor o mayor duración de este tratamiento. La individualización de la duración del DAPT según el perfil de riesgo

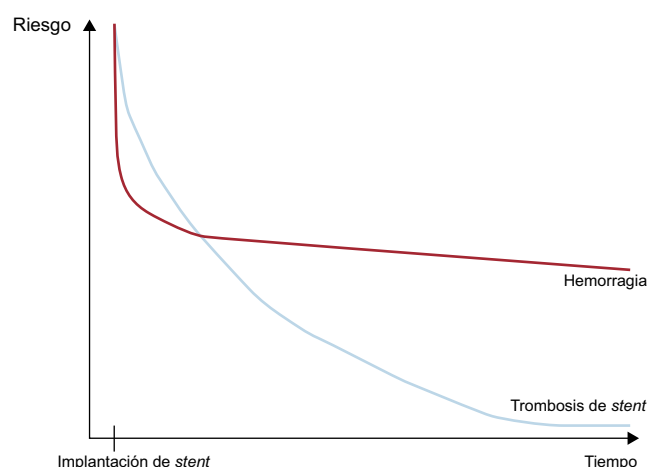


Figura 1. Presentación gráfica del riesgo de trombosis de stent y del riesgo de sangrado a lo largo del tiempo en pacientes con implantación de stents farmacológicos y tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble. Al definir la duración óptima del tratamiento antiplaquetario doble, debe tenerse en cuenta la relación entre el riesgo de trombosis de stent y el riesgo de sangrado a lo largo del tiempo.

isquémico y hemorrágico de los pacientes requerirá nuevos análisis para identificar el momento óptimo para detener el DAPT en cada paciente concreto (figura). En el último congreso del *American College of Cardiology* se presentaron los resultados del ensayo PEGASUS-TIMI 54²⁶, en el cual se asignaron aleatoriamente 21.162 pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio entre 1 y 3 años antes a uno de los tres grupos siguientes: ticagrelor en dosis de 90 mg dos veces al día, ticagrelor en dosis de 60 mg dos veces al día, o placebo. Tras una mediana de 33 meses, el objetivo principal de la eficacia, es decir, la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus, se redujo significativamente en un 15 y un 16% en los grupos de 90 mg y 60 mg de ticagrelor, respectivamente. Sin embargo, el riesgo de hemorragia mayor aumentó a más del doble con ambas pautas, y la mortalidad global no se vio influida de manera significativa. En otras palabras, la contrapartida de la reducción del riesgo absoluto del 1,2 al 1,3% en las complicaciones isquémicas (en su mayor parte infartos de miocardio) fue un aumento absoluto del 1,2 al 1,5% en el riesgo de hemorragia mayor, según la dosis de ticagrelor utilizada. Este es el ejemplo más reciente de dificultades en la interpretación de los datos de ensayos que muestran unos resultados simétricos para las complicaciones isquémicas y las hemorrágicas, que van en sentido contrario, de tal manera que la mortalidad no se ve afectada. No obstante, los resultados del ensayo PEGASUS-TIMI 54 pueden servir para añadir el ticagrelor al arsenal de antiagregantes plaquetarios que podrían utilizarse durante más de 1 año en subgrupos de pacientes específicos caracterizados por un riesgo excesivo de complicaciones isquémicas y un menor riesgo de sangrado.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35:2541-619.
- Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 1996;334:1084-9.
- Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:e44-122.
- Kastrati A, Byrne RA, Schulz S. Will we ever know the optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation? *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:1129-32.
- Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2584-91.
- Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*. 2007;356:1030-9.
- Schulz S, Schuster T, Mehilli J, Byrne RA, Ellert J, Massberg S, et al. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *Eur Heart J*. 2009;30:2714-21.
- Park SJ, Park DW, Kim YH, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2010;362:1374-82.
- Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, 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;125:505-13.
- Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, et al. Short-versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation*. 2012;125:2015-26.
- Kim BK, Hong MK, Shin DH, Nam CM, Kim JS, Ko YG, et al. 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;60:1340-8.
- Cassese S, Byrne RA, Tada T, King LA, Kastrati A. Clinical impact of extended dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary interventions in the drug-eluting stent era: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2012;33:3078-87.
- Feres F, Costa RA, Abizaid A, Leon MB, Marin-Neto JA, Botelho RV, et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA*. 2013;310:2510-22.
- Collet JP, Silvain J, Barthelemy O, Range G, Cayla G, Van Belle E, et al. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interuption): a randomised trial. *Lancet*. 2014;384:1577-85.
- Colombo A, Chieffo A, Frasieri A, Garbo R, Masotti M, Salvatella N, 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;64:2086-97.
- Gilard M, Barragan P, Noryani AA, Noor HA, Majwal T, Hovasse T, et al. Six-month versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug eluting stents in patients non-resistant to aspirin: ITALIC, a randomized multicenter trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:777-86.
- Schulz-Schüpke S, Byrne RA, ten Berg JM, Neumann F-J, Han Y, Adriaenssens T, et al. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 versus 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J*. 2015 Jan 23. pii: ehv523. [Epub ahead of print].
- Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371:2155-66.
- Ho PM, Peterson ED, Wang L, Magid DJ, Fihn SD, Larsen GC, et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA*. 2008;299:532-9.
- Sibbing D, Stegheer J, Braun S, Mehilli J, Schulz S, Seyfarth M, et al. A double-blind, randomized study on prevention and existence of a rebound phenomenon of platelets after cessation of clopidogrel treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:558-65.
- Fiedler KA, Mehilli J, Kufner S, Schlichting A, Ibrahim T, Sibbing D, et al. Randomised, double-blind trial on the value of tapered discontinuation of clopidogrel maintenance therapy after drug-eluting stent implantation. Intra-coronary Stenting and Antithrombotic Regimen: CAUTION in Discontinuing Clopidogrel Therapy-ISAR-CAUTION. *Thromb Haemost*. 2014;111:1041-9.
- Ndrepepa G, Berger PB, Mehilli J, Seyfarth M, Neumann FJ, Schomig A, et al. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:690-7.
- FDA Drug Safety Communication: FDA reviews long-term antiplatelet therapy as preliminary trial data shows benefits but a higher risk of non-cardiovascular death. 2014. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm423079.htm>
- de la Torre Hernández JM, J Oteo Domínguez JF, Hernández F, García Camarero T, Abdul-Jawad Altisent O, Rivero Crespo F, et al. Terapia antiplaquetaria doble de 6 o de 12 meses tras implante de stents farmacológicos de nueva generación: análisis emparejado de los registros ESTROFA-DAPT y ESTROFA-2. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:838-45.
- Tada T, Byrne RA, Simunovic I, King LA, Cassese S, Joner M, et al. Risk of stent thrombosis among bare-metal stents, first-generation drug-eluting stents, and second-generation drug-eluting stents: results from a registry of 18,334 patients. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:1267-74.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791-800.