

Cartas al Editor

Riesgo de interrupción del ticagrelor frente al clopidogrel**Risk of ticagrelor versus clopidogrel discontinuation****Sr. Editor:**

En relación con el artículo sobre la falta de adherencia al ticagrelor frente al clopidogrel y el riesgo de episodios en pacientes con síndrome coronario agudo de Almendro-Delia et al.¹, los autores concluyen que esta asociación no se modificó en función del tipo de inhibidor del receptor P2Y₁₂ utilizado. Sin embargo, interrumpieron el ticagrelor 60 de 1.078 pacientes (5,5%), pero interrumpieron el clopidogrel 114 de 1.102 pacientes (10,4%), casi el doble. De hecho, en el análisis de los factores asociados con la interrupción prematura del tratamiento antiagregante plaquetario doble, el ticagrelor (frente al clopidogrel) tiene una *hazard ratio* ajustada de 0,97 (con un intervalo de confianza del 95%, 0,93–1,01) y un valor de *p* = 0,080. Es decir, los datos sugieren que esta asociación sí que se puede modificar en función del tipo de inhibidor del receptor P2Y₁₂ utilizado. Ahora bien, los estudios previamente publicados avalan un mayor riesgo de hemorragia con el ticagrelor que con el clopidogrel^{2–4}, mientras que los datos de Almendro-Delia et al.¹ parecen sugerir un menor riesgo de interrupción en pacientes tratados con clopidogrel que en aquellos tratados con ticagrelor, algo que merecería una aclaración y una discusión.

FINANCIACIÓN

Sin financiación.

DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

No se ha usado inteligencia artificial en el desarrollo de este artículo.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

Manuel Martínez-Sellés^{a,b,*}

^aServicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Europea, Universidad Complutense, Madrid, España

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

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mmselles@secardiologia.es

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.05.008>**BIBLIOGRAFÍA**

1. Almendro-Delia M, Padilla-Rodríguez G, Hernández-Meneses B, et al. Nonadherence to ticagrelor versus clopidogrel and clinical outcomes in patients with ACS. Results from the CREA-ARIAM registry. *Rev Esp Cardiol*. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2023.05.011>.
2. Navarese EP, Khan SU, Kołodziejczak M, et al. Comparative Efficacy and Safety of Oral P2Y₁₂ Inhibitors in Acute Coronary Syndrome: Network Meta-Analysis of 52 816 Patients From 12 Randomized Trials. *Circulation*. 2020;142:150–160.
3. Gimbel M, Qaderdan K, Willemsen L, et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020;395:1374–1381.
4. Mullen L, Meah MN, Elamin A, et al. Risk of Major Bleeding With Potent Antiplatelet Agents After an Acute Coronary Event: A Comparison of Ticagrelor and Clopidogrel in 5116 Consecutive Patients in Clinical Practice. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e019467.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.11.003>

0300-8932/© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Riesgo de interrupción del ticagrelor frente al clopidogrel. Respuesta**Risk of ticagrelor versus clopidogrel discontinuation. Response****Sr. Editor:**

En relación con el trabajo publicado en *Revista Española de Cardiología*¹, es cierto que la tasa global no ajustada de interrupción fue mayor con el clopidogrel que con el ticagrelor, debido a una mayor suspensión guiada por facultativo (*p* = 0,003, tabla 4 del material adicional¹), la cual no se asoció con mayor riesgo de episodios cardiovasculares adversos mayores (*p* = 0,079). Por el contrario, la tasa de disrupción fue proporcionalmente mayor con el ticagrelor (*p* = 0,003, tabla 4 del material adicional¹), especialmente en los 90 días tras el síndrome coronario agudo índice (*p* < 0,001, tabla 4 del material adicional). Teniendo en cuenta esta consideración, a diferencia de la suspensión guiada por médico, la

disrupción sí se asoció a mayor riesgo MACE (*p* = 0,001), especialmente cuando se produjo en los primeros 90 días de tratamiento (*hazard ratio* ajustada = 3,83; *p* < 0,001, figura 7 del material adicional¹). Por tanto, a diferencia de todos los trabajos previos, tras ajustar la potencial falta de adherencia diferencial según el inhibidor del receptor P2Y₁₂, el tiempo hasta la interrupción (más precoz con el ticagrelor que con el clopidogrel: 22 frente a 53 días; *p* = 0,035, tabla 5 del material adicional¹) y la interacción entre ambas variables en escala aditiva, la asociación entre el modo/timing de interrupción de tratamiento y el riesgo MACE según el tipo de inhibidor del receptor P2Y₁₂ no resultó estadísticamente significativa (tabla 5 del material adicional¹).

Respecto a las tasas de hemorragia, en contraposición al análisis por intención de tratar (ITT) usado en los trabajos que cita Martínez-Sellés M., este se basó en el principio «on-treatment»^{1,2}. Evidencia reciente confirma que, en los estudios observacionales, el análisis ITT conduce a estimaciones sesgadas del efecto cuando existen tasas de adherencia diferencial que dependen del

tiempo^{3,4}. De hecho, recientemente se ha demostrado por primera vez en la literatura que la simulación ITT conduce sistemáticamente a estimaciones sesgadas de mayor riesgo de hemorragia con el ticagrelor que con el clopidogrel en un entorno de «mundo-real»².

FINANCIACIÓN

La recogida de datos del presente subanálisis se financió parcialmente a través de una beca no condicionada de la farmacéutica AstraZeneca España S.A. (ESR-17-13127), la cual no tuvo ninguna implicación en el diseño, la recogida, la interpretación o el análisis ulterior de los datos, ni en la redacción del manuscrito o la decisión de publicarlo.

DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

No se ha empleado inteligencia artificial en el desarrollo de este artículo.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Todos los autores han contribuido a la concepción/diseño, la redacción y la revisión crítica del manuscrito, la aprobación final del manuscrito, a acceder a asumir responsabilidades sobre todos los aspectos del artículo, y a investigar y resolver cualquier cuestión relacionada con la exactitud y veracidad de cualquier parte del trabajo. La adquisición, análisis e interpretación de datos fue realizada por M. Almendro-Delia y Juan C. García-Rubira.

CONFLICTO DE INTERESES

M. Almendro-Delia ha recibido honorarios como ponente por parte de Eli Lilly and Company, Daiichi Sankyo y AstraZeneca, así

como otros pagos por trabajos de consultoría para Daiichi Sankyo, y AstraZeneca. El resto de los autores no declara conflictos de intereses.

Manuel Almendro-Delia*, Juan C. García-Rubira
y Rafael Hidalgo-Urbano

Unidad de Agudos Cardiovascular, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: trocort@gmail.com (M. Almendro-Delia).

✉ [@CardiologiaHUV](https://twitter.com/CardiologiaHUV)

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.11.003>

BIBLIOGRAFÍA

1. Almendro-Delia M, Padilla-Rodríguez G, Hernández-Meneses B, et al. Nonadherence to ticagrelor versus clopidogrel and clinical outcomes in patients with ACS. Results from the CREA-ARIAM registry. *Rev Esp Cardiol*. 2023 <https://doi.org/10.1016/j.rec.2023.05.011>.
2. Almendro-Delia M, Blanco-Ponce E, Carmona-Carmona J, et al. Comparative safety and effectiveness of ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndrome: An on-treatment analysis from a multicenter registry. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:887748.
3. Danieli C, Sheppard T, Costello R, Dixon WG, Abrahamowicz M. Modeling of cumulative effects of timevarying drug exposures on within-subject changes in a continuous outcome. *Stat Methods Med Res*. 2020;29:2554–2568.
4. Willems S, Schat A, van Noorden MS, Fiocco M. Correcting for dependent censoring in routine outcome monitoring data by applying the inverse probability censoring weighted estimator. *Stat Methods Med Res*. 2018;27:323–335.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.11.008>

0300-8932/© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.