



AVANCES EN MEDICINA

Duración óptima de la doble antiagregación

Optimal duration of dual antiplatelet therapy



C. Escobar^{a,*} y J.A. Divison^b

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Grupo de hipertensión arterial de SEMERGEN, Madrid, España

^b Profesor Facultad de Medicina UCAM, Grupo de hipertensión arterial de SEMERGEN, Murcia, España

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.

Resumen

Introducción: los pacientes que han tenido un infarto de miocardio tienen un elevado riesgo de presentar nuevos eventos isquémicos. Aunque el control global de los factores de riesgo es fundamental para reducir este riesgo, esto no es suficiente. El tratamiento con ácido acetil salicílico ha demostrado reducir el riesgo de nuevos eventos, tanto en el momento del infarto de miocardio como tras el mismo. Dado que a pesar del tratamiento actualmente recomendado los pacientes siguen en riesgo de desarrollar nuevos eventos isquémicos, la cuestión es si la doble antiagregación podría disminuir este riesgo.

Métodos: en el estudio PEGASUS se investigó el posible beneficio de la doble antiagregación más allá del año des-

pués de un infarto de miocardio. Para ello 21.162 pacientes que habían tenido un infarto de miocardio de uno a 3 años antes fueron aleatorizados a recibir ticagrelor 90 mg 2 veces al día, ticagrelor 60 mg 2 veces al día o placebo (en los 3 brazos añadido a dosis bajas de ácido acetil salicílico). Para poder entrar en el estudio los pacientes debían tener al menos 50 años, y alguno de los siguientes criterios: diabetes mellitus, un segundo infarto de miocardio previo, enfermedad arterial coronaria multivaso o insuficiencia renal crónica o tener una edad mayor de 65 años. En cambio, entre otros criterios, fueron excluidos aquellos pacientes en los que estaba planificado el uso de un antagonista de los receptores P2Y12, o un tratamiento anticoagulante, así como aquellos sujetos con algún trastorno que aumentase el riesgo de sangrado, o aquellos con antecedentes de ictus isquémico, o hemorragia intracraneal, o un sangrado gastrointestinal en los 6 meses previos. La variable primaria de eficacia fue la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus. La variable primaria de seguridad fue el riesgo de sangrado mayor.

Resultados: la mediana de seguimiento fue de 33 meses. En comparación con placebo, ambas dosis de ticagrelor redujeron el riesgo de la variable primaria (HR ticagrelor 90 mg vs placebo 0,85; IC 95%: 0,75-0,96; p = 0,008; HR ticagrelor 60 mg vs placebo 0,84; IC 95%: 0,74-0,95; p = 0,004). Ambas dosis de ticagrelor se asociaron con una reducción en el riesgo de infarto de miocardio y la dosis de 60 mg además con un descenso en el riesgo de ictus. Sin embargo, las tasas de sangrado mayor fueron superiores con ambas dosis

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: escobar.cervantes.carlos@hotmail.com (C. Escobar).

de ticagrelor en comparación con placebo (2,60%, 2,30% y 1,06%, respectivamente; $p < 0,001$ para cada dosis frente a placebo), pero sin diferencias en el riesgo de sangrados fatales ni de hemorragia intracraneal.

Conclusiones: la adición de ticagrelor en pacientes que habían tenido un infarto de miocardio al menos un año antes se asoció con una reducción en el riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus, pero también con un incremento en el riesgo de sangrados mayores.

Comentario

Los resultados del estudio PEGASUS indican que la adición de un segundo antiagregante en prevención secundaria reduce el riesgo de presentar nuevos eventos isquémicos, pero a costa de aumentar el riesgo de sangrados¹.

Las guías actuales de práctica clínica recomiendan la doble antiagregación durante el primer año tras un síndrome coronario agudo, y después mantener un único antiagregante. Sin embargo, hay determinados pacientes que continúan presentando un elevado riesgo de presentar nuevos eventos isquémicos, en los que la interrupción de la doble antiagregación podría ser perjudicial. Los resultados de diferentes estudios que han analizado el beneficio de mantener la doble antiagregación más allá del año son contradictorios.

Por ejemplo, aunque no es exactamente el mismo escenario clínico, en el estudio DAPT el mantenimiento de la doble antiagregación más allá del año (30 meses) tras el implante de un stent redujo significativamente el riesgo de trombosis del stent, así como de presentar eventos adversos mayores cardiovasculares y cerebrovasculares, pero su uso se asoció con un aumento en el riesgo de sangrados. Hay que tener en cuenta que en el DAPT se incluyeron a pacientes que no habían tenido un sangrado significativo durante los 12 primeros meses tras el implante del stent, esto es, no tenían un riesgo muy elevado de presentar sangrados². En cambio, en el estudio ITALIC las tasas de sangrado y eventos trombóticos tras el implante de un stent farmacológico de nueva generación fueron similares cuando la duración de la doble antiagregación fue de 6 meses frente a 24 meses³. Tampoco se observaron diferencias en el ISAR-SAFE al comparar 6 y 12 meses⁴. En un reciente metaanálisis se observó que tras el implante de un stent farmacológico, en comparación con la

terapia estándar de 12 meses, en algunos pacientes se podría acortar la duración de la doble antiagregación, mientras que en aquellos con bajo riesgo de sangrado y un elevado riesgo de eventos isquémicos sería razonable prolongar la duración de la misma⁵.

Nosotros consideramos que las conclusiones presentadas en este metaanálisis parecen razonables. De hecho, algunos trabajos internacionales extienden esta recomendación a todo el espectro de la cardiopatía isquémica, incluyendo no solo al paciente tras un síndrome coronario agudo, sino también al sujeto con angina estable, y no solo a aquel individuo al que le han puesto un stent, sino también a aquel que se le ha indicado solo tratamiento médico o revascularización quirúrgica⁶. La dificultad ahora radica en saber identificar a este tipo de pacientes (¿diabetes, insuficiencia renal, enfermedad multivaso, infarto de miocardio recurrente?). Es posible que análisis de subgrupos del estudio PEGASUS puedan ayudarnos a tal fin.

Bibliografía

1. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al., PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791–800.
2. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al., DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;4:2155–66.
3. Gilard M, Barragan P, Noryani AA, Noor HA, Majwal T, Hovasse T, et al. 6- versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: The randomized, multicenter ITALIC trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:777–86.
4. Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Ten Berg JM, Neumann FJ, 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;36:1252–63.
5. Navarese EP, Andreotti F, Schulze V, Kołodziejczak M, Buffon A, Brouwer M, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2015;350:h1618.
6. Lee CW. Dual antiplatelet therapy for coronary artery disease. *Circ J*. 2015;79:255–62.