

**TRABAJO FIN DE GRADO**



**Universidad de Oviedo**

**GRADO EN MEDICINA**

**DESESCALAJE DE INHIBIDORES P2Y12 EN SINDROME CORONARIO AGUDO**

**REVIEW: DE-ESCALATION OF P2Y12 INHIBITORS IN ACUTE CORONARY  
SYNDROME**

Ainoa Piniella Alonso  
Laura Pumares González

Tutores:  
Pablo Avanzas Fernández  
Íñigo Lozano Martínez-Luengas

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN</b> .....	4
<b>DOBLE ANTIAGREGACIÓN EN SÍNDROME CORONARIO AGUDO</b> .....	4
<b>DESARROLLO DE LA REVISIÓN Y RESULTADOS</b> .....	7
<b>BALANCE ISQUEMIA – HEMORRAGIA</b> .....	7
1) La escala PARIS .....	10
2) Score DAPT .....	10
3) PRECISE DAPT .....	11
<b>ESTRATEGIAS DE DOBLE ANTIAGREGACIÓN</b> .....	12
A. Doble antiagregación durante 12 meses .....	12
B. Doble antiagregación durante 6 meses .....	13
C. Doble antiagregación durante 3 meses. ....	13
1) Estudio Smart-Choice .....	13
2) Estudio Twilight .....	13
D. Doble antiagregación durante 1 mes:.....	14
1) Estudio Leaders free .....	14
2) Estudio Stop-Dapt.....	14
3) Estudio Senior .....	15
4) Estudio Onyxone.....	15
5) Estudio MasterDapt.....	15
<b>DESESCALAJE</b> .....	16
1) Estudio TOPIC.....	16
2) Estudio Antartic .....	19
3) Estudio Tropical-ACS.....	19
4) Metaanálisis de Galli et al.....	20
5) Metaanálisis de Kuno el al.....	21
6) Metaanálisis de Tavanier et al .....	22
7) Metaanálisis de Shoji .....	23
8) Metaanálisis de Ulla .....	24
<b>ESTUDIO EN MARCHA EN DESESCALAJE</b> .....	24
<b>CONCLUSIÓN</b> .....	28
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	29
<b>ANEXOS</b> .....	32
Abreviaturas.....	32

## RESUMEN

La enfermedad coronaria es una entidad clínica reflejada como la pérdida súbita de riego en una parte de miocardio, con la consiguiente pérdida de funcionalidad del mismo.

Existen distintas estrategias para el manejo de esta patología. Actualmente, la más aceptada es una terapia de doble antiagregación con aspirina y un inhibidor del receptor P2Y12, enfocada a la prevención de recidivas, sin conseguir disminuir el riesgo hemorrágico que ésta supone.

Recientes estudios valoran la efectividad de un cambio en el tratamiento un mes después de haber sufrido el episodio agudo. El objetivo de esta revisión bibliográfica es la búsqueda de la mejor opción terapéutica de antiagregación en estos pacientes con el fin de minimizar los riesgos (tanto isquémicos como hemorrágicos), consiguiendo el mayor beneficio posible.

Coronary disease is a clinical entity understood as an immediate loss of blood circulation in a certain part of the myocardium. As a consequence, the loss of functionality of this muscle will occur.

There are many strategies for the management of this pathology. Nowadays, the most accepted one is a double antiaggregating therapy with aspirin plus P2Y2 receptor-inhibitor, focused on the prevention on recurrences. However, these did not achieve the reduction of hemorrhagic risk associated to this therapy.

Recent studies assess the effectivity of a change of treatment a month after having suffered the acute episode. The goal of this bibliographic review is to quest the best therapeutic antiaggregating option in these patients, in order to minimize the risks (either ischemic and hemorrhagic) obtaining the biggest benefit.

## **INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN**

### **DOBLE ANTIAGREGACIÓN EN SÍNDROME CORONARIO AGUDO**

La enfermedad coronaria puede presentarse de las siguientes formas clínicas:

- Síndrome Coronario Agudo (SCA)
  - Con elevación del segmento ST (SCACEST)
  - Sin elevación del segmento ST (SCASEST)
- Síndrome Coronario Crónico
- Arritmias
- Insuficiencia cardíaca
- Muerte súbita

El sustrato fisiopatológico del SCA se basa en la rotura o erosión de la placa de ateroma vulnerable y la formación de un trombo.

Ante la presencia de un SCACEST, la actitud inicial a adoptar será una terapia de reperfusión lo más rápido posible (angioplastia primaria en los primeros 120 minutos o, si no fuese viable, tratamiento trombolítico). Además, se iniciará doble antiagregación (aspirina + inhibidor del receptor P2Y12), alivio del

dolor torácico con analgesia, control de la TA, monitorización mediante ECG, control hemodinámico y oxigenoterapia.

Si nos encontramos frente a un caso de SCASEST, iniciaremos el manejo con doble antiagregación (aspirina + inhibidor del receptor P2Y12), reposo, monitorización mediante ECG, oxigenoterapia, nitroglicerina, betabloqueantes, antagonistas del calcio, bloqueantes del sistema renina-angiotensina y anticoagulación con heparina.

La razón principal de la elección de una doble terapia de antiagregación es la búsqueda de la minimización de recidivas de eventos cardiovasculares en pacientes con SCA o tras intervención coronaria percutánea. Sin embargo, este beneficio conlleva asumir un mayor riesgo de eventos hemorrágicos.

Según las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), los pacientes que han tenido un SCA con o sin elevación de ST requieren doble antiagregación durante un año con aspirina, combinada con un inhibidor P2Y12, preferiblemente prasugrel o ticagrelor, excepto en aquellos casos con contraindicación para estos fármacos o ausencia de disponibilidad, en cuyo caso se usará clopidogrel.

**Recommendations for platelet inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes**

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
<b>Oral antiplatelet therapy</b>			
Aspirin is recommended for all patients without contraindications at an initial oral loading dose <sup>d</sup> of 150–300 mg (in aspirin-naïve patients) and a maintenance dose of 75–100 mg/day long-term regardless of treatment strategy.	I	A	129–132
A P2Y <sub>12</sub> inhibitor is recommended, in addition to aspirin, for 12 months unless there are contraindications such as excessive risk of bleeds.	I	A	137, 148, 153
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ticagrelor (180 mg loading dose, 90 mg twice daily) is recommended, in the absence of contraindications,<sup>e</sup> for all patients at moderate-to-high risk of ischaemic events (e.g. elevated cardiac troponins), regardless of initial treatment strategy and including those pretreated with clopidogrel (which should be discontinued when ticagrelor is started).</li> </ul>	I	B	153
<ul style="list-style-type: none"> <li>Prasugrel (60 mg loading dose, 10 mg daily dose) is recommended in patients who are proceeding to PCI if no contraindication.<sup>e</sup></li> </ul>	I	B	148, 164
<ul style="list-style-type: none"> <li>Clopidogrel (300–600 mg loading dose, 75 mg daily dose) is recommended for patients who cannot receive ticagrelor or prasugrel or who require oral anticoagulation.</li> </ul>	I	B	137
P2Y <sub>12</sub> inhibitor administration for a shorter duration of 3–6 months after DES implantation may be considered in patients deemed at high bleeding risk.	IIb	A	187–189, 192

El clopidogrel es un profármaco que, una vez convertido en su metabolito activo en el hígado, inhibe de forma irreversible el receptor P2Y<sub>12</sub>. Sin embargo, precisamente la necesidad de absorción y metabolización hace que su efecto antiagregante sea diferido, lo cual obliga a emplear una dosis de carga de 600 mg para garantizar una antiagregación adecuada. Esta respuesta es muy heterogénea y hay pacientes no respondedores.

El prasugrel es una tienopiridina que, al igual que el clopidogrel, es un profármaco e inhibe de forma irreversible el receptor, pero cuenta con una absorción más eficaz y completa y una metabolización más rápida y eficiente que el clopidogrel, por lo que su acción antiagregante es más precoz y potente.

Presenta más poder de protección del riesgo isquémico, pero menos del hemorrágico.

Finalmente, el ticagrelor, a diferencia del clopidogrel y el prasugrel, es una pirimidina que produce una inhibición reversible del receptor P2Y12. Posee una acción antiplaquetaria más rápida y potente que el clopidogrel, con una vida media de 6-12 horas. Presenta más poder de protección del riesgo isquémico, pero menos del hemorrágico(1).

## **DESARROLLO DE LA REVISIÓN Y RESULTADOS**

### **BALANCE ISQUEMIA – HEMORRAGIA**

En este contexto coexisten dos riesgos, isquémico y hemorrágico, que son contrapuestos: el primero se refiere a aparición de eventos aterotrombóticos incluyendo la trombosis del stent, mientras que el segundo se refiere a la aparición de sangrados.

Existen varias definiciones de sangrado. Este hecho hacía difícil la comparación de los eventos entre los diferentes estudios, al no seguir todos el mismo criterio. En el año 2011 el Bleeding Academic Research Consortium creó la escala BARC (2) para unificar la información de forma que a partir de ese momento se debe utilizar siempre esta escala, que determina los siguientes tipos de sangrado:

- Tipo 0: ausencia de sangrado.

- Tipo 1: Sangrado menor que no precisa hospitalización ni tratamiento adicional y no se busca atención médica.
- Tipo 2: Sangrado mayor que, al menos, cumple uno de los siguientes criterios: busca consulta médica, necesidad de hospitalización o cuidados adicionales.
- Tipo 3a: Sangrado con descenso de niveles de hemoglobina entre 3 y 5 g/dl o cualquier sangrado que requiera transfusión.
- Tipo 3b: Sangrado con descenso de niveles de hemoglobina  $\geq 5\text{g/dl}$  o que tenga taponamiento cardíaco, sangrado que requiere cirugía o sustancias vasoactivas vía intravenosa.
- Tipo 3c: hemorragia intracraneal o intraocular con compromiso visual.
- Tipo 4: Sangrado secundario a intervención de bypass coronario.
- Tipo 5a: sospecha de sangrado potencialmente mortal, sin confirmación diagnóstica.
- Tipo 5b: sangrado letal confirmado con autopsia o técnicas de imagen.

Es importante conocer el nivel de riesgo hemorrágico que presentan los pacientes, ya sea en la fase hospitalaria como después del alta. Para estratificar este riesgo se utilizan distintas escalas. Existen varios factores de riesgo de sangrado que podemos dividir en:

- No modificables: edad avanzada, sexo femenino, diabetes, arteriopatía periférica, antecedentes de sangrado, ictus, HTA.



- Potencialmente modificables: función renal, hemoglobina basal, estado inflamatorio.
- Modificables: tratamiento antitrombótico (tipo y duración), procedimientos invasivos, acceso vascular. Son los más relevantes.

Es precisamente el riesgo hemorrágico el que condiciona la elección del tratamiento antitrombótico. De esta manera, si dicho riesgo es muy elevado, deberán evitarse los fármacos antitrombóticos más potentes.

Para la evaluación del riesgo hemorrágico intrahospitalario utilizaremos dos escalas, *CRUSADE Bleeding Risk Score*, basada en 8 variables (sexo, frecuencia cardíaca y presión arterial sistólica al ingreso, signos de insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, arteriopatía periférica, hematocrito basal, creatinina sérica); y *ACUITY Bleeding Risk Score*, basada en 7 variables (sexo, edad, tipo de SCA, anemia, uso de bivalirudina, leucocitos y creatinina sérica).

Los autores de la escala CRUSADE (3) hicieron uso de las 8 variables mencionadas anteriormente como predictores de hemorragia intrahospitalaria en pacientes con SCASEST. Dicha escala se validó en 17.857 individuos y consta de puntuaciones de 0-100, que definen distintas probabilidades de sangrado.

Los estudios ACUITY y HORIZONS-AMI evaluaron un inhibidor de la trombina, la bivalirudina, en pacientes con un SCA tratados con intervencionismo coronario percutáneo (PCI). La escala ACUITY (4) se basa en un ensayo clínico con sujetos que han sufrido un SCASEST, aleatorizados a tres ramas: heparina con inhibidor de la glicoproteína IIb-IIIa (GPI), bivalirudina (inhibidor de la trombina) con GPI, y bivalirudina en monoterapia. En cambio, HORIZONS-AMI

(4) estudia a pacientes con SCACEST aleatorizados a heparina con un GPI y bivalirudina en monoterapia.

Se obtuvo una escala de riesgo con tan solo 7 ítems basados en la clínica, pruebas de laboratorio y régimen de anticoagulación seguido que da una estimación del riesgo de sangrado mayor y su posible mortalidad en 1 año, para poder así escoger el mejor tratamiento personalizado.

Por otro lado, para la reevaluación del riesgo de sangrado en el momento del alta se utilizarán distintas escalas, pues las mencionadas anteriormente pierden efectividad.

- 1) La escala PARIS (5) se basa en un estudio observacional prospectivo en 5.031 pacientes con SCA tratados con aspirina y clopidogrel y seguidos durante 2 años. Esta escala estima el beneficio isquémico-hemorrágico de cada paciente para determinar la mejor estrategia y duración de la misma.
- 2) Score DAPT (6): aporta información sobre qué pacientes se podrían beneficiar de un tratamiento prolongado con tienopiridinas. Adquiere valores entre -2 y 10, e incluye los siguientes factores: edad, diabetes, tabaquismo, antecedentes de angioplastia o infarto, insuficiencia cardíaca crónica o eyección del ventrículo izquierdo < 30%, infarto en la presentación, angioplastia a puente venoso y diámetro del stent.

La escala DAPT considera la puntuación de 2 como el valor de corte para saber si un paciente podría beneficiarse de recibir un tratamiento ampliado. Entre los que recibieron un tratamiento antiplaquetario doble

ampliado, frente a placebo, los pacientes con puntuaciones  $<2$  tuvieron una mayor incidencia de hemorragias, y aquellos con puntuaciones  $\geq 2$  presentaron menor cantidad de episodios isquémicos y muerte.

3) PRECISE DAPT (7): desarrollada a partir de datos de 14.693 pacientes provenientes de 8 estudios, surge para seleccionar tanto el tratamiento de doble antiagregación como la duración más adecuados para los pacientes después de un SCA. Desarrolla una escala numérica de estimación del riesgo hemorrágico, basada en los siguientes ítems: edad, aclaramiento de la creatinina, hemoglobina, recuento de glóbulos blancos y previo sangrado espontáneo.

Gracias a esta nueva escala, se han podido identificar a aquellos pacientes con un riesgo elevado de sangrado (score  $> 25$ ), que podrán ser candidatos a una terapia de doble antiagregación con una duración inferior a 12 meses, y a aquellos con menor riesgo hemorrágico (score  $< 25$ ), que podrán ser propuestos para DAPT durante 12 meses (tratamiento estándar) o más sin elevar por ello el riesgo de sangrado.

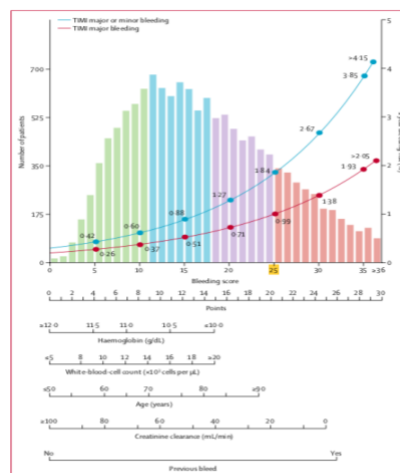


Figure 1: The PRECISE-DAPT score nomogram for bedside application. Risk curves refer to out-of-hospital Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) major or minor bleeding and TIMI major bleeding at 12 months while on treatment with dual antiplatelet therapy (DAPT). Histogram refers to the PRECISE-DAPT score distribution in the derivation cohort: green bars, the first score quartile (very low risk); blue bars, the second score quartile (low risk); purple bars, the third score quartile (moderate risk); and red bars, the fourth score quartile (high risk).

Con todo esto, ha de buscarse un balance entre los riesgos y beneficios de los fármacos para conseguir una línea de tratamiento óptima para el paciente individualizado.

## **ESTRATEGIAS DE DOBLE ANTIAGREGACIÓN**

### A. Doble antiagregación durante 12 meses (8):

En los pacientes con SCA, el riesgo cardiovascular se mantiene elevado, aunque se haya realizado una revascularización con éxito. Es por ello que se requiere una terapia de doble antiagregación (DAPT) basada en la combinación de AAS y un inhibidor oral del receptor P2Y12. Con esta terapia lo que pretende conseguir es evitar los eventos isquémicos en estos pacientes.

Si bien la duración del tratamiento de doble antiagregación se establece en 12 meses con indicación IA, se tiene en cuenta el perfil del paciente y por ello se recurre a escalas con el fin de conseguir tanto la mayor protección isquémica posible como la minimización al máximo del riesgo hemorrágico.

- Pacientes con SCA tratados con stent (excepto contraindicaciones, como exceso de sangrado): DAPT 12 meses.
- Pacientes con SCA tratados con stent y riesgo de sangrado alto: DAPT 3-6 meses.
- Pacientes con SCA con stents de plataforma reabsorbible (actualmente sólo en el contexto de estudios clínicos): DAPT  $\geq$  12 meses.
- Paciente con SCA que ha tolerado el tratamiento y no ha sufrido complicaciones hemorrágicas, pertenecientes a determinados subgrupos que pueden beneficiarse de terapia más prolongada:  $\geq$  12 meses.

B. Doble antiagregación durante 6 meses: Estudio SmartDate (9):

Se trata de un estudio aleatorizado que demuestra la no inferioridad del tratamiento con doble antiagregación con aspirina y un inhibidor P2Y12 durante 6 meses con respecto al tratamiento durante 12 meses. Los resultados concluyeron que no hubo diferencias significativas en cuanto a las cifras de mortalidad global pero, en cambio, sí hubo un aumento del riesgo de infarto agudo de miocardio en pacientes con el tratamiento más corto. Debido a esto finalmente se concluye que el tratamiento DAPT estándar durante 12 meses es el más adecuado.

C. Doble antiagregación durante 3 meses.

1) Estudio Smart-Choice (10): Se trata de un ensayo clínico aleatorizado de no inferioridad que pretende determinar si la terapia de doble antiagregación durante 3 meses y posterior cambio a monoterapia con un inhibidor P2Y12 durante 9 meses es más conveniente que la de 12 meses. El nuevo tratamiento mencionado fue no inferior al clásico con respecto a la aparición de efectos adversos cardiacos y cerebrales, pero serán necesarios más estudios en poblaciones más diversas para validarlo.

2) Estudio Twilight (11): ensayo clínico doble ciego en el cual se selecciona a pacientes sometidos con éxito a PCI. Inicialmente son tratados con doble antiagregación con AAS y ticagrelor durante 3 meses, y después son aleatorizados. Unos pacientes reciben terapia con ticagrelor únicamente y otros continúan con la doble terapia. Se

analizan los riesgos hemorrágicos basados en la escala BARC y todas las causas de muerte posibles como infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, y se concluye que la monoterapia con ticagrelor se asocia a un menor riesgo de sangrado, así como menor riesgo de muerte con respecto a su combinación con aspirina.

D. Doble antiagregación durante 1 mes:

- 1) Estudio Leaders free (12): estudio doble ciego que siguió a pacientes sometidos a PCI y elevado riesgo hemorrágico que fueron aleatorizados a stent de biolimus, análogo lipofílico del sirólimus, o a su homólogo convencional, seguido de sólo 1 mes de doble antiagregación. El objetivo principal de este ensayo es determinar la incidencia de muerte cardíaca, infarto de miocardio o trombosis del stent en un periodo de 30 días después del implante, así como la determinación de la eficacia del tratamiento con dicho stent. Se concluye que este nuevo stent con DAPT durante 1 mes es superior al stent convencional.
  
- 2) Estudio Stop-Dapt (13): estudio multicéntrico que compara 12 meses vs. 1 mes de DAPT + monoterapia con clopidogrel tras el implante de stent de everolimus.

La estrategia corta alcanzó una tasa significativamente más baja de un compuesto de eventos cardiovasculares y hemorrágicos con criterios de no inferioridad y también de superioridad. Estos hallazgos

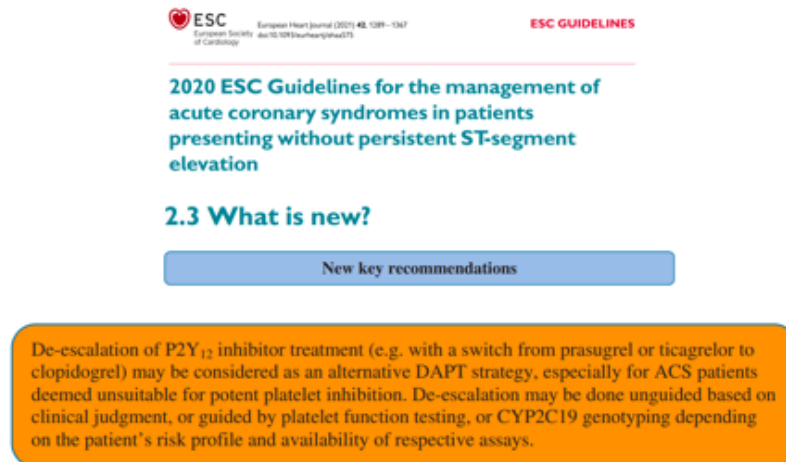
sugieren que un tiempo más corto de DAPT puede ser beneficiosa, aunque dadas las limitaciones del estudio, especialmente el perfil de bajo riesgo, se necesita investigación adicional en otras poblaciones.

- 3) Estudio Senior (14): Este ensayo aleatorizado simple ciego estudia si sería más adecuado el uso de stents convencionales con DAPT larga frente a los farmacoactivos con duración corta de DAPT en pacientes > 75 años. Los resultados revelan que un SLF y corta duración de DAPT está asociado a una menor incidencia del objetivo compuesto de mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y nueva revascularización.
- 4) Estudio Onyxone(15) (16): Este estudio busca evaluar la seguridad clínica y la eficacia del Stent Resolute Onyx de zotarolimus y polímero permanente respecto al stent BioFreedom con biolimus A9 y sin polímero en sujetos que presentan alto riesgo de sangrado, recibiendo una pauta de 1 mes de duración de DAPT después implantación del stent. El stent Resolute Onyx demostró ser no inferior al BioFreedom en términos de seguridad y efectividad.
- 5) Estudio MasterDapt (17): El objetivo principal de este estudio es definir la eficacia y seguridad del regimen DAPT de 1 mes frente a régimen algo más largo tras implante de stent farmacoactivo de sirólimus y polímero reabsorbible en pacientes con alto riesgo de sangrado. El resultado fue que 1 mes de terapia antiplaquetaria dual no fue inferior

a la continuación de terapia durante al menos 2 meses adicionales con respecto a la aparición de efectos adversos eventos cardíacos o cerebrales adversos. Además, la terapia abreviada también resultó en una menor incidencia de sangrado mayor o menor clínicamente relevante.

## DESESCALAJE

En las guías de la ESC del 2020 del SCASEST se introdujo como nueva recomendación IIB la posibilidad de realizar desescalaje basado en juicio clínico, pruebas de función plaquetaria o genotipaje (para ver los pacientes que genéricamente responden mal al clopidogrel) (18).



Existen varios estudios que evaluaron esta estrategia:

1) Estudio TOPIC (19):

En este estudio se seleccionó a 646 pacientes que habían sufrido un SCA con o sin elevación del segmento ST. Estos pacientes debían cumplir los criterios de intervención percutánea en las últimas 72h, tratamiento con aspirina y



prasugrel o ticagrelor al alta, ausencia de eventos adversos después del episodio coronario y mayoría de edad.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con AAS y un nuevo inhibidor P2Y12 (prasugrel, ticagrelor) durante un mes después del SCA. Al mes del alta, fueron aleatorizados 1:1 al grupo de cambio del tratamiento a Aspirina + clopidogrel (*switched DAPT*), o bien a continuar con el asignado inicialmente (*unchanged DAPT*); y fueron seguidos durante un año.

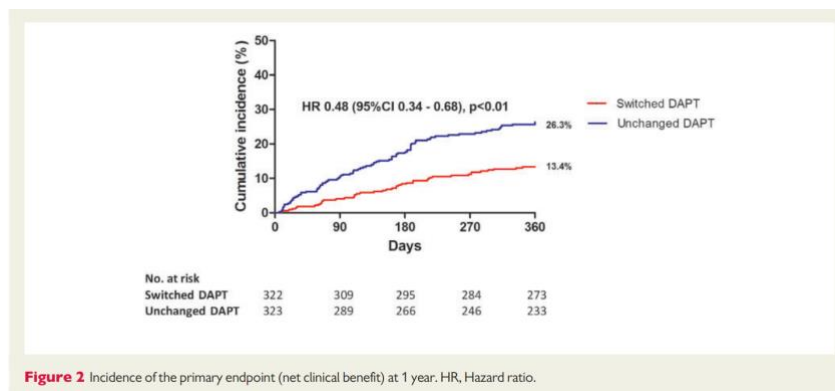
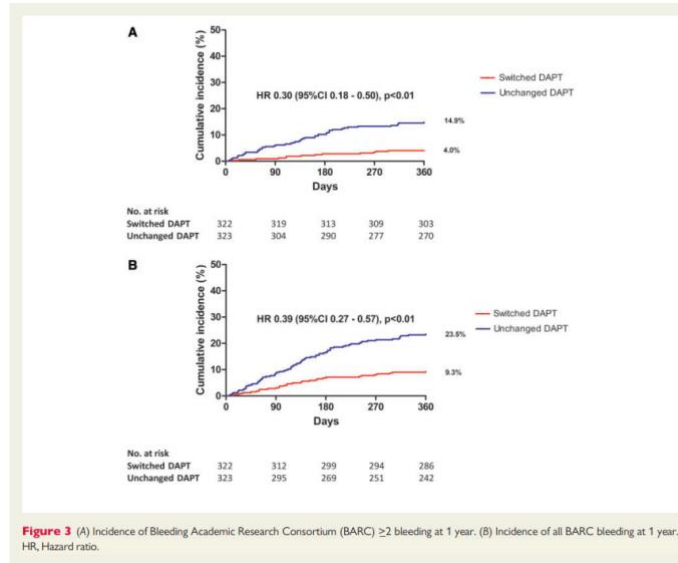
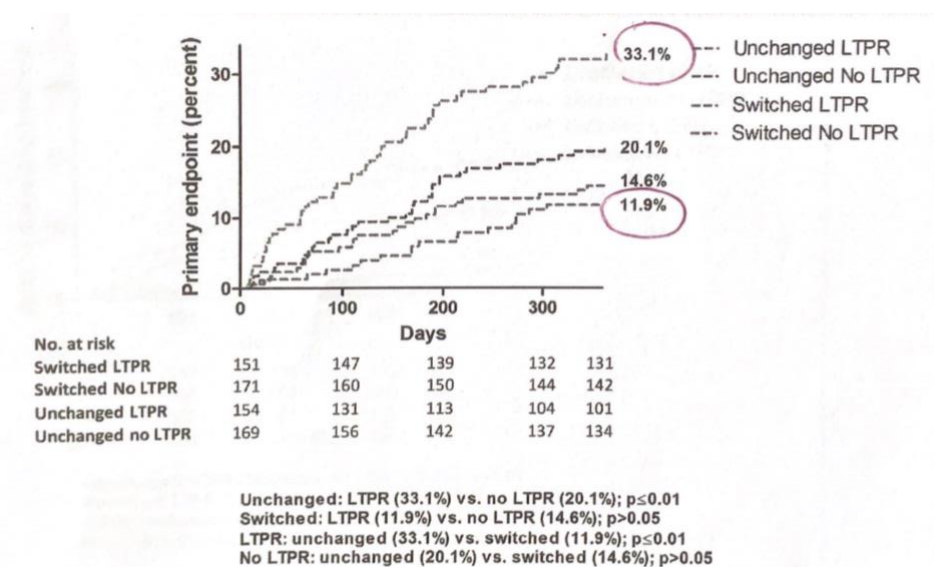


Figure 2 Incidence of the primary endpoint (net clinical benefit) at 1 year. HR, Hazard ratio.

Tras dicho periodo de seguimiento los pacientes que permanecieron con el tratamiento inicial tuvieron una tasa significativamente más alta del objetivo primario del estudio, que era el efecto neto de eventos isquémicos y hemorrágicos (sangrado BARC  $\geq 2$ ), en comparación con aquellos a los que se cambió a clopidogrel. En la gráfica siguiente podemos observar que las diferencias se debieron a la diferente tasa de eventos hemorrágicos entre los dos grupos, mientras que los isquémicos tuvieron similar incidencia.



A todos los pacientes se les realizó medición de la agregación plaquetaria con el “VASP index”. En el gráfico siguiente se objetiva que aquellos pacientes que tenían baja reactividad plaquetaria (LTPR) y se mantuvieron con los antiagregantes potentes sufrieron una tasa de eventos netos del 33.1%, mientras que en los que tenían baja reactividad plaquetaria y pasaron a clopidogrel esta tasa se mantuvo en el 11.9%. Por lo tanto, habrá ciertos pacientes que se beneficien del cambio de tratamiento de prasugrel y ticagrelor al clopidogrel.



## 2) Estudio Antartic (20):

Ensayo clínico multicéntrico aleatorizado que selecciona a una serie de pacientes  $\geq 75$  años tras SCACEST o SCASEST tratados con stent, con alto riesgo isquémico y hemorrágico. Se trata de un estudio novedoso, ya que son muy pocos los que seleccionan pacientes ancianos para sus estudios debido a sus comorbilidades asociadas y múltiples tratamientos médicos, lo que podría llevar a complicaciones de naturaleza iatrogénica.

Se les administra una terapia antiagregante basada en 5 mg de prasugrel precisando ajuste de dosis en el grupo monitorizado y no ajustando el mismo tratamiento en el grupo convencional. Al cabo de 14 días desde la aleatorización, se realizan las pruebas de función plaquetaria con el dispositivo VerifyNow y son repetidas otros 14 días después del ajuste del tratamiento.

Se concluye que la monitorización de la función plaquetaria no mejora el pronóstico de dichos pacientes y por lo tanto, el estudio Antartic no recomienda su uso en la práctica clínica.

## 3) Estudio Tropical-ACS (21):

Este estudio multicéntrico aleatorizado analiza la eficacia y seguridad de la modificación del tratamiento antiagregante según tests de función plaquetaria frente al mantenimiento del tratamiento estándar en pacientes con SCA y elevación de marcadores de necrosis miocárdica sometidos a PCI. Tras el alta, los pacientes fueron aleatorizados a continuar el tratamiento con prasugrel 12 meses o a cambiar a clopidogrel según tests de función plaquetaria. Se

mantendría el clopidogrel si en las pruebas de función plaquetaria a los 14 días del alta no se encontraba alta reactividad plaquetaria y se siguió a estos pacientes durante 1 año.

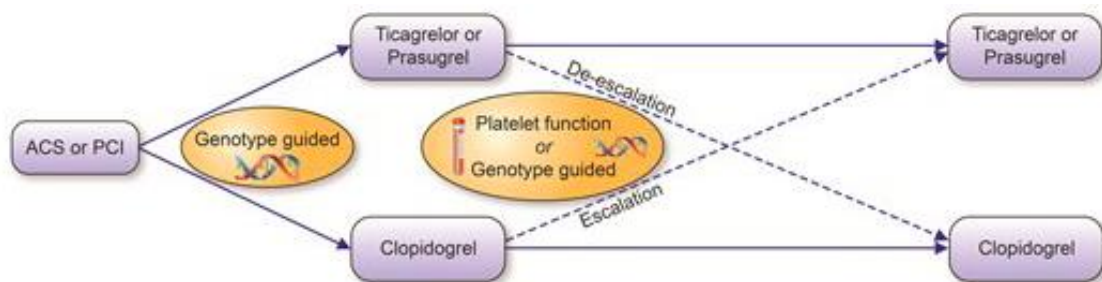
Se evidencia no inferioridad en términos de eventos isquémicos el tratamiento antiagregante guiado por tests de función plaquetaria, siendo seguro en comparación con el tratamiento estándar con prasugrel.

#### 4) Metaanálisis de Galli et al (22):

El objetivo fue comparar la seguridad y eficacia de diferentes regímenes de DAPT, incluyendo estrategia guiada por pruebas de función plaquetaria o genotipaje y tratamiento estándar con prasugrel y ticagrelor en pacientes con ACS. El objetivo principal fue el global de eventos cardiovasculares mayores y sangrado en 61.898 pacientes de 15 ensayos clínicos y se utilizó el clopidogrel como tratamiento de referencia. La estrategia guiada fue la única asociada con disminución de eventos sin incremento en sangrados.

En el artículo y en la editorial acompañante(23) se indica que la razón de la variabilidad de la respuesta al clopidogrel reside en la herencia genética de un alelo del gen CYP2C19, que codifica un enzima que se encarga de la conversión en el metabolito activo y en esto se basa la estrategia del genotipaje. Por otro lado, también se resalta la potencial ventaja de las monoterapias con inhibidores potentes de P2Y12, pues se ha demostrado cierta disminución en el riesgo de sangrado respecto al DAPT tradicional. Así, una terapia con prasugrel o ticagrelor podría ser más rápida e igual de eficaz que una terapia con clopidogrel para la que se requeriría un estudio previo de función plaquetaria.

Finalmente, se concluye que una terapia guiada y personalizada en cada paciente representa la mejor opción de tratamiento por actuar como factor protector contra eventos isquémicos sin aumentar por ello el riesgo hemorrágico y proponen este algoritmo de actuación:



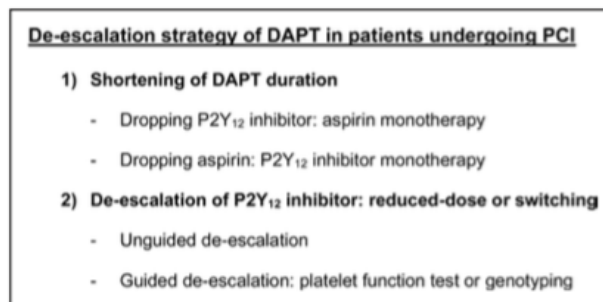
##### 5) Metaanálisis de Kuno et al (24):

Al igual que el anterior, incluye los resultados de diversos estudios acerca de cuál es la mejor estrategia de DAPT en el SCA, comparando el tratamiento estándar con el personalizado según genotipo y los resultados en los test de acción plaquetaria. Incluyó 19 estudios aleatorizados con 69.746 pacientes. En comparación con la selección guiada, la desescalada no guiada se asoció con una disminución del riesgo del resultado primario de seguridad sin aumento del riesgo de eventos cardiovasculares adversos.

Los resultados fueron similares cuando se compararon por separado la estrategia guiada por pruebas de función plaquetaria o por genotipo. Según este metaanálisis, estos hallazgos no apoyan el uso rutinario de pruebas de orientación personalizadas.

La editorial acompañante(25) cuestiona varios temas de este estudio. Por

una parte, tiene una sobrerrepresentación de pacientes asiáticos, y es de sobra conocida diferente respuesta a los antiagregantes en relación con los caucásicos. Por otra parte, el momento de realizar el desescalaje puede influir. En tercer lugar, el papel de la AAS también es objeto de debate y finalmente, el propio inhibidor P2Y12 también admite varias pautas de uso diferente.



**Figure 1.** De-escalation strategy of dual antiplatelet therapy (DAPT) in patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI).

#### 6) Metaanálisis de Tavanier et al (26):

El objetivo fue comparar el desescalaje con la DAPT estándar con inhibidores potentes de P2Y12 en dosis completa en pacientes con SCA tratados con ICP. Se incluyeron cinco ensayos aleatorizados con 10.779 pacientes donde los asignados a desescalada seguían pautas diferentes (a clopidogrel, guiada por genotipaje, n = 1.242; a clopidogrel por pruebas de función plaquetaria n = 1304; no guiada a clopidogrel n = 1672; no guiada a dosis más baja de nuevos antiagregantes n = 1.170) y se compararon con la DAPT estándar (grupo control n = 5.391). El desescalaje se asoció con una reducción significativa del sangrado BARC  $\geq 2$ , así como de eventos cardíacos mayores.

Según estudio, el desescalaje, tanto guiado por pruebas genéticas como por función plaquetaria proporciona mejores resultados que la terapia estándar

con inhibidores potentes de P2Y12 en dosis completa.

#### 7) Metaanálisis de Shoji (27):

El objetivo de este estudio fue comparar los resultados de eficacia y seguridad de varias estrategias de DAPT en pacientes con SCA, incluido el desescalaje a la reducción de un potente inhibidor de P2Y12 a clopidogrel o prasugrel en dosis bajas. El resultado primario de eficacia fue un compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. El resultado primario de hemorragia fue sangrado mayor o menor.

Se incluyeron 15 ensayos con 55.798 pacientes con SCA. El desescalaje redujo el sangrado con respecto a la terapia estándar con clopidogrel, ticagrelor y dosis estándar y bajas de prasugrel, sin afectar negativamente los resultados primarios de eficacia. No hubo diferencias significativas en resultados isquémicos o hemorrágicos entre la desescalada a clopidogrel o prasugrel a dosis bajas. Según este metaanálisis el desescalaje es la estrategia más efectiva, pues conduce a menor tasa de eventos hemorrágicos sin aumentar los eventos isquémicos.

La editorial acompañante(28) establece como limitaciones del estudio que sólo en dos estudios que representaban un porcentaje pequeño del total se realizó desescalaje desde inhibidores potentes P2Y12, que uno de estos dos estudios fue realizado en pacientes asiáticos y que el régimen de desescalaje fue diferente. También se menciona la inclusión de pacientes asiáticos en algunos de los estudios y la inclusión de pacientes tratados de forma conservadora con cirugía.

## 8) Metaanálisis de Ulla(29):

Debate acerca de la duración más adecuada del tratamiento antiagregante en pacientes con SCA tratados con PCI. Se incluyeron un total de 30 ensayos clínicos con 81.208 pacientes (40.839 experimentales, 40.369 del brazo de control). En comparación con la terapia de 12 meses, la DAPT durante tres meses seguida de ticagrelor solo y el desescalaje a AAS + clopidogrel después de un período corto de DAPT con prasugrel o ticagrelor parecen ser las estrategias mejores de nuevo por no tener diferencias en eventos isquémicos pero con reducción en los hemorrágicos.

Sin embargo, dadas las limitaciones metodológicas y la inclusión de un pequeño número de ensayos en estrategias novedosas de desescalada, estos hallazgos necesitan validación por futuros estudios a gran escala, como el ejemplo que mostramos a continuación.

### **ESTUDIO EN MARCHA EN DESESCALAJE**

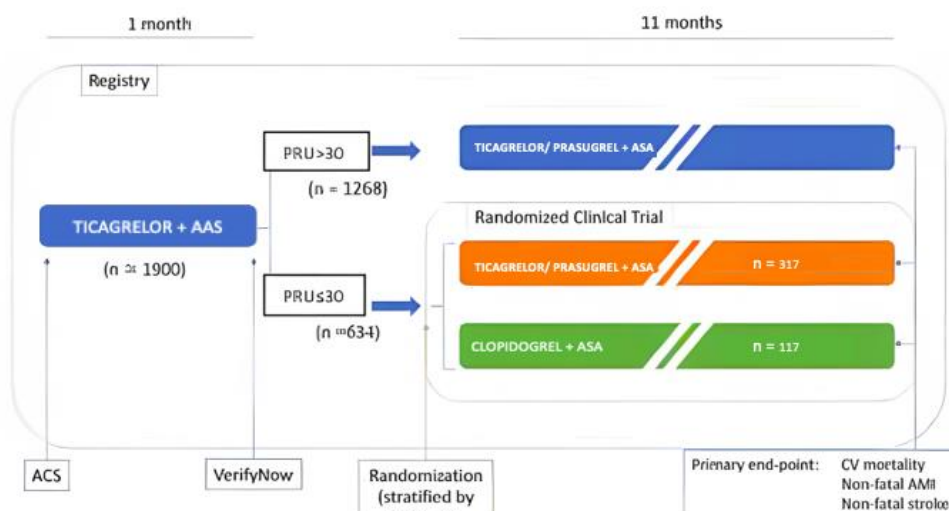
Ensayo [VERifyNow](#) para [Optimizar la inhibición plaquetaria](#) en el [síndrome Coronario Agudo \(VERONICA\)](#), registrado en Clinical Trials NCT04654052. Se trata de un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, paralelo, diseñado para establecer si una estrategia de desescalaje a través de una prueba de determinación de la función plaquetaria realizada con el dispositivo [VerifyNow®](#) de los inhibidores P2Y12 con una disminución de los eventos hemorrágicos sin aumentar las complicaciones isquémicas tiene un efecto beneficioso en el tratamiento del síndrome coronario agudo. El estudio ha



sido diseñado por el Servicio de Cardiología del Hospital de Cabueñes, razón por la que disponemos de los datos que exponemos.

Los pacientes elegibles son aquellos con SCA con o sin elevación del segmento ST tratados durante el primer mes con 100 mg de ácido acetil salicílico y ticagrelor 90 mg/12 h tras carga de 180 mg o 100 mg de Ácido Acetil salicílico y prasugrel 10 mg/24 h tras carga de 60 mg que a los que se haya realizado PCI. Participan 15 centros en España y se incluirán 634 pacientes en total, en dos grupos, 317 por grupo.

Los pacientes después de haber sido tratados durante 30 días con AAS + Prasugrel o ticagrelor son citados en el centro del estudio para analizar su grado de inhibición del receptor P2Y12 con el dispositivo VerifyNow®. Aquellos que tienen un nivel  $\leq 30$  PRU son aquellos sobre los que se realiza la aleatorización 1:1 a continuar con el mismo tratamiento 11 meses más, o bien sustituir en el tratamiento el ticagrelor o prasugrel por 75 mg/día de clopidogrel.



Todos los pacientes son seguidos a los 2, 5, 8 y 11 meses desde la aleatorización. Se registran los eventos isquémicos y hemorrágicos BARC  $\geq$  2, así como la adherencia al tratamiento. El objetivo primario del estudio es el mismo que en el mencionado estudio TOPIC, es decir, compuesto de mortalidad cardiovascular, infarto no fatal, accidente cerebrovascular y sangrado BARC  $\geq$  2, pues en realidad en VERONICA lo que se intenta demostrar es que el dispositivo VerifyNow<sup>®</sup> vale para seleccionar los pacientes que más beneficio tuvieron en el TOPIC.

El dispositivo VerifyNow<sup>®</sup> es un test para analizar el grado de antiagregación a pie de paciente. La recogida de muestras es por venopunción directa.



La información que proporciona se muestra en el gráfico siguiente:

## VerifyNow PRUtest® Results: What is Reported?

The lab report may look similar to the following:

\*\*\*\*\*

Patient Example PRUtest Results	Patient A	Units	Reference Range (off drug)
P2Y12 Reaction Units	132	PRU	180-376

Values less than 180 PRU suggest evidence of a P2Y12 inhibitor effect.

\*\*\*\*\*



En el gráfico siguiente se muestra el calendario de cada paciente

	Visita de Selección	Visita 2 m (Opcional)	Visita 3 m	Visita 6 m	Visita 9 m	Visita 12 m
Firma consentimiento informado	X					
Datos demográficos	X					
Historia Clínica	X					
PRU TEST (VerifyNow®)	X	X*				
Evaluación Clínica			X*	X*	X*	X*
Aleatorización	X					
Eventos Adversos			X*	X*	X*	X*

X\* Pacientes con PRU ≤30 con desescalaje

Finalmente, se muestra la situación actual del estudio, que representa el 61 % de la muestra

### EVOLUCIÓN DEL RECLUTAMIENTO (ESCRUTADOS/ALEATORIZADOS)



## CONCLUSIÓN

El SCA es una entidad muy prevalente en nuestra población. Su manejo conlleva ciertos riesgos que han de tenerse en cuenta a la hora de instaurar el tratamiento. Por un lado, el riesgo de isquemia es el que aparecerá inmediatamente después a colocación de stent; el riesgo de hemorragia, por el contrario, aparecerá más tarde.

A día de hoy se están llevando a cabo numerosos estudios sobre esta materia, uno de los más potentes es el TOPIC, que proponen un desescalaje de AAS + prasugrel/ticagrelor a AAS + clopidogrel. Aún queda mucho camino por recorrer sobre cuál puede ser la mejor estrategia para el abordaje de estos pacientes, sin embargo, todo apunta a que lo más importante será la individualización del tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Kastrati A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. :48.
2. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials: A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 14 de junio de 2011;123(23):2736-47.
3. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline Risk of Major Bleeding in Non–ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction: The CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 14 de abril de 2009;119(14):1873-82.
4. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, et al. A Risk Score to Predict Bleeding in Patients With Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol*. junio de 2010;55(23):2556-66.
5. Baber U, Mehran R, Giustino G, Cohen DJ, Henry TD, Sartori S, et al. Coronary Thrombosis and Major Bleeding After PCI With Drug-Eluting Stents. *J Am Coll Cardiol*. mayo de 2016;67(19):2224-34.
6. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, Normand SLT, Gershlick AH, Cohen DJ, et al. Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*. 26 de abril de 2016;315(16):1735.
7. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, Feres F, et al. 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. *The Lancet*. marzo de 2017;389(10073):1025-34.
8. Valgimigli A del G de TM, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. Actualización ESC 2017 sobre el tratamiento antiagregante plaquetario doble en la enfermedad coronaria, desarrollada en colaboración con la EACTS. *Rev Esp Cardiol*. enero de 2018;71(1):42.e1-42.e58.
9. Hahn JY, Song YB, Oh JH, Cho DK, Lee JB, Doh JH, et al. 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. *The Lancet*. marzo de 2018;391(10127):1274-84.

10. Hahn JY, Song YB, Oh JH, Chun WJ, Park YH, Jang WJ, 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*. 25 de junio de 2019;321(24):2428.

11. Mehran R, Baber U, Sharma SK, Cohen DJ, Angiolillo DJ, Briguori C, et al. Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI. *N Engl J Med*. 21 de noviembre de 2019;381(21):2032-42.

12. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrié D, Naber C, et al. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med*. 19 de noviembre de 2015;373(21):2038-47.

13. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, Natsuaki M, Shiomi H, Toyota T, et al. 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*. 25 de junio de 2019;321(24):2414.

14. Varenne O, Cook S, Sideris G, Kedev S, Cuisset T, Carrié D, et al. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *The Lancet*. enero de 2018;391(10115):41-50.

15. Windecker S, Latib A, Kedhi E, Kirtane AJ, Kandzari DE, Mehran R, et al. Polymer-based or Polymer-free Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med*. 26 de marzo de 2020;382(13):1208-18.

16. Lozano Í, Miguel Vegas J. Onyx ONE trial: a new option in patients at high risk of bleeding. *REC Interv Cardiol Engl Ed*. 6 de septiembre de 2021;3431.

17. Valgimigli M, Frigoli E, Heg D, Tijssen J, Jüni P, Vranckx P, et al. Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med*. 28 de octubre de 2021;385(18):1643-55.

18. Thiele H, Barbato E, Barthelémy O, Bauersachs J, Bhatt DL. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. :79.

19. Deharo P, Quilici J, Camoin-Jau L, Johnson TW, Bassez C, Bonnet G, et al. Benefit of Switching Dual Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome According to On-Treatment Platelet Reactivity. *JACC Cardiovasc Interv.* diciembre de 2017;10(24):2560-70.
20. Cayla G, Cuisset T, Silvain J, Leclercq F, Manzo-Silberman S, Saint-Etienne C, et al. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. *The Lancet.* octubre de 2016;388(10055):2015-22.
21. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *The Lancet.* octubre de 2017;390(10104):1747-57.
22. Galli M, Benenati S, Franchi F, Rollini F, Capodanno D, Biondi-Zoccai G, et al. Comparative effects of guided vs. potent P2Y12 inhibitor therapy in acute coronary syndrome: a network meta-analysis of 61 898 patients from 15 randomized trials. *Eur Heart J.* 7 de marzo de 2022;43(10):959-67.
23. O'Donoghue ML, Marston NA. Time for a paradigm shift? Making the case for tailored selection of antiplatelet therapy. *Eur Heart J.* 7 de marzo de 2022;43(10):968-70.
24. Kuno T, Fujisaki T, Shoji S, Sahashi Y, Tsugawa Y, Iwagami M, et al. Comparison of Unguided De-Escalation Versus Guided Selection of Dual Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Interv* [Internet]. agosto de 2022 [citado 6 de diciembre de 2022];15(8). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.122.011990>
25. Jeong YH, Obayashi Y, Song H, Kimura T. Still a Long Way to the Precision Medicine of Antiplatelet Strategy After Percutaneous Coronary Intervention. *Circ Cardiovasc Interv* [Internet]. agosto de 2022 [citado 16 de noviembre de 2022];15(8). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.122.012261>
26. Tavenier AH, Mehran R, Chiarito M, Cao D, Pivato CA, Nicolas J, et al. Guided and unguided de-escalation from potent P2Y12 inhibitors among patients

with acute coronary syndrome: a meta-analysis. Eur Heart J - Cardiovasc Pharmacother. 11 de agosto de 2022;8(5):492-502.

27. Shoji S, Kuno T, Fujisaki T, Takagi H, Briasoulis A, Deharo P, et al. De-Escalation of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndromes. J Am Coll Cardiol. agosto de 2021;78(8):763-77.

28. Lee KS, Chatterjee A, Acharya D. De-Escalation of DAPT After ACS. J Am Coll Cardiol. agosto de 2021;78(8):778-80.

29. Ullah W, Zahid S, Sandhyavenu H, Faisaluddin M, Khalil F, Pasha AK, et al. Extended, standard, or De-escalation antiplatelet therapy for patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention? A trial-sequential, bivariate, influential, and network meta-analysis. Eur Heart J - Cardiovasc Pharmacother. 29 de septiembre de 2022;8(7):717-27.

## ANEXOS

### Abreviaturas

<b>SCA</b>	Síndrome Coronario Agudo
<b>SCACEST</b>	Síndrome Coronario Agudo Con Elevación del Segmento ST
<b>SCASEST</b>	Síndrome Coronario Agudo Sin Elevación del Segmento ST
<b>ECG</b>	Electrocardiograma
<b>ESC</b>	Sociedad Europea de Cardiología
<b>BARC</b>	Bleeding Academic Research Consortium
<b>HTA</b>	Hipertensión Arterial
<b>PCI</b>	Intervención Coronaria Percutáneo
<b>GPI</b>	Glicoproteína IIb-IIIa
<b>DAPT</b>	Terapia Antiplaquetaria Dual
<b>AAS</b>	Ácido AcetilSalicílico
<b>SLF</b>	Stent Liberador de Fármacos
<b>LTPR</b>	Low-Term Plaquetary Reactivity
<b>PRU</b>	Unidades de Reacción de P2Y12
<b>VERONICA</b>	Ensayo VERifyNow para Optimizar la iNhibición plaquetarla en el síndrome Coronario Agudo
<b>TA</b>	Tensión arterial