

Doble antiagregación bajo la lupa: beneficio real y subgrupos de riesgo

Dual Antiplatelet Therapy Under Scrutiny: Real Benefit and Risk Subgroups

MAXIMILIANO DE ABREU^{1, *}, CARLOS D. TAJER^{MTSAC, 2}

Recibido: 07/02/2013

Aceptado: 13/02/2013

Dirección para separatas:

Dr. Maximiliano de Abreu
Avenida Calchaquí 5401
(1888) Florencio Varela
Pcia. de Buenos Aires, República
Argentina
Tel./Fax 0054 11 4210-9000
e-mail: maxideabreu@gmail.com

RESUMEN

Los estudios CURE, TRITON-TIMI 38 y PLATO han demostrado beneficio clínico con el uso de doble antiagregación plaquetaria con clopidogrel, prasugrel o ticagrelor adicionados a la aspirina en pacientes con síndrome coronario agudo y han contribuido a incrementar exponencialmente su prescripción. La publicación de nuevos ensayos aleatorizados con hallazgos que contrastaron con los beneficios obtenidos en estos estudios y de algunos artículos de opinión que han cuestionado la validez de los resultados hace necesario, al menos, replantear su indicación generalizada y el real beneficio clínico de estas drogas. En este artículo se discuten los resultados de estos tres ensayos, como también los cuestionamientos metodológicos que se les han efectuado, focalizando en el real beneficio clínico de estas drogas. Asimismo, considerando que en determinados subgrupos puede existir perjuicio, se discute este punto y se propone un esquema sencillo que permita seleccionar a los pacientes que más se benefician con estos tratamientos.

REV ARGENT CARDIOL 2013;81:427-434. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v81.i5.2149>

Palabras clave >

Antiplaquetarios - Antagonistas del receptor p2y12 - Síndrome coronario agudo

Abreviaturas >

CPK	Creatinfosfocinasa	IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
CPK-MB	Fracción MB de la creatinfosfocinasa	SCA	Síndrome coronario agudo
FDA	Food and Drug Administration	t-PA	Activador tisular del plasminógeno

INTRODUCCIÓN

La decisión de indicar doble antiagregación en los síndromes coronarios agudos (SCA) es cada vez más sistemática, aunque persisten dudas sobre los beneficios y riesgos relativos de los tres fármacos usuales (clopidogrel, prasugrel y ticagrelor). Casi toda la información científica sobre este tema se concentra en tres ensayos clínicos: los estudios CURE (clopidogrel *vs.* placebo en pacientes con SCA sin elevación ST, *n* = 12.562), TRITON-TIMI 38 (prasugrel *vs.* clopidogrel en pacientes con SCA con y sin elevación ST tratados con angioplastia coronaria, *n* = 13.608) y PLATO (ticagrelor *vs.* clopidogrel en pacientes con SCA con y sin elevación ST, *n* = 18.624). (1-3)

Los tres ensayos han aportado un beneficio significativo en la reducción de eventos cardiovasculares, infarto agudo de miocardio principalmente, a expensas del aumento en los sangrados. Desde la publicación del estudio CURE se ha incrementado sostenidamente la utilización de este grupo de fármacos. La publicación de nuevos ensayos aleatorizados con hallazgos que contrastan con los beneficios obtenidos en los primeros estudios y de algunos artículos de opinión que han cuestionado la validez de sus resultados hace necesario, al menos, replantear su indicación generalizada y el real beneficio clínico de estas drogas. (4-7)

En forma general, los beneficios aportados por estos fármacos son de pequeña magnitud. La principal debilidad de estos ensayos consiste en que su mayor

MTSAC Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹ Coordinador de la Unidad Coronaria, Servicio de Cardiología del Hospital de Alta Complejidad en Red El Cruce. Florencio Varela, Pcia. de Buenos Aires, Argentina

Coordinador de la Unidad Coronaria del Instituto Alexander Fleming

² Jefe del Servicio de Cardiología y Director del Departamento Cardiovascular del Hospital de Alta Complejidad en Red El Cruce. Florencio Varela, Pcia. de Buenos Aires, Argentina

Jefe de Cardiología del Instituto Alexander Fleming

impacto ha sido reducir la incidencia de infarto de miocardio, muchos de ellos periprocedimiento, utilizando definiciones cuestionadas y en permanente cambio. Los riesgos hemorrágicos, por el contrario, son más tangibles. El beneficio clínico con estas drogas, como muestra el estudio TRITON, parece concentrarse en pacientes sin determinadas comorbilidades.

Para evaluar estas hipótesis analizaremos inicialmente el beneficio real de la doble terapia antiagregante en el SCA en forma global, y luego la relación riesgo-beneficio en subgrupos. Uno de los mayores desafíos es construir un modelo de razonamiento que permita contrastar la magnitud del beneficio con el riesgo de acuerdo con aspectos particulares demográficos y de la presentación clínica.

BENEFICIO REAL DE LA DOBLE TERAPIA ANTIAGREGANTE LUEGO DE UN SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Los beneficios en los ensayos clínicos de grandes dimensiones son cada vez más exiguos y sobre eventos de relevancia cuestionable. La reducción de la mortalidad es sin duda un criterio de beneficio mayor muy duro, pero diversos autores han observado que cuando el impacto es menor del 1% de reducción absoluta la medida tiene escasa aceptación comunitaria. La reducción de la incidencia de infarto es mucho más cuestionable en su relevancia, habida cuenta de las dificultades en su definición. Como ejemplo, los autores de los ensayos FRISC II, RITA-3 e ICTUS en un análisis conjunto han observado que el infarto periprocedimiento se asoció con una inexplicable **menor** mortalidad que en los pacientes sin esa complicación. (8)

No existe un criterio uniforme para establecer la relevancia clínica de un beneficio o perjuicio, como tampoco para lo que hemos llamado el beneficio neto. Analicemos la información de los ensayos desde una mirada cuantitativa de sus efectos para aproximarnos a una reflexión sobre su relevancia clínica.

Clopidogrel en el estudio CURE

El tratamiento con clopidogrel controlado con placebo se asoció con una reducción del 20% en el punto final primario (mortalidad cardiovascular, infarto, *stroke*: 9,3% *vs.* 11,4%; RR 0,80, IC 95% 0,72 a 0,90; $p < 0,001$). Se observó un incremento del 38% en los sangrados mayores (definición de sangrado propia) (3,7% *vs.* 2,7%; RR 1,38, IC 95% 1,13 a 1,67; $p < 0,001$), pero no de los sangrados mortales. Balanceando la reducción absoluta del 2,1% en eventos cardiovasculares con el incremento absoluto del 1% en los sangrados, el beneficio clínico neto fue del 1,1%, es decir, 1,1 eventos cada 100 pacientes tratados.

El beneficio del clopidogrel fue primordialmente la reducción del infarto, sin impacto sobre la mortalidad global o cardiovascular, o *stroke*. En comparación con el placebo, el clopidogrel redujo 1,5 infartos no mortales e incrementó un sangrado mayor y 3,5 sangrados mayores o menores cada 100 pacientes tratados.

Desde un enfoque crítico, podríamos afirmar que el clopidogrel redujo infartos que no impactaron en la mortalidad. En general, la mortalidad de los pacientes con SCA que ingresan a los ensayos controlados es muy baja, y los estudios carecen del poder suficiente para evaluarla. El estudio CURE definió infarto a la presencia de dos de tres de los siguientes: dolor isquémico, elevación de marcadores (CPK, CPK-MB o troponina) por encima de 2 veces su límite superior normal (3 veces luego de una angioplastia) y cambios electrocardiográficos compatibles. En muchos casos, particularmente periprocedimiento por el criterio adoptado, los infartos pudieron ser de escasa relevancia clínica.

Prasugrel en el estudio TRITON

El ensayo comparó prasugrel con clopidogrel en SCA con y sin elevación ST derivados a angioplastia coronaria. El prasugrel se asoció con una reducción absoluta del 2,2% en el punto final primario (mortalidad cardiovascular, infarto, *stroke*: 9,9% *vs.* 12,1%; HR 0,81, IC 95% 0,73 a 0,90; $p < 0,001$) y con un incremento del 0,6% en sangrados mayores (definición de sangrados TIMI no quirúrgicos (2,4% *vs.* 1,8%; HR 1,32, IC 95% 1,03 a 1,68; $p < 0,03$), con un beneficio clínico neto del 1,6% en la población total. Cabe señalar que el prasugrel fue la única de las tres drogas que se asoció con un incremento significativo en el sangrado mortal (0,4% *vs.* 0,1%; HR 4,19, IC 95% 1,58 a 11,11; $p < 0,002$).

En el estudio TRITON, el beneficio también se basó en la reducción de infarto, cuya definición fue aún más blanda que en el estudio CURE, en consonancia con la nueva definición universal de infarto que luego debió ser revisada. (9) Se consideró infarto a la presencia de elevación de CPK o troponina por encima del límite superior normal más uno de los siguientes: dolor isquémico o cambios ST de más de 1 mm. Posangioplastia, el criterio fue una elevación por encima del límite superior normal $\times 3$. Nuevamente, una definición que favoreció la reducción de eventos de menor relevancia clínica, sin impacto en la mortalidad. Un subestudio del ensayo TRITON reveló que cerca del 50% de los infartos comunicados fueron periprocedimiento. (10) El prasugrel, en comparación con el clopidogrel, por cada 100 pacientes tratados redujo 2 infartos no mortales e incrementó un sangrado mayor o menor. Del análisis pormenorizado de los resultados surge una curiosidad: la reducción de eventos cardiovasculares con prasugrel no impactó sobre la mortalidad, pero un subanálisis mostró que la ocurrencia de un sangrado mayor o menor se asoció significativamente con un incremento de **seis veces** en la mortalidad (HR 5,8) dentro de los 40 días del episodio hemorrágico. (11)

Ticagrelor en el estudio PLATO

El ensayo comparó ticagrelor con clopidogrel. El ticagrelor se asoció con una reducción absoluta del 1,9% en el punto final primario (mortalidad cardiovascular, infarto, *stroke*) (9,8% *vs.* 11,7%; HR 0,84, IC 95% 0,77 a 0,92; $p < 0,001$) y con un incremento de sangrado

mayor no quirúrgico (definición propia de sangrado) del 0,7% (4,5% vs. 3,8%; HR 1,19, IC 95% 1,02 a 1,38; $p = 0,03$) con un beneficio clínico del 1,3% (1,5% si consideramos sangrados mayores totales).

Comparado con los estudios previos, el ticagrelor mostró dos efectos distintivos:

- La mitad de los eventos evitados fueron infartos y la otra mitad muertes, mientras que en los otros dos ensayos solo se observó reducción de infarto.
- El beneficio clínico neto fue similar en los principales subgrupos.

En el estudio PLATO, la definición de infarto agudo de miocardio fue similar a la del estudio TRITON. Nuevamente se consideraron infartos con menor compromiso clínico. La proporción de infartos se redujo menos que en el CURE y el TRITON y, a pesar de ello, existió una disminución significativa de la mortalidad cardiovascular y total, de similar o levemente mayor magnitud que la reducción de infarto. El incremento de los sangrados con el ticagrelor fue de menor magnitud que en los otros estudios. El ticagrelor, en comparación con el clopidogrel, por cada 100 pacientes tratados redujo un infarto no mortal y una muerte e incrementó 0,5 sangrados mayores o menores. Este menor incremento de sangrados pudo favorecer la reducción en la mortalidad, a pesar de asociarse con una reducción menor de infarto que las otras drogas. Este fenómeno clínico, en el que un incremento menor de sangrados se asocia con menor mortalidad a pesar de una reducción similar en los eventos cardiovasculares, también fue evidenciado

en el estudio OASIS 5, con fondaparinux comparado con heparina. (12)

En la Tabla 1 se muestra el número necesario a tratar de los tres ensayos.

El beneficio clínico con las nuevas drogas, evidente en los estudios, se vio opacado con la publicación de un artículo de opinión que expuso la información enviada por los autores a la Food and Drug Administration (FDA) acerca de la intervención de los comités adjudicadores de eventos de los ensayos TRITON y PLATO. (6) Los autores compararon el número de infartos comunicados por los centros participantes con el número de infartos readjudicados por dichos comités, teóricamente ciegos al tratamiento asignado a cada paciente. Como puede verse en la Tabla 2, en el estudio TRITON, luego de la intervención de su comité de adjudicación de eventos se duplicaron los infartos en comparación con los referidos por los centros participantes, con lo cual el estudio pasó de tener una reducción de infarto y del punto final primario no significativa (estudio negativo) a tener una reducción significativa de ambos puntos finales.

Algo más llamativo sucedió con el estudio PLATO. El comité, mediante la readjudicación de infartos, sumó 45 eventos en el grupo clopidogrel sin modificación de los eventos en el grupo ticagrelor y, al igual que el TRITON, pasó de tener un resultado negativo a un resultado positivo (véase Tabla 2). Según los autores del artículo, la probabilidad (valor de p) de que esta readjudicación asimétrica haya sido por azar es

Tabla 1. Número necesario a tratar para evitar un evento o inducir un efecto adverso

	CURE (Clopidogrel)	TRITON (Prasugrel)	PLATO (Ticagrelor)
Evento combinado	48	44	48
Infarto	48	46	91
Infarto tipo Q	85	NC	NC
Muerte cardiovascular	250 (NS)	550 (NS)	71
Aumento sangrado mayor o menor	29*	83#	200* (NS)
Aumento sangrado mayor	100*	167#	167#
Evitar trombosis de <i>stent</i>	NC	77	167

Interpretación de la tabla: Con clopidogrel, por ejemplo, se necesitará tratar 48 pacientes para evitar un evento combinado o un infarto, y cada 100 pacientes tratados se inducirá un sangrado mayor. NC: No comunicado. NS: No significativo, indica aquellos eventos en los cuales el beneficio o perjuicio no fue significativo.

* Los sangrados mayores corresponden a sangrados quirúrgicos y no quirúrgicos según definición del estudio.

Los sangrados mayores corresponden a sangrados no quirúrgicos según definición TIMI.

Tabla 2. Readjudicación de eventos en los estudios TRITON y PLATO

Estudio	Eventos comunicados por los médicos tratantes		HR	p	Eventos reasignados por el Comité del estudio		HR	p
	Droga en estudio	Clopidogrel			Droga en estudio	Clopidogrel		
TRITON-TIMI 38	226	298	0,76	0,08	475	620	0,76	< 0,001
PLATO	504	548	0,92	0,095	504	593	0,84	< 0,001

Se observa la duplicación del número de eventos reasignados en el caso del estudio TRITON y la concentración de eventos reasignados en el grupo clopidogrel en el estudio PLATO.

de 0,0000000000002. El estudio debería repetirse 5 billones de veces para que, por azar, nuevamente se readjudicaran 45 eventos en un solo grupo.

También estos autores han cuestionado el análisis de la mortalidad del estudio PLATO. La reducción de la mortalidad no se observó en Estados Unidos y fue solo a expensas de países de Europa Oriental, donde el seguimiento tuvo pérdidas significativas y la monitorización fue realizada solo por la industria. (6)

En resumen, estamos en presencia de drogas con un beneficio clínico que podría cuantificarse (como dijimos, es opinable) como leve o moderado. Muy alejados, por ejemplo, del beneficio encontrado con los trombolíticos en el infarto, o con los betabloqueantes o IECA en la insuficiencia cardíaca. La reducción de muerte con ticagrelor en el estudio PLATO, aun obviando los cuestionamientos mencionados, fue de una magnitud reducida en términos absolutos y similar a la obtenida por el fibrinolítico t-PA comparado con la estreptocinasa en el estudio GUSTO I, (13) y con este beneficio no ha reemplazado masivamente a la estreptocinasa, al menos en nuestras latitudes, en el tratamiento del infarto. El beneficio clínico ha surgido de estudios con puntos criticables, como la definición de infarto y la readjudicación de eventos por los correspondientes comités. Los fármacos se asociaron con incremento de sangrados que, en muchos casos, son más graves que los infartos que reducen. La reducción de eventos en general, como veremos en los próximos párrafos, se concentra en pacientes sin comorbilidades.

Vemos que la indicación generalizada tiene limitaciones, y una exploración factible para mejorar los criterios de decisión es el análisis de los efectos en subgrupos.

Relación riesgo-beneficio en subgrupos

Analizaremos la relación riesgo-beneficio en la población total de cada estudio, y en los subgrupos con comorbilidades que pueden alterar esta relación: el sexo femenino, la edad avanzada, la insuficiencia renal crónica y el *stroke* previo. En el análisis consideramos como “riesgo” a los sangrados mayores y como “beneficio” a la reducción del punto final primario de los estudios (muerte cardiovascular, infarto y *stroke*).

Clpidogrel. Efecto en subgrupos

El beneficio clínico neto no fue homogéneo. Las mujeres presentaron un incremento de riesgo neto del 0,4%, es decir, ausencia de beneficio, dado que evolucionaron con un incremento mayor de sangrados que reducción en el punto final primario. Todo el beneficio se concentró en varones, 2,1% en valores absolutos. (14) (Tabla 3, Figura 1).

Los pacientes con disfunción renal (depuración < 64 ml/h) en el grupo placebo presentaron aproximadamente el doble de eventos cardiovasculares en el seguimiento que los pacientes con función renal conservada (depuración > 81 ml/h) (14,9% vs. 8,8%). La reducción de eventos con clpidogrel fue mayor en términos relativos en el subgrupo con función renal

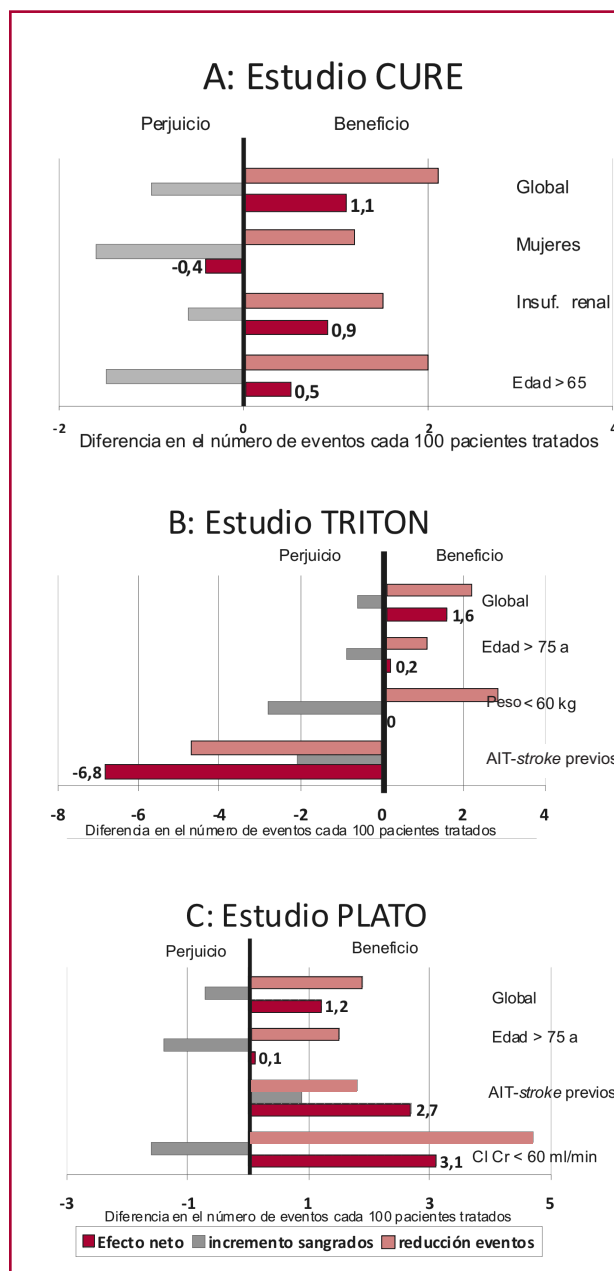


Fig. 1. Balance riesgo-beneficio en la población total y en pacientes con comorbilidades. Interpretación de la figura: el efecto neto (o beneficio clínico neto) es la diferencia entre la reducción de eventos (punto final primario) y el incremento de sangrados (sangrado mayor) cada 100 pacientes tratados. AIT: Ataque isquémico transitorio. CI Cr: Depuración de creatinina.

normal. (15) En los pacientes con disfunción renal, el clpidogrel se asoció con un aumento al triple de sangrados globales respecto del grupo control (1,7% vs. 0,6%). El beneficio clínico neto fue menor en pacientes con disfunción renal (Tabla 3).

La edad avanzada también se asoció con un incremento de eventos cardiovasculares mayores y de sangrados mayores en el seguimiento. Nuevamente, los pacientes añosos presentaron menor beneficio clínico que la población joven (véanse Tabla 3 y Figura 1).

Tabla 3. Beneficio clínico neto en subgrupos

Ensayo	Subgrupo	% T	Punto final primario			p	% T	Sangrados mayores			p	Beneficio clínico
			% C	RRA	RR o HR			% C	RRA	RR o HR		
CURE*	Total	9,3	11,4	2,1	0,80	< 0,001	3,7	2,7	-1	1,38	0,001	1,1
	Mujeres	9,5	10,7	1,2	0,89	NS	4	2,4	-1,6	1,68	S	-0,4
	Hombres	9,1	11,9	2,8	0,76	S	3,5	2,8	-0,7	1,24	NS	2,1
	Edad > 65	13,3	15,3	2	0,87	S	5,2	3,7	-1,5	1,4	NC	0,5
	Edad ≤ 65	5,4	7,6	2,2	0,71	S	2,4	1,8	-0,6	1,33	NC	1,6
	Cl Cr < 64	13,4	14,9	1,5	0,89	NS	2,3	1,7	-0,6	1,37	NS	0,9
	Cl Cr > 81	6,6	8,8	2,2	0,74	S	1,2	0,6	-0,6	2	S	1,6
TRITON-												
TIMI 38#	Total	9,9	12,1	2,2	0,81	< 0,001	2,4	1,8	-0,6	1,32	0,03	1,6
	Mujeres	11	12,6	1,6	0,87	NS	NC	NC	-	-	-	-
	Hombres	9,5	11,9	2,4	0,80	S	NC	NC	-	-	-	-
	Edad ≥ 75	17,2	18,3	1,1	0,94	NS	3,8	2,9	-0,9	1,31	0,2	0,2
	Edad < 75	8,4	10,5	2,1	0,80	S	1,9	1,8	-0,1	1,05	NS	2
	Peso < 60	NC	NC	≈ 2,8	NC	NC	5,9	3,1	-2,8	NC	NC	≈ 0
	Peso ≥ 60	NC	NC	-	-	-	2	1,5	-0,5	1,33	NC	-
	Stroke/AIT previos	19,1	14,4	-4,7	1,37	0,15	5	2,9	-2,1	2,46	0,06	-6,8
	Sin stroke/AIT previos	9,5	12	2,5	0,79	< 0,001	2,3	1,8	-0,5	1,26	0,08	2
	Edad ≥ 75 o peso < 60 o stroke/AIT previos	16,1	16	-0,1	1,02	0,83	4,3	3,3	-1	1,42	0,10	-1,1
	Edad < 75, peso ≥ 60 y sin stroke/AIT previos	8,3	11	2,7	0,74	< 0,001	2	1,5	-0,5	1,24	0,17	2,2
PLATO‡	Total	9,8	11,7	1,9	0,84	< 0,001	4,5	3,8	-0,7	1,19	0,03	1,2
	Mujeres	11,2	13,2	2	0,83	< 0,05	NC	NC	-	-	-	-
	Hombres	9,2	11,1	1,9	0,85	< 0,05	NC	NC	-	-	-	-
	Edad ≥ 75	16,8	18,3	1,5	0,94	NS	8,3	6,9	-1,4	1,16	NS	0,1
	Edad < 75	8,6	10,4	1,8	0,82	S	3,8	3,2	-0,6	1,22	0,05	1,2
	Stroke/AIT previos	19	20,8	1,8	0,87	NS	5,9	6,8	0,9	0,88	NS	2,7
	Sin stroke/AIT previos	9,2	11,1	1,9	0,84	< 0,05	4,4	3,6	-0,8	1,22	0,05	1,1
	Cl Cr < 60	17,3	22	4,7	0,77	S	8,5	6,9	-1,6	1,28	NS	3,1
	Cl Cr ≥ 60	7,9	8,9	1	0,90	NS	3,4	2,8	-0,6	1,21	NS	0,4

* Los sangrados mayores corresponden a sangrados quirúrgicos y no quirúrgicos según definición propia del estudio.

Los sangrados mayores corresponden a sangrados no quirúrgicos según definición TIMI.

‡ Los sangrados mayores corresponden a sangrados quirúrgicos y no quirúrgicos según definición propia del estudio.

T: Grupo tratamiento: clopidogrel en el caso del CURE, prasugrel en el TRITON y ticagrelor en el PLATO. C: Grupo control: placebo en el estudio CURE y clopidogrel en el TRITON y el PLATO. RRA: Reducción de riesgo absoluto. HR: Hazard ratio. NC: No comunicado. NS: No significativo, con valor de p no comunicado. RR: Riesgo relativo. S: Significativo, con valor de p no comunicado. Cl Cr: Depuración de creatinina. AIT: Ataque isquémico transitorio.

En conclusión, el beneficio con clopidogrel se concentró en pacientes que no presentaron las comorbilidades mencionadas, ya que estas estuvieron asociadas con menor beneficio clínico neto y, en algunos casos, perjuicio.

Prasugrel. Efecto en subgrupos

En un análisis *post-hoc* del estudio TRITON, los autores señalaron tres subgrupos con mayor riesgo de eventos cardiovasculares y sangrados mayores, sin beneficio clínico neto. Fueron la edad mayor de

75 años, un peso menor de 60 kg y el antecedente de *stroke* o ataque isquémico transitorio. En la Tabla 3 notamos que se repite un fenómeno similar al ocurrido en el estudio CURE: la presencia de estas comorbilidades incrementó marcadamente el riesgo de eventos cardiovasculares y sangrados en comparación con los pacientes que no las presentaban, independientemente del grupo de tratamiento asignado. El beneficio neto tendió a ser neutro o negativo en todos estos subgrupos.

El prasugrel presentó mayor beneficio en pacientes sin comorbilidades, influyendo estas negativamente en el beneficio clínico neto obtenido con esta droga. Aun ante la ausencia de comorbilidades y excluyendo a los tres grupos de mayor riesgo comentados, el prasugrel se asoció con un incremento del 24% en los sangrados mayores.

En conclusión, el beneficio con prasugrel, en comparación con clopidogrel, se concentró en pacientes sin comorbilidades (véanse Tabla 3 y Figura 1).

Ticagrelor. Efecto en subgrupos

A pesar de que su beneficio en la mortalidad y la menor interacción en los principales subgrupos lo distinguen del clopidogrel y del prasugrel (16-18) (véase Tabla 3), algunos resultados del ensayo hicieron replantear el real beneficio de esta droga, incluso en determinados subgrupos:

El análisis de subgrupos mostró que los pacientes enrolados en los Estados Unidos presentaron un incremento marcado, aunque no significativo, en el punto final primario asociado con el ticagrelor (HR 1,25, IC 95% 0,93 a 1,67). Si bien no fue un subgrupo muy numeroso, un editorial sugiere que las auditorías en este país fueron más estrictas e independientes del patrocinador y que, por estas razones, los datos obtenidos en este país serían más confiables. (5) En otro editorial, el autor principal del estudio PLATO justificó estos resultados, creando un debate que aún no ha finalizado. (19)

El mecanismo a través del cual logró una reducción de la mortalidad no es claro. La magnitud de la reducción de infarto con ticagrelor es menor que con otras drogas que no redujeron la mortalidad. (5)

La información enviada a la FDA por los autores del trabajo para su aprobación mostró un manejo dudoso de los eventos mayores por parte del comité adjudicador de eventos del estudio, como fue señalado previamente. (6)

En conclusión, si bien el ticagrelor obtuvo beneficio sobre un punto final más duro que las otras drogas, continúan los cuestionamientos metodológicos al ensayo PLATO.

Beneficio en subgrupos de acuerdo con el riesgo clínico del evento

El riesgo clínico del SCA es una variable que influye en el beneficio obtenido con la doble antiagregación. En el estudio CURE, luego de la incorporación de los primeros 3.000 pacientes y debido a la baja tasa de eventos se modificaron los criterios de inclusión y a partir

de dicha modificación solo se enrolaron pacientes con elevación de troponina o cambios ST, confirmando que el beneficio se concentra en pacientes con indicadores de riesgo. (1) TRITON y PLATO solo aleatorizaron pacientes con elevación de biomarcadores o cambios ST. En el estudio PLATO, los pacientes con infarto con o sin elevación ST obtuvieron mayor beneficio que los pacientes con angina inestable. Esto parece confirmar que el beneficio con la doble terapia antiagregante se pone de manifiesto solo cuando los pacientes superan un determinado umbral de riesgo clínico.

Toda la evidencia descripta previamente genera algunos conceptos importantes para la toma de decisiones:

Las comorbilidades mencionadas se asocian con mayor riesgo de eventos cardiovasculares y con mayor riesgo de sangrado.

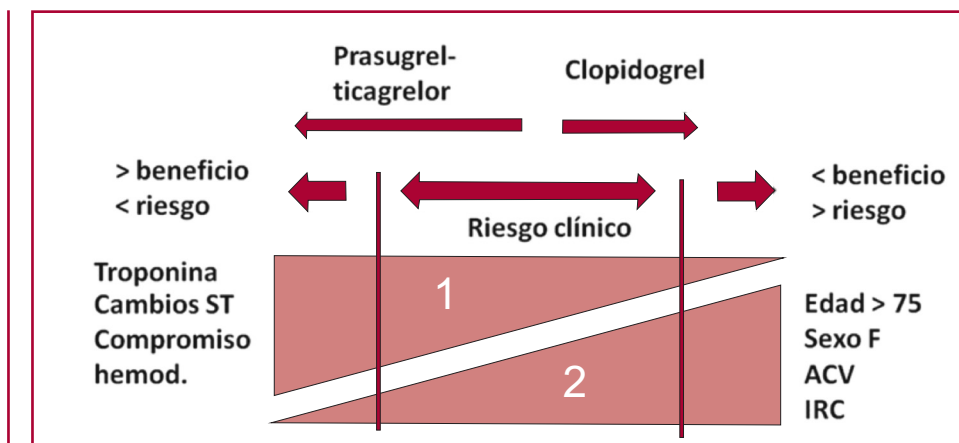
El mayor riesgo de eventos cardiovasculares asociado con estas comorbilidades no determinaron mayor beneficio clínico con la adición de una segunda droga antiagregante debido a un mayor incremento de los eventos hemorrágicos. Si bien esto parece contradecir un “axioma” de la medicina moderna que indica que los pacientes de mayor riesgo se benefician más con tratamientos más agresivos, está en coincidencia con la observación del paralelismo entre riesgo cardiovascular y mayor sangrado con aspirina en prevención primaria. (20)

El riesgo de eventos cardiovasculares en el seguimiento depende de dos factores: el riesgo clínico del evento cardiovascular, dependiente del monto isquémico, cambios electrocardiográficos, marcadores de necrosis miocárdica, etc., donde a mayor riesgo clínico existe mayor beneficio con los tratamientos, y el riesgo “epidemiológico”, dependiente de la presencia de comorbilidades, donde a mayor riesgo (o mayor presencia de comorbilidades), menor beneficio con los tratamientos y mayor incremento de sangrados con el consiguiente menor beneficio clínico neto.

SI LA INDICACIÓN NO DEBE SER GENERALIZADA, ¿CÓMO SELECCIONAR LOS PACIENTES A TRATAR?

La decisión debe surgir de un balance entre el riesgo clínico del paciente relacionado con el evento coronario, y la presencia de comorbilidades. En la Figura 2 se propone un esquema tentativo de manejo clínico. Si bien es imposible generar un algoritmo que discrimine con exactitud qué paciente se beneficiará y cuál no lo hará, este esquema sencillo puede ayudar en la decisión en el paciente individual. Como ya mencionamos, el mayor beneficio se concentró en pacientes con mayor riesgo clínico y ausencia de comorbilidades (izquierda de la figura). Aquellos pacientes con menor riesgo clínico y más comorbilidades, claramente fueron los menos beneficiados, e incluso perjudicados (derecha de la figura). En la porción media del esquema de la Figura 2, que concentra a la mayoría de pacientes, probablemente obtendremos un beneficio similar al de los tres

Fig. 2. Antiagregantes: usos de acuerdo con el riesgo clínico (1) y con el riesgo epidemiológico (2). ACV: Accidente cerebrovascular (ataque isquémico transitorio o *stroke*). F: Femenino. IRC: Insuficiencia renal crónica.



estudios mencionados (CURE, TRITON y PLATO), y estos pacientes sean candidatos a recibir una segunda droga antiplaquetaria. A la izquierda del gráfico se encuentran los pacientes que obtendrán mayor beneficio con las nuevas drogas (prasugrel y ticagrelor) y con tratamientos más prolongados, y a la derecha aquellos pacientes que por presentar menor riesgo clínico y mayor riesgo de sangrado sean mejores candidatos al clopidogrel, con tratamientos menos prolongados.

Como ejemplos, un hombre de 50 años, sin *stroke* previo, sin disfunción renal, con un síndrome coronario con desnivel ST y troponina positiva obtendrá el máximo beneficio y riesgo muy bajo de sangrado con doble terapia antiplaquetaria. En el contexto clínico de una mujer de 78 años, insuficiente renal crónica, con patología cerebrovascular previa, con un síndrome coronario sin marcadores enzimáticos y electrocardiográficos de riesgo alto, existe más chance de dañar que de beneficiar con doble terapia antiplaquetaria.

Finalmente, debe considerarse que en los pacientes sometidos a una angioplastia, el tipo de *stent* implantado determinará también la necesidad de doble terapia antiplaquetaria y el tiempo de tratamiento. Al decidir qué tipo de *stent* se implantará, evidentemente, se deberán considerar las mismas comorbilidades, ya que el implante de un *stent* liberador de drogas nos obligará a indicar un tratamiento de doble antiagregación por un año, incrementando el riesgo de sangrado en el seguimiento.

CONCLUSIONES

El agregado de una segunda droga antiplaquetaria al tratamiento de los SCA ha aportado un beneficio clínico de magnitud leve a moderada, concentrado en pacientes sin comorbilidades. Este beneficio, basado principalmente en la reducción de infartos no mortales, es contrabalanceado por un incremento de sangrados. Considerar el riesgo clínico del evento coronario y las comorbilidades del paciente individual pueden ayudarlos a tomar una mejor decisión entre indicar o no una

segunda droga antiagregante, cuál de ellas y durante cuánto tiempo.

ABSTRACT

Dual Antiplatelet Therapy Under Scrutiny: Real Benefit and Risk Subgroups

CURE, TRITON-TIMI 38 and PLATO studies have demonstrated clinical benefit with the use of dual antiplatelet therapy with clopidogrel, prasugrel or ticagrelor in addition to aspirin in patients with acute coronary syndrome, and have contributed to exponentially increased prescription. The publication of new randomized trials with findings contrasting with the benefits obtained in these studies and of some opinion articles which have questioned the validity of the results, make it necessary, at least, to rethink the general indication and actual clinical benefit of these drugs. In this article we discuss the results of these three trials as well as the methodological objections that have been posed to them, focusing on the real clinical benefit of these drugs. Likewise, the probability of prejudice in certain subgroups is discussed and a simple scheme that allows the selection of patients most likely to benefit from these treatments is postulated.

Key words > Antiplatelets - p2y12 Receptor Antagonist - Acute Coronary Syndromes

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

Agradecimiento

Al Dr. Alberto Alves de Lima, por su idea y sugerencia de convertir un debate de una mesa del Congreso Argentino de Cardiología en un artículo de opinión y por su corrección del manuscrito final.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502. [Errata, *N Engl J Med* 2001;345:1506, 1716.] <http://doi.org/d8ffxs>
2. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo

- W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15. <http://doi.org/d2spwt>
3. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Heldt C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57. <http://doi.org/cw5mfq>
4. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012;367:1297-309. <http://doi.org/m82>
5. Serebruany VL. Viewpoint: Paradoxical excess mortality in the PLATO trial should be independently verified. *Thromb Haemost* 2011;105:752-9. <http://doi.org/cf6r7b>
6. Serebruany V, Atar D. Viewpoint: Central adjudication of myocardial infarction in outcome-driven clinical trials—Common patterns in TRITON, RECORD, and PLATO? *Thromb Haemost* 2012;108:412-4. <http://doi.org/m83>
7. Magnus Ohman E, Roe MT. Explaining the unexpected: Insights from the PLATElet inhibition and clinical Outcomes (PLATO) trial comparing ticagrelor and clopidogrel. *Thromb Haemost* 2011;105:763-5. <http://doi.org/c6v22j>
8. Damman P, Wallentin L, Fox K, Windhausen F, Hirsch A, Layton T, et al. Long-term cardiovascular mortality after procedure-related or spontaneous myocardial infarction in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome: a collaborative analysis of individual patient data from the FRISC II, ICTUS, and RITA-3 Trials (FIR). *Circulation* 2012;125:568-76. <http://doi.org/fx63kx>
9. Wiviott S, Antman EM, Gibson M, Gilles Montalescot, Riesmeyer J, Weerakkodyet G, et al. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Am Heart J* 2006;152:627-35.
10. Morrow D, Wiviott S, White H, Nicolau J, Bramucci E, Murphy S, et al. Effect of the novel thienopyridine prasugrel compared with clopidogrel on spontaneous and procedural myocardial infarction in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38: an application of the classification system from the universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2009;119:2758-64. <http://doi.org/b79cq3>
11. Hochholzer W, Wiviott S, Antman EM, Contant CF, Guo J, Giugliano RP, et al. Predictors of bleeding and time dependence of association of bleeding with mortality: insights from the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Circulation* 2011;123:2681-9. <http://doi.org/c9zvqx>
12. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354:1464-76. <http://doi.org/btqzq2>
13. The GUSTO Investigators: An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-82. <http://doi.org/bzv852>
14. Berger J, Bhatt DL, Cannon CP, Chen Z, Jiang L, Jones JB, et al. The relative efficacy and safety of clopidogrel in women and men. A sex-specific collaborative meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1935-45. <http://doi.org/bknfj9>
15. Keltai M, Tonelli M, Mann JF, Sitkei E, Lewis BS, Hawken S, et al. Renal function and outcomes in acute coronary syndrome: impact of clopidogrel. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:312-8. <http://doi.org/ccvhvr>
16. Becker RC, Bassand JP, Budaj A, Wojdyla DM, James SK, Cornel JH, et al. Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2011;32:2933-44. <http://doi.org/cnkg37>
17. James SK, Storey RF, Khurmi NS, Husted S, Keltai M, Mahaffey KW, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and a history of stroke or transient ischemic attack. *Circulation* 2012;125:2914-21. <http://doi.org/m84>
18. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function. Results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Circulation* 2010;122:1056-67. <http://doi.org/dkmsr3>
19. Wallentin L, Becker R, James SK, et al. The PLATO trial reveals further opportunities to improve outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Thromb Haemost* 2011;105:5. <http://doi.org/fjtkrr>
20. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60. <http://doi.org/chqcn>