

Estrategia antitrombótica óptima en SCASEST: ¿es la edad sólo un número?

Optimal Antithrombotic Strategy in NSTEMACS: Is Age Just a Number?

PIERRE SABOURET^{MD, PhD, 1, 2, 3}, MATTIA GALLI^{MD, 3, 4}, GIUSEPPE BIONDI-ZOCCA^{MD, MStat, 4, 5, 6}

La edad es un problema de la mente sobre la materia. Si a Ud. no le importa, no tiene importancia.

MARK TWAIN

Veinte años después de la publicación del primer ensayo clínico aleatorizado (ECA) (1) que comunicaba los efectos beneficiosos de la combinación de clopidogrel más aspirina versus aspirina sola en la prevención de eventos isquémicos, a expensas de mayor sangrado, la terapia antiplaquetaria dual (DAPT) aún representa la piedra angular para el manejo del síndrome coronario agudo (SCA). Es más, dos ECAs cardinales demostraron que el uso de inhibidores P2Y₁₂ más potentes (prasugrel o ticagrelor) estaba asociado a una mayor reducción de eventos isquémicos en comparación con clopidogrel, contrabalanceada por un exceso de sangrado, que fue particularmente evidente con prasugrel en el subgrupo de pacientes adultos mayores. (2,3) Haciendo hincapié en su efectividad comparativa, grandes metaanálisis recientes notificaron una eficacia y seguridad clínica similares del prasugrel y ticagrelor en pacientes con SCA (4,5) Además, investigaciones posteriores señalaron que la DAPT extendida más allá de un año proporcionaba una reducción escasa de eventos isquémicos, contrarrestada por un aumento de la tasa de sangrado mayor, especialmente en pacientes frágiles, que obviamente incluye a los adultos mayores. (6,7)

Actualmente, los cardiólogos tienen muchas alternativas en términos de estrategias antitrombóticas, que incluyen la elección de inhibidores P2Y₁₂ y la duración de la DAPT (Figura 1). (8) A pesar de que las guías 2020 de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) sobre los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (SCASEST) proporcionan recomendaciones útiles para individualizar los regímenes antitrombóticos y guiar la duración de la DAPT sobre la base del sangrado y el riesgo isquémico, la predicción de eventos isquémicos recurrentes y la presentación de eventos hemorrágicos siguen siendo un desafío. (9) Por

lo tanto, se han desarrollado nuevas estrategias antitrombóticas con el propósito de mejorar la seguridad sin menoscabo de la reducción de eventos isquémicos. Entre las numerosas publicaciones en este campo, el estudio POPular AGE sostenía que una DAPT basada en clopidogrel era preferible a una basada en ticagrelor para pacientes mayores de 70 años, ya que la primera estrategia estaba asociada a menor número de eventos hemorrágicos sin un incremento del riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE). (10)

No obstante, la conclusión de los autores puede ser cuestionada.

En realidad, además de las bien documentadas limitaciones metodológicas de un estudio abierto, se debería destacar que un gran número de pacientes interrumpió el inhibidor P2Y₁₂ investigado, con un

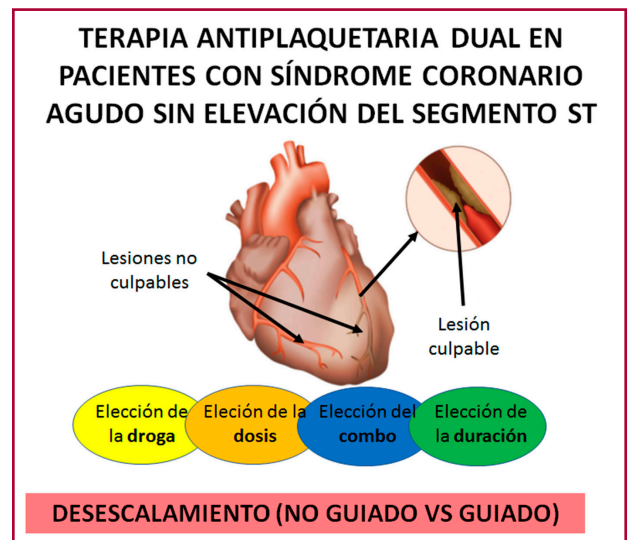


Fig. 1. Enfoque moderno al la terapia antiplaquetaria dual para los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST.

REV ARGENT CARDIOL 2022;90:95-97. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.i2.20514>

VER ARTÍCULO RELACIONADO: Rev Argent Cardiol 2022;90:105-111. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.i2.20506>

Dirección postal: Prof. Pierre Sabouret, Heart Institute and Action Group, Pitié-Salpêtrière, Sorbonne University and National College of French Cardiologists, Paris, France. Relationship Assistant: Ms. Harmony Bezah. Phone: +33143200020. Email: congrescncf@cncf.eu; cardiology.sabouret@gmail.com

¹ Instituto del Corazón y Grupo de Acción, Pitié-Salpêtrière, Universidad de la Sorbonne, Paris, Francia

² Colegio Nacional de Cardiólogos Franceses, Paris, Francia

³ Departamento de Cardiología, Universidad Católica del Sagrado Corazón, Roma, Italia

⁴ Departamento de Ciencias Médico-Quirúrgicas y Biotecnología, Universidad Sapienza de Roma, Italia

⁵ Mediterranea Cardiocentro, Nápoles, Italia

abandono prematuro de la droga de estudio en 47% de los pacientes del grupo ticagrelor y 22% de los 500 pacientes asignados aleatoriamente a clopidogrel.

Este estudio se centró en el sangrado como punto final primario, el cual fue significativamente menor en el grupo de clopidogrel [88 (18%) de 500 pacientes, que en el de ticagrelor, 118 (24%) de 502 pacientes; hazard ratio 0,71, IC 95% 0,54 a 0,94; $p = 0,02$ para superioridad], y la elección de los criterios del punto final co-primario compuesto por sangrado y eventos isquémicos puede ser discutida, con un resultado de beneficio clínico neto no inferior para clopidogrel [139 (28%) versus ticagrelor, 161 (32%), diferencia de riesgo absoluta -4%, IC 95% -10,0 a 1,4%; $p = 0,03$ para no inferioridad], que podría no conducir a conclusiones definitivas.

En vista de las limitaciones mencionadas del estudio POPular AGE, el registro prospectivo multicéntrico de grandes dimensiones BUENOS AIRES I se propuso ratificar los hallazgos del POPular AGE. (11)

Este número de la Revista proporciona nuevos enfoques sobre este tema tan controvertido, comunicando los resultados del registro prospectivo multicéntrico BUENOS AIRES I, con la intención de confirmar las conclusiones del estudio POPular AGE. (10) Efectivamente, los autores notificaron tasas de sangrado similares de la Bleeding Academic Research Consortium (BARC) ≥ 2 a los 15 meses de seguimiento en pacientes mayores de 70 años con SCASEST, con mayor número de MACE en el grupo de clopidogrel en comparación con la rama de ticagrelor/prasugrel (36,3% versus 18,6%; $p = 0,023$)

Es de destacar un desbalance en las características basales de los grupos en términos de riesgo isquémico y sangrado, como lo establece el número más alto de fumadores y hombres en el grupo de ticagrelor/prasugrel y el score CRUSADE más elevado y con mayor porcentaje de pacientes con fibrilación auricular concomitante en los que recibieron clopidogrel. Debido a que el análisis no se ajustó por estas características basales, que pudieran explicar los hallazgos contrapuestos en comparación con los del POPular AGE, este estudio, pese a su información, no permite extraer conclusiones definitivas, pero deja abierto el debate.

De hecho, a pesar de las limitaciones metodológicas usuales inherentes a todo registro, los autores informan que el ticagrelor o el prasugrel pueden representar estrategias válidas con un balance riesgo-beneficio favorable en adultos mayores con SCASEST, luego de implementar una cuidadosa selección (documentada en la historia clínica del paciente). Sin embargo, son necesarios más datos, así como también será de gran interés proveer datos de la vida real que se centralicen en estrategias de desescalamiento de DAPT, en vista de ECAs y metaanálisis recientes que han descripto menos sangrado mayor sin aumento de eventos isquémicos con esta estrategia. (11-16)

En consecuencia, es crucial contar con más datos para optimizar el manejo de pacientes mayores, lo cual es siempre un desafío. Los resultados del registro

BUENOS AIRES I enfatizan que una sola talla no sirve para todos, y que existe la necesidad de un enfoque individual durante la fase aguda y adaptativo durante el primer año, tomando en cuenta las características clínicas, la anatomía coronaria, las comorbilidades, los *scores* de riesgo isquémico y/o de sangrado y la manifestación de eventos durante el seguimiento.

En conclusión, debemos recordar las palabras de Henry Louis Mencken; “para cada problema complejo existe una respuesta que es clara, simple y equivocada”. Investigaciones en curso dedicadas a una cuidadosa personalización de la DAPT, que abarca desde su duración hasta la elección del agente, pero fundamentalmente centrada en desescalamiento (guiado o no) de la misma, será esencial en nuestra misión de optimizar las estrategias actuales y eventualmente resolver la controversia en este campo.

Financiamiento

No se recibió financiamiento externo para la preparación de esta editorial.

Declaración de conflicto de intereses

Giuseppe Biondi-Zoccai es consultor para Cardionovum, CrannMedical, Innovheart, Meditrial, Opsens Medical, Replycare, y Terumo. El resto de los autores no tienen conflictos de interés.

Contribución de los autores

PS redactó el primer borrador; los tres autores contribuyeron en el desarrollo del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010746>. Erratum in: *N Engl J Med* 2001;345:1716. Erratum in: *N Engl J Med* 2001;345:1506.
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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706482>
3. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361:1045. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327>
4. Ullah W, Ali Z, Sadiq U, Rafiq A, Khan S, Mamas MA, et al. Meta-Analysis Comparing the Safety and Efficacy of Prasugrel and Ticagrelor in Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol.* 2020;132:22-8. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.07.017>
5. Navarese EP, Khan SU, Kołodziejczak M, Kubica J, Buccheri S, Cannon CP, 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;142:150-60. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046786>.
6. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2006;354:1706-17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060989>

7. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500857>
8. Sabouret P, Savage MP, Fischman D, Costa F. Complexity of Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease Patients. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2021;21:21-34. <https://doi.org/10.1007/s40256-020-00414-0>
9. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42:1289-367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42:1908. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42:1925.
10. Gimbel M, Qaderdan K, Willemsen L, Hermanides R, Bergmeijer T, de Vrey E, 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;395:1374-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30325-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30325-1)
11. Viruel M, Muñoz F, Garmendia C, Parrilla L, Ruano C, Rivero M. Antiplatelet Therapy in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes in Elderly Patients. POPular AGE Hypothesis. *Rev Argent Cardiol* 2022;90:105-11. <https://doi.org/10.7775/rac.v90.i2.20506>
12. 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*. 2019;381:2032-42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908419>
13. Koo BK, Kang J, Park KW, Rhee TM, Yang HM, Won KB, et al; HOST-EXAM investigators. Aspirin versus clopidogrel for chronic maintenance monotherapy after percutaneous coronary intervention (HOST-EXAM): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet*. 2021 Jun 26;397:2487-96. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01063-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01063-1)
14. Galli M, Benenati S, Capodanno D, Franchi F, Rollini F, D'Amario D, et al. Guided versus standard antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2021;397:1470-83. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00533-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00533-X)
15. 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*. 2022;43:959-67. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab836>. PMID: 34918066.
16. Ullah W, Zahid S, Sandhyavenu H, Faisaluddin M, Khalil F, Pasha AK, et al. Extended, standard or De-escalation antiplatelet therapy for patients with CAD undergoing PCI? A trial-sequential, bivariate, influential and network meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022;pvac020. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvac020>. Epub ahead of print. PMID: 35325105.