

ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA

| ALGORITMO DE TRATAMIENTO

Guía de la ACC/AHA sobre la Duración
de la Terapia Dual Antiplaquetaria

Edición 2016

Niveles de evidencia y clases de recomendación

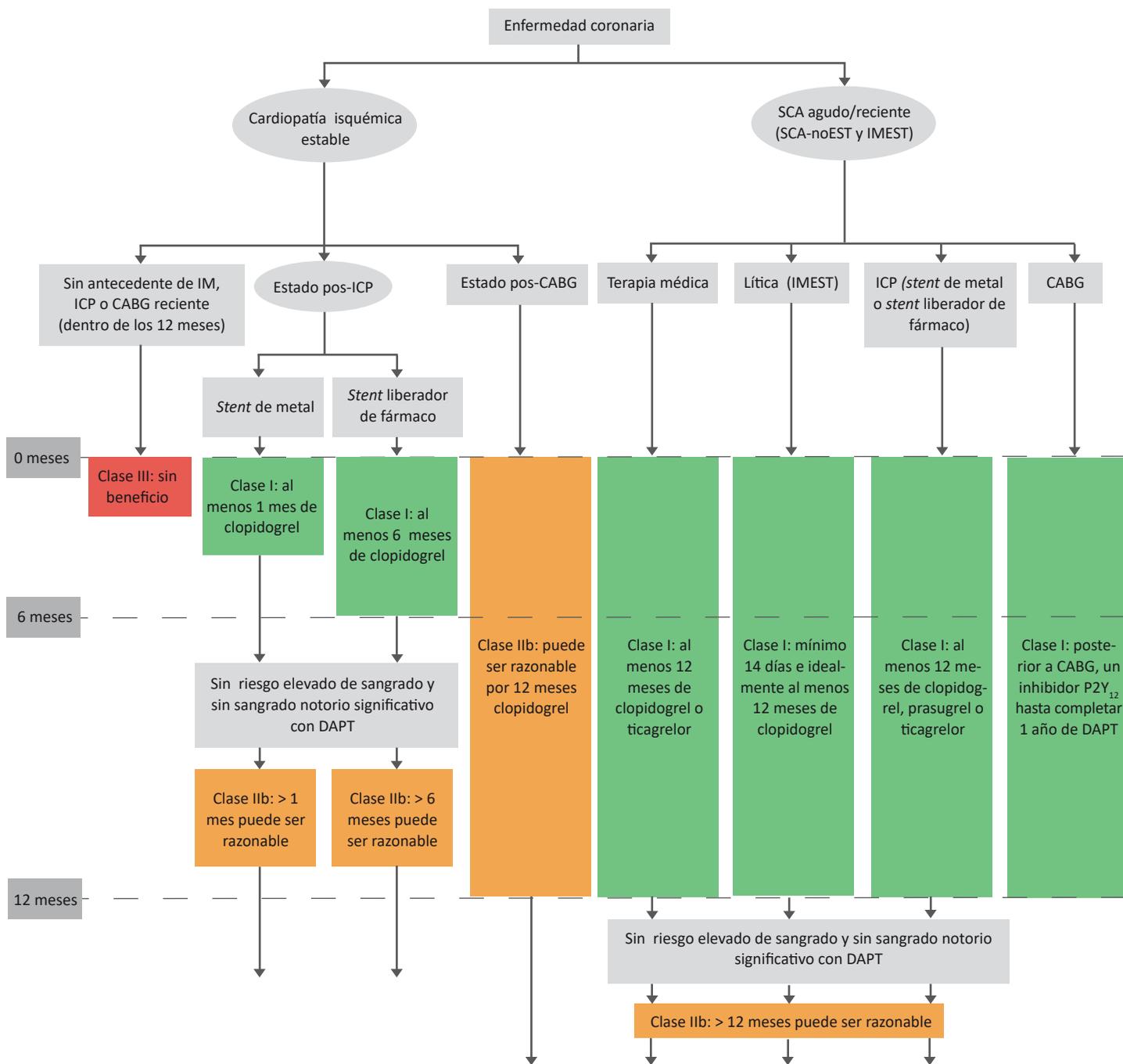
El grupo de trabajo del *American College of Cardiology* (ACC) junto con la *American Heart Association* (AHA) actualizaron las directrices de práctica clínica de seis guías sobre la duración del tratamiento con terapia dual antiplaquetaria (DAPT, *dual antiplatelet therapy*), consistente en aspirina más un inhibidor P2Y₁₂, en pacientes con enfermedad coronaria.

La clase de recomendación (CR) y el nivel de evidencia (NE) se presentan de manera independiente según los criterios establecidos, es decir, cualquier CR puede acompañar cualquier NE. El CR hace referencia a la fuerza de la recomendación, que abarca la magnitud estimada y la certeza del beneficio de una acción clínica en proporción al riesgo; el NE, califica la calidad de la evidencia científica que apoya la intervención. Las recomendaciones de la ACC/AHA reflejan el nuevo sistema CR/NE 2015.

Clase (fuerza) de recomendación	Nivel (calidad) de evidencia
Clase I (fuerte) Beneficio >>> Riesgo <p>Frases sugeridas para las recomendaciones escritas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda • Indicado/útil/efectivo/beneficioso • Se debe realizar/administrar/otro • Frases de comparación-efectividad[†]: <ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento/estrategia A se recomienda/se indica como preferencia al tratamiento B - El tratamiento A debe ser elegido sobre el tratamiento B 	Nivel A <ul style="list-style-type: none"> • Calidad de la evidencia alta en más de 1 ECA • Metanálisis de ECA de alta calidad • Uno o más ECA corroborados por estudios de registro de alta calidad
Clase IIa (moderado) Beneficio >> Riesgo <p>Frases sugeridas para las recomendaciones escritas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda • Puede ser útil/efectivo/beneficioso • Frases de comparación-efectividad[†]: <ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento/estrategia A es probablemente recomendada/indicada como preferencia al tratamiento B - Es razonable elegir el tratamiento A sobre el tratamiento B 	Nivel B-R (aleatorizado) <ul style="list-style-type: none"> • Calidad de la evidencia moderada de uno o más ECA • Metanálisis de ECA de moderada calidad
Clase IIb (débil) Beneficio ≥ Riesgo <p>Frases sugeridas para las recomendaciones escritas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es posible/puede ser razonable • Es posible/puede ser considerado • El uso/efectividad es desconocido/no claro/incierto o no está bien establecido 	Nivel B-NR (no aleatorizado) <ul style="list-style-type: none"> • Calidad de la evidencia moderada de uno o más estudios bien diseñados, bien ejecutados y no aleatorizados, estudios observacionales o estudios de registro • Metanálisis de dichos estudios
Clase III: Sin beneficio (moderado) (Generalmente NE solamente A o B) Beneficio = Riesgo <p>Frases sugeridas para las recomendaciones escritas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No está recomendado • No está indicado/no es útil/no es efectivo/no es beneficioso • No debe ser realizado/administrado/otro 	Nivel C-LD (información limitada) <ul style="list-style-type: none"> • Estudios observacionales aleatorizados o no o estudios de registro con limitaciones en el diseño o la ejecución • Metanálisis de dichos estudios • Estudios mecánicos o psicológicos en seres humanos
Clase III: Daño (grave) Riesgo > Beneficio <p>Frases sugeridas para las recomendaciones escritas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potencialmente perjudicial • Causa daño • Asociado con exceso de morbilidad/mortalidad • No debe ser realizado/administrado/otro 	Nivel C-EO (opinión de expertos) Consenso de opinión de expertos basada en la experiencia clínica

[†]Para las recomendaciones de comparación-efectividad (CR I y IIa; NE A y B solamente), los estudios que apoyan el uso de los comparadores deben involucrar comparaciones directas de los tratamientos o estrategias evaluados. ECA, estudio aleatorizado controlado; R, aleatorizado (*randomized*); NR, no aleatorizado (*nonrandomized*); LD, información limitada (*limited data*); EO, opinión de expertos (*expert opinion*).

Algoritmo de recomendaciones para la duración de la terapia dual antiplaquetaria de acuerdo con el estado clínico del paciente



La revisión de actualización se enfocó en 11 estudios de pacientes tratados con implante de *stent* coronario (principalmente con *stents* liberadores de fármacos) que recibieron DAPT de corta duración o de mayor duración, así como un estudio aleatorizado y controlado de pacientes luego de un infarto de miocardio (IM) en el que se evaluó la eficacia de la DAPT en comparación con la monoterapia con aspirina. Estas recomendaciones para la duración de la DAPT se aplican a los *stents* de nueva generación y, en general, a los pacientes que no recibieron tratamiento con anticoagulantes orales. El clopidogrel es el único inhibidor de P2Y₁₂ que se utiliza actualmente que ha sido estudiado en pacientes con cardiopatía isquémica estable sometidos a ICP. La terapia con aspirina casi siempre se continúa indefinidamente en pacientes con enfermedad coronaria. En pacientes con implante de *stent* liberador de fármaco que reciben DAPT y que presentan un riesgo elevado de hemorragia (por ej., tratamiento con anticoagulantes orales), riesgo elevado de complicaciones hemorrágicas graves (por ej., cirugía intracraneal mayor) o sangrado notorio, es razonable interrumpir el inhibidor P2Y₁₂ después de 3 meses si es una cardiopatía isquémica estable o después de 6 meses si se trata de un SCA.

Los colores corresponden a la tabla de Clase (fuerza) de recomendación. Las flechas en la parte inferior de la figura indican que la duración óptima de la DAPT prolongada no está establecida. SCA, síndrome coronario agudo; SCA-noEST, síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; IMEST, infarto de miocardio con elevación del segmento ST; IM, infarto de miocardio; ICP, intervención percutánea coronaria; CABG, del inglés, cirugía de revascularización coronaria; DAPT, terapia dual antiplaquetaria (*dual antiplatelet therapy*).

Conceptos principales y recomendaciones pertinentes para la DAPT y su duración

La intensificación y prolongación de la DAPT, con la adición de un inhibidor de P2Y₁₂ a la monoterapia con aspirina, requiere de un equilibrio entre la disminución del riesgo isquémico y el aumento del riesgo de sangrado. Las decisiones sobre el tratamiento y la duración de la DAPT requieren de una evaluación de la relación riesgo/beneficio, el análisis de los datos del estudio y la preferencia del paciente.

En general, la DAPT de corta duración puede ser considerada en pacientes con menor riesgo isquémico y riesgo elevado de sangrado, mientras que la DAPT de más larga duración puede ser razonable en pacientes con mayor riesgo isquémico y con menor riesgo de sangrado.

En comparación con los *stents* de primera generación, los *stents* de nueva generación tienen mejor perfil de seguridad y menor riesgo de trombosis. Las recomendaciones de la actualización se aplican a los *stents* de nueva generación.

La actualización de las recomendaciones para la duración de la DAPT es similar para los pacientes con SCA-noEST e IMEST, ya que ambos son parte del síndrome coronario agudo.

La recomendación de Clase I ("se debe administrar"), en la mayoría de los escenarios clínicos, se hace por al menos 6 a 12 meses de DAPT, mientras que una recomendación de Clase IIb ("puede ser razonable") se hace para DAPT prolongada más allá del período inicial de 6 a 12 meses.

En pacientes en quienes la relación riesgo/beneficio aparentemente favorece el tratamiento prolongado, la duración óptima verdadera del tratamiento es desconocida.

Las recomendaciones se aplican específicamente a la duración de la terapia con inhibidores de P2Y₁₂ en pacientes con enfermedad coronaria tratados con DAPT. La terapia con aspirina casi siempre se debe continuar indefinidamente.

Las dosis más bajas de aspirina se relacionan con menor riesgo de complicaciones de sangrado y con protección isquémica comparable a la lograda con dosis altas. La dosis diaria recomendada de aspirina en pacientes tratados con DAPT es de 81 mg (rango, 75 mg a 100 mg).

SCA-noEST, síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; IMEST, infarto de miocardio con elevación del segmento ST; DAPT, terapia dual antiplaquetaria.

Factores asociados con el aumento de riesgo isquémico y de sangrado

En algunos pacientes están presentes tanto los factores de riesgo de isquemia como los de sangrado, lo que hace difícil evaluar la relación riesgo/beneficio de la DAPT prolongada. Un nuevo puntaje de riesgo, el *DAPTScore*, es útil para la toma de decisiones frente a continuar por un período prolongado la DAPT en pacientes con implantes de *stents* coronarios.

Factores clínicos y de procedimiento asociados con el aumento del riesgo de isquemia o de sangrado	
Aumento del riesgo isquémico/riesgo de trombosis del <i>stent</i> (puede favorecer la DAPT de más larga duración)	Aumento del riesgo de sangrado (puede favorecer la DAPT de menor duración)
Aumento del riesgo isquémico	Antecedente de sangrado
Edad avanzada	Terapia de anticoagulación oral
Síndrome coronario agudo	Sexo femenino
Antecedente de múltiples IM	Edad avanzada
Enfermedad coronaria extensa	Bajo peso corporal
Diabetes mellitus	Enfermedad renal crónica
Enfermedad renal crónica	Diabetes mellitus
Aumento del riesgo de trombosis del <i>stent</i>	Anemia
Síndrome coronario agudo	Administración crónica de esteroides o AINE
Diabetes mellitus	
Fracción de eyección del VI < 40%	
<i>Stent</i> de primera generación	
Aposición incompleta del <i>stent</i>	
<i>Stent</i> infraexpandido	
Diámetro pequeño del <i>stent</i>	
<i>Stent</i> muy largo	
<i>Stent</i> en bifurcación	
Reestenosis <i>intra</i> <i>stent</i>	

Factores utilizados para calcular el puntaje DAPT	
Variable	Puntos
Edad > 75 años	-2
Edad 65 a < 75 años	-1
Edad < 65 años	0
Fumador actual	1
Diabetes mellitus	1
IM en el momento de la presentación	1
Antecedente de ICP o de IM	1
Diámetro del <i>stent</i> < 3 mm	1
<i>Stent</i> liberador de paclitaxel	1
Insuficiencia cardíaca congestiva o fracción de eyección de VI < 30%	2
Injerto de vena safena ICP	2

ICP, intervención coronaria percutánea; IM, infarto de miocardio; VI, ventrículo izquierdo. Un puntaje > 2 se asocia con una relación riesgo/beneficio favorable para la DAPT prolongada, mientras que un puntaje < 2 se asocia con una relación riesgo/beneficio desfavorable.

VI, ventrículo izquierdo; DAPT, terapia dual antiplaquetaria; AINE, antiinflamatorio no esteroide.

Terapia Antiagregante Dual en la Enfermedad Coronaria



**Comentario realizado
por el Dr. Daniel L. Piskorz**

Director del Centro de Investigaciones Cardiovasculares, Sanatorio Británico de Rosario, Rosario, Argentina.

La indicación de doble terapia antiplaquetaria en la enfermedad coronaria, denominada DAPT (*dual antiplatelet therapy*), depende de un fino equilibrio entre el riesgo de presentar un evento coronario agudo y el de padecer un episodio de sangrado; es decir, de la valoración de su eficacia y seguridad. En este contexto, se debe considerar el escenario clínico, ya sea que se trate de un síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCAEST) o sin elevación del segmento ST (SCASEST), o bien de enfermedad coronaria estable. También se debe tener en cuenta si el paciente será revascularizado, ya sea en forma quirúrgica o mediante el implante de un *stent*; en este último caso, también se debe tomar en cuenta el tipo de *stent* y la complejidad de las lesiones, y finalmente, cuáles serán las dosis de DAPT que recibirá el paciente y por cuánto tiempo. Es importante destacar que el concepto de DAPT en la enfermedad coronaria ha mutado desde su origen, la prevención de la trombosis del *stent*, fundamentalmente tras la crisis del CYPHER™, aproximadamente 10 años atrás, hasta el momento actual, enfocado en la prevención integral de las recurrencias de los eventos isquémicos.

En pacientes con enfermedad coronaria estable tratados con implante de *stent*, la indicación de DAPT, consistente en clopidogrel agregado a aspirina, es generalmente recomendada por 6 meses, independientemente del tipo de *stent*. Asimismo, en caso de que estos pacientes sean tratados con implante de *stent* deberán recibir una dosis de carga de clopidogrel de 600 mg, seguida de 75 mg diarios, además de aspirina. Estas recomendaciones se sustentan fundamentalmente en los estudios ISAR-SAFE¹ y CREDO.² En los pocos casos en los que, por algún motivo, no se pudiera administrar clopidogrel, el prasugrel o el ticagrelor podrían ser una alternativa, valorando, como se mencionó previamente, la eficacia y seguridad de estos fármacos. Giustino *et al.*³ han puesto en evidencia que, en los casos en que el procedimiento de implante del *stent* no se apoya en un escenario de complejidad anatómica, la duración de la DAPT puede ser continuada por 3 a 6 meses; en cambio, ante la presencia de 3 o más criterios de alto riesgo de recurrencia isquémica, la DAPT debe sostenerse por al menos 12 meses. Una propuesta clínicamente eficaz en la toma de decisiones podría ser la utilización del puntaje de sangrado PRECISE-DAPT,⁴ en el que se considera la hemoglobina basal, el recuento de glóbulos blancos, la edad del paciente, el filtrado glomerular basal y los antecedentes de sangrado, asignándose a cada uno de estos criterios un determinado puntaje. Los sujetos con un puntaje PRECISE-DAPT mayor de 25 puntos no se beneficiarían con una doble antiagregación plaquetaria prolongada, pero en todos los casos se debe intentar que al menos durante un mes todos los pacientes reciban DAPT.

El escenario en los pacientes con SCA es diferente; en ellos se recomienda agregar ticagrelor a la aspirina, independientemente de la estrategia inicial, o bien prasugrel en pacientes *naïf* con SCASEST o en sujetos con SCAEST y tratamiento inicialmente conservador si la indicación de angioplastia transluminal coronaria (ATC) está

definida, o en pacientes con SCAEST que recibirán cinecoronariografía inmediata, a menos que existan contraindicaciones, o alto riesgo de sangrado que ponga en riesgo su vida (PLATO⁵ y TRITON-TIMI 38⁶). En estos casos, las dosis de carga de los inhibidores de P2Y₁₂ deben ser indicadas tan pronto como se realice el diagnóstico y se establezca la estrategia terapéutica. Por el contrario, **si el paciente recibirá tratamiento farmacoinvasivo en el contexto de un SCAEST, se recomienda clopidogrel** (dosis de carga de 300 mg en pacientes \leq 75 años, seguida de 75 mg en una dosis diaria) en vez de aspirina (CLARITY-TIMI 28⁷). El estudio PEGASUS-TIMI 54⁸ demostró que, en pacientes que fueron sometidos a una angioplastia con implante de *stent* durante un SCA, no han presentado episodios de sangrado y su riesgo de recurrencias isquémicas es elevado, la continuidad de ticagrelor en dosis de 60 mg dos veces al día hasta los 3 años de seguimiento podría ser una opción. Para la toma de decisiones en este contexto, el puntaje DAPT, que incorpora la edad del paciente, los antecedentes de diabetes y tabaquismo, si el evento agudo fue un infarto agudo de miocardio (IAM), si se constataban antecedentes de ATC o IAM, si el *stent* implantado es liberador de paclitaxel, si el diámetro del *stent* es menor de 3 mm, si el paciente presenta insuficiencia cardíaca o fracción de eyección menor del 30% o si el implante del *stent* fue realizado en un puente venoso, podría ser de utilidad. Un puntaje DAPT mayor o igual a 2 amerita la continuación de esta terapia.⁹ **Finalmente, en los pacientes con SCA que sólo recibirán tratamiento clínico, se indica DAPT con clopidogrel, ya que en el estudio TRILOGY ACS¹⁰ el prasugrel no logró demostrar su superioridad.**

Bibliografía

- Schulz-Schupke S, Byrne RA, ten Berg JM, Neumann F-J, Han Y, Adriaenssens T, et al. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J* 36:1252-1263, 2015.
- Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 288:2411-2420, 2002.
- Giustino G, Chieffo A, Palmerini T, Valgimigli M, Feres F, Abizaid A, et al. Efficacy and Safety of Dual Antiplatelet Therapy After Complex PCI. *JACC* 68 (17):1851-1864, 2016.
- Costa F, van Klaveren D, James S, 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. *Lancet* 389:1025-1034, 2017.
- 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* 361:1045-1057, 2009.
- 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* 357:2001-2015, 2007.
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson M, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 352:1179-1189, 2005.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 372:1791-1800, 2015.
- Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes 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* 315:1735-1749, 2016.
- Roe MT, Armstrong PW, Fox KAA, White HD, Prabhakaran D, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 367:1297-1309, 2012.