

# Documento de Consenso sobre terapia antitrombótica en enfermedad coronaria del Comité de Cardiopatía Isquémica de la Federación Argentina de Cardiología

## *Antithrombotic therapy in coronary artery disease. A Statement from the Ischemic Heart Disease Committee of the Argentina Federation of Cardiology*

Raúl J. Barcudí<sup>1</sup>, Julio Bono<sup>2,3</sup>, Hugo R. Ramos<sup>4,5</sup>, Walter Quiroga Castro<sup>4</sup>, Juan Muntaner<sup>6,7</sup>, Stella Macín<sup>8,9</sup>, Gerardo Zapata<sup>10</sup>, Alejandro Meiriño<sup>10</sup>, Miguel Hominal<sup>11</sup>, Daniel Mauro<sup>12</sup>, Lorena Atencio<sup>12</sup>, Alejandro Amoroso<sup>13</sup>, Arturo Fernández Murga<sup>6,14</sup>, Esteban Rengel<sup>14</sup>, Eduardo Hasbani<sup>7,15</sup>, Héctor Luciardí<sup>1</sup>, Rodrigo Zoni<sup>8</sup>, Mariela Onocko<sup>8</sup>, Orlando Caruso<sup>16</sup>

En nombre del Comité de Cardiopatía Isquémica de la Federación Argentina de Cardiología.

1 Servicio de Cardiología, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Universidad Católica de Córdoba, Córdoba.

2 Unidad Coronaria, Sanatorio Allende, Córdoba.

3 Postgrado Universidad Católica de Córdoba, Córdoba.

4 División Cardiología, Instituto Modelo de Cardiología, Córdoba.

5 Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba.

6 Centro Modelo de Cardiología, San Miguel de Tucumán, Tucumán.

7 Universidad Nacional de Tucumán.

8 Unidad Coronaria, Instituto de Cardiología JF Cabral, Corrientes.

9 Facultad de Medicina de la UNNE, Corrientes.

10 Unidad Coronaria, Instituto Cardiovascular de Rosario, Santa Fe.

11 Unidad Coronaria, Sanatorio Diagnóstico, Santa Fé.

12 Cardiología Intervencionista, Instituto del Corazón San Rafael, San Rafael, Mendoza.

13 Unidad Coronaria, Hospital San Bernardo, Salta.

14 Instituto de Cardiología, Tucumán.

15 Centro Privado de Cardiología, Tucumán.

16 Ex Director de Cardiología, Hospital Central, Mendoza.

### RESUMEN

#### PALABRAS CLAVE:

Tratamiento antiagregante plaquetario dual.  
Síndromes coronarios agudos y crónicos.  
Intervenciones coronarias percutáneas.  
Cirugía de revascularización miocárdica.

Los pacientes con cardiopatía isquémica se presentan en diferentes escenarios clínicos de la enfermedad coronaria, desde los síndromes coronarios agudos (con y sin elevación del segmento ST), síndromes coronarios crónicos y situaciones especiales definidas por la co-existencia de ciertos factores de riesgo (diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, fibrilación auricular y otras), los cuales pueden requerir de diferentes pautas (o protocolos) de terapia antitrombótica. El objetivo principal de la terapia antitrombótica es el reducir los eventos isquémicos sin aumentar los riesgos, primordialmente complicaciones hemorrágicas, asociadas a este tipo de intervención. El objetivo de este artículo es ofrecer una revisión basada en la evidencia más recientes teniendo en cuenta las diferentes situaciones clínicas, así como un cuidadoso análisis del balance de beneficios y riesgos (reducción de eventos y complicaciones hemorrágicas, respectivamente) asociado con la terapia antitrombótica de los pacientes con enfermedad cardiovascular.

### Antithrombotic therapy in coronary artery disease. A Statement from the Ischemic Heart Disease Committee of the Argentina Federation of Cardiology

#### ABSTRACT

#### KEYWORDS:

Dual antiplatelet treatment.  
Acute and chronic coronary syndrome.  
Percutaneous coronary intervention.  
Coronary By-Pass Grafting.

Patients with ischemic heart disease may present across different clinical coronary disease scenarios, like acute coronary syndromes (with and without ST segment elevation), chronic coronary syndrome and in special situations (such as diabetes mellitus, chronic renal insufficiency, atrial fibrillation among others), which may get benefit from different antithrombotic schemes. The main objective is to reduce ischemic events without increasing risks (essentially hemorrhagic), for which a careful risk-benefit assessment is required, leading to a variety of therapeutic strategies and corresponding publications, with the aim of preventing either ischemic and hemorrhagic events. Our objective is to show updated evidence-based treatment in the mentioned different clinical scenarios; along with recommendations for the management of one of the most threatening complications, bleeding.

**ÍNDICE**

Resumen .....	4
Abstract .....	4
Glosario .....	6
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	9
<b>2. METODOLOGÍA</b> .....	9
2.1. Bibliografía .....	9
<b>3. ANTITROMBÓTICOS EN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN PERSISTENTE DEL SEGMENTO ST</b> .....	9
3.1. Introducción .....	9
3.2. Antiagregantes plaquetarios en la escena prehospitalaria. Resumen de la evidencia .....	10
3.3. Respuesta basada en la genética a clopidogrel .....	10
3.4. Consideraciones para la práctica clínica .....	11
3.5. Bibliografía .....	11
<b>4. ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA EN EL INFARTO CON ELEVACIÓN DEL ST</b> .....	12
4.1. Introducción .....	12
4.2. Fármacos y dosis recomendadas que se deben utilizar .....	12
4.3. Elección del segundo antiagregante .....	12
4.4. Ticagrelor o Prasugrel .....	12
4.5. ¿Se debe moler prasugrel antes de administrarlo? .....	13
4.6. ¿Es diferente ticagrelor disuelto que entero? .....	13
4.7. Consideraciones para la práctica clínica .....	13
4.8. Bibliografía .....	13
<b>5. ANTI-TROMBÓTICOS EN SCASEST</b> .....	14
5.1. Drogas antiplaquetarias .....	14
5.2. Pretratamiento .....	14
5.3. Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa .....	14
5.4. Conservadora .....	16
5.5. Cambio de P2Y12-Swifth .....	16
5.6. Escala .....	16
5.7. Bibliografía .....	17
<b>6. ANTITROMBÓTICOS EN SÍNDROMES CORONARIOS CRÓNICOS</b> .....	18
6,1 Introducción .....	18
6.2 Duración de la DAP .....	18
A- Desescalada de los inhibidores P2Y12: .....	18
B- Reducción del tiempo de DAP .....	19
6.3 Terapia antitrombótica en pacientes con SCC que requieren cirugía de revascularización miocárdica .....	19
6.4 Consideraciones para la práctica clínica .....	19
6.5 Bibliografía .....	20
<b>7. TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO MÁS ALLÁ DEL AÑO</b> .....	20
7.1. Introducción .....	20
7.2. Consideraciones para la práctica clínica .....	21
7.3. Bibliografía .....	22
<b>8. ANTITROMBÓTICOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CORONARIA ANTICOAGULADOS QUE REQUIERAN ANTIAGREGACIÓN</b> .....	22
8.1. Fibrilación auricular e intervencionismo coronario .....	22
8.2. Evidencia actual disponible .....	22
8.2.1. Estudios clínicos aleatorizados (ECA) .....	22
8.2.2. Consideraciones sobre el diseño de los estudios .....	23
8.2.3. Consideraciones de la triple terapia antitrombótica .....	23
8.2.4. Prótesis valvulares .....	23
8.3. Consideraciones para la práctica clínica .....	24
8.4. Bibliografía .....	24

<b>9. MANEJO DEL SANGRADO EN SCA.....</b>	<b>24</b>
9.1. Introducción.....	24
9.2. Sangrado.....	25
9.2.1. Valoración: Scores de Sangrado:.....	25
9.2.2. Manejo general del episodio de sangrado vinculado a la doble antiagregación.....	25
9.2.3. Eventos hemorrágicos con antagonistas de la vitamina K (AVK).....	26
9.2.4. Eventos hemorrágicos con antagonistas no vitamínicos K por vía oral, también llamados anticoagulantes orales directos (NACO).....	26
9.2.5. Manejo del Sangrado vinculado a los NACO.....	27
9.2.6. Reversión del efecto anticoagulante:.....	27
9.2.7. Hemorragia intracerebral.....	27
9.2.8. Otros antídotos específicos para los inhibidores de FXa:.....	27
9.3. Transfusión.....	28
9.4. Hemorragias.....	28
9.4.1. Hemorragias no relacionadas con el sitio de acceso.....	28
9.4.2. Hemorragias relacionadas con el sitio de acceso durante la IPC.....	28
9.5. Sangrados relacionados con la CRM.....	28
9.6. Consideraciones para la práctica clínica (Centros A, B y C).....	28
9.7. Bibliografía.....	29
<b>10. SÍNDROMES CORONARIOS Y ANTIAGREGACIÓN EN POBLACIONES ESPECIALES: ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.....</b>	<b>29</b>
10.1. Introducción.....	29
10.2. Alcance del problema.....	29
10.3. Evidencia.....	30
10.4. Consideraciones para la práctica clínica.....	31
10.5. Bibliografía.....	32
<b>11. TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO EN PACIENTES DIABÉTICOS.....</b>	<b>33</b>
11.1. Mecanismos involucrados en el estado protrombótico de pacientes diabéticos.....	33
11.2. Trabajos realizados en Prevención Secundaria.....	33
11.2.1. Síndrome Coronario Agudo.....	33
11.2.2. A largo plazo.....	33
11.2.3. Después de la IPC.....	34
11.3. Tratamiento dual anticoagulante y antiplaquetario.....	34
11.4. Consideraciones para la práctica clínica.....	34
11.5. Bibliografía.....	35

## GLOSARIO

<: Menor

>: Mayor

**AAS:** Ácido acetyl salicílico

**ACC:** American College of Cardiology

**ACCOAST:** The randomized Comparison of Prasugrel at the Time of Percutaneous Coronary Intervention or as Pretreatment at the Time of Diagnosis in Patients with Non-ST Elevation Myocardial Infarction

**ACO:** anticoagulación oral

**ACUITY:** Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy

**ACV:** Accidente cerebrovascular

**Ad hoc:** Que es apropiado, adecuado o especialmente dispuesto para un determinado fin

**ADAP-DES:** Assessment of Dual AntiPlatelet Therapy With Drug Eluting Stents

**ADP:** Adenosina difosfato

**AFIRE:** Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease

**AHA:** American Heart Association

**AINE:** Antiinflamatorios no esteroideos

**AIT:** Ataque isquémico transitorio

**AMPc:** Adenosin monofosfato cíclico

**AngioX MATRIX:** Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by TRansradial Access Site and Systemic Implementation of angioX

**ARC-HBR:** Academic Research Consortium for High Bleeding Risk

**ARI:** arteria responsable del infarto

**ATLANTIC:** Administration of Ticagrelor in the Cath Lab or in the Ambulance for New ST Elevation Myocardial Infarction to Open the Coronary Artery

- ATLAS ACS 2-TIMI 51:** Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome–Thrombolysis in Myocardial Infarction 51
- AUGUSTUS:** Open-Label, 2×2 Factorial, Randomized, Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety of Apixaban vs Vitamin K Antagonist and Aspirin vs Aspirin Placebo in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome and/or Percutaneous Coronary Intervention
- AVK:** Anti vitamina K
- BARC:** Bleeding Academic Research Consortium
- BCN:** Beneficio clínico neto
- BMS:** Stent metal
- BRIDGE:** Maintenance Of aNtiplatelet Therapy in Patients With Coronary Stenting Undergoing Surgery (MONET BRIDGE)
- CABG:** Cirugía de bypass, siglas del inglés coronary artery bypass surgery
- CAPRIE:** Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events
- CCP:** Concentrado de Complejos Protrombínicos
- CCPa:** Concentrado de Complejos Protrombínicos activado
- CHA2Ds2-VASC:** Escala de predicción clínica que permiten estimar el riesgo de accidente cerebrovascular en fibrilación auricular
- CHARISMA:** Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk on Ischemic Stabilization, Management and Avoidance
- CLARITY:** Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy
- CICr:** Clearance de creatinine
- CNC:** cirugías no cardíacas
- COMMIT:** Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial
- COMPASS:** Rivaroxaban plus aspirin in patients with vascular disease and renal dysfunction
- COX:** Ciclooxigenasa
- CREDO:** Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation
- CRM:** Cirugía de revascularización miocárdica
- CRUSADE:** Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients suppress adverse
- CURE:** Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators
- CV:** Cardiovascular
- CYP:** Enzimas de citocromo
- DACAB:** Dual Ticagrelor Plus Aspirin Antiplatelet Strategy After Coronary Artery Bypass Grafting
- DAP:** Doble antiagregación plaquetaria
- DBT:** Diabetes mellitus
- DC:** Dosis de carga
- DES:** stent liberador de drogas
- DM:** Dosis de mantenimiento
- EAC:** Enfermedad arterial coronaria
- EAP:** Enfermedad arterial periférica
- EARLY-ACS:** Early or Delayed Revascularization for Intermediate and High-Risk Non ST-Elevation Acute Coronary Syndromes?
- ECA:** Estudios clínicos aleatorizados
- ECV:** Enfermedad cardiovascular
- ENTRUST-AF IPC:** Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic regimen in patients with atrial fibrillation following successful percutaneous coronary intervention (IPC) with stent placement
- Epi-CKD:** Estimación del filtrado glomerular (del inglés, Epidemiology-Chronical Kidney Disease)
- ERC:** Enfermedad renal crónica
- ESC:** Sociedad Europea de Cardiología
- FA:** Fibrilación auricular
- FAST-MI:** French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction
- FANV:** Fibrilación auricular no valvular
- FBL:** Fibrinolítico
- FDA:** Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos
- FR:** Factores de riesgo
- FXa:** Factor Xa
- g:** Gramos
- GLOBAL-LEADERS :** Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial
- GP IIb/IIIa:** Inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa
- GRACE:** Global Registry of Acute Coronary Events
- GUSTO:** Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Arteries
- HAS BLEED:** Score desarrollado para evaluar el riesgo a 1 año de hemorragia mayor en pacientes con fibrilación auricular
- HbA1c:** Hemoglobina glicosilada
- HBPM:** Heparina de Bajo Peso Molecular
- HNF:** Heparina No Fraccionada
- HR:** Hazard ratio / cociente de riesgo
- hs:** Horas
- IAM:** Infarto agudo de miocardio
- IAM-ST:** Infarto agudo de miocardio con elevación persistente del segmento ST
- IC95%:** Índice de confiabilidad del 95%
- IE/kg:** Internal Efficiency / kilogram
- IM:** Infarto de miocardio
- iP2Y12:** Inhibidores de P2Y12
- IPC:** Intervención percutánea coronaria
- ISAR-CLOSURE:** Comparison of Vascular Closure Devices vs Manual Compression After Femoral Artery Puncture
- ISAR-REACT- 5:** The Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment
- ISAR-TRIPLE:** Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation
- IV – EV:** Intravenoso/a
- Kg:** Kilogramo/s
- L:** litro
- m2:** Metro cuadrado
- MACE:** Major adverse cardiac events
- MASTER DAP:** Abbreviated Antiplatelet Therapy in Patients at High Bleeding Risk With or Without Oral Anticoagulant Therapy After Coronary Stenting: An Open-Label, Randomized, Controlled Trial
- mg:** Miligramo/s
- mg/d:** Miligramos por día
- min:** Minuto/s
- mL:** Mililitro/s
- MOJITO:** Mashed Or Just Integral pill of Ticagrelor
- NACO:** Anticoagulantes orales directos
- NNT:** Número necesario a tratar
- OPTIMIZE:** The OPTIMIZE Trial to Assess the Procedural and Clinical Value of the Svelte IDS and RX Sirolimus Eluting Coronary Stent Systems for the Treatment of Atherosclerotic Lesions in a Randomized Study

**OR:** Odds ratio / razón de probabilidades

**P2Y1:** Receptor P2Y1

**P2Y12:** Receptor P2Y12

**PAR:** Receptores de proteasa activada

**PATCH:** Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy

**PAUSE:** Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant

**PEGASUS-TIMI 54:** Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin

**PFC:** Plasma fresco congelado

**PIONEER AF-IPC:** Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing IPC

**PIPCH:** Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy

**PLATO:** Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes

**POPular Genetics:** CYP2C19 Genotype-Guided Antiplatelet Therapy in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients – Patient Outcome After Primary IPC

**PRAGUE-18:** Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention

**PRECISE DAP:** Predicting Bleeding Complication in Patients Undergoing Stent Implantation and Subsequent Dual Antiplatelet Therapy

**PROMETHEUS 1:** Use of prasugrel vs clopidogrel and outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention in contemporary clinical practice

**PRU:** Platelet Reactivity Units

**RAPID CABG:** A Randomized Study of Early Versus Standard Coronary Artery Bypass Surgery Among Patients Presenting With Acute Coronary Syndromes Treated With Ticagrelor

**REACH:** Global Reduction of Atherothrombosis for Continued Health

**RE-ALIGN:** Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves

**RE-DUAL IPC:** Triple Therapy With Warfarin in Patients With AF That Undergo a IPC With Stenting trial

**RESPOND:** Response to Ticagrelor in Clopidogrel Nonresponders and Responders and the Effect of Switching Therapies

**RIN/INR:** Ratio internacional normatizado / international normalized ratio del tiempo de coagulación

**rMP:** Receptor de la membrana plaquetaria

**rPA:** Reteplasa

**RR:** Riesgo relativo

**RRR:** Reducción del riesgo relativo

**r-tPA:** Alteplasa

**SCA:** Síndrome coronario agudo

**SCAAR:** Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry

**SCACEST:** Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

**SCASEST:** Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

**SCC:** Síndrome coronario crónico

**SMART-CHOICE:** Smart Angioplasty Research Team: Comparison Between P2Y12 Antagonist Monotherapy versus Dual Antiplatelet Therapy in Patients Undergoing Implantation of Coronary Drug-Eluting Stents

**ST:** Segmento ST

**STK:** Estreptoquinasa

**STOP-DAPT:** ShortT and OPTimal duration of Dual AntiPlatelet Therapy after everolimus-eluting cobalt-chromium stent

**STOP-DAPT 2:** ShortT and OPTimal Duration of Dual AntiPlatelet Therapy-2 Study

**SWAP:** Switching Antiplatelet

**SWEDHEART:** Swedish Web-system for enhancement and development of evidence-based care in heart disease evaluated according to recommended therapies

**TAT:** Terapia antitrombótica triple

**TAU:** Terapia antiplaquetaria única

**TAX2:** Tromboxano A2

**TFG:** Tasa de filtración glomerular

**THEMIS:** Ticagrelor on Health Outcomes in diabetes Mellitus patients Intervention Study

**THEMIS-IPC:** Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention

**TICAB:** Ticagrelor Compared With Aspirin for Prevention of Vascular Events in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Operation

**TICO:** Ticagrelor Monotherapy After 3 Months in the Patients Treated With New Generation Sirolimus Stent for Acute Coronary Syndrome (TICO Study)

**TIMI:** Thrombolysis in Myocardial Infarction

**TP:** Tiempo de protrombina

**tPA:** activador del plasminógeno tisular

**TREAT:** Ticagrelor in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with pharmacological Thrombolysis

**TRILOGY ACS:** Targeted platelet Inhibition to Clarify the Optimal strategy to medically manage Acute Coronary Syndromes

**TRITON:** Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage

**TRITON ACS:** Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes

**TRITON-TIMI 38:** Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes

**TROPICAL-ACC:** Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment For Acute Coronary Syndromes Trial

**TS:** Trombosis del stent

**TT:** Tiempo de trombina

**TPPA:** Tiempo de tromboplastina parcial activada

**t-tPA:** Alteplasa

**TWILIGHT:** Ticagrelor with Aspirin or Alone in High-Risk Patients after Coronary Intervention

**U/kg:** Unidades por kilogramo de peso

**UI:** Unidades internacionales

**vs:** Versus

**WOEST:** What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting trial

## 1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años con el desarrollo de agentes antitrombóticos más potentes, se han publicado numerosas investigaciones en diferentes escenarios clínicos en los que se presenta la enfermedad coronaria. Existe una discusión muy activa en la intensidad y duración de los agentes antitrombóticos con el objetivo de diseñar el protocolo más adecuado para cada una de las diferentes presentaciones de los pacientes con cardiopatía isquémica en función de las características específicas que presenta cada uno.

El objetivo de este documento es analizar múltiples opciones terapéuticas en distintos escenarios clínicos de la enfermedad coronaria.

## 2. METODOLOGÍA

Para la redacción de este Consenso se consultó la base de datos PubMed de las publicaciones en inglés hasta el 9 de diciembre de 2021 inclusive, y otras publicaciones en español que se consideraron relevantes revisadas por pares (por ejemplo: Revista Española de Cardiología, Revista de la Federación Argentina de Cardiología, Revista de la Sociedad Argentina de Cardiología). Las palabras claves utilizadas para las distintas secciones del consenso fueron: "acute coronary syndromes", "acute myocardial infarction", "antiplatelet treatment", "dual antiplatelet treatment", "percutaneous coronary intervention", "oral anticoagulants", "direct oral anticoagulants", "atrial fibrillation", "bleeding", "haemorrhage", "hemorrhage", "thrombosis", "stent", "rt-PA", "streptokinase", "fibrinolysis", "aspirin", "clopidogrel", "ticagrelor", "prasugrel", "apixaban", "rivaroxaban", "edoxaban", "dabigatran". Se dio prioridad a estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, con número adecuado de participantes, y cuando fue necesario se tuvieron en cuenta estudios observacionales o registros de calidad adecuada, teniendo en cuenta que algunos podrían tener debilidades metodológicas; en ese caso se discutió y acordó entre los miembros la fortaleza o debilidad de un estudio determinado. El consenso fue dividido en secciones para facilitar su lectura por áreas de interés o cuadro clínico. Todos los estudios referidos a una misma sección fueron tabulados para análisis y eventual comparación; los autores de cada sección redactaron un borrador y posteriormente fue compartido con todos los autores del consenso para su análisis crítico y corrección. El borrador final fue aprobado por todos los autores. Basado en las publicaciones, y teniendo en cuenta que en numerosas situaciones clínicas de la práctica cotidiana aún no se pueden hacer recomendaciones basadas en evidencia fuerte debido a datos insuficientes, o a la imposibilidad de aplicación en la región, el Comité de Cardiopatía Isquémica redactó "Consideraciones para la práctica clínica", las que están respaldadas por la evidencia disponible y en los casos en los que era discutible una indicación, se acordó en el grupo una conducta sugerida. Para esto también se tuvo en cuenta la realidad socio-económica de la región y el país, basado en datos de registros nacionales, ya que en Argen-

tina existe una gran variabilidad del acceso a recursos de salud. Como es habitual en las publicaciones del Comité de Cardiopatía Isquémica, se mantiene la clasificación de centros por su nivel de complejidad como A, B y C. La audiencia objetivo de este consenso son los médicos que asisten urgencias cardiovasculares, intensivistas, cardiólogos clínicos, cardiólogos de la Unidad Coronaria, cardiólogos invasivos y cirujanos cardiovasculares.

La Federación Argentina de Cardiología agrega con el propósito de adecuar las mismas a nuestra realidad, la clasificación de los centros asistenciales según el nivel de complejidad que los mismos disponen<sup>1,2</sup>.

- Centros de Nivel A: Centros que disponen de Unidad de Cuidados Intensivos, Cirugía Cardíaca y Hemodinamia.
  - Nivel A1: aquellos centros que disponen de hemodinamia y cirugía cardiovascular los 7 días de la semana y las 24 horas (hs) del día y dispositivos de asistencia ventricular y/o circulatoria.
  - Nivel A2: aquellos centros que no disponen de alguno de los requerimientos de los centros A1.
- Centros de Nivel B: centros que tienen solo Unidad de Cuidados Intensivos.
- Centros de Nivel C: centros que disponen de sala de guardia e internación en habitación de planta, y no disponen de la complejidad detallada para los centros A y B.

### 2.1 Bibliografía

1. Paolasso E, Bono J, Castro R, et al. Guías Síndrome coronario agudos con elevación del segmento ST. Rev Fed Arg Cardiol 2012; 41: 218.
2. Bono J, Caruso O, Castellanos R, et al. Guías Síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST. Rev Fed Arg Cardiol 2014; 43: 38.

## 3. ANTITROMBÓTICOS EN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN PERSISTENTE DEL SEGMENTO ST

### 3.1 Introducción

El síndrome coronario agudo (SCA) se produce por la ruptura o erosión de una placa con la formación de un trombo y la magnitud y la estabilidad de la trombosis modulará la severidad del evento. Este proceso se puede dividir en tres fases.<sup>1</sup> En la fase de inicio se exponen el core necrótico de la placa a la sangre circulante. El factor tisular (FT) inicia la activación y su interacción con el colágeno y el factor de von Willebrand subendotelial provoca la activación de las glicoproteínas de las plaquetas, cambian su forma y se adhieren a la superficie lesionada del vaso. La activación de glicoproteínas libera adenosina difosfato (ADP), tromboxano A2 (TXA2) y serotonina que perpetúan el reclutamiento y activación de plaquetas las que se adhieren al vaso dañado y se forma una monocapa plaquetaria. Inmediatamente sigue la fase de extensión en la que hay más liberación de ADP, tromboxina y TXA2; el ADP se une al receptor P2Y<sub>1</sub> que inicia la activación plaquetaria, y al receptor P2Y<sub>12</sub> que es el principal receptor encargado de amplificar y mantener la

activación plaquetaria. La trombina es el más efectivo activador plaquetario y cataliza la conversión de fibrinógeno en fibrina. Finalmente, en la fase de estabilización las plaquetas se agregan formando uniones con glicoproteínas de superficie, fibrinógeno, fibrina y factor de von Willebrand; en esta fase la unión de GPIIb/IIIa al fibrinógeno hace crecer y estabilizar el trombo, crea una superficie procoagulante y retrae el coágulo, lo que disminuye los espacios entre plaquetas y aumenta la concentración local de agonistas solubles. Así se forma el "trombo blanco" rico en plaquetas, que también contiene fibrina, característico de las obstrucciones arteriales agudas.<sup>2</sup>

La activación basal de las vías de la coagulación se mantiene elevada por hasta 6 meses y puede ser necesario complementar con inhibición del factor X para lograr un tratamiento global.

El tratamiento del IAM-ST está basado en la terapia de perfusión con fibrinolíticos o IPC y antiagregantes plaquetarios. En Argentina, el fibrinolítico más utilizado es STK en 94% de los casos.<sup>3</sup> En el inicio del IAM-ST se produce una intensa activación plaquetaria la cual aumenta con los fibrinolíticos o IPC. La STK es antigénica y puede inducir la activación de plaquetas, y hay un estado procoagulante paradójico posttrombolisis que es más pronunciado con STK, y que puede ser atenuado por la inhibición de la COX y/o el bloqueo de receptores plaquetarios<sup>4</sup>; esto se puede lograr con la combinación de aspirina e inhibidores del receptor P2Y<sub>12</sub> como clopidogrel, ticagrelor o prasugrel, y con la utilización de heparinas para inhibir la trombina.<sup>2</sup>

Una de las formas más eficaces y seguras de inhibir la vía de la COX es la administración de aspirina; a bajas dosis (75 a 100 mg) bloquea irreversiblemente la actividad de COX-1 y reduce la producción de TXA<sub>2</sub> por toda la vida media plaquetaria (7 a 10 días).<sup>1</sup> La presentación sin cubierta entérica se absorbe rápidamente por difusión directa en el estómago e intestino delgado en 15-20 minutos, mientras que la forma con cubierta entérica se absorbe más lentamente en el intestino delgado (3-4 horas). En la circulación portal, aspirina alcanza rápidamente sus máximas concentraciones y comienza a actuar directamente sobre las plaquetas, y aunque su vida media es corta (15-20 min) y 80% es metabolizada en el hígado, es suficiente para bloquear irreversiblemente la vía de COX-1.<sup>1</sup>

Clopidogrel es un inhibidor P2Y<sub>12</sub> tienopiridínico de segunda generación que es administrado como una prodroga inactiva, en el hígado sufre una conversión a través de las CYP P450, y se produce la droga activa. Tiene una vida media de 7 hs y su unión al receptor P2Y<sub>12</sub> de las plaquetas es irreversible por lo que su duración de acción es de 5 a 10 días. Su eficacia depende de varios factores como la edad, diabetes, insuficiencia renal, interacción con drogas, variabilidad individual y polimorfismo genético. Un 50% se elimina por vía renal y 46% por vía biliar.<sup>5</sup>

Prasugrel es un inhibidor irreversible del receptor P2Y<sub>12</sub> de tercera generación; una vez que se absorbe, se hidroliza a un metabolito intermedio y posteriormente es metaboliza-

do a la droga activa. Su vida media es de 3,5 hs, los niveles plasmáticos máximos se alcanzan a los 30 min y su duración de acción es de 5 a 10 días; se elimina por vía renal (68%) y por vía digestiva (27%). Su inhibición sobre las plaquetas es más rápida, potente y estable que clopidogrel.<sup>5</sup> Ticagrelor se une de manera reversible y no competitiva con el receptor P2Y<sub>12</sub> y su vida media es de solo 12 hs. Después de su administración en 1,5 a 2 hs inicia su inhibición plaquetaria dado que no requiere de una conversión metabólica. Su excreción es principalmente por vía biliar y su actividad antiplaquetaria cesa en 24 a 48 hs.<sup>5</sup>

### 3.2. Antiagregantes plaquetarios asociados a fibrinolíticos. Resumen de la evidencia

La asociación de aspirina con clopidogrel reduce significativamente la mortalidad en IAM-ST. En el ensayo TREAT se comparó ticagrelor versus clopidogrel después de recibir fibrinolíticos, en pacientes con IAM-ST de <75 años de edad, a 12 meses de seguimiento.<sup>6</sup> Se observó que ticagrelor no redujo los eventos vasculares a 1 año comparado con clopidogrel y fue no inferior a clopidogrel para sangrado mayor TIMI a 30 días.

En un metaanálisis, Kheiri y col evaluaron la eficacia y seguridad de ticagrelor postfibrinólisis vs la continuación de clopidogrel. Respecto a la eficacia, no hubo diferencias significativas en MACE, infarto, ni ACV entre ticagrelor y clopidogrel; igualmente la incidencia en el tipo de sangrado BARC >2 fue similar en ambos grupos.<sup>7</sup>

Deghani y col evaluaron los efectos de ticagrelor y clopidogrel sobre la reactividad plaquetaria en pacientes que recibieron IPC dentro de las 24 hs posteriores a fibrinólisis con tenecteplase por IAM-ST (estrategia fármaco-invasiva). Ticagrelor administrado antes de la IPC fue superior a clopidogrel en reducir la reactividad plaquetaria en las primeras 4 a 24 hs y no hubo diferencias en muerte o sangrado mayor.<sup>8</sup> Es importante tener en cuenta que algunos estudios han mostrado que la administración previa de morfina retarda la absorción de ticagrelor y clopidogrel, por lo que su uso simultáneo no sería recomendable.

### 3.3. Antiagregantes plaquetarios en la escena prehospitalaria. Resumen de la evidencia

El ensayo ATLANTIC estudió pacientes con IAM-ST de <6 hs de evolución tratados con IPC, y evaluó si la administración prehospitalaria de ticagrelor (en la ambulancia) fue superior a la administración en el hospital (laboratorio de cateterismo), en pacientes que recibieron aspirina y el cuidado estándar. Los resultados mostraron que ticagrelor prehospitalario no mejoró la perfusión coronaria pre-IPC, pero fue seguro (sin diferencias de sangrado) y tuvo significativamente menos trombosis del stent (TS), un dato sostenido por la menor reactividad plaquetaria detectada post-IPC.<sup>9</sup>

En el Registro Nacional Francés de IAM-ST (FAST-MI) se incluyeron pacientes con IAM-ST de <12 hs transportados por el servicio de ambulancias, que fueron derivados para IPC y recibieron DAP prehospitalaria o en el hospital. Se

excluyeron pacientes que recibieron fibrinolisis. Su objetivo fue evaluar si la mortalidad a 1 año fue diferente en los pacientes que recibieron DAP prehospitalaria vs en el hospital. Este registro mostró que la DAP prehospitalaria redujo la mortalidad a 1 año, y no aumentó la tasa de sangrado comparada con DAP en el hospital.<sup>10</sup>

d'Entremont y col estudiaron pacientes derivados desde un centro sin IPC en donde se administró una dosis de carga de aspirina 320 mg más ticagrelor 180 mg y heparina no fraccionada 60 U/kg IV antes de la derivación a un centro con IPC.<sup>11</sup> Esta estrategia antes de la IPC se asoció con mejor flujo TIMI pre-IPC y menos trombosis aguda del stent, sin aumentar los eventos de sangrado. La administración de antitrombóticos 80 min antes de IPC en el hospital derivante, posiblemente dio el tiempo suficiente para reducir la carga trombótica por lograr niveles terapéuticos adecuados de ticagrelor y posible sinergismo con heparina.

### 3.4. Respuesta basada en la genética a clopidogrel.

Existe una variabilidad genética en la respuesta a la inhibición del receptor P2Y12 con clopidogrel dado por la pérdida parcial de función de los alelos CYP2C19\*2 y CYP2C19\*3, lo que provoca una menor respuesta antiagregante de la droga. En el estudio POPular Genetics el uso de una estrategia guiada por el genotipo no se asoció a reducción de los eventos combinados de muerte, infarto, TS, ACV o eventos de sangrado comparado con la estrategia estándar.<sup>12</sup>

Otro punto a tener en cuenta es que dosis altas de aspirina (>300 mg) disminuyen la eficacia de ticagrelor, a pesar de que aún no se ha descifrado el mecanismo.<sup>13</sup>

### 3.5. Consideraciones para la práctica clínica

#### 3.5.1. Escena hospitalaria

- En pacientes con IAM-ST tratados con FBL, se debería utilizar una asociación de antiagregantes plaquetarios: uno de ellos bloqueador de COX-1 (aspirina) más un inhibidor del receptor P2Y12 como clopidogrel o ticagrelor.
- Si se utiliza STK se debe utilizar HBPM, preferible sobre la HNF.
- En pacientes >75 años la doble antiagregación plaquetaria debería ser con aspirina y clopidogrel sin dosis de carga.
- En pacientes <75 años la asociación de aspirina y ticagrelor parece tener una eficacia y seguridad similar a la combinación de aspirina y clopidogrel.
- Cuando se utiliza una estrategia fármaco-invasiva, ticagrelor es superior a clopidogrel en reducir la reactividad plaquetaria post-IPC.
- En centros A y B se puede optar por clopidogrel o ticagrelor como inhibidor P2Y12.
- En centros C es razonable utilizar inicialmente clopidogrel como inhibidor P2Y12.
- En caso de administrar ticagrelor o clopidogrel, es conveniente evitar morfina dado que retarda su absorción.

#### 3.5.2. Escena Prehospitalaria:

- En centros B o C que no cuenten con fibrinolíticos y necesiten derivar pacientes con tiempo de traslado prolongado, una estrategia de aspirina, ticagrelor y heparina IV antes de la derivación es razonable para reducir la carga trombótica antes de IPC, sin aumentar los riesgos de sangrado.
- Ticagrelor administrado en la escena prehospitalaria reduce la reactividad plaquetaria post-IPC, reduce la TS y no aumenta el riesgo de sangrado.
- Si se va a administrar ticagrelor o clopidogrel, se recomienda no dar morfina ya que retarda su absorción.
- Una dosis de aspirina < 300 mg debería administrarse en pacientes que van a recibir ticagrelor ya que dosis más altas disminuyen su eficacia.

### 3.6. Bibliografía

1. Santos-Gallego CG, Badimon J. Overview of Aspirin and Platelet Biology. *Am J Cardiol* 2021; 144 (Suppl 1): S2 - S9.
2. Santos-Gallego CG, Picatoste B, Badimon JJ. Pathophysiology of acute coronary syndrome. *Curr Atheroscler Rep* 2014; 16: 401.
3. Muntaner J, Cohen-Arazi H, Mirad S, et al. Estrategia antiplaquetaria en el Registro ARGENT-AM. *Rev Fed Arg Cardiol* 2021; 50: 65 - 69.
4. Moser M, Nordt T, Peter K, et al. Platelet function during and after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction with reteplase, alteplase, or streptokinase. *Circulation* 1999; 100: 1858 - 1864.
5. Badimon L, Mendieta G, Vilahur G. Diferencias en los mecanismos de acción de los nuevos antiagregantes: ¿cómo actúan? *Rev Esp Cardiol* 2014; 14 (Supl. A): 3 - 9.
6. Berwanger O, Lopes RD, Moia DDF, et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With STEMI Treated With Fibrinolysis: TREAT Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 2819 - 2828.
7. Kheiri B, Osman M, Abdalla A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel after fibrinolytic therapy in patients with ST-elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thromb Thrombolysis* 2018; 46: 299 - 303.
8. Dehghani P, Lavoie A, Lavi S, Crawford JJ, et al. Effects of ticagrelor versus clopidogrel on platelet function in fibrinolytic-treated STEMI patients undergoing early IPC. *Am Heart J* 2017; 192: 105 - 112.
9. Montalescot G, van't Hof AW, Lapostolle F, et al; ATLANTIC Investigators. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014; 371: 1016 - 1027.
10. Danchin N, Puymirat E, Cayla G, et al; FAST-MI Investigators. One-Year Survival after ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction in Relation with Prehospital Administration of Dual Antiplatelet Therapy. *Circ Cardiovasc Interv* 2018; 11: e007241.
11. d'Entremont MA, Laferrière C, Bérubé S, et al. The effect of ASA, ticagrelor, and heparin in ST-segment myocardial infarction patients with prolonged transport times to primary percutaneous intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2021; 97: 591 - 599.
12. Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, et al. A Genotype-Guided Strategy for Oral P2Y12 Inhibitors in Primary IPC. *N Engl J Med* 2019; 381: 1621 - 1631.
13. Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2011; 124: 544 - 554.



## 4. ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA EN EL INFARTO CON ELEVACIÓN DEL ST

### 4.1. Introducción

La antiagregación plaquetaria ha sido un factor primordial en la fisiopatología y el tratamiento de los SCA, desde el estudio CURE quedó demostrada la superioridad de la utilización de clopidogrel (Cl) asociado a aspirina (AAS) en pacientes con SCA. En este estudio se evaluó la eficacia de agregar Cl a Aas en SCASEST, donde el punto final compuesto muerte cardiovascular, ACV o infarto fue menor en el grupo DAP y la tasa de sangrado grave no fue mayor.<sup>1</sup>

Se sabe también que en los SCA, especialmente en los IAM-ST, la agregación plaquetaria es fundamental en su fisiopatología, estando aumentada tanto la activación y la agregación plaquetaria, no sólo al inicio del cuadro clínico, sino después de la administración de potentes antiagregantes, como Prasugrel (Pr) y ticagrelor (Tc), continuando esta agregación aumentada hasta el final del procedimiento de IPC.<sup>2</sup> Los pacientes que presentan IAM-ST, deben ser reperfundidos especialmente, si es posible, por IPC.

En caso de que deba hacerse la IPC, la colocación de stent es la normalidad, fundamentalmente stent liberadores de drogas, como es indicación clase uno en las guías.<sup>3,4</sup> En estos casos deberá utilizarse DAP.

### 4.2. Fármacos y dosis recomendadas que debemos utilizar

1- Ácido acetil salicílico dosis de carga 300 mg vía oral en caso de no estar tomando aspirinas previamente.

O ácido acetil salicílico dosis 100 mg si tomaba antiagregantes.

O ácido acetil salicílico 250 o 500 mg administrado IV.<sup>4</sup>

2- Inhibidor plaquetario P2Y<sub>12</sub>, se debe elegir entre estas 3 opciones.

a) Prasugrel 60 mg dosis de carga

Prasugrel 10 mg dosis de mantenimiento.

Prasugrel 5 mg en pacientes menos de 60 kg o >75 años si se considerara necesario.<sup>5</sup>

#### Contraindicaciones:

ACV previo hemorrágico o isquémico.

No recomendado:

• 75 años - < de 65 kg

b) Ticagrelor 180 mg dosis de carga

Ticagrelor 90 mg cada 12 hs. dosis de mantenimiento.

No recomendado: clearance <15 mL/min. Broncopatía moderada a grave- Bradicardia.

c) Clopidogrel 600 mg dosis de carga

Dosis de mantenimiento 75 mg día.

### 4.3. Elección del segundo antiagregante

Desde el estudio TRITON TIMI 38, en donde se comparó Pr. vs Cl. en SCA y se demostró la superioridad de Pr. con disminución de eventos isquémicos, se ha generalizado la utilización de Pr. antes que Cl., sabiendo que Pr. tuvo mayor cantidad de eventos hemorrágicos. Y que los pacientes con ACV previo isquémico o hemorrágico tenían peor evolución, como en las personas > 75 años y < 60 kg, en quienes

hubo mayor riesgo de complicaciones, de allí la indicación de no utilizarlos en estos pacientes.<sup>6</sup>

Del mismo modo, en el estudio PLATO se demostró la superioridad de Tc. sobre Cl., donde el tratamiento con Tc. redujo significativamente la tasa de muerte por causas vasculares, IAM o ACV, sin un aumento en la tasa de hemorragia mayor general, pero con un aumento en la tasa de sangrado relacionado con el procedimiento.<sup>7</sup>

Con estos dos estudios, donde se evidenció que tanto Pr. y Tc. eran más poderosos antiagregantes que clopidogrel, con disminución de Punto Final Compuesto (IAM, ACV, Muerte) dejaron en un segundo plano a la utilización de Cl., que se debería administrar en caso de no poder contar con Pr. o Tc.

### 4.4. Ticagrelor o Prasugrel

Esto se ha investigado en varios estudios, como en el estudio PRAGUE-18 que mostró eficacia similar tanto para Pr. o Tc. durante la IPC, entre los pacientes con IAM-ST, se observó una eficacia y sangrado similares para ambos.<sup>8</sup> Se observaron eventos isquémicos similares a 7 días y al año.<sup>9</sup> Entre estos pacientes, el uso de cualquiera de los agentes fue similar.

Posteriormente, en el estudio ISAR-REACT-5 publicado en noviembre del 2019 se relatan beneficios en pacientes con SCA, dentro de los cuales el 41% eran pacientes con IAM-ST, en el punto final primario (IAM, ACV, Muerte) 9,3% en el grupo de Tc. y 6,9% en el grupo de Pr. (OR 1,36; IC95% 1,09 a 1,70; p=0,006).<sup>10</sup>

Los componentes individuales del punto final compuesto fueron los siguientes: muerte 4,5% (Tc.) y 3,7% (Pr.); infarto de miocardio 4,8% (Tc.) y 3,0% (Pr.) y ACV 1,1% (Tc.) y 1,0% (Pr.). No hubo diferencias significativas en sangrado ni en TS.

Si bien el punto final compuesto era menor en Pr., la diferencia se basaba fundamentalmente en el grupo infarto, dentro de este grupo, la mitad de los pacientes eran IAM Tipo 4 (relacionado al procedimiento), lo cual a nuestro entender podría sesgar los resultados.

Al año siguiente, en noviembre del 2020 se publica un subestudio del ISAR REACT, donde solo se evalúan IAM-ST, 1653 pacientes, el cual muestra punto final compuesto (IAM, ACV, Muerte) 10,1% en el grupo Tc. y 7,9% en el grupo de Pr. (OR 1,31, IC95% 0,95-1,82; p=0,10).<sup>11</sup> Incidencia al año de muerte por toda causa (4,9% frente a 4,7%; p=0,83), ACV (1,3% frente a 1,0%; p=0,46), y la TS definida (1,8% vs 1,0%; p=0,15) no difirieron significativamente en pacientes asignados a Tc. o Pr.

Fue mayor la incidencia de IAM con Tc. con respecto Pr. siendo la diferencia significativa (5,3% vs 2,8%; OR 1,95, IC 95% 1,18-3,23; p=0,01). No hubo diferencias en hemorragias, sólo existe una mejoría en tasa infarto en la evolución de los pacientes, nuevamente al ser este un subestudio del ISAR-REACT-5, existe una mayor tasa de infarto y de ese exceso de infartos en el grupo ticagrelor, la mitad son tipo 4 A, o sea asociados al procedimiento, pero sin haber diferencias en TS (IAM Tipo 4 B).<sup>11</sup>

Se considera que este tipo de diferencia, con afectación importante por la tasa de infarto tipo 4 A, hace que quizás se deban esperar más estudios para decir con certeza si alguno de estos dos potentes antiagregantes es claramente superior al otro.

En el 2021 el estudio SWEDEHEART, donde participaron casi 38000 pacientes, todos con SCA, del total el 47% cursaba IAM-ST, no se encontró diferencias significativas en el punto final compuesto (IAM, ACV, Muerte) con respecto a Pr y Tc. teniendo similares niveles de seguridad.<sup>12</sup>

Otro estudio del 2021, en población asiática, que podría haber tenido resultados diferentes, utilizando la base de datos del Seguro Nacional de Salud de Corea, 10797 pacientes con IAM que recibieron Tc. o Pr. en combinación con Aas. después de una IPC. Las conclusiones de este estudio fueron que Tc. y Pr. parecían tener similares beneficios clínicos. Los riesgos de muerte, IAM o ACV y hemorragia grave no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos.<sup>13</sup> Basados en estos estudios, se considera que ticagrelor y prasugrel son drogas similares con algunas limitaciones en su uso, en determinados grupos de pacientes con prasugrel (ACV previo, edad >75 años, disfunción renal, bajo peso). Este Consenso considera que no hay una evidencia clara y suficiente para determinar fehacientemente la superioridad de una sobre la otra, sugiriendo que se puede utilizar cualquiera de las dos teniendo en cuenta las características clínicas de su uso para cada paciente.

#### 4.5. ¿Se debe moler prasugrel antes de administrarlo?

Uno de los problemas en tratamiento del IAM-ST, es el aumento de la reactividad plaquetaria, intentando actuar sobre esta, se han realizado trabajos donde se administró Pr. molido en el escenario pre-hospitalario y evaluar la agregación plaquetaria, el nivel del flujo TIMI 3, y la resolución del 70% del segmento ST.<sup>14,15</sup> Se evaluaron 441 pacientes, con Pr. triturado, la reactividad plaquetaria al final de la IPC se redujo en casi la mitad. En la angiografía coronaria se observó mejor grado de flujo TIMI 3 en la arteria del infarto, pero no la resolución del segmento ST. El aporte fue que en el grupo no triturado la agregación plaquetaria seguía elevada hasta el final de la IPC por un lado, y por el otro el grupo prasugrel molido si bien redujo la agregación a la mitad y mejoró el flujo TIMI 3, no mejoró la tasa de resolución del segmento ST que se relaciona con la perfusión miocárdica. La seguridad de la administración también fue evaluada, el grupo con Pr. molido no presentó ninguna diferencia con el no molido, se considera que este tipo de estudios permite hipotetizar y sugerir que en pacientes con IAM-ST se podría realizar la dosis de carga de Pr. molido si la situación clínica del paciente lo permite, sobre todo aquellos pacientes que no puedan ser reperfundidos rápidamente.

#### 4.6. ¿Es diferente ticagrelor disuelto que entero?

La utilización de ticagrelor molido vs completo en pacientes con IAM-ST fue realizado por el estudio MOJITO, dos comprimidos de 90 mg molidos en vaso de 50 mL de agua, realizaron pruebas de agregación plaquetaria, donde se

pudo evaluar que la administración molida, se asociaba a una antiagregación plaquetaria más precoz, sobre todo en la primera hora de administrada la droga, en forma segura, y que se puede dar por sonda nasogástrica con un buen nivel de absorción, quizás para pacientes con dificultades para tragar o intubados.<sup>16</sup>

### 4.7. Consideraciones para la práctica clínica

#### 4.7.1. Antiagregación para IAM-ST (centros A, B y C)

- Ácido acetil salicílico dosis de carga 300 mg vía oral en caso de no estar tomando aspirinas previamente.
- Ácido acetil salicílico dosis 100 mg si estaba tomando antiagregantes.
- Ácido acetil salicílico 250 o 500 mg administrado IV.<sup>1</sup>

#### 4.7.2. Segundo antiagregante (centros A, B y C)

- Prasugrel dosis de carga 60 mg
    - Excepto ACV previo, >75 años y bajo peso
    - Clearance <15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.<sup>13</sup>
  - Ticagrelor 180 mg dosis de carga
    - 90 mg cada 12 hs dosis de mantenimiento
    - Excepto clearance menor de 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.<sup>3</sup>
- Si no se puede acceder a ninguno de estos antiagregantes o el paciente tiene clearance menos de 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Se debería utilizar:
- Clopidogrel 600 mg dosis de carga
    - 75 mg dosis de mantenimiento<sup>3</sup>

#### 4.7.3. Centros A, B y C

- Podría darse la primera dosis de prasugrel 60 mg de carga molida en pacientes que se haya decidido administrar prasugrel como segundo antiagregante plaquetario.
- Ticagrelor podría utilizarse en determinadas situaciones clínicas (imposibilidad de tragar, intubación orotraqueal) la administración de ticagrelor triturado.

### 4.8. Bibliografía

1. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al, 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.
2. Vogel RF, Delewi R, Angiolillo DJ, et al. Pharmacodynamic Effects of Pre-Hospital Administered Crushed Prasugrel in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2021; 14: 1323 - 1333.
3. Ibanez B, James S, Agewall S, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2017; 39: 119 - 177.
4. Zeymer U, Hohlfeld T, Vom Dahl J, et al. Prospective, randomised trial of the time dependent antiplatelet effects of 500 mg and 250 mg acetylsalicylic acid i. v. and 300 mg p. o. in ACS (ACUTE). *Thromb Haemost* 2017; 117: 625 - 635.

5. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, et al; TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012; 367: 1297 - 1309.
6. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001 - 2015.
7. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045 - 1057.
8. Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R, et al; PRAGUE-18 Study Group. Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention: Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study. *Circulation* 2016; 134: 1603 - 1612.
9. Motovska Z, Hlinomaz O, Kala P, et al; PRAGUE-18 Study Group. 1-Year Outcomes of Patients Undergoing Primary Angioplasty for Myocardial Infarction Treated With Prasugrel Versus Ticagrelor. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 371 - 381.
10. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al; ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2019; 381: 1524 - 1534.
11. AYTEKIN A, Ndrepepa G, Neumann FJ, et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 2020; 142: 2329 - 2337.
12. Venetsanos D, Träff E, Erlinge D, et al. Prasugrel versus ticagrelor in patients with myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Heart* 2021; 107: 1145 - 1151.
13. Park S, Kim YG, Ann SH, et al. Ticagrelor versus prasugrel in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2021; 344: 25 - 30.
14. Vogel RF, Delewi R, Angiolillo DJ, et al. Pharmacodynamic Effects of Pre-Hospital Administered Crushed Prasugrel in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2021; 14: 1323 - 1333.
15. Chatterjee A, Skinner K. Crushed Prasugrel Improves Pharmacodynamics but Little Else: Where Are the Missing Pieces? *JACC Cardiovasc Interv* 2021; 14: 1334 - 1336.
16. Parodi G, Xanthopoulos I, Bellandi B. Ticagrelor crushed tablets administration in STEMI patients: the MOJITO study. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 511 - 512.

## 5. ANTI-TROMBÓTICOS EN SCASEST

### 5.1. Introducción

Las drogas antitrombóticas son fundamentales en el manejo SCASEST tanto invasivo como conservador. La elección del fármaco, el inicio y duración dependen de factores relacionados con el paciente, riesgo isquémico / hemorrágico y la logística. Múltiples conceptos cambiaron en los últimos años, y se deben adaptar a la realidad.<sup>1,2</sup>

### 5.2. Estratificación de riesgo

La estratificación del riesgo debe realizarse para decidir estrategias. Numerosos ECA y metaanálisis evaluaron estrategias de rutina invasiva vs conservadoras, tanto en el corto como a largo plazo<sup>3,4</sup>. Las puntuaciones resultan útiles para adaptar el inicio, intensidad y duración la DAP, para optimizar riesgo isquémico / hemorrágico.

#### 5.2.1. Evaluación del riesgo isquémico y hemorrágico

Se recomienda usar score GRACE para riesgo isquémico. Centros A, B y C (Tablas 5.1 y 5.2)<sup>5</sup>. La escala GRACE se ha validado mediante datos observacionales.<sup>6</sup> Para evaluar riesgo de sangrado se recomienda la escala CRUSADE en pacientes que van a intervencionismo.<sup>1,2</sup> (Tablas 5.3 y 5.4) Una alternativa a estas puntuaciones puede ser la evaluación del riesgo sangrado según el ARC-HBR.<sup>7</sup>

### 5.3 Tratamiento antitrombótico

#### 5.3.1. Drogas antiplaquetarias

La elección de DAP, dependen de varios factores. Tanto las complicaciones isquémicas como hemorrágicas influyen significativamente en morbimortalidad en pacientes con SCASST.<sup>8</sup>

**Aspirina:** carga de 150-300 mg seguida de 75 a 100 mg/día.<sup>9</sup> La incidencia de IAM o muerte se redujo en cuatro ECR en la era pre IPC. Un metaanálisis sugiere que la administración de aspirina (hasta 2 años) reduce eventos en un 45%.<sup>9</sup>  
**Inhibidores de los receptores P2Y12:** los estudios PLATO, con ticagrelor, y TRITON-TIMI 38, con prasugrel, mostraron superioridad sobre clopidogrel, siendo los P2Y12 recomendados.<sup>10,11</sup> (Tabla 5.5)

**TABLA 5.1.**

Variables de la Escala GRACE (0-258) para riesgo isquémico.<sup>2</sup>

Edad (años)		Frecuencia cardíaca		Presión arterial sistólica (mmHg)		Creatinina (mg/dL)		Clase de Killip	
Rango	Puntos	Rango	Puntos	Rango	Puntos	Rango	Puntos	Rango	Puntos
40-49	18	<70	0	<80	63	<0,39	2	Clase I	0
50-59	36	70-89	7	80-99	58	0,4-0,79	5	Clase II	21
60-69	55	90-109	13	100-119	47	0,8-1,19	8	Clase III	43
70-79	73	110-149	23	120-139	37	1,2-1,59	11	Clase IV	64
>80	91	150-159	36	140-159	26	1,6-1,99	14		
		>200	46	160-199	11	2,-3,99	23		
				>200	0	>4	31		

Paro cardiorrespiratorio al ingreso: 23  
Elevación de enzimas cardíacas: 15  
Desviación del segmento ST: 30

**TABLA 5.2**  
Escala GRACE para Mortalidad intrahospitalaria y a 6 meses.<sup>2</sup>

Categoría de riesgo (terciles)	Clasificación de riesgo GRACE	Muerte intrahospitalaria (%)
Bajo	<108	<1
Intermedio	109-140	1-3
Alto	>140	>3
Categoría de riesgo (terciles)	Clasificación de riesgo GRACE	Muerte después del alta hasta los 6 meses (%)
Bajo	<88	<3
Intermedio	89-118	3-8
Alto	>118	>8

**TABLA 5.3**  
Variables de la escala CRUSADE.<sup>2</sup>

Predictor	Score
<b>Hematocrito basal (%)</b>	
<31	9
31-33,9	7
34-36,9	3
37-39,9	2
>40	0
<b>Clearance de creatinina<sup>a</sup> (mL/min)</b>	
<15	39
>15-30	35
>30-60	28
>60-90	17
>90-120	7
>120	0
<b>Frecuencia cardíaca (lpm)</b>	
<70	0
71-80	1
81-90	3
91-100	6
101-110	8
111-120	10
>121	11
<b>Sexo</b>	
Masculino	0
Femenino	8
<b>Signos de insuficiencia cardíaca al ingreso</b>	
NO	0
Sí	7
<b>Enfermedad vascular previa<sup>b</sup></b>	
No	0
Sí	6
<b>Diabetes mellitus</b>	
No	0
Sí	6
<b>Presión arterial sistólica (mmHg)</b>	
<90	10
90-100	8
101-120	5
121-180	1
181-200	3
>201	5

<sup>a</sup> estimada con la fórmula de Cockcroft-Gault. <sup>b</sup> definida como ACV previo o enfermedad arterial periférica.**TABLA 5.4**  
Puntaje y riesgo de sangrado CRUSADE.<sup>2</sup>

Puntaje CRUSADE	Riesgo	Probabilidad de sangrado (%)
0-20 puntos	Muy bajo	3,1%
21-31 puntos	Bajo	5,5%
31-40 puntos	Moderado	8,6%
41-50 puntos	Alto	11,9%
Más de 50 puntos	Muy alto	19,5%
Alto	>118	>8

**TABLA 5.5**  
Inhibidores P2Y12 orales

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Clase	Tienopiridina	Tienopiridina	Ciclopentiltiazolpirimidinas
Reversibilidad	Irreversible	Irreversible	Reversible
Activación	Pro-droga. Limitada por el metabolismo	Pro-droga. Limitada por el metabolismo	Droga activa
Comienzo de acción	2-4 horas	30 minutos	30 minutos
Duración del efecto	3-10 días	5-10 días	5 días
Tiempo de suspensión previo a cirugía mayor	5 días	7 días	3 días

### Opciones

- Prasugrel 60 mg carga, 10 mg/día. No se recomienda en pacientes con historia de ACV, < 60 kg o > 75 años. En pacientes > 75 años usar 5 mg/día.
- Ticagrelor 180 mg carga, 90 mg cada 12 hs.
- Clopidogrel 600 mg de carga si van a IPC, 300 mg de carga manejo conservador, seguido de 75 mg/día

El estudio ISAR-REACT- 5, comparo directamente prasugrel vs ticagrelor, demostró que el prasugrel frente a ticagrelor redujo la tasa de muerte, IAM o ACV (6,9 vs 9,3%, p=0,006) sin aumentar complicaciones hemorrágicas (p=0,46).<sup>12</sup>

El análisis post hoc en SCASEST con estrategia invasiva, redujo muerte, IAM y ACV, sin mayor riesgo hemorrágico.<sup>13</sup> Un metaanálisis reciente, encontró que de los tres inhibidores P2Y12, solo ticagrelor disminuye mortalidad.<sup>14</sup>

### 5.3.2. Pretratamiento

El pretratamiento define una estrategia según la cual la DAP se administra antes de la angiografía, para lograr una inhibición plaquetaria suficiente en el momento de IPC. El ACCOAST, estudio randomizado, investigo usar 30 mg de prasugrel en el momento del diagnóstico de SCASEST vs carga de 60 mg después de la angiografía en pacientes sometidos a IPC, no mostró beneficio en reducir eventos isquémicos, con mayor riesgo hemorrágico con DAP pre CCG.<sup>15</sup> En el registro SCAAR en 64.857 pacientes con SCASEST, 4963 (7,6%) fueron a IPC sin pretratar, concluye que

el pretratamiento no disminuye eventos isquémicos, y aumento de sangrado.<sup>16</sup> El ISAR-REACT-5 mostró que el tratamiento con prasugrel, post CCG en pacientes con SCASEST, fue superior al pretratamiento con ticagrelor. La CCG se realizó con una mediana de < 60 min., el estudio no proporciona evidencia que respalde un período más prolongado a CCG sin pretratar con DAP.<sup>12,13</sup>

### 5.3.3. Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa

Lo estudios EARLY-ACS y ACUTY, con "triple" terapia de antiagregación en UCO comparado con su indicación en sala de cateterismo no mostró beneficios significativos y sin mayor riesgo de sangrado.<sup>17,18</sup>

Con inhibidores P2Y12 más potentes, se obtiene más rápida y efectiva inhibición plaquetaria, por lo que el uso de un IGP IIb/IIIa ha quedado restringido para resolver una situación de rescate *-bail-out-*, alteración del flujo coronario (*no-reflow*) o complicaciones trombóticas.

## 5.4. Estrategias

### 5.4.1 Invasiva:

- Inmediata: < 2 hs. Pacientes de muy alto riesgo clínico independientemente de la troponina y ECG, considerar DAP después de la CCG.
- Temprana: < 24 hs de ingreso, evaluar pretratamiento después de las 4 hs, valorando riesgo isquémico / hemorrágico y razones logísticas para un abordaje invasivo.
- Selectiva > 24 hs: Implementar pretratamiento.

El estudio EARLY en pacientes con SCASEST de riesgo intermedio y alto, dos estrategias invasivas (muy precoz < 2 hs vs diferido 12-72 hs) sin pretratamiento, la tasa de muerte CV y/o eventos isquémicos al mes, en estrategia muy temprana disminuye significativamente, en comparación con una estrategia diferida, (4.4% vs 21,3%; p<0,001), con similar tasa de eventos hemorrágicos.<sup>19</sup> Este estudio muestra que en pacientes no pretratados con DAP, una estrategia diferida más allá de las 12 hs aumenta eventos isquémicos. El debate sobre el tema del pretratamiento con DAP orales en SCASEST está lejos de FINALIZAR. La evidencia sugiere que una estrategia única, es decir, pretratamiento sí o no, es ciertamente inadecuada. Un enfoque basado en la evaluación del riesgo isquemia/ hemorragia y logística locales deben considerarse en pacientes con SCASEST.<sup>20</sup>

### 5.4.2 CONSERVADORA:

- No se realizará CCG o IPC.

El beneficio con la revascularización coronaria en SCASEST redujo significativamente el tratamiento médico único, del 60% hace dos décadas al 10-30% en la actualidad<sup>21</sup>.

Clopidogrel: El estudio CURE mostró beneficio con una media de 9 meses en pacientes con SCASEST, independientemente de la estrategia de manejo.<sup>22</sup>

Ticagrelor: Los pacientes tratados médicamente en el PLATO, se beneficiaron con ticagrelor vs clopidogrel. La mortalidad global fue reducida.<sup>23</sup>

Prasugrel: No hay evidencia para usar prasugrel en pacien-

tes con SCA que reciben tratamiento médico, según el estudio TRILOGY ACS.<sup>24</sup>

## 5.5. Antiplaquetarios orales pos-intervención

Después de IPC, se recomienda DAP durante 12 meses, salvo que existan contraindicaciones.

La duración de DAP puede:

- Acortarse (< 12 meses),
- Ampliarse (> 12 meses),
- O modificarse (switch)

### 5.5.1. Cambio de P2Y12-Switch

Múltiples factores contribuyen a un cambio en la DAP<sup>25</sup>.

Hay tres modalidades de cambio de drogas antiplaquetarias:

- Escalada o Ascenso,
- Desescalada o Descenso
- Cambio

De acuerdo al momento en que se realice el reemplazo podrá ser en la **etapa aguda o precoz** (dentro de los 30 días) o en la **fase tardía** / muy tardía.<sup>26</sup>

### 5.5.2 Escalada

El estudio SWAP, en pacientes con SCA con clopidogrel, la escalada a prasugrel mostro mayor reducción de la reactividad plaquetaria en 2 hs, 60 mg de carga y 1 semana con 10 mg día de prasugrel.<sup>27</sup> En el estudio RESPOND, en EAC estable, ticagrelor (carga de 180 mg seguida de 90 mg cada 12 hs) superó la falta de respuesta al clopidogrel.<sup>2</sup>

## 5.6. Consideraciones para la práctica clínica

### 5.6.1. Estratificación de riesgo

- En todo paciente que se presente con SCASEST se debe realizar una estratificación de riesgo isquémico y hemorrágico (centros A, B y C).
- Para evaluar riesgo isquémico se sugiere la escala GRACE (centros A, B y C).
- La troponina elevada es un criterio independiente de la escala GRACE (centros A, B y C).
- En la evaluación de riesgo hemorrágico en pacientes sometidos a IPC se sugiere la escala CRUSADE por su practicidad y rapidez, considerando la evaluación BARC de sangrado (Centros A).

### 5.6.2. Antiagregantes plaquetarios en SCASEST

- Se debe indicar aspirina con carga de 300 mg VO y mantenimiento 75 mg/ día.
- Se debe agregar un inhibidor de receptores P2Y12 a la aspirina.
- Se recomienda usar iP2Y12 más potentes, prasugrel o ticagrelor sobre el clopidogrel.
- Se recomienda prasugrel 60 mg de carga y 10 mg/ día sobre ticagrelor o clopidogrel en pacientes con anatomía conocida que van a IPC.
- Se debe usar clopidogrel 300 o 600 mg carga, 75 mg día si no hay disponible prasugrel o ticagrelor.

- En pacientes que no se conoce anatomía no indicar prasugrel, se recomienda ticagrelor 180 mg de carga y 90 mg cada 12 hs sobre clopidogrel.
- No se recomienda el uso de IGP IIb/IIIa en estrategias no invasivas.
- En pacientes que van a IPC se recomienda IGP IIb/IIIa sólo en situaciones de rescate por no reflujo o complicaciones trombóticas (centros A).

### 5.6.3. Pretratamiento (centros A, B y C)

- No se recomienda administrar de rutina un iP2Y12 en pacientes con SCASEST en los que se desconoce la anatomía coronaria en un manejo invasivo temprano <4 horas, basado en que los estudios ISAR-REACT-5 y ACCOAST el tiempo a intervención no va más allá de las 4 hs.
- El pretratamiento con un iP2Y12 en pacientes con SCASEST entre las 4 y 24 hs en los que se desconoce la anatomía coronaria debería establecerse evaluando el riesgo isquémico / hemorrágico, y que por diversas razones logísticas, organizativas o clínicas no puedan someterse a un abordaje invasivo temprano.
- Se recomienda fuertemente administrar un pretratamiento de rutina con un inhibidor del receptor P2Y12 en pacientes con SCASEST en los que se desconoce la anatomía coronaria en un manejo invasivo más allá de las 24 hs.
- Se recomienda un pretratamiento con ticagrelor sobre clopidogrel en pacientes con SCASEST en los que se desconoce la anatomía coronaria en un manejo más allá de las 24 hs.
- No se recomienda pretratamiento con prasugrel para pacientes con anatomía coronaria desconocida independientemente de la estrategia a utilizar.

### 5.6.4. Estrategias en SCASEST

- Se debe considerar el pretratamiento con un inhibidor del receptor P2Y12 en pacientes con SCASEST que no están planificados para someterse a una estrategia invasiva, entre 4-24 hs con alto riesgo isquémico y no tienen alto riesgo de sangrado y las razones expuestas anteriormente (centros A, B y C).
- Considerar el pretratamiento con un inhibidor del receptor P2Y12 en pacientes con SCASEST que no están planificados para someterse a una estrategia después de las 24 hs y no tienen alto riesgo de sangrado (centros A, B y C).
- En manejo invasivo temprano, <4 hs. No se recomienda administrar un pretratamiento de rutina con un inhibidor P2Y12 en pacientes en los que no se conoce la anatomía coronaria y se planea un IPC (centros A).

### 5.6.5. Pos intervención. Cambio de P2Y12

- Se recomienda en pacientes con SCASEST que recibieron clopidogrel, derivados de centros B y C a centros A para IPC realizar escalada a Ticagrelor o Prasugrel,

(con anatomía conocida para Prasugrel) con dosis de carga (centros A).

### 5.6.6. Terapia conservadora (centros A, B y C)

- En pacientes con SCA que se manejan solo con terapia médica y tratados con DAP, se recomienda continuar la terapia con inhibidores de P2Y12 (ticagrelor o clopidogrel) durante 12 meses.
- Se recomienda ticagrelor sobre clopidogrel, a menos que el riesgo de hemorragia supere el posible beneficio isquémico.

## 5.7. Bibliografía

1. Bono J, Parterlini G, Muntaner J. et al. Guía de Síndromes Coronarios Agudos sin elevación del ST. Rev Fed Arg Cardiol **2018**; 47. Disponible en <https://revistafac.org.ar/ojs/index.php/revistafac/article/view/275>
2. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al; ESC Scientific Document Group. Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Rev Esp Cardiol **2021**; 74: 544.
3. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. J Am Coll Cardiol **2006**; 48: 1319 - 1325.
4. Fox KA, Clayton TC, Damman P. et al; FIR Collaboration. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. J Am Coll Cardiol **2010**; 55: 2435 - 2445.
5. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al; Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. Arch Intern Med **2003**; 163: 2345 - 2353.
6. Fox KA, Eagle KA, Gore JM; GRACE and GRACE2 Investigators. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009--GRACE. Heart **2010**; 96: 1095 - 1101.
7. Urban P, Mehran R, Colleran R, et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. Eur Heart J **2019**; 40: 2632 - 2653.
8. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA et al; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J **2018**; 39: 213 - 260.
9. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ **2002**; 324: 71 - 86.
10. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med **2009**; 361: 1045 - 1057.
11. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med **2007**; 357: 2001 - 2015.
12. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al; ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med **2019**; 381: 1524 - 1534.

13. Valina C, Neumann FJ, Menichelli M, et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol* **2020**; 76: 2436 -2446.
14. Navarese EP, Khan SU, Kołodziejczak M, 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 - 160.
15. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, et al; ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* **2013**; 369: 999 - 1010.
16. Dworeck C, Redfors B, Angerås O, et al. Association of Pretreatment With P2Y12 Receptor Antagonists Preceding Percutaneous Coronary Intervention in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes With Outcomes. *JAMA Net Open* **2020**; 3: e2018735.
17. Giugliano RP, White JA, Bode C, et al; EARLY ACS Investigators. Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* **2009**; 360: 2176 - 2190.
18. Stone GW, Ware JH, Bertrand ME, et al; ACUITY Investigators. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUITY trial. *JAMA* **2007**; 298: 2497 - 2506.
19. Lemesle G, Laine M, Pankert M, et al. Optimal Timing of Intervention in NSTEMI-ACS without Pre-Treatment: The EARLY Randomized Trial. *JACC Cardiovasc Interv* **2020**; 13: 907 - 917.
20. Ferreira, JL. Pre-Treatment with Oral P2Y12 Inhibitors in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes: Does One Size Fit All? *JACC Cardiovasc Interv* **2020**; 13: 918 - 920.
21. De Luca L, Leonardi S, Cavallini C, et al; EYESHOT Investigators. Contemporary antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndrome admitted to cardiac care units in Italy: The EYESHOT Study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* **2015**; 4: 441 -452.
22. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. 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.
23. James SK, Roe MT, Cannon CP, et al; PLATO Study Group. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomized PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ* **2011**; 342: d3527.
24. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, et al; TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* **2012**; 367: 1297 - 1309.
25. Zettler ME, Peterson ED, McCoy LA, et al; TRANSLATE-ACS Investigators. Switching of adenosine diphosphate receptor inhibitor after hospital discharge among myocardial infarction patients: Insights from the Treatment with Adenosine Diphosphate Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) observational study. *Am Heart J* **2017**; 183: 62 -68.
26. Angiolillo DJ, et al. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y12 Receptor– Inhibiting Therapie *Circulation* **2017**; 136: 1955 - 1975.
27. Angiolillo DJ, Saucedo JF, Deraad R, et al; SWAP Investigators. Increased platelet inhibition after switching from maintenance clopidogrel to prasugrel in patients with acute coronary syndromes: results of the SWAP (Switching Anti Platelet) study. *J Am Coll Cardiol* **2010**; 56: 1017 - 1023.
28. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation* **2010**; 121: 1188 - 1199.

## 6. ANTITROMBÓTICOS EN SÍNDROMES CORONARIOS CRÓNICOS

### 6.1 Introducción

El síndrome coronario crónico denominado antiguamente angina crónica estable, posteriormente enfermedad coronaria crónica y ahora síndrome coronario crónico, representa la enfermedad que cursa con períodos estables prolongados, pero también puede volverse inestable en cualquier momento, generalmente debido a un evento aterotrombótico agudo causada por la rotura o erosión de placa.<sup>1</sup> La Sociedad Europea de Cardiología consideró una serie de escenarios de la cardiopatía isquémica crónica.

Estos escenarios incluyen<sup>1</sup>:

1. Pacientes con sospecha de enfermedad coronaria y angina estable y/o disnea.
2. Pacientes con insuficiencia cardíaca de reciente comienzo o disfunción ventricular izquierda y sospecha de enfermedad coronaria.
3. Pacientes sintomáticos y asintomáticos con síntomas estabilizados 1 año del diagnóstico inicial o revascularización.
4. Pacientes sintomáticos y asintomáticos >1 año del diagnóstico inicial o revascularización.
5. Pacientes con angina y sospecha de enfermedad vasoespástica o microvascular.
6. Sujetos asintomáticos en quienes se detecta enfermedad coronaria en estudios de control o screening.

La DAP con aspirina y un inhibidor de P2Y12 oral es el pilar de la terapia antitrombótica después de Infarto y /o IPC.

### 6.2 Duración de la DAP

Se recomienda siempre una evaluación cuidadosa e individualizada de los riesgos isquémico y hemorrágico para decidir la estrategia de tratamiento. Después de una IPC en SCC, 6 meses de DAP logra el equilibrio óptimo de eficacia y seguridad en la mayoría de pacientes. La misma puede acortarse o alargarse según los riesgos isquémico y hemorrágico de cada paciente individual.

#### 6.2-A- Desescalada de los inhibidores P2Y12:

En TALOS-AMI, una estrategia de desescalamiento uniforme no guiada de DAP con ticagrelor a clopidogrel después de un IAM, ensayo aleatorizado, multicéntrico, en 2697 pacientes en Corea del Sur, se adoptó la desescalada no guiada sin una dosis de carga de clopidogrel al cambiar de ticagrelor a clopidogrel<sup>2</sup>. No hubo diferencias significativas en la combinación de muerte CV, IAM, ACV entre el desescalado (2,1%) y el grupo de control activo (3,1%; HR 0,69; 95% CI 0,42-1,14, p=0,15). El sangrado combinado de BARC 2, 3 o 5 ocurrió con menos frecuencia en el grupo de desescalada (3,0% vs 5,6%, HR 0,52; 95% CI 0,35-0,77, p=0,0012).

### 6.2-B- Reducción del tiempo de DAP

En el STOPDAP, la DAP (clopidogrel – aspirina) durante tres meses no fue inferior a 12 meses para el punto final primario (muerte CV, IM, TS, ACV y hemorragia TIMI mayor/ menor), que ocurrió en 2,36% con DAP a 3 meses y 3,70% a 12 meses. El punto final cardiovascular secundario (muerte CV, IM, TS, ACV y hemorragia TIMI mayor/ menor al año) ocurrió en el 1,96% con 1 mes DAP y 2,51% a 12 meses.<sup>3,5</sup> El trabajo TWILIGHT, ticagrelor solo en comparación con ticagrelor más aspirina con respecto a hemorragias clínicamente relevantes en pacientes con alto riesgo de hemorragia o un evento isquémico sometidos a una IPC, luego de 3 meses de tratamiento con ticagrelor más aspirina, los pacientes que no habían tenido un episodio hemorrágico mayor o un episodio isquémico continuaron tomando ticagrelor, y se asignaban al azar a aspirina o placebo durante 1 año<sup>6</sup>. Entre la aleatorización y 1 año, la incidencia del punto final primario fue 4,0% en el grupo ticagrelor más placebo y 7,1% en asignados a ticagrelor más aspirina ( $p < 0,001$ ). En pacientes de alto riesgo que se sometieron a IPC y completaron 3 meses de DAP, la monoterapia con ticagrelor se asoció con menor incidencia de hemorragia clínicamente relevante comparado con ticagrelor más aspirina, sin mayor riesgo de muerte, IAM o ACV.

El estudio MASTER DAP en 4579 pacientes con alto riesgo de sangrado fueron randomizados luego del mes a DAP abreviada comparada con no abreviada. Los pacientes con indicación de ACO asignados a tratamiento abreviado interrumpieron inmediatamente la DAP y continuaron la TAU durante 6 meses después del procedimiento índice, y continuaron a partir de entonces solo con ACO en monoterapia. En una estrategia DAP abreviada, la aparición de eventos isquémicos no difirió en pacientes con o sin tratamiento con ACO.<sup>7</sup>

### 6.3 Terapia antitrombótica en pacientes con SCC que requieren cirugía de revascularización miocárdica

La cirugía mayor que más frecuentemente se realiza es la CRM. En pacientes con enfermedad coronaria de múltiples vasos con compromiso proximal de arteria Descendente Anterior o Tronco de la Coronaria Izquierda ha demostrado ser la estrategia de elección para revascularización de estos pacientes con disminución de la mortalidad. Uno de los problemas que trae aparejada la CRM es la oclusión de los puentes utilizados para la misma, si bien esto se acompaña en un incremento de los eventos cardiovasculares, no siempre es fácil asociarlos.

En un sub-análisis del estudio PLATO en pacientes con cirugía de *by pass* y luego de 7 días del posoperatorio, el uso de ticagrelor comparado con clopidogrel a 12 meses redujo la mortalidad total de 9,7% a 4,7% (HR 0,49; IC95% 0,32-0,77;  $p=0,01$ ), muerte CV del 7,9% al 4,1% HR 0,52; IC95% 0,32-0,85;  $p=0,01$ ) y muerte no CV de 2,0% a 0,7% ( $p=0,07$ ). No hubo diferencia significativa en hemorragia mayor relacionada con la cirugía de *by pass*.<sup>8</sup>

El agregado de clopidogrel 75 mg/día o ticagrelor 90 mg

dos veces al día comparado con aspirina logra mayor permeabilidad de los puentes venosos al año de la CRM.

Un sub-análisis pre especificado del estudio COMPASS, que incluyó pacientes con SCC entre el día 4 y 14 luego de la CRM no demostró diferencias significativas en el punto final primario de permeabilidad de los puentes, al comparar rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día más aspirina 100 mg una vez al día o solo rivaroxabán 5 mg dos veces al día o solo aspirina 100 mg/día. En concordancia con los hallazgos del estudio principal, en este subanálisis la combinación de rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día más aspirina 100 mg/día se asoció a una reducción en los eventos cardiovasculares mayores.<sup>9</sup>

### 6.4 Consideraciones para la práctica clínica

#### 6.4.1. En síndromes coronarios crónicos

- La duración de la DAP debería ser por 12 meses luego de un SCA y de 6 meses en pacientes con SCC.
- En pacientes con alto riesgo hemorrágico podrían permanecer con la doble terapia 1- 3 meses y luego quedarían solo con clopidogrel sin aspirina.
- Puede haber desescalada de agentes antiplaquetarios, prasugrel o ticagrelor a clopidogrel, al cabo de 1-3-6 meses, en pacientes con riesgo isquémico y alto riesgo de sangrado.
- Continuar con DAP más allá del año y de allí por 3 años, en pacientes con alto riesgo isquémico y bajo riesgo hemorrágico.

#### 6.4.2 De manera que los pacientes con SCC pueden utilizar cualquiera de las siguientes estrategias (centros A, B y C):

##### 6.4.2.1 Aspirina

- En pacientes con SCC y ritmo sinusal, se debe utilizar aspirina 75-100 mg al día en pacientes con infarto de miocardio previo o revascularización.
- Se debería considerar aspirina 75-100 mg al día en pacientes sin antecedentes de infarto de miocardio o revascularización, pero con evidencia definitiva de enfermedad vascular periférica en imágenes.

##### 6.4.2.2 Inhibidores de P2Y12 orales

- Se debe utilizar clopidogrel 75 mg al día como alternativa a la aspirina en pacientes con intolerancia a la aspirina.<sup>1,5</sup>
- Se debería considerar clopidogrel 75 mg/día en lugar de la aspirina en pacientes sintomáticos o asintomáticos, con enfermedad arterial periférica o antecedentes de ACV isquémico o accidente isquémico transitorio.<sup>14</sup>
- Se debe considerar la adición de un segundo fármaco antitrombótico a la aspirina para la prevención secundaria a largo plazo en pacientes con un alto riesgo de eventos isquémicos y sin alto riesgo de hemorragia.<sup>16</sup>



### 6.4.3 Duración de la DAP

- Se debe utilizar DAP por 12 meses luego de un SCA y por 6 meses luego de una IPC en SCC, sin alto riesgo de sangrado.

### 6.4.4 Desescalada de los inhibidores P2Y12

- Este debe considerar la desescalada de DAP de prasugrel o ticagrelor más aspirina a clopidogrel más aspirina 1 mes y luego continuar con clopidogrel sin aspirina en paciente con bajo riesgo isquémico y alto riesgo de sangrado, al mes o 3 meses.
- Se debería considerar la desescalada de DAP de prasugrel o ticagrelor más aspirina a clopidogrel sin aspirina en paciente con bajo riesgo isquémico y alto riesgo de sangrado, al mes o 3 meses.

### 6.4.5 Reducción del tiempo de DAP

- Este consenso considera que se debe utilizar DAP con ticagrelor más aspirina o clopidogrel más aspirina por 1-3 meses luego de un SCA seguido de inhibidor de P2Y12 solo (ticagrelor, sin dejar de considerar clopidogrel), en pacientes con alto riesgo de sangrado.

## 6.5 Bibliografía

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41: 407 - 477.
2. Kim CJ, Park MW, Kim MC, et al; TALOS-AMI investigators. Unguided de-escalation from ticagrelor to clopidogrel in stabilised patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention (TALOS-AMI): an investigator-initiated, open-label, multicentre, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2021; 398: 1305 - 1316.
3. Natsuaki M, Morimoto T, Yamamoto E, et al. One-year outcome of a prospective trial stopping dual antiplatelet therapy at 3 months after everolimus-eluting cobalt-chromium stent implantation: ShortT and OPTimal duration of Dual AntiPlatelet Therapy after everolimus-eluting cobalt-chromium stent (STOPDAPT) trial. *Cardiovasc Interv Ther* 2016; 31: 196 - 209.
4. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al; STOPDAPT-2 Investigators. Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving IPC: The STOPDAPT-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321: 2414 - 2427.
5. Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al; SMART-CHOICE Investigators. 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* 2019; 321: 2428 - 2437.
6. Mehran R, Baber U, Sharma SK, et al. Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI. *TWILIGHT ClinicalTrials*. *N Engl J Med* 2019; 381: 2032 - 2042
7. Valgimigli M, Frigoli E, Heg D, et al for the MASTER DAPT Investigators. Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med* 2021; 385: 1643 - 1655.
8. Held C, Asenblad N, Bassand JP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 672 - 684.
9. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al; COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 205 - 218.

## 7. TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO MÁS ALLÁ DEL AÑO

### 7.1. Introducción

Más allá del año de un SCA existe un riesgo residual en la recurrencia de eventos tromboticos, y en ellos la reactividad plaquetaria juega un rol importante, que podría ser disminuida con la inhibición prolongada con la utilización de DAP o la inhibición de la vía dual.

Los estudios clínicos tienen dificultades para identificar pacientes con alto riesgo de eventos cardiovasculares. Los eventos isquémicos previos, enfermedad panvascular y diabetes mellitus, han sido identificados como predictores de eventos isquémicos, pero las contribuciones comparadas para riesgo futuro aún no son claras. Pacientes con EAC, ACV o EAP y con múltiples factores de riesgo fueron enroladas en el Registro REACH, 45227 pacientes seguidos por 4 años; la tasa de eventos en pacientes con FR fue de 9,1% (IC95% 8,3%-9,9%), la enfermedad aterosclerótica estable 12,2% (IC95% 1,4%-12,9%) y aquellos con eventos isquémico previo 18,3% (IC95% 17,4%-19,1%). Factores de riesgo adicionales como diabetes tuvieron un HR 1,44% (IC95% 1,63%-1,53%; p<0,001), enfermedad panvascular HR 1,99% (IC95%:1,78%-2,24%; p<0,001).<sup>1</sup>

El riesgo de IAM, ACV y muerte por cualquier causa permanece elevada en la fase crónica, como lo mostró el estudio APOLLO que incluyó 114364 pacientes.<sup>2</sup>

La DAP extendida ha sido cuestionada por algunos metaanálisis, donde el tratamiento por más de 12 meses se asoció a incremento de la mortalidad total, no siendo éstos exclusivos de SCA.<sup>3</sup> Un metaanálisis restringido a pacientes con SCA encontró que la DAP más allá de 12 meses redujo eventos CV mayores (RR: 0,78; IC95%: 0,67-0,90; p<0,001) incluyendo ACV isquémico y mortalidad CV, pero aumentó, como era de esperar, el riesgo de sangrado mayor (RR: 1,73; IC95%: 1,19-2,50; p=0,004).<sup>4</sup>

El estudio CHARISMA, fue uno de los primeros ensayos que evaluó el uso a largo plazo de Clopidogrel + AAS en comparación con AAS sola en 15630 pacientes con alto riesgo de eventos CV, en el cual la DAP prolongada no demostró beneficios para reducir la tasa de IAM, ACV o muerte por causa CV, con una duración media de 28 meses y aumento del sangrado.<sup>5</sup>

En algunos subgrupos del estudio CHARISMA, los pacientes con IAM, ACV o EAP (n=9478), la tasa de eventos: muerte CV, IAM y ACV se redujo significativamente con Clopidogrel + AAS (7,3% vs 8,8%; HR: 0,83; IC95%: 0,72-0,96; p<0,01).<sup>6</sup>

La recomendación de la DAP luego de un SCA es de un año, como se mencionó el riesgo de eventos CV luego de este período es significativo; para disminuir el riesgo se realizaron numerosos estudios sumados a la anticoagulación a dosis bajas.

El estudio DAP fue una de las investigaciones iniciales que hipotetizó la prolongación más allá del año comparando AAS + inhibidor P2Y12 vs AAS sola, incluyó pacientes con DES, el 43% de ellos con SCA luego de 12 meses de tratamiento con clopidogrel o prasugrel + AAS sin eventos isquémicos o hemorrágicos. El tratamiento luego de los 12 meses con inhibidor P2Y12 vs placebo redujo la tasa de TS (0,4% vs 1,4%; HR: 0,29, IC95%: 0,17-0,18; p<0,001) así como el "endpoint" combinado de eventos isquémicos (4,3% vs 5,9%; HR: 2,71; IC95%: 0,59-0,85; p<0,001). La tasa de IAM se redujo significativamente con el inhibidor P2Y12 más placebo (2,1% vs 4,1%, HR: 0,47; p<0,001). Esta estrategia se asoció con aumento de hemorragias moderadas a graves (2,5% vs 1,6%; p<0,001).<sup>7</sup>

El estudio PEGASUS-TIMI-54 incorporó 21162 pacientes con antecedentes de IAM de más de 1 a 3 años de evolución, randomizados a ticagrelor 90 mg/día, ticagrelor 60 mg/día o Placebo; todos recibieron bajas dosis de AAS, seguidos en promedio durante 33 meses. Endpoint principal (muerte CV, IAM y ACV no fatal); endpoint de seguridad: tasa de hemorragia (TIMI: trombólisis en Infarto de Miocardio) mayor. Las dos dosis de ticagrelor vs placebo redujeron el endpoint principal a 3 años de 7,85% ticagrelor 90 mg dos veces/día (HR vs placebo: 0,85; IC95%: 0,75-0,96, p=0,008) y 7,77% ticagrelor 60 mg dos veces/día (HR vs placebo: 0,84; IC95%: 0,74-0,95, p=0,004) y 9,04% en el grupo placebo. Las tasas de hemorragia mayor TIMI fueron más altas con ticagrelor 2,60% con 90 mg y 2,30% con 60 mg, que con placebo 1,06% (p<0,001). Siendo la tasa de hemorragia intracraneal o hemorragia mortal similar en los tres grupos; 0,63%, 0,71% y 0,60%. La reducción de eventos en eficacia fue similar con Ticagrelor en ambas dosis, ya que se logra con 60 mg más reducción de eventos hemorrágicos, ello induce a sugerir esta dosis más allá del año.<sup>8</sup>

Otra opción de tratamiento antitrombótico a más de 12 meses es el agregado de anticoagulantes a bajas dosis, estrategia evaluada en el estudio COMPASS, que comparó si rivaroxabán solo o en combinación con AAS podría ser más efectivo que AAS sola en la prevención secundaria CV.<sup>9</sup> Se randomizaron 27395 pacientes con ECV aterosclerótica estable (90,6% con EC y 27,3% con EVP) a recibir rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día + AAS, rivaroxabán 5 mg dos veces al día o AAS 100 mg/día. El seguimiento medio fue de 23 meses, endpoint principal (muerte CV, ACV o IAM no fatal) ocurrió en el 4,1% con rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día + AAS, 4,9% con rivaroxabán 5 mg dos veces al día y 5,4% con AAS 100 mg/día. Del análisis comparativo resultó que era mayor la reducción de eventos con rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día + AAS vs AAS 100 mg/día (HR: 0,76; IC95%: 0,66-0,86; p<0,001); que con rivaroxabán 5 mg dos veces al día vs AAS 100 mg/día (HR: 0,90; IC95%: 0,79-1,03; p=0,12).

Esta reducción de eventos fue a expensas de la muerte CV y del ACV. Hubo aumento del sangrado en el grupo rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día + AAS vs AAS 100 mg/día (3,9% vs 1,9%; HR: 1,70; IC95%: 1,40-2,05; p<0,001) a expensas del sangrado gastrointestinal, sin diferencias en el sangrado fatal o la hemorragia intracraneana. Estos pacientes con enfermedad de más de un territorio vascular, IC, IRC y diabetes, son los que más se beneficiaron con rivaroxabán. En aquellos con EVP, la combinación de rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día + AAS redujo el endpoint primario en 28% (5% vs 8%; p=0,0047) y la amputación en un 46% (1% vs 2%; p=0,0037) en comparación con AAS sola, evidenciado en sus análisis de grupo.

Otros de los aspectos importantes a considerar es si se prolonga la DAP más allá del año, es si se realizó IPC de lesiones complejas, como fue evidenciado en el análisis de 6 estudios randomizados con estas características realizado por Giustino y cols que comprendían, tres vasos tratados, tres o más stent implantados, tres o más lesiones tratadas, bifurcaciones con 2 stent, stent mayores de 60 mm y oclusiones totales crónicas tratadas. El endpoint primario fue MACE compuesto de muerte cardíaca, IAM y trombosis del stent, el endpoint de seguridad fue la ocurrencia de hemorragias mayores. Sobre un total de 9577 pacientes el 17,5% (1680) se les realizó IPC con DES, con un seguimiento promedio de 392 días. Los pacientes con IPC compleja tuvieron una alta tasa de MACE (HR: 1,98; IC95% 1,50 -2,60; p=0,0001); comparando a corto plazo DAP 3 a 6 meses con la prolongación, esta se asoció con una disminución de los MACE en el grupo IPC de lesiones complejas (HR: 0,56; IC 95% 0,35-0,89) frente a lesiones no complejas (HR: 1,01; IC 95%: 0,75-1,35 p de interacción 0,01). La magnitud y los beneficios fueron mayores con el incremento de la complejidad de la IPC. La DAP prolongada se asoció con un aumento de las hemorragias sin diferencias entre los grupos.<sup>10</sup>

## 7.2 Consideraciones para la práctica clínica

- 7.2.1 Una vez superado el evento coronario agudo, se debe evaluar el riesgo isquémico y hemorrágico durante el primer año, la tolerancia a la terapéutica con DAP en especial a eventos hemorrágicos, y decidir continuar con este esquema más allá del año, para ello podemos valernos en este periodo de los scores DAP7 y PRECISE-DAP11 (centros A, B y C). Y también valorar el grado de complejidad de la IPC realizada (centros A).

Se debería recomendar el uso de DAP por un año en todos los pacientes con SCA. Un score DAP, un score PRECISE DAP o la realización de IPC compleja, son elementos que favorecerían extender recomendación de la DAP por tres años (centros A, B y C).

A la luz de los resultados del estudio PEGASUS<sup>8</sup>, se debería recomendar 60 mg de ticagrelor sobre clopidogrel y prasugrel. En pacientes con EAP, TS, IC,

sin antecedentes de ACV, con alto riesgo isquémico y bajo riesgo de hemorragia en virtud de lo publicado en el estudio COMPASS, se debería recomendar el agregado de anticoagulantes directos como rivaroxaban 2,5 mg cada 12 hs (centros A, B y C).

### 7.2.2 Estrategia PEGASUS

60 mg de ticagrelor cada 12 hs

- SCA de alto riesgo
- IAM previo
- Eventos isquémicos recurrentes
- Diabetes Mellitus
- Enfermedad renal crónica
- Enfermedad vascular periférica
- Enfermedad multivaso
- Stent de primera generación
- Intervencionismo complejo
- Bajo riesgo de sangrado

O bien se puede utilizar:

### 7.2.3 Estrategia COMPASS

Rivaroxaban 2,5 mg cada 12 horas más aspirina 100 mg por día

- SCA de alto riesgo
- IAM previo
- Eventos isquémicos recurrentes con DAP
- Diabetes Mellitus
- Enfermedad renal crónica
- Afectación polivascular:
- Enfermedad vascular periférica / ACV / Isquémico previo
- Enfermedad multivaso
- Insuficiencia cardiaca
- Bajo riesgo de sangrado

## 7.3 Bibliografía

1. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al; REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA* 2010; 304: 1350 - 1357.
2. Rapsomaniki E, Thuesen M, Yang E, et al. Using big data from health records from four countries to evaluate chronic disease outcomes: a study in 114 364 survivors of myocardial infarction. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2016; 2: 172 - 183.
3. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2016; 37: 390 - 399.
4. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706 - 1717.
5. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al; CHARISMA Investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1982 - 1988.
6. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015; 372: 1791 - 1800.
7. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, et al. Major Adverse Limb Events and Mortality in Patients with Peripheral Artery Disease: The COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 2306 - 2315.

## 8. ANTITROMBÓTICOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CORONARIA ANTICOAGULADOS QUE REQUIERAN ANTIAGREGACIÓN

### 8.1. Fibrilación auricular e intervencionismo coronario

El tratamiento antitrombótico en pacientes con ACO sometidos a IPC, implica un elevado riesgo hemorrágico<sup>1</sup> Ensayos clínicos han evaluado la eficacia y seguridad de estrategias con triple terapia (antiagregación dual y anticoagulación) y doble (único antiagregante y anticoagulación), ya sean antagonistas de la vitamina K, o de acción directa.<sup>2</sup> La coincidencia FA e IPC representa una situación clínica frecuente (5-15% de los pacientes con FA requieren IPC, y 5-10% de aquellos sometidos a IPC tienen indicación de ACO a largo plazo).<sup>3,4</sup> El desafío es lograr seguridad sin pérdida de eficacia.

### 8.2. Evidencia actual disponible.

#### 8.2.1. Estudios clínicos aleatorizados (ECA)

**WOEST:** 573 pacientes con ACO sometidos a IPC a recibir terapia antitrombótica triple (TT) (AAS + clopidogrel + AVK) frente a doble terapia (DT) (clopidogrel + AVK). El 69% con FA.<sup>5</sup> Variable principal de seguridad: evento hemorrágico a 12 meses, DT (AVK) vs TT (AVK): 19,4% vs 44,4%; HR 0,36; IC95% 0,26-0,5; p<0,001.

Conclusión: La DT con respecto a TT, disminuye eventos hemorrágicos, sin incrementar los eventos isquémicos. .

**ISAR-TRIPLE:** comparó una duración larga de TT (6 meses de AAS + clopidogrel + AVK, seguido de AAS + AVK) frente a una corta (6 semanas de AAS + clopidogrel + AVK, seguido de AAS + AVK) en 614 pacientes con ACO (83,9% con FA) sometidos a IPC con stent liberador de drogas.<sup>6</sup> Variable principal de seguridad: evento hemorrágico mayor (TIMI) a 9 meses, TT (AVK) por 6 meses seguido de DT (AVK) vs TT (AVK) por 6 semanas seguido DT (AVK): 5,3% vs 4%; HR 1,35.

Conclusión: en IPC (DES) e indicación de ACO, seis meses de TT no es superior a seis semanas y la TT de menor duración es más segura.

**PIONEER AF-IPC:** comparó 3 estrategias de tratamiento antitrombótico en 2.124 pacientes con FA sometidos a IPC: grupo 1, TT: iP2Y12 y rivaroxabán 15 mg / d 12 meses; grupo 2, TT inicial con dosis muy baja de rivaroxabán (2,5 mg / 12 h) y DT 1, 6 o 12 meses, seguido de rivaroxabán 15 mg / día y AAS hasta completar 12 meses, y grupo 3, triple terapia con AVK (INR objetivo 2,0-3,0) durante 1, 6 o 12 meses, seguido de AAS + AVK hasta completar 12 meses.<sup>7</sup> Variable principal de seguridad: hemorragia TIMI a 12 meses, DT vs TT: 16,8% vs 26,7%; HR 0,59; IC95% 0,47-0,76; p<0,001. TT (rivaroxabán 2,5 mg c/12 hs) vs TT (AVK): 18% vs 26,7%; HR 0,63; IC95% 0,50-0,80; p<0,001. Grupo I y G II menor incidencia de hemorragias comparado con el grupo III.

**RE-DUAL IPC:** evaluó 2 regímenes en 2.725 pacientes con FA a los que se les practicó IPC, una estrategia de DT con dabigatrán (110 o 150 mg/12 hs) + clopidogrel o ticagrelor y otra de TT con Warfarina.<sup>8</sup> La AAS se interrumpía al mes en caso de implante de stents convencionales y a los 3 meses en caso de DES (~83%). Variable principal de seguridad: hemorragia mayor o relevante a 14 meses, DT (dabigatrán 110 mg c/12 hs) vs TT (AVK): 15,4% vs 26,9%; HR 0,53; IC95% 0,40-0,63; p<0,001. DT (dabigatrán 150 mg c/12 hs) vs TT: 20,2% vs 25,7%; HR 0,72; IC95% 0,58-0,88; p=0,002. Pacientes con DT con dabigatrán 110 mg: menor incidencia de hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante en comparación con TT. La DT fue no inferior en relación con la incidencia de eventos tromboembólicos, muerte o revascularización no planificada tanto para las dos dosis de dabigatrán.

**AUGUSTUS:** diseño factorial 2 × 2 que comparó, por un lado, apixabán (5 mg/12 h) frente a AVK y, por otro, una estrategia de DT (placebo, iP2Y12 y ACO) con otra de TT (AAS, iP2Y12 y ACO) 6 meses en 4614 pacientes con FANV y SCA o sometidos a IPC.<sup>9</sup> Variable principal de seguridad: hemorragia mayor o relevante a 6 meses, TT vs DT: 16,1% vs 9%; HR 1,89; IC95% 1,59-2,24; p<0,001. Subgrupo apixabán (5 mg c/12 hs): 13,8% vs 7,3%; HR 1,99; 95%IC 1,53-2,60; p=NS. Subgrupo AVK: 18,7% vs 10,9%; HR 1,82; 95%IC 1,45-2,28; p=NS. En pacientes con FA y SCA tratados con IPC e iP2Y12 apixabán sin AAS demostró ser superior a warfarina en relación con la reducción del punto final primario.

**ENTRUST-AF IPC:** comparó la utilización de edoxabán frente AVK en pacientes con FA sometidos a IPC, la DT (clopidogrel principalmente + edoxabán) y TT (AAS, iP2Y12 y AVK) durante 6 meses en 4614 pacientes con FANV y SCA o sometidos a IPC.<sup>10</sup> Variable principal de seguridad: Hemorragia mayor o relevante (ISTH) a 12 meses, DT (edoxabán) vs. TT (AVK): 17% vs 20%; HR 0,83; 95%IC 0,65-1,05; p=0,001.

Demostró que el edoxabán 60 mg/día + iP2Y12 fue no inferior a TT con AVK + iP2Y12 + AAS en cuanto a hemorragia.

**AFIRE:** comparó rivaroxabán en pacientes con FA previamente sometidos a revascularización o con enfermedad coronaria sin criterio de revascularización luego del año. Una estrategia con rivaroxabán y otra de rivaroxabán con un agente antiplaquetario.<sup>11</sup> Variable principal de seguridad: sangrado mayor, solo rivaroxabán vs DT (rivaroxabán más ASA): 1,62% vs. 2,76%; HR 0,59; IC95% 0,39-0,89; p=0,01. Variable secundaria de eficacia: Muerte, ACV, IAM, revascularización de urgencia y embolia sistémica, rivaroxabán vs DT: 5,37% vs. 6,77%; HR 0,80; IC95% 0,62-1,02; p=NS. Demostró la no inferioridad de la monoterapia con rivaroxabán para el compuesto de eventos CV, o muerte por cualquier causa, asociado a una tasa significativamente menor de eventos hemorrágicos.

**MASTER DAP:** estudio randomizado y abierto, que evaluó una terapia estándar vs reducida en 4579 pacientes de alto riesgo de sangrado tras IPC (polímero bioabsorbible). Un subgrupo pre establecido de pacientes anticoagulados (n=1666) comparó la estrategia reducida (suspender luego del mes un antiagregante y continuar luego del quinto mes solo con ACO) vs terapia estándar.<sup>12</sup> Variable principal; Compuesto (NACE) de seguridad (sangrado mayor) y eficacia (MACE), abreviada vs estándar: HR 0,83 (CI95% 0,60 – 1,115) p=NS. En el subgrupo de pacientes con ACO, la terapia reducida no mostró diferencias significativas tanto en NACE como MACE

### 8.2.2. Consideraciones sobre el diseño de los estudios

Los estudios con NACO tuvieron un diseño de no inferioridad comparado con la estrategia estándar, siendo de asignación en grupos paralelos, excepto AUGUSTUS.

Los metaanálisis publicados posteriormente confirman a los anticoagulantes directos como una estrategia segura en FA e ICP sin mayor número de eventos adversos cardiovasculares mayores.<sup>13,14</sup>

### 8.2.3. Consideraciones de la triple terapia antitrombótica

En pacientes con FA, la literatura respalda la utilización de NACO frente a los AVK por su perfil de seguridad, recomendándose un esquema de TT corto, seguido de DT hasta los 12 meses.<sup>15,16</sup> En alto riesgo de sangrado, la DT puede reducirse a 6 meses y continuar con NACO, mientras que en aquellos pacientes con alto riesgo isquémico la TT puede prolongarse y se debe continuar la DT por 12 meses.<sup>17</sup>

Luego del año, continuar solo con NACO.<sup>18</sup>

Medidas para reducir el riesgo hemorrágico:

- Ajuste de dosis del NACO según peso y función renal, especialmente en mujeres, ancianos o con alteraciones hepáticas.
- Acceso radial.
- Administración de un inhibidor de bomba de protones.
- AAS a dosis bajas y considerar el pre-tratamiento con iP2Y12.

### 8.2.4. Prótesis valvulares

En el implante de prótesis valvulares la necesidad de ACO es mandatorio, la incidencia anual de tromboembolia está entre 0,03-5,7%, siendo menor en las prótesis biológicas, que requieren períodos cortos (3-6 meses) de ACO.<sup>19,20</sup> Las válvulas mecánicas requieren anticoagulación de por vida. Los anticoagulantes de elección son los AVK, ya que de los NACO, el dabigatrán ha demostrado no ser seguro en el estudio RE-ALIGN.<sup>21</sup> Los pacientes con prótesis mecánicas sometidos a IPC pueden ser cateterizados sin suspensión de la anticoagulación, sobre todo por acceso radial.<sup>22</sup> Un metaanálisis demostró que la combinación de AVK + clopidogrel resultó más segura en términos de sangrado que la TT en SCA o IPC.<sup>23</sup>

### 8.3. Consideraciones para la práctica clínica

#### 8.3.1 Fibrilación auricular e intervencionismo coronario

- Se recomienda el uso de NACO sobre los AVK.
- Se recomienda la TT el menor tiempo posible luego de la IPC y considerar suspender AAS como primera opción.
- En la elección y duración del iP2Y12 se desaconseja el uso de agentes potentes (prasugrel o ticagrelor) como parte de la TT.
- Luego de 12 meses, continuar con monoterapia ACO, preferentemente NACO.

#### 8.3.2 Prótesis valvulares

- Se recomienda el uso de AVK. TT el menor tiempo posible luego de la IPC. Considerar suspender AAS como primera opción y uso de clopidogrel.
- Luego 12 meses, continuar con monoterapia con AVK.

### 8.4. Bibliografía

- 1- Beyers-Westendorf J, Gelbricht V, Förster K, et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden DOAC registry. *Eur Heart J* **2014**; 35: 1888 - 1896.
- 2- Dewilde WJ, Janssen PW, Kelder JC, et al. Uninterrupted oral anticoagulation versus bridging in patients with long-term oral anticoagulation during percutaneous coronary intervention: subgroup analysis from the WOEST trial. *EuroIntervention* **2015**; 11: 381 - 390.
- 3- Lip GYH, Collet JP, Haude M, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions. *Europace* **2019**; 21: 192 -193.
- 4- Golwala HB, Cannon CP, Steg PG, et al. Safety and efficacy of dual vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur Heart J* **2018**; 39: 1726 - 1735.
- 5- Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al; WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* **2013**; 381: 1107 - 1115.
- 6- Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, et al. Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation: The ISAR-TRIPLE Trial. *J Am Coll Cardiol* **2015**; 65: 1619 - 1629.
- 7- Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* **2016**; 375: 2423 - 2434.
- 8- Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al; RE-DUAL IPC Steering Committee and Investigators. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after IPC in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* **2017**; 377: 1513 - 1524.
- 9- Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or IPC in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* **2019**; 380: 1509 - 1524.
- 10- Vranckx P, Lewalter T, Valgimigli M, et al. Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic regimen in patients with atrial fibrillation following successful percutaneous coronary intervention (IPC) with stent placement: Rationale and design of the ENTRUST-AF IPC trial. *Am Heart J* **2018**; 196: 105 - 112.
- 11- Yasuda S, Kaikita K, Akao M, et al; AFIRE Investigators. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* **2019**; 381: 1103 - 1113.
- 12- Smits PC, Frigoli E, Tijssen J, et al; MASTER DAPT Investigators. Abbreviated Antiplatelet Therapy in Patients at High Bleeding Risk with or Without Oral Anticoagulant Therapy After Coronary Stenting: An Open-Label, Randomized, Controlled Trial. *Circulation* **2021**; 144: 1196 - 1211.
- 13- Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, et al. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J* **2019**; 40: 3757 - 3767.
- 14- Capodanno D, Di Maio M, Greco A, et al. Safety and Efficacy of Double Antithrombotic Therapy With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* **2020**; 9: e017212.
- 15- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* **2019**; 40: 87 -165.
- 16- Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing IPC. *N Engl J Med* **2016**; 375: 2423 - 2434.
- 17- Haller PM, Sulzgruber P, Kaufmann C, et al. Bleeding and ischaemic outcomes in patients treated with dual or triple antithrombotic therapy: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* **2019**; 5: 226 - 236.
- 18- Niessner A, Tamargo J, Morais J, et al. Reversal strategies for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a critical appraisal of available evidence and recommendations for clinical management-a joint position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J* **2017**; 38: 1710 - 1716.
- 19- ACC/AHA Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* **2021**; 77: 450 - 500.
- 20- Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al; RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* **2013**; 369: 1206 - 1214.
- 21- Karrowni W, Wang TY, Chen AY, et al. Chronic vitamin K antagonist therapy and bleeding risk in ST elevation myocardial infarction patients. *Heart* **2015**; 101: 264 -270.
- 22- Massel DR, Little SH. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves. *Cochrane Database Syst Rev* **2013**; 2013: CD003464.

## 9. MANEJO DEL SANGRADO EN SCA

### 9.1. Introducción

Aproximadamente el 10% de los pacientes sometidos a IPC presentan además indicación de ACO, principalmente por coexistencia de FA, lo cual inevitablemente se asocia con un mayor riesgo de hemorragia. Adicionalmente, los pacientes aún sin necesidad de ACO pero con edad >75 años o comorbilidades como: infarto

cerebral, necesidad de cirugía o cirugía reciente, IRC, trastornos hemorrágicos, ingesta crónica de AINE, entre otras, presentan mayor riesgo de hemorragia después de implantar un stent coronario.

Las hemorragias graves se asocian con aumento de la mortalidad, principalmente debido a necesidad de transfusiones y suspensión de la terapéutica antitrombótica. En consecuencia, la mejor elección de dicho tratamiento será en base al mejor punto de equilibrio para una población y paciente determinado<sup>1</sup>.

## 9.2. Sangrado

### 9.2.1. Valoración: Scores de Sangrado:

En contexto de SCA han sido desarrolladas puntuaciones de riesgo como CRUSADE de la ACC/AHA (véase punto 5.2 del apartado "Antitrombóticos en SCASEST"), la cual ha sido ampliamente validada y cuenta con una calculadora on line para su fácil y rápida estimación<sup>2</sup>.

Actualmente se evaluaron pacientes con alto riesgo hemorrágico en numerosos ensayos clínicos con el Score ARC-HBR, para establecer el riesgo de sangrado al momento de la IPC3:

#### Score ARC-HBR para establecer Riesgo de Sangrado Mayor al momento de la IPC (Tabla 9.2.1.A)

Las Guías de la ESC 2020 para manejo de SCASEST recomiendan la evaluación del riesgo hemorrágico utilizando la escala ARC-HBR como alternativa a las escalas CRUSADE y ACUITY<sup>4</sup>. Sin embargo, no existe una validación de ARC-HBR mediante ensayos clínicos.

Por su parte, la clasificación de sangrado BARC en 5 tipos resulta actualmente la más utilizada, al unificar clasificaciones previas e introducir el concepto de "sangrado que requiere acción médica" (Tabla 9.2.1.B)<sup>3</sup>.

En BARC se estimó importante la hemorragia relacionada con CRM, ya que los resultados a 1 año del ACUITY mostraron un 12% de derivación a CRM por SCA durante la hospitalización índice.

### 9.2.2 Manejo general del episodio de sangrado vinculado a la doble antiagregación

En contexto de un SCA, el riesgo de la suspensión del tratamiento debido a un sangrado es más crítico mientras más reciente sea el implante de un stent. Cuando el sangrado es importante la suspensión transitoria o definitiva del tratamiento antiplaquetario es mandatoria, y se requiere de otras medidas como la transfusión de plaquetas. Dado que no existen antídotos para los inhibidores plaquetarios orales, las opciones de tratamiento son limitadas en pacientes con episodios hemorrágicos en curso mientras reciben antiplaquetarios. Aunque extensamente utilizada, la transfusión de plaquetas para mejorar la función plaquetaria, pocas investigaciones han evaluado su verdadera eficacia<sup>5</sup>. La agregación plaquetaria inhibida por AAS se puede restaurar después de transfundir de 2 a 5 unidades de plaquetas, pero es más difícil restaurar la función plaquetaria por inhibidores irreversibles como clopidogrel y prasugrel.

**TABLA 9.2.1.A**

Criterios Mayores y Menores del Score ARC-HBR para establecer el Riesgo de Sangrado Mayor al momento de la IPC.

Criterios Mayores
• Se prevé ACO a largo plazo <sup>a</sup>
• ERC avanzada o grave (TFGe<30 ml/min)
• Hemoglobina <11 g/dl
• Sangrado espontáneo que requiera hospitalización y/o transfusión sanguínea en los últimos 6 meses o en cualquier momento si es recurrente
• Trombocitopenia basal <sup>b</sup> moderada o grave (recuento plaquetario <100-109/1)
• Diátesis hemorrágica crónica
• Cirrosis hepática con hipertensión portal
• Malignidad activa <sup>c</sup> (excepto el cáncer de piel distinto de melanoma) en los últimos 12 meses
• Antecedente de hemorragia intracraneal espontánea (en cualquier momento)
• Antecedente de hemorragia intracraneal por traumatismo en los últimos 12 meses
• Presencia de malformación cerebral arteriovenosa
• Ictus isquémico moderado o grave <sup>d</sup> en los últimos 6 meses
• Cirugía mayor reciente o traumatismo importante en los 30 días previos a la IPC
• Cirugía mayor que no se pueda retrasar en pacientes con DAP
Criterios Mayores
• Edad ≥ 75 años
• ERC moderada (TFGe 30-59 ml/min)
• Hemoglobina 11-12,9 g/dl los varones u 11-11,9 g/dl las mujeres
• Sangrado espontáneo que requiera hospitalización y/o transfusión sanguínea en los últimos 12 meses y no cumple criterios mayores
• Toma crónica de antiinflamatorios no esteroideos orales o esteroides
• Todo ictus isquémico en cualquier momento y que no cumpla criterios mayores
<b>ALTO RIESGO DE SANGRADO:</b> <b>1 CRITERIO MAYOR O</b> <b>2 CRITERIOS MENORES</b>

ACO: anticoagulación oral; ERC: enfermedad renal crónica; IPC: intervención percutánea coronaria; DAP: Doble antiagregación plaquetaria; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

<sup>a</sup> Excluidas las dosis del tratamiento para la protección vascular.

<sup>b</sup> La trombocitopenia basal se define como la previa a la IPC.

<sup>c</sup> La malignidad activa es la diagnosticada en los últimos 12 meses y/o que requiera un tratamiento en curso (ya sea cirugía, quimioterapia o radioterapia).

<sup>d</sup> Puntuación de la National Institutes of Health Stroke Scale >5.

**TABLA 9.2.1.B**

Según la clasificación de sangrado BARC, incluyendo a los pacientes poscirugía de CRM, se pueden dividir los sangrados en:

**Tipo 1:** sangrado que no motiva que el paciente busque atención médica, no requiere la realización de estudios, hospitalización o tratamiento por parte de un profesional de la salud; puede incluir episodios que conducen a la auto-interrupción del tratamiento médico por parte del paciente sin consultar a un profesional de la salud.

**Tipo 2:** cualquier signo de hemorragia manifiesta que no cumpla criterios tipo 3, 4 o 5, pero con al menos uno de los siguientes: 1) requiere intervención médica no quirúrgica, 2) lleva a la hospitalización, o 3) requiere evaluación inmediata: (p. Ej., mayor sangrado del que se esperaría para una circunstancia clínica, incluida la hemorragia detectada sólo por imágenes).

**Tipo 3a:** hemorragia manifiesta más una caída de Hb de 3 a 5 g/dL (siempre que la caída de Hb esté relacionada con la hemorragia); cualquier transfusión con sangrado evidente.

**Tipo 3b:** hemorragia manifiesta más una caída de Hb  $\geq$  5 g/dL (siempre que la caída de Hb esté relacionada con una hemorragia); taponamiento cardíaco; sangrado que requiere intervención quirúrgica para su control (excluyendo dentales, nasales, cutáneas y hemorroides); hemorragia que requiere agentes vasoactivos intravenosos.

**Tipo 3c:** hemorragia intracraneal (no incluye microhemorragias ni transformación hemorrágica, sí incluye intraespinal); subcategorías confirmadas por autopsia o imagenología o punción lumbar; hemorragia intraocular que compromete la visión.

**Tipo 4:** hemorragia relacionada con el injerto de derivación de la arteria coronaria - CRM; hemorragia intracraneal perioperatoria dentro de las 48 hs; reoperación después del cierre de la esternotomía con el fin de controlar el sangrado; transfusión de 5 U de sangre total o concentrados de glóbulos rojos en un período de 48 horas; pérdida por drenaje torácico de 2 L en un período de 24 horas.

**Tipo 5a:** probable hemorragia mortal; sin confirmación de autopsia o imágenes, pero clínicamente sospechosa.

**Tipo 5b:** hemorragia fatal definida; sangrado manifiesto o autopsia, o confirmación por imágenes.

Por lo tanto, su efecto será sostenido, aunque la droga activa se haya eliminado y esto es debido a que la agregación plaquetaria se recupera con las nuevas plaquetas que genere la médula. Dicho de otra forma, las plaquetas transfundidas van a ser activas si ya se eliminaron los metabolitos activos de la dihidropiridina. Por otra parte, el ticagrelor es una droga de efecto reversible y por lo tanto la función plaquetaria se reactivará una vez eliminada la misma<sup>6</sup>. En pacientes tratados con prasugrel o clopidogrel, las transfusiones de plaquetas pueden ser eficaces para restaurar la función plaquetaria 4 a 6 hs después de la última ingesta de fármaco, mientras que pacientes que toman ticagrelor, puede requerir >24 hs de aclaramiento del fármaco para que las plaquetas transfundidas restablezcan la competencia hemostática.

Los inhibidores de la glicoproteína GP IIb/IIIa producen el bloqueo de la vía final común de la adhesión/agregación plaquetaria, inhibiendo a esta proteína de superficie plaquetaria, son de uso parenteral y su vida media es muy corta. Debido a esto, el restablecimiento de la función plaquetaria se logra entre 2-4 hs de suspendida su administración, y por lo tanto, cualquier situación de sangrado vinculado a su empleo, no escapa a las conductas iniciales de suspensión de misma, reposición de volumen, compresión de sitio de acceso, etc.<sup>7</sup>

### 9.2.3. Eventos hemorrágicos con antagonistas de la vitamina K (AVK)

Inhiben los factores de coagulación II, VII, IX y X y la proteína S y C. Su efecto anticoagulante aparece a los 3 a 5 días, dependiendo de la dosis, factores genéticos, dieta y de otros fármacos utilizados simultáneamente.

El riesgo hemorrágico aumenta cuando el RIN se excede

de 4,5. Por lo tanto, se puede considerar la administración de vitamina K1 (aún sin hemorragia) con un RIN >10. Su administración permite niveles normales de RIN sin incrementar eventos isquémicos ni hemorrágicos.

No existe un agente específico para reversión de dicumarínicos; sin embargo, la vitamina K, el PFC, los CCP y el factor VII activado recombinante se pueden administrar para ayudar a restaurar la coagulación, sin dejar de considerar que estos dos últimos pueden incrementar el riesgo de trombosis.

En caso de sangrado mayor se debe utilizar una combinación de vitamina K intravenosa (en infusión lenta) sumada a un agente de reversión rápida (PFC, CCP o factor VII activado recombinante).

El PFC es aún el producto más utilizado para la reversión urgente de la anticoagulación a base de dicumarínicos, no obstante, los CCP son más eficaces que el PFC para corregir el RIN, no requieren test cruzados ni son activos viralmente. Tampoco suponen un riesgo de sobrecarga de volumen y pueden infundirse en corto tiempo (15 a 30 minutos).

El factor VII activado recombinante solo debe usarse si los CCP no están disponibles debido a que presenta mayor riesgo de eventos trombóticos.

### 9.2.4. Eventos hemorrágicos con antagonistas no vitamínicos K por vía oral, también llamados anticoagulantes orales directos (NACO)

Su cinética predecible hace que no requieran el monitoreo de su actividad de manera rutinaria. Los NACO tienen una vida media corta, por lo tanto, en la mayoría de los casos de hemorragia, con suspender su administración, observación y soporte resulta suficiente.

**Pruebas de coagulación:** es fundamental conocer las características farmacocinéticas de los NACO y recordar que, en la mayoría de los pacientes con hemorragia persistente las pruebas de coagulación resultan normales. En general, su vida media se sitúa entre las 9 y 12 horas, aunque para el caso del dabigatrán, esto será dependiente de la función renal.

**Dabigatrán:** es un Anti-trombina (Factor II) específico. En presencia de función renal normal, su vida media es de 12-14 horas (5 vidas medias serían 2,5-3,5 días), y constituye una excepción a la regla general de no modificación de las pruebas de coagulación. Dabigatrán prolonga el TTPA pero solo proporciona una medida cualitativa de la actividad anticoagulante. El TT detecta la presencia del fármaco en plasma, y si bien no sirve para monitorizar la dosis, si su valor es normal se considera que no hay efecto anticoagulante del fármaco y por lo tanto el sangrado no se debería a su efecto.

**Rivaroxabán:** es un Anti-Factor Xa, su vida media se encuentra entre 9-13 horas y prolonga tanto el TTPA como el TP pero no tiene efecto sobre el TT. El TP, medido en segundos, es modificado por rivaroxabán de una manera dosis-dependiente. En este caso, el RIN no es útil.

**Apixabán:** vida media entre 8-15 horas (5 vidas medias serían 1,5-3 días). Al igual que el rivaroxabán también prolonga el TP y el TTPA. Sin embargo, los cambios observados son muy pequeños y no se recomiendan para valorar el efecto anticoagulante de esta droga.<sup>8</sup>

**Edoxabán:** es un fármaco de la familia de rivaroxabán y apixabán.

## 9.2.5. Manejo del Sangrado vinculado a los NACO

### 9.2.6 Reversión del efecto anticoagulante

Ante una hemorragia, resulta suficiente con suspender su administración, mantener observación y tratamiento de soporte. Es esperable que la hemostasia mejore dentro de las 12 a 24 hs de suspendido el fármaco, aunque en pacientes con función renal reducida el período de lavado puede ser más largo, especialmente con dabigatrán.

#### 9.2.6.1 Carbón activado oral

Adsorbe en su superficie fármacos y toxinas a su paso por el tracto gastrointestinal, evitando así su absorción a nivel sistémico. Si la administración del anticoagulante ha sido reciente, el carbón activado oral podría disminuir su absorción. Sin embargo, dado que con estos fármacos la concentración máxima se alcanza rápidamente, el carbón activado solo resultaría útil en las primeras horas tras la ingesta del NACO.

#### 9.2.6.2 Plasma Fresco Congelado (PFC)

No se recomienda como tratamiento reversor de los NACO, aunque el prospecto menciona su uso en algunos casos. Impresiona poco probable que el PFC pueda contrarrestar los

efectos de estas drogas, y su uso debería limitarse en hemorragias potencialmente mortales con coagulopatía por dilución adicional o coagulación intravascular diseminada, las que sí se pueden desarrollar en procesos hemorrágicos graves.

### 9.2.6.3 Concentrado de Complejos Protrombínicos (CCP y CCP activado)

La información disponible sobre la reversión de los NACO con CCP, CCP activado (es decir con la adición de factor VII activado), factor VII recombinante, etc., procede de guías, opiniones y recomendaciones de expertos. El objetivo del CCP y otros es contribuir a la generación de trombina mientras se produce la eliminación del fármaco. De manera general si no se cuenta con antídoto específico disponible, se podrá emplear CCPa en aquellos pacientes tratados con dabigatrán (no utilizar, si hay disponible idarucizumab), o bien el CCP en el caso de edoxabán, rivaroxabán o apixabán.<sup>9</sup>

### 9.2.6.4 Hemodiálisis

Frente a hemorragias potencialmente mortales, más aún en presencia de insuficiencia renal, se debe mantener una diuresis adecuada y la diálisis puede ser considerada como una alternativa. Sin embargo, la experiencia en su aplicación también es limitada. Debido a la elevada unión a proteínas de rivaroxabán o apixabán, es poco probable que la hemodiálisis pueda ser útil en su eliminación.

### 9.2.7 Hemorragia intracerebral

Cuando el sangrado involucra un órgano crítico, como el ojo o el cerebro, es mandatorio intentar neutralizar el efecto anticoagulante del NACO. El agente de reversión de primera línea para dabigatrán, es el idarucizumab (PRAXBIND), antídoto específico probado eficazmente en un ensayo de fase III en pacientes con hemorragias incontrolables o que requieran cirugía.

Los CCP o los CCPa se pueden considerar como tratamientos de segunda línea en caso de no disponibilidad de idarucizumab. Se sugiere una dosis inicial de CCP de 25 UI/kg y repetir la dosificación, con un máximo de 200 UI/kg/día. En pacientes tratados con inhibidores del FXa (apixaban, edoxabán, rivaroxabán), el CCP debe ser el tratamiento de primera línea.<sup>9,10</sup>

### 9.2.8 Otros antídotos específicos para los inhibidores de FXa

El *andexanet alfa*, reduce significativamente la actividad anti-FXa, alcanzado una hemostasia efectiva en más del 80% de los pacientes. Aprobado inicialmente en 2018, por indicación de la FDA se lleva a cabo un ensayo aleatorizado frente a terapia estándar (incluyendo CCP). Sus resultados se aguardan para 2024. Hasta ahora sería el único agente aprobado frente a hemorragias incontroladas por rivaroxaban o apixaban.<sup>11</sup> No se encuentra disponible en nuestro país.



### 9.3 Transfusión

Entre pacientes con SCA, las mujeres, personas mayores, anemia basal, diabetes mellitus, IRC, IAM previo, insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria multivaso, claramente tienen más probabilidades de recibir transfusiones. Estas cuadruplican la mortalidad temprana y llegan a triplicar las chances de muerte o infarto de miocardio, lo cual estaría vinculado a un incremento de la reactividad plaquetaria.

Una estrategia liberal de transfusión de sangre se define para un nivel de hemoglobina  $<9,0$  g/dL, mientras que una estrategia restrictiva aplicaría a cualquier transfusión con un nivel de hemoglobina  $<7,0$  g/dL.

Un metaanálisis con 203665 pacientes demostró que la transfusión de sangre en una estrategia liberal se asoció con un aumento de la mortalidad por todas las causas: (18,2 frente a 10,2%; RR 2,91; IC 95%: 2,46-3,44;  $p<0,001$ ) en comparación con la no transfusión o con una estrategia de transfusión restrictiva.<sup>12</sup> Este perjuicio parece centrarse en los pacientes con hematocrito  $\geq 25\%$

Observaciones del estudio CRUSADE en 44242 pacientes con SCASEST mostró que, entre los pacientes con hematocrito  $\leq 24\%$ , las transfusiones se asociaron con tendencia a la reducción de la mortalidad intrahospitalaria vs. no transfusión (11,8 vs 15,0%; OR ajustado 0,68; IC 95% 0,45-1,02). En pacientes con hematocrito entre 25 y 30%, las transfusiones tuvieron un efecto neutro, mientras que en aquellos con hematocrito  $>30\%$ , un significativo aumento de la mortalidad.<sup>13</sup>

### 9.4 Hemorragias

#### 9.4.1. Hemorragias no relacionadas con el sitio de acceso

En pacientes con SCA sometidos a IPC estas hemorragias representan entre el 40% al 60% de todos los casos y en orden decreciente serían: tracto gastrointestinal, nariz, tracto urinario, tejido celular subcutáneo, dérmica e intracranial. En su conjunto representan las tres cuartas partes de todos los episodios hemorrágicos no relacionados al sitio de acceso.

Estas complicaciones muestran una asociación clara y significativa con la mortalidad por todas las causas, o la combinación de muerte o infarto de miocardio, y están asociadas generalmente con mayor riesgo de mortalidad en comparación con las producidas solamente en el sitio de punción.

#### 9.4.2. Hemorragias relacionadas con el sitio de acceso durante la IPC

En líneas generales la incidencia reportada de complicaciones hemorrágicas oscila entre el 1,3 y el 12,4% y se asocian con un aumento de cinco veces en la mortalidad a 30 días. Tanto los infartos peri-procedimiento como las hemorragias de cualquier tipo aumentan el riesgo de muerte e isquemia, incluso más allá de 3 años después de la IPC en estos pacientes.<sup>14</sup>

El abordaje radial ha demostrado superioridad sobre el femoral en el SCA en reducción de complicaciones hemorrágicas. El estudio AngioX MATRIX mostró una reducción significativa en hemorragias mayores y mortalidad por to-

das las causas en pacientes asignados a vía radial en comparación con el abordaje femoral.<sup>15</sup>

Los dispositivos de cierre del acceso vascular femoral no demostraron una reducción significativa de complicaciones hemorrágicas versus la compresión manual, incluso en el SCA con terapia intensificada, pero si un menor tiempo hasta la hemostasia. Su uso rutinario entonces no puede ser recomendado.

### 9.5 Sangrados relacionados con la CRM

Las transfusiones de sangre durante la CRM se han asociado con un aumento de las tasas de morbilidad y mortalidad, y las condiciones de mayor riesgo son bien conocidas. Las hemorragias graves asociadas a DAP en CRM deben manejarse con concentrados de plaquetas. El Factor VIIa recombinante (Novoseven®) solo debe usarse para terapia de rescate en pacientes con episodios hemorrágicos incontrolables en los que todas las demás causas (hipotermia, déficit de otros factores de coagulación, deficiencia de fibrinógeno, etc.) ya se han realizado, debido a una mayor probabilidad de trombosis del injerto.<sup>16</sup>

### 9.6 Consideraciones para la práctica clínica (Centros A, B y C)

#### 9.6.1. Scores de Sangrado

- El riesgo de sangrado debe ser evaluado en todo paciente antes de recibir tratamiento antitrombótico y frente a la derivación a coronariografía.

#### 9.6.2. Eventos hemorrágicos con antagonistas de la vitamina K (AVK)

- Ante un sangrado mayor relacionado a AVK se debe considerar la rápida reversión de la anticoagulación con un concentrado de complejo de protrombina de 4 factores en lugar de PFC o con factor VII recombinante activado. Además, se debe administrar repetidamente inyecciones IV lentas de 10 mg de vitamina K.

#### 9.6.3. Eventos hemorrágicos con antagonistas no vitamínicos K por vía oral, también llamados anticoagulantes orales directos (NACO)

- Frente a cualquier sangrado relacionado a la administración de un NACO, resulta mandatorio conocer la función renal, la dosis suministrada, la hora en la que se tomó la última dosis y la medicación concomitante.

#### 9.6.4. Hemorragia intracerebral

*Centros A, B y C para el manejo práctico de los pacientes con Hemorragia Activa bajo tratamiento con NACO:*

- En primer lugar, establecer la gravedad de la hemorragia (leve, moderada o grave), y su localización.
- Obtener analítica que incluya la hemoglobina y la función renal.
- Fundamental conocer horario preciso de la última dosis de fármaco. Esto es imprescindible para interpretar las pruebas de coagulación.

- Si la hemorragia es leve, se deberán realizar medidas de hemostasia local y será suficiente con retrasar la siguiente dosis o incluso suspenderla temporariamente.
- Si la hemorragia es moderada, suspender tratamiento anticoagulante oral, estabilizar la situación hemodinámica. Considerar lavado con carbón activado si la ingesta fue anterior a 2 o 3 horas.
- Iniciar urgente todas las medidas encaminadas a finalizar con la hemorragia (localización de la hemorragia y control endoscópico y/o quirúrgico de la misma).

#### Centros A y B

- Si la hemorragia es grave o incoercible y se encuentra relacionada al dabigatrán se deberá utilizar idarucizumab para revertir de forma inmediata su acción.
- Si se encuentra en las primeras 4 horas tras la ingesta de dabigatrán y no se dispone del antídoto utilizar diálisis o la hemofiltración con carbón activado.
- En caso contrario, se podría emplear CCPa.
- Si el anticoagulante es rivaroxabán o apixabán, se podrá emplear el CCP dado que no se dispone en nuestro país de andexanet como antídoto para los anticoagulantes directos anti-Xa.

#### 9.6.5. Transfusión (Centros A y B)

- Para pacientes con anemia y sin evidencia de hemorragia activa, se puede considerar la transfusión sanguínea en caso de deterioro hemodinámico, hematocrito <25% o concentración de hemoglobina <8 g/dL

### 9.7 Bibliografía

1. Urban P, Mehran R, Collieran R, et al. Defining High Bleeding Risk in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* **2019**; 140: 240 - 261.
2. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, 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* **2009**; 119: 1873 - 1882.
3. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* **2011**; 123: 2736 - 2747.
4. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* **2021**; 42: 1289 - 1367.
5. Vilahur G, Choi BG, Zafar MU, et al. Normalization of platelet reactivity in clopidogrel treated subjects. *J Thromb Haemost* **2007**; 5: 82 - 90.
6. Hansson EC, Shams Hakimi C, et al. Effects of ex vivo platelet supplementation on platelet aggregability in blood samples from patients treated with acetylsalicylic acid, clopidogrel, or ticagrelor. *Br J Anaesth* **2014**; 112: 570 - 575.
7. Schrör K, Weber AA. Comparative pharmacology of GP IIb/IIIa antagonists. *J Thromb Thrombolysis* **2003**; 15: 71 - 80.
8. Escolar Albadalejo G, García Frade J, López Fernández MF, et al. Actualización 2015 - Guía SEHH-SETH sobre los nuevos anticoagulantes orales

(Sociedad española de Hematología y Hemoterapia / Sociedad Española de trombosis y Hemostasia) **2016**. Disponible en: <https://www.sehh.es/en/documents/guides-and-documents/1747> Acceso 9 de Octubre de 2022.

9. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* **2017**; 70: 3042 - 3067.
10. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med* **2017**; 377: 431 - 441.
11. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al; ANNEXA-4 Investigators. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* **2019**; 380: 1326 - 1335.
12. Chatterjee S, Wetterslev J, Sharma A, et al. Association of blood transfusion with increased mortality in myocardial infarction: a meta-analysis and diversity-adjusted study sequential analysis. *JAMA Intern Med* **2013**; 173: 132 - 139.
13. Alexander KP, Chen AY, Wang TY, et al; CRUSADE Investigators. Transfusion practice and outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* **2008**; 155: 1047 - 1053.
14. Ndrepepa G, Guerra E, Schulz S, et al. Weight of the bleeding impact on early and late mortality after percutaneous coronary intervention. *J Thromb Thrombolysis* **2015**; 39: 35 - 42.
15. Valgimigli M, Gagnor A, Calabró P, et al; MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet* **2015**; 385: 2465 - 2476.
16. Hardy JF, Bélisle S, Van der Linden P. Efficacy and safety of activated recombinant factor VII in cardiac surgical patients. *Curr Opin Anaesthesiol* **2009**; 22: 95 - 99.

## 10. SÍNDROMES CORONARIOS Y ANTIAGREGACIÓN EN POBLACIONES ESPECIALES: ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

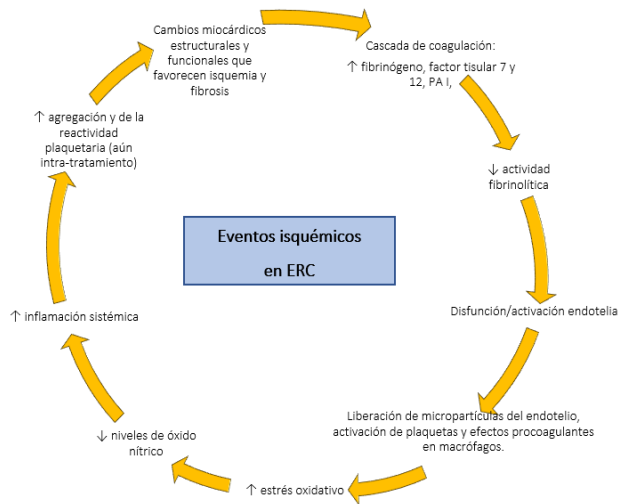
### 10.1 Introducción

La ERC es cada vez más prevalente en la población, especialmente en quienes padecen ECV, siendo un predictor independiente de eventos CV y mortalidad. Es más probable que los enfermos de ERC mueran por causas CV a que progresen a un grado terminal de falla renal. La mortalidad de la ERC terminal se acerca al 22% al año, siendo la mitad de origen cardíaco, 35% de los pacientes dializados tienen insuficiencia cardíaca, 25% enfermedad coronaria asociada y al menos un 9% ya han experimentado un IM. Los pacientes con ERC terminal que sufren IM tienen alrededor del 60% de mortalidad dentro del siguiente año.<sup>1,2</sup>

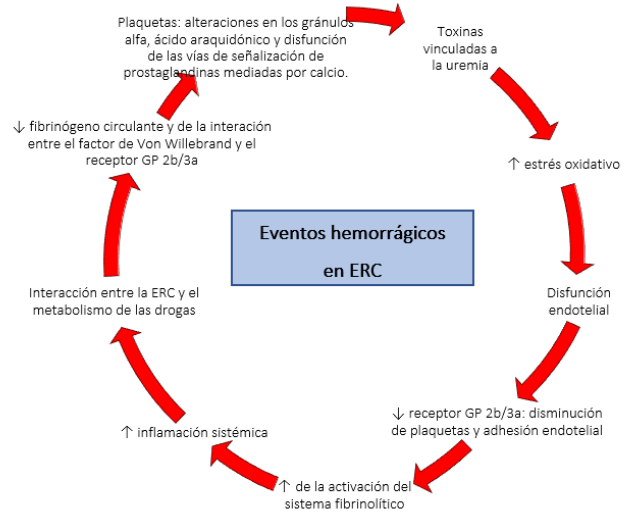
La ERC se asocia con un proceso de aterosclerosis y aterotrombosis acelerado, y se le asocian alteraciones en los procesos fisiológicos de protección vascular. Los mecanismos son multifactoriales, principalmente por disfunción endotelial, inflamación persistente, activación plaquetaria y microcalcificación, entre otros.<sup>3</sup>

### 10.2 Alcance del problema

Luego de un SCA se incrementa el riesgo de eventos isquémicos, complicaciones hemorrágicas y empeoramiento de



**FIGURA 10.1**  
Mecanismos involucrados en la ocurrencia de eventos isquémicos en ERC. (Adaptado de Bonello y col)<sup>3</sup>



**FIGURA 10.2**  
Eventos hemorrágicos en ERC - Fisiopatología multifactorial. (Adaptado de Bonello y col)<sup>3</sup>

la función renal. El pronóstico es significativamente peor en los pacientes con ERC debido a:

- Utilización de contraste angiográfico sin adecuada hidratación.
- Uso sub-óptimo de las terapias recomendadas (ajuste inapropiado de dosis y elección inadecuada del antiplaquetario).
- Aterosclerosis acelerada, inflamación y disfunción plaquetaria.
- Escasa biodisponibilidad del metabolito activo del clopidogrel (el más utilizado en esta población) debido a la reducida actividad del sistema de citocromo P450, menor absorción, entre otros mecanismos.

En conjunto, se observan altos niveles de factores pro-coagulantes, hiper-expresión del receptor P2Y12 y sus vías de activación, aumento de trombina, síntesis anormal de óxido nítrico y otros factores pro-inflamatorios determinando un inevitable escenario protrombótico.<sup>4,5,6</sup> (Figura 10.1)

El comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de los antiplaquetarios en la ERC es diferente respecto a los pacientes con función renal preservada, debido a inadecuada o imprevisible respuesta antiplaquetaria, errores en la dosificación y hasta aumento de los efectos indeseables en etapas más avanzadas de daño renal. (Tabla 10.1)

El riesgo de enfermedad CV se incrementa exponencialmente cuando el ClCr es <60 mL/min, por cada 5 mL/min de descenso, aumenta 7% el riesgo de muerte CV, IM y ACV. Existe un 8% de aumento de riesgo de muerte CV y por todas las causas, y hasta 17% de aumento de sangrado mayor según criterios TIMI.<sup>7,8</sup> (Figura 10.2)

**10.3. Evidencia**

Pese a que un tercio de los pacientes con SCA tienen ERC, las implicancias del uso de antiplaquetarios no se han estudiado en profundidad en esta población. Existe una enorme

**TABLA 10.1**  
Comportamiento de los diferentes antagonistas del receptor P2Y12 en pacientes con ERC y SCA. (Adaptado de Bonello y col.)<sup>3</sup>

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Dosis (carga/mantenimiento)	600 mg/75 mg	60 mg/10 o 5 mg	180/90/60 mg
2 veces/día	Irreversible	Irreversible	Reversible
Eliminación	Pro-droga. Limitada por el metabolismo	Pro-droga. Limitada por el metabolismo	Droga activa
	50% renal	68% renal	1% renal
Aumento de reactividad plaquetaria en tratamiento (%)	20% al 50%	5-10 días	5 días
	<10%	<10%	3 días
Díalisis	Muy poca información	Muy poca información	Muy poca información
Impacto en la función renal	No	No	Incremento en el nivel de creatinina durante el tratamiento
Necesidad de reducción de dosis en pacientes con ERC	No	No	No

brecha en la evidencia de eficacia y seguridad del tratamiento antiagregante en pacientes con ERC ya que los estudios y registros no han sido diseñados para esta población, por cuanto los hallazgos surgen de análisis post-hoc u observaciones de subgrupos. Se observa baja representatividad de este grupo respecto a la problemática, y la evaluación de los diferentes resultados en inhibidores P2Y12 son difíciles de extrapolar ya que los pacientes con ERC fueron excluidos

en aproximadamente el 75% de los ensayos clínicos.

En el estudio CURE, el clopidogrel comparado con placebo se asoció a reducción de riesgo relativo del 20% del punto final combinado (muerte CV, IM no fatal y ACV), pero asociado con incremento significativo del sangrado. Esto se observó también en el estudio CREDO. Sin embargo, un subanálisis de estos estudios (CICr <60 L/min) evidenció que el beneficio del tratamiento antiagregante se atenúa o directamente se anulaba, conforme avanzaba el deterioro renal, induciendo mayor sangrado (en todos los estratos de disfunción renal).

En un análisis post-hoc del estudio ADAP-DES hubo menor respuesta al clopidogrel en los pacientes con ERC, asociado a mayor tasa de eventos isquémicos, independientemente del deterioro renal. Aun así, se sigue prescribiendo clopidogrel en esta población, pese a que el balance de prevención CV vs riesgo por sangrado no resulta favorable.<sup>5,9,10,11</sup>

Con respecto a pacientes con SCA que recibieron IPC, los nuevos antiplaquetarios (prasugrel y ticagrelor) demostraron mayor inhibición del receptor P2Y12 y menor reactividad plaquetaria respecto a clopidogrel, con significativa reducción del riesgo relativo del punto final compuesto, pero a expensas de mayor sangrado. En el estudio PLATO, con ticagrelor, se demostró reducción de los eventos isquémicos en pacientes con SCA y ERC sin aumento significativo del sangrado mayor, independientemente del estadio de la ERC (aunque los sangrados no relacionados al procedimiento fueron numéricamente superiores).<sup>12</sup> El ensayo TRITON-TIMI 38 demostró que los pacientes con ERC que recibieron prasugrel en SCA con IPC presentaban reducción absoluta de eventos cardiovasculares mayores, similar a aquellos sin ERC, pero esto se asoció a un aumento del riesgo de hemorragias no fatales.<sup>13</sup>

Por el contrario, en el estudio TRILOGY ACS, los pacientes con SCA y tratamiento médico con prasugrel no obtuvieron mejores resultados respecto al clopidogrel en reducir eventos CV mayores, y la tasa de sangrado intracraneal fue simi-

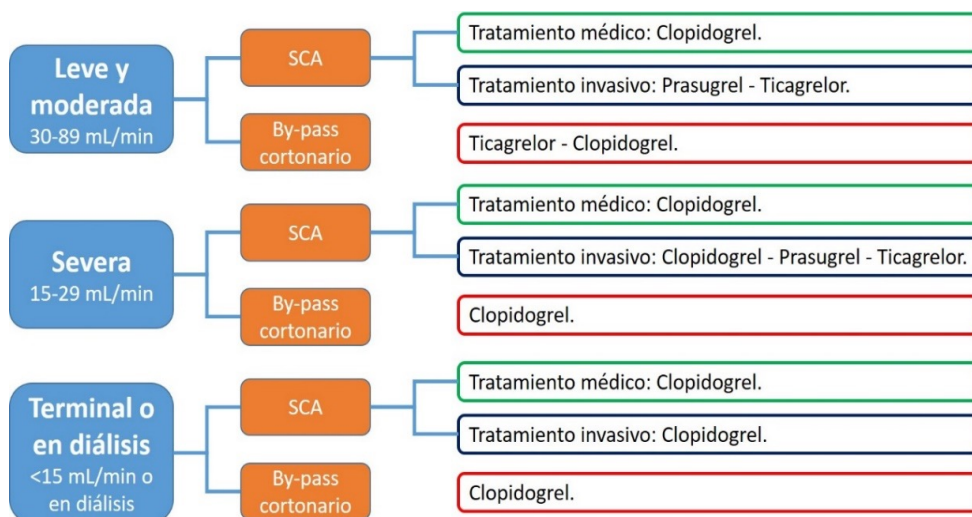
lar en ambos grupos (2,1 vs 1,5%; p=0,27). En el análisis de subgrupo (ERC moderada a severa) hubo exceso de eventos isquémicos y sangrado, lo cual también se observó con clopidogrel. En base a este hallazgo, en pacientes con ERC el prasugrel no ofrecería beneficio adicional al clopidogrel en los pacientes con SCA y tratamiento médico.<sup>14</sup>

Pese a que el riesgo de eventos CV mayores a 1 año en contexto de SCA con IPC es significativamente superior en los pacientes con ERC, el registro PROMETHEUS 1 demostró que el uso de prasugrel fue 50% menor en pacientes con insuficiencia renal. Esta subutilización del prasugrel vs. clopidogrel demuestra la necesidad de estudios randomizados que evalúen la terapia óptima en los diferentes estadios de enfermedad renal en pacientes con SCA.<sup>15</sup>

En una cohorte retrospectiva en pacientes hospitalizados por SCA, medicados con ticagrelor o clopidogrel al momento del alta, el registro SWEDEHEART evidenció que el tratamiento con ticagrelor se asoció con menor riesgo de eventos CV mayores, pero con más sangrado... en todos los estadios de disfunción renal, enfatizando que estos sangrados fueron más frecuentes en los pacientes con CICr <30 mL/min.<sup>16</sup>

#### 10.4. Consideraciones para la práctica clínica (Figura 10.3)

**10.4.1** En la práctica clínica, las pruebas de función plaquetaria deberían considerarse en todo paciente con ERC que requiera doble antiagregación plaquetaria por SCA que requiera IPC, tratamiento no invasivo o médico, especialmente en quienes padecen fenómenos tromboticos conocidos pese a la terapia dual a corto y mediano plazo. Sin embargo, ésta no es una práctica habitual en la población general en nuestro medio y aún no está claro si la utilidad masiva de estos métodos justifique su empleo por cuanto no se incluye como recomendación I en las guías.



**FIGURA 10.3** Algoritmo de tratamiento de acuerdo a la función renal. (Adaptado de Bonello y col)<sup>3</sup>

Es una realidad que en pacientes con ERC y SCA, la reducción del CI Cr se asocia inevitablemente con mayor tasa de eventos isquémicos y hemorrágicos, por cuanto el desafío sería elegir el mejor esquema para lograr beneficio clínico óptimo.

La selección de los antiplaquetarios en pacientes con ERC dependerá fundamentalmente del estadio del daño renal y del escenario clínico, para lo cuál sugerimos el algoritmo propuesto para guiar la selección antiplaquetario asociado a aspirina en la figura 10.3<sup>5</sup>

#### 10.4.2 Revascularización miocárdica en pacientes renales crónicos

- Para estratificar el riesgo de revascularización miocárdica en pacientes con ERC se recomienda aplicar las mismas estrategias de diagnóstico y terapéutica que en los pacientes sin enfermedad renal, haciendo los ajustes necesarios según el estadio de insuficiencia renal, siendo aplicable, independientemente del nivel de complejidad del centro.
- Se recomienda que en todos los pacientes la función renal se controle regularmente mediante la misma fórmula de estimación de CICr.
- En la estrategia invasiva se debería utilizar medio de contraste de baja osmolaridad (y el menor volumen posible).
- En los centros de nivel A en que se realicen estudios invasivos, considerar pre y post-hidratación con solución salina isotónica si se anticipa la necesidad de inyectar >100 mL de contraste.
- Como alternativa a la pre y post-hidratación pautada adecuar el régimen de hidratación a las condiciones del paciente, en centros de todos los niveles de complejidad.
- Si el perfil de riesgo es aceptable, en pacientes con enfermedad coronaria de múltiples vasos que tengan esperanza de vida superior al año, se prefiere la cirugía de revascularización miocárdica por sobre la angioplastia en los centros de nivel A.

### 10.5. Bibliografía

1. Singh M, Raghavan D, Williams JS, et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease, Thrombotic Cardiovascular Events, and Use of Oral P2Y12 Inhibitors among Veterans. *Am J Nephrol* **2018**; 47: 67 - 71.
2. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, et al; GUSTO-IIb, GUSTO-III, PURSUIT. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy; PARAGON-A Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* **2002**; 106: 974 - 980.
3. Bonello L, Angiolillo DJ, Aradi D, et al. P2Y12-ADP Receptor Blockade in Chronic Kidney Disease Patients with Acute Coronary Syndromes. *Circulation* **2018**; 138: 1582 - 1596.
4. Morel O, Muller C, Jesel L, et al. Impaired platelet P2Y12 inhibition by thienopyridines in chronic kidney disease: mechanisms, clinical relevance and pharmacological options. *Nephrol Dial Transplant* **2013**; 28: 1994 - 2002.
5. Cases Amenós A, Escolar Albaladejo G, Vera Rivera M, et al. Nefrología al día. Tratamiento Antiagregante Plaquetario en la Enfermedad Renal Crónica. **2018**. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/180> Acceso 9 de Octubre de 2022.
6. Qui L, Chen Y, Liu Y, et al. Impact of renal function on residual platelet reactivity and clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome treated with clopidogrel. *Clin Cardiol* **2021**; 44: 789 - 796.
7. Melloni C, Cornel JH, Hafley G, et al. Impact of chronic kidney disease on long-term ischemic and bleeding outcomes in medically managed patients with acute coronary syndromes: Insights from the TRILOGY ACS Trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* **2016**; 5: 443 - 454.
8. Ohno Y, Kitahara H, Fujii K, et al. High residual platelet reactivity after switching from clopidogrel to low-dose prasugrel in Japanese patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Cardiol* **2019**; 73: 51 - 57.
9. Best PJ, Steinhilber SR, Berger PB, et al; CREDO Investigators. The efficacy and safety of short- and long-term dual antiplatelet therapy in patients with mild or moderate chronic kidney disease: results from the Clopidogrel for the Reduction of Events during Observation (CREDO) trial. *Am Heart J* **2008**; 155: 687 - 693.
10. Keltai M, Tonelli M, Mann JF, et al; CURE Trial Investigators. Renal function and outcomes in acute coronary syndrome: impact of clopidogrel. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* **2007**; 14: 312 - 318.
11. Baber U, Mehran R, Kirtane AJ, et al. Prevalence and impact of high platelet reactivity in chronic kidney disease: results from the Assessment of Dual Antiplatelet Therapy with Drug-Eluting Stents registry. *Circ Cardiovasc Interv* **2015**; 8: e001683.
12. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* **2009**; 361: 1045 - 1057.
13. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* **2007**; 357: 2001 - 2015.
14. National Guideline Centre (UK). Evidence review for dual antiplatelet therapy: Acute Coronary Syndromes: Evidence review A. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); **2020** Nov. (NICE Guideline, No. 185). Disponible en <https://www.nice.org.uk/guidance/ng185/evidence/a-dual-antiplatelet-therapy-pdf-8903796014> Acceso 9 de Octubre de 2022.
15. Baber U, Chandrasekhar J, Sartori S, et al. Associations between Chronic Kidney Disease and Outcomes With Use of Prasugrel Versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Report From the PROMETHEUS Study. *JACC Cardiovasc Interv* **2017**; 10: 2017 - 2025.
16. Edfors R, Sahlén A, Szummer K, et al. Outcomes in patients treated with ticagrelor versus clopidogrel after acute myocardial infarction stratified by renal function. *Heart* **2018**; 104: 1575 - 1582.

## 11. TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO EN PACIENTES DIABÉTICOS

### 11.1. Mecanismos involucrados en el estado protrombótico de pacientes diabéticos

Los diabéticos se caracterizan por un estado de hipercoagulabilidad cuyos mecanismos subyacentes son complejos y multifactoriales de disfunción plaquetaria que incluyen, stress oxidativo, inhibición plaquetaria subóptima, coagulación anormal, disfunción endotelial y por la combinación de todos estos mecanismos<sup>1-3</sup>.

### 11.2. Trabajos realizados en Prevención Secundaria

El tratamiento antitrombótico en la prevención secundaria está bien establecido, especialmente en diabéticos. Después de un IAM, tienen alto riesgo de isquemia recurrente, que está asociado a un aumento importante de la morbilidad y mortalidad, por lo tanto, los beneficios del tratamiento antitrombótico en estos pacientes se deben a la prevención de eventos isquémicos recurrentes que superen los riesgos de sangrado<sup>4</sup>.

La aspirina es el pilar del tratamiento antiagregante plaquetario en la ECV debido a su efecto beneficioso bien documentado en prevención secundaria, por sus mecanismos de acción ya mencionados, así como su amplia disponibilidad y accesibilidad. En los primeros estudios realizados se demostró una disminución significativa del riesgo trombótico de la aspirina en comparación con el placebo.<sup>5</sup>

Con la aparición de los iP2Y12, se ha investigado el rol de la aspirina en la protección isquémica en comparaciones directas con estas drogas. El Estudio CAPRIE incluyó 20% de pacientes diabéticos. Se observó que por cada 1000 pacientes diabéticos tratados con clopidogrel, se evitaron 21 eventos vasculares, que aumentó a 38 en los tratados con insulina, no fue estadísticamente significativo en no diabéticos. Aunque la reducción del riesgo relativo (RRR) logrado con clopidogrel fue similar en ambos grupos (p para interacción = 0,36), el valor absoluto en la reducción del riesgo (RR) fue mayor en diabéticos debido a sus tasas de eventos más altas. El sangrado gastrointestinal ocurrió menos con clopidogrel, lo mismo ocurrió en no diabéticos.<sup>6</sup>

Chiarito y cols. realizaron un metaanálisis de nueve ECA (n=42108) que compararon el iP2Y12 con aspirina en prevención secundaria. Demostraron una disminución moderada del riesgo de IAM (OR 0,81; IC95% 0,66-0,99) con iP2Y12, con un NNT 244 independientemente del iP2Y12 utilizado.<sup>7</sup> Los riesgos de ACV y hemorrágicos graves no difirieron entre ambas drogas, concluyendo que el beneficio clínico de la monoterapia con iP2Y12 es discutible, dado el NNT elevado para prevenir un IAM y la ausencia de un impacto significativo sobre la mortalidad.

### Inhibidor de P2Y12 en el contexto del tratamiento con aspirina

Se analizaron en diferentes escenarios clínicos: SCA, SCC, Post IPC y a largo plazo o sea más allá de los 12 meses.

### 11.2.1 Síndrome Coronario Agudo

En el estudio CURE, ya mencionado previamente, el 22% eran pacientes diabéticos.<sup>8</sup> Se observó una tendencia similar en los diabéticos con clopidogrel, aunque estadísticamente insignificante debido al pequeño tamaño de la muestra.

En TRITON TIMI 38 el 23% eran diabéticos, se comparó el prasugrel y clopidogrel después de IPC en SCA. El Prasugrel redujo el riesgo de eventos adversos cardiovasculares en diabéticos (30 vs 14%; interacción p=0,09).<sup>9</sup> El sangrado no relacionado con la cirugía coronaria se incrementó significativamente en el ensayo general y particularmente en no diabéticos, pero la p para la interacción entre hemorragia mayor y DBT fue 0,29, lo que significa la ausencia de heterogeneidad significativa entre pacientes con y sin DBT. Se observó en insulino requirientes una reducción más considerable de eventos isquémicos con prasugrel (37% con insulina vs 26% sin insulina). En diabéticos el NNT:NND fue 71 y 125 respectivamente, relación NNT/NND de 0,6.

En PLATO el 25% eran pacientes diabéticos. Se observó que el ticagrelor redujo significativamente el punto final isquémico primario, sin heterogeneidad aparente en pacientes con y sin DBT (p de interacción=0,49). El ticagrelor redujo en forma más marcada el punto final primario en pacientes con HbA1c (hemoglobina glicosilada) por encima de la mediana.<sup>10</sup> En diabéticos, el NNT y NND fue 48 y 143, respectivamente, siendo la relación NNT / NND de 0,3. Un subanálisis de PLATO demostró RR absoluto (RRA) en diabéticos con enfermedad renal crónica. Además, el ticagrelor en pacientes con SCA y DBT insulino requirentes puede obtener una mayor inhibición plaquetaria que el prasugrel. En ISAR-REACT 5 el 22% eran diabéticos.<sup>11</sup> En diabéticos el punto final primario fue 11,2% con ticagrelor y 13,0% con prasugrel, [HR 0,84; 0,58-1,24; p=0,383]. En el subgrupo de DBT el punto final primario compuesto se produjo en el grupo ticagrelor 11,2% y 13,0% en prasugrel, [HR 0,84; 0,58-1,24; p=0,383], con interacción significativa de tratamiento la DBT (p para interacción=0,0035 (p para interacción=0,0035). Los sangrados fueron similares en diabéticos con ambas drogas.

### 11.2.2 A largo plazo

En PEGASUS-TIMI 54 el 32% eran diabéticos y se reportaron beneficios con ticagrelor. La RRR en el punto final primario isquémico fue similar para ambas dosis (90 y 60 mg) en diabéticos (RRR 16%; p=0,035) y sin DBT (RRR 16%; p=0,013; p para interacción=0,99). Debido a que el riesgo de eventos isquémicos fue mucho mayor en diabéticos, la RRA absoluta fue mayor (1,5%) comparados con los no diabéticos (1,1%). En diabéticos, el ticagrelor redujo la muerte cardiovascular 22% y la muerte por enfermedad coronaria un 34%. El ticagrelor aumentó el riesgo de sangrado, independientemente de que tengan o no DBT (p-interacción=0,79). En diabéticos el NNT y el NND fue 67 y 63, respectivamente, con una relación casi neutra NNT:NND 1,1.<sup>12</sup> El ensayo THEMIS comparó ticagrelor más aspirina vs aspirina sola en 19220 diabéticos y EAC establecida sin even-

to cardiovascular previo. El ticagrelor se asoció con una disminución significativa de eventos isquémicos adversos mayores por una disminución significativa de IM y ACV sin diferencias en la mortalidad cardiovascular y por todas las causas (7,7 vs 8,5%; HR 0,90; IC95% 0,81-0,99;  $p=0,04$ ). Hubo aumento significativo de sangrado mayor TIMI (2,2 vs 1,0%; HR 2,32; IC95% 1,82-2,94;  $p<0,001$ ) y de aparición espontánea de sangrado cerebral. No aumentó el sangrado fatal con una mediana de seguimiento de 39,9 meses. La relación entre el NNT y el NND fue 1,5, lo que indica más daño que beneficio con ticagrelor.<sup>13</sup>

En el análisis del subestudio THEMIS-PCI, los pacientes con ticagrelor más aspirina con IPC previa ( $n=11154$ ; 58,0% de la cohorte estudiada) tuvieron menor incidencia de eventos isquémicos que aspirina sola (7,3 vs 8,6%; HR 0,85; IC95% 0,74-0,97;  $p=0,01$ ), lo que no se observó sin IPC previa ( $p$ -interacción=0,16). Se observó aumento de sangrados graves en el grupo experimental, el beneficio clínico neto favoreció al ticagrelor en pacientes con IPC (HR 0,85; IC95% 0,75-0,95;  $p=0,005$ ) no así en sin IPC ( $p$ -interacción  $p=0,012$ ).<sup>14</sup>

### 11.2.3 Después de la IPC

En el ensayo DAP, ya mencionado previamente, los diabéticos fueron 3037, y la continuación de DAP resultó solo una tendencia en la reducción del IAM, con un efecto claramente atenuado en comparación a no diabéticos, en quienes esta reducción fue significativa ( $p$  para la interacción=0,01).<sup>15</sup>

Otra estrategia antiplaquetaria es la monoterapia con iP2Y12 después de la IPC con implante de stent.

En GLOBAL LEADERS había un 25% de diabéticos. No mostró disminución significativa de los episodios isquémicos y hemorrágicos a los 2 años de seguimiento en quienes recibieron 1 mes de DAP seguido de monoterapia con ticagrelor. Los resultados fueron consistentes, independientemente de DBT ( $p$  para interacción=0,33).<sup>16</sup>

En SMART-CHOICE había 37% de diabéticos. Demostró que una corta duración de DAP de 3 meses no es inferior a 12 meses en eventos adversos cardíacos y cerebrovasculares mayores al año (2,9 vs 2,5%;  $p$  de no inferioridad=0,007;  $p$  de superioridad=0,46). Además, el sangrado 2-5 del Score BARC se produjo a tasas significativamente más bajas con DAP durante 3 meses (2,0% vs 3,4%,  $p=0,02$ ).<sup>17</sup> No hubo interacción significativa en los grupos. Los diabéticos experimentaron una menor disminución de sangrados.

En STOP-DAPT 2 el 39% eran diabéticos. Se realizó 1 mes DAP seguido de monoterapia con clopidogrel vs DAP, demostrando una tasa significativamente menor de combinación de eventos CV y hemorrágicos ( $p$  para no inferioridad  $<0,001$ ;  $p$  para superioridad=0,04); los resultados son similares entre pacientes con y sin diabetes (interacción  $p=0,65$ ). La RRR no mostró diferencias en la eficacia entre los DBT (RRR 30%;  $p=0,26$ ) y sin DBT (RRR 42%;  $p=0,07$ ).<sup>18</sup>

En el subestudio TWILIGHT-Diabetes 37% fueron diabéticos. Al considerar los eventos hemorrágicos e isquémicos como un único criterio de valoración combinado, hubo una disminución del 39% (5,4% vs 8,7%; HR 0,61; IC95%

0,45-0,82;  $p=0,001$ ) en los eventos clínicos adversos netos en diabéticos asignados al azar a monoterapia con ticagrelor; llamativamente hubo una interacción significativa entre diabéticos y el grupo de tratamiento para este criterio de valoración combinado ( $p$  para la interacción=0,004). Los diabéticos obtuvieron mayores beneficios del ticagrelor como monoterapia. El NNT con Ticagrelor sólo fue 30.<sup>19</sup>

### 11.3. Tratamiento dual anticoagulante y antiplaquetario

Un metaanálisis de diez ensayos reveló en SCA que reciben aspirina como monoterapia que la combinación con warfarina reduce el riesgo de IAM y ACV, pero aumenta la incidencia de hemorragias graves. Los anticoagulantes orales directos, se han investigado intensamente en los últimos años en pacientes que requieren anticoagulación en SCA y SCC sustituyendo a la warfarina. En SCA, en ATLAS ACS 2-TIMI 51 32% eran diabéticos y la eficacia del tratamiento fue similar a los no diabéticos (interacción  $p=0,14$ ). El rivaroxabán aumentó el riesgo de hemorragia mayor independientemente de la DM (interacción  $p=0,58$ ). El beneficio clínico neto es negativo (NNT:NND es 2,8).<sup>20</sup> En el subanálisis COMPASS-Diabetes en el contexto de SCC, la aspirina más rivaroxabán proporcionó en todos los pacientes un grado similar de protección isquémica independientemente del estado de DBT. Debido a tasas similares de sangrados y el riesgo basal más elevado, los beneficios son mayores en diabéticos, el beneficio clínico neto a los 3 años de seguimiento fue favorable en diabéticos con rivaroxabán (RR absoluto de los criterios isquémicos y hemorrágicos: 2,7% en diabéticos vs 1,0% en no diabéticos; ( $p$  interacción=0,01), existiendo una relación favorable entre NNT:NNH de 0,5 indicando mayor beneficio en la cohorte de DM.<sup>21</sup>

### 11.4 Consideraciones para la práctica clínica

**11.4.1** Desde el punto de vista fisiopatológico la plaqueta en el diabético es hiperreactiva y a través de múltiples mecanismos complejos conducen a un estado de hipercoagulabilidad.

También se debe tener en cuenta que debido a una función plaquetaria alterada en pacientes con DBT, la eficacia de los fármacos antitrombóticos puede verse disminuida en comparación con los pacientes no diabéticos. Por lo tanto, la implicancia clínica en diabéticos desde el punto de vista terapéutico tiene tres pilares a tener en cuenta, uno es la complejidad de su aterosclerosis coronaria; dos la alteración plaquetaria ya mencionada, y tres el estado protrombótico de estos pacientes que lleva a la necesidad de un tratamiento más agresivo.

La indicación de los antitrombóticos en los pacientes diabéticos se puede plantear de acuerdo al escenario clínico a considerar.

**11.4.2. Síndrome Coronario Agudo**

Los pacientes diabéticos deben ser tratados con DAP con Aspirina y un Inhibidor P2Y12, preferentemente con Prasugrel en pacientes que se les efectuó una IPC y con Ticagrelor en pacientes que fueron manejados en forma invasiva y no invasiva durante 12 meses o 3-6 meses en pacientes con alto riesgo de sangrado.

**11.4.3. Post IPC electiva**

Los pacientes diabéticos con alto riesgo isquémico y bajo riesgo de sangrado deberían ser tratados con DAP con Aspirina y Clopidogrel durante 6 meses. En pacientes con alto riesgo de sangrado deberían ser tratados con Clopidogrel durante 1-3 meses seguido por un tratamiento antiplaquetario único con monoterapia con un Inhibidor P2Y12.

**11.4.4. Síndrome Coronario Crónico**

Aspirina debe indicarse por toda la vida. DAP o Inhibición dual debe ser considerado en pacientes seleccionados que están en alto riesgo de eventos isquémicos sin alto riesgo de sangrado.

**11.5 Bibliografía**

- Nicolas J, Razuk V, Giustino G, et al Current state-of-the-art antiplatelet and anticoagulation therapy in diabetic patients with coronary artery disease. *Future Cardiol* **2021**; 17: 521 - 534.
- Ajjan RA, Kietsiriroje N, Badimon L, et al. Antithrombotic therapy in diabetes: which, when, and for how long? *Eur Heart J* **2021**; 42: 2235 - 2259.
- Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic Therapy for Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Mitigation in Patients with Coronary Artery Disease and Diabetes Mellitus. *Circulation* **2020**; 142: 2172 - 2188.
- Smolina K, Wright FL, Rayner M, et al. Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* **2012**; 5: 532 - 540.
- Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* **1994**; 308: 81 - 106. Erratum in: *BMJ* **1994**; 308: 1540.
- Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* **2002**; 90: 625 - 628.
- Chiarito M, Sanz-Sánchez J, Cannata F et al. Monotherapy with a P2Y12 inhibitor or aspirin for secondary prevention in patients with established atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* **2020**; 395: 1487 - 1495.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. 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.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* **2007**; 357: 2001 - 2015.
- Franchi F, James SK, Ghukasyan Latic T, et al; PLATO Investigators. Impact of Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease on Cardiovascular Outcomes and Platelet P2Y12 Receptor Antagonist Effects in Patients with Acute Coronary Syndromes: Insights from the PLATO Trial. *J Am Heart Assoc* **2019**; 8: e011139.
- Ndrepepa G, Kastrati A, Menichelli M, et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients With Acute Coronary Syndromes and Diabetes Mellitus. *JACC Cardiovasc Interv* **2020**; 13: 2238 - 2247.
- Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, et al. Reduction in Ischemic Events With Ticagrelor in Diabetic Patients With Prior Myocardial Infarction in PEG-ASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol* **2016**; 67: 2732 - 2740.
- Steg PG, Bhatt DL, Simon T, et al; THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. *N Engl J Med* **2019**; 381: 1309 - 1320.
- Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, et al; THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* **2019**; 394: 1169 - 1180.
- Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* **2014**; 371: 2155 - 2166.
- Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, et al; GLOBAL LEADERS Investigators. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet* **2018**; 392: 940 - 949.
- Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al; SMART-CHOICE Investigators. 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* **2019**; 321: 2428 - 2437.
- Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al; STOPDAPT-2 Investigators. 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* **2019**; 321: 2414 - 2427.
- Angiolillo DJ, Baber U, Sartori S, et al. Ticagrelor With or Without Aspirin in High-Risk Patients with Diabetes Mellitus Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol* **2020**; 75: 2403 - 2413.
- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* **2012**; 366: 9 - 19.
- Bhatt DL, Eikelboom JW, Connolly SJ, et al; COMPASS Steering Committee and Investigators. Role of Combination Antiplatelet and Anticoagulation Therapy in Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Insights from the COMPASS Trial. *Circulation* **2020**; 141: 1841 - 1854.

---

*"In memoriam" al Dr. Héctor Lucas Luciardi ex presidente de la Federación Argentina de Cardiología y Editor en Jefe de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología.*

*Agradecemos al Prof. Juan José Badimon, Director de Atherothrombosis Research Unit Cardiovascular Institute - Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA, por sus sugerencias en la preparación de este documento.*

---