

Prasugrel y ticagrelor en el síndrome coronario agudo

Tanto el prasugrel como el ticagrelor se asociaron con una reducción en la mortalidad y los eventos trombóticos, sin aumentar de modo significativo las hemorragias con respecto al clopidogrel.

Autor: Almendro-Delía M, García-Alcántara A, García-Rubira J y colaboradores *Revista Española de Cardiología* (-):1-7, Mar 2017

Página 1

► Introducción

El tratamiento antitrombótico del síndrome coronario agudo (SCA), con elevación del segmento ST o sin ella, se basa en la combinación de ácido acetilsalicílico (AAS) y un inhibidor del receptor plaquetario P2Y12 (anti-P2Y12) como clopidogrel, prasugrel o ticagrelor. Las normas de práctica clínica recomiendan los nuevos antiagregantes (NAA) como prasugrel y ticagrelor con respecto al clopidogrel cuando no existe un riesgo aumentado de hemorragias, sobre la base de estudios clínicos realizados en una población diferente a la encontrada en la práctica clínica diaria.

Los datos sobre la utilización de los NAA derivados de la práctica clínica diaria son escasos. Los estudios de observación indicaron una subutilización de los NAA y un empleo selectivo en pacientes más jóvenes y con menos comorbilidades, lo que podría explicar el beneficio clínico neto encontrado con prasugrel y ticagrelor respecto del clopidogrel.

En estudios recientes se cuestionó la reducción en la mortalidad a corto plazo con los NAA. Según los autores, en España no se cuenta con ensayos multicéntricos recientes que hayan evaluado los eventos clínicos con prasugrel y ticagrelor en la práctica clínica diaria y, por ello, se propusieron evaluar las tendencias temporales con el uso de los NAA (prasugrel y ticagrelor), su seguridad y eficacia clínica, en comparación con clopidogrel, en una cohorte de pacientes con SCA.

► Métodos

El diseño del estudio fue multicéntrico, de observación, con análisis retrospectivo. Participaron pacientes con diagnóstico de SCA tratados con AAS y un anti-P2Y12 (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) al momento del alta hospitalaria, que se incluyeron en forma prospectiva en el registro ARIAM-Andalucía entre 2013 y 2015. Este registro recoge de forma continuada y en una plataforma electrónica, los datos demográficos, las variables clínicas, los análisis de laboratorio, los tratamientos, los procedimientos, los tiempos de demora en la reperfusión, los eventos cardíacos y cerebrovasculares graves y las hemorragias durante la internación de todos los pacientes con SCA que ingresan en unidades coronarias de hospitales andaluces, y se somete a auditorías de calidad por la Escuela Andaluza de Salud Pública.

La indicación de los antiagregantes plaquetarios quedó a cargo del médico tratante.

El criterio principal de valoración fue la mortalidad total, y los secundarios, el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular (ACV) isquémico no mortal y la trombosis probable o definitiva del *stent*. El criterio principal de seguridad fue la hemorragia total según la escala *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI).

Todos los análisis se dividieron según el tipo de anti-P2Y12 utilizado al momento del alta hospitalaria: NAA (prasugrel y ticagrelor agrupados) frente a clopidogrel. Las diferencias entre ambos grupos de tratamiento en cuanto a la aparición de los eventos clínicos se analizaron mediante modelos de regresión multivariada condicional y se expresaron como *odds ratio* (OR) y sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Como análisis de sensibilidad para la validación interna de los resultados se estudiaron la mortalidad y las hemorragias totales en distintos subgrupos. Se consideró significativo un valor bilateral de $p < 0.05$.

► Resultados

Se incluyeron en el análisis final 2906 personas, de las cuales 1598 (55%) recibieron clopidogrel y 1308 (45%), NAA (717 prasugrel y 591 ticagrelor); un 60% de los casos correspondió a un SCA con elevación del segmento ST. En general, los pacientes tratados con clopidogrel presentaron puntajes de riesgo isquémico (GRACE) y hemorrágico (CRUSADE) más elevados, mayor edad, más comorbilidades y mayor incidencia de insuficiencia cardíaca durante el ingreso, menos intervenciones coronarias percutáneas y tiempo total de isquemia más prolongado.

Con respecto a la tendencia temporal con el uso de NAA, su uso aumentó, en comparación con el clopidogrel, de modo significativo ($p < 0.001$) (31% en 2013, 53% en 2014 y 63% en 2015), principalmente debido a la mayor utilización de

ticagrelor a partir de 2014.

Los pacientes que recibieron NAA presentaron menores tasas crudas de mortalidad total (2% contra 9%; $p < 0.0001$). La tasa del resto de eventos tromboticos fue baja, con una disminución en la tasa de ACV isquémico (0.1% contra 0.5%; $p = 0.025$) y trombosis del *stent* (0.07% contra 0.5%; $p = 0.025$) a favor del grupo de NAA. No hubo diferencias en la tasa de infarto no mortal.

Cuando se analizó la mortalidad con los NAA no se observaron diferencias significativas entre prasugrel y ticagrelor (1.8% contra 1.4%; $p = 0.701$). La tasa cruda de hemorragias totales y por grados de gravedad no difirió entre ambos grupos de tratamiento. Entre los NAA, no se encontraron diferencias en la tasa de hemorragias entre prasugrel y ticagrelor (3.1% contra 4.5%; $p = 0.409$).

La tasa de mortalidad por subgrupos fue similar a los resultados encontrados en la muestra global, aunque las personas con mayor riesgo isquémico fueron las que se beneficiaron en mayor medida con los NAA. La disminución de la mortalidad con el uso de los NAA también se observó en los subgrupos de mayor riesgo hemorrágico. La reducción absoluta de la mortalidad en los pacientes con riesgo isquémico alto y riesgo hemorrágico alto o muy alto fue de un 12% a favor de los NAA. Se observó una tendencia no significativa a presentar mayores tasas de hemorragia total con NAA en todos los subgrupos, especialmente en los mayores de 75 años.

En el análisis multivariado ajustado se demostró una reducción significativa en la mortalidad total con los NAA, en comparación con el clopidogrel (OR = 0.37; IC 95%: 0.13 a 0.60; $p < 0.0001$), con una tendencia no significativa en el grupo de NAA a presentar mayores tasas de hemorragia (OR = 1.07; IC 95%: 0.18 a 2.37; $p = 0.094$), con un beneficio clínico neto.

► **Discusión y conclusión**

Tanto prasugrel como ticagrelor se asociaron con una reducción en la mortalidad y los eventos tromboticos

Comentan los autores que los resultados de su investigación demuestran un beneficio clínico neto de los NAA con respecto al clopidogrel, en la práctica clínica, con una disminución significativa en la mortalidad intrahospitalaria y los eventos tromboticos, sin un incremento significativo en las tasas de hemorragias. No hubo diferencias entre prasugrel y ticagrelor en cuanto a la reducción de la mortalidad y las hemorragias. Los resultados obtenidos indicaron un incremento gradual en el uso de NAA, tanto de prasugrel como ticagrelor en la práctica diaria en España, especialmente en las personas con un perfil de riesgo isquémico y hemorrágico más favorable.

Esta tendencia también se constató en la mayoría de los estudios publicados referidos a la práctica clínica y se denominó la paradoja riesgo-tratamiento, por la cual existe una tendencia a tratar a los pacientes de mayor riesgo con tratamientos menos intensivos y con menor beneficio clínico como el clopidogrel, con el fin de disminuir el riesgo de hemorragias.

En esta investigación, los grupos de mayor riesgo isquémico presentaron un mayor beneficio neto con los NAA, sin aumentar las hemorragias graves. El presente estudio demuestra la superioridad y la seguridad clínica de los NAA frente al clopidogrel en la práctica clínica diaria. Los NAA se muestran como una alternativa con beneficio clínico neto, en concordancia con los resultados de los ensayos clínicos fundamentales y refuerzan las recomendaciones de las normas y la necesidad de unificar criterios y protocolos que ayuden a su incorporación en la práctica clínica diaria.

Como limitaciones se señalan las inherentes a los estudios de observación basados en registros, por lo cual los resultados no pueden interpretarse como causales.

En **conclusión**, se observó un incremento gradual en la incorporación de NAA, como prasugrel y ticagrelor, en la práctica clínica diaria, especialmente en los pacientes con un perfil clínico más favorable, con menor riesgo isquémico y hemorrágico. Tanto prasugrel como ticagrelor se asociaron con una reducción en la mortalidad y los eventos tromboticos, sin aumentar de modo significativo las hemorragias con respecto al clopidogrel, lo que avala y traslada a la práctica clínica los resultados de los ensayos clínicos.

♦ SIIC- Sociedad Iberoamericana de Información Científica