Selección de drogas antiplaquetarias después del ISAR-REACT 5: ante un nuevo paradigma o la confirmación de datos previos

DAPT selection after ISAR-REACT 5

Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista 2019;10(3):105-106. <https://doi.org/10.30567/RACI/201903/0105-0106>

El uso de inhibidores de P2Y12 en pacientes con enfermedad coronaria y que son revascularizados preferentemente con angioplastia coronaria (PCI) con colocación de *stents* tanto liberadores de fármacos (DES) como *stents* desnudos (BMS) fue objeto de múltiples estudios tanto randomizados (RCT) como extensos registros y metaanálisis.

Las tres drogas inhibidoras de P2Y12 más estudiadas y usadas son clopidogrel, prasugrel y ticagrelor. El clopidogrel y el prasugrel son ambas prodrogas, por lo que es necesaria su metabolización hepática. Aunque el prasugrel es mucho más potente que el clopidogrel en la inhibición plaquetaria, necesita un paso menos que el clopidogrel en su metabolización y tiene un período de absorción mucho más rápido. El ticagrelor es de las tres la única que tiene una acción directa sobre los receptores P2Y12 teniendo una inhibición plaquetaria más pronunciada y sostenida con relación al clopidogrel¹.

Los beneficios de las nuevas dos drogas inhibidoras de los receptores P2Y12 fueron demostradas en dos extensos estudios pivotaes randomizados realizados años atrás: TRITON TIMI 38 y el PLATO^{2,3}. Ambos estudios mostraron diferencias significativas a su favor en relación al clopidogrel en el punto final compuesto de muerte cardíaca, infarto no fatal y *stroke*, aunque solo en el estudio PLATO se demostró una significativa menor mortalidad³. Hubo diferencias de diseño entre los RCT con las dos nuevas drogas estudiadas; así, en el TRITON se observó una mayor incidencia de pacientes tratados con PCI durante la hospitalización y con uso de inhibidores de las glicoproteínas IIb-IIIa que en el estudio PLATO, lo que puede explicar la mayor incidencia de sangrado y ausencia de beneficio en la mortalidad en el primero de ellos^{1,3}.

Sin embargo, fue en el estudio PLATO donde encontramos la mayor cantidad de potenciales limitaciones en el diseño y control de calidad de un RCT reportado en la literatura y que fue contemporáneo con la publicación de este estudio^{1,4,5}.

Las limitaciones y los hechos controversiales del estudio PLATO alcanzan pero no se limitan a: 1) Disparidades geográficas entre los resultados del estudio en EE.UU. y en regiones del este de Europa que no pueden ser solo explicadas por la diferencia en dosis de aspirina. 2) Los reportes de agencia FDA sobre diferencias y mala interpretación del análisis de la sobrevida de algunos pacientes llama al asombro. Pacientes reportados como fallecidos atendían el teléfono en el seguimiento, o retiraban el consentimiento luego de su fallecimiento, etc. Igualmente el *follow up* fue diferente entre los dos grupos, con significativa mayor pérdida en el grupo ticagrelor ($p=0,04$). 3) La ausencia de diferencias a favor del ticagrelor en EE.UU. está de acuerdo con los resultados de otro estudio randomizado realizado en Asia⁶.

Más datos sobre estas discrepancias están explicados en este número de la Revista RACI por miembros del *Steering Committee* del estudio ISAR REACT 5.

En los últimos años se habían reportado extensos registros y metaanálisis que consistentemente mostraron una significativa reducción de la mortalidad a 30 días y a un año en aquellos pacientes sometidos a angioplastia y tratados con prasugrel en comparación con el ticagrelor, sin un aumento en el riesgo de sangrado^{1,7-9}. La ausencia de un RCT comparativo entre prasugrel y ticagrelor limitaba claramente extraer alguna definición concluyente entre ambas drogas¹.

Ahora, luego de los resultados reportados hoy por el ISAR REACT 5, es que podemos combinar todos los datos comparativos entre ambas drogas¹⁰.

Este estudio con más de 4000 pacientes randomizados demostró claramente una significativa reducción de muerte/infarto/*stroke* en el grupo prasugrel ($p=0,006$), con una reducción no significativa de muerte (1,23; IC95%: 0,91-1,68) pero sí de infarto de miocardio (1,63; IC95%: 1,18-2,25), siempre a favor del prasugrel.

En enero del 2018, cuando publicamos una extensa revisión de las tres drogas¹, concluíamos que toda evidencia científica se construía en base a tres pilares: 1) largos registros, 2) metaanálisis y 3) RCT con suficiente número de pacientes para demostrar los *end points*. En ese entonces concluimos que al momento de escribir la revisión (01/2018) nos faltaba un elemento para sacar una conclusión definitiva al respecto: RCT

Hoy podemos concluir que el estudio ISAR REACT 5 viene a llenar el espacio vacío que faltaba para cambiar a favor del prasugrel la selección de los inhibidores de P2Y12 en los pacientes con SCA que son sometidos a PCI, ya que la evidencia demostrada^{1,7-10} es abrumadora.

Alfredo E. Rodríguez MD PhD

Editor en Jefe Revista Argentina de Cardioangiología (RACI)

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez AE, Rodríguez-Granillo AM, Ascarrunz SD, Peralta-Bazán F, Cho MY. Did Prasugrel and Ticagrelor Offer the Same Benefit in Patients with Acute Coronary Syndromes after Percutaneous Coronary Interventions Compared to Clopidogrel? Insights from Randomized Clinical Trials, Registries and Meta-analysis. *Curr Pharm Des* 2018;24(4):465-77.
2. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.
3. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
4. Serebruany VL, Tomek A, Pya Y, Bekbossynova M, Kim MH. Inferiority of ticagrelor in the PHILO trial: Play of chance in East Asians or nightmare confirmation of PLATO-USA? *Int J Cardiol* 2016;215:372-6.
5. DiNicolantonio JJ, Tomek A. Misrepresentation of vital status follow-up: challenging the integrity of the PLATO trial and the claimed mortality benefit of ticagrelor versus clopidogrel. *Int J Cardiol* 2013;169(2):145-6.
6. Goto S, Huang CH, Park SJ, Emanuelsson H, Kimura T. Ticagrelor vs. clopidogrel in Japanese, Korean and Taiwanese patients with acute coronary syndrome -- randomized, double-blind, phase III PHILO study. *Circ J* 2015;79(11):2452-60.
7. Larmore C, Effron MB, Molife C, DeKoven M, Zhu Y, Lu J, et al. "Real-World" Comparison of Prasugrel With Ticagrelor in Patients With Acute Coronary Syndrome Treated With Percutaneous Coronary Intervention in the United States. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;88(4):535-44.
8. Oller I, Sirker A, Hildick-Smith DJR, et al. British Cardiovascular Intervention Society and the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research. Association of different antiplatelet therapies with mortality after primary percutaneous coronary intervention. *Heart* 104(20):1683-90.
9. Rafique AM, Nayyar P, Wang TY, et al. Optimal P2Y12 Inhibitor in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Network Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9(10):1036-46.
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 Sep 1. doi: 10.1056/NEJMoa1908973. [Epub ahead of print]