

Artículo original

Falta de adherencia a ticagrelor frente a clopidogrel y riesgo de eventos en pacientes con SCA. Resultados del registro CREA-ARIAM



Manuel Almendro-Delia^{a,*}, Gloria Padilla-Rodríguez^a, Begoña Hernández-Meneses^a, Emilia Blanco-Ponce^b, José A. Arboleda-Sánchez^c, Juan Carlos Rodríguez-Yáñez^d, José Manuel Soto-Blanco^e, Isabel Fernández-García^f, José Manuel Castillo-Caballero^g, Juan C. García-Rubira^a y Rafael Hidalgo-Urbano^a

^a Unidad de Agudos Cardiovascular, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España

^c Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

^d Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital de Puerto Real, Cádiz, España

^e Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital San Cecilio, Granada, España

^f Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Costa del Sol, Málaga, España

^g Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

Historia del artículo:

Recibido el 28 de febrero de 2023

Aceptado el 16 de mayo de 2023

On-line el 28 de octubre de 2023

Palabras clave:

Síndrome coronario agudo
Tratamiento antiagregante plaquetario
doble
Antagonistas del receptor P2Y₁₂
Adherencia terapéutica

RESUMEN

Introducción y objetivos: Una baja adherencia al tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) condiciona peor pronóstico tras un síndrome coronario agudo (SCA). Se analizó si el riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) tras la interrupción prematura del TAPD varía según el inhibidor del P2Y₁₂.

Métodos: Análisis preespecificado de pacientes con SCA tratados con ticagrelor o clopidogrel entre 2015 y 2019 dentro de un registro prospectivo multicéntrico. Se categorizó la suspensión prematura como indicada por el médico o como interrupción por hemorragia, efectos secundarios o incumplimiento del paciente. La asociación entre la suspensión del TAPD y los MACE se analizó mediante modelos multivariantes de Cox dependientes del tiempo, con estimadores robustos ponderados por probabilidad inversa de censura.

Resultados: De 2.180 pacientes, 174 (8,3%) suspendieron el TAPD precozmente (126 por indicación médica y 48 por disrupción). Los pacientes incumplidores tenían más edad y más comorbilidad que los adherentes. Frente a la suspensión indicada por el médico, la disrupción del TAPD fue más precoz y frecuente con el ticagrelor que con el clopidogrel. La suspensión del TAPD condicionó mayor riesgo de MACE (HR_{ajustada} = 1,32; IC95%, 1,10-1,76), principalmente en caso de la disrupción (HR_{ajustada} = 1,47; IC95%, 1,22-1,73). Este riesgo aumentó exponencialmente en los 90 días posteriores al SCA y fue más evidente con ticagrelor (p_{interacción} < 0,001). Tras considerar la duración del TAPD, esta interacción no resultó significativa en la escala aditiva (exceso de riesgo debido a interacción = 0,12; IC95%, -0,99 a 1,24).

Conclusiones: En este registro multicéntrico, 1 de cada 12 pacientes suspendió precozmente el TAPD durante el primer año tras el SCA. En comparación con la suspensión indicada por el facultativo, la disrupción del tratamiento condicionó mayor riesgo de MACE. Tras ajustar la duración del TAPD, esta asociación no se modificó en función del tipo de inhibidor del P2Y₁₂.

Ensayo clínico registrado en [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (Identifer: NCT02500290).

© 2023 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

Nonadherence to ticagrelor versus clopidogrel and clinical outcomes in patients with ACS. Results from the CREA-ARIAM registry

ABSTRACT

Introduction and objectives: Prior studies have not determined whether the effect of dual antiplatelet therapy (DAPT) cessation on the subsequent risk of major adverse cardiac events (MACE) varies by the choice of P2Y₁₂-inhibitor after acute coronary syndrome (ACS).

Methods: We performed a prespecified subanalysis of a multicenter, prospective registry of ACS patients discharged on ticagrelor or clopidogrel between 2015 and 2019. Nonadherence to DAPT was categorized as physician-guided discontinuation and disruption due to adverse effects, nonadherence, or bleeding.

Keywords:

Acute coronary syndrome
Dual antiplatelet therapy
P2Y₁₂ receptor inhibitor
Medication adherence

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.08.008>, Rev Esp Cardiol. xxxx;xx:xx-xx

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: trocior@gmail.com (M. Almendro-Delia).

✉ @CardiologiaHUV

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.05.008>

0300-8932/© 2023 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

The association between DAPT cessation and 1-year MACE was analyzed using multivariate time-updated Cox models with inverse probability of censoring weighted estimators.

Results: Out of 2180 patients, 174 (8.3%) prematurely discontinued DAPT (physician-guided, n = 126; disruption, n = 48). Nonadherent patients were older and had more comorbidities than those on DAPT. Compared with physician-guided discontinuation, disruption occurred earlier after discharge and was more frequent with ticagrelor than with clopidogrel. In time-varying analysis, DAPT cessation was associated with an increased risk of MACE (adjusted HR, 1.32, 95%CI, 1.10-1.76), largely driven by disruption (adjusted HR, 1.47, 95%CI, 1.22-1.73). There was an exponential increase in MACE risk after DAPT cessation within 90 days after ACS, especially after disruption of ticagrelor compared with clopidogrel ($P_{interaction} < .001$). After adjustment for DAPT duration, this interaction was not statistically significant on the additive scale (relative excess risk due to interaction 0.12, 95%CI, -0.99-1.24).

Conclusions: In this all-comers registry, 1 in 12 patients prematurely discontinued DAPT within 1 year after ACS. Compared with physician-recommended discontinuation, disruption resulted in a significantly higher risk of MACE. After adjustment for DAPT duration, this association was not moderated by the choice of P2Y₁₂-inhibitor.

Clinical trial registered at ClinicalTrials.gov (Identifier: NCT02500290)

© 2023 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Cardiología.

Abreviaturas

ICPW: ponderación de la probabilidad inversa de censura
 iP2Y₁₂: inhibidores del receptor P2Y₁₂
 MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores
 SCA: síndrome coronario agudo
 TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble

INTRODUCCIÓN

La guía vigente recomienda el empleo de un tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) con inhibidores del receptor P2Y₁₂ (iP2Y₁₂) potentes frente a clopidogrel durante al menos 12 meses después de un síndrome coronario agudo (SCA)¹. Sin embargo, a pesar de la aplicación generalizada de estrategias de prevención secundaria a lo largo de las últimas 2 décadas, los pacientes con SCA continúan teniendo alto riesgo de recidiva de eventos isquémicos, en especial durante el primer año siguiente al evento índice²⁻⁴.

La falta de adherencia al TAPD y sobre todo la interrupción debida a falta de adherencia o a un evento hemorrágico se asocian con un aumento del riesgo de eventos trombóticos⁵⁻⁷. A pesar del mayor beneficio que pueden aportar los iP2Y₁₂ potentes, la interrupción prematura del ticagrelor se ha descrito en hasta un 25% de los pacientes incluidos en ensayos clínicos aleatorizados (ECA)⁴. En ese contexto, en comparación con el clopidogrel, el ticagrelor tiene efectos adversos relativamente frecuentes, como hemorragia y disnea, que pueden justificar una interrupción prematura del tratamiento o un cambio a un fármaco menos potente^{5,8-11}. No obstante, por el momento no está claro que la repercusión clínica de una interrupción prematura no programada del TAPD después de un SCA pueda variar en función de la clase de iP2Y₁₂ utilizada^{11,12}. Teniendo en cuenta estas incertidumbres, nuestro objetivo es describir la frecuencia, los factores determinantes y la importancia clínica de los diferentes patrones de falta de adherencia al TAPD con ticagrelor en comparación con clopidogrel en una cohorte contemporánea de pacientes con SCA.

MÉTODOS

Diseño y población del estudio

Se presenta un subanálisis preespecificado (ClinicalTrials.gov NCT04630288, *Safety and Efficacy of Ticagrelor vs Clopidogrel in*

Patients With Acute Coronary Syndrome) del registro CREA-ARIAM (identificador de ClinicalTrials.gov NCT02500290, *Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndrome [ACS]. Safety and Efficacy of Switching Antiplatelet*), una rama prospectiva, multicéntrica e iniciada por los investigadores del registro ARIAM-Andalucía (*Analysis of Delay in Acute Myocardial Infarction in Andalucía*). Las características detalladas del diseño, las definiciones y los resultados principales de los registros ARIAM-Andalucía y CREA-ARIAM ya se presentaron en otras publicaciones^{13,14}. El control de calidad de los datos del registro ARIAM-Andalucía se lleva a cabo a intervalos regulares a través de auditorías externas independientes realizadas por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía. Se examinó prospectivamente a los pacientes con SCA ingresados en unidades de cuidados intensivos cardiacos entre marzo de 2015 y abril de 2019 para determinar su elegibilidad para el estudio en función de que se los fuera a tratar al menos 12 meses con un TAPD con clopidogrel o ticagrelor. Los principales criterios de exclusión fueron los antecedentes de hemorragia intracraneal previa o de hemorragia mayor reciente, los pacientes dados de alta con prasugrel o anticoagulantes orales y los pacientes perdidos para el seguimiento o con datos faltantes (**métodos 1 del material adicional**). El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Regional de Andalucía y los comités de ética de investigación de cada uno de los centros participantes. Todos los pacientes aptos para el estudio debían dar su consentimiento informado por escrito.

Objetivos y definiciones del estudio

El objetivo principal fue la primera aparición de un evento adverso cardiaco mayor (MACE), un objetivo combinado de mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio¹⁵, ictus, revascularización de la lesión diana no programada o trombosis del *stent* definida a 1 año¹⁶. Los objetivos secundarios fueron cada uno de los componentes individuales del objetivo principal y una definición más restrictiva de los MACE (MACE-2) que incluía la muerte de causa cardiovascular, el infarto de miocardio, la revascularización de la lesión diana no programada y la trombosis del *stent* definida. La hemorragia mayor se definió como una hemorragia de tipo 3 o 5 según los criterios del *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC)¹⁷ (**métodos 2 del contenido adicional**).

Exposición y determinación de los resultados

Se realizó un rastreo sistemático y prospectivo de los objetivos clínicos y del estado de exposición al TAPD durante los 12 meses posteriores al evento índice, en el que se llevaron a cabo visitas

ambulatorias de seguimiento programadas tras el alta hospitalaria, a cargo de coordinadores de investigación formados para ello, mediante entrevistas telefónicas estructuradas con los pacientes o sus familiares, que se programaron a los 1, 6 y 12 meses del alta ([métodos 2 del material adicional](#)). Estas entrevistas incluyeron un cuestionario elaborado específicamente para este fin, en el que se pedía a los pacientes que aportaran información detallada sobre los reingresos hospitalarios, las visitas ambulatorias, los efectos adversos asociados a los medicamentos o cualquier cambio que se hubiera producido en su tratamiento antiagregante plaquetario desde el último contacto. Concretamente, se recabaron datos relativos a las fechas de detención y reinicio de la medicación, los motivos de la interrupción prematura y el tratamiento sustitutivo utilizado, según procediera. La información autorreportada se validó de manera sistemática con los datos obtenidos a mano de las historias clínicas electrónicas. Todos los posibles eventos identificados durante el periodo de seguimiento fueron objeto de una valoración formal («adjudicación») de los datos fuente originales anonimizados por consenso de 2 investigadores con experiencia a los que se ocultaron el año y el tipo de iP2Y₁₂ incluido en el TAPD del paciente. Además, se evaluó a intervalos regulares la adherencia a la medicación, con independencia del estado clínico; para ello se empleó la tasa de posesión de la medicación (*medication possession ratio*) ([métodos 2 del material adicional](#)). Para los fines de este estudio, el término interrupción prematura hace referencia a cualquier suspensión no programada del TAPD antes de los 12 meses, definida como transitoria (< 14 días) o definitiva, del ticagrelor o el clopidogrel durante más de 3 días, con o sin interrupción del tratamiento con ácido acetilsalicílico. En concordancia con el registro PARIS⁵, se consideraron 2 modos de interrupción prematura: la interrupción indicada por el médico y la disrupción debida a falta de adherencia, efectos adversos o sangrado. La interrupción del tratamiento a causa de una intervención quirúrgica o la necesidad de procedimientos invasivos se clasificó como interrupción prematura recomendada por un médico. También se subdividió la falta de adherencia en función de la cronología de la interrupción prematura de la medicación desde la fecha del alta hospitalaria como interrupción temprana (< 90 días) o tardía (> 90 días) y en función del tipo de iP2Y₁₂ en el momento de la interrupción prematura. Asimismo se registraron por sistema las razones específicas de la interrupción prematura y se clasificaron en función de los modos de interrupción prematura predefinidos.

Análisis estadístico

Las características basales de los pacientes y los procedimientos según se produjera o no una interrupción prematura del TAPD se describen mediante frecuencias y porcentajes (variables cualitativas) y media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico] (variables continuas) según corresponda. Las características de los pacientes de cada grupo de interrupción prematura se compararon mediante la prueba de la χ^2 para las variables cualitativas y las pruebas de la t de Student de muestras independientes, la U de Mann-Whitney o la de Kruskal-Wallis para las variables continuas según procediera. Se utilizó el enfoque de ponderación de la probabilidad inversa de censura (IPCW) para tener en cuenta la censura dependiente motivada por los potenciales factores de confusión que varían con el tiempo¹⁸ ([métodos 2 del material adicional](#)). La incidencia acumulada de los diferentes patrones de falta de adherencia se resumió en estimadores de Kaplan-Meier ponderados. Los factores predictivos de la interrupción prematura se evaluaron en modelos de regresión de Cox multivariantes actualizados en el tiempo con el enfoque de polinomios fraccionales multivariante¹⁹. El riesgo ajustado de MACE asociados con la interrupción prematura del TAPD se analizó tomando la muerte como evento competitivo y ajustando modelos de regresión de Cox

multivariantes actualizados a lo largo del tiempo en los que se introdujo cada modo de interrupción prematura como una covariable dependiente del tiempo. Los modelos incluyeron estimadores de IPCW doblemente robustos con la introducción de los hospitales participantes como variable de efectos aleatorios agrupada; se emplearon estimadores robustos para tener en cuenta la falta de independencia inducida por los datos ponderados, así como la potencial variabilidad interhospitalaria de tratamiento clínico ([métodos 2 del material adicional](#)). Los resultados se expresan en forma de *hazard ratio* ajustada (HRa) con sus intervalos de confianza del 95% (IC95%). Se llevó a cabo un análisis de subgrupos para las diversas categorías de falta de adherencia estratificadas según el tipo de iP2Y₁₂ con la prueba (de Wald) formal para interacciones, tomando la ausencia de interrupción del TAPD como grupo de referencia. Además, los términos de interacción se evaluaron en la escala aditiva a través del exceso de riesgo relativo debido a la interacción (RERI) y la proporción atribuible, con sus IC95% calculados mediante el método delta²⁰. Todos los análisis de subgrupos se consideraron exploratorios y no se aplicaron ajustes por multiplicidad. A fin de garantizar la robustez de los resultados principales, se realizó una serie de análisis de sensibilidad: a) en cohortes selectivas a fin de abordar la posible causalidad inversa, excluidos los pacientes en los que era más probable una interrupción prematura del TAPD; b) con modelos de supervivencia paramétricos flexibles que emplean funciones *spline* cúbicas para modelizar la duración del TAPD como covariable continua, y c) según los modos de falta de adherencia del registro PARIS, considerando por separado la interrupción prematura del TAPD a causa de una intervención quirúrgica. Todas las pruebas fueron bilaterales y se estableció un valor de alfa del 5%. Los análisis se llevaron a cabo con el programa Stata 14.2 (Stata Corp, 2016; Stata Statistical Software, Estados Unidos).

RESULTADOS

Características de los pacientes

De los 2.828 pacientes examinados para su posible inclusión, se incluyó en el presente análisis a 2.180. De ellos, en 174 (8,3%) interrumpieron el TAPD —126 (6,0%) indicadas por el médico y 48 (2,4%) por disrupción— ([figura 1](#)). La tasa anual de interrupción prematura del TAPD se redujo significativamente a lo largo del periodo de estudio ($p_{tendencia} = 0,035$) ([figura 1 del material adicional](#)). En la [tabla 1](#) y la [tabla 2](#) se resumen los parámetros demográficos de los pacientes, las características clínicas y de los procedimientos y el uso de medicación según el TAPD se interrumpiera o no. En comparación con los pacientes que continuaron con el TAPD, los que interrumpieron prematuramente este tratamiento eran de más edad, tenían con mayor frecuencia antecedentes de sangrado, deterioro de la función renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o anemia y era más probable que tuvieran un infarto agudo de miocardio sin lesiones coronarias obstructivas y estuvieran tratados de manera conservadora (tratamiento médico) por el SCA índice. En cambio, estos pacientes recibieron con menor frecuencia *stents* farmacológicos y tratamientos médicos basados en las recomendaciones de las guías en el momento del alta hospitalaria, como el uso de iP2Y₁₂ potentes. No se observaron diferencias entre los grupos por lo que respecta a la forma de presentación clínica al ingreso, la prevalencia de enfermedad multivascular o la consecución de una revascularización completa ni hubo diferencias importantes al analizar los distintos modos de interrupción prematura ([tablas 1 y 2 del material adicional](#)).

Patrones de la falta de adherencia al TAPD

En la [tabla 3](#) se presentan la incidencia acumulada y la cronología de la interrupción prematura del TAPD en función de las

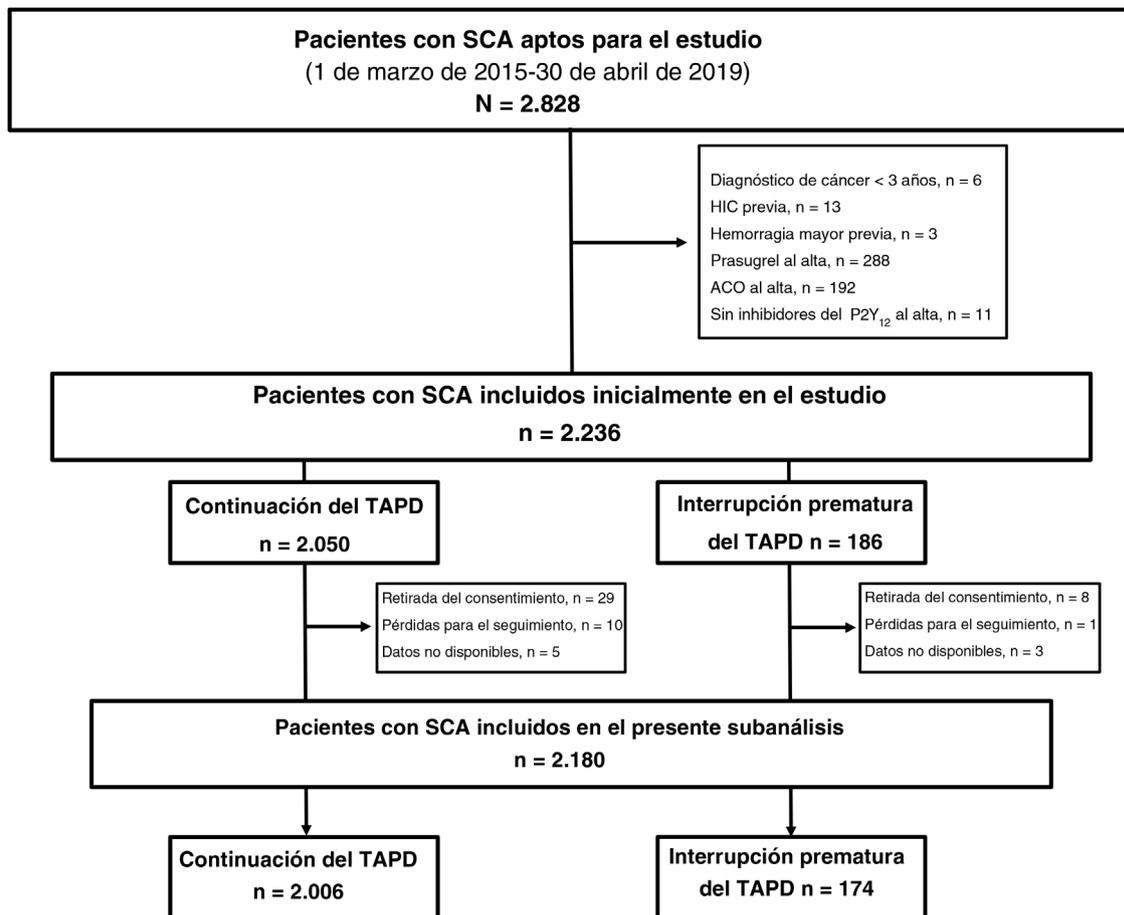


Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes. ACO: anticoagulación oral; HIC: hemorragia intracraneal; SCA: síndrome coronario agudo; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

categorías de falta de adherencia predefinidas. De los 174 episodios de interrupción prematura no programada, la mayor parte (88,5%) se clasificaron como definitivas, mientras que las interrupciones transitorias ocurrieron en una minoría de pacientes, con una duración mediana de 5,5 [5-9,5] días. La mayor parte de las interrupciones prematuras (90%) fueron solo del $iP2Y_{12}$, mientras que en una minoría de casos incluyeron tanto el ácido acetilsalicílico como el $iP2Y_{12}$. En la cohorte total, la mayoría de las interrupciones prematuras del TAPD fueron por decisión médica (figura 2). La mediana de tiempo transcurrido hasta cualquier tipo de interrupción prematura del TAPD fue de 204 [96-321] días. En comparación con la interrupción prematura indicada por el médico, la disrupción del TAPD y en particular la debida a falta de adherencia del paciente se asociaron con duraciones del TAPD más cortas (tabla 3 del material adicional). La incidencia acumulada de interrupción prematura del clopidogrel duplicó la del ticagrelor, y ello se debió principalmente a una mayor frecuencia de interrupciones prematuras indicadas por el médico (tabla 3, figura 2 del material adicional). En cambio, las tasas de disrupción fueron proporcionalmente superiores en los pacientes tratados con ticagrelor en comparación con los tratados con clopidogrel, si bien estas diferencias solo se apreciaron en los primeros 90 días tras el alta (tabla 4 del material adicional). Un análisis más detallado de las razones de la interrupción prematura mostró que las diferencias entre los pacientes tratados con ticagrelor o con clopidogrel se debieron en gran parte a las mayores tasas observadas de disrupción por falta de cumplimiento en los primeros (figura 3 del material adicional). En general, la duración del TAPD no mostró diferencias significativas según el tipo de $iP2Y_{12}$ (tabla 3), el modo o la cronología de la interrupción

prematura (tabla 4 del material adicional). Sin embargo, la mediana de tiempo transcurrido hasta la disrupción del TAPD en los 90 días tras el alta fue significativamente inferior con ticagrelor que con clopidogrel ($p = 0,035$) (figura 4 del material adicional).

Predictores de la interrupción prematura del TAPD

Es notable el solapamiento de la mayoría de los predictores de la interrupción prematura del TAPD y los factores de alto riesgo hemorrágico, mientras que ni la aparición de disnea ni la clase de $iP2Y_{12}$ predijeron la interrupción prematura de la medicación (tabla 4).

Resultados clínicos

Al cabo de 1 año, 218 pacientes (10%) habían sufrido un MACE, de los que 188 (86%) estaban en tratamiento con TAPD y 30 (14%) lo habían interrumpido antes del evento (tabla 5). La incidencia de los eventos cardiacos adversos se concentró especialmente en los primeros 90 días tras el alta hospitalaria ($n = 106, 48,5\%$) y se redujo progresivamente después. En los modelos multivariantes en los que se tuvieron en cuenta los factores de confusión fijos y los dependientes del tiempo, en comparación con los pacientes que mantuvieron la adherencia al tratamiento, los que interrumpieron prematuramente el TAPD presentaron un aumento del riesgo de MACE. Las diferencias observadas se debieron en gran parte al efecto de la disrupción del tratamiento, mientras que la interrupción prematura indicada por el médico no se asoció con mayor riesgo de MACE (tabla 5, figura 3). Los resultados se mantuvieron uniformes en cuanto a la dirección y la magnitud del efecto de cada

Tabla 1

Características basales de los pacientes según el estado de interrupción prematura del tratamiento antiagregante plaquetario doble

	Cohorte total (N = 2.180)	Sin interrupción (n = 2.006)	Interrupción (n = 174)	p ^a
Edad (años)	63 [55-74]	63 [54-73]	69 [58-77]	< 0,001
≥ 75 años	494 (22,7)	435 (21,7)	59 (34,0)	< 0,001
Mujeres	581 (26,7)	532 (26,5)	49 (28,2)	0,639
Índice de masa corporal	27,7 ± 4,0	27,7 ± 4,3	27,4 ± 4,7	0,866
Antecedentes clínicos				
<i>Tabaquismo actual</i>	897 (41,0)	834 (41,6)	63 (36,2)	0,167
<i>Hipertensión</i>	1.243 (57,0)	1.131 (56,5)	112 (64,5)	0,041
<i>Diabetes mellitus</i>	679 (31,0)	623 (31,0)	56 (32,2)	0,758
<i>Hiperlipemia</i>	984 (45,0)	894 (44,6)	90 (51,7)	0,070
<i>Enfermedad arterial periférica</i>	120 (5,5)	108 (5,4)	12 (6,9)	0,401
<i>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</i>	131 (6,0)	114 (5,7)	17 (9,8)	0,030
<i>Enfermedad renal crónica</i>	145 (6,7)	124 (6,2)	21 (12,1)	0,003
<i>Diálisis</i>	36 (1,7)	32 (1,6)	4 (2,3)	0,485
<i>Antecedentes de fibrilación aricular</i>	63 (2,9)	54 (2,7)	9 (5,2)	0,061
<i>Infarto de miocardio previo</i>	319 (14,6)	289 (14,4)	30 (17,2)	0,310
<i>Intervención coronaria percutánea</i>	322 (14,7)	295 (14,7)	27 (15,5)	0,772
<i>Cirugía de revascularización coronaria</i>	47 (2,2)	43 (2,0)	4 (2,3)	0,892
<i>Ictus</i>	159 (7,3)	142 (7,1)	17 (9,8)	0,190
<i>Antecedentes de insuficiencia cardiaca</i>	108 (5,0)	99 (4,9)	9 (5,2)	0,890
<i>Hemorragia previa</i>	63 (2,9)	47 (2,3)	16 (9,2)	< 0,001
<i>Anemia</i>	76 (3,5)	62 (3,0)	14 (8,0)	0,001
<i>Cáncer^b</i>	39 (1,8)	36 (1,8)	3 (1,7)	0,946
Forma de presentación clínica				
<i>SCA sin elevación del segmento ST</i>	827 (38,0)	757 (37,7)	70 (40,2)	0,417
<i>IM sin elevación del segmento ST</i>	731 (33,5)	672 (33,5)	59 (34,0)	
<i>Angina inestable</i>	96 (4,5)	85 (4,2)	11 (6,3)	
<i>IM con elevación del segmento ST</i>	1.353 (62,0)	1.249 (62,3)	104 (59,8)	
<i>Clase Killip ≥ 2</i>	255 (11,7)	228 (11,5)	27 (15,5)	0,102
<i>Puntuación CRUSADE</i>	25 [14-38]	24 [14-38]	32 [21-43]	< 0,001
<i>Puntuación GRACE</i>	136 [114-162]	136 [113-161]	140 [118-170]	0,050
<i>Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m²)</i>	85 [59-111]	85 [60-110]	74 [49-99]	< 0,001
<i>Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%)</i>	52,0 ± 11,0	52,0 ± 10,8	52,0 ± 12,0	0,172

CRUSADE: *Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines*; GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*; IM: infarto de miocardio; SCA: síndrome coronario agudo.

Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

^a Valores de p obtenidos de pruebas de comparación entre interrupción del TAPD y ausencia de interrupción.

^b Antecedentes de cáncer más de 3 años antes del SCA índice.

uno de los componentes individuales del objetivo principal y también tras emplear una definición más restrictiva de los MACE.

Análisis de sensibilidad y de subgrupos

En un análisis de subgrupos, el riesgo ajustado de MACE tras la interrupción prematura del TAPD fue significativamente mayor con ticagrelor que con clopidogrel, independientemente del modo de interrupción prematura ($p_{\text{interacción}} < 0,001$) (figura 5 del material adicional), en especial en los primeros meses tras el alta (figura 6 del material adicional). Sin embargo, al considerar conjuntamente el modo y la cronología de la interrupción prematura, esta interacción solo fue evidente tras la disrupción del TAPD en los primeros 90 días después del alta ($p_{\text{interacción}} < 0,001$) (figura 7 del material adicional). Hubo un incremento gradual del riesgo de MACE según las razones subyacentes para la interrupción prematura, de tal manera que el riesgo máximo se observó tras la disrupción por falta de cumplimiento, en especial cuando esta se producía en los primeros 30 días tras el alta (figura 8 del material adicional, tabla 5 del material adicional). En el análisis paramétrico flexible basado en

splines cúbicos restringidos, el riesgo de MACE tras la interrupción prematura aumentó exponencialmente a medida que se acortó la duración del TAPD y decreció de manera gradual con tandas de tratamiento más largas, fuesen cuales fueren el modo de interrupción prematura y el tipo de P2Y_{12} (figura 4). No hubo indicios de una interacción dependiente del tiempo entre la interrupción prematura del TAPD y el tratamiento con P2Y_{12} en cuanto al riesgo de MACE, independientemente de la duración del TAPD (tabla 5 del material adicional, figura 9 del material adicional). De igual modo, el análisis RERI reveló que, en comparación con el clopidogrel, mientras que la disrupción del ticagrelor se asoció con un aumento no significativo del 12% en el riesgo de MACE, los regímenes más abreviados de TAPD como consecuencia de una disrupción temprana resultaron en un aumento significativo del 64% en el riesgo de MACE relacionados con la interrupción prematura (tabla 6 del material adicional). Por último, los resultados de los análisis de sensibilidad en base a los modos de interrupción del registro PARIS (tabla 7 del material adicional) y sobre cohortes seleccionadas por exclusión (tabla 8 del material adicional) continuaron siendo coherentes con los resultados del análisis primario.

Tabla 2
Características de los procedimientos, uso de la medicación y adherencia según el estado de interrupción del TAPD

	Total de pacientes (N = 2.180)	Sin interrupción (n = 2.006)	Interrupción (n = 174)	p ^a
Características de la intervención^b				
Acceso vascular radial	1.440 (66,0)	1.331 (66,4)	109 (62,6)	0,130
Vaso culpable				
Tronco coronario izquierdo	76 (3,5)	74 (3,7)	2 (1,1)	0,091
Arteria descendente anterior izquierda	878 (40,3)	819 (40,8)	59 (34,0)	0,074
Coronaria derecha	735 (33,7)	671 (33,4)	64 (36,8)	0,371
Circunfleja izquierda	362 (16,6)	335 (16,7)	27 (15,5)	0,689
Injerto	34 (1,6)	30 (1,5)	4 (2,3)	0,343
MINOCA	62 (2,8)	50 (2,5)	12 (6,9)	0,001
Enfermedad multivaso ^c	1.002 (46,0)	925 (46,1)	77 (44,3)	0,637
Complejidad de la ICP ^d	467 ± 46,6	438 ± 47,4	29 ± 37,6	0,050
Número de stents implantados (por paciente)	1,6 ± 1,2	1,6 ± 1,2	1,3 ± 1,2	0,002
Revascularización completa ^e	579 (57,8)	542 (58,6)	37 (48,1)	0,072
Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa	243 (11,0)	225 (11,2)	18 (10,3)	0,726
Estrategia de tratamiento ^f				
ICP, cualquiera	1.949 (89,4)	1.809 (90,2)	140 (80,5)	0,001
SFA de segunda generación	1.678 (86,0)	1.576 (87,0)	102 (73,0)	< 0,001
Cirugía de revascularización coronaria	54 (2,5)	47 (2,2)	7 (4,0)	0,171
Conservador (solo tratamiento médico)	184 (8,4)	154 (7,7)	30 (17,2)	< 0,001
Uso de medicación/adherencia al TAPD				
Bloqueadores beta	1.885 (86,5)	1.745 (87,0)	140 (80,5)	0,016
Estatinas	2.106 (96,5)	1.942 (97,0)	164 (94,3)	0,074
Antagonistas del SRAA	1.948 (89,4)	1.806 (92,7)	142 (81,6)	0,001
Inhibidores de la bomba de protones	1.688 (76,5)	1.548 (77,2)	120 (69,0)	0,014
iP2Y ₁₂				< 0,001
Ticagrelor	1.078 (49,5)	1.018 (50,7)	60 (34,5)	
Clopidogrel	1.102 (50,5)	988 (49,3)	114 (65,5)	
Duración del TAPD (días)	365 [360-378]	365 [365-375]	204 [96-321]	< 0,001
Tasa de posesión de medicación (1 año) (%)	0,87 ± 0,17	0,86 ± 0,13	0,61 ± 0,29	< 0,001

CABG: cirugía de revascularización coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea; MINOCA: infarto agudo de miocardio sin lesiones coronarias obstructivas; SCA: síndrome coronario agudo; SFA: *stent* farmacológico; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico] según proceda.

^a Valores de p para la comparación entre la interrupción y la ausencia de interrupción del TAPD.

^b Análisis a nivel de la lesión ajustados para múltiples lesiones por paciente.

^c Enfermedad multivaso definida como al menos 2 vasos principales afectados (diámetro ≥ 2 mm) de un territorio diferente con lesiones consideradas angiográficamente significativas (estenosis ≥ 50% del tronco principal izquierdo, estenosis ≥ 70% en otros vasos coronarios principales o estenosis del 30 al 70% con una reserva fraccional de flujo ≤ 0,8).

^d Complejidad de la ICP definida por la presencia de al menos 1 de las siguientes características: 3 vasos tratados, 3 o más *stents* implantados, 3 o más lesiones tratadas, bifurcación con 2 *stents* implantados, longitud total del *stent* > 60 mm, tratamiento de la oclusión total crónica, ICP de tronco principal izquierdo sin protección o ICP con injerto de *bypass*.

^e En pacientes con enfermedad multivaso.

^f Los porcentajes no suman 100%, ya que 7 pacientes (4 sin interrupción y 3 con interrupción) fueron tratados con cirugía de revascularización coronaria tras la ICP durante el SCA índice.

DISCUSIÓN

Los resultados de este subanálisis de un registro multicéntrico prospectivo de pacientes con SCA que debían recibir 12 meses de TAPD con ticagrelor o clopidogrel pueden resumirse como sigue: a) durante el primer año después del SCA índice, casi 1 de cada 12 pacientes interrumpió prematuramente el TAPD; b) en general, la interrupción prematura indicada por el médico fue el patrón más frecuente de falta de adherencia al TAPD, pero la disrupción fue más temprana y dio lugar a regímenes de tratamiento más cortos; c) los modos de interrupción prematura del TAPD mostraron diferencias significativas según el tipo de iP2Y₁₂ utilizado, de tal manera que la indicada por el médico fue más frecuente en los pacientes tratados con clopidogrel, mientras que en los tratados con ticagrelor hubo más disrupciones, y d) la interrupción prematura del TAPD se asoció

con un aumento del riesgo de MACE debido principalmente al efecto de la disrupción; este riesgo fue máximo en los 90 días siguientes al alta, sin que hubiera ningún indicio de que la elección del iP2Y₁₂ tuviera un efecto modificador en esta asociación.

La falta de adherencia al régimen terapéutico es un factor determinante de la eficacia de las estrategias de prevención secundaria en relación con la enfermedad coronaria, sobre todo para los pacientes con SCA²¹. La guía de práctica clínica vigente ha establecido 12 meses de TAPD, preferentemente con un iP2Y₁₂ potente, como el estándar de tratamiento antitrombótico después de un SCA¹. Sin embargo, el beneficio actual de esta estrategia podría traducirse en una menor reducción del riesgo isquémico absoluto, al verse contrarrestada y superada por el aumento relativo del riesgo de sangrado y las tasas más altas de falta de adherencia observadas con los iP2Y₁₂ más potentes en comparación con el clopidogrel^{4,10-12}.

Tabla 3

Incidencia acumulada y cronología de la interrupción del tratamiento antiagregante plaquetario doble según los patrones de falta de adherencia predefinidos

Patrones de falta de adherencia	Eventos observados	Eventos esperados	Incidencia acumulada (IC95%)	p ^a	Duración del TAPD ^b	p ^c
<i>Interrupción prematura de cualquier TAPD</i>	174	174	8,3 (7,1-9,5)		204 [96-321]	
<i>Modo de interrupción prematura</i>				0,028		0,024
Indicada por médico	126	137,7	6,0 (5,1-7,2)		220 [104-332]	
Disrupción	48	36,3	2,4 (1,8-3,1)		156 [74-247]	
<i>Cronología de la interrupción prematura</i>				< 0,001		< 0,001
Temprana (< 90 días)	42	5,6	1,9 (1,5-2,8)		53 [30-72]	
Tardía (> 90 días)	132	168,4	6,4 (5,4-7,5)		260 [182-340]	
<i>Duración de la interrupción^b</i>				< 0,001		0,313
Transitoria	20	17,6	1,0 (0,6-1,5)		142 [64-261]	
Definitiva	154	156,4	7,3 (6,3-8,6)		203 [97-324]	
<i>Clase de inhibidor de P2Y₁₂^d</i>				< 0,001		0,546
Ticagrelor	60	86,2	5,8 (4,5-7,3)		203 [120-325]	
Clopidogrel	114	87,8	10,6 (8,9-12,6)		190 [87-318]	

IC95%: intervalo de confianza del 95%; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

Los valores expresan el número de eventos de interrupción prematura observados y esperados y la incidencia acumulada a 1 año de interrupciones prematuras del TAPD con sus correspondientes IC95% basados en el estimador de Kaplan-Meier ponderado con la censura.

^a Valores de p bilaterales basados en pruebas de orden logarítmico (*log-rank tests*) ponderadas para comparar la distribución del tiempo hasta la interrupción prematura del TAPD entre las distintas categorías de falta de adherencia al TAPD.

^b Duración del TAPD calculada mediante el tiempo en días transcurrido entre la fecha del ingreso índice hasta la interrupción definitiva del TAPD, expresada en mediana [intervalo intercuartílico].

^c Valores de p basados en pruebas no paramétricas de comparación de la duración del TAPD entre las distintas categorías de falta de adherencia.

^d Según la elección del inhibidor del P2Y₁₂ en el momento de la interrupción.

Hasta la fecha, la evidencia existente sobre la repercusión clínica de la interrupción prematura del TAPD después de un SCA en función del tipo de iP2Y₁₂ es escasa. En un reciente metanálisis de 4 ECA, el riesgo relativo de interrupción prematura fue un 25% superior en los pacientes tratados con ticagrelor respecto a los tratados con el comparador, debido principalmente a las complicaciones hemorrágicas y la aparición de disnea⁴. En comparación, en estudios observacionales la falta de adherencia al clopidogrel fue casi idéntica, con tasas de interrupción prematura del TAPD que oscilan entre un 20 y un 29% en los primeros 12 meses tras el SCA índice²²⁻²⁵, mientras que las tasas de

interrupción prematura del tratamiento con ticagrelor mostraron cifras más variables, entre el 5 y el 30%^{8-12,26-29}.

En consonancia con lo observado en un subanálisis de los pacientes con SCA incluidos en el registro PARIS⁷, en el nuestro la interrupción prematura indicada por el médico fue el patrón de falta de adherencia al TAPD más frecuente. Por contra, mientras que en el registro PARIS la falta de adherencia por decisión del paciente fue la razón principal de la disrupción del TAPD, seguida por la hemorragia⁶, en el nuestro las complicaciones hemorrágicas fueron la causa de más de 2 tercios de las disrupciones, mientras solo una minoría de los pacientes reportaron una disrupción por

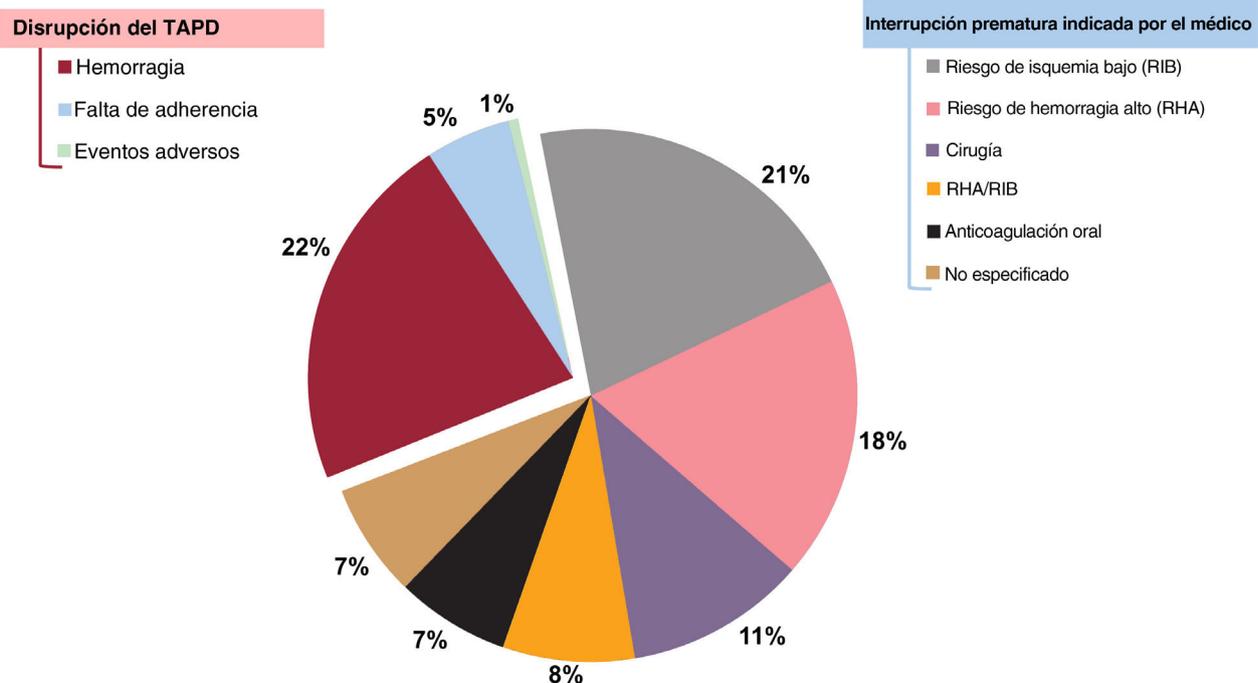


Figura 2. Tasas relativas de las razones de la interrupción prematura del tratamiento antiagregante plaquetario doble. RHA: riesgo de hemorragia alto; RIB: riesgo de isquemia bajo; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

Tabla 4
Factores asociados con la interrupción prematura del TAPD

	HR ajustada (IC95%) ^a	p
Características basales		
Edad (cada aumento de 10 años)	1,21 (1,06-1,37)	0,004
Hemorragia previa	2,10 (1,24-3,55)	0,005
Anemia	1,95 (1,10-3,41)	0,019
Antecedentes de ictus	1,54 (0,78-3,03)	0,214
Características de la intervención		
MINOCA	3,10 (2,03-4,71)	< 0,001
Implante de SM (frente a SFA)	1,91 (1,25-2,93)	0,003
Cirugía de revascularización coronaria	2,13 (1,11-4,08)	0,023
Tratamiento conservador (solo tratamiento médico)		
Complejidad de la ICP		
Implante de stent sin protección en tronco coronario izquierdo	0,26 (0,12-0,58)	0,001
ICP multivaso ^b	0,20 (0,11-0,36)	< 0,001
Stents solapados ^c	0,26 (0,10-0,83)	0,023
Implante de múltiples stents ^d	0,33 (0,16-0,68)	0,003
≥ 3 lesiones tratadas	0,34 (0,11-0,92)	0,035
Predictores que varían con el tiempo		
Hemorragia mayor ^e	1,32 (1,20-1,45)	< 0,001
Ticagrelor (frente a clopidogrel)	0,97 (0,93-1,01)	0,080
Disnea	1,01 (0,84-1,23)	0,866
Inicio de anticoagulación oral	1,89 (1,23-2,90)	0,004
Necesidad de cirugía	1,96 (1,71-2,25)	< 0,001

BARC: Bleeding Academic Research Consortium; CABG: cirugía de revascularización coronaria; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ICP: intervención coronaria percutánea; MINOCA: infarto agudo de miocardio sin lesiones coronarias obstructivas; SFA: stent farmacológico; SM: stent metálico; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

^a Estimaciones ajustadas según un modelo de regresión de Cox dependiente del tiempo (puede consultarse información detallada de la selección de covariables y el modelo en [métodos 2 del material adicional](#)).

^b ICP multivaso, definida como ICP del vaso culpable y una o varias lesiones de vasos no culpables en un territorio diferente (tronco coronario izquierdo, descendente anterior izquierda, circunfleja izquierda o coronaria derecha).

^c Longitud total del stent > 60 mm.

^d ≥ 3 stents por paciente.

^e Hemorragia de tipo 3 o 5 del BARC.

Tabla 5

Riesgo ajustado de eventos cardíacos adversos mayores asociado con los diferentes patrones de falta de adherencia al tratamiento antiagregante plaquetario doble 1 año tras un síndrome coronario agudo

Resultados	Sin interrupción		Cualquier interrupción		Indicada por médico			Disrupción		
	n (%)	n (%)	HRa (IC95%) ^a	p	n (%)	HRa (IC95%) ^a	p	n (%)	HR (IC95%) ^a	p
MACE	188 (9,4)	30 (17,2)	1,32 (1,10-1,76)	0,018	16 (12,7)	1,26 (0,97-1,64)	0,079	14 (29,0)	1,47 (1,22-1,73)	0,001
Muerte por cualquier causa	91 (4,6)	19 (11,2)	1,34 (1,10-1,50)	0,003	11 (8,8)	1,27 (0,90-1,56)	0,176	8 (17,8)	1,48 (1,10-1,68)	0,004
IM	72 (3,8)	12 (8,4)	1,40 (1,14-1,72)	0,001	5 (4,4)	1,28 (0,96-1,72)	0,090	7 (17,3)	1,61 (1,36-1,91)	< 0,001
Ictus	22 (1,1)	5 (3,0)	1,30 (1,01-1,67)	0,041	4 (3,3)	1,16 (0,95-1,43)	0,143	1 (2,2)	1,15 (0,75-1,75)	0,518
RLDu	41 (2,2)	8 (5,2)	1,33 (1,13-1,58)	0,011	3 (2,4)	1,12 (0,81-1,55)	0,467	5 (15,5)	1,58 (1,33-1,88)	< 0,001
TS definida	34 (1,7)	6 (4,0)	1,81 (1,37-2,38)	< 0,001	2 (1,6)	1,28 (0,97-1,69)	0,081	4 (13,2)	2,03 (1,42-2,90)	< 0,001
MACE-2 ^b	136 (6,8)	14 (8,3)	1,30 (1,05-1,61)	0,014	7 (5,6)	1,15 (0,87-1,52)	0,310	7 (15,6)	1,36 (1,10-1,70)	0,006

HRa: hazard ratio ajustada; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IM: infarto de miocardio; IPCW: ponderación de la probabilidad inversa de censura; MACE: eventos adversos cardíacos mayores; RLDu: revascularización de lesión diana urgente; TS: trombosis del stent.

Los valores muestran el número y la incidencia acumulada de eventos a 1 año por estimaciones de Kaplan-Meier ponderadas.

^a Valores de hazard ratio ajustada y sus IC95% según modelos de regresión de Cox actualizados en el tiempo con la interrupción prematura del TAPD como covariable dependiente del tiempo, incluyendo estimadores de IPCW doblemente robustos e introduciendo los hospitales participantes como variable de efectos aleatorios (puede consultarse información detallada sobre el ajuste multivariable y el modelo en [métodos 2 del material adicional](#)).

^b MACE-2, variable combinada formada por muerte de causa cardíaca, IM no mortal, RLDu y TS definida.

falta de cumplimiento terapéutico. Al considerar el tipo de iP2Y₁₂, al contrario que lo observado en estudios previos^{12,29} pero similar a lo descrito por Turgeon et al.¹¹, se observaron tasas de interrupción prematura del TAPD más altas con clopidogrel que con ticagrelor, debido principalmente a una mayor frecuencia de interrupciones indicadas por el médico. Por el contrario, en un reciente subanálisis del registro PCI de Berna¹⁰, la disrupción por falta de adherencia y hemorragias fue más frecuente con ticagrelor que con clopidogrel. En este contexto, cabe destacar que los problemas de falta de cumplimiento asociados con una posología de administración 2 veces al día y los costes derivados del copago farmacéutico pueden ser factores determinantes de las tasas de interrupción prematura del tratamiento con ticagrelor observadas en la práctica clínica diaria^{8-10,12,28}. Así, se observa que, en comparación con el clopidogrel, la interrupción del TAPD con ticagrelor fue más precoz y debida a la falta de cumplimiento de los pacientes, mayormente porque no pueden permitírselo. De hecho, confirma esta observación la mediana de tiempo transcurrido hasta la disrupción del TAPD por falta de adherencia, que fue de alrededor de 30 días; curiosamente, coincide con el plazo en el que se renovaría la prescripción del iP2Y₁₂ después del alta.

El registro PARIS fue el primero en señalar que el riesgo isquémico después de la interrupción prematura del TAPD varía en función de la causa subyacente y de la cronología de la interrupción⁵. No obstante, estudios posteriores han reportado resultados aparentemente contradictorios^{3,8-11,22-26}. Sin embargo, debe enfatizarse que gran parte de esta evidencia observacional previa en situaciones de práctica clínica habitual procede de estudios antiguos, que pueden no reflejar adecuadamente el tratamiento contemporáneo del SCA de nuestro estudio. A pesar de estas limitaciones, los resultados actuales vienen a confirmar los hallazgos del registro PARIS⁵. Estas similitudes demuestran que, a pesar de los avances sustanciales que se han producido en el tratamiento del SCA desde la publicación original del registro PARIS, la falta de adherencia al TAPD continúa siendo a día de hoy un factor determinante de la efectividad del tratamiento anti-trombótico para mejorar el pronóstico de los pacientes con SCA en la práctica clínica cotidiana.

Las discrepancias observadas entre los estudios previos pueden explicarse por diferencias en el diseño, el periodo de inclusión, las poblaciones de estudio, la definición de la falta de adherencia y los objetivos clínicos de los distintos estudios. En comparación con la variabilidad de nuestra cohorte de pacientes no seleccionados, en estudios previos se incluyeron muestras más seleccionadas. Esto, unido a la falta de estandarización para definir y cuantificar la falta de adherencia, dificulta enormemente cualquier intento de

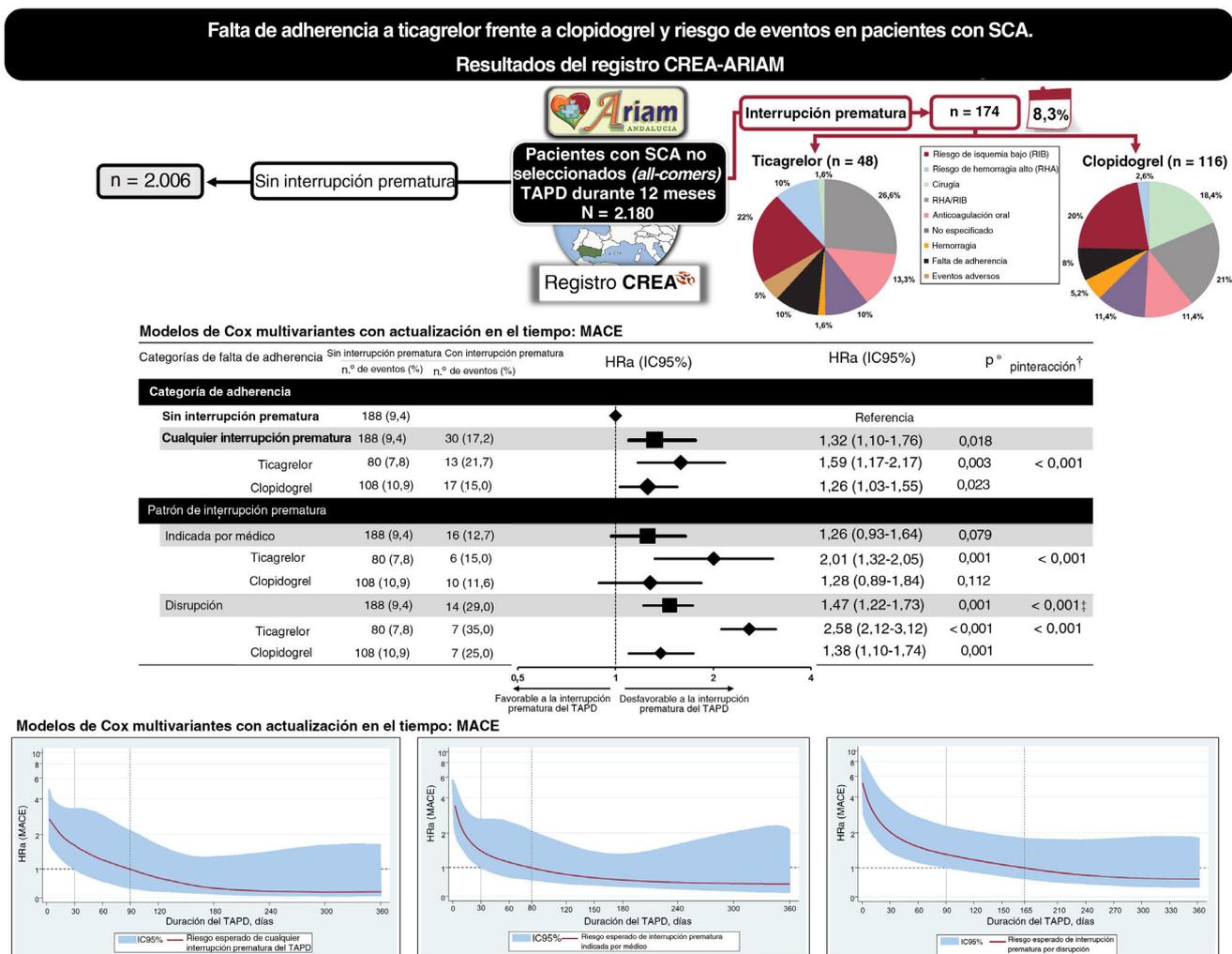


Figura 3. Figura central. Falta de adherencia al ticagrelor en comparación con el clopidogrel y resultados clínicos en pacientes con síndrome coronario agudo. Resultados del registro CREA-ARIAM. HRa: hazard ratio ajustada; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IM: infarto de miocardio; IPCW: ponderación de la probabilidad inversa de censura; MACE: eventos adversos cardíacos mayores; RLDu: revascularización urgente de lesión diana; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TS: tromboembolia de stent.

generalizar los resultados de estos estudios previos. En cambio, aunque el diseño del presente estudio impide extraer conclusiones causales, el estricto protocolo de seguimiento prospectivo, que incluyó entrevistas telefónicas regulares intercaladas con visitas ambulatorias presenciales, podría haber ayudado a identificar potenciales conductas de falta de adherencia durante el periodo crítico de adherencia inmediatamente posterior al alta, lo que a su vez podría haber puesto en marcha mecanismos e intervenciones destinados a mejorar la persistencia en el TAPD. Así pues, es posible que la detección precoz de las causas de una adherencia subóptima al TAPD explique las tasas observadas de desescalada precoz del tratamiento antiagregante plaquetario inicial para pasar de ticagrelor a clopidogrel a causa de eventos hemorrágicos o la aparición de disnea, lo que de otro modo habría llevado a los pacientes a interrumpir prematuramente el tratamiento antiagregante plaquetario en el presente estudio. La evidencia que respalda esta hipótesis apunta que un retraso en el seguimiento ambulatorio más allá de las primeras 6 semanas después del SCA puede dar lugar a una menor adherencia a la medicación que derive en un peor resultado clínico a corto plazo³⁰. Por último, es posible que los resultados observados reflejen las crecientes preocupación y concienciación respecto a los posibles efectos adversos de los iP2Y₁₂ más potentes, con la correspondiente selección cuidadosa del tipo y una duración óptima del régimen antiagregante basada en el equilibrio más favorable entre los riesgos isquémico y hemorrágico.

En conjunto, nuestros resultados indican claramente que la cronología de la interrupción prematura del TAPD tiene parte crucial en el riesgo de eventos trombóticos recurrentes después de un SCA, cualesquiera sean el modo de abandono como el tipo de iP2Y₁₂ que se suspenda durante el seguimiento. En consonancia con la evidencia existente¹⁰, se observa que esta asociación no es lineal a lo largo del tiempo, de tal manera que se evidencia un notable exceso del riesgo de eventos trombóticos durante los primeros meses tras el alta hospitalaria. Hasta la fecha, existen pocos estudios que hayan intentado esclarecer si la asociación entre la interrupción prematura del TAPD y el riesgo de eventos recurrentes después de un SCA estaría moderada por la clase de iP2Y₁₂. Es interesante apuntar que, si bien la incidencia acumulada de MACE asociada con la disrupción del TAPD fue mayor con ticagrelor que con clopidogrel, tras ajustar la duración de la exposición a cada fármaco, se observó que esta asociación se modifica por el momento en que se produce la interrupción prematura del tratamiento, cualesquiera sean el modo de interrupción y el iP2Y₁₂ que se interrumpió. En concordancia con lo reportado en estudios previos^{6,25}, este riesgo fue máximo tras una disrupción del TAPD por falta de cumplimiento, en especial en los primeros 30 días posteriores al alta. Este hallazgo respalda la importancia clínica de la falta de adherencia al TAPD en las primeras semanas después de un SCA y abre interrogantes acerca de la seguridad de duraciones del TAPD ultracortas en situaciones de alto riesgo trombótico.

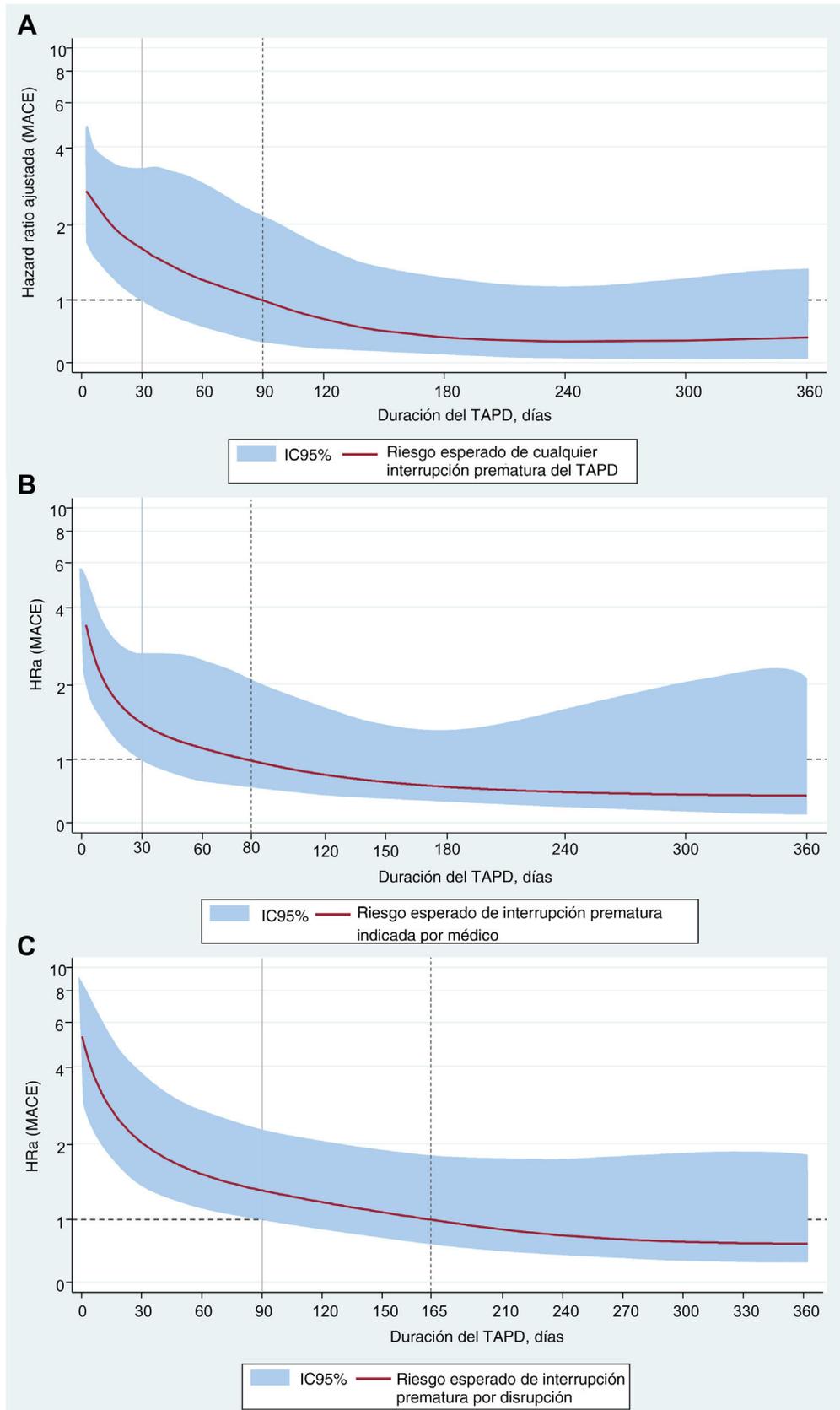


Figura 4. Las curvas de duración-respuesta muestran los valores de HRA (líneas rojas continuas) y los IC95% (bandas grises sombreadas) de los MACE como función continua de la duración del TAPD. En cada recuadro, las líneas verticales a trazos y continuas representadas sobre el eje x indican la duración de la exposición continua al TAPD en que las curvas suavizadas para la HRA y sus correspondientes IC95% cortan la línea a trazos horizontal del «efecto nulo» ($HRa = 1$). IM: infarto de miocardio; HRA: *hazard ratio* ajustada; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IPCW: ponderación de la probabilidad inversa de censura; MACE: eventos adversos cardiacos mayores; RLDu: revascularización urgente de lesión diana; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TS: trombosis del *stent*.

En este contexto, actualmente se desconoce si la reversibilidad de la unión al receptor P2Y₁₂ y la reversión más rápida del efecto antiagregante tras la interrupción del ticagrelor podría traducirse en un mayor riesgo de eventos trombóticos en comparación con la interrupción del clopidogrel¹⁰⁻¹². El presente análisis aporta nuevas evidencias respecto a esta controversia al no encontrar evidencia alguna de un mayor riesgo de eventos trombóticos tras la interrupción prematura y no programada del ticagrelor en comparación con la del clopidogrel durante los 12 meses siguientes a un SCA. Como novedad, el análisis basado en *splines* reveló que, en comparación con el clopidogrel, el aumento del riesgo de MACE observado después de la interrupción del ticagrelor fue atribuible en gran medida a los ciclos más cortos de TAPD asociados con el modo específico de interrupción del tratamiento, el abandono repentino, más que a una diferencia de efecto protrombótico de la interrupción prematura del ticagrelor en sí. Además, nuestro análisis indica la posibilidad de un punto de inflexión en el tiempo, que se situaría alrededor del tercer mes después del SCA, a partir del cual los riesgos asociados a una potencial interrupción prematura del TAPD podrían ser desdeñables. Estas observaciones, junto con los resultados de los estudios farmacodinámicos³¹, aportan una evidencia tranquilizadora en cuanto a que no parece que la reversibilidad de la inhibición plaquetaria con ticagrelor en comparación con clopidogrel se traduzca en un efecto rebote diferencial en la reactividad plaquetaria y el consiguiente incremento de riesgo de MACE tras su interrupción. No obstante, teniendo en cuenta el diferente impacto pronóstico asociado con el incumplimiento terapéutico a causa del copago farmacéutico en función de la clase de iP2Y₁₂, deberán dedicarse más esfuerzos a la identificación temprana y la prevención de potenciales conductas de falta de adherencia por la carencia de medios de los pacientes tratados con ticagrelor. De igual modo, este estudio resalta que cualquier avance encaminado a mejorar el asesoramiento a los pacientes sobre la importancia de la adherencia a la medicación y el conocimiento del fundamento del TAPD pueden ser de capital importancia para reducir al mínimo los riesgos relacionados con la falta de adherencia al tratamiento antitrombótico después de un SCA. Todas estas peculiaridades hacen que el registro CREA-ARIAM (*Safety and Effectiveness of Switching Between Antiplatelet Agents*, identificador de ClinicalTrials.gov NCT02500290) destaque respecto a sus predecesores al brindar una oportunidad única de profundizar en la excepcional e indiscutible relevancia pronóstica de la interrupción prematura del TAPD en la práctica clínica contemporánea.

Limitaciones

Es preciso reconocer algunas limitaciones de este estudio. En primer lugar, no pueden inferirse relaciones causales entre los patrones de interrupción prematura y los resultados clínicos, ya que no se puede descartar por completo la presencia de factores de confusión ocultos o no medidos ni un posible sesgo de detección. No obstante, los resultados de este estudio están respaldados por la gran granularidad de los datos obtenidos, que es difícil de alcanzar en la práctica para la inmensa mayoría de los estudios, y por el hecho de que los datos sobre adherencia fueran prospectivos e independientes del tratamiento asignado y la presencia de eventos clínicos. En segundo lugar, la falta de adherencia fue inicialmente reportada por los propios pacientes, lo que podría implicar una infradetección por sesgo de recuerdo. Sin embargo, para reducir al mínimo este sesgo de medición, el protocolo de estudio exigió una validación («adjudicación») mediante cualquier documentación fuente disponible de todos los potenciales eventos de interrupción prematura identificados durante todo el periodo de seguimiento del estudio. En tercer lugar, no se dispuso de información sobre el nivel socioeconómico y el porcentaje de copago farmacéutico, que

son factores que pueden contribuir de manera sustancial a la falta de adherencia a la medicación. No obstante, no parece que esta limitación afectara de manera significativa a los resultados del estudio, dado que solo una pequeña proporción de pacientes notificaron una interrupción por falta de adherencia debida al coste de la medicación. Por último, los análisis de sensibilidad y en diferentes subgrupos no tuvieron la potencia estadística suficiente para mostrar diferencias entre los grupos de estudio, por lo que deben considerarse meros generadores de hipótesis.

CONCLUSIONES

En esta cohorte contemporánea de pacientes con SCA no seleccionados, 1 de cada 12 interrumpió prematuramente el TAPD en los primeros 12 meses tras el evento índice. La falta de adherencia al TAPD se asoció con mayor riesgo de MACE en función del modo y el motivo de la interrupción prematura. Esta asociación fue moderada por la duración del TAPD, que resultó ser el más potente factor predictivo del riesgo trombótico asociado con la interrupción prematura del TAPD. El desproporcionado exceso de eventos trombóticos observado tras la interrupción prematura y no programada del ticagrelor se atribuyó en gran medida a la mayor tasa de interrupción por incumplimiento terapéutico, que conllevó duraciones de TAPD más cortas en comparación con el clopidogrel. Estos resultados exploratorios justifican ahondar en esfuerzos para identificar y prevenir la interrupción temprana del TAPD debida a una potencial falta de adherencia, especialmente entre los pacientes tratados con ticagrelor.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La falta de adherencia al TAPD continúa siendo un importante factor determinante del éxito del tratamiento y de mal pronóstico después de un SCA.
- El riesgo cardiovascular después de la interrupción prematura del TAPD varía en función del modo y la cronología de dicha interrupción. Sin embargo, esta evidencia no está exenta de limitaciones, dadas las diferencias existentes en el diseño y la definición de la falta de adherencia en los distintos estudios.
- No está claro que el riesgo isquémico después de la interrupción prematura del TAPD difiera en función del iP2Y₁₂ elegido.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- En este registro multicéntrico contemporáneo de pacientes con SCA no seleccionados (*all-comers*), 1 de cada 12 interrumpió prematuramente el TAPD.
- La interrupción prematura del TAPD se asoció con un aumento del riesgo de MACE, determinado principalmente por el modo y la cronología de la interrupción, de tal manera que el riesgo máximo fue el observado tras la interrupción por incumplimiento terapéutico en los 90 días posteriores al alta.
- Como resultado novedoso, al modelizar el efecto de la interrupción prematura del TAPD en el riesgo de MACE como una función continua de la duración de la exposición al tratamiento, la elección del iP2Y₁₂ no afectó de manera significativa a esta asociación.

FINANCIACIÓN

La obtención de los datos para este subanálisis contó en parte con el apoyo de una subvención de investigación no condicionada (ESR-17–13127) de AstraZeneca Pharmaceuticals España, SA. Esta empresa no tuvo intervención alguna en el diseño del estudio, la obtención, el análisis o la interpretación de los datos, la redacción del manuscrito ni con la decisión de presentarlo a publicación.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Todos los autores participaron en la obtención de los datos, tuvieron acceso a los datos pertinentes, realizaron una revisión crítica del manuscrito en cuanto a contenido intelectual importante y participaron en la redacción de la versión inicial, la revisión y la aprobación del manuscrito final para su presentación a publicación. M. Almendro-Delia, J.C. García-Rubira y J.A. Arboleda-Sánchez tuvieron pleno acceso a todos los datos del estudio y asumieron la responsabilidad de la integridad de dichos datos y de la exactitud de su análisis. Concepto y diseño del estudio: M. Almendro-Delia, J.C. García-Rubira; análisis e interpretación de los datos: M. Almendro-Delia, J.C. García-Rubira; validación de criterios de valoración con enmascaramiento: J.C. García-Rubira/M. Almendro-Delia/J.A. Arboleda-Sánchez; versión inicial del manuscrito: M. Almendro-Delia; coordinador del estudio: M. Almendro-Delia; supervisión del estudio: J.C. García-Rubira y J.A. Arboleda-Sánchez.

CONFLICTO DE INTERESES

M. Almendro-Delia ha recibido honorarios (pequeños) por conferencias formativas para Eli Lilly Co, Daiichi Sankyo y AstraZeneca y declara haber recibido pagos por consultoría de AstraZeneca y Daiichi Sankyo. Los demás autores no declaran ningún conflicto de intereses.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.05.008>.

BIBLIOGRAFÍA

- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53:34–78.
- Abu-Assi E, López-López A, González-Salvado V, et al. The risk of cardiovascular events after an acute coronary event remains high, especially during the first year, despite revascularization. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:11–18.
- Ho PM, Peterson ED, Wang L, et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA*. 2008;299:532–539.
- Arora S, Shemisa K, Vaduganathan M, et al. Premature ticagrelor discontinuation in secondary prevention of atherosclerotic CVD. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2454–2464.
- Mehran R, Baber U, Steg PG, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*. 2013;382:1714–1722.
- Moalem K, Baber U, Chandrasekhar J, et al. Incidence, predictors, and outcomes of DAPT disruption due to non-compliance vs. bleeding after PCI: insights from the PARIS Registry. *Clin Res Cardiol*. 2019;108:643–650.
- Schoos M, Power D, Baber U, et al. Patterns and impact of dual antiplatelet cessation on cardiovascular risk after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2019;123:709–716.

- Zeymer U, Cully M, Hochadel M. Adherence to dual antiplatelet therapy with ticagrelor in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention in real life. Results of the REAL-TICA registry. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2018;4:205–210.
- Zanchin T, Temperli F, Karagiannis A, et al. Frequency, reasons, and impact of premature ticagrelor discontinuation in patients undergoing coronary revascularization in routine clinical practice: results from the Bern percutaneous coronary intervention registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11:e006132.
- Ueki Y, Zanchin T, Losdat S, et al. Self-reported nonadherence to P2Y12 inhibitors in patients undergoing percutaneous coronary intervention: Application of the medication nonadherence academic research consortium classification. *PLoS One*. 2022;17:e0263180.
- Turgeon RD, Koshman SL, Youngson E, et al. Association of ticagrelor vs clopidogrel with major adverse coronary events in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA Intern Med*. 2020;180:420–428.
- Harding SA, Holley A, Wilkins B, Fairley S, Simmonds M, Larsen PD. Contemporary antiplatelet therapy in acute coronary syndromes: are there differences in outcomes and discontinuation between clopidogrel and ticagrelor? *Intern Med J*. 2017;47:1298–1305.
- Almendro-Delia M, García-Alcántara A, de la Torre-Prados MV, et al. Safety and efficacy of prasugrel and ticagrelor in acute coronary syndrome. Results of a “real world” multicenter registry. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:952–959.
- Almendro-Delia M, Blanco-Ponce E, Carmona-Carmona J, et al. Comparative safety and effectiveness of ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndrome: an on-treatment analysis from a multicenter registry. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:887748.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33:2551–2567.
- Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115:2344–2351.
- 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.
- Robins JM, Finkelstein DM. Correcting for noncompliance and dependent censoring in an AIDS clinical trial with inverse probability of censoring weighted (IPCW) log-rank tests. *Biometrics*. 2000;56:779–788.
- Sauerbrei W, Royston P, Look M. A new proposal for multivariable modelling of time-varying effects in survival data based on fractional polynomial time-transformation. *Biom J*. 2007;49:453–473.
- Hosmer DW, Lemeshow S. Confidence interval estimation of interaction. *Epidemiology*. 1992;3:452–456.
- Mathews R, Wang TY, Honeycutt E, et al. Persistence with secondary prevention medications after acute myocardial infarction: Insights from the TRANSLATE-ACS study. *Am Heart J*. 2015;170:62–69.
- Ferreira-González I, Marsal JR, Ribera A, et al. Background, incidence, and predictors of antiplatelet therapy discontinuation during the first year after drug-eluting stent implantation. *Circulation*. 2010;122:1017–1025.
- Kinlay S, Quach L, Cormack J, et al. Premature discontinuation of dual antiplatelet therapy after coronary stenting in veterans: characteristics and long-term outcomes. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e018481.
- Fosbøl EL, Ju C, Anstrom KJ, et al. Early cessation of adenosine diphosphate receptor inhibitors among acute myocardial infarction patients treated with percutaneous coronary intervention: insights from the TRANSLATE-ACS study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9:e003602.
- Redfors B, Kirtane AJ, Liu M, et al. Dual antiplatelet therapy discontinuation, platelet reactivity, and adverse outcomes after successful percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2022;15:797–806.
- Winter MP, von Lewinski D, Wallner M, et al. Incidence, predictors, and prognosis of premature discontinuation or switch of prasugrel or ticagrelor: the ATLANTIS-SWITCH study. *Sci Rep*. 2019;9:8194.
- Fiocca L, Rossini R, Carioli G, et al. Adherence of ticagrelor in real world patients with acute coronary syndrome: The AD-HOC study. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2022;42:101092.
- Wang TY, Kaltenbach LA, Cannon CP, et al. Effect of medication co-payment vouchers on P2Y12 inhibitor use and major adverse cardiovascular events among patients with myocardial infarction: the ARTEMIS randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:44–55.
- Tajchman DH, Nabi H, Aslam M, et al. Initiation of and persistence with P2Y12 inhibitors in patients with myocardial infarction according to revascularization strategy: a nationwide study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021;10:774–786.
- Faridi KF, Peterson ED, McCoy LA, Thomas L, Enriquez J, Wang TY. Timing of first postdischarge follow-up and medication adherence after acute myocardial infarction. *JAMA Cardiol*. 2016;1:147–155.
- Gurbel PA, Blieden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET/OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation*. 2009;120:2577–2585.