

Lo mejor del Congreso 2020 de la Sociedad Europea de Cardiología

Día 2

Aspirin with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation (POPULAR TAVI [Cohort A])

El tratamiento antitrombótico posterior al implante percutáneo de la válvula aórtica (TAVI) en pacientes sin indicación de anticoagulación, era empírico hasta la fecha. La mayoría de los estudios eran observacionales y de bajo poder estadístico, y no habían determinado si el tratamiento con antiagregación simple (SAPT) o doble (DAPT) era el más apropiado, por lo cual las indicaciones en las guías de práctica clínica se basan en opinión de expertos.

Un metaanálisis⁽¹⁾ de dos estudios randomizados y dos estudios observacionales (672 pacientes) mostró que no había diferencia estadísticamente significativa entre el uso de SAPT o DAPT posterior a TAVI con respecto a los eventos adversos netos o sus componentes en 30 días. Sin embargo, existió una tendencia a mayor sangrado en los pacientes con DAPT. Mangieri y colaboradores⁽²⁾ demostraron que el tratamiento con DAPT por aproximadamente 5 meses (N=331) en comparación con el tratamiento con SAPT (N=108) no determinó diferencias en los eventos clínicos y la trombosis valvular al año.

Con estos antecedentes, el Dr. Jorn Brouwer y colaboradores diseñaron POPULAR TAVI, Cohorte A⁽³⁾, con la hipótesis de que el uso aislado de ácido acetil-salicílico (AAS) podría determinar menor incidencia de sangrado respecto a su combinación con clopidogrel por 3 meses, y podría ser no inferior con respecto al objetivo compuesto de sangrado o eventos tromboembólicos y al compuesto de eventos tromboembólicos, en pacientes que recibieran TAVI y que no tuvieran una indicación establecida de anticoagulación oral a largo plazo. Durante el Congreso, el Dr. Jurriën Ten Berg, investigador *senior* del estudio, indicó que no se realizó una comparación con la terapia con clopidogrel por razones logísticas, dado que usualmente la mayoría de pacientes ya reciben AAS. Este grupo presentó previamente la Cohorte B del estudio, en la que encontraron que el uso de clopidogrel más anticoagulantes orales se asoció a mayor incidencia de sangrado, sin disminución de los eventos isquémicos en comparación con el uso de anticoagulación aislada, en pa-

cientes con indicación establecida de uso de anticoagulantes.

POPULAR TAVI (Cohorte A) es un estudio iniciado por el investigador, multicéntrico (17 centros de Europa), randomizado, abierto (con comité ciego para la evaluación de objetivos clínicos), de un año de seguimiento. Patrocinado por el Hospital San Antonio (Holanda) y apoyado por la Organización Holandesa para la Investigación en Salud y el Desarrollo (ZonMw). Los autores declararon que no existió participación de la industria. Incluyó a todos los pacientes que recibieron TAVI sin indicación de anticoagulación oral a largo plazo y que firmaron el consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: implante de un stent coronario liberador de drogas en los 3 meses previos, o implante de un stent metálico en el mes previo a TAVI.

Los pacientes fueron randomizados 1:1, al menos 1 día y no más de 90 días antes de TAVI, a recibir AAS (80-100 mg/día) en forma aislada, o AAS (80-100 mg/día) más clopidogrel (dosis carga de 300 mg el día previo a TAVI seguido de 75 mg/día por 3 meses luego del TAVI). En ambos grupos se continuó con AAS en forma indefinida. En pacientes que no habían usado AAS previamente, se administró una dosis de carga de 300 mg el día previo a TAVI. En pacientes que recibían clopidogrel por otras razones médicas los investigadores consultaron a su médico tratante la posibilidad de cambiar a AAS. Si el cambio no era aceptado, los pacientes recibían una dosis de 75 mg de clopidogrel por día. Todos los agentes antiplaquetarios fueron descontinuados al menos 5 días previos a TAVI. Se realizó seguimiento médico a los 3, 6 y 12 meses, y ecocardiografía transtorácica a los 6 meses posterior a TAVI.

Los dos objetivos primarios, evaluados por superioridad, fueron todos los sangrados (menor, mayor, y potencialmente mortal o incapacitante) y el sangrado no asociado al procedimiento, en un periodo de 12 meses. Los objetivos secundarios se evaluaron por no inferioridad. El primer objetivo secundario fue un compuesto de sangrado o eventos tromboembólicos, y consistió de muerte por causas cardiovasculares, sangrado no asociado al procedi-

miento, ataque cerebrovascular (ACV) por todas las causas, o infarto de miocardio. El segundo objetivo secundario fue un compuesto de muerte por causas cardiovasculares, ACV isquémico, o infarto de miocardio. Para la clasificación de las complicaciones hemorrágicas utilizaron la clasificación del *Bleeding Academic Research Consortium Definition for Bleeding* (BARC) según el *Valve Academic Research Consortium* (VARC).

Desde diciembre 2013 a marzo 2019 fueron randomizados 690 pacientes, de los cuales 25 fueron excluidos (la mayoría porque TAVI no se inició, fue abortado o convertido a procedimiento abierto). Incluyeron 665 pacientes al análisis por intención de tratar modificado, 331 en el grupo de AAS y 334 en el de AAS más clopidogrel. La edad media fue de $80,0 \pm 6,3$ años. El 48,7% de los pacientes fueron mujeres, el score de riesgo STS medio fue de 2,6%, existió enfermedad coronaria en 40%, un 26% tenía fracción de eyección del ventrículo izquierdo $< 50\%$, en 90% fue usado el acceso femoral, se implantó la prótesis Sapien 3, Edwards Lifesciences en 45% de los pacientes y la prótesis CoreValve Evolut R/Pro, Medtronic en 38%, y se utilizó dispositivos de protección embólica en 5% de los pacientes.

Dentro del grupo de AAS, 16 (4,8%) pacientes recibieron clopidogrel solo. Durante el estudio, 8 pacientes del grupo de AAS y 2 pacientes del grupo de AAS más clopidogrel, sufrieron cruzamiento entre grupos. No existió pérdida de seguimiento. Dentro del grupo de AAS más clopidogrel, existió una adherencia de 89,2% al clopidogrel durante los 3 meses, con un uso medio de este fármaco de 92 días (rango IQ: 90 a 92 días). Se inició anticoagulación oral en 44 (13,3%) pacientes del grupo de AAS y en 32 (9,6%) pacientes del grupo de AAS más clopidogrel, dentro de una media de 12 días y 6 días luego de TAVI, respectivamente. La principal razón para el inicio de anticoagulación oral fue la aparición de fibrilación auricular.

A los 12 meses, existió sangrado de cualquier tipo en 50 (15,1%) pacientes del grupo AAS (en 17 pacientes fue mayor, incapacitante o amenazó la vida) y en 89 (26,6%) pacientes del grupo de AAS más clopidogrel (en 36 pacientes fue mayor, incapacitante o amenazó la vida) (RR: 0,57; IC95%: 0,42–0,77; $p=0,001$). El sangrado no asociado al procedimiento ocurrió en 50 pacientes (15,1%) y en 83 (24,9%) pacientes, respectivamente (RR: 0,61; IC95%: 0,44–0,83; $p=0,005$). Existió sangrado del acceso en 29 de los 50 pacientes que recibieron AAS y en 48 de los 89 pacientes que recibieron AAS más clopidogrel, pero al no cumplir el criterio BARC de sangrado no fueron clasificados como asociados al procedi-

miento. Con estos resultados el grupo de AAS cumplió el criterio de superioridad.

El primer objetivo secundario ocurrió en 76 (23,0%) pacientes del grupo AAS y en 104 (31,1%) pacientes del grupo AAS más clopidogrel, cumpliendo tanto el criterio de no inferioridad como el de superioridad (RR: 0,74; IC95%: 0,57–0,95; $p=0,04$; p de no inferioridad $<0,001$). El segundo objetivo secundario ocurrió en 32 (9,7%) pacientes del grupo AAS y en 33 (9,9%) pacientes del grupo AAS más clopidogrel, cumpliendo el criterio de no inferioridad, pero no el de superioridad (RR: 0,98; IC95%: 0,62–1,55; $p=0,93$; p de no inferioridad=0,004).

De otros eventos se destaca que ocurrió ACV en 17 (5,1%) pacientes que recibieron AAS y en 19 (5,7%) pacientes que recibieron AAS más clopidogrel, los cuales fueron incapacitantes en 6 (1,8%) pacientes y en 5 (1,5%) pacientes, respectivamente. Ocurrió una hemorragia cerebral en el grupo de AAS más clopidogrel. Encontraron trombosis sintomática de la válvula aórtica en 3 (0,9%) pacientes del grupo AAS y en 1 (0,3%) paciente del grupo AAS más clopidogrel, además, existió aumento del gradiente valvular (>10 mmHg) en 10 (3,0%) pacientes y en 11 (3,3%) pacientes, respectivamente. El Dr. Jurriën Ten Berg comentó que, si se hubiera tratado de una población de mayor riesgo, por ejemplo, como en la que se realizaba TAVI hace 10 años, el uso de AAS con clopidogrel podría haber sido útil, pero en la población TAVI actual, el uso de AAS es suficiente, *“creo que el beneficio de agregar clopidogrel no es tan importante como los sangrados que infringimos, por lo que, al final la conclusión es la misma: no usar clopidogrel en estos pacientes”*.

De las limitaciones del estudio se destacan: 1) su diseño abierto, tanto los pacientes como los investigadores conocían los tratamientos asignados; 2) que el estudio fue diseñado para el compuesto de sangrado o eventos tromboembólicos y no para el análisis de eventos tromboembólicos solo, por lo que no se pueden hacer inferencias clínicas sobre este dato; 3) que no se utilizó tomografía computarizada para la detección de trombosis subclínica, y 4) que no se utilizó una definición de sangrado diseñada para la población de TAVI.

Los autores concluyeron que el uso aislado de AAS (en comparación con el uso de AAS más clopidogrel por 3 meses), redujo la tasa de eventos de sangrado, incluyendo los sangrados mayores, que amenazan la vida e incapacitante, y no aumentó la tasa de eventos tromboembólicos.

Al finalizar la exposición el Dr. Jurriën Ten Berg manifestó que: *“estas dos cohortes muestran definitivamente que el esquema AAS o de anticoa-*

gulación oral aislada debería de ser el empleado en estos pacientes”, y que este resultado va a cambiar las guías de práctica clínica.

Dr. Carlos Guamán Valdivieso
Editor adjunto
Revista Uruguaya de Cardiología

Bibliografía

1. **Hassell M, Hildick-Smith D, Durand E, Kikert W, Wiegerinck E, Stabile E, et al.** Antiplatelet therapy following transcatheter aortic valve implantation. *Heart*. 2015 Jul;101(14):1118-25. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307053
2. **Mangieri A, Jabbour R, Montalto C, Pagnesi M, Regazzoli D, Ancona M, et al.** Single-Antiplatelet Therapy in Patients with Contraindication to Dual-Antiplatelet Therapy After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2017 Apr 1;119(7):1088-1093. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.11.065
3. **Brouwer J, Nijenhuis V, Delewi R, Hermandes R, Holvoet W, Dubois C, et al.** Aspirin with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation. *N Engl J Med*. 2020 Aug 30. doi: 10.1056/NEJMoa2017815. Online ahead of print.