Artículo de Revisión Sistemática

Antiagregación plaquetaria dual en prevención secundaria en enfermedad coronaria y cerebrovascular y trombocitopenia: Revisión Sistemática

Dual antiplatelet therapy in secondary prevention for coronary and cerebrovascular disease and thrombocytopenia: A Systematic Review

Mauricio Manrique-Samer[1], Marcela F. Ibáñez-Gamboa[1], José E. Cita-Pardo[2], Oscar M. Muñoz Velandia[3, 4].

1 Estudiante posgrado Pontificia Universidad Javeriana. 2 Hospital Universitario San Ignacio. 3 Departamento de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana. 4 Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 30 de Octubre de 2024
Aceptado después de revisión
el 6 de Enero de 2025
www.revistafac.org.ar

Los autores declararan no presentar conflictos de interés.

Palabras clave:
Doble antiagregación plaquetaria,
prevención secundaria,
accidente cerebrovascular,
infarto al miocardio,
trombocitopenia.

RESUMEN

Introducción: La enfermedad coronaria y cerebrovascular son las principales causas de morbimortalidad y discapacidad. La coexistencia con la trombocitopenia se asocia a peores desenlaces. La terapia antiagregante simple y dual se utilizan en prevención secundaria. Sin embargo, su uso en pacientes con trombocitopenia aumenta el riesgo de sangrado.

Objetivos: El objetivo de esta revisión sistemática es sintetizar la información sobre los potenciales riesgos y beneficios de la terapia antiagregante dual comparado con la terapia simple o con no terapia antiagregante, en pacientes adultos con trombocitopenia en prevención secundaria.

Material y métodos: Se realizó una revisión sistemática de la literatura de estudios aleatorizados y no aleatorizados en las principales bases de datos que reportaran desenlaces de eficacia y seguridad. Se evaluó la calidad con la herramienta ROBINS I y se reportaron los desenlaces mediante tablas de perfiles de evidencia.

Resultados: Dado la heterogeneidad entre los estudios, no fue posible realizar un metaanálisis. Dos estudios indicaron una menor tasa de mortalidad y eventos isquémicos con terapia antiagregante dual basada en clopidogrel, mientras que otro encontró mayor mortalidad con terapia dual basada en ticagrelor. Los eventos de sangrado mayor fueron mayores con terapia dual basada en ticagrelor, mientras que con clopidogrel-ASA fueron menores.

Conclusiones: La evidencia sugiere un posible beneficio de la terapia antiagregante dual en pacientes con trombocitopenia en prevención secundaria de enfermedad coronaria y cerebrovascular, especialmente con clopidogrel-ASA. La ausencia de ensayos clínicos aleatorizados y la información limitada de estudios no aleatorizados dificulta la generación de recomendaciones. La decisión de uso de la terapia antiagregante dual debe ser basada en el riesgo isquémico y hemorrágico, y el mismo debe ser personalizado.

Dual antiplatelet therapy in secondary prevention for coronary and cerebrovascular disease and thrombocytopenia: A Systematic Review

Keywords:
Platelet aggregation inhibitors,
secondary prevention,
stroke,
myocardial infarction,
thrombocytopenia.

ABSTRACT

Introduction: Coronary heart disease and cerebrovascular disease are the main causes of mortality and disability. Association with thrombocytopenia increases the risk of complications. Single and dual antiplatelet therapy are part of secondary prevention. However, antiplatelet therapy in patients with thrombocytopenia raises the risk of bleeding.

Objective: The objective of this systematic review is to synthesize information on the potential risks and benefits of dual antiplatelet therapy compared to single or no antiplatelet therapy, in adults with thrombocytopenia in secondary prevention of coronary heart disease and cerebrovascular disease.

Autor para correspondencia: **Dr. Mauricio Manrique Samer.** Carrera 8 #95-60. Bogotá, Cundinamarca. Colombia. Código Postal: 110221. *e-mail:* mauricio.manrique@javeriana.edu.co

Methods: A systematic literature review of randomized and non-randomized studies reporting efficacy and safety outcomes was performed in the main databases. Evidence quality was evaluated with the ROBINS I tool, and outcomes were reported through evidence profile tables.

Results: Given the heterogeneity between studies, a meta-analysis of the data was not possible. Two studies indicated a lower rate of mortality and ischemic events with clopidogrel-based dual antiplatelet therapy, while one study found higher mortality with ticagrelor-based therapy. Major bleeding events were more frequent with ticagrelor-based therapy, while they were lower with clopidogrel-ASA.

Conclusions: Evidence suggests a possible benefit of dual antiplatelet therapy in patients with thrombocytopenia in secondary prevention of coronary heart disease and cerebrovascular disease, especially with clopidogrel-ASA. The absence of randomized clinical trials and the limited information from non-randomized studies limits the possibility of making solid recommendations. The decision to use dual antiplatelet therapy should be guided by clinical judgment, considering individualized risks and benefits.

ABREVIATURAS

DAPT: terapia antiagregante dual
EC: enfermedad Coronaria
ECV: enfermedad cerebrovascular
ERC: enfermedad Renal Crónica
HTA: hipertensión arterial
SAPT: terapia antiagregante simple
SCA: síndrome coronario agudo

INTRODUCCIÓN

La enfermedad coronaria y cerebrovascular representan las dos principales causas de mortalidad y discapacidad a nivel mundial, con un estimado de 7 millones de muertes anuales y 129 millones de años de vida ajustados por discapacidad (DALYs), y 6 millones de muertes y 143 millones de DALY, respectivamente[1,2]. Sin embargo, los avances en su tratamiento han aumentado la sobrevida de estos pacientes, lo que favorece la coexistencia con otras comorbilidades, incluyendo la trombocitopenia.

Hasta un 5% de los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) tienen trombocitopenia de base, y hasta un 13% de ellos la desarrollan posteriormente[3]. Asimismo, se ha reportado un recuento bajo de plaquetas en el 2.3% de pacientes con enfermedad cerebrovascular (ECV) isquémica, siendo un factor pronóstico que aumenta hasta seis veces el riesgo de mortalidad hospitalaria[4]. De hecho, las condiciones que llevan a la trombocitopenia aumentan el riesgo de padecer enfermedad coronaria y cerebrovascular por múltiples mecanismos, incluyendo diversas enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, cáncer, deficiencias nutricionales, hiperesplenismo y relacionada con medicamentos, lo que conlleva un riesgo cardiovascular hasta 38% mayor[3].

Se ha demostrado que la terapia antiagregante dual (DAPT) disminuye hasta un 50% el riesgo de mortalidad y eventos trombóticos después de un evento isquémico agudo, beneficio que puede ser especialmente importante durante el primer mes de manejo[5,6]. Sin embargo, en la población con trombocitopenia, su uso genera el dilema de proporcionar tratamiento antiagregante a una población con un riesgo inherente de sangrado. Hasta el momento, pocos estudios han buscado evaluar el beneficio y los riesgos de la terapia DAPT en esta población, y la evidencia que proporcionan no ha sido sintetizada de forma sistemática[7,8,9]. Esto ha condicionado una falta de consenso de las sociedades científicas sobre cuál es el manejo ideal de estos pacientes, representando un reto en la práctica clínica[10,11,12,13].

El objetivo de la presente revisión sistemática es sintetizar la información sobre los potenciales riesgos y beneficios de la terapia DAPT comparado con terapia antiagregante simple (SAPT) o con no terapia antiagregante, en los pacientes adultos con trombocitopenia que se encuentran en prevención secundaria de síndrome coronario agudo y evento cerebrovascular.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y aprobación

Se realizó una revisión sistemática de la literatura, incluyendo estudios aleatorizados y no aleatorizados, teniendo en cuenta recomendaciones específicas para la síntesis combinada de ambos tipos de estudios[14,15]. El estudio fue aprobado por el comité de ética de la Pontificia Universidad Javeriana (No de acta FM-CIE-0595-24). El protocolo fue publicado en PROSPERO (CRD42024544138).

Criterios de inclusión y exclusión

Para ser incluidos, los estudios tenían que evaluar pacientes mayores de 18 años, con trombocitopenia (definida con un recuento plaquetario <150.000 cel/μL), en prevención secundaria de síndrome coronario agudo, ataque cerebrovascular isquémico agudo o ataque isquémico transitorio. Además, debían comparar dos brazos de tratamiento: terapia DAPT (definida como aspirina más algún iP2Y12), con terapia SAPT (definida como uso de aspirina o clopidogrel o ticagrelor o prasugrel de forma individual), o ninguna terapia. Finalmente, deberían reportar al menos uno de los siguientes desenlaces de interés: muerte, reinfarto,

nuevo evento cerebrovascular, sangrado mayor, sangrado menor o hipersensibilidad a la medicación. Los estudios de un solo brazo, o aquellos que reportaban la combinación de anticoagulante con terapia DAPT o 3 o más antiagregantes fueron excluidos.

Búsqueda y selección

Se consultaron las bases de datos de PubMed (MedLine), EMBASE (Elsevier) y LILACs hasta mayo de 2024. Se incluyeron experimentos clínicos aleatorizados y estudios observacionales que hubiesen sido publicados en español e inglés a partir de 1997, momento en que FDA aprueba el uso del clopidogrel. Los términos de búsqueda usados fueron "Thrombocytopenia", "Blood Platelet Disorders", "Coronary Disease", "Acute Coronary Syndrome", "Myocardial Infarction", "Stroke", "Ischemic Attack, Transient", "Aspirin", "Acetylsalicylic acid", "Clopidogrel", "Prasugrel Hydrochloride", y "Ticagrelor". Las estrategias de búsqueda para cada base de datos pueden ser consultadas en el apéndice 1. Las referencias duplicadas se eliminaron con la herramienta de Mendeley.

Dos investigadores (MMS y MIG), de manera independiente, seleccionaron los artículos por título y resumen. De los artículos potencialmente elegibles, se evaluó el texto completo. Todas las discrepancias que surgieron fueron identificadas y resueltas por consenso o por un tercer investigador (OMM). El proceso de selección se muestra según la recomendación PRISMA en la *figura 1*.

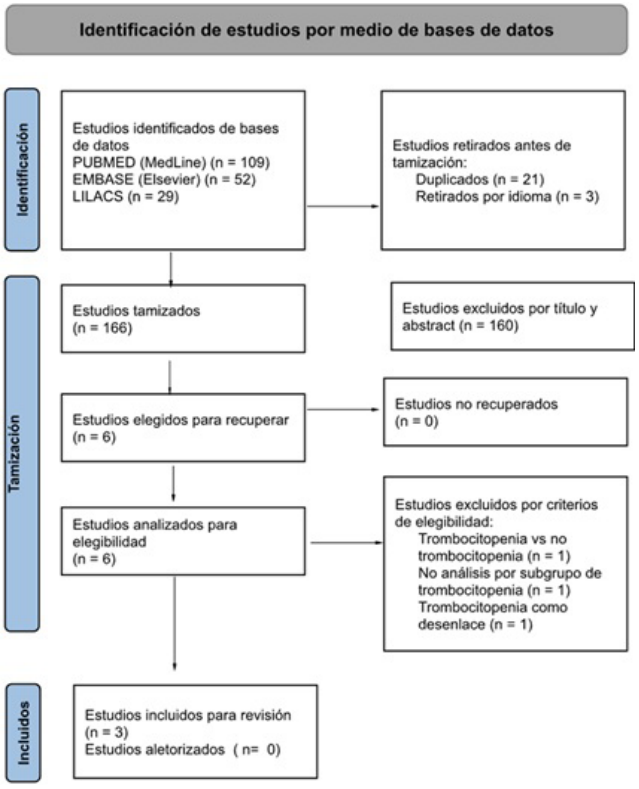


FIGURA 1.
Flujograma PRISMA[18].

Extracción de datos

Una vez realizada la selección inicial, se realizó la extracción de datos de manera pareada, independiente y estandarizada por dos revisores (MMS y MIG). Nuevamente, las discrepancias que surgieron fueron identificadas y resueltas por consenso o por un tercer investigador (OMM). Los datos relevantes que se rescataron de los artículos fueron: autor, año de publicación, tipo de estudio, intervención utilizada (DAPT), control (SAPT), número de participantes, indicación de terapia, edad, sexo, etiología y grado de la trombocitopenia, comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad coronaria, diabetes, ECV previo, cáncer, cirrosis, enfermedad renal crónica y anemia), sangrado previo y el tiempo de seguimiento.

Evaluación de la calidad

Para los estudios aleatorizados se planeó usar la herramienta de la colaboración Cochrane en su versión 2 (RoB2) . Para los estudios no aleatorizados, se planeó llevar a cabo la evaluación de la calidad mediante la herramienta ROBINS I. Esta herramienta permite clasificar el riesgo de sesgo global para cada estudio y cada desenlace, definiéndolo como "bajo", "moderado", "grave" o "crítico", según tres dominios del estudio "antes de la intervención", "en el momento de la intervención" y "después de la intervención"[17].

Análisis de datos

Se planificó la síntesis de los resultados de estudios primarios mediante metaanálisis de la información, si la heterogeneidad clínica era baja en términos de población, intervenciones utilizadas, resultados medidos o tiempo de seguimiento, utilizando el software RevMan (Review Manager), recomendado por la colaboración Cochrane con un modelo de efectos aleatorios. En caso de identificar alta variabilidad clínica se planeó sintetizar la información a través de tablas de perfiles de evidencia para cada desenlace evaluado, sin metaanálisis, diferenciando los resultados de estudios aleatorizados y no aleatorizados. Adicionalmente, se planteó hacer un análisis por subgrupos según el tipo de inhibidor del receptor plaquetario P2Y 12 de adenosina difosfato plaquetario (iP2Y12), el grado de trombocitopenia, la presencia de cáncer y la indicación de antiagregación dual, si así lo permitieran la información recolectada. Finalmente, en caso de encontrar más de 10 estudios que evaluaran un mismo desenlace, se planeó realizar un análisis con funnel plot para evaluar el riesgo de publicación.

RESULTADOS

Se identificaron un total de 109 de estudios, de los cuales 3 estudios no aleatorizados se incluyeron en el análisis[7,8,9]. Dichos estudios fueron realizados en Estados Unidos, Taiwán y China[7,8,9]. No fue incluido ningún estudio aleatorizado y solo uno evaluó desenlaces cerebrovasculares. El proceso de selección se presenta en el diagrama PRISMA *(Figura 1)*[18]. Las características de los pacientes incluidos en los estudios y los desenlaces evaluados se presentan en la *tabla 1*.

TABLA 1.
Características de los estudios incluidos

Autor	Tipo de Estudio	Intervención	Control	N de Pacientes	Indicación de terapia	Edad	Sexo Masc.	Etiología de trombocitopenia	Grado de trombocitopenia*	Sangrado previo	Comorbilidades	Tiempo de seguimiento
Yu-Ying, 2022	Observacional retrospectivo	ASA + clopidogrel 64%	ASA 21% o Clopidogrel 15%	468	SCA	SAPT 72.52 (+13.6) DAPT 70.77 (+12.5)	73%	Disminución de producción: 62 (13.2%) Hiperesplenismo: 87 (18.5%%) No conocido: 319 (68.3%)	Leve 83.7% Moderada 13.7% Severa 2.6%	NR	DM 35%, ECV previo 15.5%, EC 23.5%.	30 días
Chen, 2021	Observacional retrospectivo	ASA + ticagrelor 4%	ASA o Clopidogrel 96%	936	SCA	67:1 ± 10:2	81%	NR	Promedio 85 x 103/μL (RIQ 74-94 x 103/μL)	NR	HTA 55%, ERC 6%, hepatopatía crónica 2%, ECV previo 2.2%	Intra-hospitalario. Mediana 5 días (RIQ 3-7 días)
Iliescu, 2018	Observacional retrospectivo	ASA + clopidogrel 28%	SAPT 42% No terapia 31%	98	SCA	66.9 (+8.52)	83%	Cáncer 100%	Leve-Moderada 42.9% Severa 20.4%	NR	HTA 86%, cáncer 100%	22 meses

ASA: ácido acetil salicílico; **DAPT:** terapia antiagregante dual; **DAPTica:** terapia antiagregante dual con ticagrelor; **DM:** diabetes mellitus; **EC:** enfermedad coronaria; **ECV:** enfermedad cerebrovascular; **ERC:** enfermedad renal crónica; **SAPT:** terapia antiagregante simple; **HTA:** hipertensión arterial; **NR:** no reportado; **RIQ:** rango intercuartílico; **SCA:** síndrome coronario agudo. **(*)** Trombocitopenia leve 100.000-150.000 cel/μL, moderada 50.000-100.000 cel/μL, severa 30.000-50.000 cel/μL, profunda <30.000 cel/μL

Los tres estudios analizados fueron observacionales y retrospectivos, analizaron preferentemente a pacientes con enfermedad coronaria, y la terapia DAPT se basó en gran parte en ASA en combinación con clopidogrel. El promedio de edad fue similar en los tres estudios, alrededor de 70 años, la mayoría de la población fueron hombres. Las comorbilidades más frecuentemente reportadas fueron la hipertensión arterial y la diabetes mellitus. La mayoría de los pacientes tuvieron un promedio de plaquetas entre 50.000 a 150.000, por lo que la mayoría de los pacientes tenía trombocitopenia leve a moderada.

La terapia de antiagregación dual estaba compuesta principalmente por aspirina y clopidogrel. Solo en un estudio se utilizó ticagrelor[9]. El infarto del miocardio sin elevación del segmento ST fue la indicación para la antiagregación dual más frecuente en dos de los estudios. Uno de los estudios incluyó exclusivamente pacientes con cáncer, la mayoría con neoplasia hematológica[9]. Sin embargo, la etiología de la trombocitopenia en su mayoría no era conocida.

Los tiempos de seguimiento en los tres estudios fueron diferentes, con seguimientos de 5 días intrahospitalarios para Chen y colaboradores, 30 días en Yu Ying y colaboradores, y 22 meses para Iliescu, lo cual impidió el metaanálisis de datos dado la alta heterogeneidad entre los tiempos de evaluación[7,8,9].

Evaluación de Calidad

La evaluación de la calidad de los estudios se llevó a cabo con la herramienta ROBINS I, ya que se encontraron exclusivamente estudios no aleatorizados. Este proceso se presenta en la *figura 2*. Con respecto a la población a estudio, en el grupo de Yu Ying li y colaboradores, se identificaron diferencias estadísticamente significativas en las características basales entre los dos grupos, incluyendo sexo, uso de betabloqueadores y de estatinas[8]. Así mismo los pacientes en terapia de antiagregación simple tuvieron mayor riesgo de sangrado a pesar del ajuste por factores conocidos, pudiendo generar así sesgo de confusión. Solo en un estudio fue reportada la causa de la trombocitopenia, entendiendo que su etiología puede ser una variable independiente de mortalidad y mayor riesgo de sangrado, lo cual podría conllevar a un sesgo de confusión.

Dos estudios fueron clasificados con riesgo bajo y un estudio con riesgo moderado. Los resultados de la evaluación del riesgo de sesgo se presentan en la *figura 2*.

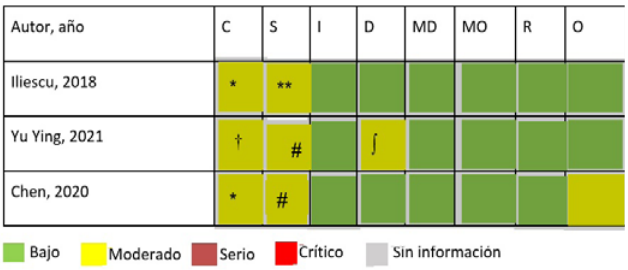


FIGURA 2.
Herramienta ROBINS I
*No se controló por diabetes, edad, HTA; ** No hay forma de evaluar tasa de cambio de brazo; †Existe diferencia en la severidad de trombocitopenia entre los brazos; # No hay forma de evaluar tasa de cambio de brazo; ∫ No se pudo evaluar el efecto de adherirse a la intervención
C: sesgo por confusión; **S:** Sesgo en la selección de participantes en el estudio; **I:** Sesgo en la clasificación de intervenciones; **D:** Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas; **MD:** sesgo debido a datos faltantes; **MO:** sesgo debido a la medición de resultados; **R:** sesgo en la selección del resultado informado; **O:** riesgo general de sesgo

DESENLACES CLÍNICOS

Muerte

En la *tabla 2a* se muestran los resultados de mortalidad. Dos de los estudios reportaron tasas de mortalidad y uno de ellos análisis de sobrevida. Se encontró menor tasa de mortalidad y mejor sobrevida con el uso de antiagregación dual para los 2 estudios que evaluaron terapia DAPT con clopidogrel-ASA, sin embargo, con imprecisión en los estimativos. En un estudio, que evaluaba el uso de ticagrelor-ASA como terapia dual la tasa de mortalidad fue más alta con DAPT (OR 2.67; IC 95% 0.39-18.23, p=0.5)[7].

Reinfarto

En la *tabla 2b* se muestra que solo un estudio evaluó un nuevo evento isquémico de miocardio[7,8]. Similar a lo encontrado para mortalidad, hubo menos eventos con la terapia de antiagregación dual con clopidogrel-ASA, nuevamente con imprecisión en los estimativos.

Nuevo evento cerebrovascular

En la *tabla 2c* se muestran los resultados de los 2 estudios que evaluaron un nuevo evento cerebrovascular[7,8]. Nuevamente, hubo menos eventos cerebrovasculares con la terapia dual con clopidogrel-ASA comparado con SAPT, y más con la combinación de Ticagrelor -ASA.

Sangrado mayor

En la *tabla 3a* se muestran los resultados de los eventos de sangrado mayor. En el estudio Yu ying encontraron menos eventos de sangrado mayor y sangrado total en los pacientes con terapia de antiagregación dual (Clopidogrel-ASA), diferente a lo reportado por Chen y colaboradores, quienes encontraron más eventos de sangrado mayor intrahospitalario en el grupo de terapia dual de antiagregación (Ticagrelor-ASA)[8].

Sangrado menor

Solo el estudio de Chen y colaboradores evaluó los eventos de sangrado menor, encontrando menos eventos en los pacientes con antiagregación dual, con tan pocos eventos que no permitieron la estimación de un intervalo de confianza *(Tabla 3b)*[7].

Hipersensibilidad

No se reportaron eventos de hipersensibilidad en ninguno de los tres estudios.

TABLA 2A.
Perfiles de evidencia para mortalidad y efectividad. **A:** Muerte

	DAPT			SAPT				
Estudio	**Eventos**	**Total**	**%**	**Eventos**	**Total**	**%**	**Medida de resumen**	**Tiempo de seguimiento**
Yu-Ying, 2022	8	300	2.67	9	168	5.3	HRa 0.55 (0.19-1.54) p=0.2536	30 días
Chen, 2021	3	41	7.3%	13	895	1.5%	ORa 2.67 (0.39-18.23) p=0.5	Intrahospitalario. Mediana 5 días (RIQ 3-7 días)
Iliescu, 2018	Sobrevida HR 0.601 (IC 95% 0.33-1.07; p = 0.087) a favor de DAPT							22 meses

TABLA 2B.
Perfiles de evidencia para mortalidad y efectividad. **B:** Reinfarto

	DAPT			SAPT				
Estudio	**Eventos**	**Total**	**%**	**Eventos**	**Total**	**%**	**Medida de resumen**	**Tiempo de seguimiento**
Yu-Ying, 2022	22	300	7.3	14	168	8.3	HRa 0.86 (0.41-1.81) p=0.6904	30 días

TABLA 2C.
Perfiles de evidencia para mortalidad y efectividad. **C:** nuevo evento cerebrovascular

	DAPT			SAPT				
Estudio	**Eventos**	**Total**	**%**	**Eventos**	**Total**	**%**	**Medida de resumen**	**Tiempo de seguimiento**
Yu-Ying, 2022	3	300	1	5	168	2.98	HRa 0.35 (0.07-1.68) 0.1894	30 días
Chen, 2021	4	41	9.8	24	895	2.7	ORa 2.67 (0.68-10.48) p=0.2	Intrahospitalario. Mediana 5 días (RIQ 3-7 días)

TABLA 3A.
Perfiles de evidencia para eventos de seguridad. **A:** Sangrado mayor

		DAPT			SAPT				
	Estudio	**Eventos**	**Total**	**%**	**Eventos**	**Total**	**%**	**Medida de resumen**	**Tiempo de seguimiento**
Sangrado mayor	**Yu-Ying, 2022**	18	300	6	18	168	10.6	HRa 0.66 (0.32-1.36) p=0.2573	30 días
	Chen, 2021	3	41	7.3	9	895	1	ORa 9.7 (1.57-60.4) p=0.025	Intrahospitalario. Mediana 5 días (RIQ 3-7 días)
	Iliescu, 2018	0	27	0	0	41	0	-	-
Sangrado total	**Chen, 2021**	3	41	7.3	11	895	1.2	ORa 6.48 (1.12-37.66) p= 0.08	Intrahospitalario. Mediana 5 días (RIQ 3-7 días)

TABLA 3B.
Perfiles de evidencia para eventos de seguridad. **B:** Sangrado menor

	DAPT			SAPT				
Estudio	**Eventos**	**Total**	**%**	**Eventos**	**Total**	**%**	**Medida de resumen**	**Tiempo de seguimiento**
Chen, 2021	0	41	0	2	895	0.2%	-	Intrahospitalario. Mediana 5 días (RIQ 3-7 días)

DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática se evaluó la evidencia disponible sobre terapia DAPT comparado con terapia antiagregante simple o no terapia antiagregante, en pacientes adultos con trombocitopenia, que se encuentran en prevención secundaria de síndrome coronario agudo y evento cerebrovascular. Se encontró que existe escasa información y que esta es divergente entre estudios. La heterogeneidad podría ser explicada principalmente por el tipo de medicamento evaluado y los tiempos de seguimiento, por lo que el uso de la terapia DAPT sigue siendo controversial.

Se encontraron pocos estudios, todos ellos no aleatorizados, con riesgo de sesgos asociado principalmente a diferencias a las características basales entre los grupos, que podrían condicionar sesgos de confusión. Si bien se observó una tendencia hacia el beneficio con terapia DAPT (Clopidogrel-ASA) en cuanto a desenlaces, hasta ahora no hay suficiente evidencia para poder realizar una recomendación fuerte sobre los beneficios o daños con el uso de esta terapia en pacientes con trombocitopenia.

En el estudio de Yu Ying la terapia DAPT tuvo una tendencia hacia el beneficio en los desenlaces de muerte, reinfarto y nuevo ECV, sin alcanzar la significancia estadística[8]. Sin embargo, en el estudio de Chen la terapia DAPT tuvo una tendencia no significativa a aumentar el riesgo de mortalidad[7]. Esta disparidad podría explicarse por factores como el tiempo de seguimiento (un periodo de evaluación bastante reducido en el estudio de Chen), un mayor riesgo de sangrado con ticagrelor, y que a los pacientes a quienes se les prescribe un iP2Y12 más potente tienen un mayor riesgo trombótico y de mortalidad de base. Es por esto por lo que la heterogeneidad encontrada puede obedecer a una situación clínica más que estadística. Los hallazgos se encuentran en concordancia con las recomendaciones de expertos de preferir clopidogrel sobre ticagrelor en pacientes con alto riesgo de sangrado, como aquellos que tienen trombocitopenia[3,13]. Además, el clopidogrel es el iP2Y12 que más se ha evaluado en terapias acortadas para los pacientes con alto riesgo de sangrado[19,20,21,22]. Por último, los hallazgos apoyan los resultados de estudios previos, incluyendo MATCH, en donde se evidenció disminución de la frecuencia de eventos cerebrovasculares en terapia dual con clopidogrel-ASA en pacientes sin trombocitopenia[23,24].

El sangrado total y mayor es más alto en pacientes con terapia DAPT a base de ticagrelor, lo cual concuerda con estudios previos como THALES, donde hubo mayores tasas de sangrado con la terapia dual[25]. Por otro lado, la terapia DAPT a base de clopidogrel parece ser segura en la población evaluada. Estudios previos como CHANCE encontraron resultados similares, donde no hubo mayores tasas de sangrado con el uso de DAPT, lo cual podría favorecer al uso seguro de dicha terapia aún en pacientes con alto riesgo de sangrado[26]. De hecho, en el estudio de Iliescu, donde la mitad de los pacientes tenían trombocitopenia severa o profunda, no se documentó ningún sangrado mayor en el brazo de pacientes con DAPT[9].

En cuanto a sangrado menor, si bien solo fue medido en el estudio de Chen, hubo menores eventos de sangrado con la terapia DAPT, esto podría estar subvalorado ante el tamaño de la población evaluada. Estudios previos han de-

mostrado que existen mayores tasas de sangrado menor en pacientes con terapia DAPT, por lo que a futuro se requiere de estudios que tengan en cuenta dicho desenlace y su implicación en la práctica clínica[27].

El mayor riesgo de sangrado en la población con trombocitopenia y DAPT es un hallazgo consistente en los estudios e incluso en un metaanálisis[28]. Por esto que se debe tener especial cautela al prescribir esta terapia en recuentos bajos de plaquetas. El grado de trombocitopenia severa fue mínimo en los tres estudios, generando limitación en la evidencia para pacientes con mayor compromiso hematológico y con ello mayor riesgo de sangrado.

Finalmente, no se encontraron estudios que evaluaran la terapia DAPT con prasugrel, por lo que por el momento no se debería optar por su uso, ya que se desconoce su efecto en pacientes con trombocitopenia en prevención secundaria de SCA o ECV. Adicionalmente, la indicación de terapia DAPT fue exclusivamente evaluada en pacientes con SCA, por lo que no se podría extrapolar los resultados a pacientes con ECV.

Esta revisión sistemática es la primera en sintetizar los desenlaces en pacientes que recibieron terapia DAPT o SAPT asociado a trombocitopenia; sin embargo, deben reconocerse varias limitaciones. En primer lugar, a pesar de que se planificó, no se logró la síntesis de la información mediante metaanálisis por la significativa heterogeneidad entre los estudios. Esta podría explicarse por la diferencia en el grado de trombocitopenia de los participantes, la etiología de esta (con diferentes tasas de cáncer), y el antiagregante utilizado para la terapia dual. Por otra parte, el tiempo de seguimiento difirió entre los estudios evaluados. Los resultados no se pudieron individualizar por el grado de trombocitopenia, dado que la cantidad de pacientes con trombocitopenia severa fue mínima, y no se reportaron los desenlaces de forma diferencial para dichos pacientes. Los autores consideran que es importante evaluar por estos subgrupos en futuras síntesis de la información, ya que se prevén diferentes desenlaces clínicos a menores recuentos de plaquetas. Finalmente, la cantidad de pacientes con cáncer fue mínima, y proviene de un solo estudio, la información en esta creciente población aún es limitada y la conducta antiagregante debe ser cautelosa, e individualizar los riesgos y beneficios.

CONCLUSIONES

Existe evidencia que sugiere un beneficio de la terapia DAPT en los pacientes con trombocitopenia en prevención secundaria de SCA frente a la terapia con SAPT o no terapia. No existe evidencia suficiente para evaluar si existe un beneficio de la terapia DAPT en los pacientes con trombocitopenia en prevención secundaria de ECV. La población con enfermedad coronaria se podría beneficiar de la terapia DAPT basada en clopidogrel dado que ha demostrado ser segura en estudios observacionales; sin embargo, no existe evidencia robusta para recomendarla sobre sobre la terapia basada en ticagrelor para disminuir desenlaces clínicos. Finalmente, no se encontró evidencia de la efectividad ni de la seguridad del prasugrel en esta población.

La ausencia de ensayos clínicos aleatorizados y la escasa información en estudios no aleatorizados con riesgo de sesgo significativo, demuestra la necesidad de estudios adicionales que evalúen el uso de estas terapias en pacientes con trombocitopenia. Por lo que por el momento se debe seguir guiando la terapia por el mejor criterio clínico.

BIBLIOGRAFIA

1. Ralapanawa U, Sivakanesan R. Epidemiology and the Magnitude of Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome: A Narrative Review. J Epidemiol Glob Health **2021**; 11: 169 -177.
2. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, et al. GBD 2019 Stroke Collaborators Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Neurol **2021**; 20: 795 - 820.
3. McCarthy CP, Steg G, Bhatt DL, et al. The management of antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients with thrombocytopenia: a clinical conundrum. Eur Heart J **2017**; 38: 3488 - 3492.
4. Sico JJ, Phipps MS, Concato J, et al. Thrombocytopenia and in-hospital mortality risk among ischemic stroke patients. J Stroke Cerebrovasc Dis **2013**; 22: e99 - e102.
5. Mele F, Gendarini C, Pantoni L. The use of dual antiplatelet therapy for ischemic cerebrovascular events. Neurol Sci **2023**; 44: 37 - 43.
6. Kamran H, Jneid H, Kayani WT, et al. Oral Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome: A Review. JAMA **2021**; 325: 1545 - 1555.
7. Chen Z, Liu Z, Li N, et al. Impact of thrombocytopenia on in-hospital outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Cardiovasc Ther **2021**; 2021: 8836450.
8. Lu YY, Wang CL, Chang SH, et al. Dual versus single antiplatelet therapy in medically treated acute myocardial infarction patients with baseline thrombocytopenia – insights from a multi-institute cohort study. Acta Cardiol Sin **2022**; 38: 443 - 454.
9. Iliescu C, Balanescu DV, Donisan T, et al. Safety of diagnostic and therapeutic cardiac catheterization in cancer patients with acute coronary syndrome and chronic thrombocytopenia. Am J Cardiol **2018**; 122: 1465 - 1470.
10. Mingot-Castellano ME, Canaro M, Sánchez-González B, et al. Spanish Immune Thrombocytopenia Group (GEPTI). Recommendations for the Clinical Approach to Immune Thrombocytopenia: Spanish ITP Working Group (GEPTI). J Clin Med **2023**; 12: 6422.
11. Wang TY, Ou FS, Roe MT, et al. Incidence and prognostic significance of thrombocytopenia developed during acute coronary syndrome in contemporary clinical practice. Circulation **2009**; 119: 2454 – 2462.
12. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J **2023**; 44: 3720 - 3826.
13. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J **2022**; 43: 4229 - 4361.
14. Shamseer L, Moher D, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (prisma-p) 2015: Elaboration and explanation. BMJ **2015**; 349: 1 – 25.
15. Muñoz OM, Ruiz Morales AJ. Revisiones sistemáticas para la evaluación de intervenciones que incluyen estudios no aleatorizados: Consideraciones metodológicas. Acta Médica Colombiana **2018**; 43: 100 – 106.
16. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ **2016**; 355: 4 – 10.
17. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ **2016**; 355: 4 – 10.

18. PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only Disponible en https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram Acceso 10 de Marzo de **2024**.
19. Costa F, Van Klaveren D, Feres F, et al; PRECISE-DAPT Study Investigators. Dual Antiplatelet Therapy Duration Based on Ischemic and Bleeding Risks After Coronary Stenting. J Am Coll Cardiol **2019**; 73: 741 - 754.
20. Lipiecki J, Brunel P, Morice MC, et al. Biolimus A9 polymer-free coated stents in high bleeding risk patients undergoing complex PCI: evidence from the LEADERS FREE randomised clinical trial. EuroIntervention **2018**; 14: e418 - e425.
21. Landi A, Heg D, Frigoli E, et al. MASTER DAPT Investigators. Abbreviated or Standard Antiplatelet Therapy in HBR Patients: Final 15-Month Results of the MASTER-DAPT Trial. JACC Cardiovasc Interv **2023**; 16: 798 - 812.
22. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al. STOPDAPT-2 Investigators. Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI: The STOPDAPT-2 Randomized Clinical Trial. JAMA **2019**; 321: 2414 - 2427.
23. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. N Engl J Med **2018**; 379: 215 - 225.
24. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet **2004**; 364: 331 - 337.
25. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, et al. Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA. N Engl J Med **2020**; 383: 207 – 217.
26. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med **2013**; 369: 11 – 19.
27. Deng T, Liu X, He W, et al. A comparison of safety and efficacy between long-term DAPT and intensive statins combined with short-term DAPT for acute ischemic stroke. Eur J Med Res **2023**; 28: 154.
28. Long M, Ye Z, Zheng J, et al. Dual anti-platelet therapy following percutaneous coronary intervention in a population of patients with thrombocytopenia at baseline: a meta-analysis. BMC Pharmacol Toxicol **2020** Apr 25;21(1):31.