

RECOMENDACIÓN 7

BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES

Guía de Práctica Clínica infarto agudo al miocardio con supradesnivel del segmento ST - 2018

A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas con infarto agudo al miocardio con supradesnivel del segmento ST (SDST) sin angioplastia y con terapia antiplaquetaria dual por 3 meses. ¿Se debe extender terapia antiplaquetaria dual por 1 año en comparación a mantener antiagregación como monoterapia por 1 año?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Personas con infarto agudo al miocardio con supradesnivel del segmento ST (SDST) sin angioplastia y que han recibido terapia antiplaquetaria dual por 3 meses.

Intervención: Terapia antiplaquetaria dual por 1 año.

Comparación: Antiagregación como monoterapia por 1 año.

Desenlace (outcome): Mortalidad, infarto agudo al miocardio, accidente cerebrovascular, sangrado mayor.

B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Acute coronary syndrome”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.¹

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Al momento de definir la pregunta la evidencia ya se encontraba previamente clasificada según intervenciones comparadas.

¹ Para revisar la metodología, las estrategias y los resultados de la búsqueda, favor revisar el informe “Búsqueda sistemática de evidencia de los efectos deseables e indeseables” en la sección de método de la Guía de Práctica Clínica respectiva.

Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

C. SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 7 revisiones sistemáticas [1-7] que incluyen 18 estudios primarios [8-25], de los cuales 13 corresponden a ensayos aleatorizados [8-20]. Para más detalle ver “Matriz de evidencia”, en el siguiente enlace: [Duración de terapia antiplaquetaria para síndrome coronario agudo](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

Revisión Sistemática	7 [1-7]
Estudios primarios	13 [8-20] ensayos aleatorizados y 5 observacionales [21-25]

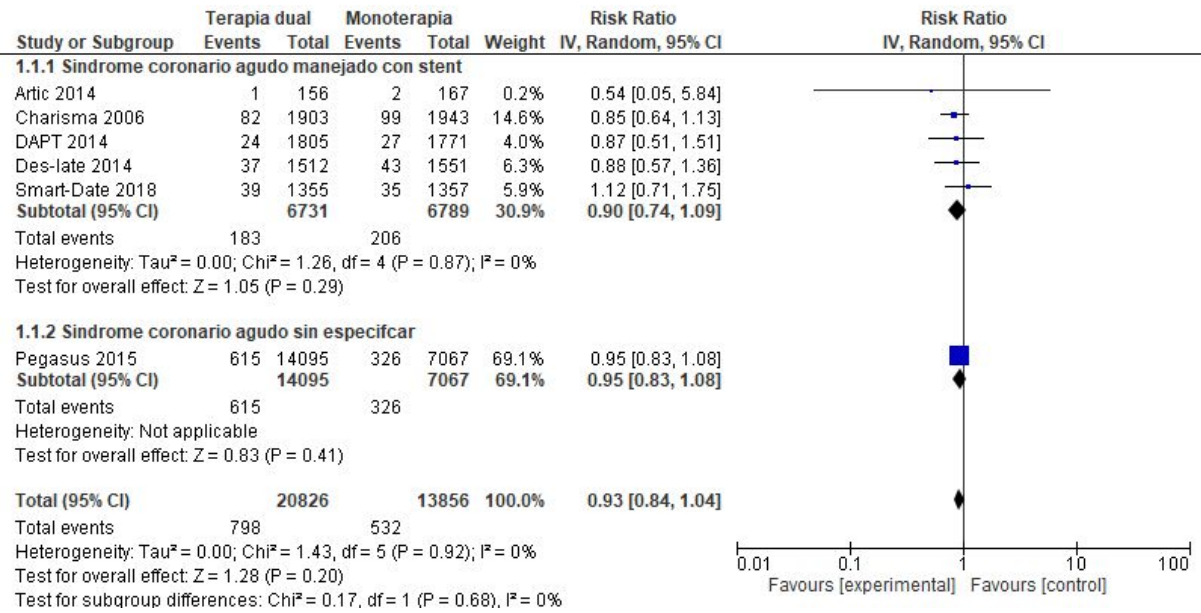
Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, decidiendo excluir 5 ensayos ya que no incluían pacientes con síndrome coronario agudo [12, 13, 15, 16, 19] sino pacientes con estenosis coronaria y dos ensayos ya que incluían una población más amplia (con síntomas coronarios incluyendo síntomas coronarios [18] o síndrome coronario agudo o crónico [14], sin embargo, los resultados en la población solicitada (síndrome coronario agudo) no era separable del resto por lo que no pudo ser incorporado. De esta manera, se identificó una revisión sistemática [7] que incluye todos los ensayos aleatorizados relevantes [8-11, 17] excepto uno [20], por lo que se decidió reutilizar sus metanálisis adicionando el ensayo faltante [20], para construir la tabla resumen de resultados.

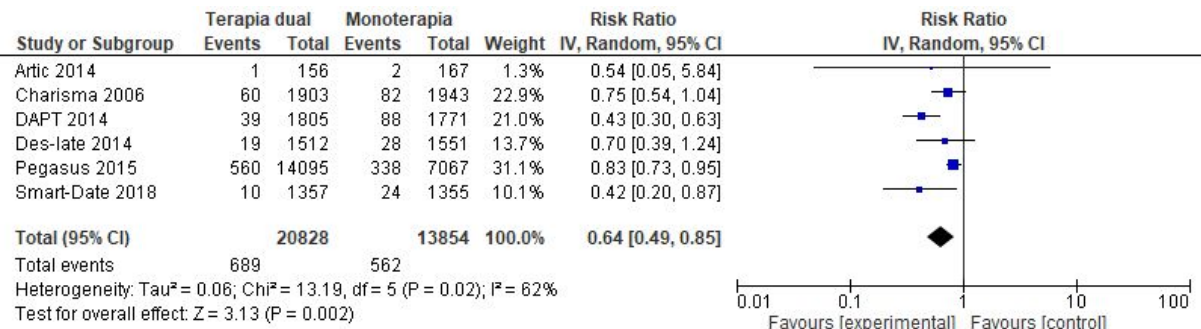
Se realizó análisis por subgrupo para las distintas poblaciones de síndrome coronario agudo (especialmente enfocado en infarto agudo al miocardio con supradesnivel del ST sin angioplastía), identificando que cinco ensayos [8-11, 20] incluyeron infarto agudo al miocardio que requirió stent y a su vez, un ensayo incluyó síndrome coronario agudo sin especificar [17]. Sin embargo, no es posible subdividir por infarto agudo al miocardio con supradesnivel. Por lo tanto, al realizar el análisis por subgrupo posible, no habían diferencias entre ellos decidiendo construir la tabla de resumen de resultados a partir de la población más amplia y disminuir certeza de evidencia por indirecto ya que no corresponde a la población exactamente solicitada (infarto agudo al miocardio con supradesnivel del ST sin angioplastía).

Metanálisis

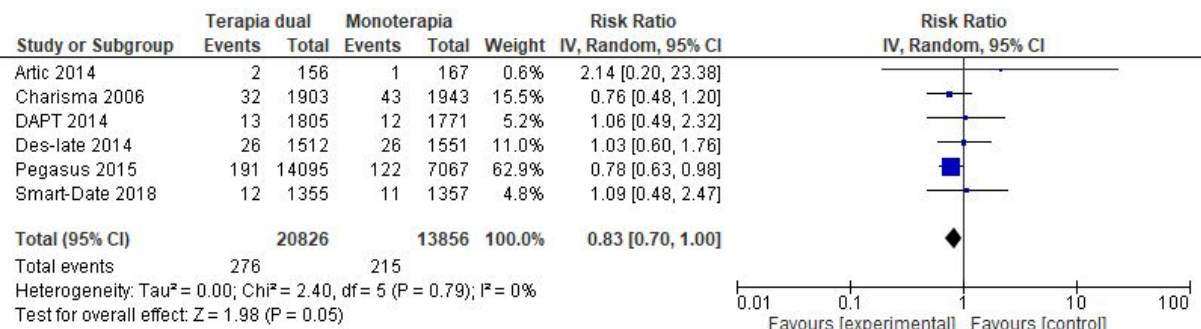
Mortalidad



Infarto agudo al miocardio



Accidente cerebrovascular



Sangrado mayor

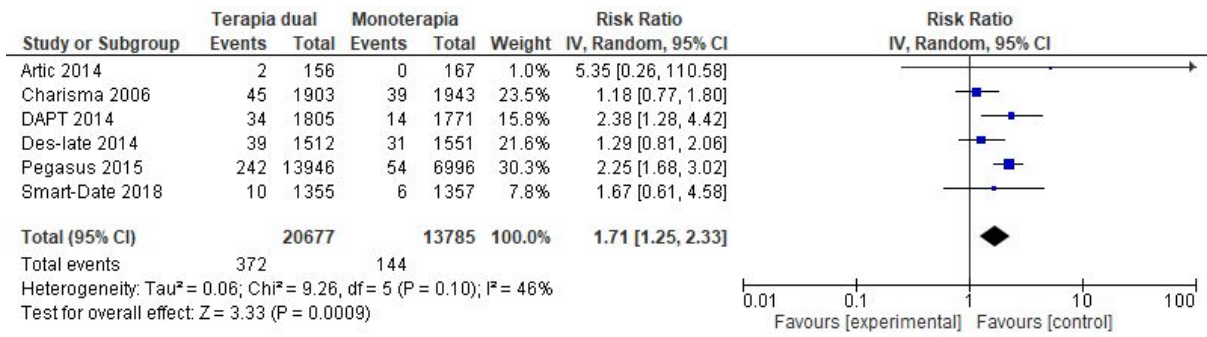






Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

TERAPIA ANTIPLAQUETARIA DUAL POR 1 AÑO COMPARACIÓN SIN ANTIAGREGACIÓN COMO MONOTERAPIA POR 1 AÑO EN SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ANGIOPLASTIA						
Población	Personas con infarto agudo al miocardio con supradesnivel del segmento ST (SDST) sin angioplastia y que han recibido terapia antiplaquetaria dual por 3 meses.					
Intervención	Terapia antiplaquetaria dual por 1 año.					
Comparación	Antiagregación como monoterapia por 1 año.					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		Monoterapia	Terapia dual por 1 año	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 0,93 (0,84 a 1,04) -- 6 ensayos/ 34.682 pacientes [8, 9, 10, 11, 17, 20]	38 por 1000	36 por 1000	Diferencia: 2 menos por 1000 (6 menos a 2 más)	 Baja	Extender la terapia antiplaquetaria dual por 1 año comparado con mantener antiagregación como monoterapia por 1 año podría disminuir la mortalidad, pero la certeza de la evidencia es baja. Sin embargo, el efecto podría ser demasiado pequeño para ser considerado importante por los pacientes.
Infarto agudo al miocardio	RR 0,64 (0,49 a 0,85) -- 6 ensayos/ 34.682 pacientes [8, 9, 10, 11, 17, 20]	41 por 1000	26 por 1000	Diferencia: 15 menos por 1000 (6 a 21 menos)	 Muy baja.	Extender la terapia antiplaquetaria dual por 1 año comparado con mantener antiagregación como monoterapia por 1 año podría disminuir el riesgo de infarto. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Accidente cerebrovascular	RR 0,83 (0,70 a 1,00) -- 6 ensayos/ 34.682 pacientes [8, 9, 10, 11, 17, 20]	16 por 1000	13 por 1000	Diferencia: 3 menos por 1000 (0 a 5 menos)	 Baja	Extender la terapia antiplaquetaria dual por 1 año comparado con mantener antiagregación como monoterapia por 1 año podría disminuir el riesgo de accidente cerebrovascular, pero la certeza de la evidencia es baja. Además, el efecto podría ser demasiado pequeño para ser considerado importante por los pacientes.
Sangrado mayor	RR 1,71 (1,25 a 2,33) -- 6 ensayos/ 34.682 pacientes [8, 9, 10, 11, 17, 20]	10 por 1000	18 por 1000	Diferencia: 7 más por 1000 (3 a 14 más)	 Baja	Extender la terapia antiplaquetaria dual por 1 año comparado con mantener antiagregación como monoterapia por 1 año podría aumentar el riesgo de sangrado mayor, pero la certeza de la evidencia es baja.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95% // RR: Riesgo relativo // GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.
 * El **riesgo CON monoterapia** está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El **riesgo CON terapia dual** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).
¹ Se decidió no disminuir por riesgo de sesgo pese a que dos estudios no fueron ciegos [8, 11], ya que el análisis por subgrupo no muestra diferencias entre estudios con bajo y alto riesgo de sesgo
² Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por indirecto, ya que los estudios incluyen pacientes con síndrome coronario agudo y no exclusivamente los solicitados por la pregunta original y no es posible realizar un análisis por subgrupo para evaluar las diferencias. Además, los ensayos comparan la distintas duraciones de la terapia dual, siendo la más habitual de 6 meses comparado con 1 año, lo cual no es posible asegurar que estos resultados son equivalentes a la comparación de 2 semanas con un año.
³ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia ya que diferentes ensayos presentaban distintas conclusiones (12 de 62%).
Fecha de elaboración de la tabla: Septiembre, 2018.

Referencias

1. D'Ascenzo F, Colombo F, Barbero U, Moretti C, Omedè P, Reed MJ, Tarantini G, Frati G, DI Nicolantonio JJ, Biondi Zoccai G, Gaita F. Discontinuation of dual antiplatelet therapy over 12 months after acute coronary syndromes increases risk for adverse events in patients treated with percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *Journal of interventional cardiology*. 2014;27(3):233-41.
2. Elmariah S, Mauri L, Doros G, Galper BZ, O'Neill KE, Steg PG, Kereiakes DJ, Yeh RW. Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;385(9970):792-8.
3. Khan SU, Riaz IB, Rahman H, Lone AN, Raza M, Khan MS, Riaz A, Kaluski E. Meta-analysis of duration of dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. *European journal of preventive cardiology*. 2018;:2047487318795245.
4. Palmerini T., Della Riva D., Benedetto U., Reggiani B.B., Feres F., Abizaid A., Gilard M., Morice M.-C., Valgimigli M., Hong M.-K., Kim B.-K., Jang Y., Kim H.-S., Park K.W., Colombo A., Chieffo A., Sangiorgi D., Biondi-Zoccai G., Genereux P., Angelini G.D., Pufulete M., White J., Bhatt D.L., Stone G.W.. Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after des implantation in patients with or without acute coronary syndromes: An individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients. *European Heart Journal*. 2017;38(14):1034-1043.
5. Patti G., Cavallari I.. Extended duration dual antiplatelet therapy in patients with myocardial infarction: A study-level meta-analysis of controlled randomized trials. *American Heart Journal*. 2016;176:36-43.
6. Sharma A, Lavie CJ, Sharma SK, Garg A, Vallakati A, Mukherjee D, Marmur JD. Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent Implantation in Patients With and Without Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Mayo Clinic proceedings*. 2016;91(8):1084-93.
7. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Costa F, Lee CW, Mauri L, Valgimigli M, Park SJ, Montalescot G, Sabatine MS, Braunwald E, Bhatt DL. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *European heart journal*. 2016;37(4):390-9.
8. ARCTIC. Collet JP, Silvain J, Barthélémy O, Rangé G, Cayla G, Van Belle E, Cuisset T, Elhadad S, Schiele F, Lhoest N, Ohlmann P, Carrié D, Rousseau H, Aubry P, Monségu J, Sabouret P, O'Connor SA, Abtan J, Kerneis M, Saint-Etienne C, Beygui F, Vicaut E, Montalescot G, ARCTIC investigators. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial. *Lancet*. 2014;384(9954):1577-85.
9. CHARISMA. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaud L, Booth J, Topol EJ. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *The New England journal of medicine*. 2006;354(16):1706-17.
10. DAPT. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR, Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL,

- Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM, DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *The New England journal of medicine*. 2014;371(23):2155-66.
11. DES-LATE. Lee CW, Ahn JM, Park DW, Kang SJ, Lee SW, Kim YH, Park SW, Han S, Lee SG, Seong IW, Rha SW, Jeong MH, Lim DS, Yoon JH, Hur SH, Choi YS, Yang JY, Lee NH, Kim HS, Lee BK, Kim KS, Lee SU, Chae JK, Cheong SS, Suh IW, Park HS, Nah DY, Jeon DS, Seung KB, Lee K, Jang JS, Park SJ. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2014;129(3):304-12.
 12. EXCELLENT. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, Han KR, Choi JH, Choi SH, Kang HJ, Koo BK, Ahn T, Yoon JH, Jeong MH, Hong TJ, Chung WY, Choi YJ, Hur SH, Kwon HM, Jeon DW, Kim BO, Park SH, Lee NH, Jeon HK, Jang Y, Kim HS. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation*. 2012;125(3):505-13.
 13. I-LOVE-IT 2. Han Y, Xu B, Xu K, Guan C, Jing Q, Zheng Q, Li X, Zhao X, Wang H, Zhao X, Li X, Yu P, Zang H, Wang Z, Cao X, Zhang J, Pang W, Li J, Yang Y, Dangas GD. Six Versus 12 Months of Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Biodegradable Polymer Sirolimus-Eluting Stent: Randomized Substudy of the I-LOVE-IT 2 Trial. *Circulation. Cardiovascular interventions*. 2016;9(2):e003145.
 14. ISAR-SAFE. Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Ten Berg JM, Neumann FJ, Han Y, Adriaenssens T, Tölg R, Seyfarth M, Maeng M, Zrenner B, Jacobshagen C, Mudra H, von Hodenberg E, Wöhrle J, Angiolillo DJ, von Merzljak B, Rifatov N, Kufner S, Morath T, Feuchtenberger A, Ibrahim T, Janssen PW, Valina C, Li Y, Desmet W, Abdel-Wahab M, Tiroch K, Hengstenberg C, Bernlochner I, Fischer M, Schunkert H, Laugwitz KL, Schömig A, Mehilli J, Kastrati A, Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Safety And Efficacy of 6 Months Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stenting (ISAR-SAFE) Trial Investigators. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *European heart journal*. 2015;36(20):1252-63.
 15. IVUS-XPL. Hong SJ, Shin DH, Kim JS, Kim BK, Ko YG, Choi D, Her AY, Kim YH, Jang Y, Hong MK, IVUS-XPL Investigators. 6-Month Versus 12-Month Dual-Antiplatelet Therapy Following Long Everolimus-Eluting Stent Implantation: The IVUS-XPL Randomized Clinical Trial. *JACC. Cardiovascular interventions*. 2016;9(14):1438-46.
 16. OPTIMIZE. Feres F, Costa RA, Abizaid A, Leon MB, Marin-Neto JA, Botelho RV, King SB, Negoita M, Liu M, de Paula JE, Mangione JA, Meireles GX, Castello HJ, Nicolela EL, Perin MA, Devito FS, Labrunie A, Salvadori D, Gusmão M, Staico R, Costa JR, de Castro JP, Abizaid AS, Bhatt DL, OPTIMIZE Trial Investigators. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2013;310(23):2510-22.
 17. PEGASUS-TIMI 54. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS, PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2015;372(19):1791-800.
 18. PRODIGY. Costa F, Vranckx P, Leonardi S, Moscarella E, Ando G, Calabro P, Oreto G, Zijlstra F, Valgimigli M. Impact of clinical presentation on ischaemic and bleeding outcomes in patients

receiving 6- or 24-month duration of dual-antiplatelet therapy after stent implantation: a pre-specified analysis from the PRODIGY (Prolonging Dual-Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia) trial. *European heart journal*. 2015;36(20):1242-51.

19. RESET. Kim BK, Hong MK, Shin DH, Nam CM, Kim JS, Ko YG, Choi D, Kang TS, Park BE, Kang WC, Lee SH, Yoon JH, Hong BK, Kwon HM, Jang Y, RESET Investigators. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(15):1340-8.
20. SMART-DATE. Hahn JY, Song YB, Oh JH, Cho DK, Lee JB, Doh JH, Kim SH, Jeong JO, Bae JH, Kim BO, Cho JH, Suh IW, Kim DI, Park HK, Park JS, Choi WG, Lee WS, Kim J, Choi KH, Park TK, Lee JM, Yang JH, Choi JH, Choi SH, Gwon HC, SMART-DATE investigators. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10127):1274-1284.
21. Boggon R, van Staa TP, Timmis A, Hemingway H, Ray KK, Begg A, Emmas C, Fox KA. Clopidogrel discontinuation after acute coronary syndromes: frequency, predictors and associations with death and myocardial infarction--a hospital registry-primary care linked cohort (MINAP-GPRD). *European heart journal*. 2011;32(19):2376-86.
22. Charlot M, Nielsen LH, Lindhardsen J, Ahlehoff O, Olsen AM, Hansen ML, Hansen PR, Madsen JK, Køber L, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Clopidogrel discontinuation after myocardial infarction and risk of thrombosis: a nationwide cohort study. *European heart journal*. 2012;33(20):2527-34.
23. Ho PM, Peterson ED, Wang L, Magid DJ, Fihn SD, Larsen GC, Jesse RA, Rumsfeld JS. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA*. 2008;299(5):532-9.
24. ITALIC PLUS. Gilard M, Barragan P, Noryani AAL, Noor HA, Majwal T, Hovasse T, Castellant P, Schneeberger M, Maillard L, Bressolette E, Wojcik J, Delarche N, Blanchard D, Jouve B, Ormezzano O, Paganelli F, Levy G, Sainsous J, Carrie D, Furber A, Berland J, Darremont O, Le Breton H, Lyuycx-Bore A, Gommeaux A, Cassat C, Kermarrec A, Cazaux P, Druelles P, Dauphin R, Armengaud J, Dupouy P, Champagnac D, Ohlmann P, Endresen K, Benamer H, Kiss RG, Ungi I, Boschat J, Morice MC. 6- versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(8):777-786.
25. Stephenson JJ, Chang CL, Devecchis Wygant G, Hauch O, Cziraky MJ. Incidence of death and recurring acute coronary syndrome after stopping clopidogrel therapy in a large commercially-insured population in the US. *Current medical research and opinion*. 2011;27(6):1079-87.