

¿POR QUÉ HACEMOS LO QUE HACEMOS? UN RECORRIDO POR LA HISTORIA DE LA ANTIAGREGACIÓN

WHY DO WE DO WHAT WE DO? A JOURNEY THROUGH THE HISTORY OF ANTIPLATELET THERAPY

LUCILA MARÍA CAROSELLA¹, MIRZA VANESA RIVERO¹

RESUMEN

Desde 1995 a la actualidad, las cifras de infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) están en aumento.

La historia de la antiagregación comienza en la década del '80 con su primer hito histórico, donde se comprobó que el ácido acetilsalicílico redujo la mortalidad en un 50%. Con el conocimiento de otras terapias antiagregantes, hoy podemos evaluar cuál es el tratamiento más eficaz para cada paciente de forma individualizada, contamos con diferentes estrategias, nos valemos de su riesgo isquémico y hemorrágico, de las características del paciente y del escenario clínico particular donde se presenta. Entendemos a la doble terapia antiplaquetaria como la piedra angular para el tratamiento de este síndrome, donde la discusión actual se centra en el tipo y tiempo de duración de la misma. Pero ¿de dónde surgen estas posibilidades?

En esta revisión haremos un breve recorrido por la historia de la antiagregación para entender de forma crítica por qué hacemos lo que hacemos.

Palabras clave: síndrome coronario agudo, Infarto agudo de miocardio sin elevación del ST, inhibidores de agregación plaquetaria.

ABSTRACT

Since 1995 to this date, the numbers of non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) are increasing.

The history of antiplatelet therapy begins in the 1980s with its first historical milestone, when it was found that acetylsalicylic acid reduced mortality by 50%. With the knowledge of other antiplatelet therapies, today we can evaluate which is the most effective treatment for each patient individually, we have different strategies, we use their ischemic and hemorrhagic risk, the characteristics of the patient and the particular clinical scenario. We understand dual antiplatelet therapy is the cornerstone for the treatment of this syndrome, where the current discussion focuses on its type and duration. But where do these possibilities come from?

In this review we will make a brief review on the history of antiplatelet therapy to critically understand why we do what we do.

Keywords: acute coronary syndrome, non-ST elevation myocardial infarction, platelet aggregation inhibitors

REVISTA CONAREC 2023;38(165):10-14 | [HTTPS://DOI.ORG/10.32407/RCON/2023165/0010-0014](https://doi.org/10.32407/RCON/2023165/0010-0014)

INTRODUCCIÓN

Las cifras de infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) aumentaron de un tercio del total de los infartos agudos de miocardio (IAM) en registros de 1995 a ser la mitad de los mismos en los registros actuales¹ y esto probablemente sea el resultado de la precisión en su diagnóstico a través de los años.

El tratamiento antitrombótico también ha tenido avances en las últimas décadas, contando actualmente con diferentes fármacos y estrategias para elegir. En cada paciente evaluamos su riesgo clínico, isquémico y hemorrágico, valiéndonos de *scores*, el tiempo de evolución del cuadro, de la anatomía coronaria, de los tipos de *stent*... Pero, ¿por qué hacemos lo que hacemos?

En esta revisión haremos un paseo en la historia de los antiagregantes para poder entender de forma crítica las estrategias y discusiones actuales.

1. Médica Staff Cardiología del Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno", CEMIC.

✉ **Correspondencia:** Lucila María Carosella. Hospital Universitario. Av Galván 4102, C1431FWO CABA, Argentina. lucila.carosella@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 10/02/2023 | Aceptado: 22/02/2023

DISCUSIÓN

¿Cómo comienza esta historia? Nos remontamos al año 1983 cuando se publica en la revista *New England Journal of Medicine* (NEJM) el primer artículo multicéntrico doble ciego que demostró que el tratamiento con 325 mg de ácido acetilsalicílico (AAS) vs. placebo redujo en un 50% la mortalidad y el infarto en el seguimiento a 12 meses de 1266 pacientes con angina inestable. A partir de ese momento resulta indiscutible el efecto protector del AAS en esta patología y marca un cambio radical en la práctica diaria².

En el 2001 se publica el estudio CURE, que marca un nuevo hito en la historia de la antiagregación ya que abre un camino para los inhibidores del P2Y₁₂ estudiando los efectos del clopidogrel, un fármaco de este grupo, en asociación al AAS en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST)³. Sin embargo, ¿qué sabíamos hasta su publicación?

Durante estos últimos 30 años surgió nueva evidencia acerca de las distintas estrategias farmacológicas y sus beneficios para disminuir el riesgo isquémico en los síndromes coronarios agudos (SCA). En el año 1998, el estudio ISIS 2 demostró que el AAS disminuye la mortalidad en este contexto⁴. Por otro lado, la anticoagulación a corto plazo comenzó a jugar un rol en pacientes con angina inestable demostrando ser beneficiosa en términos de reducción de eventos⁵⁻⁷, lo mismo sucedió con los inhibidores del receptor de glicoproteínas IIb IIIa, sobre todo en los pacien-

tes con estrategia invasiva en asociación a heparina y AAS^{8,9} con los inhibidores del P2Y12 en pacientes sometidos a angioplastia coronaria¹⁰.

No obstante, quedaba espacio para la exploración de mayor reducción del riesgo isquémico y no se conocía la eficacia ni la seguridad del uso de la combinación del AAS con los inhibidores de la P2Y12 (en adelante, llamada doble antiagregación plaquetaria o DAP) en pacientes con SCASEST a largo plazo. Se desarrolla entonces el estudio CURE que incluyó 1262 pacientes con SCA que habían presentado dolor precordial en las últimas 24 h, con cambios en el electrocardiograma y/o aumento de biomarcadores cardíacos y se los aleatorizó al tratamiento con AAS en combinación con clopidogrel (300 mg dosis única luego 75 mg día) o AAS en combinación con placebo. El objetivo primario fue el combinado de muerte de causa cardiovascular, IAM no fatal o accidente cerebrovascular (ACV) y ocurrió en el 9,3% de los pacientes que se encontraban en la rama de clopidogrel vs. 11,4% del grupo placebo (riesgo relativo [RR]=0,8; IC95%: 0,72-0,9; $p<0,001$). Los objetivos secundarios (isquemia severa, insuficiencia cardíaca y necesidad de revascularización urgente) también ocurrieron con menor frecuencia en la rama de clopidogrel (16,5% vs. 18,8%; RR=0,86; $p<0,001$). Los resultados fueron consistentes en todos los subgrupos de pacientes, incluso en aquellos no sometidos a revascularización. Asimismo, hubo un aumento significativo de sangrados mayores 3,7% vs. 2,7% (RR=1,38; $p=0,001$), aunque no se vieron diferencias significativas en sangrados que amenazan la vida (2,1% vs. 1,8%; $p=0,13$) o ACV hemorrágico³.

Desde entonces, se consideró que el tratamiento con DAP utilizando el clopidogrel tiene un efecto beneficioso a corto y largo plazo hasta el año posterior al evento, convirtiéndose en la piedra angular para el tratamiento para el SCASEST.

Con el correr de los años, comenzó a observarse que algunos pacientes continuaban teniendo eventos aterotrombóticos recurrentes y el clopidogrel mostraba limitaciones tales como un efecto antiplaquetario modesto, variabilidad de eficacia entre pacientes y latencia de acción.

En este marco, en el año 2007 se publica el estudio TRITON que presenta como protagonista al prasugrel y cuyo objetivo fue optimizar el tratamiento antiagregante en el IAM. Contó con 13608 pacientes de 30 países con SCA (10074 pacientes con angina inestable o IAMSEST y 3534 pacientes con IAMCEST), y se incluyeron solo aquellos que se habían realizado una angiografía coronaria. La randomización se realizó después de conocer la anatomía coronaria en dos ramas, clopidogrel en combinación con AAS vs. prasugrel en combinación con AAS, y se indicó tan pronto fuera posible post angioplastia coronaria, excepto en los IAMCEST donde la doble antiagregación fue administrada al diagnóstico. El seguimiento se realizó a los 6 y 15 meses. El objetivo primario fue el compuesto de muerte de origen cardiovascular, IAM no fatal o ACV no fatal. El objetivo primario ocurrió en 12,1% vs. 9,9% (*hazard ratio* [HR]=0,81; IC95%: 0,73-0,90; $p<0,001$), el IAM 9,7% vs. 7,4% ($p<0,001$), el sangrado mayor 1,8% vs. 2,4% (HR=1,32; IC95%: 1,03-1,68; $p=0,03$) y el sangrado con riesgo de vida 0,9% vs. 1,4% ($p=0,01$), en clopidogrel vs. prasugrel, respectivamente. En conclusión, el estudio nos mostró que el prasugrel presentaba menos eventos isquémicos, incluida la trombosis del *stent* (1,1% vs. 2,4%;

$p<0,001$) pero con un mayor riesgo de sangrado, incluido el sangrado fatal (1,4% vs. 0,9%; $p<0,01$)¹¹.

En un análisis *post hoc* surgen 3 subgrupos que no se benefician, e incluso se perjudican, con el tratamiento con prasugrel en las dosis utilizadas: aquellos con antecedentes de ACV o accidente isquémico transitorio (AIT), mayores de 75 años y con un peso menor a 60 kg. Así quedó demostrado que existe antiagregación más potente que el clopidogrel pero con mayor riesgo de sangrado y se empezó a recomendar el uso de prasugrel en pacientes sin contraindicaciones.

A partir de las mismas observaciones se llevó a cabo en 2009 el estudio PLATO, que comparó otro inhibidor de P2Y12, el ticagrelor vs. el tratamiento estándar (clopidogrel), en pacientes con SCA con o sin elevación del segmento ST. Dicha comparación se fundamentó en las características farmacocinéticas que presenta la droga, ya que tiene unión reversible al receptor P2Y12 y un comienzo de acción más rápido que el clopidogrel. Se incluyeron 18624 pacientes y se realizó seguimiento por 12 meses. El objetivo primario, un compuesto de muerte de origen cardiovascular, IAM o ACV ocurrió en 9,8% de pacientes que recibieron ticagrelor vs. 11,7% que recibieron clopidogrel (HR=0,84; IC95%: 0,77-0,92; $p<0,001$). En el análisis de cada evento, el IAM ocurrió en 5,8% vs. 6,9% ($p=0,005$), la muerte de origen cardiovascular 4,0% vs. 5,1% ($p=0,001$) y la muerte por todas las causas 4,5% vs. 5,9% ($p<0,001$) de los pacientes aleatorizados a ticagrelor vs. clopidogrel, respectivamente. La rama de ticagrelor presentó mayores eventos de sangrado 4,5% vs. 3,8% ($p=0,03$), incluyendo sangrado intracraneal. En conclusión, se encontró un efecto beneficioso en términos de eventos duros cardiovasculares del ticagrelor sobre el clopidogrel en pacientes con IAM con o sin elevación del segmento ST¹². Frente a estos datos, se plantearon nuevos dilemas: ¿Qué fármaco usar y cuándo? ¿Por cuánto tiempo?

En 2013 la revista *NEJM* publica el estudio ACCOAST, que tuvo como objetivo primario comparar el uso de prasugrel antes de realizar la cinescoronariografía (como pretratamiento) vs. posangioplastia en pacientes con IAMSEST que fueran programados a realizarse una angiografía coronaria en las 48 horas posteriores al diagnóstico. Se incluyeron 4033 pacientes. La rama de pretratamiento recibió 30 mg de prasugrel, que podrían completarse con 30 mg más posteriormente en caso de realizarse efectivamente la angioplastia coronaria, vs. el grupo control, que recibía placebo en lugar de pretratamiento y luego 60 mg de prasugrel post revascularización coronaria. La rama de pretratamiento no demostró presentar diferencias significativas en muerte de origen cardiovascular, IAM, ACV, revascularización de urgencia o uso de inhibidores del receptor de glicoproteínas IIB/IIIA de urgencia (HR para pretratamiento 1,02; IC95%: 0,84-1,25; $p=0,81$), tampoco se encontró menor incidencia de trombosis del *stent* en los pacientes que recibieron pretratamiento y sí se pudo observar más episodios de sangrado mayor en dicha rama. Es a partir de este momento que se dejó de indicar de forma sistemática prasugrel como pretratamiento¹³.

En 2019 se publicaron los resultados del estudio ISAR REACT-5, estudio esperado ya que hasta ese momento no se habían realizado comparaciones directas entre ticagrelor y prasugrel en pacientes con SCA con indicación de realizar una estrategia invasiva. La hipótesis del estudio era que el tratamiento con ticagrelor sería superior al trata-

miento con prasugrel. Este estudio se planteó como una comparación de estrategias de antiagregación plaquetaria, Por un lado, el pretratamiento con ticagrelor (180 mg en dosis de carga y luego 90 mg cada 12 h) vs. la estrategia con prasugrel, pretratamiento en pacientes con SCACEST y no pretratamiento en pacientes con SCASEST. En pacientes mayores de 75 años o con un peso menor a 60 kg la dosis de mantenimiento utilizada de prasugrel fue de 5 mg/día dadas las observaciones encontradas en el estudio TRITON. Los investigadores encontraron, sobre 4018 pacientes, que el prasugrel disminuyó significativamente el objetivo final primario combinado de muerte, IAM y ACV al año en comparación con ticagrelor, mientras que los eventos de sangrado comparados no tuvieron diferencias significativas. Las cifras de los objetivos primarios y secundarios fueron para ticagrelor y prasugrel, respectivamente, muerte 4,5% y 3,7%, IAM 4,8% y 3,0%, ACV 1,1% y 1,0% y sangrado mayor 5,4% vs. 4,8% (HR=1,12; IC95%: 0,83-1,51; p=0,46)^{11,14}.

Este estudio marca otro hito en la historia y en nuestra práctica diaria donde, según guías internacionales, actualmente se recomienda comenzar tratamiento con AAS en combinación con prasugrel lo antes posible en pacientes con IAMSEST luego de conocer la anatomía coronaria¹.

Ahora, ¿estos eventos son aplicables a todas las poblaciones? ¿Qué pasa en los pacientes más añosos?

La evidencia hasta el año 2020 acerca de qué pasaba en pacientes de mayor edad era escasa, las guías recomendaban dar inhibidores del P2Y12 más potentes en pacientes con SCASEST excepto que hubiera un riesgo elevado de sangrado. Como se comentó previamente en el estudio TRITON, se observó que los mayores de 75 años presentaban mayores tasas de sangrado con prasugrel y en el estudio PLATO se mantuvieron los resultados adversos de los pacientes más añosos, inclusive en sangrados fatales^{11,12}.

A partir de esta pregunta, se diseña el estudio holandés POPULAR AGE, publicado en la revista *Lancet* y compara la eficacia y seguridad del tratamiento con clopidogrel vs. ticagrelor o prasugrel en pacientes con SCASEST mayores de 70 años. En los resultados esta última rama presentó un 95% de pacientes tratados con ticagrelor (menos del 1% del total de la población del estudio recibió prasugrel), por lo que las conclusiones se asocian al ticagrelor y no son trasladables al uso de prasugrel. Fue un estudio abierto, de no inferioridad, que demostró en 1002 pacientes que la rama de clopidogrel tuvo menores eventos de sangrado (HR=0,71; IC95%: 0,54-0,94; p=0,02 de superioridad) sin presentar mayor incidencia de eventos trombóticos en el seguimiento a los 12 meses¹⁵.

Entonces, para poder tomar la mejor decisión de forma individualizada podríamos entender nuestra práctica cotidiana basándonos en el riesgo isquémico y hemorrágico de cada paciente. Finalmente ¿por cuánto tiempo continuamos con la estrategia elegida?

La mayoría de los estudios a la fecha utilizan un esquema de DAP por 12 meses para luego suspender el inhibidor del P2Y12 y continuar el tratamiento crónico con AAS, basados en el diseño de los estudios CURE, TRITON y PLATO. A lo largo de los años la tasa de eventos isquémicos y hemorrágicos en relación con el desarrollo de nuevas tecnologías en los *stents* y medidas generales, como la protección gástrica, han cambiado.

Sabemos que la DAP aumenta el riesgo hemorrágico cuanto mayor sea el tiempo de duración de su empleo, que los eventos trombóticos son mayores en los primeros 3 meses y luego decrecen en su incidencia, siendo las curvas de eventos hemorrágicos opuestas y se mantienen en el tiempo.

Entonces, ¿no sería lógico prevenir eventos isquémicos en la fase inicial y luego reducir la intensidad en el seguimiento? ¿Debemos utilizar DAP por 12 meses de forma sistemática? ¿Cuál es la mejor recomendación en cuanto al tiempo de duración?

Las estrategias que tenemos para reducir el riesgo hemorrágico actual son: reducir el tiempo de DAP a menos de 12 meses y continuar con AAS, reducir la potencia de tratamiento suspendiendo el inhibidor de P2Y12 dentro de los 12 meses o reducir el tiempo de DAP a 3 meses y continuar monoterapia con inhibidores de P2Y12¹⁶.

¿Sobre qué evidencia se basan estas estrategias? Los primeros estudios que intentan responder estos escenarios fueron publicados recientemente.

El estudio TROPICAL-ACS, publicado en 2017, tuvo como novedoso para ese momento realizar una estrategia de reducción de potencia antiagregante en pacientes con SCA, guiada por test de funcionalidad plaquetaria, comparada con el tratamiento estándar de antiagregación por 12 meses; 2610 pacientes fueron randomizados a recibir tratamiento estándar vs. tratamiento desescalado (de prasugrel a clopidogrel). Los resultados arrojaron que la estrategia de desescalamiento fue no inferior a la estrategia estándar en cuanto al objetivo primario combinado de muerte de origen cardiovascular, IAM, ACV o sangrado BARC 2 o más (7% vs. 9%; p no inferioridad=0,004; HR=0,81; IC95%: 0,62-1,06; p superioridad=0,12) y a pesar del desescalamiento no hubo mayores complicaciones isquémicas (3% vs. 3%; p no inferioridad=0,0115)¹⁷.

En el mismo año se publicó el estudio TOPIC, un ensayo unicéntrico que también estudió la estrategia de desescalamiento, esta vez en menor cantidad de pacientes (n: 646) y sin estar guiada por test de funcionalidad plaquetaria. Los eventos isquémicos no tuvieron diferencias significativas entre ambos grupos (9,3% vs. 11,5%; HR=0,80; IC95%: 0,50-1,29; p=0,36) y, como se suponía inicialmente, hubo menos eventos de sangrado en la rama de desescalamiento (4% vs. 14,9%; HR=0,30; IC95%: 0,18-0,50; p<0,01)¹⁸.

Posteriormente, en 2019 se comparó sobre 7119 pacientes la monoterapia con ticagrelor, luego de tratamiento dual por 3 meses con AAS, vs. DAP por 12 meses. Los resultados arrojaron que la estrategia abreviada con ticagrelor tuvo menor tasa de sangrados mayores que el tratamiento dual, 4,0% vs. 7,1% (HR=0,56; IC95%: 0,45-0,68; p<0,001), sin presentar aumentos en los eventos isquémicos estimados en 3,9% para ambos grupos¹⁹.

En el mismo año, el estudio SMART CHOICE también arrojó efectos beneficiosos sobre casi 3000 pacientes del tratamiento abreviado vs. DAP por 12 meses. Resultados menos alentadores se encontraron en el ensayo abierto STOP DAPT 2 donde, sobre una población japonesa con SCA, la monoterapia con clopidogrel posterior al tratamiento DAP por 1 o 2 meses en pacientes con angioplastia con *stent* de cobalto liberador de everolimus no cumplió criterios de no inferioridad, por supuesto manteniéndose la reducción de eventos hemorrágicos mayores^{20,21}.

En junio de 2020, en el estudio TICO (ticagrelor abreviado vs. DAP en pacientes con SCA y angioplastia con *stent* liberador de drogas) se vio una disminución modesta, aunque estadísticamente significativa, de eventos combinados al año²².

En octubre de 2021 se publica el estudio MASTERDAPT, que incluyó a 4434 pacientes con alto riesgo de sangrado y que fueron randomizados, luego de un mes libre de eventos, a recibir tratamiento abreviado durante 2 meses más. La mitad de los pacientes presentaban SCA, dentro de ellos la mayoría eran SCASEST. Estos pacientes fueron tratados con *stents* con ciertas particularidades: polímero reabsorbible y liberador de drogas. Respecto de la estrategia abreviada, demostró ser no inferior en cuanto a un objetivo compuesto de eventos isquémicos y hemorrágicos (7,5% vs. 7,7%, diferencia -0,23%; IC95%: -1,80-1,33; $p < 0,001$). Cuando se analizaron los mismos por separado, como era esperable, el tratamiento abreviado tuvo menos incidencia de sangrados mayores, incluso aquellos que requieren asistencia médica (6,5% vs. 9,4%). Como conclusión, hubo una disminución de eventos hemorrágicos sin diferencias en los eventos isquémicos con este tipo de *stent* en pacientes con alto riesgo hemorrágico²³.

Los hallazgos de estos últimos ensayos fueron consistentes con metaanálisis publicados posteriormente. En el año 2021 se publica en la *British Medical Journal* (BMJ) un metaanálisis sobre 24096 pacientes donde la monoterapia con inhibidores de P2Y12 no aumentó los eventos isquémicos y tuvo menor incidencia de sangrados BARC. Yendo más allá, el metaanálisis de Giuseppe Ando et al. compara la monoterapia con AAS vs. inhibidores de P2Y12 sobre 73122 pacientes, demostrando que la monoterapia con AAS tiene un significativo mayor riesgo de IAM que los inhibidores de P2Y12 (RR=1.32; IC95%: 1,08-1,62) y mayores tasas de sangrado^{24,25}.

Más recientemente, en febrero de 2023, se publicó un nuevo metaanálisis (PROSPERO) que compara la DAP vs. monoterapia con inhibidores de P2Y12 (luego de 1 a 3 meses de DAP) en pacientes con alto riesgo isquémico, específicamente en pacientes con intervención coronaria percutánea (PCI) compleja. Sabemos que estos pacientes tienen mayor incidencia de eventos isquémicos y hasta la actualidad era controversial el beneficio del tratamiento abreviado. La PCI compleja fue definida por alguno de los siguientes criterios: tratamiento de 3 vasos, 3 o más *stents* implantados, 3 o más lesiones tratadas, bifurcación con tratamiento con 2 *stents*, *stent* con longitud total >60 mm u oclusión total crónica. Aun en este escenario se demostraron, en una población de más de 22000 pacientes, resultados favorables acerca del uso del tratamiento abreviado con inhibidores de P2Y12 con similares eventos isquémicos y menores eventos hemorrágicos según escala BARC 3 a 5²⁶.

En base a toda esta evidencia, en la actualidad, la duración de la DAP en pacientes con SCA debería ser ajustada a los riesgos isquémicos y hemorrágicos de cada paciente.

CONCLUSIÓN

La evolución de la antiagregación plaquetaria en los últimos 40 años nos ha permitido ajustar la toma de decisiones en el tratamiento en los SCASEST para obtener el mejor balance entre el riesgo isquémico y el riesgo hemorrágico.

La evidencia anteriormente descrita, junto con los *scores* de riesgo y el juicio clínico, proveen las herramientas actuales que nos permiten encontrar el beneficio neto para cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. ESC Scientific Document Group (2021). 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 42(14):1289-367.
- Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE 3rd, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983;309(7):396-403.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345(7):494-502.
- Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* (London, England) 1988;2(8607):349-60.
- Thérault P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Lévy G, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988;319(17):1105-11.
- Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:447-52.
- Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* (London, England) 2000;355(9219):1936-42.
- Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;338(21):1488-97.
- Simoons ML, GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* (London, England) 2001;357(9272):1915-24.
- Mehta SR, Yusuf S, Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Study Investigators. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme: rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J* 2000;21(24):2033-41.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357(20):2001-15.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al.; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361(11):1045-57.
- Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, et al.; ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013;369(11):999-1010.
- Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, et al.; ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2019;381(16):1524-34.

15. Gimbel M, Qaderdan K, Willemsen L, Hermanides R, Bergmeijer T, de Vrey E, et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)* 2020;395(10233):1374-81.
16. Costabel JP, Duronto E, Nani S, Cohen Arazi H, Guetta J. Estrategias antiplaquetarias en los síndromes coronarios agudos. *Rev Arg Cardiol. [Internet].* abril de 2021 [citado el 26 de febrero de 2023]; 89(2): 145-156. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1850-37482021000200145&lng=es. Epub 01-abr-2021.
17. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T, et al.; TROPICAL-ACS Investigators. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet (London, England)* 2017;390(10104):1747-57.
18. Cuisset T, Deharo P, Quilici J, Johnson TW, Deffarges S, Bassez C, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J* 2017;38(41):3070-8.
19. Mehran R, Baber U, Sharma SK, Cohen DJ, Angiolillo DJ, Briguori C, et al. Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI. *N Engl J Med* 2019;381(21):2032-42.
20. Hahn JY, Song YB, Oh JH, Chun WJ, Park YH, Jang WJ, et al.; SMART-CHOICE Investigators. Effect of P2Y12 Inhibitor Monotherapy vs Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The SMART-CHOICE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321(24):2428-37.
21. Watanabe H, Morimoto T, Natsuaki M, Yamamoto K, Obayashi Y, Ogita M, et al.; STOPDAPT-2 ACS Investigators. Comparison of Clopidogrel Monotherapy After 1 to 2 Months of Dual Antiplatelet Therapy With 12 Months of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome: The STOPDAPT-2 ACS Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology* 2022;7(4):407-17.
22. Kim BK, Hong SJ, Cho YH, Yun KH, Kim YH, Suh Y, et al.; TICO Investigators. Effect of Ticagrelor Monotherapy vs Ticagrelor With Aspirin on Major Bleeding and Cardiovascular Events in Patients With Acute Coronary Syndrome: The TICO Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;323(23):2407-16.
23. Valgimigli M, Frigoli E, Heg D, Tijssen J, Jüni P, Vranckx P, et al.; MASTER DAPT Investigators. Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med* 2021;385(18):1643-55.
24. Valgimigli M, Gargano F, Branca M, Franzone A, Baber U, Jang Y, et al. P2Y12 inhibitor monotherapy or dual antiplatelet therapy after coronary revascularisation: individual patient level meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed.)* 2021;373:n1332.
25. Andò G, De Santis GA, Greco A, Pistelli L, Francaviglia B, Capodanno D, et al. P2Y12 Inhibitor or Aspirin Following Dual Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention: A Network Meta Analysis. *JACC Cardiovascular interventions* 2022;15(22):2239-49.
26. Gargano F, Mehran R, Branca M, Franzone A, Baber U, Jang Y, et al. Single Versus Dual Antiplatelet Therapy (Sidney-2) Collaboration. P2Y12 Inhibitor Monotherapy or Dual Antiplatelet Therapy After Complex Percutaneous Coronary Interventions. *J Am Coll Cardiol* 2023;81(6):537-52.