



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "DR. IGNACIO CHAVEZ"

**BENEFICIOS DE PROLONGAR LA TERAPIA DUAL ANTIPLAQUETARIA EN
PACIENTES DE ALTO RIESGO CORONARIO PORTADORES DE STENT
LIBERADOR DE FARMACO.**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
CARDIOLOGIA

PRESENTA: DR. GERARDO SANTIAGO BACA ESCOBAR

ASESORES: DR. GERARDO VIEYRA HERRERA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA
DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO.



MEXICO, D. F. AGOSTO DEL 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TITULO

**BENEFICIOS DE PROLONGAR LA TERAPIA DUAL ANTIPLAQUETARIA
EN PACIENTES DE ALTO RIESGO CORONARIO PORTADORES DE
STENT LIBERADOR DE FARMACO.**

REVISO:

Dr. Gerardo Vieyra Herrera

Asesor de tesis

Médico adjunto del Servicio de Consulta Externa de Cardiología Adultos

Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez”

Dr. José Fernando Guadalajara Boo

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez”

AGRADECIMIENTOS:

Antes que nada al creador por ayudarme a seguir en este camino tan noble como lo es la medicina.

A mis padres María del Refugio Escobar Ramírez y José Baca Luna, por su apoyo y amor en el inicio de mi vida (+)

A mis tíos Zenaida Ramírez Medina y Enrique Ramírez Hernández, por su guía y apoyo en el momento que más se necesitaba.

A la Secretaria de Marina Armada de México por la oportunidad de superarme y por el orgullo de pertenecer a tan noble institución.

A mis maestros del Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chávez" por sus enseñanzas que me guiaron durante este arduo camino llamado residencia en Cardiología.

A mis compañeros, hermanos de profesión, es un honor haberlos conocido y contar con ustedes.



Retrato del doctor Ignacio Chávez por Remedios Varo; 1957, óleo en Masonite 93 x 61 cms.

“El médico debe continuamente de bajar del Olimpo de su ciencia a la cabecera de la cama de sus enfermos”

Dr. Ignacio Chávez 1977

V.-INDICE:

I.	Portada	1
II.	Titulo	2
III.	Firmas	3
IV.	Agradecimientos	4
V.	Índice	6
VI.	Introducción	7
VII.	Marco teórico	8
	1. Agregación plaquetaria.....	8
	2. Aterosclerosis y agregación plaquetaria.....	9
	3. Enfermedad coronaria de alto riesgo.....	10
	4. Antiagregación plaquetaria.....	11
	5. Clopidogrel mas Aspirina.....	12
	6. Stents liberadores de fármaco.....	13
	7. Trombosis intrastent	15
	8. Duración de la terapia de antiagregación plaquetaria dual.....	16
VIII.	Justificación	20
IX.	Objetivos	21
	a. Primario	21
	b. Secundarios	21
X.	Hipótesis	22
	a. Hipótesis nula	22
XI.	Materiales y métodos	23
	a. Tipo y diseño del estudio	22
	b. Definición operativa de variables	22
	c. Criterios de inclusión	23
	d. Criterios de exclusión	23
	e. Criterios de eliminación.....	23
	f. Población estudiada	24
	g. Análisis estadístico	25
	h. Aspectos éticos	26
	i. Recursos y factibilidad	27
	j. Procedimiento	27
XII.	Resultados	29
XIII.	Discusión	35
XIV.	Conclusiones	37
XV.	Bibliografía	38
XVI.	Anexos	41
	a. Hoja de recabación de datos.....	41
	b. Abreviaturas.....	42

VI.-INTRODUCCION:

El tratamiento antiagregante plaquetario optimo es actualmente un pilar incuestionable en el paciente con enfermedad coronaria, posterior al intervencionismo coronario e implante de stents se recomienda la doble antiagregación con Aspirina y Clopidogrel durante un tiempo variable dependiendo del tipo de stent. Con la entrada al arsenal terapéutico de los stents liberadores de fármacos se incrementó el tiempo necesario de la doble antiagregación a varios meses, pero tras la descripción de casos de trombosis tardías del stent, esta recomendación se amplió hasta los 12 meses actuales, con dudas acerca de si es necesario un periodo más prolongado de tratamiento para la prevención de estos eventos trombóticos tardíos, incluso se propuso en un tiempo mantener el tratamiento de forma indefinida, Hasta ahora no se tiene totalmente claro que ampliar el periodo de doble antiagregacion mejore el pronóstico de los pacientes en los que se refiere a una reducción de eventos coronarios esto es a pesar de los estudios que han investigado este cuestionamiento y algunos hasta resultan contradictorios. Ningún estudio nos describe claramente los efectos favorables o adversos de mantener el tratamiento mencionado en pacientes considerados de alto riesgo coronario como es el enfermo con coronariopatía trivascular o enfermedad del TCI, en nuestra población tampoco se encuentran este tipo de análisis, es por eso que se diseño este estudio para conocer la evolución tanto de pacientes con tratamiento a un año como a dos años o mas.

VI.-MARCO TEORICO:

1.-Agregación plaquetaria:

Las plaquetas son los elementos de la sangre implicadas en el fenómeno de la trombosis, además de tener participación esencial en los mecanismos de inflamación y cicatrización, en estos procesos intervienen factores de la pared vascular, proteínas del plasma y hematíes, tras la lesión vascular las plaquetas se adhieren al endotelio a través del factor de Von Willebrand que se une a las glucoproteínas Ib de la membrana plaquetaria. (Fig. 1) Existe un complejo glucoproteico (Gp Ia-IIb) que contacta directamente con el colágeno del endotelio, contribuyendo a la interacción de las plaquetas con la pared vascular.(1)

El fenómeno de agregación plaquetaria requiere la integridad de las proteínas del grupo IIb-IIIa, que se unen al fibrinógeno, dando así origen a puentes interplaquetarios, tras la adhesión las plaquetas secretan el contenido de sus granúlos anticitoplásmaticos: Los densos continenen adenosindifosfato (ADP) adenosintrifosfato (ATP) y serotonina, los granúlos alfa liberan factor plaquetario 3, beta tromboglóbulina y factor mitógeno que favorecen al agregación plaquetaria Fig. 2.

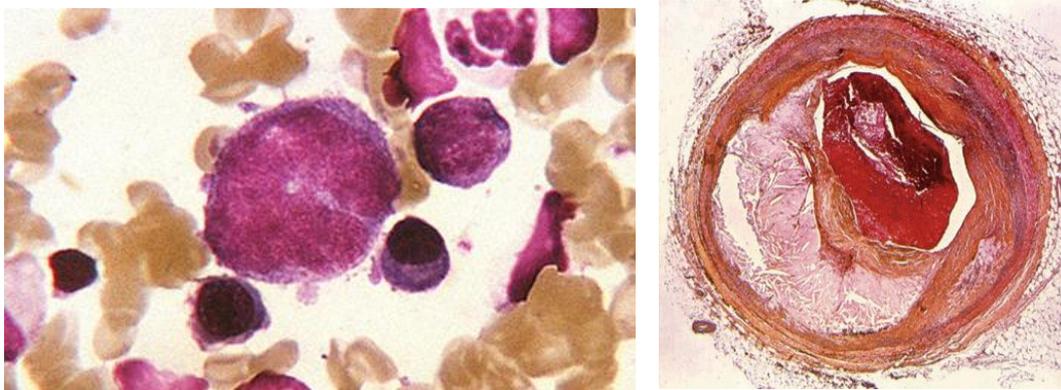


Figura 1: Imagen de microscopia donde se muestran los megacariocitos con citoplasma pequeño y de color azulado.
Figura 2: Imagen de arteria coronaria con un trombo que ocluye completamente la luz.

Otro factor importante en la formación del trombo es el Tromboxano A2 potente

vasoconstrictor e inductor de la agregación plaquetaria. Se forma a partir del Ácido Araquidónico de los fosfolípidos de la membrana plaquetaria, las células endoteliales también pueden metabolizar el ácido Araquidónico y producir Prostaciclina (PGI₂) que tiene un gran poder vasodilatador y antiagregante.

2.-Aterosclerosis y agregación plaquetaria:

La aterosclerosis coronaria (formación de la placa ateromatosa) se refiere a la penetración y acumulación subendotelial de colesterol, en esta también se observan la acumulación subintimal de macrófagos, infiltración y diferenciación de células musculares lisas, responsables de un aumento de tejido conectivo, daño endotelial y formación de trombos plaquetarios. (2) Los síndromes coronarios agudos del tipo angina inestable, infarto con y sin elevación del segmento ST comparten un acontecimiento desencadenante común, esto es la ruptura de una placa ateromatosa, este evento estimula el depósito, la activación y la agregación plaquetaria en el lugar de la lesión, que va seguida por la activación de la cascada de la coagulación y la formación de un trombo. La exposición de las plaquetas circulantes a los componentes subendoteliales produce adherencia y agregación plaquetarias y, finalmente la formación de dicho trombo, paralelo a sus efectos mecánicos, la aterosclerosis se asocia a importantes alteraciones de los mecanismos endoteliales de regulación del flujo coronario, desde etapas precoces de la enfermedad coronaria se puede observar una disfunción de la vasodilatación mediada por factores endoteliales, tanto de las arterias epicárdicas como en los vasos de resistencia, la disfunción endotelial favorecen la vasoconstricción en respuesta a una variedad de estímulos, como la estimulación simpática o liberación de productos plaquetarios. (3, 4)

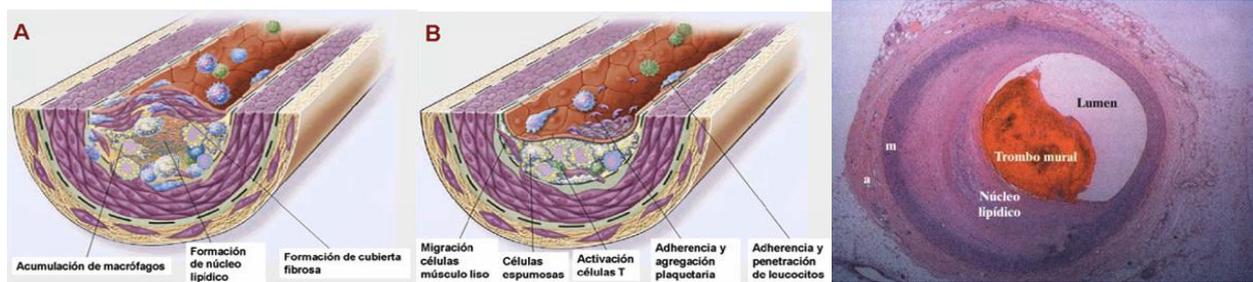


Figura 3A y 3B: Representación esquemática de los mecanismos celulares que determinan la formación y progresión de la placa de ateroma. **Figura 4:** imagen histológica de una trombosis coronaria no oclusiva sobre una placa ateromatosa erosionada.

3.-Enfermedad coronaria de alto riesgo:

Entre las lesiones de las arterias coronarias, las lesiones del tronco común de la coronaria izquierda y enfermedad coronaria de tres vasos son las de mayor tasa de complicaciones y peor pronóstico, principalmente debido a la gran extensión de miocardio que afecta, el tratamiento óptimo de estos pacientes se reducía a la revascularización quirúrgica, sin embargo con el desarrollo tecnológico en el diseño de stents, polímeros y diferentes fármacos antineoproliferativos, la intervención coronaria percutánea se está incluyendo entre las opciones de tratamiento.⁽⁵⁾ En los caso no tratados el pronóstico descrito ha sido adverso, con una tasa de supervivencia de 3% a tres años, los ensayos clínicos aleatorizados efectuados en pacientes con estas características donde se compara stents metálicos sin recubrimiento y stents liberadores de fármacos (SLF) han puesto de relieve que no hay una diferencia de mortalidad entre la revascularización quirúrgica y la intervención coronaria percutánea, el ejemplo mas claro es el de los pacientes diabéticos con lesiones bifurcadas, oclusiones totales o enfermedad del tronco común de la coronaria izquierda que se tratan cada vez mas con ICP como método principal de revascularización.(fig 5A, 5B y 6)^(6,7) El estudio SYNTAX (Synergy between percutaneous coronary intervention with Taxus and cardiac surgery) se diseñó especialmente para identificar el método de revascularización óptimo para los

pacientes con una enfermedad coronaria compleja. La puntuación SYNTAX define las lesiones anatómicas con un puntaje bajo cuando es < 22 puntos, intermedio cuando es de 23 a 32 puntos y alto cuando es $>$ de 33 puntos. (8, 9) Además genera que opción de tratamiento de revascularización es la mejor opción para el paciente.

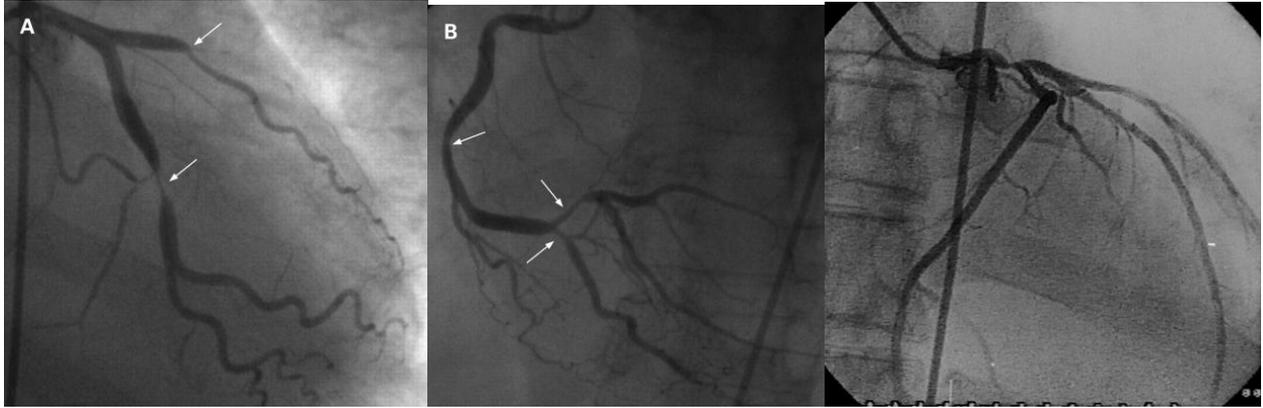


Figura 5A y 5B: Imagen de coronariografía donde se muestra enfermedad trivascular, **Figura 6:** Imagen de coronariografía donde se muestra una lesión del 90% del TCI

4.-Antiagregación plaquetaria:

La modulación de la agregación plaquetaria influye en el tratamiento de los enfermos en los cuales se ve comprometida esta función como se ha podido comprobar extensamente, se han desarrollado fármacos con este propósito, buscando el bloqueo de los mecanismos de agregación plaquetaria. El Ácido Acetilsalicílico inhibe irreversiblemente la enzima Ciclooxigenasa, bloqueando así la síntesis de Tromboxano A₂ y la agregación plaquetaria por toda la vida de la plaqueta. Las Tienopiridinas (Clopidogrel, Prasugrel y Ticlopidina) son un grupo de fármacos que actúan inhibiendo la agregación plaquetaria inducida por ADP, bloqueando de forma irreversible su receptor de las plaquetas sin afectar la vía de la Ciclooxigenasa.(fig 7)

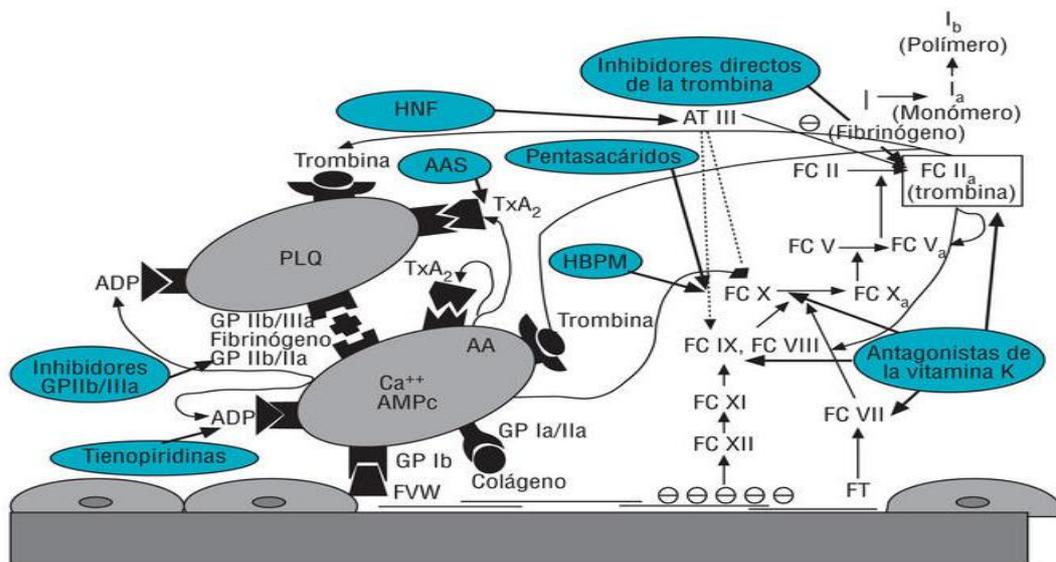


Figura 7: Representación de los sitios de acción de los diferentes fármacos que interfieren con la formación del trombo.

5.-Clopidogrel más Aspirina:

Una vez establecidas las ventajas del uso de antiagregantes plaquetarios en la enfermedad cardiovascular, se buscaron alternativas para mejorar el perfil terapéutico, iniciando el uso de la combinación de Aspirina con una Tienopiridina (Clopidogrel) entre los estudios donde se observó ventajas son el CREDO 2002 y CURE 2001^(10,11) que han demostrado un buen perfil de seguridad de dicha combinación, así mismo se confirmó a través de una revisión sistemática realizada por el National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) del Reino Unido, se sugirió que las personas con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST se beneficiaban de la Aspirina en combinación con Clopidogrel, en comparación con el tratamiento con Aspirina sola (NICE 2004)⁽¹²⁾ Así mismo se han buscado también otras alternativas, como la triple antiagregación donde se ha adicionado al tratamiento Cilostazol, observándose beneficios adicionales en cuanto a disminución del riesgo de reestenosis angiográficas. ^(13, 14, 15) Mas recientemente el surgimiento de nuevos antiagregantes como el Prasugrel, una Tienopiridina de tercera generación, han ofrecido otras

alternativas, así lo demuestra el estudio TRITON y sus subestudios (TRITON-TIMI 38) con mayor inhibición de la agregación plaquetaria con Prasugrel comparado con Clopidogrel, clínicamente evidenciando mayor prevención de eventos isquémicos futuros, sin embargo con aumento del riesgo de sangrado en pacientes con EVC previo, mayores de 75 años y con peso menor de 60 kilos, por ello esta alternativa se debe de individualizar en cada caso.⁽¹⁶⁾

La utilidad hoy en día de los antiagregantes plaquetarios en la prevención secundaria en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral y/o enfermedad arterial periférica, es una interrogante que ha sido ampliamente contestada, Esta claro que mediante la utilización de Clopidogrel se percibe un beneficio adicional al de la Aspirina en la prevención secundaria de eventos isquémicos, en todos los territorios vasculares, como lo demostró el estudio CHARISMA ⁽¹⁷⁾

6.-Stents liberadores de fármaco:

A principios de los años noventa dio inicio la era de los stents coronarios inicialmente el Gianturco-Roubin y el Palmaz-Schatz, convencionales o metálicos, las indicaciones de su uso se denominaron Benestent que se refería a lesiones de tipo anatómico, lesiones en vasos de mas de 2.75 mm y de longitud < 15 mm, en pacientes con angina estable, generalizándose el uso de estas endoprótesis coronarias por el incremento de la seguridad de los procedimientos intervencionistas; Desde entonces se comprobó la utilidad de los regímenes antiplaquetarios en la prevención de trombosis aguda y subaguda, superior incluso al empleo asociado de cumarínicos como lo demuestra el hecho que con su uso se redujo a un 1-2% las tasas de oclusión aguda, que acontecían hasta en el 12% de los casos.^(18, 19) Posteriormente habría de llegar un adelanto en la tecnología con los stents liberadores de fármacos(SLF) los cuales tienen como principal

beneficio la disminución de la proliferación neointimal, la reducción de reestenosis y la necesidad de una nueva vascularización del vaso tratado y, por lo tanto, una mejoría de la evolución de los pacientes. (Figuras 5 y 6) Sin embargo, posteriormente se reportaron los resultados de estudios que mostraron un incremento en la mortalidad de los pacientes tratados con SLF asociada con trombosis tardía y muy tardía, esto llevó a la disminución de su empleo.⁽²⁰⁾

Existían planteamientos como el de que en los pacientes que necesitaban stents mayores de 3 mm donde los beneficios de los SLF fueron puestos en duda, principalmente por dos motivos, el primero era que la reducción de eventos parecía relativamente pequeña en este contexto comparado con los enfermos con vasos pequeños y segundo, porque la oclusión trombótica aguda de un vaso grande solía conllevar la muerte súbita o un infarto de miocardio, mientras que las oclusiones de vasos pequeños muchas veces pasan desapercibidas clínicamente. Se diseñó un relevante estudio europeo presentado en el Congreso Americano de Chicago (AHA 2010) el estudio BASKET-PROVE comparó SLF de primera y segunda generación y stents metálicos, ofrecieron resultados que sugieren que aunque no hubo diferencia en relación a la tasa de muerte e infarto entre SLF y Stents metálicos, si se encontraron mejores resultados con los SLF respecto a las tasas de revascularización completas, se demostró además que la suspensión del Clopidogrel a los 6 meses se asoció con un aumento de la incidencia de trombosis en el grupo SLF.⁽²¹⁾

Posteriormente a través de una revisión escrupulosa de los ensayos clínicos existentes y mediante una nueva definición de trombosis, se demostró que el empleo de los SLF no incrementaba los eventos mayores cardiovasculares (muerte y/o infarto).⁽²²⁾ Emergieron resultados de estudios a mediano plazo con los SLF implantados en lesiones de alto riesgo (off label), confirmando la seguridad del empleo de los mismos. Sin embargo

existen factores que se asocian con un aumento de la incidencia del desarrollo de trombosis intrastent que son inherentes al procedimiento, a factores anatómicos y también a los biológicos. El más importante de ellos es la suspensión del Clopidogrel.

(23,24)

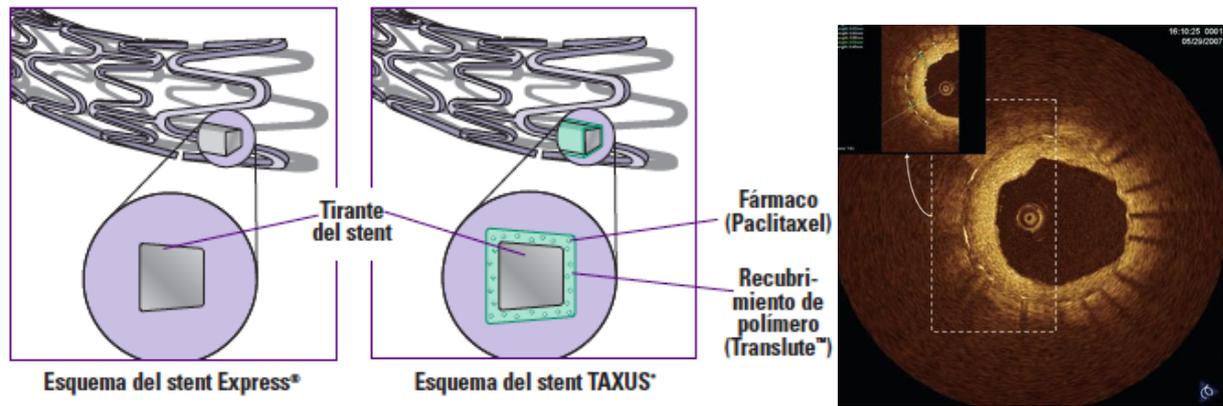


Figura 8: Imagen representativa de stent desnudo e imagen de stent con puntales (struts) recubiertos de polímero y fármaco (Paclitaxel) Stent Taxus. **Figura 9:** Imagen de tomografía de coherencia óptica (TCO) que evidencia la proliferación neointimal a nivel de un stent reestenosado.

7.-Trombosis intrastent

Desde los inicios de la angioplastia coronaria se ha definido a la trombosis intrastent de la siguiente manera: Trombosis aguda a la que sucede durante o en relación inmediata con el procedimiento de angioplastia, subaguda aquella que ocurre después de las 24 horas posterior la procedimiento y en los primeros 30 días siguientes, y finalmente tardía aquella que se produce posterior al primer mes del intervencionismo, aunque algunos autores usan el termino trombosis muy tardía para aquellos casos en los cuales sucede posterior al año del tratamiento (figura 10); Entre los factores predictores de trombosis destacan los siguientes: La presencia de una disección residual grave, la longitud del stent >25 mm, el uso de múltiples stents, diámetro luminal final intrastent pequeño <3,0 mm, procedimiento realizado con inestabilidad clínica del paciente (IAM) y baja fracción de expulsión(25); La serie de 3 estudios aleatorizados SIRIUS que comparo stent liberador de Sirolimus y stent metalico muestra una superioridad en cuanto a pacientes

libres de síntomas y de tasas de trombosis tardías del 0.4 frente al 05% entre los SLF y los metálicos, respectivamente, sin embargo la trombosis en los SLF ocurrió mas allá del primer año y generalmente con correlación con la suspensión del tratamiento antiagregante dual (26); La información que arrojan estudios como el REALITY y SITAX donde se comparan directamente stents recubiertos con Paclitaxel contra Sirolimus en pacientes con similares características basales con un seguimiento a 8 y 9 meses y protocolos de antiagregación dual muy similares no mostraron diferencias significativas en cuanto a la necesidad de nueva revascularización, en cuanto a las cifras detectadas de trombosis fue de alrededor del 2% y la mayoría fue en la fase aguda.(27, 28)

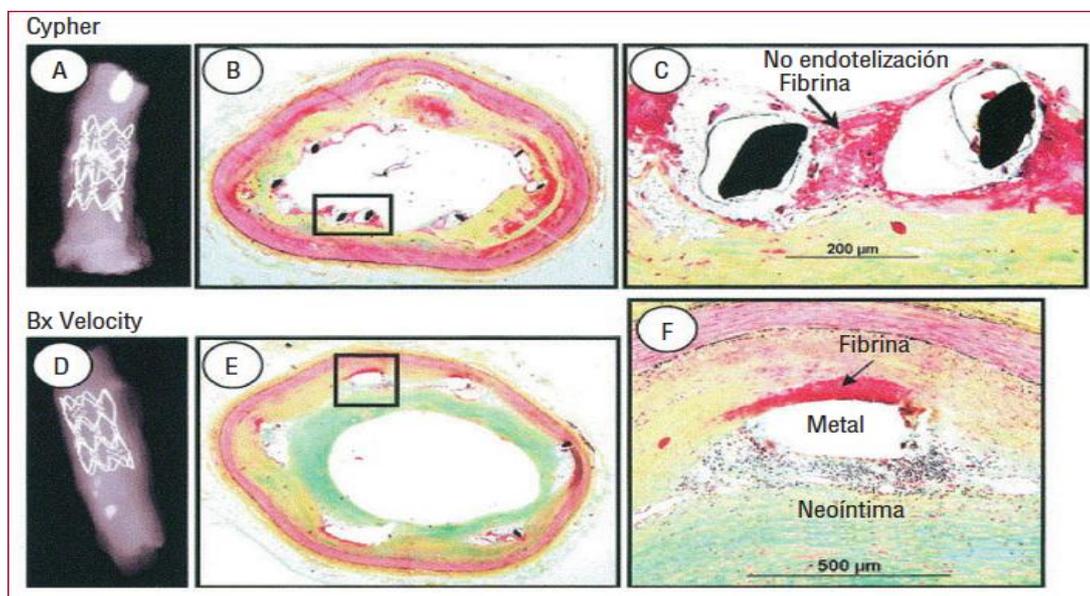


Figura 10.-Diferente evolución de la reendotelización de un SLF (Cypher frente a un stent metal (Bx Velocity) Se observa en el primero abundantes depósitos de fibrina adosados al metal del stent, ante casi la ausencia de endotelización, el stent metal presenta un engrosamiento de neointima con escasa fibrina y adosada a la superficie opuesta a la luz arterial.

8.-Duración de la terapia de antiagregación plaquetaria dual:

De acuerdo con las guías terapéuticas, en el caso de SLF la indicación, en cuanto a la duración de la terapia con Clopidogrel, no ha variado. Sin embargo estas recomendaciones han surgido de la medicina basada en la evidencia, aún sin solidez o la justificación suficiente, además de ello sin el soporte de protocolos de estudio diseñados

precisamente para buscar dilucidar estas interrogantes. Esto es de primordial importancia por que tiene implicaciones relacionadas con la elevación del costo de atención y del balance entre el riesgo de trombosis del stent y del sangrado. (29, 30)

Se recomienda que el uso de Clopidogrel sea lo más breve posible, para disminuir el riesgo de sangrado asociado con el empleo de la terapia dual. Con el empleo de Tienopiridinas existe un riesgo de sangrado gastrointestinal a 30 días del 1,3% y puede llegar a ser del 12% en los pacientes con alto riesgo de sangrado (antecedente de úlcera previa sangrante). Hay que tener en cuenta que la función plaquetaria se recupera a los 7 días de la suspensión del Clopidogrel, lo cual implica un mayor riesgo, especialmente en trauma o cirugía urgente. (31)

Un estudio del Dr. Eisenstein et al, reclutó a 4.666 pacientes a quienes se les implantó un SLF y fueron tratados a largo plazo con Clopidogrel, demostró una menor incidencia de muerte e infarto en el seguimiento por 2 años, comparados con pacientes que no fueron tratados con Clopidogrel por un año (0,0% de muerte/IM a 2 años vs. 4,5%; $p < 0,001$). (32) Continuando con la búsqueda de la duración óptima de la terapia antiagregante plaquetaria en el 2009 en un estudio del registro intervencionista de Melbourne se computó 2980 pacientes que fueron seguidos por 12 meses, se encontró que la mortalidad a 12 meses fue significativamente menor en el grupo tratado con SLF con tratamiento planeado con Clopidogrel por más de 12 meses, que los tratados sólo por 6 meses (2,8 vs. 5,3; $p = 0,012$). (33) En conclusión: Por ello se dilucida que la duración a 12 meses con Clopidogrel de los pacientes tratados con SLF es la ideal, sin embargo quedaron aún muchas dudas al respecto.

En tres estudios: Uno realizado en China con pacientes de alto riesgo se les implantó un stent liberador de Sirolimus (SLS) y se comparó el tratamiento convencional durante 12 meses con Clopidogrel contra 18 meses, de 160 pacientes del grupo con tratamiento

convencional presentaron 5,6% de trombosis muy tardía; en contraste, de 176 pacientes con tratamiento prolongado con Clopidogrel, sólo 1,1% presentó este tipo de trombosis ($p < 0,01$). El segundo realizado en Corea describen los hallazgos de dos ensayos clínicos aleatorizados (REAL-LATE y ZEST-LATE), en los que se incluyeron un total de 2.701 pacientes tratados con SLF y que no habían tenido ningún evento cardiovascular ni hemorrágico en los primeros 12 meses de tratamiento. Se formaron dos grupos (Aspirina sola contra Aspirina con Clopidogrel) El objetivo de evaluación primario fue una combinación de infarto de miocardio o muerte por causas cardíacas. La duración media de seguimiento fue de 19,2 meses. El riesgo acumulado del objetivo primario a los dos años fue del 1,8% con terapia antiplaquetaria dual, en comparación con el 1,2% con monoterapia con Aspirina (HR 1,65; IC 95% 0,80 a 3,36, $P = 0,17$). Los riesgos individuales de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis del stent, necesidad de revascularización, hemorragias graves y muerte por cualquier causa no difirió significativamente entre los dos grupos; Por último el reporte del estudio EXCELLENT de pacientes sometidos a angioplastia y considerando el fracaso del tratamiento del vaso diana, la estrategias de administrar Clopidogrel por 6 meses no fue inferior comparada con la administración de 12 meses. Estos tres últimos estudios mencionados destacan que la evidencia relacionada con el tiempo óptimo de tratamiento no ha podido ser establecida. (34, 35, 36)

Recientemente se ha publicado el ensayo clínico PROlonging Dual antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study (PRODIGY). Se trata de un ensayo clínico multicéntrico italiano que comparó 2 estrategias de doble antiagregación, una corta (6 meses) y otra larga (24 meses), se aleatorizaron unos 2.000 pacientes tratados con stents (stents convencionales, stents liberadores de Zotarolimus, Paclitaxel o Everolimus), 30 días después de la revascularización percutánea a recibir una de las dos

estrategias de doble antiagregación. No hubo diferencias en el objetivo primario, un combinado de muerte, infarto e ictus a 2 años (incidencias del 10.0% y 10.1% para las estrategias de doble antiagregación de 6 y 24 meses, respectivamente; hazard ratio 0,98; intervalo de confianza al 95% 0,74-1,29). Tampoco hubo diferencias en los componentes individuales de este evento principal, ni en la trombosis del stent entre ambos estrategias a estudio. Por el contrario, la incidencia de sangrado fue superior en el grupo de doble antiagregación prolongada que en el de la doble antiagregación durante 6 meses, independientemente de las diferentes definiciones de sangrado consideradas. No hubo diferencias en los diferentes subgrupos analizados (edad, sexo, diabetes, tipo de stent, complejidad de la enfermedad coronaria, presentación clínica, etc); a este respecto, es de destacar que no hubo diferencias entre los 4 stents convencionales y SLF empleados en el estudio.⁽³⁷⁾Haciendo un análisis conjunto, aún no está claro que prolongar la doble antiagregación hasta las 24 meses no es mejor que mantenerla sólo 6 o 12 meses, pues no sólo no aporta beneficios clínicos adicionales (no reduce eventos cardiovasculares) sino que también aumenta el riesgo de sangrado, por ello continuamos con la interrogante abierta de cual es el tiempo óptimo de mantener la terapia de antiagregación dual.

VIII.-JUSTIFICACION:

Alrededor del mundo se han realizado estudios de semejantes características, en el que se ha investigado si el ampliar el periodo de doble antiagregación contribuye a una reducción de eventos coronarios. Sin embargo hasta ahora no disponemos de ningún estudio en nuestro país, en el que se evalúe esta situación y menos a los pacientes de alto riesgo coronario (enfermedad coronaria trivascular y/ o enfermedad del tronco de la coronaria izquierda) únicamente, es por ello que analizaremos en nuestra población si ampliar el periodo de doble antiagregación (más de 1 año) y contribuya a una reducción de eventos coronarios en este grupo de pacientes, y poder fortalecer el conocimiento en la comunidad de Cardiología Mexicana así como a todos aquellos amantes del trabajo con pacientes críticos. Asimismo, poder desarrollar estudios semejantes y posteriores sobre este tema en forma multicéntrica con la finalidad de tener un panorama sobre nuestra población mexicana.

IX.-OBJETIVOS:

Primario:

- Conocerse el hecho de mantener la terapia de antiagregación plaquetaria dual por más de un año en pacientes considerados de alto riesgo coronario presenta beneficios.

Secundarios:

- Evaluar los riesgos y complicaciones de mantener la terapia dual más de un año.
(sangrado)
- Determinar si existen complicaciones al suspender la terapia dual al año o antes en pacientes de alto riesgo coronario.
- Analizar cuál es el comportamiento medico en lo que se refiere a el uso de la terapia de antiagregación plaquetaria dual en este INCICH.

X.-HIPOTESIS

- Mantener la terapia antiplaquetaria dual más de un año tiene beneficio en pacientes portadores de stents liberadores de fármaco y considerados de alto riesgo coronario (enfermedad coronaria trivascular o equivalente)

HIPOTESIS NULA

- No existe beneficio adicional al mantener la terapia de antiagregación plaquetaria dual en pacientes portadores de stents liberadores de fármaco considerados de alto riesgo coronario (enfermedad coronaria trivascular o enfermedad del tronco de la coronaria izquierda).

XI.-METODOLOGIA DE ESTUDIO

a).-Diseño del estudio

Estudio descriptivo, retrospectivo, longitudinal y comparativo.

El estudio se realizara recabando los datos de las notas médicas con revisión de los expedientes clínicos y electrónicos y se recabaran en las hojas de recolección de datos, que se vaciaran en una base de datos.

b).-Definición operativa de las variables

TABLA 1.- DEFINICION OPERATIVA DE LAS VARIABLES

Variable	Tipo de variable		Escala de medición	Definición operacional
Género	Catagórica, dicotómica, independiente	nominal,	Masculino /Femenino	Conjunto de seres que tienen una o varias características comunes
Edad	Catagórica, independiente	continua,	Años	Número de años de vida de un ser vivo.
HAS	Cuantitativa, independiente.	continua,	mmHg	Medición de las cifras de presión arterial sistólica >140 mmHg y/o presión arterial diastólica > 90 mmHg de acuerdo al Séptimo reporte del Comité Nacional para Prevención, Diagnostico, Evaluación y Tratamiento de la presión Sanguínea elevada (JNC-VII)
DM tipo 2	Catagórica, dicotómica, independiente	nominal,	mg/dl	Medición de glucosa en ayunas > 126 mg/dl de acuerdo a la Asociación Americana de Diabetes (ADA) o glucosa > 120 mg/dl de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS)
Dislipidemia	Cuantitativa, independiente	continua,	mg/dl	Trastorno del metabolismo de las lipoproteínas
Tabaquismo	Catagórica, dicotómica, independiente	nominal,	Años/numero de cigarrillos al día	Intoxicación crónica producida por el consumo de tabaco
Sedentarismo	Catagórica, dicotómica, independiente.	nominal,	Horas/ejercicio	Descenso de la actividad física
Hiperuricemia	Catagórica, dicotómica	nominal,		Elevación de los niveles de ácido úrico a valores superiores a 7 mg/dl
Insuficiencia renal	Catagórica, dicotómica, independiente	nominal,		Disminución del índice de filtrado glomerular, que se manifiesta con un incremento sérico de azoados.
Clase funcional de la NYHA	Catagórica, independiente	nominal,	I, II, III, IV	Valora la actividad física del paciente con insuficiencia cardiaca congestiva, definiendo cuatro clases en base a la valoración subjetiva del medico.
FEVI	Cuantitativa, independiente	continua,	%	Proporción de sangre expulsada por el ventrículo izquierdo en cada latido, normalmente debe ser de 90 ml o mayor al 60%
Puntuación SYNTAX	Cuantitativa, independiente	continua,	Puntuación	Define las lesiones anatómicas con un puntaje bajo cuando es < 22 puntos, intermedio cuando es de 23 a 32 puntos y alto cuando es > de 33 puntos, genera la mejor estrategia de tratamiento de revascularización que resultaría para el paciente.
Terapia antiagregante dual	Catagórica, dicotómica, dependiente	nominal,	%	Tratamiento de prevención secundaria de antiagregación plaquetaria dual (Clopidogrel y Aspirina) posterior a la implantación de stent liberador de farmaco
Angina estable	Catagórica, dependiente	nominal,	%	Angina de esfuerzo en la que no ha habido cambios en su forma de presentación en el último mes, e implica la no previsible aparición de complicaciones de forma inminente o evolución desfavorable en un futuro inmediato
Angina inestable	Catagórica, dependiente	nominal,	%	Abarca a todas aquellas formas que se apartan claramente del patrón típico de angina estable: Angina de reciente inicio, angina progresiva, de reposo, prolongada, variante o de Prinzmetal y post infarto. El concepto de inestabilidad lleva aparejado el concepto de proceso de evolución acelerada, con porvenir incierto, aunque no necesariamente malo.
IAMCESST	Catagórica, dependiente	nominal,	%	Dolor precordial con duración mayor a 30 minutos, con elevación de biomarcadores de daño miocárdico peros sin elevación del segmento ST

IAMSESST	Categórica, dependiente	nominal,	%	Dolor precordial con duración mayor a 30 minutos, con elevación de biomarcadores de daño miocárdico y elevación del segmento ST (lesión subepicárdica)
Enfermedad coronaria trivascular	Categórica, dicotómica, dependiente	nominal,	%	Compromiso ateroscleroso con lesiones significativas de 3 o mas vasos del árbol coronario
Enfermedad del TCI	Categórica, dicotómica, dependiente	nominal,	%	Compromiso de la luz del troco principal de la arteria coronaria izquierda.
ACTP primaria	Categórica, dicotómica, independiente	nominal,	%	Angioplastia transluminal percutánea realizada de urgencia.
ACTP electiva	Categórica, dicotómica, independiente	nominal,	%	Angioplastia transluminal percutánea realizada con planeamiento
Trombolisis Farmacológica	Categórica, dicotómica, independiente	nominal,	%	Disolución de un trombo intravascular mediante tratamiento farmacológico.
Vaso tratado	Categórica, nominal.			Arteria coronaria a la que se le realiza angioplastia transluminal percutánea, en una angioplastia primaria generalmente al vaso responsable de la isquemia aguda.
Numero de stents	Cuantitativa, dependiente	continua,	%	Cantidad de stents implantados a un vaso coronario.
Tipo de stent	Categórica, dependiente	nominal,	%	Nombre del stent liberador de farmaco y metálico, dentro de los liberadores de farmaco: Cypher (Sirolimus), Taxus (Paclitaxel), Xience V (Everolimus), Endeavor (Zotarolimus), Coroflex (Paclitaxel), Costar (Paclitaxel)
Reestenosis intrastent (RIS)	Categórica, dependiente	nominal,	%	Reducción de la luz del vaso después de realizar un procedimiento intervencionista en el mismo y supone la respuesta cicatrizal de la arteria tras la agresión inducida durante la angioplastia coronaria, los mecanismos relacionados con este proceso incluyen un retroceso o constricción elástica inmediata de la arteria, la constricción vascular tardía o remodelado vascular y la respuesta proliferativa neointimal.
Trombosis intrastent	Categórica, dependiente.	nominal,	%	Se divide en aguda la que sucede durante o en relación inmediata con el procedimiento intervencionista, subaguda la que sucede de las 24 horas iniciales al procedimiento hasta los primeros 30 días posteriores al implante y tardía la que ocurre posterior al primer mes.
Nueva ACTP	Categórica, dicotómica, dependiente	nominal,	%	Angioplastia transluminal percutánea realizada posterior a tratamiento intervencionista previo, por complicaciones de carácter isquémico.
CRVC	Categórica, dicotómica, dependiente	nominal,	%	Cirugía de Revascularización aortocoronaria a través de puentes venosos o arteriales de arteria aorta a vaso dañado, distal a la lesión.
Sangrado mayor	Cualitativa, dependiente	discreta,	%	Descenso mayor a 5 gr/dl de hemoglobina o presencia de sangrado intracraneal, retroperitoneal o gastrointestinal inferior que pone en peligro la vida.
Muerte cardiovascular	Categórica, dicotómica, dependiente	nominal,	%	Cesación o término de la vida por causa cardiovascular

c).-Criterios de inclusión

- Pacientes con cardiopatía isquémica portadores de uno o dos stents liberadores de fármaco.
- Pacientes con enfermedad coronaria trivascular o equivalente (enfermedad del tronco).
- Pacientes con terapia antiplaquetaria dual (Aspirina y Clopidogrel)
- Pacientes de cualquier grupo etario.

d.)-Criterios de exclusión

- Pacientes portadores de stents no medicados
- Pacientes sin enfermedad coronaria trivascular y/o enfermedad del tronco de la coronaria izquierda.
- Pacientes con otra terapia antiplaquetaria dual (Cilostazol, Prasugrel, Ticlopidina, Dipyridamol, Ticagrelor)
- Pacientes con triple antiagregación plaquetaria.
- Pacientes con cirugía de revascularización coronaria previa al tratamiento intervencionista.

e.)-Criterios de eliminación

- Pacientes que abandonaron el seguimiento en este INCICH
- Pacientes a los que se les modificó la terapia de antiagregación plaquetaria.
- Pacientes con expedientes incompletos.

f.)-Población de estudio

Se estudiaron los expedientes físicos del archivoclínico del INCICH, de los pacientes con cardiopatía isquémica a quienes se les realizó estudio de angioplastia transluminal percutánea, desde enero del 2006 a enero del 2010, se eligieron aquellos con enfermedad coronaria trivascular o enfermedad del tronco de la coronaria izquierda (Enfermedad coronaria de alto riesgo) de los cuales se seleccionó a quienes se les implantó durante el proceso de revascularización primaria o electiva uno o más stents liberadores de fármaco, dándose seguimiento a 30 meses por las notas médicas de Consulta Externa, Hemodinámica, Urgencias y Unidad Coronaria, etc. del mismo expediente clínico de los pacientes, clasificándose en 2 grupos de estudio:

- I. **Grupo 1:** Pacientes a quienes se les suspendió la terapia dual alrededor de un año y que continuaron solo con Aspirina.
- II. **Grupo 2:** Pacientes a quienes se les mantuvo la terapia de antiagregación dual más de 2 años a base de Clopidogrel y Aspirina. (grafico 1)

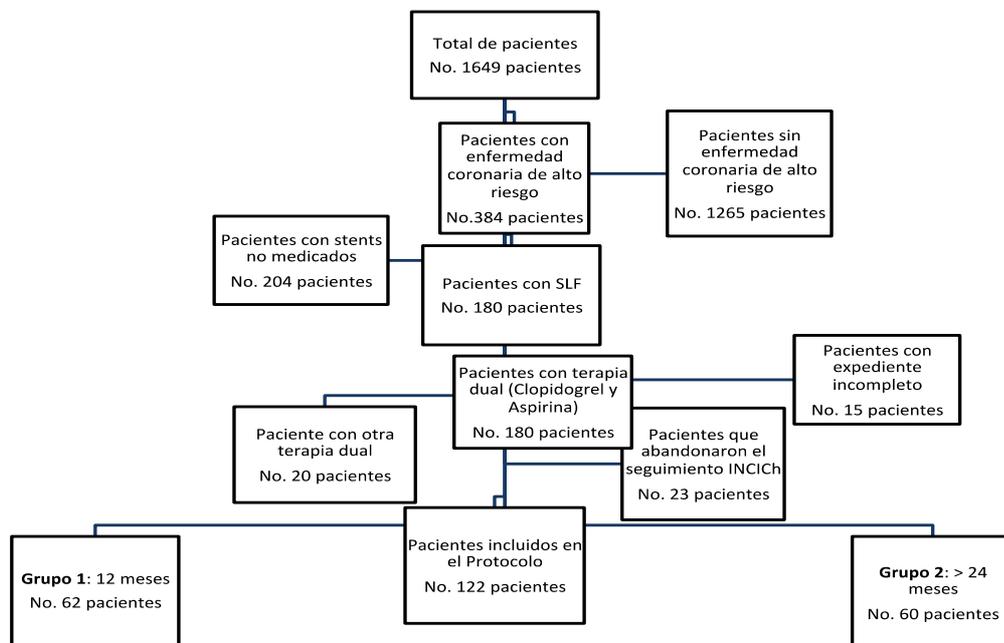


Grafico 1.- Diagrama de estudio de los casos de la Unidad Coronaria de pacientes con Cardiopatía isquémica.

g).- Análisis estadístico:

El análisis estadístico se realizó por medio del software SPSS V. 19 las variables categóricas fueron comparados por la prueba de Chi cuadrada, mientras que las variables continuas se expresan en medias y medianas con desviación estándar, el análisis entre los grupos se realizó mediante (análisis de anova)

h).- Aspectos éticos

El protocolo se conducirá de acuerdo a los lineamientos establecidos en la Ley General de Salud, en específico contenidos en el Reglamento en materia de Investigación en Salud, apegados además a la Declaración de Helsinki, de acuerdo al documento original, (1964) a la enmienda de Tokio, (1975) y a las modificaciones subsecuentes efectuadas en la Reunión de la Asamblea Médica Mundial de Edimburgo, (2000).

Se enfatiza que la información será manejada con estricta confidencialidad y discreción y será solamente utilizada en beneficio del paciente en cuestión y del tratamiento médico o médico-quirúrgico al cual esté sujeto en el momento del estudio.

Es requisito indispensable que el personal que tomará contacto con cada expediente físico y electrónico; que aplicará y obtendrá la información de salud necesaria, lo hará con estricto apego al protocolo y no actuará por decisión autónoma, sino que se conducirá con profesionalismo sin afectar las normas institucionales donde se desenvuelva y de acuerdo a los lineamientos establecidos oportuna y previamente por el equipo de investigadores responsables. No se tuvieron conflictos de este tipo, ya que se llevo a cabo revisión de expedientes (físicos y electrónicos) y registros de la UCC y servicio de Urgencias del INCICH.

XII.- RESULTADOS

En el presente estudio se incluyó a un total de 122 pacientes que reunieron los criterios de inclusión impuestos en el diseño del mismo, predominó el género masculino con un cómputo total de 104 pacientes correspondiente al 85 % de la población estudiada, las edades con una mediana de 58 ± 16 años, en la mujer predominaron las edades posteriores a 50 años, no así en el género masculino, asimismo fueron divididos el total de los pacientes en 2 grupos, 62 pacientes con un año aproximado de tratamiento antiagregante dual y un segundo grupo con 60 pacientes, como se puede observar en la tabla No.2 las características de la población estudiada no fue muy distinta en uno y otro grupo, los factores de riesgo con mayor prevalencia fueron en orden de importancia: Tabaquismo 89 pacientes (72%) con valor de $p = 0.09$, Dislipidemia con un total de 72 pacientes (59%) $p = 0.51$, Hipertensión Arterial Sistémica 73 pacientes (59%) $p = 0.27$, Diabetes Mellitus tipo 2 también 57 pacientes (42%) $p = 0.42$, Sedentarismo 41 pacientes (33%) $p = 0.55$, Insuficiencia Renal 23 pacientes (18%) $p = 0.46$, Hiperuricemia 13 pacientes (10%) $p = 0.52$; En lo referente al diagnóstico o causa por la cual se realizó el procedimiento intervencionista resalta el Infarto con elevación del segmento ST (IAMCESST) sumando un total de 83 pacientes (68%) con distribución similar en ambos grupos 41 pacientes en el primer grupo y 42 en el segundo, con valor de $p = 0.75$, así mismo los diagnósticos de Angina estable e inestable y Infarto sin elevación del segmento ST fueron de similar proporción en ambos grupos; La clase funcional de la NYHA hubo predominio de pacientes en clase I, 73 pacientes (59%) $p = 0.89$, con distribución similar en ambos grupos de tratamiento 37 pacientes en el grupo I y 36 en el grupo II, en orden progresivo estuvo la clase II con un total de 36 pacientes (29%) 19 y 17 para cada grupo respectivamente, posteriormente la clase III con 13 pacientes, 6 y 7 para cada grupo.

Tabla 2.- Características basales de los pacientes de acuerdo a cada grupo de tiempo de tratamiento antiagregante^o

Características	1 año	2 años o mas	Valor P *
Numero de pacientes total	62	60	
Edad en años	58 ±15	57±16	0.65
Genero masculino No. (%)	57 (46)	47 (38)	0.03
Diabetes Mellitus tipo 2 No. (%)	30 (24)	27 (22)	0.42
Hipertensión Arterial Sistémica No. (%)	35 (28)	38 (31)	0.27
Dislipidemia No. (%)	37 (30)	35 (28)	0.51
Tabaquismo No. (%)	49 (40)	40 (32)	0.09
Insuficiencia renal No. (%)	11 (9)	12 (9)	0.46
Sedentarismo No. (%)	21 (17)	20 (16)	0.55
Hiperuricemia No. (%)	7 (5)	6 (4)	0.52
Diagnóstico de ingreso No. (%)			0.75
Angina estable	3 (2)	2 (1.5)	
Angina inestable	7 (5)	8 (6)	
IAM sin elevación del ST	11 (9)	8 (6)	
IAM con elevación del ST	41 (33)	42 (34)	
Clase funcional NYHA			0.89
Clase I	37 (30)	36 (29)	
Clase II	19 (15)	17 (13)	
Clase III	6 (4)	7 (5)	
Fracción de eyección del VI			0.22
>50 %	51 (41)	45 (36)	
<50 %	11 (9)	15 (12)	
Score SYNTAX	33±7	33±7	0.37
Enfermedad coronaria (%)			0.07
Multivasos (trivascular)	57 (46)	49 (40)	
Tronco de la coronaria izquierda	5 (4)	11 (9)	
Tipo de ACTP No (%)			0.28
Primaria	9 (7)	12 (9)	
Electiva	53 (43)	48 (39)	
Trombolisis previa No (%)	8 (6)	4 (3)	0.19
Vaso tratado No (%)			0.97
Tronco coronario izquierda	2 (1.5)	4(3)	
Coronaria derecha	24 (19)	27 (22)	
Descendente anterior	43 (35)	33 (27)	
Circunfleja	17 (13)	13 (10)	
Obtusa marginal	1 (0.7)	2 (1.5)	
Primera diagonal	2 (1.5)	3 (2)	
Segunda diagonal	1 (0.7)	1 (0.7)	
Otra	5 (4)	2 (1.5)	
Numero de stents No (%)			0.79
1	23 (18)	21 (17)	
2	22 (18)	26 (21)	
3 o mas	17 (13)	13 (10)	
Tipo de stent liberador de farmaco No. (%)			0.13
Cypher – Sirolimus	38 (31)	36 (29)	
Taxus – Paclitaxel	18 (14)	27 (22)	
Endeavor – Zotarolimus	13 (10)	13 (10)	
Coroflex – Paclitaxel	3 (2)	1 (0.7)	
Xience V – Everolimus	2 (1.5)	1 (0.7)	
Costar – Paclitaxel	2 (1.5)	0 (0)	
Stent metal	18 (14)	12 (9)	
Tratamiento farmacológico concomitante			
Betabloqueador No (%)	60 (49)	55 (45)	0.20
IECA o ARA II No (%)	61 (50)	51 (41)	0.007
Calcioantagonista No (%)	3 (2)	11 (9)	0.01
Nitratos No (%)	15 (12)	15 (12)	0.54
Estatina No (%)	60 (49)	58 (47)	0.67
Hipoglucemiantes orales No (%)	27 (22)	20 (16)	0.14
Insulina No (%0	6 (4)	8 (6)	0.36

° Más – menos valores son medias ±SD

“Los valores de P fueron calculados con el uso de un test para variables cuantitativas y un test de chi cuadrada para variables cuantitativas y fueron ajustadas por comparación múltiple

Encontramos 26 pacientes (21%) con Fracción de expulsión del ventrículo izquierda (FEVI) menos del 50 % $p = 0.22$, 11 y 15 paciente para cada grupo respectivamente, la puntuación SYNTAX fue de 33 ± 7 puntos para cada grupo, aunque predomino las puntuaciones mayores de 32 con un total de 78 pacientes (63%) ya que los pacientes se les considero de alto riesgo coronario $p = 0.37$; En lo que respecta a la enfermedad coronaria se encontró predomino de aquellos con lesión de tres o más vasos (enfermedad multivascular) sobre los de enfermedad del tronco de la coronaria izquierda con un total de 106 pacientes que representa el 86 % de la población estudiada $p = 0.37$ presentando una distribución muy parecida en ambos grupos 57 y 48 pacientes respectivamente, El tipo de procedimiento intervencionista más común en este tipo de pacientes fue el electivo con 101 (82%) $p = 0.28$, distribuidos 53 y 48 respectivamente, muy pocos pacientes recibieron tratamiento de reperfusión farmacológico previa, solo 12 casos (9%), la arteria tratada predominantemente fue la Descendente Anterior (DA) en 76 casos (62%) y en Segundo lugar la Coronaria derecha con 51 casos (41%) $p = 0.97$, con distribución muy similar en ambos grupos, el numero de stents implantados fue 48 casos con 2 stents, 44 casos con 1 solo stent y en 30 casos 3 o más stents, 39%, 36% y 24% respectivamente; El stents con mayor frecuencia usado fue Cypher liberador de Sirolimus en 74 casos (60%) $p = 0.13$, Taxus liberador de Paclitaxel fue en segundo sitio con 45 casos (36%), Endeavor liberador de Zotarolimus con 26 casos (21%), otros stents usados fueron Coroflex, Xience V (liberador de Everolimus), Costar y en 30 casos (24%) se uso también stent metal (desnudo), es importante recalcar que existieron diferentes combinaciones cuando se implantó más de 1 stent; El tratamiento concomitante a la antiagregación plaquetaria dual tampoco hubo muchas diferencias en ambos grupos, y los fármacos predominantemente usados fueron

como era de esperarse por la prevención secundaria de cardiopatía isquémica Betabloqueador, IECA o ARA II y Estatina.

Al realizar las pruebas de chi cuadrada en las tablas de contingencia encontramos lo siguiente: Con el seguimiento a 30 meses, el número de casos sin complicaciones fue similar en ambos grupos, 98 casos en total (80%) con 51 y 47 casos libres de complicaciones para cada grupo respectivamente $p = 0.15$, los casos con complicaciones hubo una diferencia ligera, de 24 casos en total (19%), a 17 pacientes (15%) se les realizó una nueva ACTP por causa cardiovascular generalmente infarto con elevación del segmento ST, distribuidos 9 para terapia dual de 1 año y 8 casos para 2 años, aunque solo 7 casos se determino durante el procedimiento trombosis del stent, la ligera diferencia fue que para el grupo 1 solo dos casos de trombosis y 5 para el grupo de tratamiento a 2 años, a 2 pacientes se les realizó revascularización quirúrgica por complicaciones isquémicas, 1 de cada grupo, y un solo un caso de muerte por causa cardiovascular, así mismo en cuanto al número de eventos de sangrado mayor se encontraron 4 casos, es decir el 3% de la población de estudio, 2 casos en el grupo 2 por hemorragia cerebral y otro mas sangrado de tubo digestivo, 1 caso en el grupo 1 por hemorragia cerebral. (grafico 2)

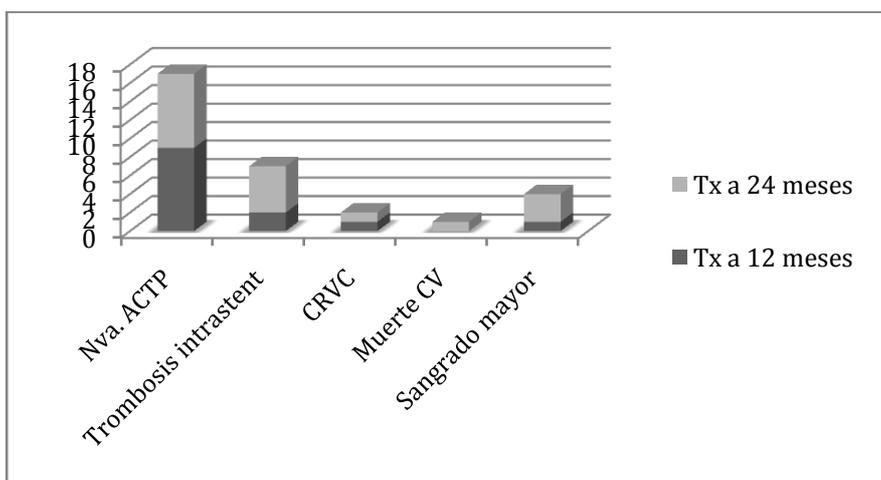


Grafico 2.- Numero de complicaciones en ambos grupos de tratamiento.

En lo referente a los antecedentes no hubo diferencia en cuanto a las complicaciones al comparar ambos grupos, *donde si se observó diferencia* fue en los pacientes con mayor deterioro de clase funcional de la NYHA, de los 13 pacientes con clase III, 9 casos presentaron complicaciones es decir el 69% de estos, en clase II de los 36 casos totales, 7 casos con complicaciones correspondiente al 19% y de la clase I, de 73 casos, en 13 se presentó complicaciones, también siendo el 17% del total, es decir no hubo diferencias entre la clase funcional I y II, aunque no hubo diferencia comparando ambos grupos de tiempo de tratamiento antiagregante $p = 0.46$. (Grafico 3)

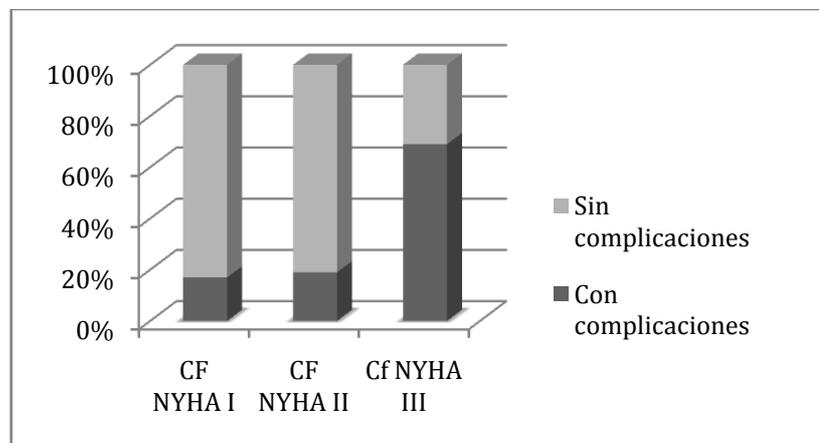


Grafico 3.- Presencia de complicaciones en las diferentes categorías de clase funcional de la NYHA.

Cuando analizamos la puntuación SINTAX, también encontramos lo esperado que entre más alto es la puntuación más frecuente es las complicaciones, e incluso las más devastadoras como hemorragia, necesidad de CRVC y muerte, a partir de 32 puntos (Puntuación SYNTAX, alto riesgo) se reportaron la mayoría de complicaciones 10 y 8 para cada grupo respectivamente, esto sin diferencia significativa entre ambos, para un total de 18 complicaciones, es decir correspondiendo al 75% de las complicaciones. Algo parecido sucede con los casos de pacientes con enfermedad del TCI, en estos el 67% presentaron complicaciones, es decir de los 15 pacientes bajo esta circunstancia, 10 sufrieron alguna complicación cardiovascular. (Grafico 4)

Esto tres ultimos puntos nos traduce pues que entre mayor sea la gravedad del paciente, mayor es el riesgo de presentar complicaciones posterior al intervencionismo y que a pesar de mantener la antiagregación plaquetaria, esto no mejora en nada al desenlace final, en el resto de los puntos, no se presento diferencias entre los dos grupos.

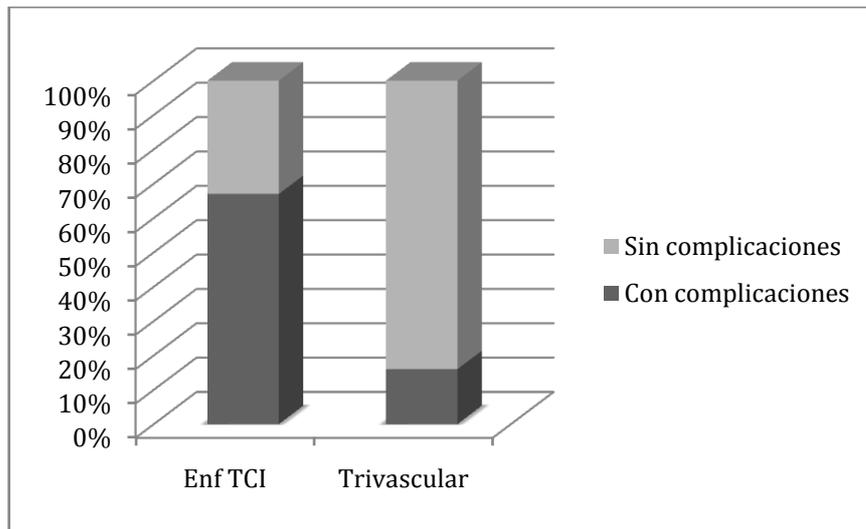


Grafico 4.- Complicaciones en pacientes con ambos tipos de enfermedad coronaria de alto riesgo.

Como podemos observar en las graficas siguientes (5 y 6), las complicaciones se presentaron en la mayor parte posterior al año de seguimiento, sin mayor diferencia entre uno y otro grupo de tratamiento antiagregante plaquetario.

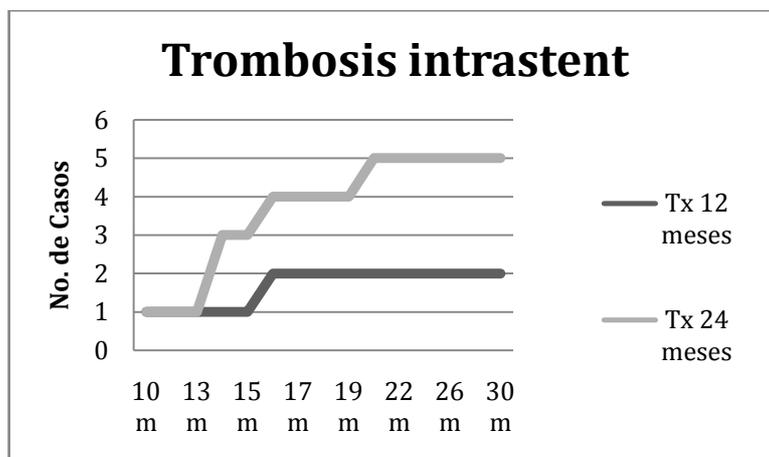


Grafico 5.- Presencia de trombosis intrastent en ambos grupos de pacientes.

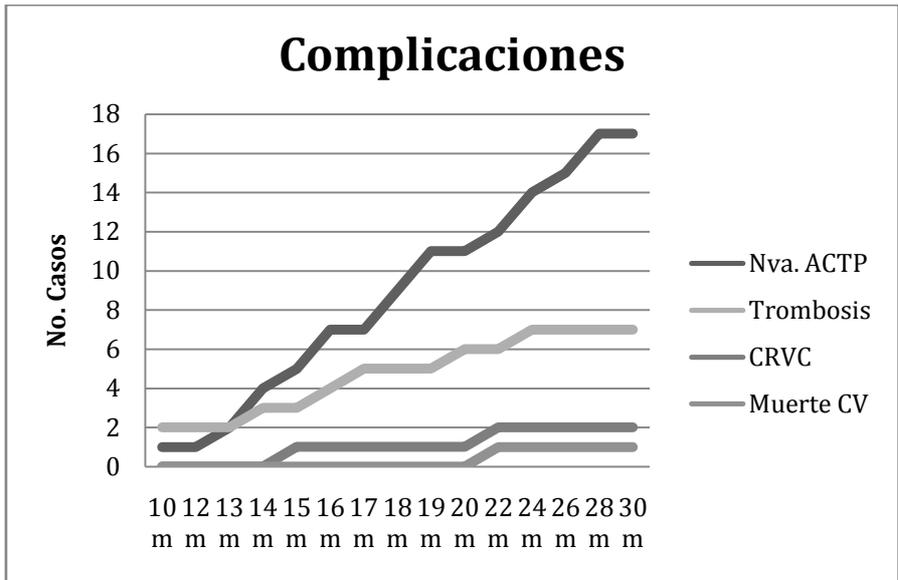


Grafico 6.-Numero de complicaciones a lo largo de el periodo de estudio.

XIII.- DISCUSION:

El objetivo del estudio fue evaluar si existen beneficios al prolongar la terapia dual de antiagregación plaquetaria mas de un año en pacientes de alto riesgo cardiovascular a los que se les realizo un procedimiento intervencionista con implantación de stent liberador de fármaco en la población que acude al Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez” .

De acuerdo a las guías de uso de antiplaquetarios orales, (25, 26) en un paciente a quien se le implanto un SLF se considera como tiempo mínimo de antiagregación dual (Clopidogrel y Aspirina) de 12 meses, así al parecer se tomaba en cuenta que disminuye el riesgo de trombosis intrastent con un riesgo mínimo de sangrado mayor (24)

Como pudimos exponer en el marco teórico de este trabajo estudios previos y de objetivos muy parecidos como el estudio CHARISMA, REAL-LATE, ZEST-LATE, EXCELLENT y el más reciente de ellos el PRODIGY, (17, 28, 30, 31, 32, 33) han buscado comprobar beneficios adicionales al mantener la terapia dual a mas de 12 meses, sin embargo no se ha logrado esclarecer este cuestionamiento con profundidad, es por ello el motivo de este trabajo de investigación, donde se busco evaluar solo pacientes de nuestro medio con alto riesgo coronario (enfermedad trivascular y del tronco de la coronaria izquierda).

Ambos grupos estudiados tuvieron similar número de pacientes (situación que surgió aleatoria), las características basales fueron muy similares, así como el tratamiento concomitante, la puntuación SINTAX se reporto en más de 32 puntos, lo cual se ve reflejada en las complicaciones a favor de este grupo de pacientes.

Al llegar al punto clave de la investigación, encontramos que **no existe beneficio** en ambos grupos de pacientes de tratamiento antiagregante antiplaquetario dual a 1 y 2 años, ya que las complicaciones se presentan por igual e incluso las complicaciones

mas graves en el grupo de tratamiento a 2 años, el riesgo de sangrado mayor se incremento ligeramente en el grupo 2.

Observamos que el comportamiento medico en la Consulta Externa del INCICH, al tratarse de pacientes de alto riesgo coronario es el de mantener la terapia por más de 1 año, aunque las guías recomienden solo 12 meses, quizás influido por los estudios posteriores que no han logrado concretar esta situación y/o el temor por tratarse de pacientes con estas características, pero como pudimos observar en los resultados de este estudio que sugieren que a pesar de que seleccionamos solo a pacientes de alto riesgo, no se obtienen beneficios adicionales al prolongar el tiempo de tratamiento, por tanto nos colocamos en la posición de no prolongar este plan, sin embargo se deberán realizar mas estudios similares ya que una limitante del presente es el numero de pacientes estudiados.

También es importante recalcar el numero de complicaciones que se presentaron, 24 casos con complicaciones mayores en general (19%) que comparado con las grandes series donde se reporta hasta un riesgo de trombosis del 2.8%, esto puede ser explicado por dos circunstancias a diferencia de otros estudios similares, el seguimiento que se dio fue mayor (30 meses) y en segundo termino fue las características de los pacientes incluidos en el estudio, son pacientes de alto riesgo coronario (Enfermedad coronaria multivascular y enfermedad del tronco de la coronaria izquierda), aunado a ello solo en 7 casos se confirmo el evento trombótico por nueva angioplastia, lo que resulta en 5% del riesgo de trombosis, que esta muy acorde con otros registros.

XIV.- CONCLUSIONES:

Con los resultados del presente trabajo podemos emitir las siguientes conclusiones: mantener la terapia de antiagregación dual más de 12 meses en pacientes portadores de cardiopatía isquémica a quienes se les realizó un procedimiento de angioplastia transluminal percutánea e implantación de un stent liberador de fármaco, **no aporta beneficios adicionales a aquellos que solo la mantienen por un año**, ya que no hay diferencias en la presencia de eventos finales como angina recurrente, reinfarcto y muerte de causa cardiovascular, ni tampoco aumento del riesgo de sangrado mayor, **ni aún tratándose de paciente con enfermedad coronaria de alto riesgo** (enfermedad de tronco de la coronaria izquierda o multivasculosa) y con otras comorbilidades, nuestros resultados están muy en relación a los reportes de los estudios realizados en otras latitudes (REAL-LATE, ZEST-LATE, EXCELLENCE y PRODIGY) por lo anterior y ya que la conducta médica en la mitad de los casos fue prolongar la terapia antiagregante dual por más de 12 meses se debe de considerar que no hay razón suficiente para hacerlo, y sin en cambio **si le genera al paciente un incremento adicional al costo de su tratamiento**, y además el riesgo de sangrado al intervenir quirúrgicamente al paciente en caso de cirugía de urgencia por cualquier causa; Otra situación que se debe de tomar en cuenta además, es la gran población que acude a este INCICH, bien podría realizarse un estudio similar pero de mayor magnitud buscando puntos más claros, o inclusive planearlo con otro tipo de terapia antiagregante ejemplo: Prasugrel o Ticagrelor.

XV.-BIBLIOGRAFIA:

1. Sixma JJ, van Zante GH, Huizinga EG, van der Plas RM, Verkley M, Wu YP, et al. Platelet adhesion to collagen: an update. *Thrombo Haemost* 1997;78:434-8
2. Fuster V, Badimon L, Cohen M, et al. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes, *Circulation* 1988, 77:1,213-1,220.
3. Lupi Herrera E, Chuquiure Valenzuela E, Gaspar J, Ferez Santander SM, From the single vulnerable plaque to the multiple complex coronary plaques. From their basis, to the modern therapeutic approach. A clinical reality in the spectrum of the acute coronary syndromes. *Arch Cardiol Mex* 2006, 76 (1):6 – 34
4. Badimon L, Vilahur G. Enfermedad aterotrombóticas coronaria: avances en el tratamiento antiplaquetario. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:501-13.
5. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370:937-48.
6. Seung K, Park D, Kim Y, et al. stents versus coronary artery bypass grafting for left main coronary artery disease. *N. Engl J Med* 2008, 358:1781-1792.
7. Serruys PW, Ong ATL, Morice MC, De Bruyne B, et al. Arterial revascularization therapies study part II Sirolimus eluting stents for the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *Eurointervention* 2005, 1:147-156.
8. Syntax Score. <http://www.syntaxscore.com/>. Acceso 07 de Julio del 2012
9. Sianos G, Morel Ma, Kappetein AP, et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *Eurointervention* 2005, 1:219-227.
10. Yasuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of Clopidogrel in addition to Aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. CURE Steering committee. *New England Journal of Medicine* 2001, 345:494-502..
11. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JTIII, Fry ET, De Lago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized cotrolled trial. *JAMA* 2002, 288:2411-20.
12. Main C, Palmer S. Griffin S, Jones L, Orton V, Sculpher M, et al, A rapid an systematic review on clinical effectiveness and cost-effectiveness of Clopidogrel used in combination with Aspirina compared to Aspirin alone in the treatment of non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes (ACS) (Assessment report). National Institute for Excellence on behalf of the National Health Service, UK 2004, Vol. available at [hPTT://www.nice.org.uk/](http://www.nice.org.uk/).
13. Lee SW, Park SW, Kim YH, et al. Comparison of triple versus dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation (from the DECLARE-Long trial). *Am J Cardiol* 2007;100:1103– 8.
14. Lee SW, Park SW, Kim YH, et al. Drug-eluting stenting followed by cilostazol treatment reduces late restenosis in patients with diabetes mellitus: the DECLARE-DIABETES trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1181–7.
15. Lee SW, Park SW, Kim YH, et al. A Randomized, Double-Blind, Multicenter Comparison Study of Triple Antiplatelet Therapy With Dual Antiplatelet Therapy to Reduce Restenosis After Drug-Eluting Stent Implantation in Long Coronary Lesions: The DECLARE-LONG II trial; *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1264–70.
16. Wiviott, SD, Braunwald E, McCabe, CH et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stents thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting

- in the TRITON-TIMI 38 trial a subanalysis of a randomized trial. *Lancet*. 2008;371:1353.
17. Thomas H, Deepak L, Keith AF, Steven R.S, An analysis of mortality rates with dual-antiplatelet therapy in the primary prevention population of the CHARISMA trial, *European Heart Journal* (2007) 28, 2200–220.
 18. Iñiguez Romo A et al; Trombosis de los stents farmacoactivos: claridad en la confusión y defensa de lo obvio; *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(7):674-7.
 19. Patrick W. S, Michael J.B and Andrew T.L, Coronary-Artery Stents: Review article, *N Engl J Med* 2006;354:483-95.
 20. Gaspar J, Sánchez I; Tratamiento de la reestenosis intrastent; *Arch Cardiol Mex*; Vol 72, Supl 1;2002, S64-S68.
 21. Kaiser Ch, Soeren G., Paul E et al; Drug eluting versus bare metal stents in large coronary arteries (BASKET-PROVE study group); *N Engl J Med* 2010; 363:2310-9.
 22. Gilles L., Gabriel M., Sara DC, et al; Drug-Eluting Stents: Issues of Late Stent Thrombosis *Cardiol Clin* 28 (2010) 97–105
 23. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *NEJM* 2006; 354:1706-1717.
 24. Roy P, Bonello L, Torguson R, et al: Temporal relation between clopidogrel cessation and stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Am J Cardiol* 2009; 103: 801- 805.
 25. Sueco J, De la torre JM, Sainz F, Figueroa A, Colman Th; Seguridad a largo plazo de los stents recubiertos, el fenómeno de la trombosis tardía; *Rev Esp Cardiol Supl*. 2007; 7:80E-90E.
 26. Schampaert E, Moses JW, Shofer J, Schuller M, Gerslick AH, Cohen EA, et al; Sirolimus-eluting stents at two years: A pooled analysis of SIRIUS, E-SIRIUS and C-SIRIUS with emphasis on late revascularizations and stent thrombosis. *Am J Cardiol*; 2006;98:36-41.
 27. Morice MC, Colombo A, Meier B, Serruys PW, Corrado T, Guagliumi J, et al. Sirolimus vs. Paclitaxel-eluting stents in the novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA*; 2006; 295: 895-904.
 28. Windecker S, Remondino A, Eberli FR, Juni P, Rabel L, Wenaweser P, et al. Sirolimus eluting stent an paclitaxel eluting stents for coronary revascularization. *N England J Med*; 2005; 353: 653-62.
 29. Documento de consenso de expertos sobre el uso de agentes antiplaquetarios; Grupo de Trabajo sobre el uso de agentes antiplaquetarios en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica de la Sociedad Europea de Cardiología; *Rev Esp Cardiol* 2004;57(10):963-80.
 30. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Group to Review New Evidence an Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-elevation Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:210-47.
 31. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FKL, Furberg CD, Johnson DA, Mahaffey KW, Quigley EM. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risk of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents; *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1502-17
 32. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, et al: Clopidogrel use and long-term clinical

- outcomes after drug-eluting stent implantation. JAMA 2007; 297: 159-168.
33. Butler MJ, Eccleston D, Clark DJ, et al: Melbourne Interventional Group (MIG) Melbourne and Geelong, Victoria, Australia. The effect of intended duration of clopidogrel use on early and late mortality and major adverse cardiac events in patients with drug-eluting stents. Am Heart J 2009; 157:899-907.
 34. Seung-Jung P, Duk-Woo P, Young-Hak K, et al, Duration of Dual Antiplatelet Therapy after Implantation of Drug-Eluting Stents. N Engl J Med 2010;362:1374-82.
 35. Jia Dean, Zhou Yujie, Zhao Yingxin, et al: Prolonged dual antiplatelet therapy improves clinical outcomes in high-risk patients implanted with sirolimus-eluting stents. Clin Cardiol 2009; 32: 164-168.
 36. Hyeon-Cheol G, Joo-Yong H, Kyung W P, Six-Month versus Twelve-Month Dual Antiplatelet Therapy after Implantation of Drug-Eluting Stents: 'EXCELLENT' Randomized, Multicenter Study, Circulation (en prensa)
 37. Marco V; Gianluca C; Monia M, Short- Versus Long-Term Duration of Dual-Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting A Randomized Multicenter Trial (PRODIGY), Circulation. 2012;125:2015-2026.

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
"DR IGNACIO CHAVEZ"



HOJA DE RECABACION DE DATOS

FICHA DE IDENTIFICACION:

NOMBRE DEL PACIENTE: _____ FOLIO _____

REGISTRO: _____ EDAD: _____ AÑOS GENERO: M F ESTADO: _____

DIAGNOSTICO INGRESO: _____

COOMORBILIDADES:

DIABETES : S N HIPERTENSION ARTERIAL S N DISLIPIDEMIA S N HAP S N
HIPERURICEMIA: S N ENFERMEDAD RENAL: S N ENF. EMBOLICA: S N TRANST. RITMO S N
TABAQUISMO: S N ENF. VALVULAR: S N ENF. REUMATICA : S N CANCER S N
INSUFICIENCIA CARDIACA: S N FIBRILACION AURICULAR: S N ENF. HEPATICA S N
CLASE FUNCIONAL NYHA: I II III IV FEVI: _____% SYNTAX: _____ PUNTOS

ANGIOPLASTIA:

FECHA DE EVENTO CARDIOVASCULAR: _____ TIPO DE ANGIOPLASTIA: P E U
ARTERIA CORONARIA TRATADA: CD _____% DP _____% TCI _____% DA _____% CX _____% OM _____%
1RA D _____% 2DA D _____% RVI _____% PL _____% OTRA: _____
NUMERO DE STENTS: 1 2 3 TIPO DE STENT: _____ PREVIA TROMBOLIS FARM S N
OTRAS LESIONES: CD _____% DP _____% TCI _____% DA _____% CX _____% OM _____%

TERAPIA DUAL:

FECHA DE INICIO: _____ MESES TIEMPO TOTAL : _____ MESES

SUSPENSIÓN: S N FECHA DE SUSPENSIÓN: _____ MOTIVO

COMPLICACIONES:

AE AI IAMSESST IAMCESST HEMORRAGIA EMBOLISMO MUERTE CV ICC
NUEVA ACTP CRVC RIS CC TROMBOSIS INTRASTENT

TRATAMIENTO CONCOMITANTE:

BB: S N IECA O ARA II: S N ESTATINA: S N NITRATOS: S N CA: S N HO S N INSULINA: S N

ABREVIATURAS:

ACTP: ANGIOPLASTIA TRANSLUMINAL PERCUTANEA
ADP: ADENOSIN DIFOSFATO
AE: ANGINA ESTABLE
AHA: AMERICAN HEART ASSOCIATION
AI: ANGINA INESTABLE
ARA II: ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II
ATP: ADENOSIN TRIFOSFATO
BASKET: DRUG ELUTING VERSUS BARE METAL STENTS IN LARGE CORONARY ARTERIES TRIAL.
BB: BETABLOQUEADOR
CA: ANTAGONISTA DE LOS CANALES DE CALCIO
CD: ARTERIA CORONARIA DERECHA
CF NYHA: CLASE FUNCIONAL DE LA NEW YORK HEART ASSOCIATION
CHARISMA: ANALYSIS OF MORTALITY RATES WITH DUAL ANTIPLATELET THERAPY IN THE PRIMARY PREVENTION POPULATION TRIAL.
CRVC: CIRUGIA DE REVASCULARIZACION CORONARIA
CREDO: CLOPIDOGREL FOR THE REDUCTION OF EVENTS DURING OBSERVATION STUDY
CURE: CLOPIDOGREL IN UNSTABLE ANGINA TO PREVENT RECURRENT EVENTS TRIAL
CX: ARTERIA CIRCUNFLEJA
DA: ARTERIA DESCENDENTE ANTERIOR
DP: ARTERIA DESCENDENTE POSTERIOR
EXCELLENCE: SIX-MONTH VS. TWELVE-MONTH DUAL ANTIPLATELET THERAPY AFTER IMPLANTATION OF DRUG ELUTING STENTS, RANDOMIZED MULTICENTER STUDY.
FEVI: FRACCION DE EYECCION DEL VENTRICULO IZQUIERDO
HO: HIPOGLUCEMIANTES ORALES
IAMCESST: INFARTO CON ELEVACION DEL SEGMENTO ST
IAMSESST: INFARTO SIN ELEVACION DEL SEGMENTO ST
ICC: INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA
INCICH: INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "DR. IGNACIO CHAVEZ"
IECA: INHIBIDOR DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ALDOSTERONA
NICE: NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE.
OM: ARTERIA OBTUSA MARGINAL
PGI2: PROSTAGLANDINA 2
PL: RAMO POSTEROLATERAL
PRODIGY: PROLONGING DUAL ANTIPLATELET TREATMENT AFTER GRADING STENT-INDUCED INTIMAL HYPERPLASIA STUDY
RIS: REESTENOSIS INTRASTENT
RVI: RAMO RETROVENTRICULAR
SLF: STENT LIBERADOR DE FARMACO
SYNTAX:
TCI: TRONCO DE LA CORONARIA IZQUIERDA
TRITON: INTENSIVE ORAL ANTIPLATELET THERAPY FOR REDUCTION OF ISCHAEMIC EVENTS INCLUDING STENTS THROMBOSIS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROMES TREATED WITH PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION AND STENTING
UCC: UNIDAD DE CUIDADOS CORONARIOS
1RA D: ARTERIA PRIMERA DIAGONAL
2DA D: ARTERIA SEGUNDA DIAGONAL