



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
IGNACIO CHAVEZ

Tiempo de suspensión de la doble terapia de antiagregación plaquetaria en paciente sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez en el periodo del 01 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2014.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN

CARDIOLOGIA

PRESENTA

Dr. Juan Manuel Rodríguez Castillo.

ASESOR:

Dr. Juan Verdejo París



México; Ciudad de México, 2016.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

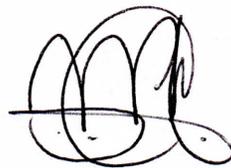
FIRMAS



Dr. Juan Verdejo París
Director de Enseñanza del
Instituto Nacional de Cardiología
“Ignacio Chávez”



Dr. Juan Verdejo París
Tutor de Tesis.



Dr. Juan Manuel Rodríguez Castillo.
Tesista
Médico residente en la especialidad de
Cardiología en el
Instituto Nacional de Cardiología
“Ignacio Chávez”

Tiempo de suspensión de la doble terapia de antiagregación plaquetaria en paciente sometidos a ACTP-P

AGRADECIMIENTOS

A mi padre por darme su confianza plena y fortaleza infalible.

A mi madre por su fe en mí, amor, comprensión y sacrificios del día a día para no flaquear en este largo camino.

A mi hermana por su entera confianza, consejos y fe en mi.

A mi futura esposa por su confianza, apoyo, comprensión y paciencia siempre presentes.

A mi amigo el Dr. Miguel Ayala, por su apoyo invaluable y desinteresado para el desarrollo de este trabajo.

A todos mis amigos de la secundaria por enseñarme que la distancia y el tiempo no fracturan, si no mas bien solidifican y fortifican la amistad.

ÍNDICE

1. Abreviaturas:	5
2. Resumen	6
3. Abstract.....	7
4. Marco teórico.....	8
a) Epidemiología de los síndromes coronarios agudos.	
b) Duración de la doble terapia de anticoagulación .	
c) Eventos adversos de la doble terapia de anticoagulación .	
5. Pregunta problema.....	14
6. Planteamiento del problema.	15
7. Justificación.....	17
8. Hipótesis	18
9. Objetivos	19
10. Metodología	20
11. Análisis estadístico	25
12. Resultados	26
13. Discusión	33
14. Conclusiones.	37
15. Bibliografía.....	39

ABREVIATURAS:

ACTP: Angioplastia coronaria transluminal percutánea

ACTP-P: Angioplastia coronaria transluminal percutánea primaria

ASA: Acido acetilsalicílico

DTAP: Doble terapia antiagregante

ECVM: Eventos cardiovasculares mayores

IAM: Infarto agudo de miocardio

IAMCESST: Infarto agudo de miocardio con el del segmento ST.

IM: Infarto de miocardio

ICP: Intervencionismo coronario percutáneo

SICA: Síndrome isquémico coronario agudo

SMD: Stent metálico desnudo

SLF: Stent liberador de fármaco

RESUMEN

Introducción: Los pacientes que son llevados a ACTP primaria deben de recibir de forma ininterrumpida DTAP hasta cumplir por lo menos 1 año desde su inicio, que es posterior al implante de ambos tipos de stents ACC/AHA y para ESC. **Objetivo:** Determinar el tiempo de suspensión de la doble antiagregación plaquetaria en paciente sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea primaria. **Resultados:** Fueron estudiados un total de 199 pacientes, donde se obtuvo que la media de edad fue de 59,85 años con una DE de 12,17 [IC 95% 58.15 - 61.56] . La media de edad por genero masculino en años fue de 57,92 años, DE de 11,22 años [intervalo de 95%: 56.21 - 59.63]. La media de edad por género femenino en años fue de 70.70 con una DE 11.75 [IC 95%: 66.31-75.09]. Respecto a la media de no suspensión adecuada en el genero masculino fue de 20.48 meses, con DE de 6.4 [IC 95% 19.15-21.82] meses. Con respecto a la media en meses de no suspensión adecuada en el genero femenino fue de 19.22 con DE de 6.5 [IC 95% 15.97-22.48] meses. **Conclusión:** Hay tendencia a llevar al paciente que fue sometido a ICP primaria a doble terapia de antiagregación plaquetaria por mas de 12 meses incluso llegar hasta los 39 meses con terapia dual, sin encontrar una relación directa con alguna variable con sustento estadístico que ampare la decisión del clínico, sopesando en un alto riesgo de sangrado.

Palabras clave: Doble antiagregación plaquetaria, DAPT, terapia dual, infarto de miocardio, infarto con elevación del segmento ST, tiempo optimo de terapia dual.

ABSTRACT

Introduction: Patients that went to primary ICP should receive uninterrupted DATP until they reach at least 1 year since its inception, that is after the implantation of both types of stents as ACC/AHA and ESC . **Objective:** To determine the ideal time of suspension of dual antiplatelet therapy in patients undergoing primary percutaneous transluminal coronary angioplasty. **Results:** We studied a total of 199 patients, where it was found that the average age was 59.85 years with a SD of 12.17 [95% CI 58.15 - 61.56]. The average age for male gender in years was 57.92 years, SD of 11.22 years [95% confidence interval: 56.21 - 59.63]. The average age for female gender was 70.70 years with a 11.75 [95% CI: 66.31-75.09]. Regarding the average inadequate suspension in the male gender was 20.48 months with of 6.4 [95% CI 19.15-21.82] months. With respect to the average in months not suitable suspension in females was 19.22 with 6.5 of [95% CI 15.97-22.48] months. **Conclusion:** There is a tendency to take the patient who underwent primary ICP double therapy antiplatelet therapy for more than 12 months even reach up to 39 months with dual therapy, finding a direct relationship with any variable with statistical support that covers the decision clinical, weighing at high risk of bleeding.

Keywords: Dual antiplatelet therapy, DAPT, dual therapy, myocardial infarction, ST segment elevation, optimal time of dual therapy.

MARCO TEORICO

ANTECEDENTES

a) Epidemiología de los síndromes coronarios agudos

En las últimas décadas la cardiopatía isquémica y los síndromes coronarios agudos (SCA) siguen siendo parte de las enfermedades crónico degenerativas. En países desarrollados y en aquellos en vías del desarrollo son una expresión de transición demográfica y epidemiológica, con un impacto profundo en términos de mortalidad, calidad de vida, uso de recursos tanto económicos como del sector salud (1). La enfermedad coronaria es la causa individual más frecuente de muerte en todos los países del mundo, más de 7 millones de personas mueren cada año como consecuencia de la cardiopatía isquémica, lo que corresponde a un 12.8% de todas las muertes (2). En México, además de los factores antes comentados, el aumento en la expectativa de vida incrementan la posibilidad de padecer enfermedades cardiovasculares (3); estadísticas demográficas del INEGI, establecen a las enfermedades del corazón como la primera causa de mortalidad en la población general, en el año 2014 fue culpable de 121,427 fallecimientos, de éstos el 67.80% (82,334) fueron a consecuencia de enfermedades isquémicas (4) y en el grupo de mayores de 65 años la cardiopatía isquémica representa el 16.51% de todas las causas de mortalidad.

A pesar de los avances en el diagnóstico y el tratamiento, el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCESST) sigue siendo un problema de salud en países desarrollados y está en incremento en países en vías del desarrollo; la incidencia del infarto de miocardio aumenta considerablemente

con la edad en ambos sexos. La proporción de pacientes con episodios de SICA que tienen IAMCESST varia en los estudios observacionales desde 20% hasta un 47% de los pacientes ingresados a hospitalización por SICA (5).

La mortalidad del IAMCESST esta influenciada por muchos factores, entre ellos: la edad, la clasificación Killip-Kimbal el retraso en la aplicación tratamiento, el tipo de tratamiento, historia previa de infarto de miocardio, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, numero de arterias afectadas, fracción de eyección del ventrículo izquierdo y el tratamiento. (7)

Estudios a nivel mundial de la ultima década destacan un descenso en la mortalidad aguda y a largo plazo después de un IAMCESST (6), asociado a un aumento de la terapia de reperfusión, intervención coronaria percutánea (ICP) primaria, tratamiento antitrombótico moderno y tratamientos de prevención secundaria. La mortalidad hoy por hoy es de aproximadamente 12% en 6 meses y tasas mas altas en pacientes con mayor riesgo y comorbilidades al momento del evento coronario agudo. En nuestro país de acuerdo a los registros reportados en el RENASCA el 50% de los pacientes con SICA no reciben tratamiento adecuado, sólo el 8% de los pacientes tienen acceso a una ICP primaria y en ellos el 30% deja como complicación insuficiencia ventricular izquierda. (1)(3)

Las investigaciones anatomopatológicas de los SICA que comenzaron en los años setenta se documento y actualmente se acepta que casi todos los episodios se deben a aterosclerosis coronaria; cuando se produce una aterotrombosis coronaria aguda, el trombo intracoronario puede provocar una obstrucción parcial o completa, en el segundo caso causa isquemia miocárdica transmural e IAMCESST, electrocardiográficamente lo mas característico es una

elevación persistente del segmento ST y estos pacientes son candidatos a reperfusión (farmacológica o con catéter) para restablecer el flujo de la arteria epicárdica relacionada con el infarto. (5)

Actualmente las guías de la American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association (ACC/AHA) y la European Society of Cardiology (ESC) dan como clase de recomendación y nivel de evidencia *IA* a la terapia de reperfusión en pacientes con una presentación clínica de IAMCESST dentro de las primeras 12 horas desde el inicio de los síntomas y esta debe de ser lo antes posible, así como una recomendación *IC* a la angioplastia primaria preferiblemente cuando hay evidencia de isquemia en curso.

b) Duración de la doble terapia de anticoagulación posterior a ICP en IAMCESST.

Pacientes que han sufrido un IAM tienen un incremento en el sistema de activación y de antiagregación, este aumento en la aterotrombosis puede persistir por años después del evento coronario agudo y los predispone a eventos cardiovasculares mayores (ECVM). (9)

Los pacientes que se van a someter a ICP primaria deben de recibir DTAP con ácido acetilsalicílico y un bloqueador del receptor P2Y12 tan pronto como sea posible antes de la angiografía, además de un anticoagulante intravenoso. (5,6,7,8,)

Durante la ICP primaria se implantan stents coronarios, los stents convencionales (stents metálicos desnudos SMD) han disminuido hasta un 30% las tasas de reestenosis cuando se compara con la angioplastia con balón; sin

embargo la evolución tecnológica favoreció el desarrollo de stents liberadores de fármaco (SLF) con lo que redujo el riesgo de estenosis en hasta un 70% con respecto a los stents convencionales. Esto obliga a que los pacientes reciban doble terapia antiplaquetaria (DTAP) que involucra ácido acetilsalicílico (ASA 81mg-325mg/día) de forma indefinida (nivel de recomendación IA) y un inhibidor del receptor P2Y12 plaquetario (clopidogrel 75mg/día, prasugrel 10mg/día o ticagrelor 90mg/12hrs) estos últimos de forma ininterrumpida hasta cumplir por lo menos 1 año desde su inicio, que es posterior al implante de ambos tipos de stents para las dos instituciones cardiológicas, con una recomendación IB para ACC/AHA y IA para ESC (6),(7).

Como fue comentado previamente tanto los cánones europeos como los americanos sugieren al menos un año de DTAP en pacientes sometidos a ACTP primaria con implante de stents durante un IAMCESST, sin embargo el pequeño pero gradual incremento de riesgo de trombosis tardía con el uso de stents liberadores de fármaco (SLF) ha elevado en los últimos años la incertidumbre respecto a la duración óptima de la DTAP después de ACTP (8), conllevando a una débil recomendación por consenso de expertos de continuidad de DTAP después de ICP primaria. (9). Estudios observacionales como el estudio PARIS publicado en *Lancet 2013* demostraron que solo a 57.3% de los pacientes que toman DTAP se les suspendió el inhibidor de P2Y12 como lo sugieren las guías actuales.

c) Eventos adversos de la doble terapia de anticoagulación

Independientemente del tipo de stent que sea implantado en un paciente con ICP primaria este deberá de recibir al menos un año de DTAP (6,7) debido al mayor riesgo de trombosis del stent y complicaciones isquémicas (10); asociado principalmente a una trombosis de stent muy tardía la cual es mas frecuente, los datos actualmente disponibles no apoyan la duración del DTAP tras un ICP primaria por mas de 1 año (7), ya que en el estudio ZEST-LATE/REAL-LATE donde se determinó continuar con clopidogrel & ASA o ASA y placebo tras el coloque de SLF, posterior a un seguimiento por un promedio de 19 meses las tasas de eventos vasculares cerebrales (EVC), Infarto de miocardio (IM) y muerte fueron significativamente mayores en el grupo con DTAP que con placebo & ASA, esto ha sido apoyado por otra serie de estudios como RESET, PRODIGY, EXCELLENT & OPTIMIZE donde un tratamiento mas largo de DTAP (12 A 24 meses) no tuvo ningún beneficio en complicaciones isquémicas, sin embargo si un mayor riesgo de sangrado, así como el estudio *Clinical impact of extended dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary interventions in the drug-eluting stent era: a meta-analysis of randomized trials* publicado en 2012 en European Heart Journal que también demostró que en un seguimiento por 16.8 meses con DTAP no tuvieron una reducción en mortalidad, pero si un claro incremento de sangrado mayor comparado con aquellos que recibieron DTAP por 6.2 meses en promedio. El estudio PARIS donde fueron aleatorizados 5031 pacientes, reportó que a un seguimiento de 24 meses el cese de DTAP fue llevada a cabo en 57.3% de la muestra, la tasa de ECVM fue de 11.5% de esto el 74% fue en pacientes que continuaban con DTAP por mas de 12 meses, frente a 7.4% de los pacientes que

lo tuvieron durante 1 año; las tasas de sangrado mayor fueron de 2.1% en pacientes con DTAP por 24 meses y de 1.4% en pacientes con DTAP por 12 meses.

Con estos datos recabados es claramente evidente que una DTAP extendida a la recomendada por a ACC/AHA & ESC en sus guías de SICA con elevación del segmento ST esta asociada con un incremento del riesgo de sangrado mayor , no significancia estadística en la muerte por cualquier causa, sangrado fatal o hemorragia intracraneal (9).

PREGUNTA PROBLEMA

¿ Se cumple el tiempo óptimo sugerido de suspensión de la doble terapia de antiagregación plaquetaria en paciente sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea primaria en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México la enfermedad coronaria es la causa individual mas frecuente de muerte, el aumento en la expectativa de vida incrementan la posibilidad de padecer enfermedades cardiovasculares (3); según el reporte estadístico, demográfico y de mortalidad de 2014 del INEGI, reportó a las enfermedades del corazón como la primera causa de mortalidad en la población general causando 121,427 fallecimientos, de éstos el 67.80% (82,334) fueron a consecuencia de enfermedades isquémicas (4) y en el grupo de mayores de 65 años la cardiopatía isquémica representa el 16.51% de todas las causas de mortalidad. En México según el RENASCA el 50% de los pacientes con SICA no reciben tratamiento adecuado, el 8% de los pacientes tienen acceso a una ICP primaria (1)(3), en estos pacientes sometidos a ICP primaria los pacientes salvo excepciones deben de recibir doble terapia antiagregante plaquetaria (DTAP) por un tiempo mínimo de 1 año , según sugieren las guías de 2012 de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation) (7) y el Colegio Americano de Cardiología (2013 ACCF/AHA Guideline for the management of ST-Elevation Myocardial Infarction) (6), como complicación y riesgo de este tratamiento el continuar con una DTAP por un tiempo prolongado puede incrementar el riesgo de sangrado mayor como ha sido apoyado estudios como RESET, PRODIGY, PARIS, PEGASUS-TIMI 54, EXCELLENT & OPTIMIZE, según el estudio PARIS la continuidad de DTAP provocara un 2.1% de sangrado mayor (12) y en un

porcentaje ellos inclusive llevan a la muerte (11). Es bien sabido que los efectos adversos como hemorragia de tubo digestivo, hemorragia intracraneal y/o a cualquier nivel, secundario a la no suspensión de la DTAP conlleva a un incremento en el consumo de recursos económicos, de profesionales de salud, disminución de calidad de vida de paciente, mayor estancia hospitalaria e incremento de morbimortalidad.

No se tiene actualmente una revisión de la cantidad de los pacientes que reciben DTAP con un cumplimiento óptimo o mayor a este, tampoco se tiene documentada las complicaciones más frecuentes como hemorragia en estos pacientes. Muchos de los pacientes de seguimiento de consulta externa del Instituto Nacional de Cardiología que fueron sometidos a ICP primaria razones extramédicas acuden a su seguimiento en la consulta externa en tiempos no adecuados para la suspensión de DTAP según sugieren los cánones americanos y europeos en las bibliografías actualmente disponibles; desconocemos si nuestra población sometida a ICP primaria que inició con DTAP tiene una suspensión de forma adecuada en tiempo sugerido.

JUSTIFICACION

Estudios controlados aleatorizados y metaanálisis se ha comparado la DTAP de corto tiempo y de hasta 30 meses, donde se ha demostrado que si bien es cierto se disminuye los eventos adversos como trombosis intrastent, nuevo evento isquémico coronario, eventos cardiovasculares mayores y eventos cerebrovasculares, pero es contrastado con un incremento en el riesgo de sangrado como lo demostró el estudio PEGASUS-TIMI 54 (13) ya que los los eventos adversos cerebrovasculares y cardiovasculares mayores (una combinación de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) fueron menores con la terapia de P2Y12 continua (0,4 vs al 1,4 %; HR 0,29; IC del 95% ,17-0,48 y el 4,3 vs al 5,9 %; HR 0,71, IC del 95% 0.59-0.85, respectivamente) sin embargo el punto fuerte primario de hemorragia moderada o grave se incrementó con los pacientes que estuvieron continuando la DTAP (2.5 vs 1.6 %, p = 0,001).

La presente investigación buscara evaluar la suspensión adecuada, según el tiempo optimo sugerido de la DTAP por la ACC/AHA y la ESC en paciente sometidos a ICP primaria en el Instituto Nacional de Cardiología; nos permitirá también identificar el porcentaje de incumplimiento de la suspensión, así como destacar los grupos de edad y las variables que conllevan a la continuidad de la DTAP, esto sopesado para una disminución del consumo de recursos económicos, recursos materiales y de personal de salud en nuestro país.

HIPOTESIS

Hipótesis nula: No existe un cumplimiento de suspensión de DTAP en el tiempo sugerido como óptimo según dictan las guías de 2012 de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation) y el Colegio Americano de Cardiología (2013 ACCF/AHA Guideline for the management of ST-Elevation Myocardial Infarction)

Hipótesis alterna: Si existe un cumplimiento de suspensión de DTAP en el tiempo sugerido como óptimo según dictan las guías de 2012 de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation) y el Colegio Americano de Cardiología (2013 ACCF/AHA Guideline for the management of ST-Elevation Myocardial Infarction).

OBJETIVOS

Objetivos generales

Determinar el tiempo de suspensión de la doble antiagregación plaquetaria en paciente sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea primaria en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” en el periodo del 01 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2014.

Objetivos específicos.

Documentar del expediente electrónico del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” a todos los pacientes que acudieron al servicio de urgencias, fueron diagnosticados con síndrome isquémico coronario de tipo infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST y fueron sometidos a terapia de reperfusión con intervencionismo coronario por angioplastia coronaria transluminal percutánea en el periodo comprendido del 01 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2014.

Adquirir y documentar variables demográficas y clínicas de los pacientes seleccionados para esta investigación.

Documentar a través del expediente electrónico la fecha de inicio de la doble antiagregación plaquetaria posterior a angioplastia coronaria transluminal percutánea en pacientes seleccionados.

Documentar a través del expediente electrónico la duración de la doble antiagregación plaquetaria.

METODOLOGIA

Diseño de investigación:

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo.

Universo, población y muestra:

El universo de estudio corresponde a todos los pacientes que acudieron a consulta al servicio de urgencias por dolor torácico típico y fueron diagnosticados con síndrome isquémico coronario de tipo infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, durante el periodo del 01 de enero 2013 al 31 de diciembre del 2014.

La población del estudio comprende a todos los pacientes que acudieron a consulta al servicio de urgencias por dolor torácico típico y fueron diagnosticados con síndrome isquémico coronario de tipo infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, que corresponde a un total de 278 pacientes, en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, durante el periodo del 01 de enero 2013 al 31 de diciembre del 2014.

La muestra corresponde a la población del estudio de todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y que no cumplan alguno de los criterios de exclusión que fueron tomados en cuenta.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de síndrome isquémico coronario de tipo infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.
2. Pacientes que fueron sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea primaria.
3. Pacientes de ambos géneros.
4. Pacientes mayores de 18 años.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con infarto agudo de miocardio que no cumplan el criterio de elevación del segmento ST.
2. Pacientes que no fueron sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea primaria.

Calculo de la muestra:

Donde:

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot (1-p)}{(N-1) \cdot e^2 + Z^2 \cdot p \cdot (1-p)}$$

n = El tamaño de la muestra.

N = Tamaño del universo : 278 pacientes

Z = Nivel de confianza 95% -> Z=1,96

e = margen de error máximo 5%

p = Es la proporción que esperamos encontrar : 50%

Tamaño de muestra:

Aplicando la formula antes comentada, la muestra es de: 162 pacientes.

Recolección de datos:

Una vez identificada la población de estudio se realizará una búsqueda en el expediente electrónico y físico del archivo del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, para la obtención y determinación de las variables clínicas y demográficas.

El vaciado de datos se realizará en una hoja de cálculo de Microsoft Excel 2011 para Mac, en el sistema operativo OS El Capitán ver 10.11.5.

Variables de estudio (definiciones y unidades de medición).

Variables cuantitativas

Edad: Medida en años a partir de la fecha de nacimiento documentada en el expediente clínico físico o expediente clínico electrónico.

Número de stents: Cantidad de endoprótesis coronaria implantada por intervencionismo coronario percutáneo (ICP) posterior al diagnóstico de infarto de miocardio con elevación del segmento ST.

Fracción de expulsión de ventrículo izquierdo: Porcentaje de sangre que el corazón expulsa con cada latido posterior al diagnóstico de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST actual, sea por estudio de resonancia magnética nuclear cardíaca o ecocardiografía en su modalidad transtorácica o transesofágica.

Duración de la doble terapia de antiagregación plaquetaria: Medida en meses a partir del inicio de ácido acetilsalicílico y un fármaco inhibidor del receptor P2Y12 plaquetario, documentada en el expediente clínico físico o expediente clínico electrónico.

Variables cualitativas

Género: Hombre o mujer.

Diabetes mellitus: Pacientes con glucosa en ayuno superior a 126mg/dL o glucosa casual superior a 200mg/dL o hemoglobina glucosilada superior a 6.5%.

Tabaquismo: Consumo actual o en los últimos 24 meses naturales de cigarrillos de tabaco proporcionado por el paciente al momento de su historia clínica.

Infarto de miocardio previo: Diagnostico previo al evento isquémico coronario actual, de infarto de miocardio proporcionado por el paciente al momento de su historia clínica o documentado por estudios de imagen.

Intervencionismo coronario percutáneo previo: Estudio de intervencionismo coronario percutáneo, previo al evento isquémico coronario actual, proporcionado por el paciente al momento de su historia clínica o documentado por estudios de imagen y en el cual haya sido o no implantada una endoprótesis coronaria.

Insuficiencia cardiaca previa: Diagnostico previo al evento isquémico coronario actual, de insuficiencia cardiaca proporcionado por el paciente al momento de su historia clínica o documentado por estudios de imagen.

Infarto agudo de miocardio: Diagnostico de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST según la definición universal actual.

Implante de stent en puente arterial o venoso: Colocación posterior al diagnostico de infarto de miocardio de endoprótesis coronaria implantada por intervencionismo coronario percutáneo (ICP) en alguna derivación de hemoducto venoso o hemoducto arterial.

Stent < 3mm: Diámetro de endoprótesis coronaria reportado por el servicio de hemodinámica en el reporte de ICP primaria en el expediente clínico.

Choque cardiogénico: Disminución del gasto cardiaco y la presencia de hipoperfusión tisular en presencia de un volumen intravascular adecuado, reportado en el expediente clínico.

Suspensión de doble terapia de antiagregación plaquetaria: Presencia de indicación médica de suspensión del fármaco inhibidor del receptor P2Y12

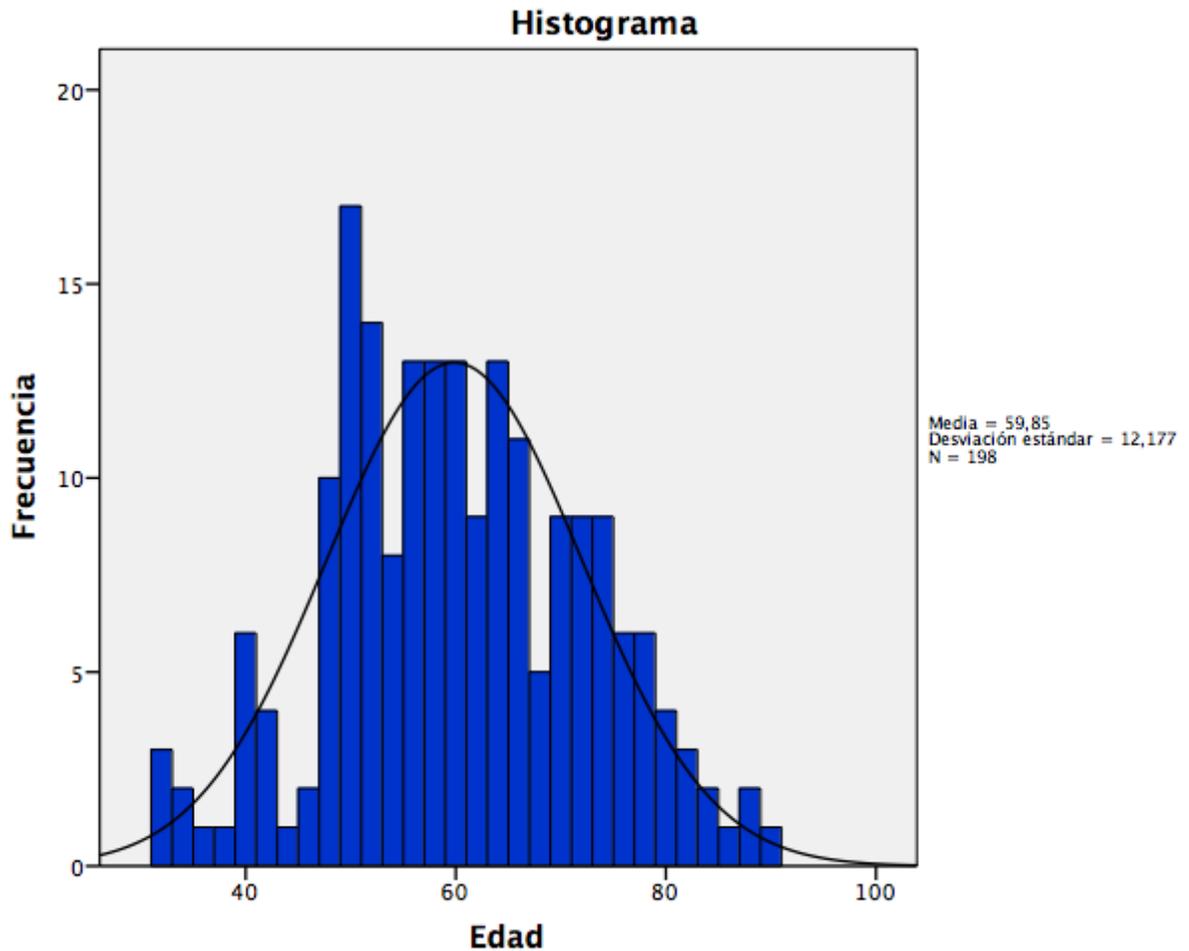
plaquetario documentada en el expediente clínico y continuidad de ácido acetilsalicílico.

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó análisis estadístico mediante estadística descriptiva con el software estadístico SPSS Statistics versión 22, se realizó cálculo de distribución de normalidad según la prueba estadística de Kolmogorov-Smirnov la cual demostró una $p > 0.05$ por lo que cumple el criterio de distribución normal de nuestra población, por lo cual el análisis estadístico bivariado se realizó por prueba de Chi Cuadrado (X^2) o T de Student según sea el caso. La prueba de homogeneidad de varianzas de Levene tuvo una significancia de 0.78 por lo que se cumple con el criterio de homogeneidad. Se realizó análisis descriptivo demográfico de la población, con intervalos de confianza de 95%. Se decidió realizar el análisis bivariado con pruebas paramétricas y odds ratios para determinar la relación de las variables. Se realizó análisis multivariado con regresión logística en relación a la variable de no suspensión.

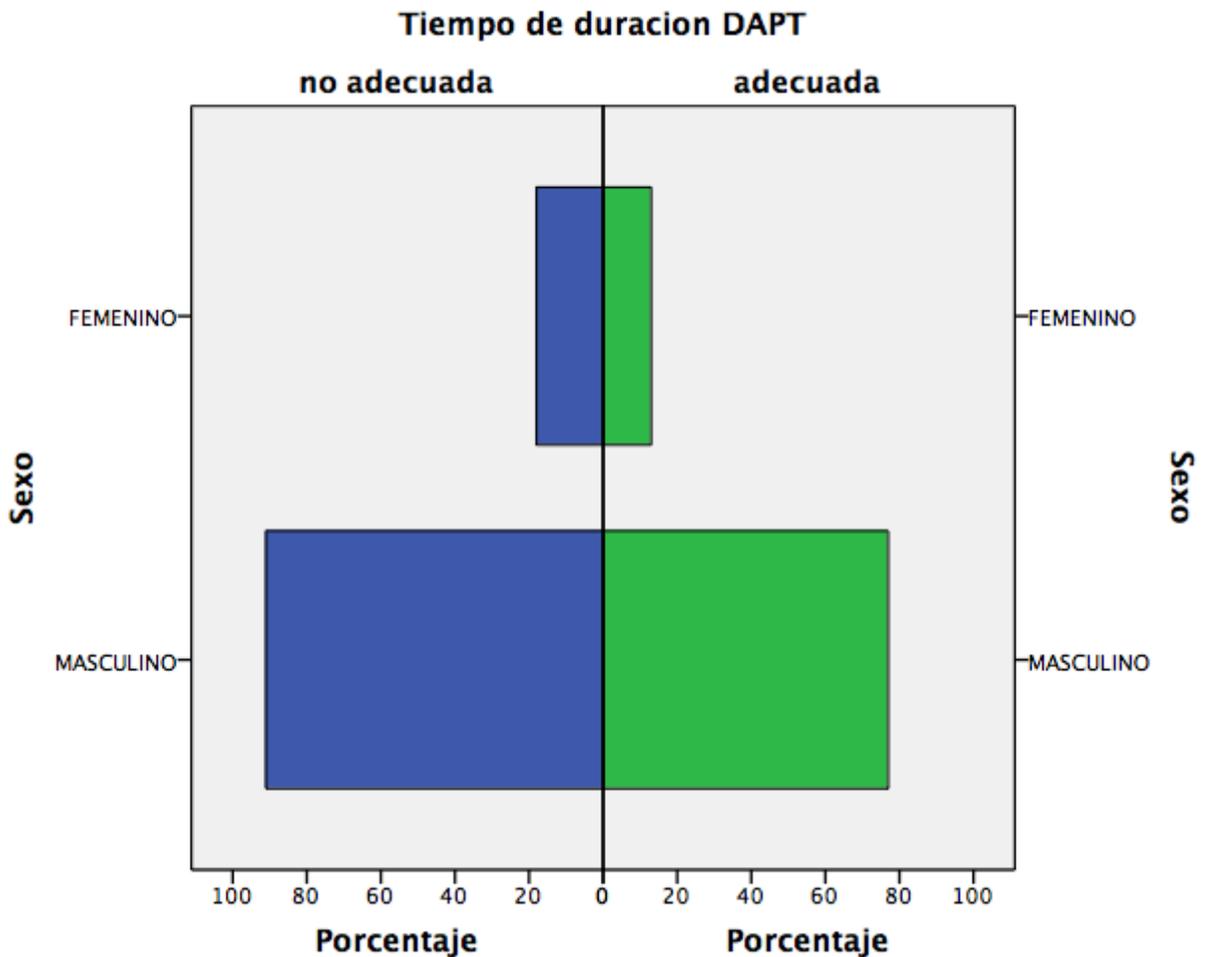
RESULTADOS

Fueron estudiados un total de 199 pacientes, donde se obtuvo que la media de edad fue de 59,85 años con una DE de 12,17 [IC 95% 58.15 - 61.56] . La media de edad por genero masculino en años fue de 57,92 años, DE de 11,22 años [intervalo de 95%: 56.21 - 59.63]. La media de edad por género femenino en años fue de 70.70 con una DE 11.75 [IC 95%: 66.31-75.09].



El tiempo de duración de la DTAP en meses en los pacientes que se llevaron a seguimiento en consulta externa posterior a ICP primario en el servicio de urgencias fue: media en varones de 11.96 meses [IC 95% 10.35-13.57], la media en mujeres 11.65 meses [IC 95% 7.83-15.46]

Respecto a la media de no suspensión adecuada en el genero masculino fue de 20.48 meses, con DE de 6.4 [IC 95% 19.15-21.82] meses. Con respecto a la media en meses de no suspensión adecuada en el genero femenino fue de 19.22 con DE de 6.5 [IC 95% 15.97-22.48] meses.



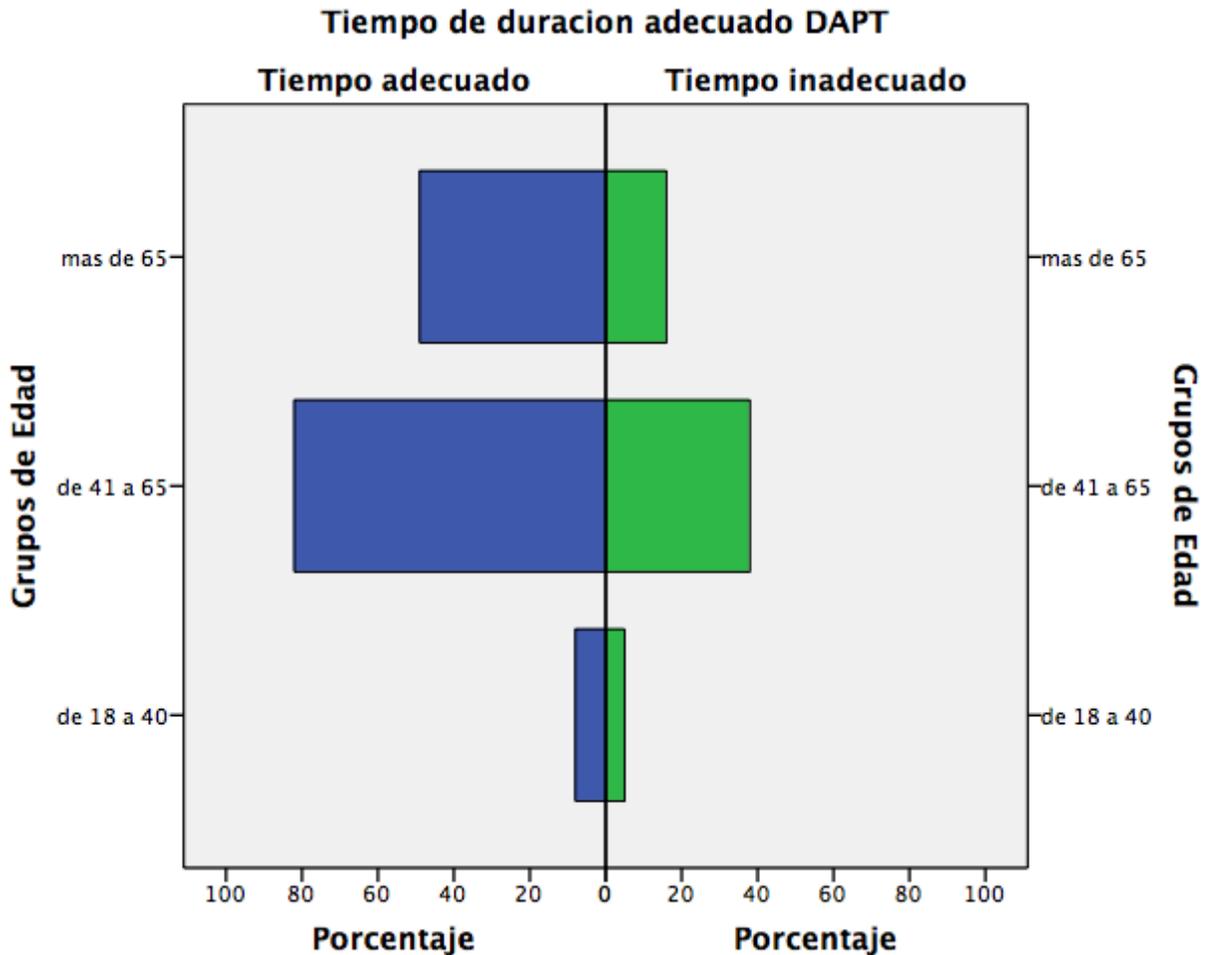
En el análisis bivariado entre sexo y tiempo de duración de la DTAP en el género masculino el 83.5% tuvo un tiempo no adecuado suspensión, mientras que el género femenino tuvo un 16.5% de tiempo no adecuado suspensión ($p > 0.05$). Al realizar el cálculo de estimación de riesgo entre género masculino y no suspensión se encontró que el $OR = 0.85$ [IC 95% 0.3 - 1.08] ($p = 0.34$).

Al realizar el cálculo de estimación de riesgo entre género femenino y no suspensión se encontró que el $OR = 1.1$ [IC95% 0.53-2.5] ($p = 0.34$).

En el análisis del tiempo de duración de no suspensión en meses predominó por grupo de edad de 18 - 40 años y género masculino el 40% en 24 meses al momento de suspender la DTAP. Del rango de edad de 41 - 65 años del mismo género predominó 14.9% en 12 meses al momento de suspensión y en el grupo de edad de mayores de 65 años predominó en 21.1% a 23 meses al momento de su suspensión en el mismo género ($p > 0.05$)

En el análisis del tiempo de duración de no suspensión en meses predominó por grupo de edad de 18 - 40 años y género femenino el 100% en 26 meses al momento de suspender la DTAP. Del rango de edad de 41 - 65 años del mismo género predominó el 25% a los 22 meses al momento de suspensión y en el grupo de edad de mayores de 65 años predominó en 16.7% a 22 meses al momento de su suspensión en el mismo género ($p > 0.05$).

Con relación al tiempo de duración de DTAP y los grupos de edad fue de 18 - 40 años no tuvo una suspensión adecuada el 5.6%; en el grupo de 41-65 años 65.7% y en el grupo de mayores de 65 el 28.7% ($p > 0.05$)



Con relación a las variables clínicas de riesgo según el score DAPT aplicadas en nuestro estudio, en el análisis bivariado de las mismas en relación al tiempo de suspensión no adecuada de DTAP en los pacientes con diabetes mellitus fue 33.3% ($p > 0.05$). Al realizar el calculo de estimación de riesgo entre el antecedente de ser portador de diabetes mellitus y no suspensión se encontró que $OR = 0.6$ [IC95% 0.34-1.1] ($p = 0.051$).

En relación al tiempo de suspensión no adecuada de DTAP y tabaquismo el 44.0% no cumplió con el criterio de suspensión adecuada ($p > 0.05$), al realizar el cálculo de estimación de riesgo entre el antecedente de tabaquismo en los últimos 2 años y no suspensión se encontró que $OR = 1.0$ [IC95% 0.6-1.9] ($p = 0.39$).

Con relación al tiempo de duración de DTAP e infarto previo el 15.6% no tuvo una suspensión adecuada con una p no significativa ($p > 0.05$). Al realizar el cálculo de estimación de riesgo entre el antecedente de ser portador de IM previo y no suspensión se encontró que $OR = 0.8$ [IC95% 0.4-1.83] ($p = 0.34$).

Con relación al tiempo de duración de DTAP e ACTP previo el 88.1% no tuvo una suspensión adecuada con una p no significativa ($p > 0.05$). Al realizar el cálculo de estimación de riesgo entre el antecedente de ICP y no suspensión se encontró que $OR = 0.23$ [IC95% 0.5-3.1] ($p = 0.23$).

Con relación al tiempo de duración de DTAP e insuficiencia cardiaca diagnosticada previamente el 97.2% no tuvo una suspensión adecuada con una p no significativa ($p > 0.05$). Al realizar el cálculo de estimación de riesgo entre el antecedente de insuficiencia cardiaca y no suspensión se encontró que $OR = 2.0$ [IC95% 0.46-10.79] ($p = 0.17$).

Con relación al tiempo de duración de DTAP y una FEV_i post IAM menor a 30% no tuvo una suspensión adecuada el 6.4%, FEV_i entre 31-50% el 45.9% y FEV_i > 51% el 41.3%, con una p significativa, $p = 0.001$.

Con relación al número de stents implantados el grupo de 0 stents tuvo una suspensión no adecuada de 2.0 %, el grupo de 1 stent de 75.5%, el grupo de 2 stents de 19.6%, el grupo de 3 stents 2.9% y en el grupo de 4 stents 100% suspensión adecuada, con una p no significativa ($p > 0.05$).

Con relación al implante de stent en un puente venoso o arterial sólo se tuvo 1 paciente en el cual la suspensión fue adecuada.

Con relación al diámetro del stent y la duración de DTAP los pacientes con stent menor de 3mm el 67.0% no tuvo suspensión adecuada ($p=0.011$).

Con relación al tiempo de duración de DTAP y desarrollo de choque cardiogénico 2.8% no tuvo una suspensión adecuada con una p no significativa ($p=0.001$). Al realizar el calculo de estimación de riesgo entre el desarrollo de choque cardiogénico al momento del SICACESST e ICP primaria y no suspensión se encontró que $OR= 0.14$ [IC95% 0.32-0.4] ($p= 0.0003646$).

Se realizo análisis de regresión logística para mejorar la predicción de no suspensión con las variables clínicas: sexo, edad, número de stents implantados, antecedente de diabetes mellitus, tabaquismo, infarto de miocardio previo, ICP previo, insuficiencia cardiaca, FEVi, infarto al momento del ICP, implante de stent en puente, diámetro de stents <3mm y desarrollo de choque cardiogénico; con los que no se obtuvo una mejoría del valor de predicción ya que no tuvieron significancia estadística.

La suspensión no adecuada de la DTAP en pacientes con una FEVi menor a 30% fue de 20% suspendida a los 33 meses, de los pacientes con FEVi de 31-50% fue del 11.1% a los 23 meses y FEVi mayor al 50% fue de 8.3% a los 24 meses ($p> 0.05$)

Tabla 1 . Cruce de FEVi postinfarto y meses de duración con DTAP.

	MESES /DTAP	DESCON	FEVI POST-INFARTO			TOTAL
			<30%	31 a 50%	> 50%	
M A S C U L I N O	12	1 (20%)	0 (0%)	5 (11.1%)	7 (19.4%)	13 (14,3%)
	13	0 (0%)	0 (0%)	4 (8.9%)	1 (2.8%)	5 (5.5%)
	14	0 (0%)	0 (0%)	2 (4.4%)	2 (5.6%)	4 (4.4%)
	15	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.2%)	0 (0%)	1 (1.1%)
	16	0 (0%)	0 (0%)	3 (6.7%)	1 (2.8%)	4 (4.4%)
	17	0 (0%)	0 (0%)	4 (8.9%)	2 (5.6%)	6 (6.6%)
	18	1 (20%)	0 (0%)	2 (4.4%)	3 (8.3%)	6 (6.6%)
	19	1 (20%)	0 (0%)	2 (4.4%)	1 (2.8%)	4 (4.4%)
	20	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.2%)	2 (5.6%)	3 (3.3%)
	21	0 (0%)	1 (20%)	2 (4.4%)	2 (5.6%)	5 (5.5%)
	22	0 (0%)	0 (0%)	3 (6.7%)	2 (5.6%)	5 (5.5%)
	23	1 (20%)	0 (0%)	5 (11.1%)	3 (8.3%)	9 (9.9%)
	24	0 (0%)	1 (20%)	3 (6.7%)	3 (8.3%)	7 (7.7%)
	25	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (5.6%)	2 (2.2%)
	26	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.2%)	0 (0%)	1 (1.1%)
	27	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.8%)	1 (1.1%)
	28	1 (20%)	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2.2%)
	29	0 (0%)	1 (20%)	1 (2.2%)	0 (0%)	2 (2.2%)
	30	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (5.6%)	2 (2.2%)
	31	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.2%)	0 (0%)	1 (1.1%)
	32	0 (0%)	0 (0%)	2 (4.4%)	0 (0%)	2 (2.2%)
33	0 (0%)	1 (20%)	1 (2.2%)	2 (5.6%)	4 (4.4%)	
34	0 (0%)	0 (0%)	2 (4.4%)	0 (0%)	2 (2.2%)	
TOTAL		5 (100%)	5 (100%)	45 (100%)	36 (100%)	91 (100%)
F E M E N I N O	13	1 (50%)	0 (0%)	1 (20%)	1 (11.1%)	3 (16.7%)
	14	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.6%)
	15	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (11.1%)	1 (5.6%)
	16	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.6%)
	17	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (11.1%)	1 (5.6%)
	18	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	1 (11.1%)	2 (11.1%)
	19	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (11.1%)	1 (5.6%)
	22	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	2 (22.2%)	3 (16.7%)
	23	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)	1 (5.6%)
	24	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (11.1%)	1 (5.6%)
	26	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)	1 (5.6%)
	39	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (11.1%)	1 (5.6%)
	TOTAL		2 (100%)	2 (100%)	5 (100%)	9 (100%)

DISCUSIÓN

Como se había planteado previamente en el marco teórico de esta investigación, actualmente las recomendaciones de las dos instituciones a nivel mundial (ACCF/AHA & ESC), con mayor impacto en la cardiología moderna, sugieren que después del implante de una endoprotesis intracoronaria por IAMCESST deben de recibir doble terapia de antiagregación plaquetaria, con el advenimiento en la última década de los SLF trajo consigo una disminución de riesgo de reestenosis intrastent pero un mayor riesgo de trombosis tardía del stent, lo que en los últimos años despertó a nivel mundial la incertidumbre respecto a la duración óptima de la DTAP después de ACTP. Existe en la literatura moderna diversos estudios controlados aleatorizados, metaanálisis y revisiones literarias donde se les otorga a una recomendación por consenso de expertos de continuidad de DTAP después de ICP primaria, para evitar efectos adversos pero con un incremento en el riesgo de sangrado, en 2014 el estudio DAPT que comparó DTAP 12 meses vs 30 meses y extrajo de sus análisis las variables con mayor peso estadístico para predicción de sangrado y ECVM que fueron las buscadas intencionadamente en ésta investigación.

En nuestro estudio la edad de la población con DTAP mayor a los 12 meses fue de 59.85 años desviación estándar de 12.17. Esto al igual que la continuidad mayor al tiempo sugerido de DTAP según sexo, donde se identificó que en nuestro Instituto no suspendemos adecuadamente la terapia en el 83.5% del género masculino y el 16.5% del género femenino, datos muy semejantes a los

reportados en el estudio DAPT, lo cual podría favorecer el predecir los ECVM por el DAPT score y el riesgo de sangrado en nuestro pacientes (13).

Al igual que en la literatura revisada el género no se consideró un factor predictor de ECVM o de sangrado, lo que es concordante con lo encontrado en esta revisión ya que el género no es un factor de protección pues en el análisis bivariado por género y DTAP no suspendida, en el sexo masculino la estimación de riesgo fue del OR= 0.85 [IC 95% 0.3 - 1.08] y para el género femenino OR= 1.1 [IC95% 0.53-2.5] (p 0.34 y p 0.34), lo cual demuestra que el clínico no considera el género como un factor decisivo en la suspensión del tratamiento en estudio.

Un punto importante a destacar es que la variable que tiene mayor peso de predecir sangrado mayor es una edad avanzada; algo discordante entre la literatura mundial y lo encontrado, ya que el grupo de edad que mayor predominancia tiene en la no suspensión óptima de la terapia, en nuestro trabajo es en pacientes mayores de 65 años, pues encontramos que en sólo en el 16.7% de las mujeres de ese grupo suspendemos la terapia antes de los 22 meses y en 21.1% a 23 meses en los hombres ($p>0.05$), lo cual es alarmante, pero no tiene significancia estadística.

En el estudio PARIS la no suspensión adecuada (es decir una DTAP prolongada) según las recomendaciones actuales, fue mas frecuente en pacientes jóvenes, infarto previo o cirugía de revascularización previa, así como en pacientes previamente diagnosticados con diabetes mellitus (12). En nuestro

estudio, en el análisis bivariado de una DTAP prologada y pacientes con diabetes mellitus previa fue 33.3% ($p > 0.05$) y se encontró que $OR = 0.6$ [IC95% 0.34-1.1] ($p = 0.051$), es decir que no consideramos esta variable para suspensión o continuidad de DTAP al reevaluar el paciente en consulta externa.

Actualmente está ampliamente estudiado que el ser portador de cardiopatía isquémica predispone a mayores eventos isquémicos coronarios y mayor riesgo de aterotrombosis (5,7,8), es por ello que esta variable también es considerada dentro de DAPT score como predictora de riesgo en caso de DTAP (13) y es tal vez que por ello el clínico al momento de evaluar al paciente isquémico previo con ICP decida no suspender la DTAP en el tiempo sugerido, pues documentamos que a diferencia de la recomendación y del conocido incremento de sangrado en estos pacientes (6,7,12), el 88.1% no tuvo una suspensión y al realizar el cálculo de estimación de riesgo entre el antecedente de ICP y no suspensión se encontró que $OR = 0.23$ [IC95% 0.5-3.1] ($p = 0.23$).

En los pacientes ya conocidos con insuficiencia cardiaca la continuidad de DTAP por más de 12 meses fue del 97.2% ($p > 0.05$) $OR = 2.0$ [IC95% 0.46-10.79] ($p = 0.17$).

La presencia de una FEVi menor al 30% contribuye a otorgar 2 puntos en el DAPT score lo que por si mismo ya se considera un incremento en los ECVM y favorecería prolongar a consideración del clínico la DTAP para disminuir así ECVM, en nuestra revisión la relación de duración de DTAP y una FEVi post IAM menor a 30% no tuvo una suspensión adecuada en el 6.4%, FEVi entre 31-50% el

45.9% y FEVi > 51% el 41.3 % y en lo que respecta a la misma variable al revisarla con el tiempo de duración de la DTAP en pacientes con una FEVi menor a 30% la suspensión fue de 20% a los 33 meses, de los pacientes con FEVi de 31-50% fue del 11.1% a los 23 meses y FEVi mayor al 50% fue de 8.3% a los 24 meses; lo que traduce que la conducta que estamos tomando al revisar esta variable es la opuesta totalmente a la sugerida por la literatura, si bien estamos buscando la suspensión adecuada ésta variable es independiente para morbilidad por ECV y es otro punto fértil para a explorar posteriormente.

Un punto de discusión controversial es el desarrollo de choque cardiogénico pues esta complicación conlleva a una mortalidad de hasta el 80% de los pacientes (15), en nuestro estudio fue causal de muerte en 39% de nuestro pacientes, con pérdida de seguimiento del 17.3% de los pacientes y solo el 43.4% han llevado un seguimiento en consulta externa, en ellos la suspensión no adecuada fue en el 2.8%, con una estimación de riesgo entre el desarrollo de choque cardiogénico OR= 0.14 (p= 0.0003646), esta significancia estadística puede ser debida a la alta mortalidad que presentan estos pacientes así como también al número pequeño de muestra que se tiene, por lo que es difícil otorgar una correlación adecuada.

CONCLUSIONES

En los pacientes sometidos a ICP primaria se encontró un incumplimiento significativamente alto de la suspensión de la doble terapia de antiagregación plaquetaria como es sugerida por la ACCF/AHA y ESC en sus últimas recomendaciones de las guías actualmente vigentes.

Hay tendencia a llevar al paciente que fue sometido a ICP primaria a doble terapia de antiagregación plaquetaria por más de 12 meses incluso llegar hasta los 39 meses con terapia dual, sin encontrar una relación directa con alguna variable con sustento estadístico que ampare la decisión del clínico, sopesando en un alto riesgo de sangrado.

Se identificó también que la variable con mayor predicción de sangrado (la edad avanzada) no es tomada en consideración ya que hasta el 83.3% de las mujeres y el 78.9% de los hombres mayores duran con DTAP por más de 20 meses, incrementando sustancialmente el riesgo de sangrado mayor.

Estos hallazgos pueden de ser considerados para una mejora en la atención del paciente, disminución de comorbilidades así como disminuir el impacto en el consumo secundario de recursos económicos, humanos, médicos no médicos y materiales; como propuesta se tiene el incorporar al expediente clínico el DATP score de forma electrónica (23) y valorar el riesgo beneficio de una

Tiempo de suspensión de la doble terapia de antiagregación plaquetaria en paciente sometidos a ACTP-P

DTAP prolongada en nuestra población, para así contrarrestar el riesgo y justificar la decisión del clínico.

BIBLIOGRAFIA

1. Carlos Jerjes-Sanchez, Carlos Martinez-Sanchez, Gabriela Borrayo-Sanchez. Third national registry of acute coronary syndromes (RENASICA III). Arch Cardiol Mex. 2015;85(3):207-214.
2. WHO Fact sheet No. 310, updated June 2011: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>
3. Guía de practica clínica IMSS 357-13. Diagnostico y tratamiento del infarto agudo al miocardio con elevacion del segmento ST en el adulto mayor. CENETEC 2013.
4. Defunciones generales totales por principales causas de mortalidad en 2014. INEGI. www3.inegi.org.mx/sistemas/sisept/Default.aspx?m=mdemo107&s=est&c=23587
5. Douglas I. Mann, MD; douglas p. Zipes, MD. Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine, 10 ed. (2015) . Elsevier.
6. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of ST-Elevation Myocardial Infarction. Vol. 61, No. 4 2013.
7. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart Journal (2012). 33, 2569-2619.
8. Eric J. Topol. Paul S. Teirstein. Textbook of Interventional cardiology. 7th ed. (2016). Elsevier.
9. J.A. Udell et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention. European Heart Journal (2016) 37, 390 – 399.
10. Deamen J, Wenaweser P. Et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from large two-institutional cohort study. Lancet 2007;369:667-668.
11. Salvatore Cassese, Robert A. Byrne et al. Clinical impact of extended dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary interventions in the drug-eluting stent era: a meta-analysis of randomized trials. European Heart Journal (2012) 33, 3078-3087.

12. Roxana Meheran, Usman Baber, Philipp Gabriel Steg et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year result from a prospective observational study. *The Lancet*. 2013 382:1714-1722.
13. Laura Mauri M.D, Deaj J. Kereiakes, M.D et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug eluting stents. *N Engl J Med* 371;23. December 2014.
14. DAPT score Utility for risk prediction in patients with or without previous myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. Vol 67;21. 2016.
15. Holger Thiele, E. Magnus Ohan et al. Management of cardiogenic Shock. *Eur H Journal*. Feb 2015
16. Toyoda et al. Bleeding events during antithrombotic therapy. *Stroke*. 2008; 39:1740-1745.
17. M. Valgimigli et al. Should duration of dual antiplatelet therapy depend on the type and/or potency of implanted stent? A pre-specified analysis from the prolonging dual antiplatelet treatment after grading stent-induced intimal hyperplasia study (PRODIGY) *Eur Heart J* 2013, 34;909-919.
18. Campo et al. Dual Antiplatelet therapy duration and in-stent restenosis. *JACC. Cardiovasc Interv* 2014; 63:506-512.
19. Bittl JA, et al. Duration of DAPT ERC systematic review report. *Circulation* 2016; 133
20. Berger et al. Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease. *Circulation*. 2010; 121:2575-2583.
21. Dean J. Kereiakes, Robert W, Yhe et al. Antiplatelet therapy duration following bare metal or drug eluting coronary stents. *JAMA*. 2015; 313 (11) 1113-1121.
22. Morton J. Kern; Paul Sorajja. *The Cardiac catheterization handbook*. 6th ed. (2016). El Sevier.
23. DAPT score calculator – DAPT Study. http://www.daptstudy.org/for-clinicians/score_calculator.htm