

Endoprótesis coronaria y doble terapia antiplaquetaria prolongada. Un estudio longitudinal

Cristian A. Dámazo-Escobedo,¹ Gerardo Vieyra-Herrera,² Marco A. Martínez-Ríos,²

María G. García-Navarrete¹ y Carlos Silva-Ruz²

¹Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional; ²Departamento de Cardiología para Adultos, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: En las guías actuales europeas para el manejo del infarto de miocardio posterior a la colocación de endoprótesis coronaria (stent), no existe consenso sobre la duración ideal de la terapia antiagregante plaquetaria dual (DAPT, dual antiplatelet therapy) para prevenir la trombosis-reestenosis del stent sin aumentar el riesgo significativo de sangrado. **Objetivo:** Reportar el porcentaje de sangrado mayor y de eventos cardiovasculares mayores asociados a la DAPT prolongada en pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Cardiología y tratados con intervención coronaria percutánea primaria y stent. **Métodos:** Se realizó un estudio longitudinal, prospectivo observacional y descriptivo no experimental. Los pacientes fueron captados de noviembre de 2016 a diciembre de 2017. **Resultados:** Fueron seleccionados 135 pacientes con una media de edad de 57 ± 10 años, quienes cumplieron un seguimiento clínico por tres años. La obesidad y la hipertensión destacaron como principales factores de riesgo. Posterior al uso de DAPT durante tres años, se registró 3.7 % de mortalidad, 1.48 % de sangrado mayor y 4.4 % de trombosis-reestenosis. **Conclusiones:** El uso prolongado de DAPT estaría justificado por la alta incidencia de trombosis-reestenosis, sin incremento significativo en el riesgo de sangrado y con disminución de los eventos cardiovasculares mayores.

PALABRAS CLAVE: Terapia antiagregante plaquetaria dual. Eventos cardiovasculares mayores. Reestenosis. Trombosis. Intervención coronaria percutánea. Endoprótesis coronaria.

Coronary stent and prolonged dual antiplatelet therapy. A longitudinal study

Abstract

Introduction: In current European guidelines for the management of myocardial infarction after coronary stent placement, there is no consensus on dual antiplatelet therapy (DAPT) ideal duration to prevent stent thrombosis-restenosis without significantly increasing the bleeding risk. **Objective:** To report the percentage of major bleeding and presence of major cardiovascular events associated with prolonged DAPT in patients recruited at the National Institute of Cardiology, treated with primary percutaneous coronary intervention and stent. **Methods:** A longitudinal, prospective, observational, non-experimental, descriptive study was carried out. Patients were recruited from November 2016 to December 2017. **Results:** One-hundred and thirty-five patients with a mean age of 57 ± 10 years who completed the three-year follow-up were selected. Obesity and hypertension stood out as the main risk factors. After using DAPT for three years, 3.7% of mortality, 1.48% of major bleeding, and 4.4% of thrombosis-restenosis were recorded. **Conclusions:** Prolonged use of DAPT would be justified by the high incidence of thrombosis-restenosis, without a significant increase in bleeding risk, as well as a decrease in major cardiovascular events.

KEYWORDS: Dual antiplatelet therapy. Major cardiovascular events. Restenosis. Thrombosis. Percutaneous coronary intervention. Coronary stent.

Correspondencia:

*Cristian A. Dámazo-Escobedo

E-mail: cris220796@hotmail.com

0016-3813/© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 22-09-2021

Fecha de aceptación: 14-07-2022

DOI: 10.24875/GMM.21000737

Gac Med Mex. 2022;158:225-230

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son uno de los principales problemas de salud pública en el mundo. Esencialmente son causas prevenibles de enfermedad, discapacidad y mortalidad. En México, las ECV han sido la primera causa de muerte por más de 30 años y constituyen un factor determinante para años de vida perdidos; el sexo masculino es el sector de la población más afectado.¹

Las ECV pueden prevenirse con el control de los factores de riesgo modificables como el tabaquismo, la dieta hipercalórica, la obesidad, el sedentarismo y el consumo nocivo de alcohol.²

De acuerdo con el consenso de la Sociedad Europea de Cardiología y la cuarta definición universal de infarto de 2018, la ECV se define como la presencia de daño miocárdico agudo detectado por la elevación de biomarcadores cardíacos que evidencian isquemia miocárdica aguda.³

La intervención coronaria percutánea primaria (ICPP) se realiza en el contexto del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) sin tratamiento fibrinolítico previo; constituye la estrategia de reperfusión preferida. La ICPP ha reemplazado a la fibrinólisis como tratamiento del IAMCEST, siempre que se realice en el momento oportuno.⁴ Posterior a la ICPP, el paciente requiere terapia antiagregante plaquetaria dual (DAPT, *dual antiplatelet therapy*) para disminuir el riesgo de trombosis del *stent*; evidencia reciente considera extender la DAPT por seis meses o menos, pero la población con factores de riesgo para enfermedad isquémica residual podría beneficiarse de recibirla por un periodo más prolongado.

El DAPT Score se diseñó para determinar si los pacientes se beneficiarían de una DAPT por más de 12 meses.⁵ En él se consideran nueve variables:

- Tabaquismo,
- Edad.
- Diabetes mellitus.
- Infarto del miocardio en el momento de presentación.
- ICPP o infarto agudo de miocardio (IAM) previo.
- Uso de *stent* liberador de paclitaxel.
- Diámetro del *stent* < 3 mm.
- Insuficiencia cardíaca congestiva o fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) < 30 %.
- Presencia de *stent* de injerto venoso.

El DAPT Score fue validado por primera vez con datos del ensayo PROTECT, en el cual los pacientes fueron asignados aleatoriamente para colocarles un *stent* liberador de fármaco, Endeavor® versus Cipher®;⁶ en México fue validado por el Departamento de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital Español de México y The American British Cowdray Medical Center.⁷

En un metaanálisis en el que se consideraron cinco ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con 19 760 pacientes, se reportó que no existió diferencia significativa en el uso de DAPT prolongada en grupos de pacientes con seguimiento mayor a 12 meses.⁸ En otra revisión se compararon cuatro ECA que incluyeron 17 650 pacientes; se concluyó que la DAPT prolongada previene el IAM, pero con aumento de sangrado mayor, sin ningún efecto sobre la mortalidad total en ese grupo de pacientes.⁹ En otro análisis de cuatro ECA que incluyeron 8163 pacientes se comparó el efecto de la DAPT administrada durante seis y 12 meses; se reportó que no hubo diferencia significativa en la eficacia entre el grupo con DAPT por menos de seis meses y el grupo que la recibió por más de 12 meses, pero en el segundo se identificó incremento del riesgo de sangrado mayor.¹⁰

En un metaanálisis de 11 ECA se concluyó que aún con el uso de nuevas generaciones de *stents* liberadores de fármacos, que cuentan con mayor rango de seguridad, así como menor riesgo de reestenosis y reintervención coronaria, la duración óptima de DAPT sigue siendo controvertida, si bien el uso por más de 12 meses no está contraindicado.¹¹

El objetivo de la presente investigación fue conocer el porcentaje de sangrado mayor y de eventos cardíacos adversos mayores (MACE, *major adverse cardiac events*) asociados a DAPT prolongada en pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” tratados con ICPP y *stent*.

Métodos

Se realizó un estudio longitudinal prospectivo observacional y descriptivo no experimental. Se registraron pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” entre noviembre de 2016 y diciembre de 2017. Se obtuvo la información del expediente electrónico y mediante interrogatorio directo al paciente a su ingreso.

Los criterios de inclusión fueron edad mayor de 18 años, diagnóstico de cardiopatía isquémica y realización de ICPP al ingreso al Instituto, uso de DAPT al

egreso y empleo de estatinas para el tratamiento base. Se incluyeron pacientes con DAPT Score > 2 que requirieron betabloqueador, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina 2 (ARA2), espironolactona u otro medicamento antiisquémico.⁷

Se excluyeron los pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica tratados con trombólisis, optimización de medicación antiisquémica o cirugía de revascularización coronaria, quienes al alta recibieron terapia anticoagulante con antagonistas de la vitamina K o los nuevos anticoagulantes orales (rivaroxaban, apixaban, dabigatran), así como los pacientes con DAPT Score < 2. Se eliminaron los registros de los pacientes que rechazaron el estudio o que, por motivos ajenos al mismo, no pudieron concluirlo.

Para el análisis de datos se utilizaron tablas de contingencia, análisis de frecuencias y estadística descriptiva, que permitieron conocer las características e incidencias de los datos clínicos.

Resultados

Se analizaron 135 pacientes, 88.9 % (120) del sexo masculino y 11.1 % (15) del femenino, con una media de edad de 57 ± 10 años.

Los factores epidemiológicos observados fueron tabaquismo activo en 37.8 % (n = 51), 26.7 % (n = 36) fue exfumador, 50.4 % (n = 68) tenía hipertensión, 26.7 % (n = 36) presentaba dislipidemia y 45.2 % (n = 61), diabetes mellitus al momento del ingreso. Aunado a esto, el sobrepeso y la obesidad se presentaron en 48.5 % (n = 65) y 29.2 % (n = 39), respectivamente (Tabla 1). Se observó que 50.4 % (n = 68) tenía un DAPT Score de 2, 32.6 % (n = 44) de 3, 8.9 % (n = 12) de 4, 3.7 % (n = 5) de 5 y 4.4 % (n = 6) de 6.

Al primer mes, 100 % de los pacientes (n = 135) recibía DAPT, que incluía un inhibidor de P2Y₁₂ y ácido acetilsalicílico. Durante el seguimiento, 88.9 % (n = 120) continuaba con DAPT a los seis meses, 85.20 % (n = 115) al año, 72.6 % (n = 99) a los 24 meses y solo 37 % (n = 50) a los 36 meses.

Se midió la prevalencia de la disnea durante el seguimiento.¹² a los seis meses se observó clase NYHA 1 en 89.8 % (n = 108), NYHA 2 en 6.5 % (n = 8), NYHA 3 en 3.7 % (n = 4) y NYHA 4 en 0 % (n = 0). Al año se registró NYHA 1 en 86.8 % (n = 100) y NYHA 2 en 13.2 % (n = 15). A los 24 meses se reportó NYHA 1 en 90.9 % (n = 90) y NYHA 2 en 9.1 % (n = 9). Por último, a los 36 meses se obtuvo

Tabla 1. Características epidemiológicas de pacientes tratados con intervención coronaria percutánea primaria y *stent*

Característica	%
Diabetes mellitus	38.4
Hipertensión arterial sistémica	48.6
Dislipidemia	26.3
Sobrepeso y obesidad	76.2
Tabaquismo	61.1
Infarto agudo del miocardio previo	21.7
Angina crónica	12
ICP previa	13.3
CABG previa	1.5
Insuficiencia cardíaca congestiva	0.5
ECV previa	1.5
Fibrilación auricular previa	1

CABG: coronary artery bypass grafting; ECV: enfermedad cardiovascular; ICP: intervención coronaria percutánea.

una prevalencia de NYHA 1 en 84 % (n = 42) y NYHA 2 en 16 % (n = 8). La mayoría de los pacientes se mantuvo con adecuado control de la disnea. Destacó que ningún paciente calificó con NYHA 3 y NYHA 4 a partir del segundo año, reflejo de un buen control clínico.

Respecto a la angina,¹² al sexto mes de seguimiento 88 % (n = 106) se evaluó con una clasificación ACC 1, 10.2 % (n = 12) con ACC 2, 1.9 % (n = 2) con ACC 3 y 0 % (n = 0) con ACC 4. A los 12 meses, 87.7 % (n = 101) se clasificó con ACC 1 y 12.3 % (n = 14) con ACC 2. En el seguimiento a 24 meses, 88.9 % (n = 88) se estratificó con ACC 1 y 11.1 % (n = 11) con ACC 2. En el último periodo de seguimiento a los 36 meses, 86 % (n = 43) se clasificó con ACC 1, 12 % (n = 6) con ACC 2 y 2 % (n = 1) con ACC 3. Se observó que la tendencia de la prevalencia de la angina fue semejante a la de la prevalencia de la disnea; la mayoría de los pacientes obtuvo una clasificación de ACC 1.

En cuanto al sangrado mayor, la trombosis y los MACE se encontró lo siguiente durante el seguimiento: a los 6 meses, 95 % (n = 114) no presentó ningún evento de sangrado, trombosis o MACE; sin embargo, se obtuvo una incidencia de 2.5 % (n = 3) de trombosis/reestenosis del *stent*, 1.7 % (n = 2) de sangrado mayor y 0.8 % (n = 1) de MACE (paro cardíaco, específicamente). A los 12 meses, 98.3 % (n = 113) no

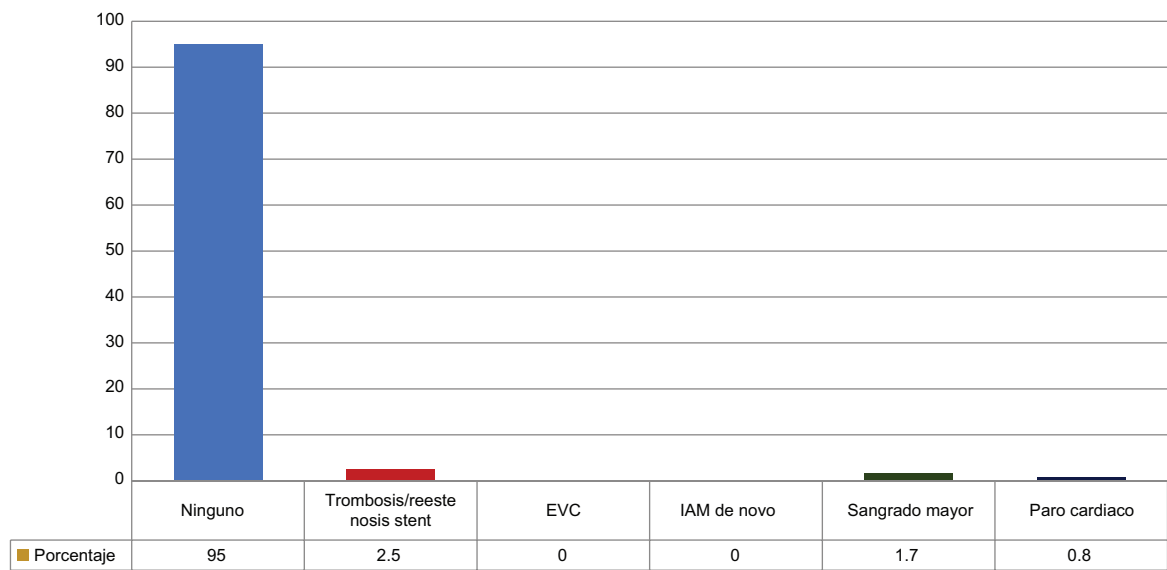


Figura 1. Sangrado mayor, trombosis/reestenosis del stent y MACE a los seis meses de seguimiento clínico. MACE: major adverse cardiac events.

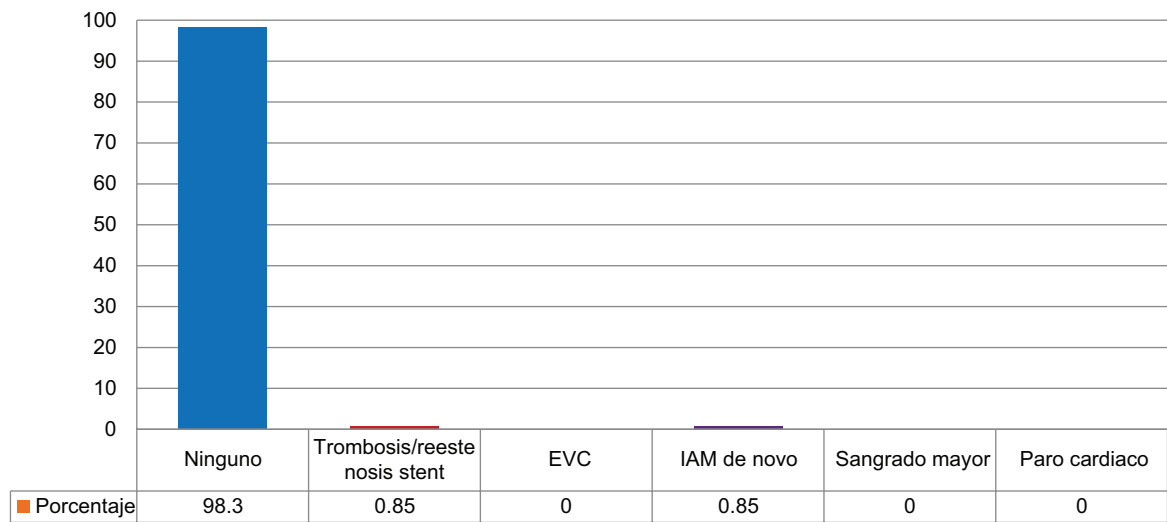


Figura 2. Sangrado mayor, trombosis/reestenosis del stent y MACE a los 12 meses de seguimiento clínico. MACE: major adverse cardiac events.

presentó algún evento adverso relacionado con la DAPT, y se registró una incidencia de 0.85 % (n = 1) de trombosis/reestenosis del *stent* y 0.85 % (n = 1) de infarto *de novo*. Al llegar los 24 meses, 98 % (n = 98) no presentó ningún evento adverso y se observó una incidencia de 1 % (n = 1) para trombosis/reestenosis del *stent* e infarto *de novo*, respectivamente. Al final de los 36 meses, 96 % (n = 48) no presentó algún evento adverso y la incidencia de trombosis/reestenosis del *stent* fue de 4 % (n = 2).

En los resultados del seguimiento, a los 36 meses se observó que la incidencia de trombosis/reestenosis duplicó su valor comparado con la registrada a los seis meses y se cuadruplicó respecto a la reportada a los 12 y 24 meses, con lo que constituyó el efecto adverso más frecuente del estudio, con una incidencia global a los tres años de 4.4 %.

Ahora bien, cabe destacar que solo se observaron dos episodios de sangrado mayor en los primeros seis meses y no se presentaron en los seguimientos

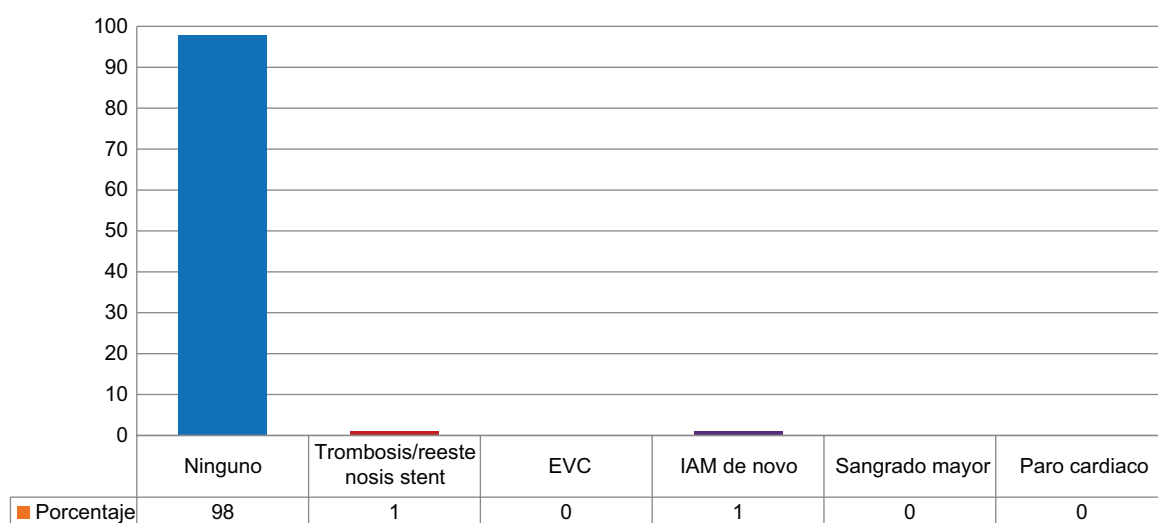


Figura 3. Sangrado mayor, trombosis/reestenosis del stent y MACE a los 24 meses de seguimiento clínico. MACE: major adverse cardiac events.

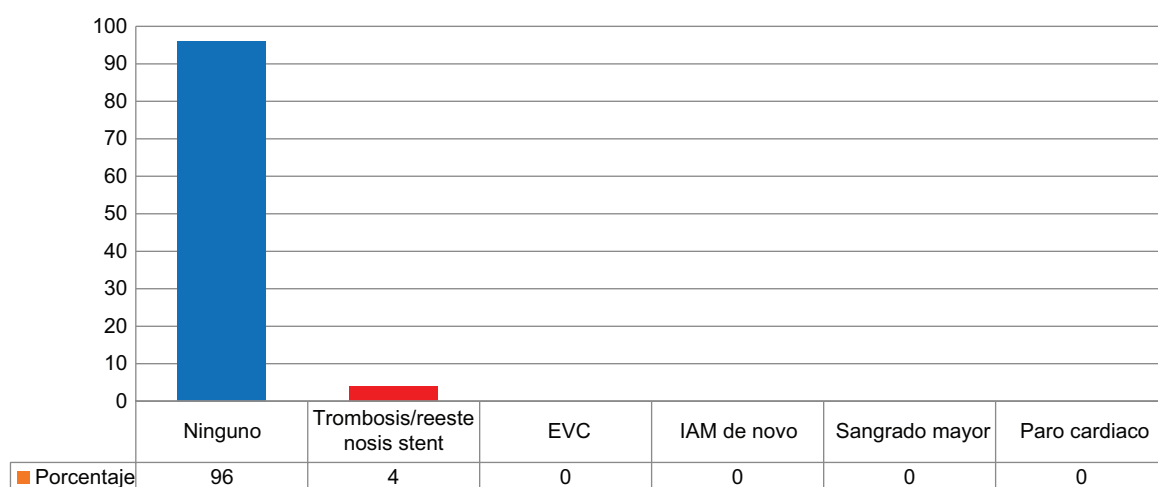


Figura 4. Sangrado mayor, trombosis/reestenosis del stent y MACE a los 36 meses de seguimiento clínico. MACE: major adverse cardiac events.

posteriores, lo que resultó en una incidencia global de sangrado de 1.48 %, la cual es menor comparada con la incidencia de trombosis/reestenosis del *stent*. Por otro lado, la incidencia global de MACE en el grupo de estudio fue de 2.2 %, dos casos de infarto *de novo* y uno de paro cardíaco a los 6, 12 y 24 meses, sin que se observaran MACE a los tres años de seguimiento (Figuras 1, 2, 3 y 4).

Se obtuvo una tasa de mortalidad global a tres años de 3.7 %, correspondiente a cinco defunciones por causas desconocidas, una en el sexto mes y cuatro a los 36 meses.

Conclusiones y discusión

Desde el surgimiento de la ICPP como tratamiento estándar, ha sido necesario disminuir la incidencia de sus complicaciones, como la trombosis o reestenosis del *stent*,^{13,14} lo cual se ha logrado con el uso de antiagregantes plaquetarios, como el ácido acetilsalicílico en combinación con un inhibidor del receptor P2Y12, en una modalidad terapéutica conocida como DAPT, que se ha establecido como el manejo estándar para la prevención de la trombosis del *stent* (ya sea medicado o metálico) recomendado en la guía

européa de infarto,⁴ en la que se aconseja mantenerla durante 12 meses, con individualización del periodo de uso de acuerdo con las comorbilidades del paciente, para disminuir la incidencia de trombosis/reestenosis sin incrementar el riesgo de sangrado.¹⁵

En México no existe consenso respecto a la duración de la DAPT, pero se concluye que la población tiene un menor riesgo de sangrado a pesar del uso prolongado del DAPT, considerando las características epidemiológicas de los pacientes y los resultados obtenidos en este estudio de tres años, como las incidencias de sangrado mayor global de 1.4 %, de MACE de 2.2 % y de trombosis/reestenosis de 4.4 %, significativamente menores comparadas con los resultados obtenidos en “Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents”, que reunió más de 9000 pacientes de diferentes regiones del mundo¹⁴ y que reportó una incidencia de sangrado de 2.5 %, de MACE de 4.3 % y de trombosis de 0.4 %. En ambos estudios, las incidencias de MACE fueron menores que las reportadas por Mauri *et al.*,¹⁶ en cuanto a la trombosis/reestenosis del *stent*, se obtuvieron más eventos trombóticos relacionados con el *stent*, probablemente por la prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares de nuestra población.

El uso de DAPT prolongada podría justificarse en nuestra población por la alta incidencia de trombosis/reestenosis, sin incremento significativo en el riesgo de sangrado, además de disminución de los MACE, lo que podría tener un impacto positivo en la necesidad de reingresos o reintervenciones por trombosis/reestenosis del *stent*.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” por la facilidad y el apoyo brindado para la realización de este proyecto.

Financiamiento

Los autores declaran que no recibieron financiamiento para la realización de la investigación reseñada.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que siguieron los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

- Dávila-Cervantes CA. Trend and impact of mortality by cardiovascular diseases in Mexico, 1990-2015. *Rev Cuba Salud Publica*. 2019;45:e1081.
- Becerra-Partida EN, Casillas-Torres L, Becerra-Álvarez F. Prevalencia del síndrome coronario agudo en primer nivel de atención. *Rev CONAMED*. 2020;25:16-22.
- Sambola A, Viana-Tejedor A, Bueno H, Barrabés A, Delgado V, Jiménez P, et al. Comentarios al consenso ESC 2018 sobre la cuarta definición universal del infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:10-15.
- Franz-Josef N, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. Guía ESC/EACTS 2018 sobre revascularización miocárdica. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:e1-e76.
- Kwok CS, Wong CW, Nagaraja V, Mamas M. Systematic review of the studies that evaluate the performance of the DAPT score. *Int J Clin Pract*. 2020;74:e13591.
- Wijns W, Steg PG, Mauri L, Kuroski V, Parikh K, Gao R, et al. Endeavour zotarolimus-eluting stent reduces stent thrombosis and improves clinical outcomes compared with cypher sirolimus-eluting stent: 4-year results of the PROTECT randomized trial. *Eur Heart J*. 2014;35:2812-2820.
- Verón-Esquível D, Batiz-Armenta F, Cazares-Díazleal AC, Oviedo-Moguel S, Jarvio-Fernández SM, Arce-González JM, et al. Validation of DAPT score for prolonged dual antiplatelet therapy in patients with acute myocardial infarction. *Hellenic J Cardiol*. 2019;60:296-302.
- Sharma A, Agrawal S, Garg A, Vallakati A, Lavie CJ, Helft G. Duration of dual antiplatelet therapy following drug-eluting stent implantation: A systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials with longer follow up. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017; 90:31-37.
- Ferrante G, Condorelli G, Pagnotta P, Reimers B. Dual antiplatelet therapy continuation beyond 1 year after drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized trials. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10:e004139.
- Pandit A, Giri S, Hakim FA, Fortuin FD. Shorter (≤ 6 months) versus longer (≥ 12 months) duration dual antiplatelet therapy after drug eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;85:34-40.
- Verdoia M, Schaffer A, Barbieri L, Montalescot G, Collet JP, Colombo A, De Luca G. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after DES implantation. *Angiology*. 2015;67:224-238.
- Diccionario de medicina Océano Mosby. España: Océano; 1998.
- Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Ed GA, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115:2344-2351.
- Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371:2155-2166.
- Ibáñez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. Guía ESC 2017 sobre el tratamiento del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:1082.e1-1082.e61.
- Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123:2736-2747.