

Georgina Fuertes Ferre

Doble Antiagregación en los
pacientes con Síndrome Coronario
Agudo tratados mediante
Intervencionismo Percutáneo con
implante de Stent. La importancia
del cumplimiento terapéutico

Departamento

Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es

PUZO FONCILLAS, JOSE
DIARTE DE MIGUEL, JOSE ANTONIO

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

DOBLE ANTIAGREGACIÓN EN LOS PACIENTES
CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO TRATADOS
MEDIANTE INTERVENCIONISMO PERCUTÁNEO
CON IMPLANTE DE STENT. LA IMPORTANCIA DEL
CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO

Autor

Georgina Fuertes Ferre

Director/es

PUZO FONCILLAS, JOSE
DIARTE DE MIGUEL, JOSE ANTONIO

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2019

**Doble Antiagregación en los pacientes con Síndrome Coronario Agudo
tratados mediante Intervencionismo Percutáneo con implante de Stent.
La importancia del cumplimiento terapéutico.**

Georgina Fuertes Ferre

Universidad de Zaragoza. Facultad de Medicina.

Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología.

Tesis doctoral para la obtención del Grado de Doctor en Medicina.

Noviembre, 2018.

Mis más sincero agradecimiento a todas las personas que han hecho posible la realización de esta tesis doctoral:

A mis directores de tesis,

Al Dr.D. José Antonio Diarte de Miguel, por su experiencia y su tiempo. Sobre todo, por su apoyo para que haya podido formar parte del mundo de la hemodinámica.

Al Profesor. D. José Puzo Foncillas, por abrirme las puertas a la realización de este proyecto, por todos sus consejos y guiarme en el proceso.

A mi tutor de tesis, el Profesor D. José Antonio Casanovas Lenguas, por su predisposición y colaboración necesarias para la ejecución de este estudio.

A los Dres. Ruiz, Caballero y Jimeno por su gran trabajo y dedicación; sin los que no hubiera sido posible la realización de esta tesis.

A mis compañeros de hemodinámica, por todos sus conocimientos y su ejemplo.

A mi familia,

Gracias a mi padre, mi abuela y mi madre por su apoyo incondicional en cada decisión y proyecto de mi vida.

A mi marido, por su extraordinaria ayuda. Gracias por su fortaleza, su paciencia y su motivación constantes.

D. Jose Antonio Diarte de Miguel, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Zaragoza, Jefe de Sección de la Unidad de Hemodinámica del Hospital Universitario Miguel Servet

CERTIFICA QUE:

Doña Georgina Fuertes Ferre ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación titulado: **"Doble Antiagregación en los pacientes con Síndrome Coronario Agudo tratados mediante Intervencionismo Percutáneo con implante de Stent. La importancia del cumplimiento terapéutico"**, en la Unidad de Hemodinámica del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Dicho trabajo reúne, a mi juicio, las condiciones de originalidad, rigor científico y metodología adecuados para optar con él al Grado de Doctor, por lo que se informa favorablemente su presentación al Tribunal correspondiente.



Zaragoza, 2 de Noviembre de 2018



Departamento de
Medicina, Psiquiatría
y Dermatología
Universidad Zaragoza

D. José Puzo Foncillas, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor Asociado del Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología de la Universidad de Zaragoza

CERTIFICA QUE:

El trabajo de investigación llevado a cabo por **D^a Georgina Fuertes Ferre** titulado **“Doble Antiagregación en los pacientes con Síndrome Coronario Agudo tratados mediante Intervencionismo Percutáneo con implante de Stent. La importancia del cumplimiento terapéutico “** ha sido realizado bajo mi dirección, y reúne los requisitos científicos, metodológicos, formales y de originalidad suficientes para ser defendido ante el Tribunal que se designe para optar al grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza .

Y para que conste donde proceda, a los efectos oportunos, se firma la presente en Huesca a 31 de octubre de dos mil dieciocho.

Dr. José Puzo Foncillas

INDICE

	pág.
1. INTRODUCCIÓN	23
1.1. Síndrome coronario agudo	23
1.1.1. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España y Aragón	23
1.1.2. Fisiopatología y formas clínicas de presentación	26
1.2. Antiagregantes plaquetarios	29
1.2.1. Ácido Acetil Salicílico	30
1.2.2. Triflusal	32
1.2.3. Clopidogrel	33
1.2.4. Prasugrel	36
1.2.5. Ticagrelor	38
1.2.6. Inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa	40
1.3. “Switch” entre los inhibidores del receptor del ADP plaquetario	43
1.4. Duración de la doble antiagregación plaquetaria	44
1.5. Interrupción de la doble antiagregación plaquetaria	48
1.5.1. Incidencia y causas	48
1.5.2. Implicaciones pronósticas	51
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	57
3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	60

4. MATERIAL Y MÉTODOS	64
4.1. Diseño	65
4.2. Ámbito	65
4.3. Selección de pacientes	66
4.3.1. <i>Criterios de inclusión</i>	66
4.3.2. <i>Criterios de exclusión</i>	66
4.4. Justificación del tamaño muestral	66
4.5. Recogida de datos	67
4.6. Variables a estudio	69
(a) <i>Variables sociodemográficas</i>	69
(b) <i>Antecedentes clínicos</i>	69
(c) <i>Parámetros clínicos y analíticos</i>	70
(d) <i>Escalas de riesgo</i>	71
(e) <i>Presentación clínica</i>	72
(f) <i>Variables relacionadas con el intervencionismo coronario percutáneo</i>	74
(g) <i>Tratamiento antiagregante</i>	76
(h) <i>Interrupción del tratamiento con doble antiagregación</i>	77
(i) <i>Eventos adversos en el seguimiento</i>	78
4.7. Análisis estadístico	80
4.8. Aspectos Éticos	81

5. RESULTADOS	84
5.1. Análisis comparativo entre las dos formas de síndrome coronario agudo: con y sin elevación del segmento ST	86
5.1.1. Características sociodemográficas de los pacientes.....	86
5.1.2. Antecedentes clínicos de los pacientes.....	87
5.1.3. Riesgo isquémico y de sangrado de los pacientes a estudio	88
5.1.4. Variables relacionadas con la presentación clínica e intervencionismo coronario percutáneo	90
5.1.5. Tratamiento antitrombótico recibido por los pacientes.....	92
5.1.6. Eventos adversos a un mes de seguimiento	95
5.1.7. Eventos adversos entre 1-6 meses	96
5.1.8. Eventos adversos entre 6-12 meses.....	96
5.1.9. Eventos adversos a un año de seguimiento.....	97
5.1.10. Eventos adversos durante todo el seguimiento.....	99
5.1.11. Mantenimiento de la doble antiagregación a partir del año.....	101
5.2. Análisis comparativo en función del inhibidor del receptor del ADP pautado al alta: Ticagrelor versus Clopidogrel	102
5.2.1. Características sociodemográficas de los pacientes	102
5.2.2. Antecedentes clínicos de los pacientes	103
5.2.3. Riesgo isquémico y de sangrado de los pacientes a estudio	104
5.2.4. Variables relacionadas con el intervencionismo percutáneo	106
5.2.5. Duración de la doble antiagregación y anticoagulación al alta.....	107

5.2.6. Eventos adversos en el seguimiento al año	108
5.3. Análisis comparativo entre los pacientes que interrumpen y no interrumpen de forma prematura la doble antiagregación.....	112
5.3.1. Características sociodemográficas de los pacientes	115
5.3.2. Antecedentes clínicos de los pacientes	116
5.3.3. Riesgo isquémico y de sangrado de los pacientes	118
5.3.4. Presentación clínica y variables relacionadas al intervencionismo coronario percutáneo	118
5.3.5. Eventos adversos en el seguimiento a un año.....	119
5.3.6. Interrupción de la doble antiagregación como factor pronóstico	121
6. DISCUSIÓN	123
6.1. Consideraciones generales	125
6.2. Doble antiagregación plaquetaria	129
6.3. Ticagrelor versus Clopidogrel	131
6.4. "Switch" entre los inhibidores del receptor del ADP plaquetario.....	134
6.5. Interrupción prematura del tratamiento con doble antiagregación	136
6.6. Limitaciones.....	142
7. CONCLUSIONES.....	147
8. UTILIDAD Y APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS.....	151
9. BIBLIOGRAFÍA.....	155

INDICE DE TABLAS

	pág.
Tabla 1. Propiedades de los antiagregantes plaquetarios	42
Tabla 2. Características sociodemográficas de los pacientes en función del tipo de síndrome coronario agudo	86
Tabla 3. Antecedentes clínicos de los pacientes en función del tipo de síndrome coronario agudo.....	87
Tabla 4. Parámetros clínico-analíticos y escalas de riesgo en función del tipo de síndrome coronario agudo	88
Tabla 5. Parámetros clínico-analíticos y escalas de riesgo en los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST	89
Tabla 6. Variables relacionadas con la presentación clínica en función del tipo de síndrome coronario agudo	90
Tabla 7. Variables relacionadas con el intervencionismo coronario percutáneo en función del tipo de síndrome coronario agudo	91
Tabla 8. Tratamiento antitrombótico recibido por los pacientes.....	94
Tabla 9. Eventos adversos en el primer mes en función del tipo de síndrome coronario agudo.....	95
Tabla 10. Eventos adversos entre el primer y el sexto mes en función del tipo de síndrome coronario agudo	96
Tabla 11. Eventos adversos entre el sexto mes y el año en función del tipo de síndrome coronario agudo	97
Tabla 12. Eventos adversos durante el primer año de seguimiento en función del tipo de síndrome coronario agudo	98

Tabla 13.	Tipo de sangrado durante el primer año de seguimiento en función del tipo de síndrome coronario agudo.....	98
Tabla 14.	Eventos adversos durante todo el seguimiento en función del tipo de síndrome coronario agudo	100
Tabla 15.	Eventos adversos en todos los periodos de seguimiento	101
Tabla 16.	Características sociodemográficas de los pacientes en función del inhibidor del receptor del ADP: Ticagrelor versus Clopidogrel.....	102
Tabla 17.	Antecedentes clínicos de los pacientes según el grupo de estudio: Ticagrelor versus Clopidogrel	103
Tabla 18.	Parámetros clínico-analíticos y escalas de riesgo de los pacientes: Ticagrelor versus Clopidogrel	104
Tabla 19.	Escalas de riesgo isquémico de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST:Ticagrelor versus Clopidogrel	105
Tabla 20.	Variables relacionadas con el intervencionismo coronario percutáneo: Ticagrelor versus Clopidogrel	107
Tabla 21.	Duración de la doble antiagregación recomendada al alta: Ticagrelor versus Clopidogrel.....	108
Tabla 22.	Eventos adversos durante el primer año: Ticagrelor versus Clopidogrel .	109
Tabla 23.	Tipo de sangrado durante el primer año: Ticagrelor versus Clopidogrel .	109
Tabla 24.	Motivo de interrupción de la doble antiagregación según el inhibidor del receptor del ADP pautado al alta: Ticagrelor versus Clopidogrel	113
Tabla 25.	Tipo de cirugía y procedimiento invasivo.....	114
Tabla 26.	Características sociodemográficas de los pacientes en función de la interrupción versus no interrupción de la doble antiagregación	116

Tabla 27. Antecedentes clínicos de los pacientes según el grupo de estudio: interrupción versus no interrupción de la doble antiagregación	117
Tabla 28. Parámetros clínico-analíticos y escalas de riesgo en función de la interrupción versus no interrupción de la doble antiagregación	118
Tabla 29. Variables relacionadas con el intervencionismo coronario percutáneo según la interrupción versus no interrupción de la doble antiagregación	119
Tabla 30. Eventos adversos cardíacos mayores al año de seguimiento en función del momento de interrupción prematura de la doble antiagregación	119
Tabla 31. Eventos adversos en un año en función de la interrupción versus no interrupción de la doble antiagregación.....	120
Tabla 32. Análisis univariante de Cox: Eventos adversos cardíacos mayores y Sangrado al año.....	122

INDICE DE FIGURAS

	pág.
Figura 1. Pacientes con síndrome coronario agudo e implante de stent incluidos en el estudio.....	85
Figura 2. Distribución de los pacientes según el riesgo hemorrágico (escala CRUSADE): síndrome coronario agudo con y sin elevación del segmento ST.....	89
Figura 3. Inhibidor del receptor del ADP plaquetario pautado al alta.....	92
Figura 4. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos cardiacos adversos mayores al año de seguimiento en función del tipo de síndrome coronario agudo: con y sin elevación del segmento ST	99
Figura 5. Distribución de los pacientes según el riesgo hemorrágico (escala CRUSADE): Ticagrelor versus Clopidogrel.....	105
Figura 6. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos adversos cardiacos mayores al año de seguimiento en función del tratamiento al alta:Ticagrelor versus Clopidogrel	110
Figura 7. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de sangrado al año en función del tratamiento: Ticagrelor versus Clopidogrel.....	111
Figura 8. Distribución de los pacientes según el motivo de interrupción prematura de la doble antiagregación	112
Figura 9. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos adversos cardiacos mayores al año en función de la interrupción versus no interrupción de la doble antiagregación.....	121

ABREVIATURAS

CI	Cardiopatía isquémica.
INE	Instituto nacional de estadística.
EC	Enfermedad cardiovascular.
IAM	Infarto agudo de miocardio.
SCA	Síndrome coronario agudo.
SCACEST	Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.
IAMEST	Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.
SCASEST	Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.
IAMSEST	Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.
ECG	Electrocardiograma.
AA	Antiagregantes.
TxA₂	Tromboxano A ₂ .
AAS	Ácido acetil salicílico.
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo.
COX-1	Ciclooxigenasa 1
COX-2	Ciclooxigenasa 2.
ACV	Accidente cerebrovascular.
ADP	Adenosin Difosfato.
CYP_{3A4}	Citocromo P ₄₅₀ 3A ₄ .
ICP	Intervencionismo coronario percutáneo.
GP IIb-IIIa	Glicoproteína IIb-IIIa.
DAPT	Doble antiagregación plaquetaria.
SFA	Stent farmacoactivo.

SNFA	Stent no farmacológico.
HUMS	Hospital Universitario Miguel Servet.
PAAF	Punción aspiración con aguja fina.
AF	Antecedentes familiares.
IMC	Índice de masa corporal.
EVP	Enfermedad vascular periférica.
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
Tn	Troponina.
Hb	Hemoglobina.
TCI	Tronco común izquierdo.
BCIAo	Balón de contrapulsación intraaórtico.
MACE	Eventos adversos cardíacos mayores.
ST	Trombosis del stent.
TLR	Revascularización de la lesión culpable.
Muerte CV	Muerte cardiovascular.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Síndrome coronario agudo

1.1.1. Epidemiología del Síndrome coronario agudo en España y Aragón

La Cardiopatía Isquémica (CI) representa una de las causas más frecuentes de morbimortalidad en el mundo occidental (1). Aunque la tasa normalizada de mortalidad por CI se redujo en la EU-28 un 35% entre 2004 y 2014, la CI todavía fue causa de muerte anual en 126 casos/10⁵ habitantes, aunque con amplias diferencias regionales que oscilaron entre los 350/10⁵ en países como Lituania y menos de 100/10⁵ en países como España. En el año 2015, el Instituto Nacional de Estadística (INE) comunicó una tasa para nuestro país de 73/10⁵, un 40% menos de la media europea (2). En cualquier caso, su diagnóstico y tratamiento genera un elevado consumo de recursos humanos y materiales.

En España la Enfermedad Cardiovascular (EC), según datos del INE para el año 2015, seguía situándose como la primera causa de muerte representando el 29% del total de fallecimientos, mientras que el cáncer fue la segunda causa con un 25% de las defunciones. No obstante, si bien en las mujeres supone la primera causa de muerte con el 32%, en los hombres supone la segunda después del cáncer con un 26%. El Infarto agudo de Miocardio (IAM) fue la segunda causa entre los hombres y la sexta en mujeres. La insuficiencia cardiaca es la tercera causa de muerte entre las mujeres y la quinta entre los hombres.

En 2015 murieron en España por EC 268/10⁵ habitantes. En hombres la tasa fue de 248/10⁵, mientras que en mujeres la tasa fue de 287/10⁵. El descenso del riesgo de mortalidad por EC entre 1991 y 2015, evaluado a través de la tasa de mortalidad ajustada por edad, fue del 55% en hombres y del 59% en mujeres. La mayor parte de

ese descenso se observó desde el inicio de la presente centuria, ya que entre el año 2001 y el año 2015 el descenso en la tasa de mortalidad ajustada por edad se situó alrededor del 40% en hombres y 45% en mujeres.

La mitad de las defunciones por EC son debidas a la CI y a la enfermedad cerebrovascular. Paradójicamente, la reducción observada en la mortalidad global por EC se ha asociado a un incremento de su prevalencia e incluso a un incremento de la mortalidad por enfermedades como la hipertensiva que entre 2004 y 2014 pasó de ser causa de muerte de un 5% a un 10% de los individuos.

La CI constituye en nuestro país una parte sustancial de la mortalidad por EC. En 2015, representó el 27% del total de muertes por EC. Como ya se ha dicho, esto supuso una tasa de $73/10^5$ habitantes. En hombres, las defunciones por CI ese año representaron el 35% de las muertes por EC y una tasa de mortalidad de $86/10^5$, mientras que en mujeres representaron el 21% de las defunciones por EC y una tasa de mortalidad de $60/10^5$ (2).

El descenso de la mortalidad por CI, observado igualmente en otros países desarrollados desde el inicio del último tercio de siglo XX, tiene un origen multifactorial. Por un lado se debe a las campañas institucionales y de las sociedades científicas para concienciar a la población intentando reducir su exposición a los factores de riesgo cardiovascular mediante la promoción de la dieta mediterránea y la práctica habitual de ejercicio físico. Pero es en gran medida fruto de una mayor supervivencia de los enfermos debida a la elevada calidad de la atención cardiológica consecuencia de la innovación terapéutica y el esfuerzo de los profesionales, destacando el establecimiento de Redes para el tratamiento emergente del IAM (Código Infarto) que reducen significativamente la mortalidad en esta situación clínica.

Tradicionalmente en España, como en otros países mediterráneos, la enfermedad cerebrovascular constituía la primera causa de muerte cardiovascular por delante de la CI. No obstante, desde la segunda mitad de los años noventa de la pasada centuria, España y los países mediterráneos se parecen más a países del centro y norte de Europa en cuanto a la proporción que representan las defunciones por

ambas causas de muerte, ya que la CI constituye en la actualidad la causa más frecuente de mortalidad cardiovascular (2, 3).

La CI es una enfermedad crónica que cursa con periodos de inestabilidad. El Síndrome Coronario Agudo (SCA) resulta de la complicación de la placa de ateroma en forma de ruptura o erosión con diversos grados de trombosis "in situ", vasoespasmo y embolización del lecho distal que ocasionan daño miocárdico. Existen dos formas de SCA desde el punto de vista de la orientación terapéutica inmediata tras su diagnóstico: el que se presenta con Elevación del Segmento ST (SCACEST), también denominado IAM con elevación del segmento ST (IAMEST) y el SCA sin Elevación del Segmento ST (SCASEST), que a su vez se subclasifica en Angina Inestable o IAM sin Elevación del Segmento ST (IAMSEST).

El SCA causa más de 2,5 millones de hospitalizaciones anuales en el mundo (4). La presentación clínica como SCASEST ocurre con mayor frecuencia que el SCACEST. Se estima que la incidencia de SCASEST en Europa duplica o triplica a la de los SCACEST. El registro MASCARA realizado en los años 2004-2005 mostró una relación SCASEST/SCACEST de 1,5 (5). Posteriormente en el estudio DIOCLES, se evidenció que el 31% de los ingresos hospitalarios fueron por SCACEST, el 61% por SCASEST y el resto por SCA inclasificable. La mortalidad hospitalaria en este estudio fue del 4.1%, frente al 5.7% observado en el estudio MASCARA en 2005. Por cuadro clínico la mortalidad fue del 6.6% en el SCACEST, 2.4% en el SCASEST y del 7.8% en el último grupo (6).

La tasa de mortalidad ajustada en Aragón en el año 2015 por EC fue de 121.4/10⁵ habitantes, algo por debajo de la media española que se situó en 122.4 y por encima de otras como Madrid o Navarra que están por debajo de 100. La tasa de mortalidad ajustada por CI en Aragón fue 33.6/10⁵ frente al 36.7 en el conjunto de España, lejos del 44 o del 47 de Andalucía o Canarias (3).

Según datos recopilados de la base de datos del INE para Aragón en el año 2014 se registraron 1356 pacientes con diagnóstico al alta de IAM en los hospitales de Aragón, con la siguiente distribución: Huesca 169, Teruel 94 y Zaragoza 1093

pacientes. Los resultados del año 2016 que corresponden a un año completo desde el inicio del funcionamiento del Código Infarto Aragón en el año 2015, indican que se activaron un total de 828 alertas de Código Infarto, un 76% en la provincia de Zaragoza. De ellas, 610 fueron por SCACEST y el resto por SCASEST. La mortalidad total hospitalaria recogida fue del 8.9%, excluyendo a los pacientes con shock cardiogénico, aunque existieron ciertas limitaciones para el análisis de los datos que pudieron llevar a una sobrestimación de la mortalidad (datos no publicados) (7).

Las previsiones de futuro para nuestro país indican una tendencia a la estabilización en la incidencia del SCA en la población entre 25-74 años mientras se espera un incremento en los mayores de 75 años debido esencialmente al envejecimiento de la población. En Aragón se estima que en el año 2021 el número absoluto de pacientes que sufrirán un SCA será superior a 2000 en varones y 1000 en mujeres con una mortalidad respectiva del 29% y del 38% a los 28 días, diferencia atribuible a la mayor proporción de mayores de 75 años según sexo que será del 33% en hombres y 60% en mujeres. Entre aquellos que alcancen el hospital (un 70-75%) la mortalidad será del 15.3% y 25.6% respectivamente (3).

1.1.2. Fisiopatología y formas clínicas de presentación

- **Síndrome Coronario Agudo con Elevación del segmento ST (SCACEST)**

El SCACEST ocurre habitualmente al formarse un trombo por erosión o rotura de una placa de ateroma que finaliza en la obstrucción completa y persistente de la luz de la arteria coronaria. Aproximadamente a los 20 minutos de la oclusión arterial comienza a producirse la muerte celular (8). La necrosis, que progresa del subendocardio hacia el subepicardio como una onda expansiva afectando a todo el espesor miocárdico, se traduce en una elevación del segmento ST en el electrocardiograma (ECG) (9).

Los pacientes que presenten SCACEST precisan una terapia de reperfusión emergente. Un diagnóstico y tratamiento precoz en el SCACEST es la base del éxito terapéutico. La fibrinólisis intravenosa fue desde 1959 la única opción de tratamiento de reperfusión coronaria en estos pacientes aunque no se demostró inequívocamente su efectividad hasta 1986. En el inicio de los años 90 comenzó a utilizarse la Angioplastia Primaria como alternativa a la fibrinólisis aunque su consagración como tratamiento de elección para el tratamiento del SCACEST no llegó hasta el inicio de la década del 2000 con la generalización del uso del stent coronario y la posterior creación de las redes de Código Infarto que demostraron su superioridad frente a la fibrinólisis, tanto en términos de efectividad en el logro y mantenimiento de la reperfusión coronaria como de seguridad reduciendo las complicaciones (en especial las hemorrágicas) asociadas a la fibrinólisis, especialmente si la angioplastia primaria se realiza mediante acceso radial (10-12).

- **Síndrome Coronario Agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST)**

La placa de ateroma coronaria se forma y evoluciona durante años hasta que sufre una rotura o erosión súbita que desencadena la formación de un trombo que es el causante del evento agudo. A diferencia del SCACEST, en el SCASEST el trombo habitualmente no ocluye completamente la luz arterial pudiendo asociar fenómenos de microembolización del lecho distal o bien existe circulación colateral que limita los efectos de la oclusión coronaria.

El SCASEST se divide en dos diagnósticos finales (13):

- **Angina inestable:** definido como ángor prolongado (mayor a 20 minutos de duración), de nueva aparición (clase II o III de la Canadian Cardiovascular Society (CCS)) o por inestabilización por incremento de la sintomatología de una angina previamente estable (clase III CCS) o angina post-infarto.

En este tipo de presentación la isquemia no es lo suficientemente importante como para que se produzca daño miocárdico. Puede haber alteraciones

electrocardiográficas en forma de infradesnivelación del segmento ST, elevación transitoria del segmento ST o inversión de la onda T. Las enzimas cardiacas serán siempre negativas.

- **IAMSEST:** la isquemia es suficientemente importante como para generar daño miocárdico, por lo que las enzimas cardiacas se encuentran elevadas y presentan un patrón dinámico característico. En la práctica, con el uso de las troponina de alta sensibilidad, sólo una elevación de las troponinas por encima de cinco veces el punto de corte ofrece un valor predictivo positivo mayor del 90% para el diagnóstico infarto de miocardio. Con elevaciones entre 3 y cinco veces el punto de corte el valor predictivo se halla en el 50-60%.

Tradicionalmente la mitad de los pacientes con SCASEST serán diagnosticados como angina inestable, pero con el uso de las troponinas de alta sensibilidad el diagnóstico de IAMSEST se ha incrementado un 4% en términos absolutos y un 20% en términos relativos, decreciendo en igual proporción el diagnóstico de angina inestable. La angina inestable tiene un riesgo de muerte hospitalaria sustancialmente menor y parece beneficiarse menos de un tratamiento antiagregante muy agresivo así como del intervencionismo coronario precoz.

En el SCASEST sólo es preciso un tratamiento de reperfusión emergente o urgente en caso de inestabilidad clínica, hemodinámica o eléctrica. En el resto de los casos el tratamiento se basa en la terapia antiagregante y anticoagulante seguida de una valoración invasiva en los casos indicados antes del alta hospitalaria, con una precocidad que dependerá del nivel de riesgo de eventos adversos mayores para el paciente.

La proporción de pacientes en los que se decide manejo conservador con tratamiento médico es mucho mayor en pacientes presentados como SCASEST que como SCACEST, en los que la estrategia invasiva se realiza en la práctica totalidad de los casos. Ello es debido a que además de la rotura o erosión espontánea de la placa de ateroma que genera trombo existen otros mecanismos para el SCASEST como situaciones de disminución de aporte de oxígeno (anemia, hipotensión) o aquellas que generan una mayor demanda del mismo (taquiarritmia, valvulopatía tipo estenosis

aórtica, etc.) que también forman parte del espectro más amplio en el SCASEST (14). Determinar qué paciente con SCASEST se beneficiará de la realización de una coronariografía y de una estrategia invasiva representa uno de los problemas a los que se enfrentará el cardiólogo.

El pronóstico del SCASEST es mejor que el del SCACEST durante la fase de ingreso hospitalario con una mortalidad descrita de un 5% vs 7%. Sin embargo, en la evolución a largo plazo la mortalidad se iguala, siendo de un 13 vs 12% a los 6 meses. Las causas de este fenómeno de "rebote" son fundamentalmente la mayor edad y comorbilidad de los pacientes con SCASEST junto con la mayor prevalencia de enfermedad coronaria ya conocida y enfermedad multivascular, por lo que la revascularización completa adquiere especial importancia si está indicada y es viable técnicamente (15, 16).

1.2. Antiagregantes plaquetarios

La trombosis arterial se produce como consecuencia de la ruptura o erosión de una placa de ateroma. En el mecanismo intervienen diversos fenómenos como la vasoconstricción e inflamación de la pared del vaso, formación de un agregado de plaquetas y fibrina y las variaciones dinámicas del flujo (17, 18). La trombosis es el fenómeno esencial; posee una naturaleza dinámica que hace variar la composición del trombo en el proceso. Un trombo arterial fresco contiene gran cantidad de plaquetas y menor de fibrina (trombo blanco), pero a medida que pasa el tiempo y se asocia estasis sanguínea por la obstrucción al flujo e intervienen los mecanismos de amplificación asociados a la activación plaquetaria, el coágulo contendrá mayor cantidad de fibrina, eritrocitos y glóbulos blancos (trombo rojo), volviéndose más estable y consistente (19, 20).

Las plaquetas son células sanguíneas enucleadas con una vida media en torno a 7 días. Su activación, desencadenada por la exposición de moléculas específicas en la pared arterial dañada, especialmente el colágeno, es un mecanismo fisiológico de

reparación del daño en la pared vascular cuando es autolimitado, un mecanismo que sigue los pasos de adhesión, activación, agregación y estabilización del trombo. Sin embargo, la progresión incontrolada de este proceso mediante una serie de respuestas de amplificación puede conducir a la formación de trombos de mayor tamaño que pueden llevar a la oclusión vascular transitoria e isquemia u oclusión persistente e infarto. Además de este papel esencialmente mecánico, las plaquetas activadas sintetizan tromboxano A₂ (TXA₂) a partir del ácido araquidónico de su membrana, molécula que tienen una actividad vasoconstrictora, proinflamatoria y protrombótica importante en la génesis del daño vascular presente en la complicación de la placa de ateroma. Los medicamentos antiplaquetarios actúan sobre alguno de los pasos del proceso activación, adhesión, agregación y estabilización plaquetaria limitando el proceso expansivo incontrolado de la trombosis arterial plaquetaria (21).

1.2.1. Ácido Acetil Salicílico

El Ácido Acetilsalicílico (AAS) forma parte de los Antinflamatorios No Esteroideos (AINEs). Inhibe la síntesis del tromboxano A₂ (TXA₂) bloqueando de forma irreversible a su sintetasa plaquetaria, la enzima Ciclo-oxigenasa 1 (COX-1), mediante una acetilación casi completa. Las plaquetas son células anucleadas que carecen de capacidad para sintetizar nueva COX-1, por lo que la inhibición se mantiene durante los 7 días de vida media de la plaqueta (21).

Se ha comprobado que dosis de AAS entre 75 y 100 mg, cuya vida media es sólo de 20 minutos, tienen un efecto antitrombótico que se observa aunque se administren de forma intermitente en intervalos superiores a 24h, lo que refleja la permanente inactivación de la COX-1 plaquetaria que ocasiona.

Grandes ensayos clínicos aleatorizados han demostrado la eficacia del AAS en la prevención secundaria del IAM y de los Accidentes Cerebrovasculares (ACV) isquémicos. Así, el AAS se ha convertido en el pilar terapéutico de la prevención secundaria de la EC tras la aparición de un primer evento agudo debiendo continuarse

su administración indefinidamente salvo que esté contraindicado por alergia, efectos secundarios o complicaciones gastrointestinales o hemorragia (22).

Pero también en el SCA, tanto en el SCASEST como en el SCACEST, el AAS ha demostrado ser efectivo cuando es administrado tan pronto como sea posible tras el diagnóstico. En el estudio ISIS-2 publicado en 1988 y realizado en pacientes con SCACEST se observó una reducción del 46% de eventos adversos cardiovasculares graves (IAM, ACV, muerte) con una dosis de AAS de 160 mg/día (23).

En cuanto a la dosis óptima de AAS a administrar diariamente, el estudio CURRENT OASIS 7 con más de 25000 pacientes incluidos con SCA demostró una eficacia semejante entre una dosis de 75-100 mg/día y una dosis de 325 mg/día. Es más, los efectos adversos gastrointestinales aumentaban de forma significativa con la dosis más alta (24).

En el SCA, se recomienda una dosis de carga oral masticada de 150-300mg o intravenosa de 250 a 500 mg seguidas de una dosis de mantenimiento indefinida de 75-150 mg/día (9, 13). Si el tratamiento es iniciado en la fase crónica se comenzará directamente con la dosis de mantenimiento de 100 mg/día.

Entre un 5 y un 60% de los pacientes según los distintos estudios son resistentes en algún grado al efecto antiagregante del AAS. Se ha observado en los mismos un incremento de eventos cardiovasculares graves a largo plazo, incluyendo un riesgo de muerte cardiovascular 3,5 veces mayor que en los pacientes no resistentes (25, 26). Las causas posibles son múltiples e incluyen una absorción incorrecta del fármaco, una disminución del efecto antiplaquetario por el uso concomitante de otros AINEs que compiten por el lugar de unión a la COX-1 o un aumento del recambio plaquetario (las plaquetas maduras sólo contienen COX-1, mientras que las jóvenes que suelen ser alrededor del 10%, contienen COX-1 y COX-2; la inhibición de la COX-2 tiene un efecto protrombótico). Se han desarrollado distintos tipos de test para el diagnóstico de la resistencia al AAS, pero su falta de especificidad hace que no sean empleados en la rutina de la práctica clínica y por tanto que no se recomiende realizar una prueba de la función plaquetaria en pacientes

individuales antes de iniciar su uso (25, 27). Por el contrario, en todos los pacientes se recomienda optimizar el cumplimiento terapéutico y evitar los fármacos que puedan interferir con el AAS, especialmente otros AINEs.

1.2.2. Triflusal

El Triflusal es un antiagregante de la familia de los salicilatos que inhibe la COX-1 plaquetaria como el AAS, con una efectividad global semejante, pero a diferencia de éste tiene mucho menor efecto sobre la COX-2 del endotelio vascular (21). De hecho, aunque dispone de una menor evidencia científica que el AAS, su efecto en la prevención secundaria del IAM y el ACV es semejante a éste con un perfil de seguridad mejor ya que se asocia a una tendencia de un menor número de hemorragias, diferencia que se hace significativa en la incidencia de hemorragias cerebrales (28).

La administración es exclusivamente por vía oral y su biodisponibilidad es del 80-90%, pero precisa de un paso hepático para transformarse en su metabolito activo. El efecto antiagregante se consigue con dosis de 300mg/12 horas.

El Triflusal parece ser seguro en pacientes con hipersensibilidad al AAS. En un pequeño estudio de 28 pacientes asmáticos con episodios desencadenados por la administración de AINE, el Triflusal, a diferencia del AAS, no ocasionó exacerbación de la enfermedad respiratoria ni síntomas cutáneos o sistémicos (29).

El Triflusal podría ser una alternativa terapéutica al AAS cuando el paciente es alérgico y se precisa doble antiagregación como es el caso del intervencionismo coronario percutáneo (ICP) con implante de stent. La evidencia es retrospectiva y muy limitada: un estudio sobre 127 pacientes de los cuales sólo un 39% presentaban alergia al AAS y donde el fármaco sustitutivo fue el Triflusal sólo en el 6.3% del total de los casos y nuestra propia experiencia en 20 en casos (30, 31).

1.2.3. Clopidogrel

El Clopidogrel es una tienopiridina de segunda generación con propiedades antiplaquetarias. Inhibe selectivamente la agregación plaquetaria inducida por el adenosin difosfato (ADP), sin efecto directo en el metabolismo del ácido araquidónico (21).

El Clopidogrel es un profármaco, es decir, es necesaria su transformación en dos pasos hepáticos por el citocromo p450 3A4 (CYP3A4) para la formación de sus metabolitos activos. Los dos pasos previos que precisa por el hígado hacen que solamente el 15% del fármaco absorbido se transforme en metabolito activo. Induce alteraciones irreversibles del receptor del ADP plaquetario P2Y₁₂, generándose una recuperación lenta de la función plaquetaria tras el cese del tratamiento (5-7 días tras la última dosis). La inhibición se detecta a las 2 h tras la administración oral y se mantiene estable hasta las 48 h (40% de inhibición).

Tras la administración de una dosis de carga de 300 mg se alcanza la actividad plaquetaria máxima en torno a las 8-12 horas siguientes. Si se inicia el tratamiento con una dosis de 75 mg/día se alcanza un nivel máximo estable (50-60% de inhibición) después de 4-7 días (32).

Su eficacia y seguridad en prevención cardiovascular fue demostrada en el estudio CAPRIE y su utilidad en la doble antiagregación tras el implante de stent coronario en el estudio CLASSICS (33, 34).

En el estudio CURE se demostró la eficacia y seguridad del Clopidogrel en el SCASEST cuando se administraba conjuntamente con el AAS, pautado como una carga oral inicial de 300 mg seguido de 75 mg diarios como dosis de mantenimiento. En este estudio prospectivo de 12562 pacientes, la combinación de Clopidogrel +AAS redujo en un 20% la mortalidad por causas cardiovasculares, la incidencia de IAM y ACV en comparación con el uso del AAS aislado. El beneficio se mantuvo durante 1 año de tratamiento, no obstante la ganancia fue más marcada durante el primer mes y fue máxima en los pacientes sometidos a ICP (35).

El estudio CREDO demostró que tras una intervención coronaria percutánea electiva o no urgente en pacientes con SCASEST con implante de stent no farmacoactivo (SNFA), el uso prolongado de Clopidogrel en combinación con el AAS frente al uso exclusivo de AAS reducía un 27% el riesgo relativo de muerte, reinfarto o ACV sugiriendo la utilidad de doble antiagregación prolongada (36). En este mismo estudio, una dosis de carga de 300 mg administrada al menos 3 horas antes de la ICP no redujo la tasa de eventos a los 28 días frente a aquellos pacientes en los que la dosis de carga se administró en el mismo procedimiento. Tampoco se observó beneficio con una carga previa de 600 mg administrada más de 2 horas antes de la ICP en pacientes de riesgo bajo a intermedio en el estudio ISAR-REACT que excluyó esencialmente pacientes con SCA (37).

Sin embargo, en el SCA la administración de una dosis de carga de 600 mg de Clopidogrel es efectiva si se planea una revascularización percutánea precoz. En el SCACEST ya fue sugerido en un análisis post-hoc del estudio HORIZONS-AMI y confirmado por el estudio aleatorizado ARDMYDA-6 donde la tasa eventos adversos graves fue del 5.8% frente al 15% del grupo de dosis de carga de 300 mg; también se observó una reducción del tamaño del infarto sin un incremento de eventos hemorrágicos (38, 39). Este efecto es atribuible al menos en buen parte al hecho de que con esta dosis se alcanza el máximo efecto del Clopidogrel en 2 horas en un conjunto de pacientes de alto riesgo de complicaciones isquémicas y se reduce la tasa de trombosis precoz del stent implantado. Semejante efecto fue observado también en el seno del SCASEST en el estudio CURRENT-OASIS 7 (24).

En el SCACEST tratado con trombolisis la dosis de carga de Clopidogrel es de 300 mg en menores de 75 años y sólo se administra la dosis de mantenimiento de 75 mg sin dosis de carga en mayores de 75 años siguiendo las guías actuales. Esta aparente paradoja resulta del estudio CLARITY-TIMI 28 donde no se incluyeron pacientes mayores de 75 años de edad. En cualquier caso, en caso de precisarse una angioplastia de rescate la dosis de Clopidogrel debe completarse hasta los 300 mg (40, 41).

Al igual que ocurre con el AAS, los pacientes que toman Clopidogrel pueden presentar resistencia a este fármaco aunque todavía no se ha definido cuando un paciente es “resistente” ni se ha estandarizado la forma de determinarlo analíticamente, por lo que los métodos desarrollados para analizar esta resistencia no se emplean en la rutina clínica diaria.

El Clopidogrel, como se ha comentado, requiere para ser activo un doble paso hepático donde es metabolizado por enzimas del tipo citocromo p450 (CYP3A). Algunas sustancias metabolizadas también por este enzima pueden interferir con la producción de su metabolito activo reduciendo la actividad antiplaquetaria. Así parece ocurrir con algunos protectores gástricos inhibidores de la bomba de protones o fármacos hipolipemiantes del tipo de las estatinas. Sin embargo, la evidencia hasta ahora a este respecto es escasa, en algunos casos contradictoria y sin ninguna traducción clínica demostrada. Otro factor potencial de resistencia al Clopidogrel a tener en cuenta podría ser la absorción variable del profármaco y el aclaramiento variable del metabolito activo. Pero también existen mecanismos intrínsecos genéticamente determinados relacionados con la resistencia al Clopidogrel como la variabilidad en el Cp450 o en la expresión de receptores plaquetarios para ADP (42, 43). En el TRITON TIMI 38 una tercera parte de los pacientes portaban al menos un alelo con función disminuida en la enzima citocromo-P2C19. La traducción clínica del resultado fue que entre los pacientes que tomaron Clopidogrel, los portadores de este alelo sufrieron tres veces más trombosis del stent que el resto (44).

Todas las limitaciones descritas del Clopidogrel han estimulado el desarrollo de nuevos fármacos antiplaquetarios contra el receptor del ADP P2Y12 más predecibles y de mayor potencia.

1.2.4. Prasugrel

El Prasugrel es al igual que el Clopidogrel un inhibidor selectivo e irreversible del receptor del ADP P₂Y₁₂ plaquetario que actúa sobre la vía de la adenosina. También es un profármaco y requiere de dos transformaciones, pero a diferencia del Clopidogrel una se realiza a nivel del intestino en el que se produce una hidrolización por carboxiesterasas que genera su metabolito inactivo tiolactona y posteriormente un único paso hepático de la tiolactona por el CYP para alcanzar la forma activa. La eficiencia de las carboxiesterasas y el único paso hepático explican la mayor biodisponibilidad y eficiencia antiagregante del Prasugrel frente al Clopidogrel de modo que el Prasugrel alcanza una inhibición plaquetaria del 60% en 30 minutos y del 90% tras la dosis de carga de 60 mg. Esto lo diferencia con claridad del Clopidogrel donde hasta el 85% del profármaco absorbido no llega a convertirse en metabolito activo (45). El Prasugrel precisa ser suspendido durante al menos 7 días tras la última toma para la desaparición completa de la acción.

El gran ensayo clínico con Prasugrel vs Clopidogrel en el contexto clínico del SCA fue el TRITON TIMI 38. En él se aleatorizaron más de 13000 pacientes con SCASEST (y un score de riesgo TIMI mayor o igual de 3) o SCACEST, todos ellos sometidos a ICP. Este ensayo clínico demostró una mayor eficacia del Prasugrel en la reducción de eventos cardiovasculares a expensas de una reducción del IAM y de la necesidad de nueva revascularización, sin diferencias en la mortalidad. Los pacientes diabéticos, los que sufrieron un SCACEST y los que presentaron trombosis de stent fueron los que más se beneficiaron de este tratamiento. Si bien el beneficio anti-ischémico fue claramente superior en el grupo de Prasugrel, hubo un incremento significativo en las hemorragias mayores, incluidas las fatales. Cuando se analizaron de forma conjunta los eventos isquémicos y las hemorragias seguía existiendo beneficio a favor del uso de Prasugrel frente al Clopidogrel (44).

Después de los resultados de este estudio se realizó la contraindicación formal de Prasugrel para pacientes con antecedentes de ictus isquémico o hemorrágico y su indicación restrictiva con reducción de la dosis de mantenimiento a 5 mg/día en

mayores de 75 años y/o peso corporal menor de 60 Kg por una mejor relación riesgo beneficio en la tasa de sangrados frente a la dosis de mantenimiento estándar de 10 mg, aunque los datos disponibles muestran indicios claros de una falta de superioridad terapéutica respecto al Clopidogrel a las dosis habituales y proceden de un estudio en pacientes con SCA no sometidos a revascularización donde la dosis fue limitada a 30 mg (TRILOGY-ACS) (46).

La indicación actual en las guías de práctica clínica europeas no se ha modificado desde el año 2012 en el SCASEST: clase IB en pacientes que van a ser sometidos a ICP cuando se conoce la anatomía coronaria, considerándose contraindicado su uso pre-cateterismo cuando no se conoce la anatomía coronaria (indicación clase III) (13). En el SCACEST la indicación para el Prasugrel en ICP Primaria es IB: no se considera obligatorio el conocimiento de la anatomía coronaria por ser inhabitual en estos pacientes, pero dada la precocidad de su efecto tras la administración puede considerarse adecuado retrasar su inicio hasta el momento de la angiografía (9).

Los efectos secundarios del fármaco son similares al Clopidogrel, pero siendo las complicaciones hemorrágicas más graves y frecuentes. No está contraindicado en caso de insuficiencia renal o hepática moderadas, si bien en insuficiencia hepática severa no ha sido testado.

En cuanto a la posible “resistencia” al Prasugrel, por los motivos arriba comentados no se ha demostrado una disminución del efecto antiplaquetario con ninguna de las clases genéticas de las citocromo hepáticas analizadas que afectan a la eficacia del Clopidogrel, por lo que con el Prasugrel existe una mayor y una más constante inhibición de la agregación.

1.2.5. Ticagrelor

El Ticagrelor inhibe selectivamente la agregación plaquetaria inducida por ADP a través del bloqueo "reversible" del receptor P₂Y₁₂ plaquetario. A diferencia del Clopidogrel y Prasugrel no es una tienopiridina, sino una cyclopentyl-triazolopirimidina. No es un profármaco, lo que le confiere una menor variabilidad de acción interindividual y hasta el momento no se le conocen mecanismos de "resistencia". No obstante, existe metabolización parcial del fármaco por el CYP₃A₄, pero el metabolito resultante es igualmente activo en la inhibición de la agregación plaquetaria. Esta ausencia de "resistencia" ha sido comprobada en un estudio aleatorizado en pacientes con resistencia al Clopidogrel que fueron tratados con Ticagrelor (47). La absorción es muy rápida alcanzando su concentración máxima en 1.5 horas y la de su metabolito activo en 2.5 horas. Además, la eliminación del fármaco es casi totalmente digestiva a diferencia de las tienopiridinas, siendo a partes iguales a través de la vía renal y digestiva en el caso del Clopidogrel y 2/3 renal y 1/3 digestiva en el del Prasugrel. Su biodisponibilidad está en torno al 36% con variaciones en función de la raza, pues es mayor en la raza asiática y menor hasta un 18% en la raza negra (21).

El bloqueo del receptor P₂Y₁₂ que produce este fármaco es como se ha mencionado reversible con lo que el grado de inhibición de la agregación plaquetaria refleja directamente la concentración plasmática del fármaco. Su vida media es más corta que la de las tienopiridinas, lo que unido al carácter reversible del bloqueo P₂Y₁₂ hace que la función plaquetaria se recupere con mayor rapidez cuando se suspende su administración (3-4 días frente a los 5-8 días requeridos para el Prasugrel). El efecto inhibitorio de la activación plaquetaria es muy similar al del Prasugrel alcanzando cifras superiores al 50% a los 30 minutos y próximas al 90% a partir de la hora tras la dosis de carga de 180 mg. La dosis de mantenimiento es de 90 mg dos veces al día (41).

En cuanto a la prevención de eventos cardiovasculares, el ensayo clínico en el que se basan las indicaciones actuales del Ticagrelor en el SCA es el estudio PLATO. Se trató de un estudio randomizado multicéntrico, doble ciego, en que se comparó la eficacia del Ticagrelor con la del Clopidogrel. Participaron 18.624 pacientes

procedentes de 862 centros de 43 países, hospitalizados por SCASEST de riesgo moderado-alto (59%) ó SCACEST (38%). Se administró Ticagrelor con dosis de carga de 180mg o bien Clopidogrel con dosis de 300 o 600mg (discreción del operador) con las dosis habituales de mantenimiento recomendadas para cada fármaco (48). Se realizó angiografía coronaria durante el ingreso en el 80% de los pacientes y revascularización en el 65% (61% mediante ICP y 4% quirúrgica) recibiendo el 49% de los pacientes el tratamiento de ICP durante las primeras 24 horas. Los resultados fueron significativos a favor del Ticagrelor con una reducción del riesgo relativo del "endpoint" primario de muerte, infarto o ACV del 16% (9.8% en el grupo del Ticagrelor vs 11.7% en el del Clopidogrel). Hubo más sangrado en grupo del Ticagrelor sin llegar a ser estadísticamente significativo (sangrado mayor total 11.6% vs 11.2%). Solamente en la hemorragia intracraneal fatal el Ticagrelor tuvo resultados significativamente peores que el Clopidogrel (0.1% vs 0.01%), si bien como se puede comprobar con una incidencia muy escasa. En los subanálisis de grupos de riesgo como diabéticos, pacientes con antecedentes de IAM ó aquellos con insuficiencia renal, los datos de prevención del "endpoint" primario a favor del Ticagrelor se mantuvieron consistentes (49).

Cuando analizamos el subgrupo de pacientes que fueron sometidos a una estrategia invasiva con implante de stent, la reducción de eventos del 16% se mantuvo a favor del Ticagrelor (8.95% vs 10.65%), siendo similares las tasas de sangrado entre ambos grupos (11.6% vs 11.5%) (50).

Aunque quizás se trate por todo lo que hemos apuntado del fármaco inhibidor plaquetario más completo, tiene efectos secundarios relativamente frecuentes que pueden limitar la cumplimentación terapéutica y favorecer el abandono del tratamiento. El efecto secundario más frecuente es la disnea, que aparece hasta en un 13.8% de los casos, casi el doble que con el Clopidogrel. Son episodios a lo sumo moderados y desaparece hasta en 2/3 de los pacientes entre los 7 y 30 días tras el inicio del tratamiento. El otro efecto secundario más frecuente es la bradicardia, con aparición de pausas ventriculares mayores de 3 segundos, en el 5.8 % de los pacientes en la primera semana tras el inicio del tratamiento (versus 3.6% en el grupo del

Clopidogrel), si bien a los 30 días ya no hay diferencias entre ambos fármacos (2.1 vs 1.7%), ni tampoco en la tasa de bloqueo clínicamente significativo o necesidad de implante de marcapasos (48).

Algunos pacientes con SCA se pueden beneficiar de un tratamiento prolongado de Ticagrelor durante más de un año, a dosis de 60mg/12 horas (51).

Las guías europeas actualizadas lo recomiendan con nivel de evidencia IB en todos los pacientes con SCA independientemente de si va a ser o no sometidos a ICP y sin restricción anatómica. Sólo se registra como contraindicación para su uso, al margen de las habituales, el antecedente de hemorragia cerebral previa (41).

Tras la introducción del Prasugrel y Ticagrelor, el Clopidogrel ha quedado relegado a un segundo plano en el SCA, estando indicado su uso cuando ninguno de ellos se puede administrar por contraindicación ó riesgo hemorrágico elevado.

1.2.6. Inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa

Los antagonistas de la glicoproteína (GP) IIb-IIIa plaquetaria actúan en la última etapa del proceso trombótico impidiendo la unión del fibrinógeno al receptor de la membrana de la plaqueta, consiguiendo así un efecto antiplaquetario más potente y altamente predecible. El bloqueo completo del receptor anula la agregación plaquetaria completamente, aunque las plaquetas estén activadas.

El Abciximab es un anticuerpo monoclonal humano-murino que bloquea de manera irreversible el receptor plaquetario. Su administración en la actualidad se realiza intraprocedimiento de forma intracoronaria o intravenosa, pudiendo continuarse con una perfusión intravenosa postprocedimiento durante 12 horas. A las dos horas de la administración un 80% de los receptores plaquetarios se encuentran bloqueados. Tras finalizar la infusión, la función plaquetaria se recupera totalmente a las 48 horas (52). El Abciximab ha sido objeto de análisis en múltiples estudios

aleatorizados en el SCA, valorando su utilidad con diversas estrategias de administración y revascularización.

En pacientes con SCASEST, su uso se ha asociado globalmente a un beneficio significativo pero limitado, reduciendo el riesgo absoluto de infarto fatal o muerte un 0.8%. El beneficio fue netamente superior cuando se asoció a una estrategia de revascularización mediante ICP y particularmente cuando el fármaco se administró durante el procedimiento y en las horas posteriores (53).

En pacientes con SCACEST sometidos a ICP primaria, en el estudio HORIZONS -AMI el uso de Heparina e inhibidores de la GP IIb-IIIa comparado con el de Bivalirudina se asoció a un incremento del riesgo absoluto de muerte cardíaca del 1.1% junto con un incremento del riesgo absoluto de hemorragia mayor del 3.4% en comparación con la Bivalirudina en monoterapia. En este estudio solo en el 54% de los pacientes el GP IIb-IIIa utilizado fue el Abciximab. Paradójicamente, el uso de Bivalirudina se asoció a un incremento de la trombosis aguda del stent (1.3 vs 0.3%) que sin embargo no se tradujo en un peor resultado global ya que hubo más muertes secundarias a hemorragias mayores que a reinfarto u oclusión del stent (54).

El hecho de que en el HORIZONS-AMI el uso del acceso femoral fuera muy elevado junto al uso del Clopidogrel en la totalidad de los casos llevó a reanalizar el problema en el estudio EUROMAX en el que se utilizó el acceso radial en el 50% de los casos, el uso de GP IIb-IIIa en el grupo de Heparina fue discrecional (69%) y se prolongó la infusión de Bivalirudina 4 horas tras la ICP para reducir la tasa de trombosis aguda de stent. En este estudio, en que el 60% de los pacientes recibieron Ticagrelor o Prasugrel no hubo diferencias en la mortalidad ni en la tasa de sangrado mayor según criterios TIMI o GUSTO, pero se mantuvo la mayor incidencia de trombosis aguda del stent y reinfarto en el grupo de Bivalirudina (55).

En cuanto a la asociación con los nuevos antiagregantes plaquetarios orales, en un subestudio del PLATO la eficacia del Ticagrelor no se veía modificada cuando se comparaba al Clopidogrel asociado a inhibidores de la GP IIb-IIIa (56).

Otros inhibidores de la GP IIb-IIIa disponibles que no son inmunogénicos y bloquean de forma reversible los receptores son el Eptifibatide y el Tirofiban. Ambos son una molécula con una vida media plasmática de 1,5-2 horas y se eliminan fundamentalmente por vía renal. En pacientes sometidos a ICP, el Eptifibatide pautado peri-procedimiento mostró una reducción de eventos adversos al mes, aunque su uso incrementaba el sangrado mayor (57, 58). El Tirofiban se ha asociado a unas tasas similares de reducción de eventos isquémicos que el Eptifibatide, sin diferencias en las complicaciones hemorrágicas (59). El Abciximab es, de los tres fármacos, el que más firmemente ha demostrado su eficacia en los pacientes con SCA.

Las guías europeas actuales recomiendan su uso de forma intravenosa o intracoronaria sólo durante el ICP en caso de existir un elevado contenido trombótico o flujo lento (9).

Se expone en la siguiente tabla el mecanismo de acción y las propiedades de los citados antiagregantes plaquetarios:

Tabla 1. Propiedades de los antiagregantes plaquetarios

Antiagregante	Mecanismo Acción	Vía de administración	Dosis	Reversibilidad	Pico de acción	Recuperación función plaquetaria
Acido Acetil Salicílico	Inhibición TxA2	oral, intravenoso	carga 150mg/mantenimiento 50mg/24h	no	30 minutos	7 días
Trifusal	Inhibición TxA2	oral	carga 600mg/mantenimiento 300mg/12h	no	1-2h	7 días
Clopidogrel	Bloqueo receptor plaquetario P2Y12	oral	carga 300-600mg/mantenimiento 75mg/24h	no	4-8horas	5-7días
Prasugrel	Bloqueo receptor plaquetario P2Y12	oral	carga 60mg/mantenimiento 50mg/24h	no	1-2horas	7 días
Ticagrelor	Bloqueo receptor plaquetario P2Y12	oral	carga 180mg/mantenimiento 90mg/12h	si	2-3horas	3-4 días
Abciximab	Bloqueo receptor de glicoproteína IIb/IIIa	intracoronario,intravenoso	bolo 0,25mg/kg-infusión 0,125mg/kg/min 12 h	no	inmediata	24-48 horas
Tirofiban	Bloqueo receptor de glicoproteína IIb/IIIa	intravenoso	bolo 25mg/kg-infusión0,45mg/kg/min 48-48 h	si	inmediata	4-8 horas
Eptifibatide	Bloqueo receptor de glicoproteína IIb/IIIa	intravenoso	bolo 180mg/kg12-infusión 2mg/kg/min 48-24 h	si	inmediata	4-8 horas

TxA2:Tromboxano A2; ADP: Adenosin Difosfato.

1.3. “Switch” entre los inhibidores del receptor ADP plaquetario

Un apartado que cada vez cobra más importancia en el uso diario a largo plazo de los antiagregantes bloqueadores del receptor P₂Y₁₂ es la necesidad de realizar un “switch” o intercambio entre antiagregantes. Esta necesidad es debida a características o comorbilidad previas del paciente inicialmente no reconocidas o infraestimadas ó bien a nuevas circunstancias clínicas y tratamiento concomitantes, desarrollo de efectos secundarios, coste y problemas sociales que ocasionan dificultades en la adhesión del paciente al tratamiento y finalmente a preferencias del paciente y su médico. En ausencia de estudios clínicos específicos al respecto la forma de realizar el “switching” se basa en datos del estudio PLATO, en las propiedades farmacológicas de los distintos fármacos y en el acuerdo de expertos (60).

El “switch-up” de Clopidogrel a Prasugrel o Ticagrelor en fase aguda se realiza fácilmente administrando la dosis de carga de Prasugrel (60 mg) o Ticagrelor (180 mg) con independencia de cuando se administrase la última dosis de Clopidogrel, prosiguiendo posteriormente con la dosis de mantenimiento habitual. Fuera de la fase aguda se recomienda comenzar con la pauta de mantenimiento habitual de Prasugrel o Ticagrelor al día siguiente de la última dosis de Clopidogrel. Esto aplica igualmente si se debe utilizar la dosis de 5 mg de Prasugrel en pacientes de mayor edad y/o bajo peso corporal.

El “switch down” de Prasugrel, Ticagrelor a Clopidogrel en la fase aguda o precoz del SCA debe realizarse administrando una dosis de carga de Clopidogrel de 600 mg a las 24 horas tras la última dosis de Prasugrel o Ticagrelor. En el caso de que la causa del cambio sea una hemorragia debe considerarse evitar la dosis de carga e iniciar el tratamiento directamente con la dosis de mantenimiento de 75 mg de Clopidogrel. Fuera de la fase aguda o precoz del SCA se recomienda hacer el “switch down” de Ticagrelor a Clopidogrel utilizando la dosis de carga de 600 mg, mientras que en el caso de Prasugrel se considera suficiente con administrar la dosis de mantenimiento de 75 mg.

En cuanto al cambio entre Prasugrel y Ticagrelor si bien no ha sido estudiado, parece existir una potencial interacción farmacológica entre ambos especialmente en el paso de Prasugrel a Ticagrelor y en la fase coronaria aguda. Por ello se recomienda una dosis de carga de 60 mg cuando se cambia de Ticagrelor a Prasugrel independientemente del contexto y momento clínico. A la inversa, en el paso de Prasugrel a Ticagrelor precisaría dosis de carga de 180 mg de Ticagrelor únicamente en fase aguda (61).

1.4. Duración de la doble antiagregación plaquetaria

Tras los inicios de la angioplastia con implante de stent en situaciones de rescate por oclusión coronaria aguda secundaria a disección por el balón, diversos estudios demostraron la superioridad de la combinación de una tienopiridina y AAS frente al tratamiento con AAS y anticoagulación en la prevención de la oclusión trombótica de los stents implantados también en situaciones electivas (62-64). Tras una primera época en la que se utilizó Ticlopidina al ser la primera tienopiridina disponible, la llegada del Clopidogrel convirtió su asociación con el AAS en la estrategia antiagregante de elección por el notable mejor perfil de seguridad y tolerancia por el paciente (34).

Pero igualmente desde su comienzo se ha formulado repetidamente la pregunta sobre cuál era la duración óptima de la doble antiagregación plaquetaria (DAPT) en pacientes sometidos a ICP con implante de stent buscando el equilibrio entre la prevención de la oclusión trombótica del stent y la aparición de eventos hemorrágicos relacionados con la DAPT. La controversia aún continua: a una pregunta sin una respuesta unívoca se han ido sumando en el tiempo nuevos antiagregantes y tipos de stents multiplicando las opciones de combinación entre ellos. Al tiempo se ha generado cierta evidencia científica de que no todos los stents son iguales en cuanto a sus necesidades de intensidad y duración de antiagregación

para la prevención de su oclusión trombótica y se han unido modificaciones en la agresividad de la DAPT en el SCA respecto al implante electivo de un stent.

El beneficio en la reducción de eventos isquémicos que ofrece la doble antiagregación lleva inherentemente asociado un incremento en el riesgo de sangrado que a su vez se relaciona con la intensidad de la DAPT y su duración.

En los stents metálicos no farmacoactivos (SNFA), la trombosis se produce generalmente en el primer mes (65-67). La endotelización se produce rápidamente y por tanto los eventos trombóticos son muy raros a partir del mes. La recomendación de duración de la DAPT fue y sigue siendo de al menos un mes en lo relativo a la prevención de su trombosis.

Tras la llegada de los primeros stent farmacoactivos (SFA) liberadores de Placlitaxel o Sirolimus con una efectividad demostrada en la reducción de la tasa de restenosis, diversos registros, estudios de cohortes y metanálisis pusieron al descubierto un nuevo fenómeno: la trombosis tardía y muy tardía del stent que no se había descrito previamente con los SNFA. La mayor incidencia de trombosis del stent también ocurre en los primeros 30 días, pero debido a una endotelización más tardía, el riesgo de trombosis se mantiene durante el primer año (trombosis tardía del stent) e incluso hasta los cinco años (trombosis muy tardía del stent). La comunidad científica respondió recomendando la prolongación de la DAPT hasta los 12 meses con este tipo de stents (34, 68-71).

El desarrollo de los SFA de segunda generación liberadores de Everolimus y Zotarolimus se ha relacionado claramente con una menor tasa de trombosis tardía del stent en comparación con los SFA de primera generación y SNFA. Con los SFA de segunda generación se logró acortar la duración mínima recomendada de DAPT tras el ICP electivo con implante de stent hasta los 6 meses (72-74). En pacientes con CI estable sometidos a ICP e implante de un SFA específico de segunda generación liberador de Zotarolimus (ya no disponible) se observó la posibilidad de reducir la DAPT hasta los 3 meses de forma segura sin evidenciar diferencias en la mortalidad al

comparar 3 vs 12 meses de DAPT e incluso se mantuvo el beneficio cuando la DAPT se reducía hasta un mes (75).

Al acortar el periodo de DAPT no se encontraron diferencias en los eventos isquémicos como la mortalidad cardiaca, IAM, trombosis del stent (ST) ó necesidad de revascularización de la lesión culpable (TLR) con respecto a la duración más prolongada, pero sí se consiguió reducir el riesgo de sangrado mayor (72, 76-79).

Por último, se ha comercializado un SFA sin polímero orientado al tratamiento de pacientes de alto riesgo hemorrágico para el que existe un estudio aleatorizado de potencia estadística suficiente que ha demostrado incluso la superioridad de dicho stent en el "endpoint" primario de seguridad (muerte, IAM no fatal y ST) frente a un SNFA con sólo un mes de doble terapia antiplaquetaria, con una tasa de oclusión trombótica tardía de sólo un 2% (80).

El problema sigue estribando en saber en qué situaciones y para qué stent son aplicables estas estrategias de DAPT, ya que ni siquiera este último stent citado ha extendido su ámbito de aplicación fuera del tipo de pacientes de alto riesgo hemorrágico en los que fue estudiado.

En el extremo opuesto a la reducción del tiempo de doble antiagregación plaquetaria estaría la prolongación más allá de 12 meses. Este aspecto también ha sido estudiado en pacientes tras ICP con implante de SFA. Uno de los estudios más recientes y con mayor relevancia ha sido el estudio DAPT en el que se aleatorizaron 9961 pacientes tratados con SFA a recibir 12 meses vs 30 meses de doble antiagregación. La doble antiagregación prolongada se asoció a una menor tasa de trombosis del stent (0,4 vs 1,4%, $p=0,0001$) y de eventos adversos cardiovasculares mayores (4,3% vs. 5,9%; [HR 0.71, IC 95% 0.59-0.85, $p<0.001$]) pero hubo un incremento en el límite de significación de la tasa de mortalidad cualquier causa (2,0% vs. 1,5%, [HR 1,36, IC 95% 1.00-1.85, $p=0,05$]) y un mayor riesgo de sangrado de grado moderado-severo (2,5% vs. 1,6%, $p=0,001$). En resumen, la DAPT prolongada se ha relacionado con una reducción del tasa absoluta de trombosis del stent del 1-2% a expensas de un incremento del riesgo de sangrado de alrededor de un 1% (81).

En el SCA, tanto SCACEST como SCASEST, se recomienda actualmente la DAPT durante un año con independencia de si el paciente es tratado mediante ICP (independientemente del stent implantado) o no (41). En pacientes de bajo riesgo hemorrágico se prefiere la combinación de Prasugrel ó Ticagrelor y AAS por su mayor eficacia en la prevención de eventos cardiovasculares mayores, reservándose la combinación de Clopidogrel y AAS para los casos de mayor riesgo hemorrágico.

En pacientes sometidos a fibrinólisis, como ya se ha comentado, el inhibidor del receptor ADP indicado inicialmente es el Clopidogrel, aunque transcurrido un periodo de seguridad se puede realizar el "switch" a Prasugrel o Ticagrelor.

En los pacientes con SCA, con un riesgo isquémico más alto que los pacientes con CI estable, decidir cuándo interrumpir el tratamiento DAPT cuando el riesgo de sangrado es alto supone un reto aún mayor:

No existen estudios específicamente realizados en pacientes con SCA y alto riesgo de sangrado. La mayoría de los estudios que muestran la misma incidencia de eventos adversos isquémicos con doble antiagregación durante 3-6 meses vs 12 meses han sido realizados en pacientes en su gran mayoría con CI estable sometidos a implante de SFA, con un escasa representación del SCA (72, 73, 78, 79, 82-84). En un metanálisis que comparó DAPT durante 3 ó 6 vs 12 meses en pacientes con SCA la duración del tratamiento limitada a 3 ó 6 meses se asoció a un aumento de IAM y de la trombosis del stent, aunque sólo alcanzó significación estadística cuando la DAPT se redujo a 3 meses (85). En consecuencia, las actuales guías de práctica clínica recomiendan considerar una duración de 6 meses cuando el riesgo de sangrado del paciente es alto, con una indicación clase IIaB (41).

Tras un IAM los pacientes tienen un riesgo incrementado de nuevos eventos cardiovasculares adversos mayores. Hasta 1 de cada 5 pacientes pueden sufrir un nuevo IAM, muerte cardiovascular o ictus en los 3 primeros años tras el IAM inicial. El riesgo isquémico se incrementa en un 3,5% anual durante los 4 años posteriores a un infarto (86).

El estudio PEGASUS ha sido el más importante en evaluar la DAPT muy prolongada en pacientes con SCA. Un total de 21162 pacientes estables que habían sufrido un IAM entre 1 y 3 años antes se aleatorizaron a recibir tratamiento con AAS y Ticagrelor 90mg/12h; Ticagrelor 60mg/12h ó placebo. Tras un seguimiento de 33 meses, se evidenció una reducción significativa absoluta del 1% del “endpoint” primario combinado de muerte cardiovascular, IAM o ictus en el grupo de pacientes tratado con Ticagrelor respecto a placebo a costa de un incremento semejante del sangrado mayor TIMI no mortal (pero no de la hemorragia intracraneal) con Ticagrelor. La dosis de 60mg/12h fue igual de efectiva y segura que la dosis de 90mg/12h (51). Este estudio abre las puertas al tratamiento prolongado con DAPT en pacientes de alto riesgo isquémico y bajo riesgo hemorrágico, pero deja por dilucidar cuál debe ser la dosis adecuada de AAS y Ticagrelor cuando se administra a tan largo plazo e incluso si la DAPT puede ser sustituida por el uso exclusivo de Ticagrelor con beneficio para estos pacientes en los que el riesgo de trombosis del stent va decreciendo con el paso de los años.

1.5. Interrupción de la doble antiagregación plaquetaria

1.5.1. Incidencia y causas

Los estudios publicados hasta la fecha dedicados a analizar la incidencia de la interrupción de la DAPT y sus causas son escasos.

Entre los años 2003 y 2009, el estudio de Boggon et al. evaluó la cumplimentación del tratamiento antiagregante durante un seguimiento de 1 año. Más de la mitad de los pacientes incluidos presentaban un SCA. La edad, en concreto la superior a los 80 años (HR 1,50; IC 95% 1,16-1,94) y el sangrado (HR 1,34; IC 95% 1,03-1,73) se asociaron de forma significativa con una mayor interrupción del Clopidogrel (87).

El estudio PREMIER incluyó una cohorte de 500 pacientes con IAM tratados con SFA. Un 13,6% suspendieron la tienopiridina (Ticlopidina o Clopidogrel) en el primer mes. En comparación con los pacientes que no interrumpieron la DAPT, los que abandonaron la tienopiridina eran más ancianos (64 vs 60 años), un menor número de ellos había completado los estudios en la escuela superior (73 vs 89%) y había un menor porcentaje de pacientes casados (56 vs 71%). En cuanto a las variables clínicas, los pacientes que discontinuaron el tratamiento presentaban mayor incidencia de CI previa (49 vs 30%) y anemia en el momento del diagnóstico (19 vs 7%). De forma sorprendente, no haber completado los estudios de escuela superior fue el único factor de riesgo independiente asociado a la interrupción de la tienopiridina (OR=1,79; IC 95% 1,01-3,1) (88).

Ferreira et al. estudiaron los factores predictores de la interrupción del tratamiento con AAS y Clopidogrel durante un seguimiento de entre 3 meses y 1 año. De un total de 1622 pacientes tratados con SFA en distintos hospitales de España, un 14,4% interrumpieron al menos uno de los dos antiagregantes, siendo en la mayoría de los casos el Clopidogrel. El motivo de interrupción más frecuente fue la necesidad de cirugía ó sangrado. Los pacientes que habían sufrido un infarto previo abandonaron en menor medida la DAPT. En cuanto a los factores sociodemográficos, ser inmigrante y tomar medicación psicotrópica fueron factores predisponentes de la interrupción del tratamiento (89).

Latib et al. reportaron una incidencia de interrupción de DAPT de un 6,7% en un estudio multicéntrico de 2355 pacientes tratados con SFA, siendo la causa más frecuente el sangrado (90).

El registro PARIS fue un estudio multicéntrico observacional que incluyó a 5018 pacientes sometidos a ICP e implante de stent. Se pautó DAPT con AAS y una tienopiridina (Clopidogrel o Prasugrel). La tasa de interrupción prematura de la DAPT fue de un 10,5%. Sólo la interrupción debida al sangrado o por falta de adherencia del paciente se asoció a un incremento significativo de MACE en el seguimiento (91).

En Japón se han reportado tasas de abandono de la DAPT de un 18% durante los 12 primeros meses tras el implante de SFA debido fundamentalmente a sangrado e intervenciones quirúrgicas (92). En otra serie de pacientes asiáticos, aquellos con una menor superficie corporal, los solteros y los que vivían solos tenían una mayor predisposición a la discontinuación del tratamiento. Aún más, se objetivó que el hecho de vivir sólo fue la única variable predictora independiente de interrupción de la doble antiagregación. En cuanto a los MACE, no hubo ningún caso de trombosis del stent al discontinuar la DAPT (93).

En conjunto, las causas que motivaron en mayor medida la interrupción de la DAPT con AAS y Clopidogrel en los citados estudios fueron el sangrado, la necesidad de cirugía o una pobre adherencia terapéutica relacionada con factores psicosociales interrelacionados entre sí (bajo nivel de estudios, ser inmigrante, recursos económicos limitados, soltería, vivir sólo y patología psiquiátrica).

Los estudios que han analizado la interrupción de la DAPT cuando el segundo antiagregante es el Ticagrelor son todavía más escasos:

En el estudio PLATO la interrupción de la DAPT fue del 23,4% (48). En el PEGASUS un 32,9% de los pacientes tratados con Ticagrelor 90mg/12 horas interrumpieron el tratamiento, en la mayoría de los casos debido a disnea (6,5%) y sangrado (7,8%), pero lo hicieron de forma controlada y el Ticagrelor fue sustituido por otro antiagregante (94).

En un estudio retrospectivo de más de 300 pacientes tratados en su gran mayoría con stent que recibieron AAS y Ticagrelor durante 1 año, interrumpieron el tratamiento un 24,5% de los pacientes. Las causas más frecuentes fueron también la disnea (11,6%) y el sangrado (3,7%). La interrupción del tratamiento fue más frecuente en mujeres y en los casos en los que se emplearon SFA. En la mayoría de los casos, la interrupción del tratamiento ocurrió en los seis primeros meses. Un paciente presentó trombosis del stent realizando el "switch" de Ticagrelor a Clopidogrel (95).

Harding et al. publicaron los resultados de 992 pacientes con infarto de miocardio sometidos a un tratamiento invasivo. Más de ¾ partes de los pacientes

estaban tratados con Clopidogrel al inicio del estudio. Durante el seguimiento aumentó hasta un 52,9% la prescripción de Ticagrelor. La interrupción debido a disnea fue superior en los pacientes tratados con Ticagrelor (3,3 vs 0%). Se evidenciaron tasas similares de discontinuidad de tratamiento en el grupo de Clopidogrel y Ticagrelor, siendo a partir del alta de un 29,9% y un 27,9% respectivamente. La causa más frecuente de interrupción prematura fue la necesidad de cirugía de bypass aortocoronario. La suspensión debido a un efecto secundario del antiagregante fue más frecuente con el Ticagrelor (9,3%) que con Clopidogrel (2,2%) (96).

En cuanto al Prasugrel, en el estudio TRITON TIMI 38, hubo más pacientes que discontinuaron el tratamiento con Prasugrel en comparación con el Clopidogrel (2,5 vs 1,4%, $p > 0,0001$); debido a los eventos adversos relacionados con el sangrado (44).

En resumen, los nuevos antiagregantes presentan junto a las causas de discontinuación observadas para el Clopidogrel otras específicas como la aparición de disnea con Ticagrelor como efecto secundario, que debe ser vigilada especialmente en el primer mes tras el inicio de tratamiento (después suele remitir de forma espontánea) ya que el abandono de la DAPT se produciría en este caso en un momento de especial riesgo de trombosis del stent.

1.5.2. Implicaciones pronósticas

La interrupción de la DAPT en pacientes con SCA se ha asociado a un incremento de eventos adversos isquémicos.

En los casos de ICP e implante de stent la interrupción prematura de la DAPT incrementa el riesgo de trombosis del stent pudiendo alcanzar hasta un 2% en el caso de los stents farmacoactivos (71, 88, 97, 98). De hecho, la interrupción del tratamiento con doble antiagregación ha demostrado ser el factor de riesgo más importante en la incidencia de la trombosis del stent (99, 100).

En el Registro PREMIER la discontinuidad del tratamiento con tienopiridina se asoció a un incremento de mortalidad por todas las causas [HR 9,02; IC 95% (1,3-60,6), $p=0,02$] (88). En los pacientes tratados con stent, la interrupción del Clopidogrel se ha asociado a un incremento de eventos adversos cardiovasculares mayores y mortalidad, llegando a alcanzar un HR de hasta 20,6 y 2,4 respectivamente (101-103).

En comparación con los SNFA, los pacientes tratados con SFA resultan más perjudicados cuando se interrumpe la DAPT con una incidencia de IAM y muerte que puede ser superior al doble (7,2% vs 3,1%) (68).

El momento en que se interrumpe la doble antiagregación puede influir en el pronóstico:

La mayoría de los estudios han demostrado que la interrupción de la DAPT durante el primer mes se asocia con un incremento en la trombosis del stent y mortalidad. Ello es debido a que durante los primeros 30 días no se ha producido todavía una adecuada endotelización del stent implantado y existe por tanto un riesgo trombótico mayor (70, 88, 104).

Como ya se ha comentado, en el registro PREMIER los pacientes que interrumpieron la DAPT en el primer mes tras la ICP tenían un mayor riesgo de mortalidad al año de seguimiento (7,5 vs 0,7%, $p<0,0001$) (88).

En un estudio de 652 pacientes tratados con stent liberador de Sirolimus, el 57% de los pacientes que presentaron trombosis del stent habían interrumpido el tratamiento con DAPT en las dos primeras semanas tras el ICP (105).

Resultados tras ICP con stents liberadores de Sirolimus y Placitaxel muestran que la interrupción de la DAPT a partir del tercer mes no alcanzaba la significación en la predicción de eventos adversos. Sin embargo, sí que se asociaba a un aumento de eventos cardiovasculares adversos graves cuando se interrumpía más precozmente (106).

En pacientes en los que se interrumpe el Clopidogrel por ser sometidos a una cirugía no cardíaca, la tasa de trombosis de stent y eventos adversos puede aumentar en un 30,7% si se lleva a cabo en el primer mes tras el ICP (107).

Sin embargo, la interrupción de la DAPT ha demostrado ser un factor independiente de la trombosis del stent no sólo durante los primeros 30 días, sino también cuando ocurre durante los primeros 6 meses del ICP (97, 99, 108).

Más controvertida es la relación entre la interrupción del tratamiento con DAPT y la trombosis del stent a partir del 6º mes.

En los pacientes del estudio de Ferreira et al., se objetivó que la mayoría de los que interrumpieron el tratamiento de DAPT lo hicieron a partir del sexto mes tras el ICP y este hecho no se asoció a un incremento de eventos cardíacos adversos (109).

Airoldi et al. describieron 58 casos de trombosis del stent de un total de 3021 pacientes tratados con SFA. La discontinuación de la DAPT en los seis primeros meses se relacionó con la trombosis del stent [HR 13,7; IC 95% (4-46,7), $p < 0,001$]. Sin embargo, no se relacionó cuando la interrupción era a partir del 6º mes del ICP (99).

A pesar de toda esta evidencia, el riesgo de trombosis del stent, particularmente del SFA, aunque sea superior al principio permanece durante todo el primer año y los años posteriores con una tasa estable aunque baja. Este fenómeno de trombosis muy tardía además de relacionarse con el cese de la DAPT también lo hace con el desarrollo de neoaterosclerosis y su complicación aguda en el seno del stent.

En una cohorte de 437 pacientes que presentaron trombosis del stent, Werkum et al. demostraron que la interrupción de la DAPT aumentaba la incidencia de trombosis del stent independientemente del momento de la suspensión, aunque era mucho mayor si se suspendía en los primeros 30 días (HR 36,5 versus 4,6 entre los 30-180 días y 5,91 entre los 180-365 días) (110).

Hay descrita una incidencia de hasta un 5% en la trombosis del stent cuando se interrumpe la DAPT en cirugías realizadas a partir del 7º mes (111, 112). De hecho, se

ha descrito una mortalidad de hasta un 7,7% en pacientes sometidos a una cirugía no cardíaca transcurridos los 6 primeros meses desde el implante de un SFA (113).

En términos generales, aunque el riesgo de trombosis del stent tras la suspensión de la DAPT es mayor durante los primeros 30 días, no desaparece a lo largo del tiempo. Cabe destacar que la mayoría de estos citados estudios no incluyen stents de última generación, en los que las tasas de trombosis del stent son más bajas.

¿Cuánto debe durar la DAPT y cuál es el riesgo de suprimir al menos uno de los fármacos en los distintos momentos de la evolución del paciente?

Los datos disponibles son demasiado limitados y no necesariamente generalizables. A los factores de riesgo citados para la trombosis del stent es necesario sin duda sumar otros de difícil cuantificación como el riesgo isquémico del paciente, la variabilidad genética en la respuesta a los antiagregantes o la presencia de situaciones subclínicas protrombóticas, el tipo de stent empleado o la complejidad de la revascularización percutánea realizada: multivaso, multistent, bifurcaciones, total de longitud coronaria estentada, técnicas complejas, etc.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La cardiopatía isquémica es una enfermedad con una elevada prevalencia que genera una demanda asistencial muy importante en España y en nuestra Comunidad Autónoma. Entre los pacientes afectados por CI, aquellos con SCA son los que presentan un peor pronóstico. Se estima que en Aragón se producirán más de 3000 casos anuales de SCA en el futuro inmediato (3).

Los pacientes con SCA presentan un riesgo trombótico elevado durante los meses siguientes al evento isquémico agudo. Dado que en la actualidad el paradigma del tratamiento del SCA es la revascularización percutánea con implante de stent coronario, se añade un plus a dicho riesgo y las consecuencias pueden ser devastadoras en el caso de producirse la oclusión trombótica del stent. La doble antiagregación plaquetaria ha demostrado reducir drásticamente los eventos adversos isquémicos en estos pacientes y es fundamental para evitar la trombosis del stent, por lo que su prescripción es obligatoria en todos ellos.

En pacientes que han presentado SCA el tiempo de doble antiagregación plaquetaria recomendado tradicionalmente es de un año. El periodo con más riesgo de complicaciones trombóticas tras el ICP e implante de stent se sitúa en el primer mes, manteniéndose elevado durante tres a seis meses tras el implante de un SFA.

En la práctica diaria la intensidad y duración de la DAPT ocasiona un problema clínico de gran importancia esencialmente relacionado con el riesgo hemorrágico. En este sentido, los antagonistas más potentes del receptor del ADP plaquetario como Ticagrelor y Prasugrel han demostrado ser más eficaces en la prevención de eventos trombóticos que el Clopidogrel, pero a costa de un incremento de las complicaciones hemorrágicas que en muchas ocasiones son motivo de la suspensión del tratamiento.

En respuesta a esta realidad la duración recomendada de la DAPT en las guías actualizadas de práctica clínica puede variar en función del riesgo hemorrágico del paciente y verse modulada por el tipo de stent implantado (41).

El balance entre el riesgo isquémico y el riesgo de sangrado ha hecho que el tipo de antagonista del receptor del ADP plaquetario usado en combinación con el AAS y la duración de la DAPT deba individualizarse para cada paciente; presentando en muchas ocasiones una decisión difícil para el cardiólogo intervencionista y el cardiólogo clínico.

Los niveles de interrupción de la DAPT pueden llegar a alcanzar un 10-20% de los casos, en la mayoría de las ocasiones como consecuencia de sangrado o necesidad de intervenciones quirúrgicas, pero también debido a una cumplimentación terapéutica inadecuada (88, 89, 91). En función del momento de la interrupción de la DAPT y su duración, ésta podría asociarse a eventos adversos con una incidencia cambiante. Además, sabemos que puede influir la variabilidad interindividual protrombótica y de respuesta a los antiagregantes, pero ambas son extremadamente difíciles de identificar y cuantificar.

A pesar de la demostrada importancia clínica de este problema, en nuestro medio carecemos de datos sobre la indicación, manejo y nivel de cumplimentación terapéutico de la DAPT en los pacientes con SCA sometidos a implante de stent coronario. Dicho conocimiento es sin duda la base imprescindible para poder compararnos con los indicadores internacionales de buena práctica clínica, detectar problemas y diseñar para ellos estrategias de mejora de la calidad asistencial que resulten en un mejor pronóstico vital y calidad de vida para nuestros pacientes; al tiempo que reduzcan el consumo de los siempre limitados recursos disponibles haciendo más eficiente la asistencia prestada. Todos ellos son motivos que entendemos justifican este Trabajo de Investigación.

3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo primario:

Determinar el grado de interrupción prematura de la doble antiagregación plaquetaria en el seguimiento de los pacientes con síndrome coronario agudo tratados con intervencionismo percutáneo e implante de stent en nuestro medio.

Objetivos secundarios:

Analizar las causas de la interrupción prematura de la doble antiagregación, así como su duración y manejo.

Estudiar las diferencias entre los distintos inhibidores del receptor del ADP plaquetario en función del tipo de síndrome coronario agudo y la tasa de interrupción del tratamiento.

Evaluar los eventos cardíacos adversos asociados a la interrupción de la doble antiagregación plaquetaria.

Conocer los "switch" que se producen entre los inhibidores del receptor del ADP plaquetario.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño

Se trata de un estudio observacional analítico longitudinal diseñado para evaluar el grado de interrupción de la terapia de DAPT y sus consecuencias en pacientes consecutivos asistidos por un SCA y sometidos a ICP con implante de stent.

Los pacientes fueron incluidos en el estudio en el propio Laboratorio de Hemodinámica tras comprobar el cumplimiento de todos los criterios de inclusión y exclusión. Se realizó seguimiento clínico a los 30 días, 6 y 12 meses a través de la revisión de la Historia Clínica Electrónica (HCE) del paciente y entrevista telefónica personal.

Se amplió el seguimiento tras los 12 meses a través de la HCE para conocer cuántos pacientes prolongaban su tratamiento antiagregante más allá del periodo recomendado habitualmente en las guías de práctica clínica.

4.2. Ámbito

Pacientes asistidos por SCA y sometidos a ICP con implante de stent en el laboratorio de Hemodinámica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, con independencia de su procedencia y hospital de destino tras el cateterismo, ya que buena parte de los procedimientos se realizaron en el marco del Código Infarto Aragón, o en pacientes de otros sectores asistenciales para los que el hospital es centro de referencia.

4.3. Selección de pacientes

Los pacientes fueron incluidos de manera consecutiva. Eran individuos con SCA que cumplían con los criterios para implante de stent coronario y en los que se consideró una terapia de DAPT con AAS y un inhibidor del receptor del ADP plaquetario.

Los pacientes debieron cumplir los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

4.3.1. Criterios de inclusión

- Edad mayor de 18 años.
- Presentación clínica como SCA (SCASEST o SCACEST).
- Revascularización percutánea con implante de stent.
- Tratamiento con doble antiagregación establecida tras el ICP e implante de stent.

4.3.2. Criterios de exclusión

- Fallecimiento en la sala de hemodinámica.
- Contraindicación para doble antiagregación plaquetaria.

4.4. Justificación del tamaño muestral

En base al objetivo principal "Determinar el grado de interrupción prematura de la doble antiagregación plaquetaria en el seguimiento de los pacientes con SCA

tratados con ICP en nuestro medio”, se determinó el “grado de interrupción de la terapia de doble antiagregación plaquetaria” como variable principal.

La incidencia de interrupción prematura de la DAPT en la literatura varía en torno a un 10-20%, asumiendo un nivel de confianza del 95% y una precisión del 5%, el tamaño muestral para estimar la proporción de pacientes que interrumpen el tratamiento se fija en 196 pacientes. Considerando que durante el seguimiento pueda haber como máximo un 10% de pérdidas, se estableció en 218 pacientes el tamaño muestral necesario para el presente estudio.

Se calculó el tamaño muestral con el programa Epidat 4.1, mediante la opción de intervalos de confianza, proporción. Adviértase que se ha dejado el valor por defecto para el “Efecto de diseño” (igual a 1,0) por tratarse de una muestra simple aleatoria.

4.5. Recogida de datos

Tras verificar que el paciente cumplía con los criterios de inclusión y exclusión, el paciente fue incluido en el estudio.

Los tratamientos aplicados y los procedimientos fueron aquellos que se emplean normalmente en el centro en todos los casos.

Se recogieron los datos demográficos y el historial clínico, factores de riesgo, el procedimiento de implantación del dispositivo, así como las pautas y criterios de antiagregación durante el ingreso y al alta.

Los datos fueron introducidos en una base de datos diseñada específicamente para el estudio. Las mismas personas que introdujeron los datos en la base fueron las responsables de las entrevistas telefónicas. Las revisiones de seguimiento al primer mes, a los 6 meses y a los 12 meses se llevaron a cabo a través de la revisión de la HCE y entrevista telefónica. La revisión a partir de los 12 meses se realizó a través de la HCE.

En la *Entrevista Telefónica* se realizaron las preguntas señaladas a continuación:

- Reside en Zaragoza Capital? Es español?
- Qué antiagregantes toma? Díganos por favor su medicación.
- Cómo se encuentra? Bien / Regular / Mal.
- Ha presentado dolor en el pecho desde que fue dado de alta hospitalaria?

Con el esfuerzo pequeño/ esfuerzo grande/ en reposo

- Nota Fatiga al respirar?

Con el esfuerzo pequeño/ esfuerzo grande/ en reposo

- Ha vuelto a presentar otro infarto de corazón?
- Y de la cabeza?
- Le han tenido que volver a repetir el cateterismo?
- Ha suspendido en algún momento el tratamiento con el AAS / Triflusal/
Clopidogrel / Prasugrel / Ticagrelor ?
- En qué fecha?
- Durante cuántos días?
- Por qué motivo?

4.6. Variables a estudio

Se recogieron las variables que se describen a continuación:

(a) *Variables sociodemográficas*

- Edad: expresada en años.
- Sexo
- Domicilio: residencia del paciente. Se agruparon los domicilios en Zaragoza Capital u otras localizaciones.
- Inmigrante

(b) *Antecedentes clínicos*

- Antecedentes de problemas de salud mental: aquellos que hubieran precisado ingreso ó atención médica.
- Hipertensión arterial: según el diagnóstico clínico establecido previamente en la historia clínica.
- Dislipemia: según el diagnóstico clínico establecido previamente en la historia clínica.
- Diabetes Mellitus: según el diagnóstico clínico establecido previamente en la historia clínica.
- Tabaquismo: se consideró como tabaquismo activo a los pacientes fumadores de cualquier cantidad de cigarrillos/día y los pacientes exfumadores de menos de 6 meses.
- Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica: con al menos un familiar de primer grado con historia de enfermedad coronaria precoz (≤ 50 años).

- Índice de masa corporal: Medida de grado de obesidad que se calcula dividiendo los kilogramos de peso por el cuadrado de la estatura en metros (IMC = peso [kg]/ estatura [m²]).
- Insuficiencia renal: aclaramiento de creatinina estimado < 60 ml/min/1,73 m² calculado mediante la fórmula MDRD.
- Enfermedad arterial vascular periférica: diagnosticada por un angiólogo y/o por técnicas de imagen o Doppler.
- Cardiopatía isquémica previa: antecedentes documentados de angina de pecho, infarto de miocardio, ICP o cirugía de bypass previa.
- Revascularización coronaria: paciente tratado previamente de forma invasiva, mediante revascularización percutánea, revascularización quirúrgica ó ambas.
- Accidente cerebrovascular: isquémico ó hemorrágico previo. En los isquémicos se incluye tanto el ictus como el AIT, cuando la sintomatología neurológica se resuelve en ≤ 24 horas.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: paciente con dicho diagnóstico bajo tratamiento broncodilatador y/o corticoideo de forma crónica ó confirmada con espirometría aunque no reciba tratamiento.
- Fibrilación auricular: paroxística, persistente y permanente con independencia del tratamiento de control de frecuencia, antiarrítmico y anticoagulante recibido.

(c) *Parámetros clínicos y analíticos*

- Creatinina: los niveles en el momento del ingreso; se expresan en mg/dl.
- Fracción de eyección: función sistólica del ventrículo izquierdo cuantificada por ecocardiografía o ventriculografía previa al alta. Codificada en porcentaje.

- Troponina I: niveles más altos objetivados en el ingreso expresados en microgramo/L.
- Hemoglobina: niveles en el momento del ingreso, expresados en g/dl.
- Plaquetas: niveles en el momento del ingreso expresados en unidades del Sistema Internacional (SI).

(d) *Escalas de riesgo*

- Escala TIMI ("Thrombolysis in Myocardial Infarction"): La escala TIMI para los pacientes SCASEST es un modelo validado que evalúa el riesgo de muerte, infarto o isquemia aguda recurrente a los 14 días (114):
 - Riesgo bajo: 0-2 puntos.
 - Riesgo intermedio: 3-4 puntos.
 - Riesgo alto: 5-7 puntos.
- Escala GRACE ("Global Registry of Acute Coronary Events"): La escala GRACE para los pacientes con SCA sin elevación del segmento ST estima el riesgo de infarto y muerte hospitalaria a seis meses (115):
 - Riesgo bajo: ≤ 108 puntos.
 - Riesgo intermedio: 109-140 puntos.
 - Riesgo alto: ≥ 140 puntos.
- Escala CRUSADE ("Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines"): La escala de sangrado CRUSADE para pacientes con y sin elevación del segmento ST cuantifica el riesgo de sangrado mayor intrahospitalario (116):

- Riesgo muy bajo: 0 a 20 puntos.
- Riesgo bajo: 21 a 30 puntos.
- Riesgo moderado: 31 a 40 puntos.
- Riesgo alto: 41 a 50 puntos.
- Riesgo muy alto: >50 puntos.

Se re-agrupan en tres para el análisis: 0-30 puntos, riesgo bajo; 31-40 puntos, riesgo moderado; >40 puntos, alto riesgo.

- Escala DAPT ("Dual Antiplatelet Therapy"): estratifica el riesgo isquémico del paciente para facilitar la elección de una duración de DAPT standard ó prolongada (30 vs 12 meses) a partir de la reducción de eventos isquémicos (IAM, trombosis del stent, mortalidad CV, ACV) (117):

- ≥ 2 : prolongar la DAPT.
- < 2 : duración de DAPT standard.

- Escala PRECISE-DAPT ("PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSEquent Dual Anti Platelet Therapy"): estratifica el riesgo hemorrágico del paciente para facilitar la elección del tipo y la duración de la doble antiagregación: prolongada (12-24 meses) versus corta (3-6 meses) (118):

- PRECISE-DAPT ≥ 25 : duración corta de la DAPT.
- PRECISE-DAPT < 25 : duración prolongada de la DAPT.

(e) *Presentación clínica*

- SCACEST: Pacientes con dolor torácico agudo compatible con origen isquémico y elevación persistente (> 20 min) del segmento ST en dos derivaciones contiguas. Se incluyeron además otras situaciones del ECG como el BRIHH, la estimulación por marcapasos en apoyo ventricular continuo o el

- descenso ST V₁-V₃ compatible con infarto posterior. En todos los casos se exigió la comprobación de una curva enzimática de troponina en ascenso y/o descenso (9).
- SCASEST: Pacientes con dolor torácico agudo, pero sin elevación persistente del segmento ST. En estos pacientes, los cambios electrocardiográficos pueden incluir una elevación transitoria del segmento ST, una depresión persistente o transitoria del segmento ST, una inversión de las ondas T, ondas T planas o una pseudonormalización de las ondas T o el ECG puede ser normal (13):
 - SCASEST tipo ángor inestable: cuando no existe elevación por encima de del límite superior de la normalidad para la troponina I.
 - SCASEST tipo IAM. Cuando existe elevación por encima de del límite superior de la normalidad de los niveles de troponina I.

 - Grado Killip: La clasificación Killip-Kimball es una estratificación que permite establecer las probabilidades de muerte en los 30 primeros días tras el infarto en función del grado de descompensación cardiaca (119):
 - Killip I: Paciente sin signos ni síntomas de insuficiencia cardiaca izquierda.
 - Killip II: Paciente con estertores o crepitantes húmedos, tercer ruido cardiaco o aumento de la presión venosa yugular.
 - Killip III: Paciente con edema agudo de pulmón.
 - Killip IV: Paciente en shock cardiogénico, hipotensión (presión arterial sistólica inferior a 90 mmHg) y evidencia de vasoconstricción periférica (oliguria, cianosis o diaforesis), edema pulmonar.

 - Tensión arterial: Aquella obtenida en el momento del ingreso expresada en mmHg.

- Frecuencia cardiaca: Aquella obtenida en el momento del ingreso expresada en lpm.

(f) *Variables relacionadas con el intervencionismo coronario percutáneo*

- Tipo de ICP: En pacientes con SCACEST, angioplastia primaria ó de rescate por fibrinólisis fallida considerada cuando transcurridos >60 minutos tras la fibrinólisis existe una reducción <50% del segmento ST.
- Enfermedad Multivaso: enfermedad coronaria que afecta a más de un vaso coronario principal (tronco coronario, descendente anterior, circunfleja o coronaria derecha) con al menos una estenosis significativa (>50% estenosis angiográfica en TCI y >70% en resto de los vasos mediante estimación visual angiográfica) situada en el vaso principal o en una rama de calibre igual o mayor de 1.5-2 mm apta para ICP.
- Número de vasos enfermos: número de vasos principales (máximo posible 4) que están afectados por estenosis angiográficamente significativas, mediante cuantificación visual: >50% estenosis angiográfica en TCI y >70% en resto de los vasos).
- Arteria responsable del infarto (ARI): Vaso de la lesión responsable del IAM.
- Vía acceso: Vía de acceso vascular terapéutica en el procedimiento índice, radial ó femoral.
- % estenosis: Porcentaje de estenosis angiográfica de la relación del diámetro del vaso sano con el punto de la lesión de máxima estenosis.
- Tromboaspiración: cuando se realiza extracción de trombo a través de catéter de tromboaspiración durante el ICP.
- Tipo stent: Stent convencional o farmacoactivo empleado para tratar la lesión culpable.

- Tipo de fármaco: En el caso de los stents farmacoactivos, tipo de fármaco que libera el stent.
- Diámetro del stent: diámetro del stent implantado en la lesión culpable. Se expresa en mm.
- Longitud total de stent implantado en vaso culpable: longitud total del stent o stents implantados en el vaso responsable del IAM. Se expresa en mm.
- Flujo TIMI "Thrombolysis in Myocardial Infarction" post-ICP (final): valoración del flujo en la arteria coronaria epicárdica al finalizar el ICP (120):
 - TIMI 0, ausencia de perfusión (ausencia de flujo anterógrado más allá del punto de la oclusión).
 - TIMI 1, penetración sin perfusión (el medio de contraste supera el área de la obstrucción, pero no opacifica la totalidad del lecho coronario distal a la obstrucción durante el periodo de grabación de imágenes).
 - TIMI 2, reperfusión parcial (el medio de contraste supera la obstrucción y opacifica el lecho coronario distal a la obstrucción, con una rapidez de entrada y de eliminación del lecho distal perceptiblemente inferior a la de su entrada y/o desaparición de otras áreas comparables perfundidas por una arteria contralateral no relacionada con el infarto o con el lecho coronario proximal a la obstrucción).
 - TIMI 3, perfusión completa (el medio de contraste entra y sale del lecho distal a la obstrucción con la misma rapidez que en el lecho proximal a la obstrucción o en el lecho arterial coronario contralateral no afectado).
- Balón de contrapulsación: uso de balón de contrapulsación intraórtico durante el procedimiento.
- Éxito angiográfico: Presencia de una estenosis residual inferior al 10% y un flujo TIMI 3 tras el procedimiento.

- ICP 2º tiempo: El paciente es sometido a un segundo ICP para el tratamiento de otro vaso coronario enfermo o la optimización del resultado del ICP realizado sobre el vaso responsable del IAM.
- Número de stents totales implantados: número de stents totales que se implantan en cada paciente, en el vaso responsable del IAM y en los otros vasos en casos de que haya más vasos afectados.
- Revascularización completa: revascularización de todas las lesiones coronarias significativas (>50% estenosis angiográfica en TCI y >70% en resto de los vasos).

(g) *Tratamiento antiagregante*

- Inhibidor del receptor del ADP al ingreso: el inhibidor del receptor del ADP plaquetario pautado al ingreso, antes del ICP.
- Inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa: Los empleados periprocedimiento ó como terapia puente.
- Tipo de inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa: intravenoso, intracoronario o ambos.
- Inhibidor del receptor del ADP al alta: el inhibidor del receptor del ADP plaquetario pautado al alta hospitalaria ó el que llevaba el paciente en el momento de fallecimiento durante el ingreso.
- Duración de doble antiagregación: duración de doble terapia antiagregante recomendada por el médico al alta hospitalaria.
- Polipíldora (AAS 100+Clopidogrel 75mg): prescripción de una píldora que combina estos dos antiagregantes juntos.

- "Switch" o cambio de antiagregante: modificación del inhibidor del receptor del ADP plaquetario inicialmente pautado al ingreso.
 - "Switch-up": sustitución de Clopidogrel por nuevos antiagregantes plaquetarios (Prasugrel ó Ticagrelor).
 - "Switch-down": sustitución de nuevos antiagregantes plaquetarios por Clopidogrel.
- Anticoagulación al alta: Anticoagulación oral pautada al alta.

(h) *Interrupción del tratamiento con doble antiagregación*

- Interrupción prematura del tratamiento: abandono de forma prematura (antes del tiempo recomendado al alta hospitalaria) de la terapia con doble antiagregación plaquetaria, de forma temporal ó definitiva.
- Interrupción definitiva del tratamiento: abandono de la terapia con doble antiagregación sin reanudación posterior.
- Interrupción ó Suspensión temporal: abandono de la terapia con doble antiagregación con reanudación posterior.
- Tipo de Antiagregante interrumpido de forma prematura: Se analiza el antiagregante suspendido de forma prematura: AAS, Inhibidor del receptor del ADP plaquetario ó ambos.
- Motivo de interrupción: Causa por la que el paciente interrumpe el tratamiento con doble antiagregación:
 - Para la realización de procedimientos invasivos ó cirugía.
 - Sangrado.
 - Decisión del propio paciente.
 - Decisión del médico.

- Tiempo de suspensión temporal: En los casos de suspensión temporal del tratamiento, tiempo en los que el paciente no toma uno de los dos antiagregantes. Se expresa en días.
- Antiagregante suspendido en la interrupción definitiva: Se analiza el antiagregante suspendido al completar el periodo recomendado de tiempo de doble antiagregación plaquetaria, AAS o el inhibidor del receptor del ADP plaquetario.

(i) *Eventos adversos en el seguimiento*

- Infarto agudo de miocardio (IAM): Detección de un aumento o descenso de los valores de biomarcadores cardiacos (preferiblemente cTn) con al menos un valor por encima del p99 del Límite superior de referencia y con al menos uno de los siguientes (121):
 - Síntomas de isquemia.
 - Nuevos o supuestamente nuevos cambios significativos del segmento ST-onda T o nuevo BRIHH.
 - Aparición de ondas Q patológicas en el ECG.
 - Pruebas por imagen de nueva pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales en el movimiento de la pared.
 - Identificación de un trombo intracoronario en la angiografía o la autopsia.

- Trombosis definitiva del stent (ST): Definida siguiendo los criterios ARC ("Academic Research Consortium") (122):

- Según su clasificación temporal:

Aguda (0- 24 horas), subaguda (1-30 días), tardía (>30 días y <1 año) y muy tardía (> 1 año), tras el implante del dispositivo.

- De acuerdo con su probabilidad:

Definitiva: sólo se incluyó la trombosis definitiva del stent, se considera que se ha producido por confirmación angiográfica o patológica.

- Accidente cerebrovascular no fatal (ACV): déficit neurológico que persiste más de 24 horas y que no desemboca en fallecimiento del paciente.
- Revascularización de la lesión culpable (TLR): tratamiento por revascularización percutánea de la lesión previamente tratada o de la región a 5 mm en sentido proximal o distal al lugar de implantación del stent.
- Muerte: Fallecimiento por todas las causas.
- Muerte cardiovascular (CV): Cualquier fallecimiento por causas cardíacas, muerte no presenciada o por causa desconocida y todos los fallecimientos relacionados con la intervención en cuestión, incluidos los provocados por tratamientos simultáneos adicionales.
- Sangrado por todas las causas ó total: Cualquier tipo de sangrado clínicamente relevante por el que el paciente precise asistencia médica.
- Sangrado mayor: Siguiendo los criterios TIMI "Thrombolysis in Myocardial Infarction" (123):
 - Hemorragia intracraneal.
 - Descenso de Hemoglobina $\geq 5\text{g/dl}$ o del hematocrito $\geq 15\%$.
 - Sangrado fatal que ocasiona el fallecimiento del paciente en 7 días.

- MACE ("Major adverse cardiac events"): "end point" combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, revascularización de la lesión culpable y trombosis definitiva del stent.

4.7. Análisis

Para analizar los objetivos, dividimos el estudio en tres partes. Primero, se realizó un análisis general de la muestra en función de la clínica de presentación, como SCACEST ó SCASEST. Segundo, se analizaron las diferencias en función del inhibidor del ADP plaquetario pautado al alta. Tercero, se llevó a cabo un análisis sobre la interrupción prematura de la DAPT.

4.7.1. Análisis estadístico

Tras el control de calidad y la depuración inicial de la base de datos, se realizó un análisis descriptivo de las variables a estudio. Para variables cualitativas se aportaron frecuencias relativas y absolutas. Para variables cuantitativas media y desviación estándar (DE), y mediana junto con rango intercuartílico (RIQ). Se evaluó la normalidad de las variables cuantitativas con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se completaron estos resultados con representaciones gráficas recomendadas para el tipo de variables a estudio.

Posteriormente se llevó a cabo un análisis bivariante para estudiar la relación entre las distintas variables a estudio y las variables de interés: presentación clínica, interrupción del tratamiento y antiagregante al alta. Se utilizó un test u otro según la naturaleza de las variables implicadas. Para evaluar la relación entre dos variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi-cuadrado, o la prueba exacta de Fisher en caso de no cumplirse criterios de aplicación para la anterior.

Para evaluar la asociación entre una variable cuantitativa y una cualitativa con dos grupos independientes, se utilizó la prueba U de Mann-Whitney o test de T de Student según criterios de normalidad.

Se realizaron, además, diferentes análisis de supervivencia, sabiendo que la supervivencia es una medida de tiempo al desarrollo de un determinado evento, se midió como una probabilidad de permanecer "sin evento" durante un tiempo determinado. La observación de cada paciente se inició al comienzo del estudio y continuó hasta el evento o hasta que el tiempo de seguimiento se interrumpiese. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para el estudio de las curvas de supervivencia, aplicando el test de Log-Rank para su comparación. Se llevaron a cabo también modelos de riesgos proporcionales, regresión de Cox, para cuantificar el efecto de las variables a estudio sobre el desarrollo de determinados eventos, aportando *Hazard Ratio* (HR) como medida de asociación.

En caso de que el paciente presentara el mismo evento más de una vez durante el seguimiento, se consideró el primer evento a efectos del análisis.

Para toda la investigación se utilizó el programa estadístico SPSS v22.0 (licencia Universidad de Zaragoza). Se estableció el nivel de significación estadística para un p valor menor de 0,05.

4.8. Aspectos Éticos

El Proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA).

Consentimiento informado

Los pacientes incluidos en el estudio otorgaron el consentimiento informado, o sus familiares cuando el paciente no estuviera en condiciones de otorgarlo o denegarlo.

5. RESULTADOS

Desde el 15 de Julio de 2015 al 27 de Enero de 2016 fueron asistidos en el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) un total de 510 pacientes hospitalizados con diagnóstico de SCA y hubo 182 activaciones del Código Infarto Aragón que se trasladaron directamente a la sala de hemodinámica con el diagnóstico de SCACEST ó SCASEST de alto riesgo. Se realizó intervencionismo coronario percutáneo (ICP) en la sala a un total de 286 pacientes con diagnóstico de SCA con o sin elevación del segmento ST, de los cuales tres fallecieron durante el procedimiento: un paciente en shock post-cirugía cardiaca inmediata tras la revascularización coronaria y dos pacientes con SCACEST anterior Killip IV.

Contamos para el estudio con 283 pacientes con SCA tratados mediante ICP con implante de stent; en 10 pacientes no se pudo realizar el seguimiento a un año y en 22 pacientes más no se logró llevar a cabo el seguimiento completo (Figura 1).

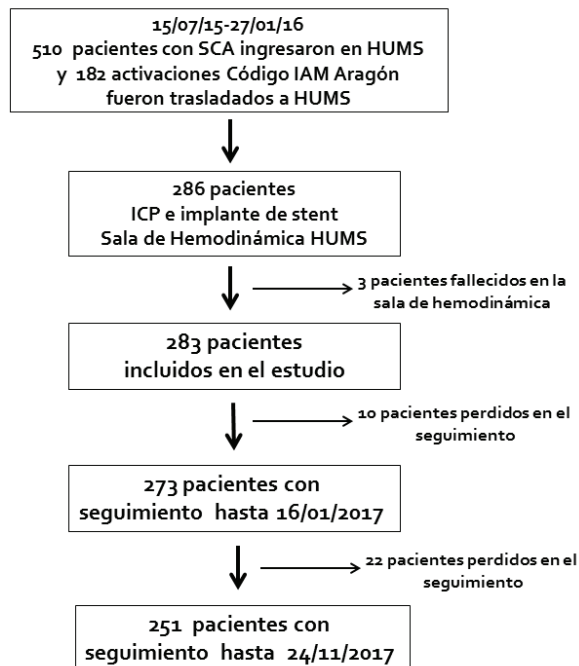


Figura 1. Pacientes con SCA e implante de stent incluidos en el estudio. SCA: Síndrome Coronario Agudo. HUMS: Hospital Universitario Miguel Servet. IAM: Infarto Agudo de Miocardio.

5.1. Análisis comparativo entre las dos formas de síndrome coronario agudo: SCACEST versus SCASEST

Un 50,2% de los pacientes (142/283) se presentaron como SCACEST y un 49,8% como SCASEST. De los pacientes con SCASEST: 100 fueron finalmente diagnosticados de IAMSEST y 41 de Angina Inestable.

5.1.1. Características sociodemográficas de los pacientes

El 73,5% de los pacientes incluidos eran varones (208/283) y el 26,5% mujeres. La edad media de los pacientes al inicio del estudio fue de $67,7 \pm 13,4$ años, con un rango de 34-92 años. Un 33,21% (94/283) de los pacientes tenían una edad ≥ 75 años. La mayoría provenían de la provincia de Zaragoza (77%). Un 6,4% eran inmigrantes. Los pacientes con SCASEST tenían una edad media superior a la de los pacientes con SCACEST, $70 \pm 12,8$ vs $65,4 \pm 13,6$ años, respectivamente ($p=0,002$), Tabla 2.

Tabla 2. Características sociodemográficas de los pacientes en función del tipo de SCA (los datos se expresan como n (%) o media \pm DE)

Variable	Total n=283	SCACEST n=142	SCASEST n=141	p valor
Edad media \pm DE (años)	67,7 \pm 13,4	65,4 \pm 13,6	70,0 \pm 12,8	0,002
Sexo varón	208 (73,5)	109 (76,8)	99 (70,2)	0,228
Domicilio				
Zaragoza Provincia	218 (77,0)	112 (78,9)	106 (75,2)	0,483
Otros	65 (23,0)	30 (21,1)	35 (24,8)	
Inmigrante	18 (6,4)	8 (5,6)	10 (7,1)	0,808

5.1.2. Antecedentes clínicos de los pacientes

De forma estadísticamente significativa se observó un mayor porcentaje de pacientes con antecedentes de una alteración de la salud mental en el grupo de pacientes con SCASEST (21,3% vs 6,3%). Así mismo y también de forma significativa, había una mayor presencia de hipertensión arterial (70,2% vs 57%), dislipemia (56,7% vs 40,8%), insuficiencia renal (21,3% vs 9,9%), enfermedad arterial vascular periférica (EVP) (15,6% vs 7%) y cardiopatía isquémica previa (34% vs 14,8%) en el grupo de pacientes con SCASEST, Tabla 3.

El 86,5% de los pacientes SCASEST tenía dos o más factores de riesgo CV frente al 70,4% de los pacientes SCACEST, $p=0,001$.

Tabla 3. Antecedentes clínicos de los pacientes en función del tipo de SCA (los datos se expresan como n (%) o media \pm DE)

Antecedentes clínicos	Total n=283	SCACEST n=142	SCASEST n=141	p valor
Alteración salud mental	39 (13,8)	9 (6,3)	30 (21,3)	<0,001
Hipertensión arterial	180 (63,6)	81 (57,0)	99 (70,2)	0,033
Dislipemia	138 (48,8)	58 (40,8)	80 (56,7)	0,012
Diabetes Mellitus	84 (29,7)	34 (23,9)	50 (35,5)	0,050
Tabaquismo	130 (45,9)	72 (50,7)	58 (41,1)	0,067
AF cardiopatía isquémica	17 (6,0)	8 (5,6)	9 (6,4)	0,804
IMC medio \pm DE (kg/m ²)	27,6 \pm 4,1	27,3 \pm 4,2	27,9 \pm 4,1	0,158
Sobrepeso (IMC>25)	179 (63,3)	77 (54,2)	102 (72,3)	0,267
Insuficiencia renal	44 (15,5)	14 (9,9)	30 (21,3)	0,020
EVP	32 (11,3)	10 (7,0)	22 (15,6)	0,039
Cardiopatía isquémica	69 (24,4)	21 (14,8)	48 (34,0)	<0,001
Revascularización coronaria	54 (19,1)	13 (9,2)	41 (29,1)	<0,001
Percutánea	41 (14,5)	11 (7,8)	30 (21,3)	0,545
Quirúrgica	10 (3,5)	2 (1,4)	8 (5,6)	
Ambas	3 (1,1)	0 (0,0)	3 (2,1)	
ACV	24 (8,5)	8 (5,6)	16 (11,3)	0,136
EPOC	32 (11,3)	12 (8,5)	20 (14,2)	0,191
Fibrilación auricular	28 (9,9)	10 (7,0)	18 (12,8)	0,163

CV: cardiovascular; AF: antecedente familiar; IMC: índice de masa corporal; EVP: enfermedad arterial vascular periférica; ACV: accidente cerebrovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

5.1.3. Riesgo isquémico y de sangrado de los pacientes a estudio

En la Tabla 4 se muestran los parámetros clínico-analíticos de los pacientes. La fracción de eyección fue superior en media en el grupo de pacientes con SCASEST (54,22±9,99 vs 50,11±10,08, $p<0,001$). No se encontraron diferencias significativas en el riesgo de sangrado en función del tipo de SCA, Figura 2.

Tabla 4. Parámetros clínico-analíticos y escalas de riesgo en función del tipo de SCA (los datos se expresan como n (%) o media±DE)

Variable	Total n=283	SCACEST n=142	SCASEST n=141	p valor
Creatinina	1,09±0,80	1,07±0,75	1,11±0,85	0,372
Fracción de eyección	52,18±10,23	50,11±10,08	54,22±9,99	<0,001
Troponina I pico	36,48±77,72	57,02±98,37	13,09±30,46	<0,001
Hemoglobina	13,10±1,85	13,12±1,81	13,07±1,89	0,955
Plaquetas	228,62±88,70	225,89±79,74	231,05±96,22	0,745
Escala CRUSADE^a				0,553
Riesgo bajo	96 (49,5)	47 (55,2)	49 (47,1)	
Riesgo moderado	41 (21,1)	20 (22,2)	21 (20,2)	
Riesgo alto	57 (29,4)	23 (25,6)	34 (32,7)	
Escala PRECISE-DAPT^b				0,255
<25	157 (60,6)	84 (64,1)	73 (57,0)	
≥25	102 (39,4)	47 (35,9)	55 (43,0)	
Escala DAPT^c				0,454
<2	116 (44,8)	62 (47,3)	54 (42,2)	
≥2	143 (55,2)	69 (52,7)	74 (57,8)	

CRUSADE: "Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines"; PRECISE- DAPT: "PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subseQuent Dual Anti Platelet Therapy"; DAPT : "Dual antiplatelet therapy".

^a Disponible en 68,6% de los pacientes. ^b Disponible en 91,5% de los pacientes. ^c Disponible en 91,5% de los pacientes.

En la Figura 2 se muestra la distribución de los pacientes según el riesgo hemorrágico determinado por la escala CRUSADE, donde de forma global en el estudio un 29,4% del total presentaban un riesgo hemorrágico alto.

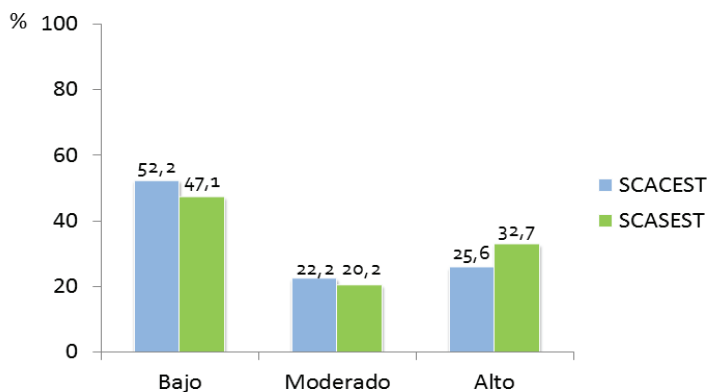


Figura 2. Distribución de los pacientes según el riesgo hemorrágico (escala CRUSADE).

El riesgo isquémico valorado por las escalas TIMI y GRACE en los pacientes con SCASEST se presenta en la Tabla 5. La mayoría de los pacientes presentaban un riesgo isquémico intermedio, la mediana de puntuación TIMI fue de 3 y la de GRACE de 117,50.

Tabla 5. Parámetros clínico-analíticos y escalas de riesgo de los pacientes con presentación clínica SCASEST

Variable	n	%
Elevación de Troponina I	100	70,9
Escala TIMI^a		
Riesgo bajo	35	26,5
Riesgo intermedio	61	46,2
Riesgo alto	36	27,3
Escala GRACE^b		
Riesgo bajo	42	37,5
Riesgo intermedio	45	40,2
Riesgo alto	25	22,3

TIMI: "Thrombolysis in Myocardial Infarction"; GRACE: "Global Registry of Acute Coronary Events". ^aDisponible en 132 pacientes (93,6%). ^bDisponible en 112 pacientes (79,4%).

5.1.4. Variables relacionadas con la presentación clínica e intervencionismo percutáneo

En la Tabla 6 se describen las variables relacionadas con la situación hemodinámica del paciente. Un 1,5% de los pacientes presentaron al ingreso un grado Killip IV, es decir en situación de shock cardiogénico.

Tabla 6. Variables relacionadas con la presentación clínica.
(los datos se expresan como n (%) o media±DE)

Presentación clínica	Total n=283	SCACEST n=142	SCASEST n=141	p valor
Grado Killip^a				
I	241 (88,0)	116 (85,3)	125 (90,6)	0,198
II	12 (4,4)	8 (5,9)	4 (2,9)	
III	17 (6,2)	10 (7,4)	7 (5,1)	
IV	4 (1,5)	2 (1,5)	2 (1,4)	
Tensión arterial media±DE	129,5±28,2	116,5±28,0	137,9±25,1	<0,001
Frecuencia cardiaca media±DE	74,0±19,5	74,9±22,7	73,4±17,4	0,740

Grado Killip: La clasificación Killip-Kimball de grado de insuficiencia cardiaca. ^aDisponible en 96,8% de los pacientes.

De los pacientes con SCACEST, 129 (92,8%) fueron tratados mediante ICP primaria. La arteria más frecuentemente afectada fue la descendente anterior en un 48,7% de los casos; en 6 pacientes con SCASEST no se pudo determinar la arteria responsable del IAM. La vía de acceso preferida fue la radial alcanzado casi el 90%. Se empleó stent farmacoactivo en un 79,3%, siendo los stents liberadores de Everolimus los más empleados (44%). Se empleó stent convencional en mayor proporción en los pacientes con SCACEST (27,9% vs 13,6%, p=0,005). A un 25% de los pacientes se les realizó un nuevo ICP durante el ingreso en un segundo tiempo. Un 75,4% de los pacientes con SCACEST vs un 57,4% de los pacientes con SCASEST fueron tratados mediante revascularización completa (p=0,001), Tabla 7.

Tabla 7. Variables relacionadas con el intervencionismo coronario percutáneo.
(los datos se expresan como n (%) o media±DE)

Variable	Total n=283	SCACEST n=142	SCASEST n=141	p valor
Enfermedad multivaso	184 (65,0)	87 (61,3)	97 (68,8)	0,207
Número de vasos media±DE	1,9±0,8	1,8±0,8	2,0±0,8	0,112
Arteria responsable IAM^a				
Descendente anterior	135 (48,7)	71 (50,7)	64 (46,7)	0,548 ^b
Circunfleja	56 (20,2)	17 (12,1)	39 (28,5)	
Coronaria derecha	80 (28,9)	48 (34,3)	32 (23,4)	
Tronco común izquierdo	5 (1,8)	3 (2,1)	2 (1,5)	
Bypass coronario	1 (0,4)	1 (0,7)	0 (0,0)	
Vía acceso				0,433
Radial	253 (89,7)	121 (91,4)	124 (87,9)	
Femoral	30 (10,3)	13 (8,6)	17 (12,1)	
% Estenosis media±DE	96,1±7,2	98,3±6,6	94,0±7,0	<0,001
Tromboaspiración	73 (25,8)	66 (46,5)	7 (5,0)	<0,001
Tipo stent				0,005
Convencional	59 (20,7)	40 (27,9)	19 (13,6)	
Farmacoactivo	224 (79,3)	102 (72,1)	122 (86,4)	
Tipo de fármaco ^c				0,379
Sirolimus	36 (15,7)	14 (13,5)	22 (17,5)	
Zotarolimus	40 (17,6)	17 (16,7)	23 (18,3)	
Everolimus	97 (44,0)	41 (41,7)	56 (45,8)	
Biolimus	51 (22,7)	28 (28,1)	23 (18,3)	
Diámetro de stent (media±DE)	3,1±0,6	3,2±0,6	3,0±0,6	0,006
Longitud stent total (media±DE)	22,5±7,5	22,4±6,8	22,5±8,2	0,866
Flujo TIMI post ICP				0,036 ^d
1	3 (1,1)	2 (1,4)	1 (0,7)	
2	5 (1,8)	5 (3,6)	0 (0,0)	
3	274 (97,2)	133 (95,0)	141 (99,3)	
BCIAo	6 (2,1)	5 (3,5)	1 (0,7)	0,003
Éxito angiográfico	275 (97,17)	137 (96,4)	138 (97,8)	0,072
ICP 2º tiempo	71 (25,1)	57 (40,1)	14 (9,9)	<0,001
Nº stents totales (media±DE)	2,4±1,6	2,4±1,5	2,4±1,7	0,870
Revascularización completa	188 (66,4)	107 (75,4)	81 (57,4)	0,001

ICP: intervencionismo coronario percutáneo; TIMI: "Thrombolysis in Myocardial Infarction"; BCIAo: Balón de Contrapulsación Intraórtico; Nº: número. ^aSobre 97,9% de los pacientes ^bTest de Fisher Descendente anterior sí/no ^cSobre los pacientes con stent farmacoactivo. ^dTest de Fisher Flujo TIMI 3 sí/no.

5.1.5. Tratamiento antitrombótico recibido por los pacientes

Las variables relacionadas con el tratamiento antitrombótico que recibieron los pacientes se describen en la Tabla 8. El Clopidogrel fue el antiagregante más pautado al ingreso del paciente (46,2%), 9 pacientes no llevaban inhibidor del ADP plaquetario antes del ICP (al ingreso o a su llegada a la sala de hemodinámica). Se empleó heparina no fraccionada durante el ICP en todos los casos salvo en 4 pacientes con SCACEST que se empleó Bivalirudina.

Un 68,4% de los pacientes fueron dados de alta desde el HUMS. A un 48,7% de los pacientes se les prescribió Ticagrelor al alta, a un 43,1% Clopidogrel y sólo a un 8,12% Prasugrel, Figura 3. Hubo un mayor porcentaje de pacientes con SCASEST en los que se prescribió Clopidogrel (53,9% vs 44% Ticagrelor vs 2,1% Prasugrel), a diferencia de lo que sucedió en los pacientes con SCACEST, en los que hubo una mayor proporción en los que se prescribió Ticagrelor (53,5% vs 32,4% Clopidogrel vs 14,1% Prasugrel), $p < 0,001$.

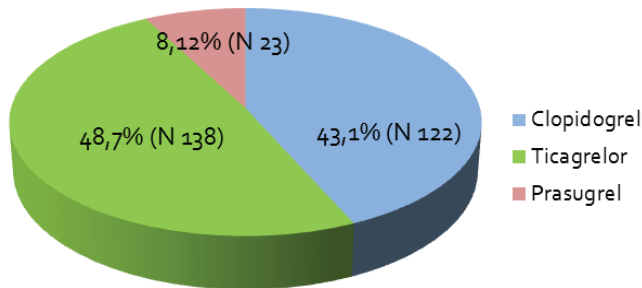


Figura 3. Inhibidor del receptor del ADP plaquetario pautado al alta.

En la mayoría de los casos se prescribió doble antiagregación durante 12 meses en el informe de alta, no obstante hasta en un 22,1% no se especificó la duración recomendada de la DAPT. En 33 pacientes (12,2%) se recomendó una duración de la DAPT ≤ 6 meses; de ellos 12 pacientes presentaban riesgo alto de sangrado. 24

pacientes recibieron triple terapia antitrombótica (Anticoagulación oral+ Clopidogrel+ AAS) al alta.

Se realizó "switch" de inhibidor del ADP plaquetario en 60 pacientes (21,2%), en 53 de ellos (88,3%) durante el ingreso. En 32 pacientes se llevó a cabo "switch-up" de Clopidogrel a los nuevos antiagregantes y en 28 "switch-down" de nuevos antiagregantes a Clopidogrel. En un paciente se sustituyó el Clopidogrel por Prasugrel, en el resto de los casos se sustituyó por Ticagrelor. Un paciente recibió Prasugrel al diagnóstico y fue sustituido por Ticagrelor durante el ingreso por bajo peso.

El motivo más frecuente de cambio de antiagregante fue el seguimiento de las recomendaciones de las guías de práctica clínica (24 pacientes); seguida de la necesidad de tratamiento anticoagulante oral concomitante (12 pacientes). El sangrado fue el motivo de "switch" en 11 pacientes (7 intrahospitalario y 4 post-alta). De ellos sólo uno presentaba sangrado mayor (de origen digestivo); en todos los casos el "switch-down" fue de Ticagrelor a Clopidogrel. Un paciente desarrolló disnea a los 5 meses del inicio de Ticagrelor y se sustituyó por Clopidogrel. Se realizó "switch-up" de Clopidogrel a Ticagrelor en 4 pacientes debido a trombosis del stent. En los pacientes con SCACEST, un 61,3% de los "switch" fueron de Clopidogrel a los nuevos antiagregantes, superior que en los SCASEST, de un 44,8%.

Tabla 8. Tratamiento antitrombótico que recibieron los pacientes.
(los datos se expresan como n (%) o media±DE)

Variable	Total n=283	SCACEST n=142	SCASEST n=141	p valor
Inhibidor receptor ADP al ingreso^a				0,001
Clopidogrel	128 (46,2)	57 (39,3)	71 (54,0)	
Ticagrelor	123 (45,1)	67 (46,4)	56 (43,7)	
Prasugrel	23 (8,6)	20 (14,3)	3 (2,4)	
Inhibidores glicoproteína	76 (26,9)	68 (47,9)	8 (5,7)	<0,001
Tipo inhibidores IIb/IIIa^b				
Intracoronario	17 (21,6)	14 (19,4)	3 (42,9)	
Intravenoso	17 (23,0)	14 (20,9)	3 (42,9)	
Ambos	42 (55,4)	41 (59,7)	1 (14,3)	
Inhibidor receptor ADP alta				<0,001
Clopidogrel	122 (43,1)	46 (32,4)	76 (53,9)	
Ticagrelor	138 (48,7)	76 (53,5)	62 (44)	
Prasugrel	23 (8,12)	20 (14,1)	3 (2,1)	
Duración doble antiagregación^c				0,398
No especificada	60 (22,1)	29 (20,3)	31 (21,6)	
12 meses	179 (66,1)	93 (70,3)	86 (62,7)	
6 meses	13 (4,8)	4 (3,1)	9 (6,7)	
<6 meses	20 (7,4)	8 (6,3)	12 (9,0)	
“Switch” de inhibidor receptor ADP	60 (21,2)	31 (21,8)	29 (20,5)	0,761
Clopidogrel por nuevos AA	32 (11,3)	19 (13,4)	13 (9,2)	
Según indicaciones	24 (8,5)	12 (8,4)	12 (8,5)	
Trombosis del stent	4 (1,4)	3 (2,1)	1 (0,7)	
Post-Fibrinólisis	4 (1,4)	4 (2,8)	0 (0,0)	
Nuevos AA por Clopidogrel	28 (9,9)	12 (8,4)	16 (11,3)	
Tratamiento anticoagulante	12 (4,2)	4 (2,8)	8 (5,6)	
Sangrado	11 (3,9)	6(4,2)	5 (3,5)	
Pre-cirugía	3 (1,1)	1 (0,7)	2 (1,4)	
Problemas económicos	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,7)	
Disnea	1 (0,3)	1 (0,7)	0	
Anticoagulación al alta	24 (8,5)	13 (9,2)	11 (7,8)	0,675

ADP: Receptor de Adenosin Difosfato. AA:Antiagregantes.DAPT:Doble antiagregación plaquetaria. ^aSobre 274 pacientes (96,81%) con inhibidor ADP al ingreso. ^bSobre los pacientes con inhibidores. ^cSobre 272 pacientes (96,1%).

5.1.6. Eventos adversos a un mes de seguimiento

En la Tabla 9 se muestra la relación de los eventos adversos en el primer mes tras el ICP.

Sobre los 273 pacientes con seguimiento, un 10,3% tuvieron al menos un evento al mes (28/273), siendo de casi el doble en pacientes con SCACEST (13,3% frente al 7,2% en los pacientes con SCASEST, $p=0,113$).

La mortalidad al mes fue del 2,6%; 4 pacientes fallecieron durante el ingreso (3 pacientes con SCACEST y 1 con SCASEST), uno de ellos por causa CV. Encontramos una incidencia al mes de sangrado por todas las causas del 7%; 9 pacientes presentaron sangrado intrahospitalario (6 pacientes con SCACEST vs 3 pacientes con SCASEST), 5 de los cuales presentaron sangrado TIMI mayor (2 pacientes con SCACEST vs 3 pacientes con SCASEST).

Tabla 9. Eventos adversos en el primer mes en función del tipo de SCA, n (%)

Variable	Total n=273	SCACEST n=135	SCASEST n=138	p valor
IAM	5 (1,8)	3 (2,2)	2 (1,4)	0,682
ST Definitiva	3 (1)	2 (1,4)	1 (0,7)	0,367
ACV	1 (0,4)	1 (0,7)	0 (0,0)	0,495
TLR	3 (1,1)	2 (1,5)	1 (0,7)	0,620
Muerte	7 (2,6)	5 (3,7)	2 (1,4)	0,278
Muerte CV	4 (1,5)	3 (2,2)	1 (0,7)	0,367
Sangrado total	19 (7,0)	12 (8,9)	7 (5,1)	0,242
Sangrado mayor	8 (2,9)	3 (2,2)	5 (3,6)	0,723

IAM: infarto agudo de miocardio; ST: trombosis del stent; ACV: accidente cerebrovascular; TLR: revascularización de la lesión culpable; CV: cardiovascular.

5.1.7. Eventos adversos entre 1-6 meses

Los eventos adversos entre el primer y sexto mes del ICP se presentan en la Tabla 10. En el límite de la significación estadística, más del doble de pacientes con SCACEST presentaron sangrado de cualquier clase (total) (11,2% vs 5,1% SCASEST, $p=0,077$).

Tabla 10. Eventos adversos entre el primer y el sexto mes en función del tipo de SCA, n (%)

Variable	Total n=273	SCACEST n=135	SCASEST n=138	p valor
IAM	3 (1,1)	1 (0,7)	2 (1,4)	1,000
ST Definitiva	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
ACV	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
TLR	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,7)	1,000
Muerte	4 (1,5)	2 (1,5)	2 (1,4)	1,000
Muerte CV	1 (0,4)	1 (0,7)	0 (0,0)	0,495
Sangrado total	22 (8,1)	15 (11,1)	7 (5,1)	0,077
Sangrado mayor	5 (1,8)	3 (2,2)	2 (1,4)	0,682

IAM: infarto agudo de miocardio; TS trombosis del stent; ACV:accidente cerebrovascular; TLR:revascularización de la lesion culpable; CV:cardiovascular.

5.1.8. Eventos adversos entre 6-12 meses

En la tabla 11 se muestran los eventos adversos entre el sexto mes y el año. Un 12,1% de los pacientes tuvieron al menos un evento en este periodo (33/273), un 14,1% de los pacientes con SCACEST versus un 10,1% de los pacientes con SCASEST ($p=0,357$).

Tabla 11. Eventos adversos entre el sexto mes y el año en función del tipo de SCA, n (%)

Variable	Total n=273	SCACEST n=135	SCASEST n=138	p valor
IAM	10 (3,7)	6 (4,4)	4 (2,9)	0,537
ST Definitiva	2 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,7)	0,620
ACV	4 (1,5)	3 (2,2)	1 (0,7)	0,367
TLR	2 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,7)	1,000
Muerte	4 (1,5)	2 (1,5)	2 (1,4)	1,000
Muerte CV	2 (0,7)	0 (0,0)	2 (1,4)	0,498
Sangrado total	22 (8,1)	13 (9,6)	9 (6,5)	0,381
Sangrado mayor	7 (2,6)	5 (3,7)	2 (1,4)	0,278

IAM: infarto agudo de miocardio; TS: trombosis del stent; ACV: accidente cerebrovascular; TLR: revascularización de la lesión culpable; CV: cardiovascular.

5.1.9. Eventos adversos a un año de seguimiento

Durante el primer año del ICP, un 9,5% de los pacientes a estudio presentaron el “end point” combinado MACE (muerte cardiovascular, IAM no fatal, revascularización de la lesión culpable y trombosis definitiva del stent).

Un 27,5% de los pacientes estudiados (75/273) tuvieron al menos un evento en el primer año .

Un 19% de los pacientes presentaron sangrado por todas las causas (total). No se observan diferencias estadísticamente significativas en función del tipo de SCA para ninguno de los eventos adversos considerados, Tabla 12.

Tabla 12. Eventos adversos durante el primer año en función del tipo de SCA, n (%)

Variable	Total n=273	SCACEST n=135	SCASEST n=138	p valor
MACE	26 (9,5)	15 (11,1)	11 (8,0)	0,415
IAM	18 (6,6)	10 (7,4)	8 (5,8)	0,633
ST Definitiva	5 (1,8)	3 (2,2)	2 (1,4)	0,278
ACV	5 (1,8)	4 (3,0)	1 (0,7)	0,210
TLR	6 (2,2)	3 (2,2)	3 (2,2)	1,000
Muerte	15 (5,5)	9 (6,7)	6 (4,3)	0,437
Muerte CV	7 (2,6)	4 (3,0)	3 (2,2)	0,721
Sangrado total	52 (19,0)	31 (23,0)	21 (15,2)	0,123
Sangrado mayor	17 (6,2)	9 (6,7)	8 (5,8)	0,807

MACE: Eventos cardiacos adversos mayores (end point combinado de muerte CV, IAM no fatal, TLR y TS); IAM: infarto agudo de miocardio; TS: trombosis del stent; ACV: accidente cerebrovascular; TLR: revascularización de la lesión culpable; CV: cardiovascular.

De los cinco pacientes que presentaron trombosis del stent: uno se encontraba en tratamiento con Ticagrelor y cuatro con Clopidogrel. El que se encontraba en tratamiento con Ticagrelor había suspendido tanto el AAS como el Ticagrelor previo a la realización de una colonoscopia. En los cuatro pacientes tratados con Clopidogrel se realizó el "switch-up" a Ticagrelor tras la ST.

En cuanto al tipo de sangrado, el más frecuente fue el de origen digestivo en un 34,6% de los casos, Tabla 13.

Tabla 13. Tipo de sangrado durante el primer año del ICP en función del tipo de SCA, n (%)

Sangrado	Total n=52	SCACEST n=31	SCASEST n=21
Urológico	9 (17,3)	5 (16,1)	4 (19,0)
Digestivo	18 (34,6)	7 (22,6)	11 (52,4)
Intracraneal	2 (3,8)	2 (6,4)	0 (0,0)
Acceso vascular	6 (11,5)	3 (9,6)	3 (14,3)
Epistaxis/cutáneo	14 (26,9)	11 (35,4)	3 (14,3)
Otros	3 (5,6)	3 (9,6)	0 (0,0)

Los pacientes que se presentaron como SCACEST mostraron una mayor incidencia de MACE a un año, pero sin diferencias estadísticas entre los grupos [HR=1,460 (IC95%: 0,669-3,186), p=0,359].

La probabilidad de supervivencia sin MACE al año fue similar en los dos grupos de pacientes a lo largo de todo el seguimiento, Figura 4.

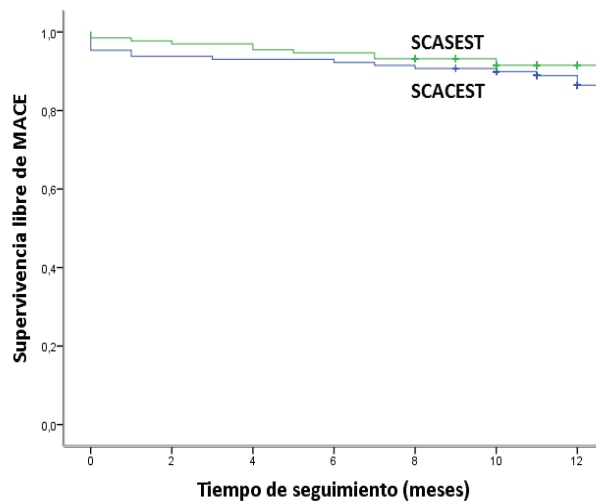


Figura 4. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de MACE al año de seguimiento en función del tipo de SCA: SCACEST vs SCASEST, Long-rank p=0,344.

5.1.10. Eventos adversos durante todo el seguimiento

En 251 pacientes se llevó a cabo un seguimiento de 24 meses (mediana 24 meses, rango intercuartilico 22-25 meses). El seguimiento máximo fue de 28 meses. Los eventos adversos durante todo el seguimiento se exponen en la Tabla 14.

Tabla 14. Eventos adversos durante todo el seguimiento (sobre 251 pacientes)

Variable	Total n=251	SCACEST n=119	SCASEST n=132	p valor
MACE	34 (13,5)	20 (16,8)	14 (10,6)	0,196
IAM	24 (9,5)	13 (10,9)	11 (8,3)	0,179
ST Definitiva	5 (1,8)	3 (2,2)	2 (1,4)	0,278
ACV	7 (2,8)	5 (4,2)	2 (1,5)	0,261
TLR	9 (3,6)	6 (5,0)	3 (2,3)	0,315
Muerte	21 (8,3)	9 (7,5)	12 (9,0)	0,812
Muerte CV	10 (4,0)	4 (3,4)	6 (4,5)	0,752
Sangrado total	75 (29,9)	40 (33,6)	35 (26,5)	0,209
Sangrado mayor	21 (8,4)	10 (8,4)	11 (8,3)	0,820

MACE: Eventos cardiacos adversos mayores ("end point" combinado de muerte CV, IAM no fatal, TLR y TS); IAM: infarto agudo de miocardio; TS: trombosis del stent; ACV: accidente cerebrovascular; TLR: revascularización de la lesión culpable; CV: cardiovascular.

En la Tabla 15 se exponen los eventos a lo largo de todos los periodos de seguimiento: 1 mes, 1-6 meses, 6-12 meses, 1 año y durante el total del seguimiento (mediana de dos años).

El primer mes fue el periodo con mayor mortalidad (7/15) y de trombosis definitiva del stent (3/5). Entre 6-12 meses fue el periodo en el que ocurrieron más IAM (10/18) y ACV (4/5). El sangrado por todas las causas y sangrado TIMI mayor ocurrió en grado similar en los tres periodos de seguimiento a un año. No hubo más casos de TS a partir del primer año.

Tabla 15. Eventos a lo largo de todos los periodos de seguimiento (sobre 273 pacientes con seguimiento al año y 251 con seguimiento total)

Variable	0-1 mes	1-6 meses	6-12 meses	Totales 1 año	Total Seguimiento
IAM	5 (1,8)	3 (1,1)	10 (3,7)	18 (6,6)	24 (9,5)
TS Definitiva	3 (1,1)	0 (0,0)	2 (0,7)	5 (1,8)	5 (1,83)
ACV	1 (0,4)	0 (0,0)	4 (1,5)	5 (1,8)	7 (2,8)
TLR	3 (1,1)	1 (0,4)	2 (0,7)	6 (2,2)	9 (3,6)
Muerte	7 (2,6)	4 (1,5)	4 (1,5)	15 (5,5)	21 (8,3)
Muerte CV	4 (1,5)	1 (0,4)	2 (0,7)	7 (2,6)	10 (4,0)
Sangrado total	19 (7,0)	22 (8,1)	22 (8,1)	52 (19,0)	75 (29,9)
Sangrado mayor	8 (2,9)	5 (1,8)	7 (2,6)	17 (6,2)	21 (8,4)

IAM: infarto agudo de miocardio; TS trombosis del stent; ACV: accidente cerebrovascular; TLR: revascularización de la lesión culpable; CV: cardiovascular.

5.1.11. Mantenimiento de la doble antiagregación a partir del año

Un 21,5% (54 /251) de los pacientes continuaron la DAPT a partir del año del ICP, sin observar diferencias significativas en función del tipo de SCA (21,5% SCACEST vs 26,3% SCASEST, $p=0,437$). La mayoría de los pacientes que interrumpieron definitivamente la DAPT suspendieron el inhibidor del ADP plaquetario (87,4%).

Un 27,6% de los pacientes con riesgo isquémico más alto (DAPT score ≥ 2) continuó la doble antiagregación a partir del año frente a un 20,6% con riesgo isquémico menor (DAPT score < 2), $p=0,263$. Un 33,3% de los pacientes con riesgo hemorrágico mayor (PRECISE-DAPT ≥ 25) continuó la doble antiagregación a partir del año frente al 18,5% con menor riesgo hemorrágico (PRECISE-DAPT < 25), $p=0,019$.

No se encontraron diferencias significativas en la tasa de eventos isquémicos al final del seguimiento entre los pacientes que continuaron la DAPT a partir del primer año y los que la interrumpieron: IAM (5,5% vs 1,52%), los tres pacientes que presentaron IAM y que continuaron con la DAPT tenían enfermedad severa multivaso con revascularización incompleta; TLR (3,7% vs 0,5%); ACV (0% vs 1,02%); Muerte (5,5% vs 2,03%); Muerte CV (1,9% vs 1,02%). Los pacientes que continuaron la DAPT presentaron un aumento de sangrado por todas las causas (24,07% vs 5,1%, $p=0,042$), sin diferencias significativas en el sangrado mayor (3,7% vs 1,02%).

5.2. Análisis comparativo en función del inhibidor del receptor del ADP pautado al alta: Ticagrelor versus Clopidogrel

Se prescribió Clopidogrel al alta a 122 pacientes de los 283 pacientes del total del estudio, y Ticagrelor a 138. De los 10 pacientes perdidos en el seguimiento a un año, 4 estaban tratados con Clopidogrel y 4 con Ticagrelor, por lo que para el análisis final se contó con 252 pacientes. No se incluyó al Prasugrel en el análisis dado que sólo 23 pacientes fueron tratados al alta con este inhibidor del ADP.

5.2.1. Características sociodemográficas de los pacientes

En la Tabla 16 se describen las características sociodemográficas de los pacientes a estudio. Se observan diferencias estadísticamente significativas para edad del paciente, siendo superior en los pacientes tratados con Clopidogrel ($74,8 \pm 12,2$ vs $63,3 \pm 11,6$ años, $p < 0,001$).

Tabla 16. Características sociodemográficas de los pacientes en función del inhibidor del receptor del ADP pautado al alta (los datos se expresan como n (%) o media \pm DE)

Variable	Total n=252	Clopidogrel n=118	Ticagrelor n=134	p valor
Edad media \pm DE (años)	67,8 \pm 13,2	74,8 \pm 12,2	63,3 \pm 11,6	<0,001
Sexo varón	184 (73,0)	81 (68,6)	103 (76,9)	0,126
Domicilio				
Zaragoza provincia	196 (76,5)	91 (76,2)	105 (76,8)	0,100
Otros	56 (22,2)	27 (22,8)	29 (21,6)	
Immigrante	16 (6,3)	8 (6,8)	8 (6,0)	0,597

5.2.2. Antecedentes clínicos de los pacientes

Un 54,5% de los pacientes en los que se prescribió Ticagrelor tenían diagnóstico de SCACEST, frente al 37,7% de los tratados con Clopidogrel ($p=0,008$).

En el grupo de Clopidogrel, encontramos una mayor prevalencia de pacientes con insuficiencia renal (25,4% vs 9%, $p<0,002$), antecedentes de cardiopatía isquémica (36,4% vs 16,4%, $p<0,001$), fibrilación auricular (19,5% vs 3%, $p<0,001$) y EPOC (18,6% vs 6,7%, $p=0,012$). Un mayor porcentaje de pacientes tratados con Ticagrelor al alta tenía el antecedente de tabaquismo (56% vs 32,2%, $p<0,001$), Tabla 17.

Tabla 17. Antecedentes clínicos de los pacientes en función del inhibidor del receptor del ADP pautado al alta (los datos se expresan como n (%) o media \pm DE)

Antecedentes clínicos	Total n=252	Clopidogrel n=118	Ticagrelor n=134	p valor
Alteración salud mental	37 (14,7)	21 (17,8)	16 (11,9)	0,068
Hipertensión arterial	166 (65,9)	85 (72,0)	81 (60,4)	0,093
Dislipemia	127 (50,4)	57 (48,3)	70 (52,2)	0,676
Diabetes Mellitus	79 (32,1)	44 (37,3)	35 (26,1)	0,159
Tabaquismo	113 (44,8)	38 (32,2)	75 (56,0)	<0,001
AF cardiopatía isquémica	16 (6,3)	3 (2,5)	13 (9,7)	0,020
IMC medio \pm DE (kg/m ²)	27,6 \pm 4,2	27,8 \pm 4,2	27,7 \pm 4,2	0,575
Sobrepeso (IMC>25)	157 (62,3)	75 (63,6)	82 (61,2)	0,648
Insuficiencia renal	42 (16,7)	30 (25,4)	12 (9,0)	0,002
EVP	32 (12,7)	18 (15,3)	14 (10,4)	0,320
Cardiopatía isquémica	65 (25,8)	43 (36,4)	22 (16,4)	<0,001
Revascularización	47 (18,7)	32 (27,1)	15 (11,2)	0,001
Percutánea	39 (15,5)	27 (22,8)	12 (8,2)	
Quirúrgica	8 (3,2)	4 (3,4)	4 (3)	
Ambas	3 (1,2)	2 (1,7)	1 (0,7)	
ACV	23 (9,1)	15 (12,7)	8 (6,0)	0,145
EPOC	31 (12,3)	22 (18,6)	9 (6,7)	0,012
Fibrilación auricular	27 (10,7)	23 (19,5)	4 (3,0)	<0,001

CV:cardiovascular; AF: antecedente familiar; IMC: índice de masa corporal; EVP: enfermedad arterial vascular periférica; ACV: accidente cerebrovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

5.2.3. Riesgo isquémico y de sangrado de los pacientes a estudio

En la Tabla 18 se muestran los parámetros clínico-analíticos de los pacientes. La proporción de pacientes con riesgo hemorrágico alto fue mayor en el grupo de Clopidogrel (47,6% vs 17,5%), mientras que había un mayor número de pacientes con riesgo hemorrágico bajo en el grupo de Ticagrelor (62,9% vs 28%), $p < 0,001$.

Tabla 18. Parámetros clínico-analíticos y escalas de riesgo de los pacientes en función en función del inhibidor del receptor del ADP pautado al alta (los datos se expresan como n (%) o media \pm DE)

Variable	Total n=252	Clopidogrel n=118	Ticagrelor n=134	p valor
Creatinina	1,10 \pm 0,83	1,28 \pm 1,16	1,12 \pm 0,38	<0,001
Fracción de eyección	52,76 \pm 9,23	51,81 \pm 9,88	53,54 \pm 8,75	0,215
Troponina I pico	36,6 \pm 80,98	31, \pm 91,37	37,74 \pm 71,47	0,635
Hemoglobina	13,10 \pm 1,87	12,58 \pm 1,81	13,54 \pm 1,81	<0,001
Plaquetas	228,33 \pm 86,10	223,26 \pm 83,36	232,58 \pm 88,46	0,497
Escala CRUSADE^a				<0,001
Riesgo bajo	84 (46,9)	23 (28)	61 (62,9)	
Riesgo moderado	39 (21,8)	20 (24,4)	19 (19,6)	
Riesgo alto	56 (31,3)	39 (47,6)	17 (17,5)	

CRUSADE: "Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines". ^a Disponible en un 71 % de los pacientes.

En la Figura 5 se presenta la distribución del riesgo hemorrágico según la escala CRUSADE en función del antiagregante pautado al alta.

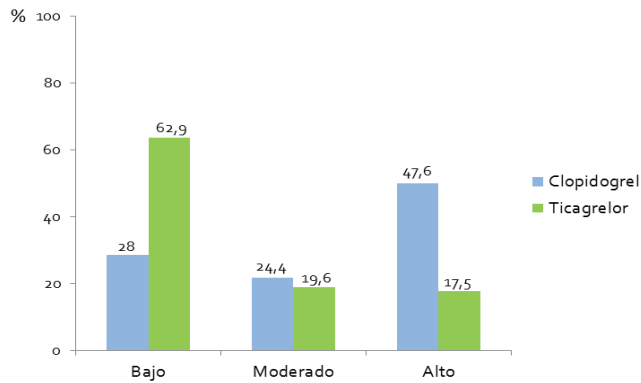


Figura 5. Distribución de los pacientes según el riesgo hemorrágico (escala CRUSADE).

No se observaron diferencias significativas en el riesgo isquémico entre los pacientes que se presentaron como SCASEST en función del inhibidor del ADP pautado al alta, Tabla 19.

Tabla 19. Escalas de riesgo isquémico de los pacientes con presentación clínica SCASEST

Variable	Total n=135	Clopidogrel n=74	Ticagrelor n=61	p valor
Escala TIMI^a				0,436
Riesgo bajo	30 (22,2)	13 (17,6)	17 (27,9)	
Riesgo intermedio	56 (41,5)	31 (41,8)	25 (41,0)	
Riesgo alto	36 (26,7)	21 (28,4)	15 (26,0)	
Escala GRACE^b				0,052
Riesgo bajo	36 (26,6)	14 (19,0)	22 (36)	
Riesgo intermedio	43 (31,8)	23 (31,1)	20 (32,8)	
Riesgo alto	24 (17,7)	17 (23,0)	7 (11,5)	

TIMI: "Thrombolysis in Myocardial Infarction"; GRACE: "Global Registry of Acute Coronary Events".

^aDisponible en 122 pacientes (90,4%). ^bDisponible en 103 pacientes (76,3%).

Una mayor proporción de pacientes en los que se prescribió Ticagrelor al alta tenían un menor riesgo hemorrágico cuantificado a través de un PRECISE-DAPT < 25 (76,8% vs 37% del grupo de Clopidogrel), mientras que un mayor porcentaje de pacientes en los que se prescribió Clopidogrel presentaban un riesgo hemorrágico mayor con un PRECISE-DAPT ≥ 25 (63% vs 23,2%), $p < 0,001$.

En el conjunto de pacientes con SCA un 60,9% del grupo de Ticagrelor tenían un riesgo isquémico alto (DAPT score ≥ 2), frente a un 49,5% del grupo de Clopidogrel, $p = 0,052$.

5.2.4. Variables relacionadas con el intervencionismo percutáneo

Hubo una mayor proporción de pacientes que recibieron Clopidogrel al alta en los que se había evidenciado una enfermedad multivaso en el cateterismo (72,9% vs 60,4%, $p = 0,067$), con mayor número de vasos enfermos (2,1 vs 1,8, $p = 0,009$) y en los que se había empleado la vía de acceso femoral (19,7 vs 3,7%, $p < 0,001$).

Encontramos un mayor porcentaje de pacientes que recibieron Ticagrelor al alta en los que se había llevado a cabo revascularización completa (73,9% vs 51,7%, $p < 0,001$). No hubo diferencias en cuanto al tipo de stent empleado, Tabla 20.

Tabla 20. Variables relacionadas con el intervencionismo coronario percutáneo en función del inhibidor del ADP al alta (los datos se expresan como n (%) o media±DE)

Variable	Total n=252	Clopidogrel n=118	Ticagrelor n=134	p valor
Enfermedad multivaso	167 (63,3)	86 (72,9)	81 (60,4)	0,067
Número de vasos media±DE	2,0±0,8	2,1±0,8	1,8±0,8	0,009
Vía acceso				<0,001
Radial	223 (88,8)	94 (80,3)	129 (96,3)	
Femoral	28 (11,2)	23 (19,7)	5 (3,7)	
% Estenosis media±DE	96,0±7,3	95,4±6,4	96,4±8,0	0,005
Tromboaspiración	54 (21,4)	19 (16,1)	35 (26,1)	0,154
Tipo stent				1,000
Convencional	48 (19,2)	24 (20,7)	24 (17,9)	
Farmacoactivo	202 (80,8)	92 (79,3)	110 (82,1)	
Diámetro del stent(media±DE)	3,1±0,6	3,0±0,6	3,2±0,6	0,124
Longitud del stent total (media±DE)	22,4±7,8	22,6±7,9	22,3±7,8	0,866
Flujo TIMI post ICP				0,132
1	3 (0,8)	1 (0,8)	2 (1,5)	
2	5 (2,0)	1 (0,8)	4 (3,0)	
3	243 (96,4)	115 (97,5)	128 (95,5)	
Nº stents totales (media±DE)	2,4±1,6	2,5±1,5	2,4±1,7	0,437
Revascularización completa	160 (63,5)	61 (51,7)	99 (73,9)	<0,001

ICP: intervencionismo coronario percutáneo; TIMI: "Thrombolysis in Myocardial Infarction"; N°: número.

5.2.5. Duración de la doble antiagregación y anticoagulación al alta

A un mayor porcentaje de pacientes tratados con Ticagrelor se les recomendó una duración de DAPT más prolongada (12 meses) frente a los tratados con Clopidogrel: 77,6% vs 50,9%, $p < 0,001$. Todos los pacientes con una duración de DAPT recomendada < 6 meses recibieron Clopidogrel. Se pauta anticoagulación oral exclusivamente en los pacientes que recibieron Clopidogrel (24 pacientes), Tabla 21.

Tabla 21. Duración de la DAPT recomendada en función del inhibidor del ADP pautado al alta (los datos se expresan como n (%))

Variable	Total n=252	Clopidogrel n=118	Ticagrelor n=134	p valor
Duración doble antiagregación				<0,001
No especificada	50 (19,8)	25 (21,2)	25 (18,7)	
12 meses	169 (67,1)	64 (54,2)	105 (78,3)	
6 meses	13 (5,2)	9 (7,7)	4 (3,0)	
<6 meses	20 (7,9)	20 (16,9)	0 (0,0)	
Anticoagulación al alta	24 (9,5)	24 (20,3)	0 (0,0)	<0,001

De los 54 pacientes que continuaron la DAPT a partir del año, 28 continuaron el tratamiento con Ticagrelor (23,9%) y 21 con Clopidogrel (23,1%), $p=1,000$; los 5 pacientes restantes continuaron con Prasugrel.

5.2.6. Eventos adversos en el seguimiento al año

No encontramos diferencias en el "end point" combinado MACE entre los pacientes en función del inhibidor del receptor del ADP pautado al alta. Se evidenció una mayor mortalidad total (10,3 vs 2,3%, $p=0,014$) y CV (5,4 vs 0,8, $p=0,050$) en los pacientes que recibieron Clopidogrel. De los 4 pacientes que fallecieron tras el ICP en el Hospital, 3 estaban tratados con Clopidogrel y 1 con Ticagrelor, uno falleció por causa CV y estaba tratado con Clopidogrel. Encontramos una mayor incidencia de sangrado por todas las causas (24,5 vs 16,8%, $p=0,150$) y sangrado TIMI mayor (11,1 vs 3,1%, $P=0,018$) en el grupo tratado con Clopidogrel, Tabla 22.

Tabla 22. Eventos adversos totales durante el primer año del ICP en función del tipo de tratamiento antiagregante n (%)

Variable	Total n=252	Clopidogrel n=118	Ticagrelor n=134	p valor
MACE	25 (10,4)	14 (12,6)	11 (8,5)	0,300
IAM	17 (7,3)	9 (8,5)	8 (6,3)	0,615
ST Definitiva	5 (2,0)	4 (3,3)	1 (0,7)	0,126
ACV	4 (1,7)	1 (0,9)	3 (2,3)	0,630
TLR	6 (2,5)	3 (2,8)	3 (2,3)	1,000
Muerte	15 (6)	12 (10,3)	3 (2,3)	0,014
Muerte CV	7 (2,9)	6 (5,4)	1 (0,8)	0,050
Sangrado total	49 (20,3)	27 (24,5)	22 (16,8)	0,150
Sangrado mayor	16 (6,8)	12 (11,1)	4 (3,1)	0,018

IAM: infarto agudo de miocardio, ST trombosis del stent, ACV: accidente cerebrovascular, TLR: revascularización de la lesión culpable, CV: cardiovascular.

Tipos de sangrado:

El sangrado de origen digestivo fue superior en el grupo de Ticagrelor (42,9 vs 30,8%), Tabla 23.

Tabla 23. Tipo de sangrado durante el primer año del ICP en función del tipo de tratamiento antiagregante n (%)

Sangrado	Total n=47	Clopidogrel n=26	Ticagrelor n=21
Urológico	9 (19,1)	5 (19,2)	4 (19)
Digestivo	17 (36,2)	8 (30,8)	9 (42,9)
Intracraneal	2 (4,3)	1 (3,8)	1 (4,8)
Acceso vascular	6 (12,8)	4 (15,4)	2 (9,5)
Epistaxis/cutáneo	12 (25,5)	7 (26,9)	5 (23,8)
Otros	1 (2,1)	1 (3,8)	0 (0)

Los pacientes tratados con Ticagrelor presentaron un riesgo menor de tener MACE en el seguimiento a un año [HR=0,659 (IC95%: 0,299-1,452), p=0,301].

En la Figura 6 se muestra la probabilidad de supervivencia sin MACE al año en los dos grupos de pacientes, sin mostrar diferencias significativas entre los grupos.

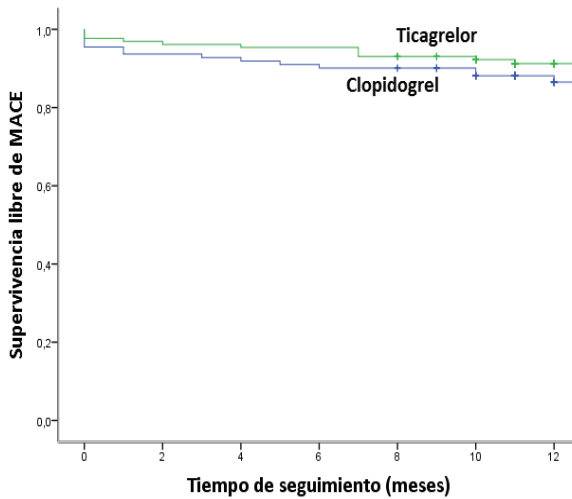


Figura 6. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de MACE al año de seguimiento en función del tratamiento al alta: Ticagrelor vs Clopidogrel, Long-rank p=0,294.

En la Figura 7 se muestra la probabilidad de supervivencia sin sangrado al año en ambos grupos de pacientes. Aunque la tasa de sangrado por todas las causas no mostró diferencias significativas entre los dos grupos, se aprecia una separación de las curvas desde el inicio del seguimiento que se mantiene con el tiempo.

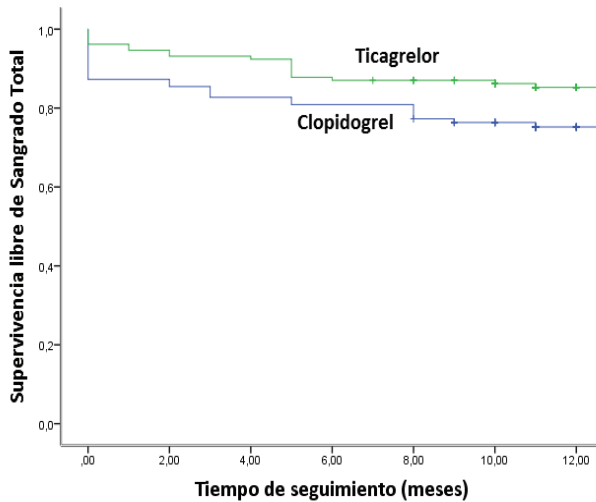


Figura 7. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de Sangrado por todas las causas (total) al año de seguimiento en función del tratamiento: Ticagrelor vs Clopidogrel, Long-rank $p=0,133$.

5.3. Análisis comparativo entre los pacientes que interrumpen y no interrumpen de forma prematura la doble antiagregación

Un 15,4% de los pacientes con seguimiento (42/273) interrumpió de forma prematura la DAPT durante el primer año. Interrumpieron el Clopidogrel 22 pacientes, el Ticagrelor 19 pacientes y 1 paciente el Prasugrel.

No encontramos diferencias en la incidencia de interrupción de la DAPT entre el Clopidogrel y el Ticagrelor (18,6% vs 14,2%, $p=0,394$).

Un 11,9% (5/42) suspendió los dos antiagregantes plaquetarios (AAS/Triflusal+ inhibidor del receptor del ADP). No hubo pacientes que interrumpieran el AAS ó Triflusal de forma aislada. Ninguno de los 7 pacientes en los que se pautó la combinación en comprimido único de AAS+ Clopidogrel al alta interrumpió el tratamiento.

En la Figura 8 se muestran los motivos de interrupción prematura de la DAPT, siendo el más frecuente la necesidad de cirugía o realización de estudios invasivos, en más de la mitad de los casos (25 pacientes). Además 5 pacientes interrumpieron la DAPT por decisión propia, 8 por decisión de su médico de atención primaria ó cardiólogo de área y 4 pacientes debido a sangrado.

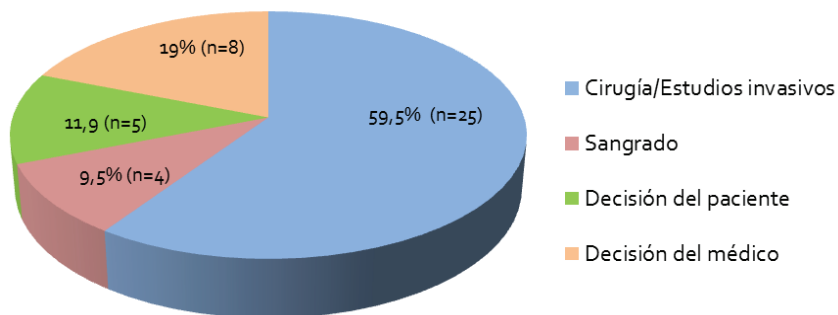


Figura 8. Distribución de los pacientes según el motivo de interrupción prematura de la DAPT. Sobre 42 pacientes (15,4%) que interrumpen.

En la Tabla 24 se exponen los motivos de interrupción de la DAPT en función del inhibidor del ADP plaquetario pautado al alta; similar entre el Clopidogrel y el Ticagrelor.

Tabla 24. Motivo de interrupción de la DAPT según el inhibidor del ADP plaquetario (sobre 42 pacientes que interrumpen)

Motivo de interrupción DAPT	Total	Clopidogrel	Ticagrelor	Prasugrel
Estudios invasivos/cirugía	25	12	13	0
Sangrado	4	2	1	1
Decisión del paciente	5	3	2	0
Decisión del médico	8	5	3	0

De los 42 pacientes que interrumpieron el tratamiento, a 26 (61,9%) se les había recomendado al alta una duración de DAPT de 12 meses, en 11 (26,2%) no estaba especificada y a 5 pacientes (12%) una duración de DAPT \leq 6 meses.

Un 14,5% (26/179) de los pacientes con una prescripción de 12 meses de DAPT al alta interrumpieron el tratamiento, frente a un 18,3% (11/60) de los pacientes con una duración no especificada y un 15,15% (5/33) con una duración recomendada \leq 6 meses.

Dos pacientes interrumpieron la DAPT en el primer mes desde el ICP (4,8%); 13 pacientes entre el 1º y 6º mes (31%) y 27 pacientes entre el 6º mes y el primer año del ICP (64,2%).

La mediana de tiempo desde el ICP al momento de interrupción fue de 206,5 días.

De los 42 pacientes que interrumpieron la DAPT de forma prematura, un 52,4% reanudaron el tratamiento (22/42). El tiempo medio de interrupción de DAPT fue de $6,7 \pm 4,2$ días, la mediana de 6 días, con un rango de 1-22 días. En 4 pacientes (9,5%) la duración de la interrupción de DAPT fue <5 días, siendo superior en el resto de los casos.

De los 25 pacientes sometidos a cirugías ó procedimientos invasivos, 19 (76%) suspendieron la DAPT de forma temporal. En la tabla 25 se refleja el tipo de cirugía ó procedimiento invasivo al que fueron sometidos los pacientes.

Tabla 25. Tipo de cirugía y procedimiento invasivo

Cirugía/Procedimientos invasivos	N
PAAF pulmón	1
Carcinoma de laringe	2
Cirugía cardiaca:	
Trasplante cardiaco	1
Revascularización coronaria	1
Cirugía valvular aórtica	1
Apendicitis aguda gangrenosa	1
Colecistitis aguda	1
Fractura ósea	4
Colocación catéter hemodiálisis	1
Neoplasia maligna pulmón	1
Colonoscopia	3
Sustitución catéter urológico	1
Cistoscopia	1
Biopsia de próstata	1
Prótesis de cadera	1
Estudio angiología vascular	1
Gastrectomía	1
Colecistectomía	1
Cirugía menor	1

PAAF: Punción aspiración con aguja fin a.

Únicamente en dos pacientes que fueron sometidos a una cirugía o un procedimiento invasivo se realizó terapia puente con un antagonista intravenoso de acción corta de los receptores de GpIIb/IIIa, en ambos casos fue Tirofiban. Uno precisaba la colocación de un catéter de hemodiálisis, había transcurrido menos de un mes (24 días) del ICP con implante de stent FA (Everolimus). El otro paciente precisaba una biopsia para filiación de una neoplasia de pulmón, habían transcurrido 70 días del ICP y había sido tratado también con stent FA (Biolimus); ambos casos eran SCACEST. Se suspendió el inhibidor ADP plaquetario en el primer paciente y los dos antiagregantes en el segundo pautándose Tirofiban+ Enoxaparina peri-

procedimiento. Ninguno de estos pacientes presentaron MACE ni sangrado. En otro paciente con SCACEST y tratado con stents FA que precisó recambio de catéter urológico doble J a los 3 meses del ICP se realizó "switch-down" de Ticagrelor a Clopidogrel peri-procedimiento y se pautó nuevamente Ticagrelor al alta. En el resto de los pacientes se sustituyó temporalmente el antiagregante sin terapia puente, reiniciándose el mismo inhibidor del ADP que llevaba antes de la intervención.

De los 4 pacientes que interrumpieron la DAPT por sangrado, dos estaban en tratamiento con Clopidogrel, uno con Prasugrel y uno con Ticagrelor. En tres pacientes el sangrado fue de origen digestivo y en 1 caso debido a hemoptisis (Prasugrel). Dos pacientes reiniciaron la DAPT con el mismo antiagregante y dos suspendieron el inhibidor del ADP plaquetario definitivamente.

De los pacientes que decidieron suspender la DAPT por decisión propia, 3 estaban tratados con Clopidogrel y 2 con Ticagrelor. Tres de ellos eran inmigrantes y uno de ellos tenía antecedentes de alteración de la salud mental en tratamiento. Un paciente suspendió de forma voluntaria la DAPT por motivos económicos, y se sustituyó el Ticagrelor por Clopidogrel.

5.3.1. Características sociodemográficas de los pacientes

En la Tabla 26 se describen las características sociodemográficas de los pacientes a estudio en función la interrupción o no interrupción de la DAPT en el primer año. Aunque no se observan diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las variables demográficas consideradas, entre los pacientes que interrumpieron la DAPT hubo un mayor % de varones (85,7 vs 71,4%), próximo a la significación ($p=0,058$).

Tabla 26. Características sociodemográficas de los pacientes en función del grupo de estudio: Interrupción vs no interrupción de la DAPT (los datos se expresan como n (%) o media±DE)

Variable	Total n=273	No interrumpen n=231	Sí interrumpen n=42	p valor
Edad media ±DE (años)	67,7±13,4	67,4±13,7	69,4±11,5	0,465
Sexo varón	201 (73,6)	165 (71,4)	36 (85,7)	0,058
Domicilio				
Zaragoza provincia	215 (78,8)	179 (77,5)	36 (85,7)	0,306
Otros	58 (21,2)	52 (22,5)	6 (14,3)	
Inmigrante	18 (6,6)	15 (6,5)	3 (7,1)	0,903

5.3.2. Antecedentes clínicos de los pacientes

En la Tabla 27 se presentan los antecedentes clínicos según la interrupción o no de la DAPT, no encontrando diferencias significativas entre ambos grupos en las variables clínicas analizadas, salvo un IMC algo mayor en los que no interrumpieron ($27,9 \pm 4,2$ vs $26,3 \pm 3,6$, $p=0,034$).

Tabla 27. Antecedentes clínicos de los pacientes según grupo de estudio:
Interrupción vs no interrupción de la DAPT
(los datos se expresan como n (%) o media± DE)

Antecedentes clínicos	Total n=273	No interrumpen n=231	Sí interrumpen n=42	p valor
Alteración salud mental	39 (14,3)	33 (14,3)	6 (14,3)	0,443
Hipertensión arterial	175 (64,1)	146 (63,2)	29 (69,0)	0,623
Dislipemia	136 (49,8)	111 (48,1)	25 (59,5)	0,327
Diabetes Mellitus	83 (30,4)	69 (29,9)	14 (33,3)	0,764
Tabaquismo	125 (45,8)	102 (44,2)	23 (54,8)	0,432
AF cardiopatía isquémica	17 (6,2)	15 (6,5)	2 (4,8)	0,878
IMC medio±DE (kg/m ²)	27,6±4,1	27,9±4,2	26,3±3,6	0,034
Sobrepeso (IMC>25)	179 (65,6)	157 (68,0)	22 (52,4)	0,080
Insuficiencia renal	42 (15,4)	33 (14,3)	9 (21,4)	0,481
EVP	32 (11,7)	26 (11,3)	6 (14,3)	0,838
Cardiopatía isquémica	68 (24,9)	55 (23,8)	13 (31,0)	0,607
Revascularización coronaria	53 (19,4)	43 (18,6)	10 (23,8)	0,819
Percutánea	41 (15,0)	33 (14,3)	8 (19,0)	0,624
Quirúrgica	9 (3,3)	8 (3,5)	1 (2,4)	
Ambas	3 (1,1)	2 (0,9)	1 (2,4)	
ACV	23 (8,4)	17 (7,4)	6 (14,3)	0,331
EPOC	32 (11,7)	25 (10,8)	7 (16,7)	0,556
Fibrilación auricular	27 (9,9)	20 (8,7)	7 (16,7)	0,274

CV:cardiovascular; AF: antecedente familiar; IMC: índice de masa corporal; EVP: enfermedad arterial vascular periférica; ACV: accidente cerebrovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

5.3.3. Riesgo isquémico y de sangrado de los pacientes

No se encontraron diferencias según el riesgo hemorrágico de los pacientes entre los dos grupos, Tabla 28.

Tabla 28. Parámetros clínico-analíticos y escalas de riesgo de los pacientes en función del grupo de estudio: Interrupción vs no interrupción de la DAPT (los datos se expresan como n (%), media±DE)

Variable	Total n=273	No interrumpen n=231	Sí interrumpen n=42	p valor
Creatinina	1,09±0,80	1,06±0,73	1,25±1,14	0,508
Fracción de eyección	52,18±10,23	52,51±9,67	50,28±13,00	0,571
Escala CRUSADE^a				0,606
Riesgo bajo	93 (48,9)	81 (50,0)	12 (42,9)	
Riesgo moderado	41 (21,6)	33 (20,4)	8 (28,6)	
Riesgo alto	56 (29,5)	48 (29,5)	8 (28,6)	

CRUSADE: "Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines". ^a Disponible en 69,6% de los pacientes.

5.3.4. Presentación clínica y variables relacionadas al intervencionismo percutáneo

Tampoco objetivamos diferencias en función de la presentación clínica en los pacientes que interrumpieron de forma prematura la DAPT (16,3% SCACEST vs 14,5% SCASEST, p=0,739).

Se muestran en la Tabla 29 todas las variables relacionadas con el intervencionismo coronario percutáneo según la interrupción del tratamiento, no se encontraron diferencias en cuanto al tipo de stent implantado, se había empleado stent FA en un 81% de los pacientes que interrumpieron la DAPT vs un 79% en los que no interrumpieron, p=1,000.

Tabla 29. Variables relacionadas con el intervencionismo coronario percutáneo según la interrupción vs no interrupción de la DAPT (los datos se expresan como n (%) o media±DE)

Variable	Total n=273	No interrumpen n=231	Sí interrumpen n=42	p valor
Enfermedad multivaso	180 (65,9)	152 (65,8)	28 (66,7)	0,668
Tipo stent				1,000
Convencional	55 (20,3)	47 (20,5)	8 (19,0)	
Farmacoactivo	216 (79,7)	182 (79,5)	34 (81,0)	
Stents totales media±DE	2,4±1,6	2,4±1,6	2,2±1,3	0,773
Revascularización completa	188 (65,9)	150 (65,4)	28 (69,0)	0,833

ICP: intervencionismo coronario percutáneo; TIMI: "Thrombolysis in Myocardial Infarction".

5.3.5. Eventos adversos en el seguimiento al año

Un 22.2% de los pacientes que interrumpieron de forma prematura la DAPT a partir del 6º mes presentaron el "end point" combinado MACE frente al 7,6% que la interrumpió en los 1-6 meses y ninguno de los que la interrumpió durante el primer mes, Tabla 30.

Tabla 30. MACE al año de seguimiento en función del momento de interrupción prematura de la DAPT (sobre 42 pacientes, n (%))

Variable	1º mes	1-6ºmes	6ºmes-1 año
Pacientes que interrumpen	2 (4,8)	13 (31)	27 (64,2)
MACE	0	1 (7,6)	6 (22,2)

De los 7 pacientes que presentaron MACE, 5 habían suspendido temporalmente la DAPT (todos durante un periodo ≥ 5 días) y 2 pacientes la interrumpieron de forma definitiva.

Los pacientes que interrumpieron de forma prematura la DAPT presentaron una mayor incidencia anual de MACE (16,7 vs 8,2%, $p=0,093$) y de forma significativa de IAM (14,3 vs 5,2%, $p=0,041$) y TLR (7,1 vs 1,3%, $p=0,049$) en comparación con los que no interrumpieron la DAPT. Aunque de forma no significativa, los pacientes que interrumpieron la DAPT presentaron una mayor incidencia al año de trombosis del stent (4,8% vs 1,3%, $p=0,076$). De los dos casos de ST del grupo que interrumpió la DAPT, ambas fueron tardías (ocurrieron a partir del 6º mes del ICP) y un paciente había suspendido ambos antiagregantes. El tiempo desde la interrupción de la DAPT hasta la ST fue de 7 y 9 días en estos dos pacientes. Tanto la mortalidad total como la mortalidad CV fue superior en el grupo que no interrumpió la DAPT, no significativo, Tabla 31.

Tabla 31. Eventos adversos en un año en función de la interrupción vs no interrupción de la DAPT, n (%)

Variable	Total n=273	No interrumpen n=231	Sí interrumpen n=42	p valor
MACE	26 (9,5%)	19 (8,2%)	7 (16,7%)	0,093
IAM	18 (6,6)	12 (5,2)	6 (14,3)	0,041
ST Definitiva	5 (1,8)	3 (1,3)	2 (4,8)	0,076
ACV	5 (1,8)	3 (1,3)	2 (4,8)	0,171
TLR	6 (2,2)	3 (1,3)	3 (7,1)	0,049
Muerte	15 (5,5)	14 (6,1)	1 (2,4)	0,480
Muerte CV	7 (2,6)	7 (3,0)	0 (0,0)	0,600

IAM: infarto agudo de miocardio; ST trombosis del stent; ACV: accidente cerebrovascular; TLR: revascularización de la lesión culpable; CV: cardiovascular.

En la Figura 8 se muestra la probabilidad de supervivencia sin MACE al año en los dos grupos de pacientes. Aunque no se observaron diferencias significativas entre los grupos; se evidencia una separación de las dos curvas a partir del 6º mes.

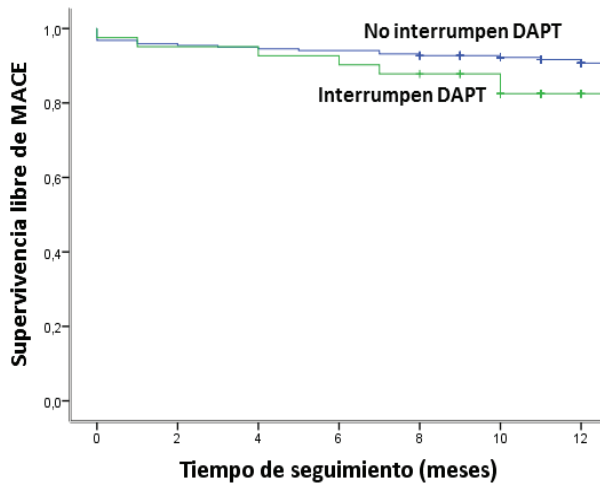


Figura 9. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de MACE al año de seguimiento en función de la interrupción vs no interrupción de la DAPT, Long-rank $p=0,100$.

5.3.6. Interrupción de la doble antiagregación como factor pronóstico

Los pacientes que interrumpieron la DAPT de forma prematura tuvieron un riesgo superior de tener MACE durante el primer año, sin alcanzar la significación estadística [HR=2,076 (IC95%: 0,872-4,938), $p=0,099$].

Los pacientes en los que se realizó tromboaspiración y por tanto en los que se evidenció trombo angiográfico severo, también presentaron un aumento significativo de MACE en el seguimiento a un año [HR: 2,310 (IC95%: 1,060-5,033)] y los que fueron tratados con stent convencional [HR: 2,209 (IC95%: 0,985-4,957)], este último de forma no significativa.

La edad ≥ 75 años se asoció a un incremento significativo de sangrado por todas las causas (total) en el seguimiento a un año [HR: 2,099 (IC 95% 1,217-3,620)]. El “switch” de inhibidor del receptor del ADP plaquetario no se asoció a un incremento de MACE ni de sangrado en el seguimiento, Tabla 32.

Tabla 32. Análisis univariante de Cox: MACE y Sangrado al año

	HR (IC95%) MACE	p valor	HR (IC95%) SANGRADO	p valor
Sexo (mujer vs varón)	0,499 (0,172-1,447)	0,201	1,351 (0,757-2,411)	0,309
Inmigrante	1,122 (0,265-4,752)	0,875	0,240 (0,033-1,738)	0,158
Edad≥75 años	1,826 (0,846-3,940)	0,125	2,099 (1,217-3,620)	0,008
HTA	1,520 (0,639-3,617)	0,344	1,175 (0,658-2,099)	0,585
DM	1,030 (0,448-2,369)	0,945	1,222 (0,690-2,164)	0,492
Tabaquismo	0,715 (0,325-1,576)	0,406	0,654 (0,372-1,150)	0,141
DLP	1,377 (0,632-2,998)	0,420	1,185 (0,687-2,045)	0,541
Sobrepeso	0,886 (0,402-1,952)	0,764	0,892 (0,510-1,559)	0,688
Insuficiencia renal	1,000 (0,344-2,905)	0,999	1,403 (0,704-2,798)	0,336
Enf Vascular periférica	0,973 (0,292-3,244)	0,965	1,766 (0,860-3,625)	0,121
Enfermedad Multivaso	1,777 (0,713-4,425)	0,217	1,334 (0,732-2,431)	0,347
Vía de acceso (femoral vs radial)	1,693 (0,583-4,916)	0,333	1,882 (0,917-3,862)	0,085
Stent convencional (vs farmacoactivo)	2,209 (0,985-4,957)	0,055	1,103 (0,567-2,146)	0,773
Tromboaspiración	2,310 (1,060-5,033)	0,035	0,819 (0,421-1,595)	0,558
TIMI postICP<2	4,372 (0,592-32,294)	0,148	2,028 (0,280-14,680)	0,484
Inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa	1,250 (0,535-2,922)	0,607	0,938 (0,496-1,774)	0,845
Revascularización completa	0,794 (0,360-1,750)	0,567	0,774 (0,442-1,353)	0,368
“Switch” de antiagregante	1,548 (0,651-3,684)	0,323	1,276 (0,670-2,433)	0,458
Interrupción prematura DAPT	2,076 (0,872-4,938)	0,099	-----	
Antiagregante alta (Ticag.vs Clopid.)	0,695 (0,299-1,452)	0,301	0,657 (0,374-1,154)	0,144
Anticoagulación alta	0,422 (0,057-3,111)	0,397	1,732 (0,781-3,841)	0,177

HTA: Hipertensión arterial; DM: Diabetes Mellitus; DLP: Dislipemia; Enf: Enfermedad; TIMI post-ICP “Thrombolysis in Myocardial Infarction”, flujo TIMI tras el ICP; DAPT: Doble antiagregación plaquetaria; Ticag: Ticagrelor; Clopid: Clopidogrel.

6. DISCUSIÓN

6.1. Consideraciones generales

Nuestro estudio incluyó un total de 283 pacientes de los que un 50,2% (142 pacientes) se presentaron como SCACEST. Llama notablemente la atención la relación 1/1 entre SCASEST/SCACEST de los pacientes de nuestra muestra, a pesar de que fueron incluidos de forma consecutiva. Habitualmente la relación SCASEST/SCACEST descrita en la literatura suele ser de 1,5-2, aunque hemos encontrado una relación similar en otros estudios observacionales, como en el de Yudi et al., de 3882 pacientes consecutivos con SCA sometidos a ICP entre los años 2009 y 2013, en que un 49% de los pacientes se presentaron como SCACEST y un 51% como SCASEST (124). Varios motivos podrían explicar esta relación SCASEST/SCACEST en nuestra muestra: primero, se incluyeron sólo los pacientes con SCA sometidos a ICP, los pacientes con SCASEST son sometidos en menor medida a un tratamiento intervencionista en comparación con los que se presentan como SCACEST, en el que hoy día prácticamente la totalidad de estos pacientes son sometidos a un procedimiento invasivo (9); segundo, el hecho de que el periodo de inclusión fuera de 6 meses (desde Julio 2015 a Enero 2016) podría explicar el que se tratara de un momento temporal concreto y limitado en el tiempo y en el que por azar hubo un gran número de SCACEST.

Los pacientes con SCASEST, como se recoge en los resultados, eran de mayor edad, tenían entre sus antecedentes más problemas relacionados con la salud mental, de hipertensión arterial, dislipemia, insuficiencia renal, arteriopatía periférica y cardiopatía isquémica en comparación con los pacientes con SCACEST, todos ellos de forma significativa. Además, había una mayor proporción de diabéticos y mujeres entre los pacientes con SCASEST. Estos resultados concuerdan con la evidencia científica disponible que describe una mayor edad, comorbilidad y antecedentes de cardiopatía isquémica en pacientes con SCASEST (5, 16, 125, 126).

Cabe destacar la pequeña proporción de mujeres de nuestro estudio, que sólo representaron un 26,5% del total de pacientes. Las mujeres, en comparación con los hombres suelen estar infradiagnosticadas y por tanto infratratadas, con menores índices de revascularización, tanto percutánea como quirúrgica. El motivo fundamental reside en que los síntomas que presentan no son tan típicos como en el varón (127). Por otro lado, la elevada presencia de SCACEST en nuestro estudio (la mitad de los casos) con un porcentaje de hombres en este grupo cercano al 77% influye en que el total de mujeres en el conjunto de la muestra sea tan bajo.

Se realizó ICP primaria en más del 90% de los pacientes con SCACEST. La vía de acceso radial fue la preferida en la gran mayoría de los procedimientos. Desde el 2003, año en el que se implementó dicha técnica en nuestro centro, el abordaje radial ha tenido un aumento exponencial hasta establecerse como la vía de acceso vascular habitual para la realización de la gran mayoría de los procedimientos intervencionistas. Su uso se ha asociado a una disminución de complicaciones vasculares y sangrado en comparación con el abordaje femoral, llegando incluso a demostrar una reducción significativa de la mortalidad en algunos trabajos (128).

En conjunto, el stent preferido fue el farmacoactivo (de segunda y tercera generación) aunque se trató a un mayor número de pacientes con SCACEST con stent convencional (27,9% vs 13,6% en pacientes con SCASEST, $p=0,005$). Los stents FA de segunda y tercera generación han mostrado una mayor eficacia en comparación con los SNFA y los FA de primera generación, disminuyendo la necesidad de nueva revascularización y la trombosis del stent, aunque sin un claro impacto sobre la mortalidad (129-132). Sin embargo, un riesgo elevado de sangrado o la necesidad de acortar el periodo de antiagregación por las características y la comorbilidad asociada del paciente (intervenciones pendientes, afectación neoplásica concomitante, etc) pueden ser motivos para emplear un stent convencional. Además, las lesiones coronarias en el paciente con SCACEST suelen ser menos complejas: los vasos coronarios son habitualmente de mayor diámetro, la extensión de la enfermedad coronaria es menos difusa y las placas ateroscleróticas tienden a ser menos

calcificadas, todo ello conlleva un menor riesgo de restenosis lo que favorecería el uso de stent convencional.

La incidencia del "end-point" combinado MACE (muerte cardiovascular, IAM no fatal, revascularización de la lesión culpable y trombosis definitiva del stent) fue del 9,5% al año y del 13,5% a los dos años, que se trata de un buen resultado a medio-largo plazo. En el estudio PRODIGY que evaluaba una duración de 6 meses frente a 24 meses de DAPT en pacientes tratados con stent, la tasa de eventos cardiovasculares mayores a los dos años fue de un 19,2% en pacientes tratados con stents liberadores de Everolimus, un 27,8% en pacientes tratados con Zotarolimus y un 32,1% en los tratados con stents convencionales; si bien hay que tener en cuenta que en el "end-point" combinado del estudio mencionado se incluía la muerte por todas las causas (76), en lugar de mortalidad CV como nuestro estudio.

En cuanto a la trombosis del stent, fue de 1,83% al año y se mantuvo en este porcentaje durante todo el seguimiento. Se trata de una incidencia de ST ligeramente superior a la registrada en los estudios realizados con stents de segunda generación, de un 0,8-1,3% anual (130, 133-137), aunque la muestra de pacientes de nuestro estudio era mucho más pequeña que la de los estudios diseñados a evaluar específicamente la incidencia de la ST.

La mortalidad al mes en nuestro estudio fue del 2,6% (3,7% en SCACEST y 1,4% en SCASEST) y la mortalidad intrahospitalaria del 1,5%. Se trata de un resultado claramente inferior a la mortalidad intrahospitalaria objetivada en el estudio MASCARA que fue del 5,7% (3,9% en SCASEST; 7,6% en SCACEST y 8,8% en SCA indeterminado), del estudio DIOCLES que fue del 4,1% y del estudio RECALCAR, que fue del 7,8% en hospitales españoles de nuestro rango (5, 125, 138). Conviene tener en consideración que estos estudios fueron realizados en España hace 12, 6 y 8 años respectivamente. Además, estos estudios más antiguos incluían a pacientes manejados también de forma conservadora, lo que hace más heterogéneo este grupo de enfermos. Datos más actuales sobre la mortalidad a los 30 días tras un IAM la describen en torno al 5% (139). Por otro lado, la mortalidad al mes en pacientes con

SCACEST disminuye al 3-5% cuando son tratados mediante ICP primaria (140-142), lo que se aproxima más a nuestros resultados.

En pacientes con SCACEST la mortalidad descrita al año se encuentra en torno al 5-10% y en los SCASEST entre el 8-15% (143-145). En nuestro estudio la mortalidad al año fue del 5,5% (6,7% SCACEST vs 4,3% SCASEST, $p=0,437$). Sin embargo, a los dos años la relación se suele invertir y la mortalidad de los pacientes con SCASEST puede llegar a duplicar a los SCACEST (146). En nuestra muestra la relación también se invirtió y la mortalidad a los dos años en los pacientes con SCASEST fue superior que en los SCACEST (7,5% vs 9%), si bien este aumento no fue estadísticamente significativo. No encontramos diferencias significativas en ninguno de los eventos isquémicos en función del tipo de SCA en el seguimiento.

Objetivamos una incidencia anual de sangrado por todas las causas del 19% y de un 28,7% al final del seguimiento. A primera vista podrían considerarse cifras muy altas en comparación con los estudios clínicos randomizados (ECR). No obstante, conviene remarcar que además de que en los estudios observacionales de la práctica diaria habitual, la incidencia de eventos adversos es mayor que en los ERC, en nuestro estudio hemos considerado el sangrado por todas las causas a todo el que precisara cualquier atención médica, sin necesidad de ingreso hospitalario. Además, difiere de los criterios de sangrado TIMI menor, mucho más específicos (hematuria franca, hematemesis, evidencia de sangrado con descenso de Hb ≥ 3 g/dl pero hematocrito $\geq 15\%$).

En el estudio de Bergmeijer et al., de 354 pacientes con SCA tratados con Ticagrelor se detectó una incidencia anual de cualquier sangrado de un 30,2%, siendo el motivo más frecuente el sangrado asociado al ICP, de un 15,2% (95). El sangrado digestivo fue la causa sólo en un 2,3% de los casos, a diferencia de nuestro estudio en que fue la etiología predominante alcanzando un 34,6% de todos los sangrados y que fue precisamente más frecuente en los pacientes tratados con Ticagrelor .

6.2. Doble antiagregación plaquetaria

Una mayor proporción de pacientes con SCACEST recibieron Ticagrelor al alta en comparación con los SCASEST (53,5vs 44%, $p<0,001$), a pesar de existir un riesgo de sangrado similar entre los dos grupos. La prescripción de Ticagrelor fue superior a la de otros estudios observacionales recientemente publicados, como en el de Yudi et al., que fue de un 14,3% ó el de Castini et al., de 510 pacientes con SCA en los que se prescribió Ticagrelor al alta en un 29% (124, 147). Sin embargo, resultó inferior a la del registro SWEDEHEART de más de 28000 pacientes con SCA, en el que la prescripción de Ticagrelor superó el 80% cuando los pacientes fueron sometidos a ICP (148). A destacar el escaso uso de Prasugrel en nuestra muestra, únicamente se pautó al alta en 23 pacientes (8,2%). Ello es reflejo de la actividad habitual, ya que el uso de ese fármaco está muy limitado en nuestro medio. El estudio PRAGUE-18 que comparó directamente el Ticagrelor con el Prasugrel en pacientes con SCACEST sometidos a ICP primaria demostró una eficacia similar entre ambos antiagregantes (149). Los pacientes tratados con Prasugrel presentan un mayor riesgo de sangrado cuando la edad supera los 75 años y en los pacientes con bajo peso (<60Kg) y está contraindicado cuando hay historia previa de ictus. Cuando se excluyen estas condiciones, no se han demostrado sin embargo diferencias en el sangrado mayor entre los dos nuevos antiagregantes. Está especialmente indicado en pacientes con SCACEST y diabetes mellitus y cuando se conoce la anatomía coronaria del paciente (9).

Evidenciamos un menor uso de lo esperado de los nuevos antiagregantes plaquetarios en estos pacientes con SCA e implante de stent, que como es conocido presentan un grado de recomendación de Clase I en las guías actuales de práctica clínica (41). Alrededor de un tercio de los pacientes presentaban un riesgo hemorrágico alto y 24 pacientes llevaban anticoagulación oral asociada, por lo que en estos casos el uso de Clopidogrel estaría justificado, pero descontando estos pacientes todavía hay en nuestro estudio un importante número de casos sin contraindicación para el uso de los nuevos antiagregantes y que no son tratados de forma adecuada. A

pesar de las recomendaciones actuales, en nuestro medio parece existir “un cierto miedo” al uso de los antiagregantes más potentes, lo que ocurre especialmente en los pacientes más ancianos.

En 33 pacientes la duración de DAPT recomendada al alta fue menor ó igual a 6 meses, de los cuales 24 recibieron tratamiento con anticoagulación oral asociada; un 36,4% (12/33) tenían un riesgo hemorrágico alto. En los pacientes tratados con triple terapia antitrombótica el tiempo de la DAPT se acorta con el objetivo de minimizar las posibles complicaciones hemorrágicas. También en los pacientes con riesgo hemorrágico alto se contempla acortar la duración de la DAPT, aunque se trate de un SCA en el que el tratamiento doble antiagregante está indicado durante un año según las guías clínicas, si bien en este contexto se debe valorar el riesgo/beneficio en cada paciente de forma individualizada (41).

Un 21,5 % de los pacientes continuaron la DAPT a partir del año del ICP. Llama notablemente la atención que los pacientes que continuaron la DAPT tenían un mayor riesgo hemorrágico (valorado a través de la escala PRECISE-DAPT) que los que no la continuaron. Nuestro estudio se realizó antes de la inclusión en las guías de práctica clínica de ambas escalas de riesgo (DAPT y PRECISE-DAPT) y de los resultados del estudio PEGASUS, que mostraba la eficacia en la continuación de Ticagrelor en pacientes con IAM más allá del año. En este citado estudio encontraron un beneficio especial con las dosis de 60mg/12 horas en pacientes con IAM en los dos años previos y que no habían interrumpido el tratamiento con el inhibidor del receptor del ADP plaquetario o lo habían suspendido menos de un año antes (150). Sin embargo, el hecho de que los pacientes que continuaron la DAPT a partir del año presentaran paradójicamente un mayor riesgo hemorrágico, en los que estaría menos indicada dicha prolongación, puede ser un indicativo de una falta de coordinación entre la atención hospitalaria y la asistencia ambulatoria del paciente, con el déficit de información necesaria en el informe de alta como una de las causas.

En nuestro medio la suspensión definitiva ó prolongación de la DAPT a partir del año se lleva a cabo en la mayoría de los casos por el médico de atención primaria y no siempre con la colaboración del cardiólogo de área. Puede haber ocasiones en las

que el paciente continúe el tratamiento antiagregante más allá del año a pesar de la indicación expresa en el informe de alta. En otras, como se recoge hasta en un 21% de los pacientes de nuestro estudio, no se especifica la duración de la DAPT recomendada al alta, lo que puede hacer que se prolongue más allá de lo necesario.

6.3. Ticagrelor versus Clopidogrel

Los pacientes que recibieron Clopidogrel (118 pacientes) en comparación con los que recibieron Ticagrelor (134 pacientes), eran mayores y existía entre ellos una mayor proporción con antecedentes de insuficiencia renal, cardiopatía isquémica, EPOC y fibrilación auricular permanente. Si bien en el estudio aleatorizado PLATO, que comparó el Ticagrelor con el Clopidogrel en 18624 pacientes con SCA, no se encontraron diferencias significativas entre las características basales de ambos grupos (48), en los estudios observacionales de Castini et al. y Yudi et al. y también en el registro SWEDEHEART que incluían a pacientes de la práctica habitual, sí que evidenciaron, al igual que en nuestro caso, una mayor comorbilidad en los pacientes que recibían Clopidogrel (124, 147, 148).

En nuestro estudio encontramos una mayor proporción de pacientes en los que se pautó Ticagrelor al alta que se presentaron como SCACEST (54,5 % vs 37,3%). Los pacientes con SCACEST eran más jóvenes y presentaban una menor comorbilidad. Además, a pesar de que el grado de recomendación en las guías de práctica clínica del tratamiento con Ticagrelor es el mismo en las dos formas de SCA (clase IB), los pacientes con SCACEST presentan un riesgo trombótico mayor, lo que justificaría el uso de un antiagregante más potente (41, 151).

No hubo diferencias entre ambos antiagregantes en cuanto al tipo de stent empleado. Se seleccionó en mayor medida el acceso femoral en pacientes tratados con Clopidogrel, los motivos que podrían explicar este hallazgo pudieron ser: la mayor edad de los pacientes, que puede condicionar en ocasiones un peor calibre y tortuosidad de la arteria radial, subclavia y troncos supraórticos y la peor situación

hemodinámica del grupo del Clopidogrel, que también apoya el uso del acceso femoral por ofrecer una mayor rapidez en el ICP.

Encontramos una mayor proporción de pacientes con revascularización completa en el grupo de pacientes tratados con Ticagrelor al alta (73,9 vs 51,7% en los tratados con Clopidogrel). Probablemente este resultado esté relacionado con el mayor uso de Ticagrelor en pacientes con SCACEST, grupo en los que se consigue con más frecuencia una revascularización completa, ya que en este contexto es menos frecuente la enfermedad multivazo, al tratarse de personas más jóvenes, con menos factores de riesgo y comorbilidad asociados.

Una menor proporción de pacientes que recibieron Ticagrelor al alta presentaban un riesgo hemorrágico alto, valorado por la escala CRUSADE (17,5% vs 44,6%) y la PRECISE-DAPT (23,2% vs 63% con puntuación ≥ 25). De forma complementaria y concordante con estos resultados, los tiempos de DAPT recomendados al alta fueron más largos en los pacientes que recibieron Ticagrelor: a un 79,1% de los pacientes se les pautó al alta una duración de 12 meses de DAPT, frente a un 53,3% de los tratados con Clopidogrel. Todos los pacientes con una prescripción de DAPT menor de 6 meses recibieron Clopidogrel, recordemos que todos los que precisaban terapia anticoagulante (24 pacientes) recibieron únicamente Clopidogrel, que implica tiempos de DAPT más cortos (41).

La incidencia de IAM al año fue inferior en el grupo de Ticagrelor, sin alcanzar la significación estadística (6,3 vs 8,5%, $p=0,615$). En el estudio PLATO, de un mayor número de pacientes, se evidenció una reducción significativa de IAM en el grupo tratado con Ticagrelor (5,8 vs 6,9%, $p=0,005$), que como se puede comprobar fue menor en valores absolutos que en nuestro estudio, pero estadísticamente significativa por el mayor tamaño muestral que fue de más de 18000 pacientes (48).

Evidenciamos una incidencia anual de trombosis definitiva del stent más alta en los pacientes que recibieron Clopidogrel en comparación con los que recibieron Ticagrelor (3,4% vs 0,7%, $p=0,126$). En el subanálisis del estudio PLATO de pacientes

sometidos a ICP se encontró una reducción significativa de la trombosis del stent en los pacientes tratados con Ticagrelor (1,3 % vs 1,9%, $p=0,009$) (152).

Hubo un incremento significativo de la mortalidad por todas las causas (10,3% vs 2,3%, $p=0,014$) y de mortalidad CV en el límite de la significación (5,4% vs 0,8%, $p=0,05$) en los pacientes que recibieron Clopidogrel al alta en comparación con los que recibieron Ticagrelor. En el estudio PLATO, el uso de Ticagrelor en comparación con el Clopidogrel redujo la mortalidad total (5,9% vs 4,5%, $p<0,001$) y por causa CV (5,1% vs 4%, $p=0,001$) (48). En el registro SWEDEHEART, se objetivó una asociación significativa entre el tratamiento con Ticagrelor y una menor mortalidad [HR 0,83 (IC 95% 0,78-0,93)], que fue más importante en pacientes sometidos a ICP (148).

Contrario a lo esperado, encontramos una mayor incidencia de sangrado por todas las causas (24,5% vs 16,8%, $p=0,150$) y sangrado mayor (11,1 vs 3,1%, $p=0,018$) en el grupo tratado con Clopidogrel al alta. En el estudio PLATO, el uso de Ticagrelor se asoció a un incremento de sangrado mayor TIMI no relacionado con la cirugía Aorto-coronaria en comparación con el Clopidogrel (2,8% vs 2,2%, $p=0,03$) (48). El hecho de que en nuestro estudio hubiera mayor sangrado en el grupo de Clopidogrel podría explicarse porque, a diferencia del PLATO, no se trata de un estudio aleatorizado y los pacientes que recibieron Clopidogrel presentaban una mayor comorbilidad y un riesgo hemorrágico más alto: el 47,6% de pacientes tratados con Clopidogrel tenían un riesgo hemorrágico alto (valorado por la escala CRUSADE) versus un 17,5% en los tratados con Ticagrelor. Además, solo los pacientes tratados con Clopidogrel llevaban triple terapia antitrombótica, que como sabemos favorece el sangrado. En el estudio observacional de Harding et al., tampoco se encontraron diferencias significativas en el sangrado a un año entre el Clopidogrel y el Ticagrelor; y sólo los pacientes tratados con Clopidogrel presentaron sangrado mayor (96).

6.4. "Switch" entre los inhibidores del receptor del ADP plaquetario

En nuestro estudio se realizó "switch" del inhibidor del ADP plaquetario en 60 pacientes, lo que representa un 21,2%. En la mitad de los casos (11,3% del total) se realizó "switch-up" de Clopidogrel a nuevos antiagregantes. Este resultado se encuentra a medio camino entre lo publicado en la literatura, comprendido entre un 5 y un 50%. Se llevó a cabo "switch-down" de los nuevos AA al Clopidogrel en un 9,9%, cifras que se encuentran también dentro del rango de los datos disponibles hasta ahora, que oscilan entre un 5-14% según los estudios (60, 153-155).

Hubo un mayor porcentaje de pacientes con SCACEST que realizaron "switch-up" de Clopidogrel a los nuevos antiagregantes en comparación con lo que ocurrió con los pacientes que se presentaron como SCASEST (61,3% vs 44,8%). Por el contrario, hubo una mayor proporción de pacientes con SCASEST que realizaron "switch-down" de los nuevos antiagregantes a Clopidogrel (55,2% vs 38,7%). Estos datos se correlacionan con los reportados previamente que indicaban que el inhibidor más pautado al alta en los SCASEST fuera el Clopidogrel y en los SCACEST el Ticagrelor.

El motivo más frecuente de "switch" de Clopidogrel a los nuevos antiagregantes fue el tratar de adaptarse a las indicaciones actuales de las guías de práctica clínica. En nuestro medio, los antiagregantes se pautan inicialmente en la ambulancia ó en el servicio de urgencias en el caso de los SCACEST y en el servicio de urgencias ó la unidad de cuidados intensivos en el caso de los SCASEST; y se modifican posteriormente si es necesario por el cardiólogo responsable del paciente, siendo solo una minoría los casos en los que el cardiólogo indica de forma inicial el tratamiento antiagregante. El motivo más frecuente de "switch" de los nuevos antiagregantes a Clopidogrel fue la necesidad de anticoagulación oral, que hasta la fecha, como se ha comentado, está contraindicado su uso concomitante con el Ticagrelor o Prasugrel (41).

El sangrado fue motivo de "switch-down" de inhibidor del receptor del ADP plaquetario en 11 pacientes (3,9%), pero sólo uno presentaba sangrado mayor. En la

práctica clínica los sangrados no mayores pueden crear una modificación más alta del inhibidor del ADP, en ocasiones innecesaria.

En un paciente se sustituyó el Ticagrelor por Clopidogrel por dificultades económicas. Es importante seleccionar el tipo de inhibidor del receptor del ADP de forma individualizada para cada paciente teniendo en cuenta no solo factores clínicos y de procedimiento sino también sociales, la capacidad para llevar la adhesión al tratamiento (sobre todo en personas ancianas) y el nivel económico, ya que alguno de los más recientes antiagregantes pueden tener un precio excesivo para algunas personas.

El "switch" entre los inhibidores del ADP no se relacionó con un incremento anual significativo en los eventos adversos isquémicos [HR 1,54 (IC 95% 0,651-3,684), $p=0,323$] ni hemorrágicos [HR 1,27 (IC 95% 0,67-2,43), $p=0,458$]. El estudio TOPIC evaluó el "switch" de Prasugrel y Ticagrelor a Clopidogrel al mes del SCA demostrando una reducción en los eventos hemorrágicos sin un aumento en los eventos isquémicos (156). En el estudio TROPICAL ACS de pacientes con SCA sometidos a ICP, el "switch" de Prasugrel a Clopidogrel a la semana del ICP y posterior tratamiento con Clopidogrel ó Prasugrel guiado por test de función plaquetaria, en comparación con la doble antiagregación con Prasugrel durante 12 meses tampoco se asoció a un aumento de eventos adversos (157). En el estudio SCOPE, en el que se incluyeron un total de 1363 pacientes con SCA sometidos a ICP, hubo un 5,6% de "switch" de inhibidor del ADP plaquetario durante el ingreso y un 5,1% durante el seguimiento. Mientras que el "switch-up" de Clopidogrel a nuevos antiagregantes no se asoció a un incremento en los eventos adversos; el "switch-down" de nuevos antiagregantes a Clopidogrel en el primer mes del ICP se asoció a un incremento de MACE y sangrado (158).

6.5. Interrupción prematura del tratamiento con doble antiagregación

En relación con el objetivo principal de nuestro estudio, un 15,4% de los pacientes (42/273) interrumpieron al menos un antiagregante durante el primer año de seguimiento. Esta cifra es similar a la publicada hasta ahora en la literatura, comprendida en torno a un 10-20% según los estudios (89, 95, 96, 159-161).

Una gran parte de los estudios sobre la interrupción de la DAPT se centran en evaluar las causas (89, 95), otros en el análisis de los eventos (87, 91) y muchos son retrospectivos (87, 95, 106). Estos estudios incluyen a pacientes tratados con stent coronario independientemente del contexto clínico y otros se centran en la forma clínica de presentación como SCA y no en el implante de stent coronario. Creemos que nuestro trabajo reúne todos estos aspectos en un solo proyecto. El estudio PARIS sí incluyó a pacientes con IAM tratados con stent coronario pero únicamente cuando se suspendía la tienopiridina durante el primer mes (91). El estudio de Harding et al. también incluyó a pacientes con SCA tratados con stent, pero sólo un 24,5% de los pacientes estaban tratados con Ticagrelor (96), frente a nuestro estudio que es posterior y en el que como recordaremos un 48,7% estaban tratados con Ticagrelor al alta.

Nosotros no encontramos diferencias significativas en la interrupción de la DAPT en función del tipo de antiagregante, es decir cuando se comparó el Ticagrelor frente al Clopidogrel (14,2% vs 18,6%, $p=0,394$). Sólo un paciente interrumpió el Prasugrel (4,3%). El nivel de interrupción de Ticagrelor en nuestro medio fue inferior al de otros estudios observacionales, en los que llegó a alcanzar un 21-29%, (148, 159) o al de otros estudios randomizados como en el estudio PLATO, que fue de un 23,4% (48).

Este nivel de interrupción más alta del Ticagrelor demostrada en los citados estudios se puede relacionar con la disnea como efecto secundario más frecuente del Ticagrelor (48, 160, 162). La disnea, que puede afectar hasta a un 13% de pacientes tratados con Ticagrelor, provoca un nivel de interrupción variable y muy dependiente

del paciente y del especialista que lo atiende. La interrupción del Ticagrelor por disnea descrita en la literatura se encuentra comprendida entre un 0,9-10% (48, 95, 159, 160), si bien se desconocen datos concretos de la interrupción del fármaco por esta causa en el mundo real. En nuestra muestra sólo hubo un caso de interrupción de Ticagrelor por disnea que precisó "switch" a Clopidogrel.

Un 4,2% de los pacientes suspendieron el Prasugrel, pero dado que el total de pacientes que recibían este antiagregante fue muy escaso no los consideramos datos representativos. En el registro TRANSLATE-ACS, de pacientes con SCA sometidos a ICP, se describió una tasa de interrupción del Prasugrel de un 23,2% (en comparación con un 21% de Clopidogrel) lo que se asoció a una incidencia aumentada de eventos adversos isquémicos (163).

A diferencia de lo que ocurre en gran parte de la evidencia disponible, en nuestros pacientes tener una edad más avanzada no se asoció con la interrupción de la DAPT. A la luz de los datos recogidos en nuestro trabajo el ser varón se asoció con una mayor incidencia en la interrupción de la DAPT (85,7% vs 71,4%, $p=0,059$). Sin embargo, suele ser el sexo femenino el que más se ha asociado a la interrupción del tratamiento (160, 161).

Entre los motivos de interrupción de la DAPT, el más frecuente fue la necesidad de realización de estudios invasivos ó cirugía. La práctica totalidad de las intervenciones quirúrgicas estaban justificadas bien sea por una situación urgencia clínica ó la gravedad de la enfermedad subyacente (Tabla 25). Los estudios que han evaluado hasta ahora el riesgo trombótico en las intervenciones quirúrgicas de los pacientes portadores de stents son observacionales y las recomendaciones publicadas se han realizado a través del consenso de expertos (164, 165).

En pacientes portadores de stents coronarios, la incidencia de MACE tras una cirugía varía entre un 3-11%. Los pacientes con SCA o que presentan mayor comorbilidad (DM, IR, ictus previo, FEVI deprimida) y los que son tratados mediante una revascularización percutánea compleja (técnica de bifurcación, longitud larga de

stent implantado ó solapamiento de stents, ICP sobre tronco común izquierdo, Bypass de safena, etc.) presentan un riesgo isquémico mayor.

El principal factor determinante del riesgo trombótico es el tiempo transcurrido entre el ICP y la cirugía (166). En un registro Danés se demostró que en pacientes tratados con stents FA, el riesgo de IAM ó muerte cardiaca a partir del mes de la cirugía se iguala al de los pacientes que no padecen CI (167). De hecho, las últimas recomendaciones de las guías Europeas de práctica clínica establecen en un mes el tiempo para considerar la cirugía electiva, independientemente del tipo de stent implantado (41). En nuestra muestra, sólo 2 pacientes interrumpieron la DAPT de forma prematura en el primer mes; uno de ellos debido a la realización de un procedimiento invasivo (colocación de catéter de hemodiálisis), el otro paciente debido a un sangrado en contexto de una neoplasia de laringe que precisó cirugía urgente.

Dos de los pacientes sometidos a un procedimiento invasivo interrumpieron ambos antiagregantes; uno de ellos presentó trombosis del stent a los 6 días de la interrupción. Está demostrado que mantener al menos el AAS peri-procedimiento reduce el riesgo absoluto de eventos isquémicos (164).

De los pacientes que fueron sometidos a un procedimiento invasivo, reanudaron la DAPT un 79%. La terapia puente fue realizada en dos pacientes con SCACEST tratados con stents FA con el inhibidor de Gp IIb-IIIa Tirofiban, en intervenciones llevadas a cabo a los 24 y 70 días del ICP; ninguno de estos pacientes presentó eventos isquémicos ni sangrado. No existen hasta la fecha estudios randomizados para avalar la eficacia/seguridad del manejo perioperatorio con inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa. Los consensos de expertos recomiendan la realización de una terapia puente en aquellos casos en los que se suspendan ambos antiagregantes por la cirugía, especialmente durante el primer mes (168).

La incidencia al año de sangrado por todas las causas y sangrado mayor fue del 19% y 6,2% respectivamente. Sin embargo, tan sólo 4 pacientes interrumpieron la DAPT por sangrado ; y de ellos la mitad reanudaron el mismo inhibidor del receptor del ADP. El sangrado suele ser causa de interrupción de DAPT en un 3- 11% (90, 95). En algunos estudios, como el de Zanchin et al., la mala adherencia terapéutica o el sangrado superaron a la realización de estudios invasivos o cirugía (160).

La interrupción de la DAPT por decisión propia del paciente (11,9%) resultó inferior al estudio de Ferreira et al., que fue de un 17,9% (89). Aunque en el conjunto total de pacientes ser inmigrante no mostró tratarse de un factor predisponente para la interrupción prematura de la DAPT, 3 de los 5 pacientes que interrumpieron el tratamiento por decisión propia eran inmigrantes; y dos de ellos presentaron IAM y ST entre el 1º y 6º mes.

La mayoría de la evidencia disponible muestra diferencias a favor del uso de stent FA, con un nivel de interrupción de DAPT menor (91, 95). En nuestro estudio no encontramos diferencias en la interrupción de la DAPT en función del tipo de stent empleado (SFA versus SNFA).

Ninguno de los pocos pacientes en los que se había prescrito la combinación de AAS+ Clopidogrel en comprimido único interrumpió la DAPT. Este resultado refuerza la ya conocida importancia de reducir el número de medicamentos y sus tomas para implementar al máximo la adherencia terapéutica del paciente, sobre todo en pacientes de mayor edad que suelen estar polimedicados. A pesar de sus beneficios, este comprimido único de AAS y Clopidogrel no se prescribe con la frecuencia deseada en nuestro medio.

Más del 50% (22/42) de los pacientes que interrumpieron de forma prematura la DAPT reanudaron el tratamiento. Éste hecho se podría considerar una limitación, por haber incluido a estos pacientes dentro del mismo grupo que los que interrumpieron la DAPT definitivamente. Sin embargo, un 90,5% de los pacientes con suspensión temporal del inhibidor del ADP plaquetario lo interrumpió durante al menos 5 días consecutivos, con una mediana de tiempo de interrupción de 6 días.

Como sabemos, la expectativa de vida de la plaqueta oscila entre los 5-7 días, este aspecto está avalado ya por las guías de práctica clínica y los consensos de expertos, ya que la recomendación de la suspensión del Ticagrelor y Clopidogrel antes de una intervención quirúrgica ronda los 3 y 5 días respectivamente. Por todo ello, consideramos que podría haber eventos isquémicos relacionados con esta interrupción. De hecho, en el estudio de Ferreira et al. se estableció en un mínimo de 5 días la discontinuidad de la DAPT sin algún antiagregante plaquetario (89). Aún más, la suspensión temporal de la DAPT durante un periodo menor de 5 días pero próxima al SCA e implante de stent podría desencadenar una ST; motivo por el que incluimos a todos los pacientes que interrumpieran en algún momento el tratamiento.

Encontramos un aumento en la incidencia anual de IAM (14,3 vs 5,2%, $p=0,041$) y TLR (7,1 vs 1,3%, $p=0,049$) en los pacientes que interrumpieron la DAPT. En el estudio posterior de análisis de eventos de Ferreira et al. de pacientes tratados con stent farmacoactivo la interrupción de la DAPT también se asoció a un incremento de IAM a un año (109). Conviene tener en cuenta que todos nuestros pacientes se presentaron como SCA, a diferencia de los del citado estudio en que se presentaron como SCA únicamente un 50-60% y el resto como angina estable, que conlleva como es sabido un mejor pronóstico a largo plazo (89). En los pacientes con SCA tratados con stent, de un mayor riesgo trombotico, todavía cobra más importancia la cumplimentación de la DAPT.

Los pacientes que interrumpieron la DAPT de forma prematura presentaron una mayor incidencia en la trombosis del stent (4,8 vs 1,3%, $p=0,076$). Llama la atención que los dos casos de trombosis de stent en los pacientes que interrumpieron la DAPT se produjeran a partir del 6º mes del ICP, y además uno de ellos había sido tratado con stent convencional. El paciente tratado con stent convencional era un inmigrante que suspendió ambos antiagregantes plaquetarios por decisión propia. El tiempo entre la interrupción de la DAPT y la ST de los dos pacientes fue de 7 y 10 días; y es a partir de una semana cuando el riesgo de ST comienza a incrementarse (69, 169, 170). Este resultado difiere de aquellos estudios que reflejaron que la interrupción de la DAPT a partir del primer mes no se traducían en un incremento en la ST (109) y

coincide con los que muestran que a partir del 6º mes también se puede producir ST, especialmente con el uso de stent FA, incluso cuando no se interrumpe la DAPT (97, 99, 108, 171).

La interrupción de la DAPT no se tradujo en un incremento de la mortalidad cardiaca ni total. Estos resultados son similares a los de Ferreira y Zanchin et al. (109, 160). Concretamente, en el estudio de Ferreira et al., también encontraron un aumento significativo en la incidencia de IAM pero no así del resto de MACE. Los autores relacionaron este resultado con el hecho de que la gran mayoría de sus pacientes habían suspendido la DAPT a partir del 1º mes, por lo que habían recibido el tratamiento en el periodo de mayor riesgo trombótico. Acorde con estos resultados, en el registro PREMIER de pacientes tratados con stents FA, la interrupción de la tienopiridina en el primer mes se asoció a un incremento de mortalidad al año (88).

La interrupción prematura de la DAPT se asoció a un incremento del "end point" combinado MACE al año [HR 2,076 (IC 95% 0,875-4,938), p=0,099]. Este resultado, aunque no alcanzara la significación estadística, resulta interesante porque la mayoría de los pacientes de nuestro estudio que interrumpieron de forma prematura la DAPT lo hicieron a partir del 6º mes del ICP (64,2%), y la gran mayoría a partir del primer mes (95,2%). En discordancia con nuestros resultados pero acorde con lo citado en los estudios anteriores, en el estudio de Thim et al. de pacientes tratados con stents FA, la interrupción de la DAPT solamente se asoció a MACE cuando ocurría durante los tres primeros meses (106).

A pesar de que nuestro estudio no tenía potencia suficiente para elaborar conclusiones sobre la asociación de la interrupción prematura de la DAPT con los eventos adversos en los pacientes con SCA tratados con stent, sí que refleja la importancia de una buena cumplimentación terapéutica. Incluso transcurrido el periodo de mayor riesgo trombótico de los primeros meses, la interrupción de la DAPT antes del año puede tener consecuencias muy graves para estos pacientes.

6.6. Limitaciones

Nuestro estudio presenta diversas limitaciones:

- Debido al carácter observacional del estudio y que ha sido realizado exclusivamente en nuestro centro los resultados no son extrapolables a la población general.
- Nuestro estudio no tenía potencia suficiente para detectar diferencias significativas en los eventos adversos, especialmente en la trombosis del stent que precisa muestras de gran tamaño para su valoración.
- Realizamos el análisis descriptivo inicial sobre el total de pacientes y el resto del análisis sobre los pacientes con seguimiento. Ésto podría considerarse un sesgo de selección, pero puesto que el número de pacientes sin seguimiento fue pequeño, consideramos que no modificaría de forma significativa los resultados de nuestro estudio.
- No se logró la obtención de gran parte de las dosis de carga de los antiagregantes antes del ICP ni durante los "switch" entre los inhibidores del receptor del ADP plaquetario, por lo que no se incluyeron en el estudio. Tampoco se obtuvo el nivel de estudios ni estatus social de los pacientes, lo que podría haber resultado interesante para el análisis.
- Dado que nuestro estudio se centraba en la cumplimentación de la doble terapia antiagregante no se recogieron el resto de tratamientos farmacológicos orales en el contexto del SCA.

- Existe el potencial sesgo asociado a la información recibida por el paciente respecto al momento en que produjo la interrupción del tratamiento por decisión propia, ya que en ocasiones depende exclusivamente del recuerdo del paciente. No obstante, contamos con los datos objetivos de todos los pacientes que interrumpieron el tratamiento por ser sometidos a un tratamiento invasivo, sangrado o por recomendación médica.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

- La tasa de interrupción prematura de la doble antiagregación plaquetaria en pacientes con síndrome coronario agudo tratados con stent en nuestro medio es de un 15,4%, similar a lo descrito hasta ahora en la literatura.
- El motivo de interrupción prematura de la doble antiagregación más frecuente es la realización de procedimientos invasivos.
- La interrupción prematura de la doble antiagregación se asocia a un incremento en la incidencia anual de infarto agudo de miocardio y necesidad de revascularización de la lesión tratada.
- No existen diferencias significativas en la interrupción de la doble antiagregación entre los inhibidores del receptor del ADP plaquetario Clopidogrel o Ticagrelor.
- En nuestro medio existe una elevada prescripción de Clopidogrel al alta en los pacientes con síndrome coronario agudo tratados con stent, a pesar de las recomendaciones de las guías de práctica clínica. Se prefiere el Ticagrelor en los pacientes con menor comorbilidad y riesgo hemorrágico. La prescripción de Prasugrel es muy escasa.
- Se realiza "switch" de inhibidor del receptor del ADP plaquetario en uno de cada cinco pacientes, sin evidenciar una asociación con los eventos adversos.

UTILIDAD Y APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS

8. UTILIDAD Y APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS

Después de analizar los resultados de este estudio, podríamos considerar algunos aspectos para mejorar la calidad asistencial de este grupo selectivo de pacientes con síndrome coronario agudo tratados con stent:

- A pesar de las indicaciones actuales de las guías de práctica clínica, que recomiendan con un nivel de evidencia de Clase I el uso de los nuevos antiagregantes plaquetarios, un 43,1% de los pacientes de nuestro estudio recibieron Clopidogrel al alta; y sólo un 29,4% presentaban un riesgo hemorrágico elevado. Además, hasta en un 8,4% de los pacientes se llevó a cabo "switch" de inhibidor del receptor de ADP plaquetario durante el ingreso siguiendo las recomendaciones actuales de práctica clínica. Sería recomendable la puesta en marcha de un proyecto de mejora de calidad para reforzar el conocimiento de todos los profesionales implicados en el tratamiento del proceso del síndrome coronario agudo, con el propósito de adaptarnos mejor a las recomendaciones de las guías clínicas.
- Hemos objetivado en nuestro trabajo que la duración recomendada de la DAPT no figura en el informe de alta en más de un 20% de los pacientes. Resulta de especial importancia especificar la duración recomendada para cada paciente comenzando tanto en la Unidad de Hemodinámica como en la Unidad de Hospitalización del Servicio de Cardiología, que realiza el procedimiento del alta hospitalaria. Resulta complejo aplicar un protocolo que puedan cumplir la gran mayoría de estos pacientes, por eso sigue siendo muy importante individualizar el tratamiento para cada caso concreto. Por ello, pensamos que en todos los informes de alta hospitalaria se debería especificar la duración mínima de DAPT en función de la clínica de presentación y también del tipo de stent empleado. Se trata de una información fundamental para el especialista y el médico de atención primaria, en el caso de que fuera preciso un "switch" o una interrupción de la DAPT de forma prematura.

- Una proporción elevada de pacientes mantuvo la DAPT más allá del año, a pesar de presentar un alto riesgo hemorrágico. Es necesario garantizar que el médico especialista de área y el médico de atención primaria, así como el propio paciente sean conscientes del momento óptimo de la suspensión de los fármacos antiagregantes.
- Por último recordar que cinco pacientes interrumpieron la DAPT de forma voluntaria y de ellos dos presentaron trombosis del stent. Es de vital importancia considerar los aspectos sociodemográficos del paciente a la hora de realizar la prescripción del tratamiento antiagregante para poder garantizar una cumplimentación terapéutica adecuada; solicitando apoyo a la unidad sociosanitaria cuando las características sociales, nivel de estudios, formativas o demográficas del paciente hagan sospechar que puede producirse una pobre adherencia terapéutica. Debemos cerciorarnos de que el paciente ha comprendido las graves complicaciones derivadas de una interrupción prematura de la DAPT y se debería valorar dejarlo reflejado por escrito en todos los informes de alta.
- La tendencia actual en nuestro medio de remitir a una Unidad de Rehabilitación Cardíaca a los pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio colaborará en una mejora de la cumplimentación de la terapia antiagregante y de la terapia farmacológica en general, ya que estos enfermos son seguidos de forma estrecha durante los primeros meses tras el evento agudo.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):948-54.
2. Indicadores del Sistema Nacional de Salud [Internet]. Evolución de los indicadores del estado de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea. Información y estadísticas sanitarias 2017. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Recuperado a partir de: <https://www.msssi.gob.es/gl/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/indicadoresSalud.htm>.
3. Dégano I ER, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:472-81.
4. Grech ED, Ramsdale DR. Acute coronary syndrome: unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. *BMJ*. 2003;326(7401):1259-61.
5. Ferreira-Gonzalez I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cunat J, Civeira E, et al. MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado) study. General findings. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(8):803-16.
6. Barrabés JA BA, Jiménez-Candil J, Frutos del Nogal Sáez D, Vicente Bodí E, Basterra N, Marco E, Melgares R, Cuñat de la Hoz J, Fernández-Ortiz A, en representación de los investigadores del estudio DIOCLES. Pronóstico y manejo del síndrome coronario agudo en España en 2012: estudio DIOCLES. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:98-106.
7. Lukic Otanovic A, Sánchez Insa E. Resultados estratégicos y clínicos del código infarto Aragón. II Jornada código infarto Aragón; 2016 Agosto 6. Ilustre Colegio Oficial de Médicos, Zaragoza.
8. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA*. 1999;282(21):2035-42.

9. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77.
10. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1999;341(19):1413-9.
11. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361(9351):13-20.
12. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial--PRAGUE-2. *Eur Heart J*. 2003;24(1):94-104.
13. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
14. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126(16):2020-35.
15. Volmink JA, Newton JN, Hicks NR, Sleight P, Fowler GH, Neil HA. Coronary event and case fatality rates in an English population: results of the Oxford myocardial infarction incidence study. The Oxford Myocardial Infarction Incidence Study Group. *Heart*. 1998;80(1):40-4.
16. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J*. 2005;26(1):18-26.

17. Pifarre R. Thrombosis and cardiovascular disease. *Med Clin North Am.* 1998;82(3):511-22.
18. Lowe GD. Etiopathogenesis of cardiovascular disease: hemostasis, thrombosis, and vascular medicine. *Ann Periodontol.* 1998;3(1):121-6.
19. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, Gutterman DD, Sonnenberg FA, Alonso-Coello P, et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e637S-e68S.
20. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation.* 1995;92(3):657-71.
21. Badimon L VG. Mecanismos de acción de los diferentes agentes antiplaquetarios. *Rev Esp Cardiol* 2013;13:8-15.
22. Antithrombotic Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009;373(9678):1849-60.
23. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet.* 1988;2(8607):349-60.
24. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet.* 2010;376(9748):1233-43.
25. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation.* 2002;105(14):1650-5.

26. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(6):961-5.
27. Hankey GJ EJ. Aspirin resistance. *Lancet.* 2006(367):606-17.
28. Cruz-Fernandez JM L-BsL, García-Dorado D, López García-Aranda V, Cabadés A, Martín-Jadraque L, Velasco JA, Castro-Beiras A, Torres F, Marfil F, Navarro E. Randomized comparative trial of triflusal and aspirin following acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2000;6(21):457-65.
29. Fraj J, Valero A, Vives R, Perez I, Borja J, Izquierdo I, et al. Safety of triflusal (antiplatelet drug) in patients with aspirin-exacerbated respiratory diseases. *Allergy.* 2008;63(1):112-5.
30. Latib A, Ielasi A, Ferri L, Chieffo A, Godino C, Carlino M, et al. Aspirin intolerance and the need for dual antiplatelet therapy after stent implantation: a proposed alternative regimen. *Int J Cardiol.* 2013;165(3):444-7.
31. Fuertes Ferre G, Laita Monreal S, Ortas Nadal MDR, Sanchez Insa E, Sanchez Rubio-Lezcano J, Galache Osuna JG. Triflusal in Patients With Aspirin Hypersensitivity Treated With Coronary Stent Implantation. *Rev Esp Cardiol.* 2018;71(7):584-585.
32. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, Baglin TP, Weitz JI. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e89S-e119S.
33. Committee CS. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996;348(9038):1329-39.
34. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, Investigators C. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting : the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation.* 2000;102(6):624-9.

35. Mehta SR, Yusuf S, Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events Study I. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme; rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J.* 2000;21(24):2033-41.
36. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288(19):2411-20.
37. Kandzari DE, Berger PB, Kastrati A, Steinhubl SR, Mehilli J, Dotzer F, et al. Influence of treatment duration with a 600-mg dose of clopidogrel before percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(11):2133-6.
38. Dangas G, Mehran R, Guagliumi G, Caixeta A, Witzenbichler B, Aoki J, et al. Role of clopidogrel loading dose in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: results from the HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(15):1438-46.
39. Patti G, Barczi G, Orlic D, Mangiacapra F, Colonna G, Pasceri V, et al. Outcome comparison of 600- and 300-mg loading doses of clopidogrel in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ARMYDA-6 MI (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Myocardial Infarction) randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(15):1592-9.
40. Gibson CM, Murphy SA, Pride YB, Kirtane AJ, Aroesty JM, Stein EB, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel on nonemergent percutaneous coronary intervention after fibrinolytic administration for ST-segment elevation myocardial infarction: a Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction (CLARITY-TIMI) 28 study. *Am Heart J.* 2008;155(1):133-9.
41. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018;39(3):213-60.

42. Ray S. Clopidogrel resistance: the way forward. *Indian Heart J.* 2014;66(5):530-4.
43. Cuisset T, Cayla G, Silvain J. Clopidogrel resistance: what's new? *Arch Cardiovasc Dis.* 2010;103(6-7):349-53.
44. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2001-15.
45. Payne CD LY, Small DS, Ernest CS, Farid NA, Jakubowski JA, Brandt JT, Salazar DE, Winters KJ. Increased active metabolite formation explains the greater platelet inhibition with prasugrel compared to high-dose clopidogrel. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007;5(50):555-62.
46. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med.* 2012;367(14):1297-309.
47. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Antonino MJ, Wei C, Teng R, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation.* 2010;121(10):1188-99.
48. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361(11):1045-57.
49. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation.* 2010;122(11):1056-67.
50. Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet.* 2010;375(9711):283-93.
51. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2015;372(19):1791-800.

52. Cho L, Topol EJ, Balog C, Foody JM, Booth JE, Cabot C, et al. Clinical benefit of glycoprotein IIb/IIIa blockade with Abciximab is independent of gender: pooled analysis from EPIC, EPILOG and EPISTENT trials. Evaluation of 7E3 for the Prevention of Ischemic Complications. Evaluation in Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty to Improve Long-Term Outcome with Abciximab GP IIb/IIIa blockade. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stent. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(2):381-6.
53. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy. *Eur Heart J.* 2002;23(18):1441-8.
54. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2008;358(21):2218-30.
55. Zeymer U vtHA, Adgey J, Nibbe L, Clemmensen P, Cavallini C, ten Berg J, Coste P, Huber K, Deliargyris EN, Day J, Bernstein D, Goldstein P, Hamm C, Steg PG. Bivalirudin is superior to heparins alone with bailout GP IIb/IIIa inhibitors in patients with ST-segment elevation myocardial infarction transported emergently for primary percutaneous coronary intervention: a pre-specified analysis from the EUROMAX trial. *Eur Heart J* 2014;35(36):2460-7.
56. Shimada YJ, Bansilal S, Wiviott SD, Becker RC, Harrington RA, Himmelmann A, et al. Impact of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on the efficacy and safety of ticagrelor compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Analysis from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Am Heart J.* 2016;177:1-8.
57. Kleiman NS, Lincoff AM, Flaker GC, Pieper KS, Wilcox RG, Berdan LG, et al. Early percutaneous coronary intervention, platelet inhibition with eptifibatide, and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. PURSUIT Investigators. *Circulation.* 2000;101(7):751-7.
58. Therapy EIESotPIIRwl. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2000;356(9247):2037-44.

59. Nazif TM, Mehran R, Lee EA, Fahy M, Parise H, Stone GW, et al. Comparative effectiveness of upstream glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with moderate- and high-risk acute coronary syndromes: an Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) substudy. *Am Heart J.* 2014;167(1):43-50.
60. Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, Bhatt DL, James S, Schneider DJ, et al. International Expert Consensus on Switching Platelet P₂Y₁₂ Receptor-Inhibiting Therapies. *Circulation.* 2017;136(20):1955-75.
61. Franchi F, Faz GT, Rollini F, Park Y, Cho JR, Thanos E, et al. Pharmacodynamic Effects of Switching From Prasugrel to Ticagrelor: Results of the Prospective, Randomized SWAP-3 Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(11):1089-98.
62. Van Belle E, McFadden EP, Lablanche JM, Bauters C, Hamon M, Bertrand ME. Two-pronged antiplatelet therapy with aspirin and ticlopidine without systemic anticoagulation: an alternative therapeutic strategy after bailout stent implantation. *Coron Artery Dis.* 1995;6(4):341-5.
63. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, Fleck E, Bonnier J, Emmanuelson H, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (fantastic) study. *Circulation.* 1998;98(16):1597-603.
64. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998;339(23):1665-71.
65. Schuhlen H, Kastrati A, Pache J, Dirschinger J, Schomig A. Incidence of thrombotic occlusion and major adverse cardiac events between two and four weeks after coronary stent placement: analysis of 5,678 patients with a four-week ticlopidine regimen. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(8):2066-73.
66. Ge J, Yu H, Li J. Acute Coronary Stent Thrombosis in Modern Era: Etiology, Treatment, and Prognosis. *Cardiology.* 2017;137(4):246-55.

67. Balaguer-Malfagon JR, Pomar-Domingo F, Vilar-Herrero JV, Planas-del Viejo AM, Perez-Fernandez E. Stent thrombosis in the modern era: incidence, outcome and predictive factors. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59(8):842-5.
68. Eisenstein EL AK, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB, Kramer JM,, Harrington RA MD, Kandzari DE, Peterson ED, Schulman KA, Califf RM. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA.* 2007(297):159–68.
69. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(12):2584-91.
70. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet.* 2007;369(9562):667-78.
71. Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Lansky AJ, Cohen DJ, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation.* 2001;103(15):1967-71.
72. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation.* 2012;125(3):505-13.
73. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Mariani A, Sabate M, Smits PC, et al. Clinical outcomes with bioabsorbable polymer- versus durable polymer-based drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(4):299-307.

74. Authors/Task Force m, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-619.
75. Feres F, Costa RA, Abizaid A, Leon MB, Marin-Neto JA, Botelho RV, et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA*. 2013;310(23):2510-22.
76. Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, et al. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation*. 2012;125(16):2015-26.
77. Gilard M, Barragan P, Noryani AAL, Noor HA, Majwal T, Hovasse T, et al. 6- versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(8):777-86.
78. Colombo A, Chieffo A, Frasheri A, Garbo R, Masotti-Centol M, Salvatella N, et al. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6- versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(20):2086-97.
79. Schulz-Schupke S, Byrne RA, Ten Berg JM, Neumann FJ, Han Y, Adriaenssens T, et al. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J*. 2015;36(20):1252-63.
80. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrie D, Naber C, et al. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med*. 2015;373(21):2038-47.
81. 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(23):2155-66.

82. Feres F, Costa RA, Bhatt DL, Leon MB, Botelho RV, King SB, 3rd, et al. Optimized duration of clopidogrel therapy following treatment with the Endeavor zotarolimus-eluting stent in real-world clinical practice (OPTIMIZE) trial: rationale and design of a large-scale, randomized, multicenter study. *Am Heart J.* 2012;164(6):810-6 e3.
83. Han Y, Xu B, Xu K, Guan C, Jing Q, Zheng Q, et al. Six Versus 12 Months of Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Biodegradable Polymer Sirolimus-Eluting Stent: Randomized Substudy of the I-LOVE-IT 2 Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(2):e003145.
84. Kim BK, Hong MK, Shin DH, Nam CM, Kim JS, Ko YG, et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(15):1340-8.
85. Palmerini T, Della Riva D, Benedetto U, Bacchi Reggiani L, Feres F, Abizaid A, et al. Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients. *Eur Heart J.* 2017;38(14):1034-43.
86. Abtan J, Bhatt DL, Elbez Y, Sorbets E, Eagle K, Ikeda Y, et al. Residual Ischemic Risk and Its Determinants in Patients With Previous Myocardial Infarction and Without Prior Stroke or TIA: Insights From the REACH Registry. *Clin Cardiol.* 2016;39(11):670-7.
87. Boggon R, van Staa TP, Timmis A, Hemingway H, Ray KK, Begg A, et al. Clopidogrel discontinuation after acute coronary syndromes: frequency, predictors and associations with death and myocardial infarction--a hospital registry-primary care linked cohort (MINAP-GPRD). *Eur Heart J.* 2011;32(19):2376-86.
88. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, Decker C, Jones PG, Rumsfeld JS, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation.* 2006;113(24):2803-9.

89. Ferreira-Gonzalez I, Marsal JR, Ribera A, Permanyer-Miralda G, Garcia-Del Blanco B, Marti G, et al. Background, Incidence, and Predictors of Antiplatelet Therapy Discontinuation During the First Year After Drug-Eluting Stent Implantation. *Circulation*. 2010;122(10):1017-25.
90. Latib A, Morici N, Cosgrave J, Airolidi F, Godino C, Brambilla N, et al. Incidence of bleeding and compliance on prolonged dual antiplatelet therapy (aspirin + thienopyridine) following drug-eluting stent implantation. *Am J Cardiol*. 2008;102(11):1477-81.
91. Mehran R, Baber U, Steg PG, Ariti C, Weisz G, Witzenbichler B, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *The Lancet*. 2013;382(9906):1714-22.
92. Iwata Y, Kobayashi Y, Fukushima K, Kitahara H, Asano T, Ishio N, et al. Incidence of premature discontinuation of antiplatelet therapy after sirolimus-eluting stent implantation. *Circ J*. 2008;72(2):340-1.
93. Poh CL, Chan MY, Lau C, Teo SG, Low AF, Tan HC, et al. Prevalence and predictors of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: importance of social factors in Asian patients. *Intern Med J*. 2011;41(8):623-9.
94. Bonaca MP, Storey RF, Theroux P, Steg PG, Bhatt DL, Cohen MC, et al. Efficacy and Safety of Ticagrelor Over Time in Patients With Prior MI in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(11):1368-75.
95. Bergmeijer TO, Janssen PWA, van Oevelen M, van Rooijen D, Godschalk TC, Kelder JC, et al. Incidence and Causes for Early Ticagrelor Discontinuation: A "Real-World" Dutch Registry Experience. *Cardiology*. 2017;138(3):164-8.
96. Harding SA, Holley A, Wilkins B, Fairley S, Simmonds M, Larsen PD. Contemporary antiplatelet therapy in acute coronary syndromes: are there differences in outcomes and discontinuation between clopidogrel and ticagrelor? *Intern Med J*. 2017;47(11):1298-305.

97. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293(17):2126-30.
98. Eisenberg MJ. Drug-eluting stents: some bare facts. *Lancet*. 2004;364(9444):1466-7.
99. Airoidi F, Colombo A, Morici N, Latib A, Cosgrave J, Buellesfeld L, et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation*. 2007;116(7):745-54.
100. He JQ, Chen F, Zhang XL. Clinical features of late stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2007;35(11):1010-4.
101. Briguori C CA, Airoidi F, Focaccio A, Iakovou I, Chieffo A, Michev I, Montorfano M, Bonizzoni E, Ricciardelli B, Condorelli G. Sirolimus-eluting stent implantation in diabetic patients with multivessel coronary artery disease. *Am Heart J*. 2005;4(150):807-13.
102. Ho PM FS, Wang L, Bryson CL, Lowy E, Maynard C, Magid DJ, Peterson ED,, Jesse RL RJ. Clopidogrel and long-term outcomes after stent implantation for acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2007(154):846–51.
103. Ho PM, Peterson ED, Wang L, Magid DJ, Fihn SD, Larsen GC, et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA*. 2008;299(5):532-9.
104. de la Torre-Hernandez JM, Alfonso F, Hernandez F, Elizaga J, Sanmartin M, Pinar E, et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from the multicenter Spanish registry ESTROFA (Estudio ESpanol sobre TROmbosis de stents FARmacoactivos). *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(10):986-90.
105. Jeremias A, Sylvia B, Bridges J, Kirtane AJ, Bigelow B, Pinto DS, et al. Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation*. 2004;109(16):1930-2.
106. Thim T, Johansen MB, Chisholm GE, Schmidt M, Kaltoft A, Sorensen HT, et al. Clopidogrel discontinuation within the first year after coronary drug-eluting stent implantation: an observational study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14:100.

107. Schouten O, van Domburg RT, Bax JJ, de Jaegere PJ, Dunkelgrun M, Feringa HH, et al. Noncardiac surgery after coronary stenting: early surgery and interruption of antiplatelet therapy are associated with an increase in major adverse cardiac events. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(1):122-4.
108. Park DW, Park SW, Park KH, Lee BK, Kim YH, Lee CW, et al. Frequency of and risk factors for stent thrombosis after drug-eluting stent implantation during long-term follow-up. *Am J Cardiol.* 2006;98(3):352-6.
109. Ferreira-Gonzalez I, Marsal JR, Ribera A, Permanyer-Miralda G, Garcia-Del Blanco B, Marti G, et al. Double antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: risk associated with discontinuation within the first year. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(15):1333-9.
110. Van Werkum JW, Heestermans AA, Zomer AC, Kelder JC, Suttorp MJ, Rensing BJ, et al. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(16):1399-409.
111. Godet G, Le Manach Y, Lesache F, Perbet S, Coriat P. Drug-eluting stent thrombosis in patients undergoing non-cardiac surgery: is it always a problem? *Br J Anaesth.* 2008;100(4):472-7.
112. Rhee SJ, Yun KH, Lee SR, Chae JK, Nam CW, Jun DH, et al. Drug-eluting stent thrombosis during perioperative period. *Int Heart J.* 2008;49(2):135-42.
113. Assali A, Vaknin-Assa H, Lev E, Bental T, Ben-Dor I, Teplitsky I, et al. The risk of cardiac complications following noncardiac surgery in patients with drug eluting stents implanted at least six months before surgery. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;74(6):837-43.
114. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA.* 2000;284(7):835-42.
115. Tang EW, Wong CK, Herbison P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2007;153(1):29-35.

116. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119(14):1873-82.
117. Yeh RW SE, Kereiakes DJ, Normand SL, Gershlick AH, Cohen DJ,, Spertus JA SP, Cutlip DE, Rinaldi MJ, Camenzind E, Wijns W, Apruzzese, PK SY, Massaro JM, Mauri L. DAPT Study Investigators. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2016;315:1735-49.
118. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Raber L, Feres F, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017;389(10073):1025-34.
119. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*. 1967;20(4):457-64.
120. Feit F, Mueller HS, Braunwald E, Ross R, Hodges M, Herman MV, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) phase II trial: outcome comparison of a "conservative strategy" in community versus tertiary hospitals. The TIMI Research Group. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16(7):1529-34.
121. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2551-67.
122. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115(17):2344-51.
123. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(23):2556-66.

124. Yudi MB, Clark DJ, Farouque O, Eccleston D, Andrianopoulos N, Duffy SJ, et al. Clopidogrel, prasugrel or ticagrelor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. *Intern Med J.* 2016;46(5):559-65.
125. Barrabes JA, Bardaji A, Jimenez-Candil J, del Nogal Saez F, Bodi V, Basterra N, et al. Prognosis and management of acute coronary syndrome in Spain in 2012: the DIOCLES study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015;68(2):98-106.
126. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J.* 2006;27(19):2285-93.
127. Maseri A, National Heart L, Blood I, American College of Cardiology F. Women's Ischemic Syndrome Evaluation: current status and future research directions: report of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop: October 2-4, 2002: perspective: new frontiers in detection of ischemic heart disease in women. *Circulation.* 2004;109(6):e62-3.
128. Brener MI, Bush A, Miller JM, Hasan RK. Influence of radial versus femoral access site on coronary angiography and intervention outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;90(7):1093-104.
129. Sabate M, Cequier A, Iniguez A, Serra A, Hernandez-Antolin R, Mainar V, et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9852):1482-90.
130. Sabate M, Brugaletta S, Cequier A, Iniguez A, Serra A, Jimenez-Quevedo P, et al. Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial. *Lancet.* 2016;387(10016):357-66.
131. Bates ER. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2016;375(26):2605.
132. Nordrehaug JE, Wiseth R, Bona KH. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2016;375(26):2604-5.

133. Kaiser C, Galatius S, Erne P, Eberli F, Alber H, Rickli H, et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med.* 2010;363(24):2310-9.
134. Toyota T, Shiomi H, Morimoto T, Kimura T. Meta-analysis of long-term clinical outcomes of everolimus-eluting stents. *Am J Cardiol.* 2015;116(2):187-94.
135. Bona KH, Mannsverk J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygard O, et al. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2016;375(13):1242-52.
136. Palmerini T, Benedetto U, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Bacchi-Reggiani L, Smits PC, et al. Long-Term Safety of Drug-Eluting and Bare-Metal Stents: Evidence From a Comprehensive Network Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(23):2496-507.
137. Ino Y, Kubo T, Tanaka A, Liu Y, Tanimoto T, Kitabata H, et al. Comparison of vascular response between everolimus-eluting stent and bare metal stent implantation in ST-segment elevation myocardial infarction assessed by optical coherence tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(5):513-20.
138. Bertomeu V, Cequier A, Bernal JL, Alfonso F, Anguita MP, Muniz J, et al. In-hospital mortality due to acute myocardial infarction. relevance of type of hospital and care provided. RECALCAR study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2013;66(12):935-42.
139. Roe MT, Messenger JC, Weintraub WS, Cannon CP, Fonarow GC, Dai D, et al. Treatments, trends, and outcomes of acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(4):254-63.
140. Tobbia P, Brodie BR, Witzenbichler B, Metzger C, Guagliumi G, Yu J, et al. Adverse event rates following primary PCI for STEMI at US and non-US hospitals: three-year analysis from the HORIZONS-AMI trial. *EuroIntervention.* 2013;8(10):1134-42.
141. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, Shoultz DA, Levy D, French WJ, et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA.* 2000;283(22):2941-7.

142. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2002;346(13):957-66.
143. Pedersen F, Butrymovich V, Kelbaek H, Wachtell K, Helqvist S, Kastrup J, et al. Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(20):2101-8.
144. Fokkema ML, James SK, Albertsson P, Akerblom A, Calais F, Eriksson P, et al. Population trends in percutaneous coronary intervention: 20-year results from the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(12):1222-30.
145. Montalescot G1 DJ, Van Belle E, Rouanet S, Baulac C, Degrandart A, Vicaut E; OPERA Investigators. STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry). *Eur Heart J.* 2007;12(28):1409-17.
146. Furman MI, Dauerman HL, Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM. Twenty-two year (1975 to 1997) trends in the incidence, in-hospital and long-term case fatality rates from initial Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: a multi-hospital, community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(6):1571-80.
147. Castini D, Persampieri S, Cazzaniga S, Ferrante G, Centola M, Lucreziotti S, et al. Real-world clopidogrel utilization in acute coronary syndromes: patients selection and outcomes in a single-center experience. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017;11(12):323-31.
148. Sahlen A, Varenhorst C, Lagerqvist B, Renlund H, Wallentin L, James SK, et al. Contemporary use of ticagrelor in patients with acute coronary syndrome: insights from Swedish Web System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2016;2(1):5-12.
149. Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R, Hromadka M, Varvarovsky I, Dusek J, et al. Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention: Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study. *Circulation.* 2016;134(21):1603-12.

150. Bonaca MP, Braunwald E, Sabatine MS. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1274-5.
151. Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E, D'Ascenzo F, Fernandez-Barbeira S, Kinnaird T, Ariza-Sole A, et al. Annual Incidence of Confirmed Stent Thrombosis and Clinical Predictors in Patients With ACS Treated With Ticagrelor or Prasugrel. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018.
152. Steg PG, Harrington RA, Emanuelsson H, Katus HA, Mahaffey KW, Meier B, et al. Stent thrombosis with ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the prospective, randomized PLATO trial. *Circulation*. 2013;128(10):1055-65.
153. Pourdjabbar A, Hibbert B, Chong AY, Le May MR, Labinaz M, Simard T, et al. A randomised study for optimising crossover from ticagrelor to clopidogrel in patients with acute coronary syndrome. The CAPITAL OPTI-CROSS Study. *Thromb Haemost*. 2017;117(2):303-10.
154. Lhermusier T, Voisin S, Murat G, Mejean S, Garcia C, Bataille V, et al. Switching patients from clopidogrel to novel P₂Y₁₂ receptor inhibitors in acute coronary syndrome: comparative effects of prasugrel and ticagrelor on platelet reactivity. *Int J Cardiol*. 2014;174(3):874-6.
155. Bassez C, Deharo P, Pankert M, Bonnet G, Quilici J, Lambert M, et al. Effectiveness of switching 'low responders' to prasugrel to ticagrelor after acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):1184-5.
156. Cuisset T, Deharo P, Quilici J, Johnson TW, Deffarges S, Bassez C, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J*. 2017;38(41):3070-8.
157. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet*. 2017;390(10104):1747-57.

158. De Luca L, D'Ascenzo F, Musumeci G, Saia F, Parodi G, Varbella F, et al. Incidence and outcome of switching of oral platelet P2Y12 receptor inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: the SCOPE registry. *EuroIntervention*. 2017;13(4):459-66.
159. Zeymer U, Cully M, Hochadel M, Investigators R-T. Adherence to dual antiplatelet therapy with ticagrelor in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention in real life. Results of the REAL-TICA Registry. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2018;4(4):205-210.
160. Zanchin T, Temperli F, Karagiannis A, Zanchin C, Rasanen M, Koskinas KC, et al. Frequency, Reasons, and Impact of Premature Ticagrelor Discontinuation in Patients Undergoing Coronary Revascularization in Routine Clinical Practice: Results From the Bern Percutaneous Coronary Intervention Registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11(5):e006132.
161. Koskinas KC, Zanchin T, Klingenberg R, Gencer B, Temperli F, Baumbach A, et al. Incidence, Predictors, and Clinical Impact of Early Prasugrel Cessation in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(8).
162. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(1):32-40.
163. Zettler ME, Peterson ED, McCoy LA, Effron MB, Anstrom KJ, Henry TD, et al. Switching of adenosine diphosphate receptor inhibitor after hospital discharge among myocardial infarction patients: Insights from the Treatment with Adenosine Diphosphate Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) observational study. *Am Heart J*. 2017;183:62-8.
164. Rossini R, Tarantini G, Musumeci G, Masiero G, Barbato E, Calabro P, et al. A Multidisciplinary Approach on the Perioperative Antithrombotic Management of Patients With Coronary Stents Undergoing Surgery: Surgery After Stenting 2. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(5):417-34.

165. Ferrandis Comes R, Llau Pitarch JV. Perioperative and periprocedural management of antithrombotic therapy: Multidisciplinary consensus document. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2018 ;65(8):423-425.
166. Hawn MT, Graham LA, Richman JS, Itani KM, Henderson WG, Maddox TM. Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. *JAMA.* 2013;310(14):1462-72.
167. Egholm G, Kristensen SD, Thim T, Olesen KK, Madsen M, Jensen SE, et al. Risk Associated With Surgery Within 12 Months After Coronary Drug-Eluting Stent Implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(24):2622-32.
168. Kristensen SD, Knuuti J. New ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *Eur Heart J.* 2014;35(35):2344-5.
169. Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, Tamura T, Kadota K, Yasumoto H, et al. Antiplatelet therapy and stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation.* 2009;119(7):987-95.
170. Wenaweser P, Daemen J, Zwahlen M, van Domburg R, Juni P, Vaina S, et al. Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institutional cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(14):1134-40.
171. Ho PM, Tsai TT, Wang TY, Shetterly SM, Clarke CL, Go AS, et al. Adverse events after stopping clopidogrel in post-acute coronary syndrome patients: Insights from a large integrated healthcare delivery system. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3(3):303-8.