

Artículo original

Utilidad de la puntuación PARIS para evaluar el equilibrio isquémico-hemorrágico con ticagrelor y prasugrel tras un síndrome coronario agudo



Sergio Raposeiras-Roubín^a, Berenice Caneiro Queija^a, Fabrizio D'Ascenzo^b, Tim Kinnaird^c, Albert Ariza-Solé^d, Sergio Manzano-Fernández^e, Christian Templin^f, Lazar Velicki^{g,h}, Ioanna Xanthopoulouⁱ, Enrico Cerrato^j, Giorgio Quadri^k, Andrea Rognoni^l, Giacomo Boccuzzi^m, Andrea Montabone^m, Salma Tahaⁿ, Alessandro Durante^o, Sebastiano Gili^f, Giulia Magnani^f, Michele Autelli^b, Alberto Grosso^b, Pedro Flores Blanco^e, Alberto Garay^d, Ferdinando Varbella^k, Francesco Tomassini^k, Rafael Cobas Paz^a, María Cespón Fernández^a, Isabel Muñoz Pousa^a, Diego Gallo^p, Umberto Morbiducci^p, Alberto Domínguez-Rodríguez^q, José Antonio Baz-Alonso^a, Francisco Calvo-Iglesias^a, Mariano Valdés^e, Ángel Cequier^d, Fiorenzo Gaita^b, Dimitrios Alexopoulosⁱ, Andrés Íñiguez-Romo^a y Emad Abu-Assi^{a,*}

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, España

^bDepartment of Cardiology, Department of Medical Sciences, University of Torino, Turín, Italia

^cCardiology Department, University Hospital of Wales, Cardiff, Reino Unido

^dServicio de Cardiología, Hospital de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^eServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

^fDepartment of Cardiology, University Heart Center, University Hospital Zurich, Zúrich, Suiza

^gMedical Faculty, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

^hInstitute of Cardiovascular Diseases Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia

ⁱDepartment of Cardiology, Patras University Hospital, Rion, Patras, Grecia

^jDepartment of Cardiology, San Luigi Gonzaga Hospital, Orbassano, Turín, Italia

^kDepartment of Cardiology, Infermi Hospital, Rivoli, Italia

^lCoronary Care Unit and Catheterization Laboratory, A.O.U. Maggiore della Carità, Novara, Italia

^mDepartment of Cardiology, S.G. Bosco Hospital, Turín, Italia

ⁿDepartment of Cardiology, Faculty of Medicine, Assiut University, Assiut, Egipto

^oUnità Operativa di Cardiologia, Ospedale Valduce, Como, Italia

^pPolitoBIOMed Lab, Department of Mechanical and Aerospace Engineering, Politecnico di Torino, Turín, Italia

^qServicio de Cardiología, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, España

Historia del artículo:

Recibido el 25 de agosto de 2017

Aceptado el 14 de febrero de 2018

On-line el 11 de mayo de 2018

Palabras clave:

Hemorragia

Reinfarto

Ticagrelor

Prasugrel

Puntuación PARIS

Síndrome coronario agudo

RESUMEN

Introducción y objetivos: La puntuación PARIS permite una estratificación combinada de los riesgos isquémico y hemorrágico de los pacientes con cardiopatía isquémica tratados con *stent* coronario y tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD). Se desconoce su utilidad en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) tratados con ticagrelor o prasugrel. Se investiga este aspecto en un registro internacional.

Métodos: Estudio retrospectivo multicéntrico con participación voluntaria de 11 centros de 6 países europeos. Se estudió a 4.310 pacientes con SCA dados de alta en TAPD con ticagrelor o prasugrel. Se definió evento isquémico como trombosis de *stent* o infarto de miocardio espontáneo, y evento hemorrágico según BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*) tipo 3 o 5. Se calculó la discriminación y la calibración para ambas vertientes de la puntuación PARIS (PARIS_{isquémico} y PARIS_{hemorrágico}). El beneficio neto isquémico-hemorrágico se obtuvo mediante la diferencia entre las probabilidades predichas de eventos isquémicos y hemorrágicos.

Resultados: Durante $17,2 \pm 8,3$ meses, hubo 80 eventos isquémicos (el 1,9% anual) y 66 eventos hemorrágicos (el 1,6% anual). PARIS_{isquémico} y PARIS_{hemorrágico} se asociaron con el riesgo de eventos isquémicos (sHR = 1,27; IC95%, 1,16-1,39) y hemorrágicos (sHR = 1,14; IC95%, 1,01-1,30) respectivamente. La discriminación de eventos isquémicos fue discreta (índice C = 0,64) y la de eventos hemorrágicos, pobre (índice C = 0,56), con buena calibración para ambos. El beneficio neto isquémico-hemorrágico resultó negativo (más eventos hemorrágicos) en pacientes con alto riesgo hemorrágico y positivo (más eventos isquémicos) en pacientes con alto riesgo isquémico.

Conclusiones: En pacientes con SCA tratados con TAPD con ticagrelor o prasugrel, la escala PARIS ayuda a establecer un equilibrio apropiado del riesgo isquémico-hemorrágico.

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.09.013>

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Estrada Clara Campoamor 341, 36212 Vigo, Pontevedra, España. Correo electrónico: eabuassi@gmail.com (E. Abu-Assi).

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.02.008>

0300-8932/© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Usefulness of the PARIS Score to Evaluate the Ischemic-hemorrhagic Net Benefit With Ticagrelor and Prasugrel After an Acute Coronary Syndrome

ABSTRACT

Keywords:

Bleeding
Reinfarction
Ticagrelor
Prasugrel
PARIS score
Acute coronary syndrome

Introduction and objectives: The PARIS score allows combined stratification of ischemic and hemorrhagic risk in patients with ischemic heart disease treated with coronary stenting and dual antiplatelet therapy (DAPT). Its usefulness in patients with acute coronary syndrome (ACS) treated with ticagrelor or prasugrel is unknown. We investigated this issue in an international registry.

Methods: Retrospective multicenter study with voluntary participation of 11 centers in 6 European countries. We studied 4310 patients with ACS discharged with DAPT with ticagrelor or prasugrel. Ischemic events were defined as stent thrombosis or spontaneous myocardial infarction, and hemorrhagic events as BARC (Bleeding Academic Research Consortium) type 3 or 5 bleeding. Discrimination and calibration were calculated for both PARIS scores (PARIS_{ischemic} and PARIS_{hemorrhagic}). The ischemic-hemorrhagic net benefit was obtained by the difference between the predicted probabilities of ischemic and bleeding events.

Results: During a period of 17.2 ± 8.3 months, there were 80 ischemic events (1.9% per year) and 66 bleeding events (1.6% per year). PARIS_{ischemic} and PARIS_{hemorrhagic} scores were associated with a risk of ischemic events (sHR, 1.27; 95%CI, 1.16-1.39) and bleeding events (sHR, 1.14; 95%CI, 1.01-1.30), respectively. The discrimination for ischemic events was modest (C index = 0.64) and was suboptimal for hemorrhagic events (C index = 0.56), whereas calibration was acceptable for both. The ischemic-hemorrhagic net benefit was negative (more hemorrhagic events) in patients at high hemorrhagic risk, and was positive (more ischemic events) in patients at high ischemic risk.

Conclusions: In patients with ACS treated with DAPT with ticagrelor or prasugrel, the PARIS model helps to properly evaluate the ischemic-hemorrhagic risk.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

IAM: infarto agudo de miocardio
SCA: síndrome coronario agudo
sHR: *subhazard ratio*
TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble

INTRODUCCIÓN

Una de las piedras angulares del tratamiento del síndrome coronario agudo (SCA) es el tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD)¹. El TAPD con ácido acetilsalicílico (AAS) y un inhibidor del receptor plaquetario P2Y₁₂ ha permitido reducir la recurrencia de eventos isquémicos tras un SCA²⁻⁴. Sin embargo, su uso conlleva un aumento del riesgo hemorrágico que a su vez empeora el pronóstico⁵. Lograr una terapia antitrombótica equilibrada que maximice el beneficio de su uso (reducción del riesgo isquémico sin incrementar el riesgo hemorrágico) es uno de los objetivos de la cardiología clínica actual en pacientes con SCA^{6,7}.

Actualmente se dispone de diversas puntuaciones que permiten estratificar el riesgo de eventos isquémicos⁸. Ante un paciente con elevado riesgo isquémico, las actuales directrices de tratamiento en el SCA recomiendan el uso de antiplaquetarios más potentes (ticagrelor o prasugrel) y durante más tiempo (< 12 frente a ≥ 12 meses)⁹⁻¹¹. Sin embargo, dicha recomendación se debe basar también en el riesgo hemorrágico individual⁷. Hasta hace poco, no se disponía de herramientas cuantitativas que ayudaran a los clínicos en la estratificación del riesgo hemorrágico tras el alta en el SCA. En cambio, ahora hay varias, como las escalas PARIS¹² y PRECISE-DAPT¹³, entre otras¹⁴. El hecho de que los riesgos isquémico y hemorrágico a menudo compartan predictores dificulta la aplicabilidad clínica de las herramientas previas en la toma de decisiones clínicas.

Los investigadores del registro PARIS (*Patterns of non-adherence to Antiplatelet Regimens In Stented patients*)¹² han intentado recientemente resolver los vacíos mencionados. La nueva puntua-

ción PARIS, al integrar ambos riesgos en la misma herramienta, pretende ayudar a los clínicos a predecir el riesgo isquémico y hemorrágico después del alta por un SCA¹².

Con este estudio, se pretende analizar la utilidad de la escala isquémico-hemorrágica PARIS en una población de pacientes con SCA revascularizados percutáneamente con implante de *stent* coronario (metálico y/o farmacológico) y que recibían TAPD con AAS más prasugrel o AAS más ticagrelor en el momento del alta hospitalaria.

MÉTODOS

Población de estudio

El RENAMI (*REgistry of New Antiplatelet therapy in patients with acute Myocardial Infarction*) es un registro retrospectivo, observacional, multicéntrico e internacional, en el que participaron voluntariamente 11 centros de 6 países europeos (España, Italia, Suiza, Grecia, Serbia y Reino Unido). El RENAMI es un registro no financiado, dependiente del investigador, que surge de la necesidad de profundizar en el conocimiento sobre el beneficio clínico (riesgo isquémico-hemorrágico) del TAPD con ticagrelor frente a prasugrel en el SCA. Durante la celebración del congreso Europeo de cardiología de 2016, en una reunión de jóvenes investigadores, se propuso la realización del mencionado registro y se establecieron los siguientes criterios de inclusión: *a*) pacientes consecutivos dados de alta con el diagnóstico de SCA, en cualquier franja temporal del periodo comprendido entre enero de 2012 y enero de 2016; *b*) con estenosis coronarias ≥ 50% en tronco de coronaria izquierda o ≥ 70% en el resto del árbol coronario; *c*) tratados con *stent* coronario durante el ingreso índice, y *d*) tratados al alta hospitalaria con TAPD: AAS (100 mg cada 24 h) más prasugrel (10 mg cada 24 h) o AAS más ticagrelor (90 mg cada 12 h).

Se diseñó una base de datos para la recogida retrospectiva de información sobre variables clínicas, analíticas, angiográficas y del seguimiento (mortalidad, eventos isquémicos y hemorrágicos) (tabla 1 del material suplementario). Las bases de datos cubiertas procedentes de cada uno de los 11 centros participantes (tabla 2 del material suplementario), se enviaron encriptadas al

centro de coordinación (Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro de Vigo, Pontevedra), donde se fusionaron en un único registro. Dos investigadores del centro de coordinación (E. Abu-Assi y S. Raposeiras-Roubín) se encargaron de construir el registro unificado. Todo ello se realizó según lo establecido en la Declaración de Helsinki y la aprobación de los comités de ética locales.

Los SCA se clasificaron en infarto agudo de miocardio (IAM) con elevación del segmento ST, IAM sin elevación del segmento ST y angina inestable^{10,11}.

En este estudio, de los 4.424 pacientes del RENAMI, se excluyó (con base en el diseño original de la puntuación PARIS, centrado en los eventos tras el alta) a aquellos con: a) hemorragia mayor hospitalaria de tipos 3 o 5 (n = 52 [1,2%]) de la clasificación BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*)¹⁵, y b) IAM espontáneo¹⁶ durante la hospitalización o trombosis de *stent* (probable o confirmada)¹⁷ (n = 62 [1,4%]).

Así, la cohorte final de este estudio fue de 4.310 pacientes. Los procedimientos diagnósticos y terapéuticos se realizaron según las prácticas locales.

Objetivo, definición y seguimiento

El objetivo del estudio es valorar la utilidad clínica de la puntuación PARIS en la evaluación del beneficio neto isquémico-hemorrágico en pacientes que reciben TAPD con ticagrelor o prasugrel, así como la capacidad predictiva de cada vertiente (PARIS_{isquémico} y PARIS_{hemorrágico}) en la valoración del riesgo de reinfarto/trombosis de *stent* y hemorragia mayor.

Tabla 1

Características basales de la población de estudio, por grupos de pacientes con y sin eventos (tanto hemorrágicos como isquémicos)

Variables	Eventos isquémicos			Eventos hemorrágicos		
	Sí (n = 80)	No (n = 4.230)	p	Sí (n = 66)	No (n = 4.244)	p
Edad (años)	62,9 ± 12,2	60,9 ± 11,5	0,054	65,1 ± 10,9	60,9 ± 11,5	0,002
Mujeres	24,2	20,7	0,347	33,8	20,6	0,006
IMC	27,9 ± 4,7	27,5 ± 4,1	0,295	27,6 ± 3,7	27,5 ± 4,1	0,826
Hipertensión	68,5	53,5	0,001	67,6	53,7	0,018
Diabetes mellitus	39,5	29,5	0,016	33,8	29,7	0,449
Insulinodependiente	11,3	8,4	0,252	8,5	5,4	0,340
Dislipemia	65,3	53,6	0,010	66,2	53,7	0,033
Fumadores activos	32,3	24,5	0,119	17,6	24,9	0,326
Arteriopatía periférica	7,9	3,4	0,052	5,6	3,5	0,405
IAM previo	32,3	15,9	< 0,001	14,9	16,4	0,718
ICP previo	33,9	17,4	< 0,001	17,6	17,9	0,946
CABG previa	2,4	0,8	0,049	2,7	0,8	0,075
Ictus isquémico previo	6,5	5,1	0,498	4,1	5,1	0,673
Cáncer	4,5	4,0	0,798	5,4	4,5	0,705
Angina inestable	6,3	9,1	0,378	1,5	2,3	0,221
IAMCEST	53,8	58,1	0,436	56,1	57,8	0,832
FEVI < 40%	16,9	9,4	0,005	5,4	9,7	0,216
Anemia	7,3	3,2	0,014	13,5	3,2	< 0,001
ClCr < 60 ml/min	26,6	15,3	0,028	17,6	15,5	0,624
Stent farmacológico	66,3	66,0	0,967	50,0	66,5	0,002
Anticoagulación oral	3,2	1,5	0,119	2,7	1,5	0,408
TAPD con			0,472			0,039
Ticagrelor	64,5	61,3		73,0	61,2	
Prasugrel	35,5	38,7		27,0	38,8	
IBP	42,1	55,7	0,236	78,6	55,0	0,013

CABG: cirugía de revascularización aortocoronaria; ClCr: aclaramiento de creatinina; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAM: infarto agudo de miocardio; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IBP: inhibidor de la bomba de protones; ICP: intervención coronaria percutánea; IMC: índice de masa corporal; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

Salvo otra indicación, los valores expresan porcentaje.

Los eventos en este estudio se definieron siguiendo las definiciones adoptadas en el estudio PARIS¹². Así, se consideró hemorragias mayores como una hemorragia BARC 3 o 5 y como eventos isquémicos, el IAM espontáneo (definido como elevación de marcadores de daño miocárdico por encima del límite superior de la normalidad en combinación con clínica anginosa o alteraciones electrocardiográficas compatibles con isquemia miocárdica¹⁶) y la trombosis de *stent* confirmada o probable según el *Academic Research Consortium*¹⁷.

La información sobre los eventos durante el seguimiento se obtuvo de los registros de datos clínicos hospitalarios y administrativos. En este estudio solo se consideró el primer evento isquémico y hemorrágico. El tiempo de seguimiento se dio por finalizado en caso de que se presentara un evento isquémico (n = 80 [1,8%]) o hemorrágico (n = 66 [1,5%]), muerte (n = 97 [2,3%]), suspensión/retirada de TAPD (n = 2.609 [60,5%]) o fin de seguimiento en el registro clínico local.

Cálculo de las escalas de riesgo de la escala PARIS y categorización

Las puntuaciones PARIS_{isquémico} y PARIS_{hemorrágico} se calcularon según las definiciones empleadas en la cohorte de desarrollo¹² (tabla 3 del material suplementario).

Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan como media ± desviación estándar. Las variables discretas se expresan en porcentajes. Las

variables continuas se compararon con la prueba de la t de Student. Las variables discretas se compararon con la prueba de la χ^2 de Pearson. Para el análisis de incidencia de eventos (isquémicos y hemorrágicos), se trazaron las curvas de incidencia acumulada.

Se determinaron los componentes individuales de la puntuación PARIS que resultaron predictores independientes en esta serie. Para ello se introdujeron dichos componentes en un modelo de regresión de Fine y Gray para riesgos competitivos¹⁸, siendo el evento competitivo, y se examinó su asociación con los eventos estudiados (tanto isquémicos como hemorrágicos). La magnitud de dicha asociación se expresó mediante *subhazard ratio* (sHR), con su intervalo de confianza del 95% (IC95%). La capacidad predictiva de las 2 vertientes de la escala PARIS (PARIS_{isquémico} y PARIS_{hemorrágico}) se evaluó también mediante un modelo de regresión de Fine y Gray para riesgos competitivos, de modo similar a lo anteriormente descrito. Para comparaciones entre grupos, se utilizó la categoría de bajo riesgo como referencia. Mediante la opción clúster en Stata, se realizó un análisis de clúster no jerárquico para tener en cuenta la agrupación de pacientes dentro de cada hospital.

La capacidad predictiva del modelo final se calculó mediante el índice c, usando la función *c-index* de la extensión «pec» para R. La calibración se evaluó comparando la probabilidad observada con la predicha en los 3 grupos de riesgo originalmente establecidos en la cohorte de derivación de la puntuación PARIS¹², y se indicaron los valores de p obtenidos aplicando el método de Hosmer-Lemeshow.

El beneficio neto isquémico-hemorrágico se calculó mediante la diferencia absoluta entre la probabilidad predicha de eventos isquémicos y la probabilidad predicha de eventos hemorrágicos, de modo análogo a lo realizado en la cohorte de derivación de la puntuación PARIS¹³. El riesgo esperado de eventos isquémicos y hemorrágicos para ambas puntuaciones de la escala PARIS se modelizó mediante polinomios fraccionados. Las diferencias positivas indican un exceso de riesgo isquémico, mientras que las diferencias negativas indican un exceso de riesgo hemorrágico.

De manera complementaria, se realizó un análisis de la capacidad predictiva de las 2 puntuaciones para mortalidad, mediante un modelo de regresión de Cox (figura 1 del material suplementario, figura 2 del material suplementario, figura 3 del material suplementario y figura 4 del material suplementario). El requisito de linealidad de las 2 puntuaciones PARIS se confirmó mediante el comando *nlcheck* de Stata.

En RENAMI, se disponía de datos completos de todas las variables salvo de la hemoglobina basal y la creatinina sérica (el 3,3% de valores perdidos, n = 141) y peso y talla (el 16,6% de valores perdidos, n = 717). Para los valores perdidos, se realizó una imputación simple con reemplazo por las medianas de cada variable según el sexo. Para valorar el impacto de los datos perdidos en la capacidad predictiva de la puntuación, se realizó un análisis de sensibilidad tras excluir a los pacientes con valores perdidos (tabla 4 del material suplementario y tabla 5 de material suplementario).

Los análisis estadísticos se realizaron usando los paquetes Stata/MP 13.1 y R 3.3.1. Se consideró un resultado estadísticamente significativo si p < 0,05.

RESULTADOS

Población de estudio y eventos

La media de edad de los 4.310 pacientes estudiados era 60,9 ± 11,5, y el 20,8% eran mujeres. Del total, el 58,0% tenía IAM con elevación del segmento ST; el 32,9%, IAM sin elevación del segmento ST, y el 9,0%, angina inestable; estaba en clase Killip ≥ II el 11,1%.

Se trató con TAPD con ticagrelor al 61,4% (n = 2.647). Se dispone de datos sobre la puntuación GRACE a 6 meses de 1.528 pacientes (35,4%), con valor de 120,7 ± 32,1 puntos. En pacientes con SCA sin elevación del segmento ST, el valor medio de la puntuación GRACE fue de 118,3 ± 32,1 puntos, y de 122,7 ± 31,9 la de los pacientes con IAM con elevación del segmento ST.

Durante 17,2 ± 8,3 meses, murieron 97 pacientes (2,3%); 80 experimentaron eventos isquémicos (incidencia acumulada anual, 1,9%; IC95%, 1,5-2,3%), de los cuales 41 fueron trombos de *stent*; 66 pacientes presentaron hemorragias BARC 3 o 5 (incidencia acumulada anual, 1,6%; IC95%, 1,2-2,0%). En la tabla 1 se comparan las características basales de los pacientes con y sin eventos isquémicos y hemorrágicos.

Capacidad predictiva de las puntuaciones PARIS

La puntuación PARIS_{isquémico} se asoció significativamente con el riesgo isquémico, tanto de forma continua (sHR = 1,27; IC95%, 1,16-1,39; p < 0,001), como categórica (figura 1A). La puntuación PARIS_{hemorrágico} también se asoció significativamente con el riesgo hemorrágico, sobre todo de forma continua (sHR = 1,14; IC95%, 1,01-1,30; p = 0,038). Como variable categórica, el grupo de riesgo moderado no mostró diferencias en la incidencia de hemorragia respecto al grupo de bajo riesgo (figura 1B).

En la tabla 2 se muestra la asociación de las variables que forman las puntuaciones de riesgo PARIS con los eventos isquémicos y hemorrágicos.

La capacidad discriminativa de la puntuación PARIS para eventos isquémicos fue discreta (índice C = 0,64; IC95%, 0,62-0,66), con una calibración buena (figura 2A), mientras que para

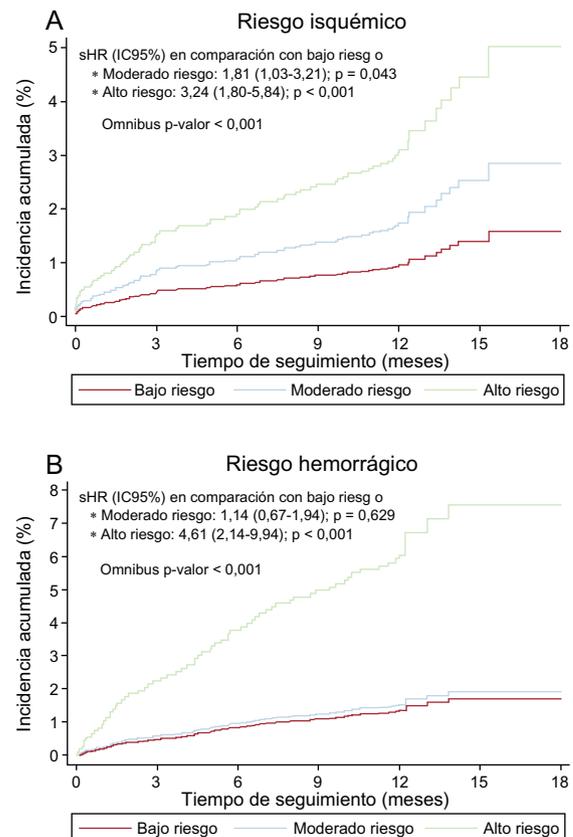


Figura 1. Curvas de incidencia acumulada por grupos de riesgo según la escala PARIS para eventos isquémicos (A) y hemorrágicos (B). IC95%: intervalo de confianza del 95%; sHR: *subhazard ratio*.

Tabla 2
Análisis univariable y multivariable de las variables de la puntuación PARIS

Variables	Univariable			Multivariable		
	sHR	IC95%	p	sHR	IC95%	p
Predicción de las variables individuales de la puntuación PARIS_{isquémico}						
Sin DM	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
DMNID	1,55	0,94-2,56	0,085	1,37	0,96-1,96	0,083
DMID	1,89	0,95-3,76	0,068	1,26	0,29-5,49	0,769
IAM frente a AI	1,38	0,56-3,42	0,485	1,58	0,71-3,49	0,262
Tabaquismo	1,12	0,69-1,85	0,637	1,36	0,85-2,17	0,201
ClCr < 60 ml/min	1,71	1,01-2,88	0,045	1,37	1,04-1,80	0,027
ICP previa	2,70	1,71-4,28	< 0,001	2,54	1,24-5,21	0,083
CABG previa	2,95	0,75-11,61	0,123	2,55	0,31-20,90	0,760
Predicción de las variables individuales de la puntuación PARIS_{hemorrágico}						
Edad (años)						
< 50	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
50-59	0,94	0,39-2,27	0,891	0,90	0,37-2,16	0,813
60-69	1,20	0,51-2,81	0,671	1,11	0,47-2,62	0,817
70-79	2,66	1,19-5,94	0,017	2,47	1,06-5,74	0,036
≥ 80	2,74	0,95-7,90	0,063	2,65	0,86-8,17	0,090
IMC						
< 25	0,77	0,41-1,42	0,481	0,80	0,43-1,49	0,479
25-34,9	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
≥ 35	0,28	0,04-2,05	0,399	0,36	0,05-2,61	0,311
Tabaquismo	0,67	0,36-1,25	0,210	0,95	0,69-1,30	0,748
Anemia	4,61	2,25-9,44	< 0,001	4,12	2,03-8,34	< 0,001
ClCr < 60 ml/min	1,37	0,75-2,53	0,307	0,79	0,40-1,59	0,513
Triple terapia	2,31	0,57-9,45	0,242	2,34	0,55-10,04	0,252

AI: angina inestable; CABG: cirugía de revascularización aortocoronaria; ClCr: aclaramiento de creatinina; DM: diabetes mellitus; DMID: DM insulino-dependiente; DMNID: DM no insulino-dependiente; IAM: infarto agudo de miocardio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ICP: intervención coronaria percutánea; IMC: índice de masa corporal; sHR: *subhazard ratio*.

eventos hemorrágicos fue pobre (índice C = 0,56; IC95%, 0,53-0,59), con una calibración aceptable, sobre todo para los grupos de riesgo bajo y moderado (figura 2B).

La figura 3 muestra la distribución de ambas puntuaciones PARIS, con la probabilidad predicha de los correspondientes eventos. La mayoría de los pacientes se clasificaron en riesgo isquémico bajo-moderado (≤ 4 puntos) y riesgo hemorrágico bajo (≤ 3 puntos). Muy pocos pacientes se clasificaron en riesgo hemorrágico elevado (n = 280 [6,5%]).

Equilibrio isquémico-hemorrágico

La mayor parte (85,5%) de los pacientes con bajo riesgo isquémico también tenían bajo riesgo hemorrágico según la escala PARIS. Sin embargo, para alto riesgo isquémico, solo el 11,3% de los pacientes estaban en alto riesgo hemorrágico (figura 4).

La figura 5 refleja gráficamente el beneficio neto isquémico-hemorrágico en función del grupo de riesgo isquémico y hemorrágico en el que se encuentre el paciente. El beneficio neto isquémico-hemorrágico resulta negativo (más riesgo de eventos hemorrágicos que isquémicos) para la mayoría de los pacientes con bajo riesgo isquémico (aumentado a medida que aumenta el riesgo hemorrágico), así como en aquellos con riesgo isquémico moderado y riesgo hemorrágico moderado-alto.

En los pacientes de alto riesgo isquémico, el beneficio neto isquémico-hemorrágico tendió a ser positivo, especialmente para aquellos con riesgo hemorrágico bajo-moderado. Estos resultados son similares tanto para ticagrelor como para prasugrel (figura 5).

DISCUSIÓN

El presente estudio muestra la utilidad de la escala PARIS para optimizar el beneficio neto isquémico-hemorrágico en una población de pacientes con SCA tratados con intervención coronaria percutánea que recibieron TAPD con ticagrelor o prasugrel. Los datos de este registro internacional, con más de 4.000 pacientes de la vida real, validan las 2 puntuaciones de riesgo (isquémico y hemorrágico) de la escala PARIS. La capacidad discriminativa de eventos isquémicos fue discreta y la de episodios hemorrágicos, pobre, pero con una buena calibración.

A pesar de que el riesgo isquémico y hemorrágico se correlacionan estrechamente¹⁹, los resultados del presente estudio indican que, con base en la escala PARIS, se puede identificar a los pacientes con riesgos discordantes. Así, la combinación de ambas puntuaciones (PARIS_{isquémico} y PARIS_{hemorrágico}) permitió predecir el beneficio neto isquémico-hemorrágico. Tras estratificar a los pacientes en bajo, moderado y alto riesgo, se observó que los pacientes con bajo riesgo isquémico y aquellos con alto riesgo hemorrágico generalmente tienen un beneficio neto isquémico-hemorrágico negativo (más eventos hemorrágicos que isquémicos) con el TAPD con prasugrel y ticagrelor, mientras que los pacientes con alto riesgo isquémico y aquellos con bajo riesgo hemorrágico tienen un beneficio neto isquémico-hemorrágico positivo (más eventos isquémicos que hemorrágicos). En pacientes de moderado riesgo isquémico, el equilibrio isquémico-hemorrágico está condicionado por el riesgo hemorrágico: en pacientes de moderado-alto riesgo hemorrágico, el equilibrio tiende a ser negativo, mientras que en los pacientes con bajo riesgo hemorrágico, el equilibrio tiende a ser positivo.

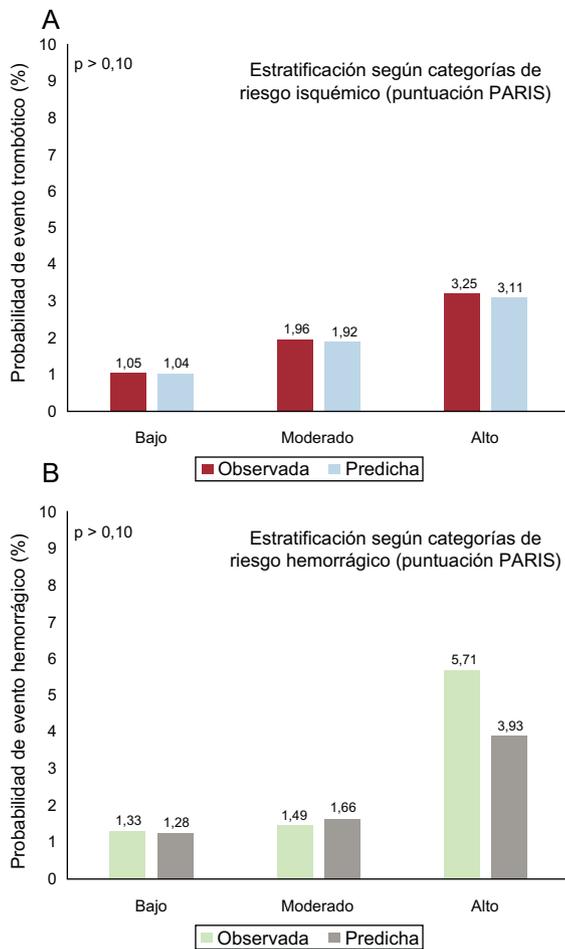


Figura 2. Incidencias acumuladas de eventos (observadas y predichas) en función de los grupos de riesgo por la puntuación PARIS, diferenciando entre eventos isquémicos (A) y hemorrágicos (B).

Estos resultados deben interpretarse en el contexto clínico donde se realizó el estudio: pacientes que recibieron intervención coronaria percutánea tratados al alta con TAPD con ticagrelor o prasugrel, que durante la hospitalización no presentaron eventos isquémicos ni hemorrágicos y cuyo riesgo de muerte a 6 meses, estimado por la escala GRACE, era moderado.

La escala predictiva PARIS¹² tuvo una buena acogida a la hora de evaluar el riesgo-beneficio del TAPD. Así, en la revisión anexa a las recomendaciones americanas de la duración del TAPD²⁰, se aconsejaba evaluar el riesgo hemorrágico y superponerlo al riesgo isquémico de modo similar que la escala PARIS. Así, en los pacientes en los que se preveía un beneficio neto isquémico-hemorrágico negativo por predominio de eventos hemorrágicos, se aconsejaban pautas más cortas de TAPD, y con preferencia usando clopidogrel en detrimento de ticagrelor o prasugrel¹¹.

En la escala PARIS original¹², los pacientes con bajo riesgo hemorrágico presentaban tasas de hemorragia a 2 años < 2%; los de riesgo moderado, de un 2-4%, y los de alto riesgo, > 4%. En este estudio, en una población de pacientes a los que se prescribió TAPD con ticagrelor o prasugrel, la incidencia acumulada anual de hemorragia resultó muy similar entre los pacientes con moderado y bajo riesgo de hemorragia (ambas por debajo del 2%) y los de alto riesgo de hemorragia (> 4%), aunque la capacidad discriminativa de la puntuación PARIS_{hemorrágico} es más bien pobre. Una posible explicación para ese discreto resultado en la predicción solo de eventos hemorrágicos radica en que la población de nuestro estudio (RENAMI) es una población *a priori* seleccionada. Eran

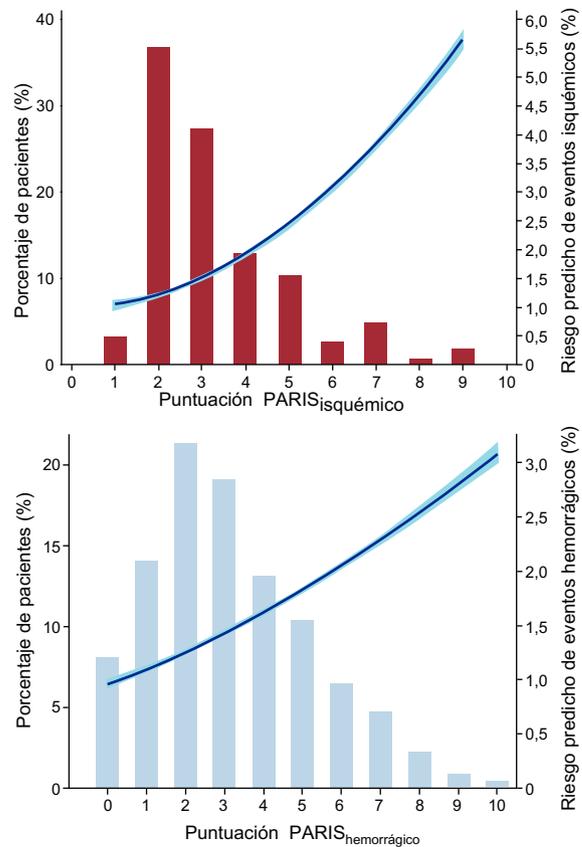


Figura 3. Histograma de frecuencia de eventos tromboticos e isquémicos (frecuencias estimadas modeladas mediante polinomiales fraccionados).

pacientes a los que se pautó TAPD con ticagrelor o prasugrel en lugar de clopidogrel en función del juicio clínico del médico responsable de cada paciente. Y esta prescripción suele estar condicionada por la estimación subjetiva de un riesgo hemorrágico bajo o moderado. De hecho, no se recomienda prasugrel para pacientes mayores de 75 años, con antecedentes de ictus o peso < 60 kg, ya que en ellos el TAPD con prasugrel se ha asociado con

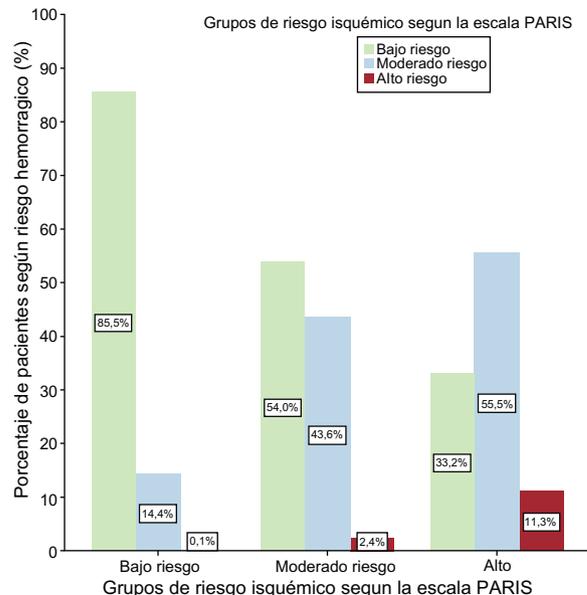


Figura 4. Distribución de los grupos de riesgo trombotico e isquémico.

mayor riesgo de hemorragia y un beneficio neto isquémico-hemorrágico no favorable en comparación con el TAPD con clopidogrel².

Una vez integradas ambas vertientes de la escala PARIS y estratificando por grupos de riesgo, la estimación del beneficio

neto isquémico-hemorrágico en esta población fue buena. Según los resultados obtenidos, se podría considerar el uso de la escala PARIS (diseñada en una población que mayoritariamente recibió TAPD con clopidogrel, apenas el 7% de los pacientes recibieron prasugrel [n < 400] y ninguno ticagrelor) para determinar el

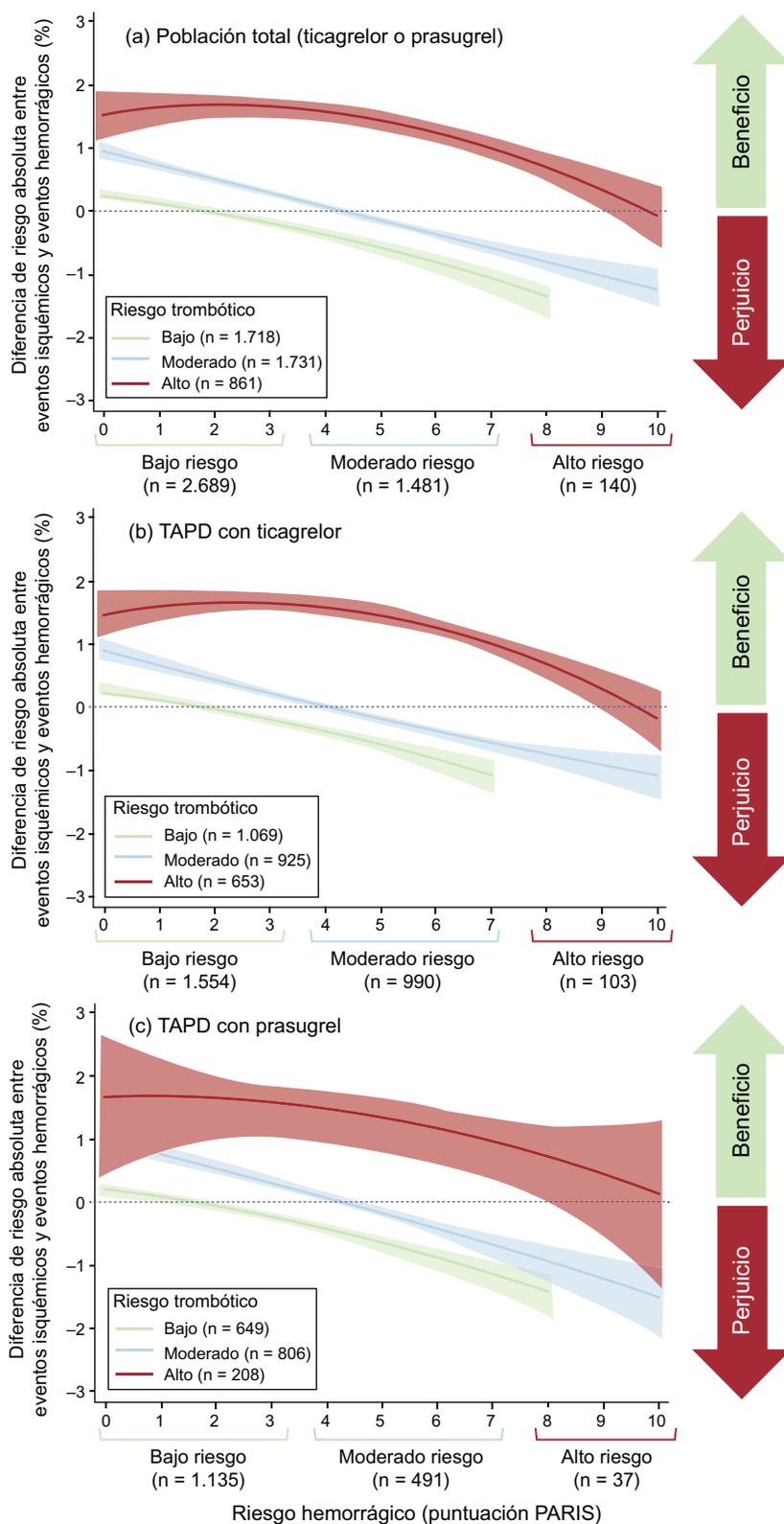


Figura 5. Equilibrio isquémico-hemorrágico en función de la puntuación PARIS. El riesgo esperado de eventos isquémicos y hemorrágicos se modeló mediante polinomios fraccionados. TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

beneficio neto isquémico-hemorrágico en los pacientes tratados con TAPD con ticagrelor y prasugrel. Teniendo en cuenta que el perfil isquémico-hemorrágico del clopidogrel difiere bastante del de ticagrelor o prasugrel^{2,3}, el beneficio neto isquémico-hemorrágico es útil a la hora de determinar la mejor estrategia antitrombótica al alta, en cuanto a duración y tipo del TAPD^{21,22}. De esta forma, para los pacientes con alto riesgo hemorrágico según la puntuación PARIS, sobre todo si el riesgo isquémico es bajo o moderado, no solo se debería aconsejar pautas de TAPD más cortas²³⁻²⁶, sino también TAPD con clopidogrel en lugar de ticagrelor o prasugrel^{2,3,27}. Aunque la escala PARIS se derivó de una población de pacientes con cardiopatía isquémica (tanto angina estable como SCA, que son el 37,8% de la población del PARIS) tratados con *stents* farmacológicos¹², los resultados se centran únicamente en pacientes con SCA, todos ellos tratados con *stents* farmacológicos o metálicos.

Hay que tener en cuenta que en los últimos 2 años han surgido diferentes puntuaciones de riesgo que tratan de ayudar a los médicos en la toma de decisiones sobre el tipo y la duración del TAPD. Recientemente, y posterior a la puntuación PARIS, surgió la puntuación PRECISE-DAPT¹³, que trata de estratificar el riesgo de los pacientes y el beneficio que tendría acortar o prolongar la duración del TAPD según el riesgo hemorrágico. La ventaja de la puntuación PARIS¹², recomendada por las guías americanas, frente a la puntuación PRECISE-DAPT¹³, recomendada por las europeas, radica en que se combinan ambos riesgos, el isquémico y el hemorrágico, lo cual permite calcular el beneficio neto isquémico-hemorrágico previsto.

También está la puntuación DAPT²⁷, que una vez cumplido 1 año de TAPD ayuda al clínico en la selección de pacientes que se benefician de prolongar el TAPD más allá del primer año. Frente a la puntuación TAPD, la puntuación PARIS¹² tiene la ventaja de que permite estimar un equilibrio isquémico-hemorrágico ya en el momento del alta, sin tener que esperar al primer año, lo que a su vez permite no solo prolongar el TAPD, sino también decidir en qué pacientes se debe acortar su duración^{23,24}.

Limitaciones

La principal limitación del presente estudio radica en su naturaleza retrospectiva, con las limitaciones inherentes a este tipo de registros. Tal y como se comentó en la discusión, hay un importante sesgo de selección terapéutica en la población, pues son todos pacientes a los que se prescribió TAPD con prasugrel o ticagrelor en lugar de clopidogrel en función de las normas y las preferencias de cada centro y del criterio subjetivo del médico responsable, limitado fundamentalmente por la estimación subjetiva de un riesgo hemorrágico bajo o moderado. Además, debe tenerse en cuenta que se excluyó a pacientes con eventos isquémicos y hemorrágicos durante la fase hospitalaria. Por otro lado, los resultados del presente estudio han de interpretarse en el contexto de pacientes de riesgo moderado según la puntuación GRACE de predicción de mortalidad a 6 meses. Otra limitación de este estudio es la ausencia de datos sobre el acceso vascular empleado para la coronariografía durante el ingreso. Asimismo, la generalización de los hallazgos obtenidos está limitada a los pacientes con SCA tratados con intervención coronaria percutánea durante el ingreso y al alta con TAPD con prasugrel o ticagrelor además de AAS. A pesar de dichas limitaciones, el estudio sirve para asentar la hipótesis de que la escala isquémico-hemorrágica PARIS podría tener utilidad a la hora de decidir el tipo y la duración del TAPD tras un SCA. Sería necesario un estudio prospectivo que demostrase si la personalización del TAPD para cada paciente con base en la escala PARIS es útil o no para prevenir eventos tanto isquémicos como hemorrágicos.

CONCLUSIONES

En pacientes con SCA tratados con intervención coronaria percutánea durante la hospitalización y TAPD con ticagrelor o prasugrel al alta, la escala PARIS podría ayudar a la estimación del beneficio neto isquémico-hemorrágico, con vistas a determinar la estrategia antitrombótica más adecuada para cada paciente en cuanto a tipo y duración del TAPD.

CONFLICTO DE INTERESES

E. Abu-Assi es Editor Asociado de *Revista Española de Cardiología*.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La puntuación PARIS se ha desarrollado en una población de pacientes con cardiopatía isquémica (< 50% SCA) tratados con revascularización percutánea con *stent* farmacológico y doble antiagregación (> 90% con clopidogrel). Además de demostrarse una adecuada capacidad predictiva tanto de eventos isquémicos como de eventos hemorrágicos, su gran atractivo radica en que permite integrar ambos riesgos en un mismo paciente, lo que facilita una valoración precisa del beneficio neto isquémico-hemorrágico que podría ser de utilidad para decidir la mejor estrategia antitrombótica en cuanto a tipo y duración del TAPD.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- El presente estudio analiza por primera vez la capacidad de la puntuación PARIS para la predicción de eventos isquémicos y hemorrágicos en una población de pacientes con SCA tratados con revascularización percutánea (*stents* farmacológicos y *stents* metálicos) y doble antiagregación con ticagrelor o prasugrel. Se demuestra la utilidad de la puntuación PARIS para integrar ambos riesgos (isquémico y hemorrágico) en esta población, determinando los grupos de pacientes con un beneficio neto isquémico-hemorrágico más favorable y que podrían beneficiarse de la doble antiagregación con ticagrelor y prasugrel.

MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.02.008>.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kazi DS, Leong TK, Chang TI, Solomon MD, Hlatky MA, Go AS. Association of spontaneous bleeding and myocardial infarction with long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1411-1420.
2. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-2015.
3. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-1057.

4. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358:527–533.
5. Baber U, Dangas G, Chandrasekhar J, et al. Time-dependent associations between actionable bleeding, coronary thrombotic events, and mortality following percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:1349–1357.
6. Valgimigli M, Costa F, Likhnygina Y, et al. Trade-off of myocardial infarction vs. bleeding types on mortality after acute coronary syndrome: lessons from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) randomized trial. *Eur Heart J*. 2017;38:804–810.
7. Palmerini T, Stone GW. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: conceptual evolution based on emerging evidence. *Eur Heart J*. 2016;37:353–364.
8. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. GRACE Investigators. *JAMA*. 2004;291:2727–2733.
9. Alfonso F. Comments on the 2017 ESC Guidelines for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting With ST-segment Elevation. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:1039–1045.
10. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-segment Elevation. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:112.
11. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1082–1115.
12. Baber U, Mehran R, Giustino G, et al. Coronary thrombosis and major bleeding after PCI with drug-eluting stents: risk scores from PARIS. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2224–2234.
13. Costa F, van Klaveren D, James S, 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;389:1025–1034.
14. Alfredsson J, Neely B, Neely ML, et al. Predicting the risk of bleeding during dual antiplatelet therapy after acute coronary syndromes. *Heart*. 2017;103:1168–1176.
15. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123:2736–2747.
16. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1581–1598.
17. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115:2344–2351.
18. Fine J, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc*. 1999;94:496–509.
19. Ducrocq G, Schulte PJ, Budaj A, et al. Balancing the risk of spontaneous ischemic and major bleeding events in acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2017;186:91–99.
20. Bittl JA, Baber U, Bradley SM, Wijeyesundera DN. Duration of dual antiplatelet therapy: a systematic review for the 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2016;134:e156–e178.
21. Park S-J, Park DW, Kim YH, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2010;362:1374–1382.
22. Lee CW, Ahn J-M, Park DW, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2014;129:304–312.
23. Valgimigli M, Campo G, Monti M, et al. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation*. 2012;125:2015–2026.
24. Gilard M, Barragan P, Noryani AAL, 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;65:777–786.
25. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual-antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371:2155–2166.
26. Helft G, Steg PG, Le Feuvre C, et al. Stopping or continuing clopidogrel 12 months after drug-eluting stent placement: the OPTIDUAL randomized trial. *Eur Heart J*. 2016;37:365–374.
27. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, et al. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2016;315:1735–1749.