

Artículo original

Tratamiento antiagregante plaquetario doble tras la intervención coronaria percutánea del tronco coronario izquierdo



Sungsoo Cho^{a,◇}, Do-Yoon Kang^{b,◇}, Jung-Sun Kim^{c,*}, Duk-Woo Park^{b,*}, In-Soo Kim^d, Tae Soo Kang^e, Jung-Min Ahn^b, Pil Hyung Lee^b, Soo-Jin Kang^b, Seung-Whan Lee^b, Young-Hak Kim^b, Cheol Whan Lee^b, Seong-Wook Park^b, Seung-Jun Lee^c, Sung-Jin Hong^c, Chul-Min Ahn^c, Byeong-Keuk Kim^c, Young-Guk Ko^c, Donghoon Choi^c, Yangsoo Jang^f, Myeong-Ki Hong^c y Seung-Jung Park^b

^a Department of Cardiology, Heart and Brain Hospital, Chung-Ang University Gwangmyeong Hospital, Chung-Ang University College of Medicine, Gwangmyeong, Gyeonggi-do, República de Corea

^b Division of Cardiology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seúl, República de Corea

^c Division of Cardiology, Severance Cardiovascular Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seúl, República de Corea

^d Division of Cardiology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seúl, República de Corea

^e Division of Cardiovascular Medicine, Department of Internal Medicine, Dankook University Hospital, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Choongcheongnam-do, República de Corea

^f Department of Cardiology, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam, República de Corea

Historia del artículo:

Recibido el 1 de mayo de 2022

Aceptado el 15 de julio de 2022

On-line el 14 de noviembre de 2022

Palabras clave:

Tratamiento antiagregante plaquetario doble

Enfermedad del tronco coronario izquierdo

Stents farmacoactivos

RESUMEN

Introducción y objetivos: Son escasos los datos sobre la duración y el impacto pronóstico del tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) tras una intervención coronaria percutánea (ICP) del tronco coronario izquierdo (TCI) con stents farmacoactivos de segunda generación. El objetivo de este estudio es investigar los patrones de prescripción y el efecto pronóstico a largo plazo de la duración del TAPD en pacientes sometidos a ICP del TCI con stents farmacoactivos segunda generación.

Métodos: A partir de los datos individuales de los registros IRIS-MAIN y KOMATE, se incluyó a 1.827 pacientes sometidos a ICP del TCI con stents farmacoactivos de segunda generación de los que hubiese información válida sobre la duración del TAPD. El objetivo de eficacia fue la aparición de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) (un combinado de muerte cardiaca, infarto de miocardio y trombosis del stent) y el de seguridad fue la presencia de hemorragia mayor según TIMI.

Resultados: Las duraciones del TAPD fueron < 6 meses (n = 273), de 6-12 meses (n = 477), de 12-24 meses (n = 637) y ≥ 24 meses (n = 440). La mediana de la duración del seguimiento fue de 3,9 [intervalo intercuartílico, 3,01-5,00] años. El TAPD prolongado se asoció con menor incidencia de MACE. En el análisis de puntuación de propensión multigrupo, las HR ajustadas de los MACE fueron significativamente mayores con los TAPD de menos de 6 meses y de 6-12 meses (HR = 4,51; IC95%, 2,96-6,88) frente al TAPD de 12-24 meses (HR = 1,92; IC95%, 1,23-3,00). No hubo diferencias en la HR de hemorragia mayor entre los grupos evaluados.

Conclusiones: La duración del TAPD tras la ICP para la enfermedad del TCI es muy variable. Aunque debe considerarse en función de la situación clínica de cada paciente, un TAPD de menos de 12 meses se asoció con mayor incidencia de MACE.

© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention for left main coronary artery disease

ABSTRACT

Introduction and objectives: There are scarce data on the optimal duration and prognostic impact of dual antiplatelet therapy (DAPT) after percutaneous coronary intervention (PCI) with second-generation drug-eluting stents for left main coronary artery (LMCA) disease. The aim of this study was to investigate the practice pattern and long-term prognostic effect of DAPT duration in patients undergoing PCI with second-generation drug-eluting stents for LMCA disease.

Methods: Using individual patient-level data from the IRIS-MAIN and KOMATE registries, 1827 patients undergoing PCI with second-generation drug-eluting stents for LMCA disease with valid information on DAPT duration were included. The efficacy outcome was major adverse cardiovascular events (MACE), a

Keywords:

Dual antiplatelet therapy

Left main coronary artery disease

Drug-eluting stents

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2022.09.017>

* Autores para correspondencia.

Correos electrónicos: kjs1218@yuhs.ac (J.-S. Kim), dwpark@amc.seoul.kr (D.-W. Park).

◇ Estos autores contribuyeron por igual en este estudio.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2022.07.006>

0300-8932/© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

composite of cardiac death, myocardial infarction, and stent thrombosis) and the safety outcome was TIMI major bleeding.

Results: DAPT duration was < 6 months (n = 273), 6 to 12 months (n = 477), 12 to 24 months (n = 637), and ≥ 24 months (n = 440). The median follow-up duration was 3.9 [interquartile range, 3.01–5.00] years. Prolonged DAPT duration was associated with lower incidences of MACE. In multigroup propensity score analysis, adjusted HR for MACE were significantly higher for DAPT < 6 months and DAPT 6 to 12 months than for DAPT 12 to 24 months (HR, 4.51; 95%CI, 2.96–6.88 and HR 1.92; 95%CI, 1.23–3.00). There was no difference in HR for major bleeding among the assessed groups.

Conclusions: DAPT duration following PCI for LMCA disease is highly variable. Although the duration of DAPT should be considered in the context of the clinical situation of each patient, < 12 months of DAPT was associated with higher incidence of MACE. Registration identifiers: NCT01341327; NCT03908463.

© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

ICP: intervención coronaria percutánea
 MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores
 SFA: *stent* farmacológico
 TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble
 TCI: tronco coronario izquierdo
 TS: trombosis del *stent*

INTRODUCCIÓN

El seguimiento ampliado reciente de ensayos clínicos aleatorizados de referencia ha puesto de manifiesto que la intervención coronaria percutánea (ICP) con el empleo de *stents* farmacológicos (SFA) se asocia a una incidencia de los objetivos «duros» y la mortalidad similar a la observada con la cirugía de revascularización coronaria en los pacientes con una afectación del tronco coronario izquierdo (TCI) y una complejidad anatómica de baja a intermedia^{1–3}. Las guías de práctica clínica actuales recomiendan generalmente la duración del tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) en los pacientes a los que se practica una ICP con un SFA en función de la forma de presentación clínica inicial, e incluyen el empleo de un TAPD durante un mínimo de 6 meses para la angina estable crónica y de 12 meses para el síndrome coronario agudo (SCA)⁴. Sin embargo, solamente se dispone de datos limitados sobre la duración óptima del TAPD en los pacientes a los que se practica una ICP para lesiones complejas, como la afectación de múltiples vasos, las lesiones de bifurcaciones y las oclusiones totales crónicas o la afectación del TCI.

Aunque algunos estudios previos sugirieron que una duración prolongada del TAPD podría asociarse a mejores resultados clínicos en los pacientes a los que se practica una ICP compleja^{5,6}, la proporción de casos de ICP-TCI fue limitada, y la mayor parte de los estudios utilizaron SFA de primera generación. En este contexto clínico, investigamos el patrón de uso existente en la práctica clínica y el efecto pronóstico a largo plazo de la duración del TAPD en pacientes a los que se practicó una ICP con un SFA de segunda generación para una afectación del TCI, utilizando los datos a nivel de paciente individual combinados de 2 grandes registros contemporáneos de la ICP en la práctica clínica real.

MÉTODOS

Participantes y diseño del estudio

El diseño y las características de inclusión de 2 registros multicéntricos (IRIS-MAIN y KOMATE) se han descrito ya en publicaciones anteriores^{7,8}. De forma resumida, el IRIS-MAIN es un registro observacional, multinacional, no aleatorizado, en el que se

recogen datos de pacientes consecutivos con una afectación del TCI sin protección. Otra población de estudio fue la derivada del registro KOMATE, en el que participan 8 centros de intervención coronaria de Corea. Ambas fuentes de datos utilizaron un diseño de acceso no restringido, o *all-comers* (inclusión de todos los pacientes sin haberlos seleccionado) para evaluar las características, los tratamientos y los resultados clínicos de los pacientes con afectación del TCI en la práctica clínica real. En la combinación de datos de paciente individual incluimos solo a los pacientes con una afectación del TCI tratados con un SFA de segunda generación y para los que se dispuso de una información exacta sobre la duración del TAPD después de la intervención. Los criterios de exclusión fueron mínimos: pacientes tratados con un *stent* metálico sin recubrimiento (SMSR) o con un SFA de primera generación. Excluimos también a los pacientes en los que no se pudo valorar con exactitud la efectividad del TAPD (con pérdida del seguimiento en los primeros 30 días, con eventos intrahospitalarios en los 30 primeros días). En la [figura 1](#) muestra el diagrama de flujo del presente análisis. El estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación de cada uno de los centros participantes para el uso de los datos combinados, y todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito. El estudio se llevó a cabo cumpliendo la Declaración de Helsinki y fue aprobado por los comités de ética de investigación de cada centro participante, y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes.

Intervenciones de ICP y obtención de los datos

Todas las intervenciones de ICP se llevaron a cabo siguiendo las directrices locales y con el empleo de técnicas estándares. Se mantuvo la anticoagulación durante la intervención con el empleo de heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular, para alcanzar un tiempo de coagulación activado de 250 a 300 s. Otros factores de la intervención, como la vía de acceso, la estrategia de uso de *stents*, la técnica de implante de *stents* y el uso de ecografía intravascular, se dejaron al criterio del operador. Aunque la duración del TAPD (ácido acetilsalicílico más inhibidores de P2Y₁₂ [clopidogrel, ticagrelor o prasugrel]) se recomendó en general según lo indicado en las guías de práctica clínica actuales⁴, la duración final se dejó al criterio del médico encargado del tratamiento, que tuvo en cuenta las características clínicas del paciente, las características de la intervención y la presencia de otros trastornos médicos. El criterio de duración del TAPD permitía un margen de hasta 2 meses más respecto a la fecha de uso, en función del momento en el que se realizara la visita en el departamento de consultas ambulatorias. Todos los datos clínicos, angiográficos, de la intervención y de los resultados se obtuvieron con el empleo de un sistema de notificación a través de Internet. Con objeto de identificar el uso del tratamiento antiagregante plaquetario, se obtuvieron las fechas y la duración de las prescripciones de fármacos antiagregantes plaquetarios a través del sistema de prescripción electrónico de cada hospital. Se obtuvo

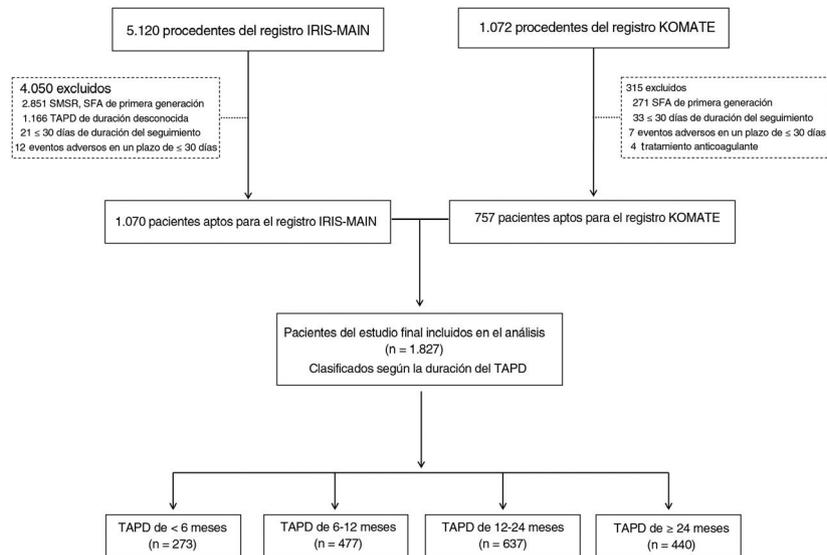


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio. IRIS-MAIN: *Interventional Cardiology Research Incorporation Society-Left Main Revascularization Study*; KOMATE: *Korean Multicenter Angioplasty Team Study*; SFA: *stent farmacológico*; SMSR: *stent metálico sin recubrimiento*; TAPD: *tratamiento antiagregante plaquetario doble*.

información adicional mediante consultas adicionales de las historias clínicas electrónicas o mediante contactos telefónicos, en caso necesario.

Resultados clínicos y definiciones

El objetivo de eficacia del estudio fueron los eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE), definidos como la combinación de la muerte de causa cardíaca, el infarto agudo de miocardio mortal o no mortal y las trombosis del *stent*. Los objetivos secundarios fueron la mortalidad por cualquier causa y la revascularización del vaso diana. El infarto agudo de miocardio mortal o no mortal se definió como un aumento de la creatinina de banda miocárdica o de la troponina hasta el centil 99 del límite superior de la normalidad, con síntomas isquémicos o signos electrocardiográficos indicativos de isquemia, sin relación con la intervención índice (es decir, no se tuvo en cuenta el infarto de miocardio en la intervención). La trombosis de *stent* se definió como una trombosis de *stent* definitiva según la definición del *Academic Research Consortium*⁹. El objetivo de seguridad fue la hemorragia mayor. Los eventos hemorrágicos se definieron como la hemorragia de carácter menor o mayor según los criterios de hemorragia de *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI)¹⁰. Todos los resultados clínicos fueron validados («adjudicados») de manera independiente por un grupo independiente de clínicos que no conocían la duración del TAPD ni el tipo de SFA.

Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan en forma de media \pm desviación estándar y se analizaron con un ANOVA de 1 vía. Las variables cualitativas se presentan mediante frecuencias (porcentajes) y se analizaron con pruebas de χ^2 . Se elaboraron curvas de supervivencia con el empleo de un análisis de Kaplan-Meier, y se analizaron con pruebas de orden logarítmico (*log-rank*). Se utilizó un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox para identificar los factores predictivos independientes de los objetivos principales y para calcular los valores de *hazard ratio* (HR) y los intervalos de confianza del 95% (IC95%) para los resultados clínicos. Con objeto de reducir al mínimo los factores de confusión y el sesgo de selección residual en las comparaciones de tratamientos observacionales, se aplicó un método de ponderación mediante puntuación de propensión para introducir un control respecto

a los desequilibrios existentes en diversas características iniciales entre los diferentes grupos de duración del TAPD. Para las comparaciones de grupos múltiples, se calcularon puntuaciones de propensión múltiples utilizando el método del conjunto de herramientas para la ponderación y el análisis de grupos no equivalentes (*Toolkit for Weighting and Analysis of Nonequivalent Groups*, TWANG), y se calcularon las correspondientes probabilidades inversas de ponderación del tratamiento (los recíprocos de las puntuaciones de propensión) utilizando modelos de remuestreo generalizados a través de un método de estimación iterativa¹¹. Para calcular la puntuación de propensión, se incluyeron las características clave clínicas, anatómicas y de la intervención, como edad, sexo, hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia, tabaquismo, SCA, enfermedad renal crónica, enfermedad multivazo, estrategia de uso de *stents*, ICP previa y ecografía intravascular. Se evaluó el equilibrio en las covariables previas al tratamiento, y se alcanzó una mejora significativa en la situación inicial tras la ponderación. Además, el rendimiento de este modelo de propensión se confirmó comparando las distribuciones de diferencias medias estandarizadas de las covariables y las puntuaciones de propensión entre esos grupos antes y después de las probabilidades inversas de ponderación del tratamiento.

Se utilizaron modelos de regresión de Cox con pruebas de interacción para evaluar la uniformidad de los efectos del tratamiento en múltiples subgrupos. El análisis estadístico se hizo con el programa IBM SPSS versión 23.0 (IBM, Estados Unidos) y el programa R versión 3.5.2 (R Project for Statistical Computing).

RESULTADOS

Patrón de duración del TAPD y características iniciales

Entre julio de 2006 y agosto de 2017, 1.827 pacientes con lesiones de afectación del TCI tratados mediante ICP con SFA de segunda generación y para los que se dispuso de datos válidos se incluyeron en los conjuntos de datos de análisis finales (figura 1). El patrón de duración del TAPD en la práctica clínica en estos pacientes se muestra en la figura 2. La mediana de duración del TAPD fue de 398 (rango intercuartílico [RIC], 360-730) días para el conjunto de la población. Según la duración del TAPD, se clasificó a los pacientes en 4 grupos: TAPD < 6 meses (n = 273), 6 a 12 meses (n = 477), 1.224 meses (n = 637) y \geq 24 meses (n = 440). La mediana de duración del TAPD fue de 99 (RIC, 36,7-180) días en el TAPD de < 6 meses, 365 (RIC, 341-365) días en el TAPD de 6 a

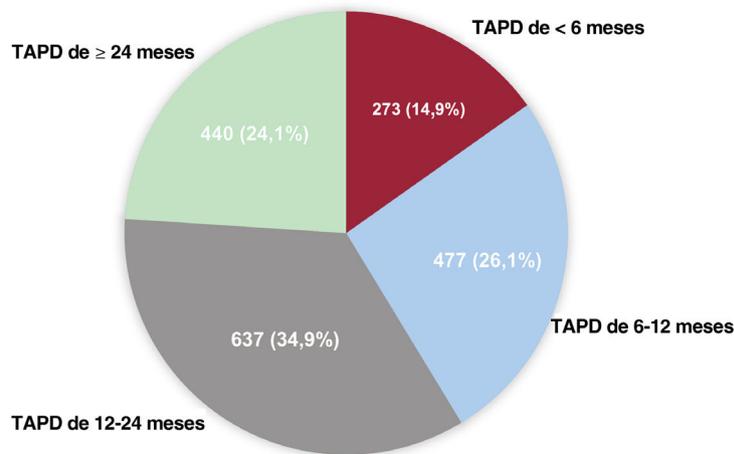


Figura 2. Distribución de los participantes según la duración del TAPD. Los valores se presentan en forma de número (%). TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

12 meses, 523,5 (RIC, 397-730) días en el TAPD de 12 a 24 meses y 1095 (RIC, 1.004-1.316,5) días en el TAPD de ≥ 24 meses, respectivamente. Dado que incluimos en el estudio a pacientes correspondientes a un periodo de tiempo prolongado (2006-2017), investigamos el patrón de duración del TAPD en 2 periodos diferentes (2006-2011 y 2012-2017). La mediana de duración del TAPD fue mayor en el periodo de 2006 a 2011 (RIC, 497 días) en comparación con el periodo de 2012 a 2017 (RIC, 381 días). El patrón de uso del TAPD fue el mismo en los 2 periodos, como se muestra en la figura 1 del material adicional.

Las características clínicas iniciales de la población del estudio fueron las que se muestran en la tabla 1. Las características clínicas fueron similares en los 4 grupos, excepto por la dislipidemia y los antecedentes de ICP previa. La duración del TAPD tendió a ser

significativamente inferior en los pacientes con angina estable, en comparación con los pacientes con SCA. El TAPD y las características de la intervención en la población del estudio se muestran en la tabla 2. Por lo que respecta a los inhibidores de P2Y₁₂, se trató a la mayoría de los pacientes con clopidogrel (94,6%), y se usó ticagrelor y prasugrel en el 4,1 y el 1,3% de los pacientes, respectivamente.

El porcentaje de casos de afectación de múltiples vasos más bajo fue el observado en el grupo de TAPD de < 6 meses, y el más alto el del grupo de TAPD de ≥ 24 meses. La extensión de la EC fue similar en los 4 grupos. La afectación de bifurcación distal menos frecuente fue la del grupo de TAPD de < 6 meses y la más frecuente la del grupo de TAPD ≥ 24 meses. El promedio de diámetro del *stent* y del diámetro de balón de posdilatación fueron máximos en el grupo de TAPD ≥ 24 meses. La presión del balón de posdilatación

Tabla 1
Características iniciales de los pacientes según la duración del TAPD

	Población total (N = 1827)	TAPD < 6 meses (n = 273)	TAPD 6-12 meses (n = 477)	TAPD 12-24 meses (n = 637)	TAPD ≥ 24 meses (n = 440)	DME (sin emparejamiento)	p (sin emparejamiento)	DME (después de ponderación mediante PP)	p (después de ponderación mediante PP)
Edad, años	64,3 \pm 10,6	65,0 \pm 11,3	63,5 \pm 10,7	64,8 \pm 10,7	64,1 \pm 9,7	0,077	0,136	0,008	0,997
Sexo masculino	1395 (76,4)	205 (75,1)	380 (79,7)	479 (75,2)	331 (75,2)	0,057	0,27	0,014	0,983
Diabetes mellitus	609 (33,3)	87 (31,9)	158 (33,1)	204 (32)	160 (36,4)	0,049	0,461	0,028	0,914
Hipertensión	1146 (62,7)	165 (60,4)	302 (63,3)	401 (63)	278 (63,2)	0,025	0,865	0,012	0,993
Dislipemia	1120 (61,3)	189 (69,2)	292 (61,2)	354 (55,6)	285 (64,8)	0,153	< 0,0001	0,041	0,763
Enfermedad renal crónica	137 (7,5)	20 (7,3)	34 (7,1)	53 (8,3)	30 (6,8)	0,031	0,796	0,019	0,949
Tabaquismo	422 (23,1)	57 (20,9)	130 (27,3)	141 (22,1)	94 (21,4)	0,076	0,091	0,029	0,895
ICP previa	326 (17,8)	45 (16,5)	72 (15,1)	109 (17,1)	100 (22,7)	0,105	0,017	0,017	0,970
CABG previa	60 (3,3)	6 (2,2)	19 (4)	20 (3,1)	15 (3,4)	0,032	0,612	0,039	0,791
Indicación clínica para la ICP									
Angina estable	450 (24,6)	45 (16,5)	119 (25)	187 (29,3)	99 (22,5)	0,162	< 0,0001	0,058	0,421
Síndrome coronario agudo	1377 (75,4)	228 (83,5)	358 (75)	450 (70,7)	341 (77,5)	0,131	0,001	0,036	0,777
Angina inestable	1060 (77)	171 (75)	271 (75,7)	340 (75,6)	278 (81,5)	0,112	0,008	0,072	0,370
IAMSEST	222 (16,1)	41 (18)	66 (18,4)	72 (16)	43 (12,6)	0,096	0,103	0,074	0,181
IAMCEST	95 (6,9)	16 (7)	21 (5,9)	38 (8,4)	20 (5,9)	0,050	0,58	0,045	0,679
Media de fracción de eyección, %	59,5 \pm 12,5	59,0 \pm 13,1	59,8 \pm 13,1	59,4 \pm 13,3	59,7 \pm 10,2	0,059	0,871	0,065	0,402

CABG: cirugía de revascularización coronaria; DME: diferencia media estandarizada; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble. Los valores se presentan en forma de número (%) o media \pm desviación estándar.

Tabla 2

TAPD y características de la intervención según la duración del TAPD

	Población total (n=1827)	TAPD < 6 meses (n=273)	TAPD 6-12 meses (n=477)	TAPD 12-24 meses (n=637)	TAPD ≥ 24 meses (n=440)	DME (sin emparejamiento)	p (sin emparejamiento)	DME (después de ponderación mediante PP)	p (después de ponderación mediante PP)
Duración del TAPD, d	589,3 ± 443,9	105,1 ± 64,1	336,9 ± 52,7	546,3 ± 145,4	1225,6 ± 400,2	3,181	< 0,0001	3,224	< 0,0001
Puntuación DAPT	0,52 ± 1,30	0,45 ± 1,36	0,74 ± 1,36	0,48 ± 1,27	0,39 ± 1,21	0,134	< 0,0001	0,042	0,627
Inhibidor de P2Y ₁₂						0,074	0,299	0,070	0,284
Clopidogrel	1729 (94,6)	255 (93,4)	458 (96)	596 (93,6)	420 (95,5)				
Ticagrelor	75 (4,1)	14 (5,1)	17 (3,6)	31 (4,9)	13 (3)				
Prasugrel	23 (1,3)	4 (1,5)	2 (0,4)	10 (1,6)	7 (1,6)				
Enfermedad multivaso	1281 (70,1)	177 (64,8)	339 (71,1)	447 (70,2)	318 (72,3)	0,067	0,186	0,056	0,369
Extensión de la enfermedad									
Tronco coronario izquierdo solamente	133 (7,3)	25 (9,3)	34 (7,2)	41 (6,4)	33 (7,5)	0,056	0,502	0,028	0,873
Tronco coronario izquierdo con 1 VA	459 (25,3)	73 (27,2)	114 (24,2)	173 (27,2)	99 (22,5)	0,066	0,281	0,047	0,554
Tronco coronario izquierdo con 2 VA	667 (36,7)	88 (32,8)	184 (39,1)	219 (34,4)	176 (40)	0,087	0,094	0,054	0,446
Tronco coronario izquierdo con 3 VA	557 (30,7)	82 (30,6)	139 (29,5)	204 (32)	132 (30)	0,028	0,816	0,031	0,847
Afectación de ACD	805 (44,3)	120 (44,8)	202 (42,9)	286 (44,9)	197 (44,8)	0,018	0,911	0,040	0,818
Localización de la lesión en el tronco coronario izquierdo									
Ostium del tronco	651 (35,8)	111 (41,4)	165 (35)	209 (32,8)	166 (37,7)	0,092	0,072	0,087	0,143
Bifurcación distal	1244 (68,1)	182 (66,7)	325 (68,1)	435 (68,3)	302 (68,6)	0,017	0,955	0,017	0,975
Técnica de implante de stents						0,109	0,003	0,039	0,742
Estrategia de 1 stent	1512 (83,3)	216 (80,6)	381 (80,9)	558 (87,7)	357 (81,1)				
Estrategia de 2 stents	303 (16,7)	52 (19,4)	90 (19,1)	78 (12,3)	83 (18,9)				
Número total de stents por paciente	2,21 ± 1,22	2,17 ± 1,26	2,19 ± 1,16	2,16 ± 1,23	2,32 ± 1,24	0,073	0,156	0,068	0,344
Promedio de diámetro del stent en el VP, mm	3,57 ± 0,43	3,51 ± 0,47	3,47 ± 0,47	3,66 ± 0,38	3,63 ± 0,39	0,175	< 0,0001	0,168	< 0,001
Promedio de longitud del stent en el VP, mm	21,88 ± 7,64	21,85 ± 7,63	21,89 ± 7,83	20,95 ± 7,38	22,92 ± 7,62	0,106	0,008	0,116	0,028
Diámetro del balón de posdilatación, mm	3,71 ± 0,56	3,67 ± 0,56	3,63 ± 0,58	3,71 ± 0,55	3,81 ± 0,54	0,174	< 0,0001	0,134	< 0,001
Presión del balón de posdilatación, mmHg	15,61 ± 4,60	15,13 ± 4,47	15,17 ± 4,12	15,83 ± 4,74	16,09 ± 4,94	0,104	0,011	0,115	0,031
ISBK	848 (46,5)	164 (60,3)	213 (44,7)	250 (39,3)	221 (50,2)	0,219	< 0,0001	0,191	< 0,001
IVUS	1107 (60,7)	160 (58,8)	264 (55,3)	395 (62,1)	288 (65,5)	0,103	0,013	0,027	0,901

ACD: arteria coronaria derecha; ISBK: inflado simultáneo de dos globos (*kissing-balloon*) final; IVUS: ecografía intracoronaria; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; VA: vaso afectado; VP: vaso principal.

Los valores se presentan en forma de número (%) o de media ± desviación estándar.

fue máxima en el grupo de TAPD de ≥ 24 meses. Los pacientes a los que se practicó una ICP con ecografía intravascular tuvieron una probabilidad significativamente superior de ser tratados con TAPD durante ≥ 24 meses.

Resultados clínicos según la duración del TAPD

La mediana de duración del seguimiento en el conjunto de todos los pacientes fue de 47,9 (36,7–60,8) meses. El número de pacientes

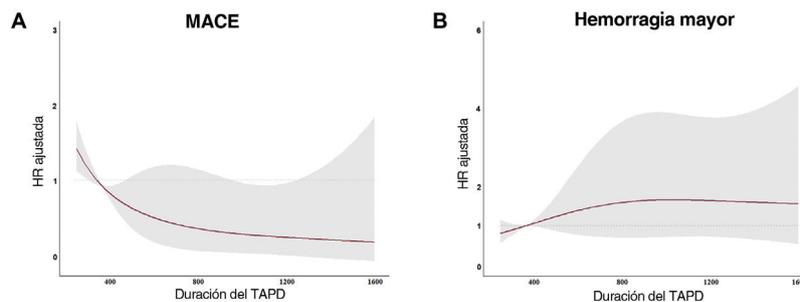


Figura 3. Curvas spline. Relaciones entre duración y respuesta entre la duración del TAPD y los MACE (A), y entre la duración del TAPD y la hemorragia mayor (B), después de la ponderación mediante PP, evaluadas con un modelo log-lineal, con curvas spline de lámina fina. HR: hazard ratio; MACE: evento cardiovascular adverso mayor; PP: puntuación de propensión; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

Tabla 3
Resultados clínicos según la duración del TAPD

	TAPD < 6 meses (n=273)	TAPD 6-12 meses (n=477)	TAPD 12-24 meses (n=637)	TAPD ≥ 24 meses (n=440)	p
<i>Evento adverso cardiovascular mayor*</i>	5,1 (2,0-8,0)	3,1 (2,0-5,0)	2,0 (1,0-3,0)	1,6 (0,0-3,0)	0,02
Muerte de causa cardiaca	3,7 (1,0-6,0)	2,5 (1,0-4,0)	1,1 (0,0-2,0)	1,1 (0,0-2,0)	0,03
Infarto de miocardio	2,6 (1,0-4,0)	1,0 (0,0-2,0)	1,7 (1,0-3,0)	1,1 (0,0-2,0)	0,35
Trombosis del <i>stent</i>	1,5 (0,0-3,0)	0,6 (0,0-1,0)	0,3 (0,0-1,0)	0,2 (0,0-1,0)	0,12
Muerte por cualquier causa	12,5 (9,0-16,0)	6,7 (4,0-9,0)	5,3 (4,0-7,0)	3,9 (2,0-6,0)	<0,0001
Revascularización del vaso diana	11,0 (7,0-15,0)	5,0 (3,0-7,0)	4,4 (3,0-6,0)	8,4 (6,0-11,0)	<0,0001
Hemorragia mayor	1,1 (0,0-2,0)	1,3 (0,0-2,0)	2,8 (2,0-4,0)	3,6 (2,0-5,0)	0,07
Hemorragia menor	5,9 (3,0-9,0)	4,0 (2,0-6,0)	2,8 (2,0-4,0)	3,2 (2,0-5,0)	0,14

TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

Los valores se presentan en forma de tasa acumulada (intervalo de confianza del 95%). Las tasas acumuladas (intervalos de confianza del 95%) de eventos se basan en las estimaciones de Kaplan-Meier.

* Los eventos clínicos adversos mayores se definieron como la muerte de causa cardiaca, el infarto de miocardio o la trombosis del *stent*.

en los que hubo una pérdida del seguimiento fue de 73 de un total de 1.827 (3,99%). En primer lugar, ajustamos los modelos log-lineales de riesgos proporcionales de Cox según los parámetros iniciales y de la intervención, con curvas *spline* de lámina fina (*thin-plate spline*) a la duración del TAPD (figura 3). Al analizar el riesgo de MACE y de hemorragia mayor según la duración del TAPD como variable continua, el riesgo de MACE mostró una reducción progresiva, pero el riesgo de hemorragia mayor aumentó con >12 meses de TAPD. Investigamos modelos log-lineales de riesgos proporcionales de Cox con curvas *spline* de lámina fina para la duración del TAPD según las estrategias de uso de *stents* y en presencia o ausencia de lesiones de bifurcación. Con independencia de esos factores, los resultados continuaron siendo uniformes (figura 2 del material adicional).

Los valores de incidencia acumulada de resultados clínicos según las categorías de duración del TAPD se muestran en la tabla 3 y en la figura 2 del material adicional. Las tasas acumuladas de MACE mostraron una mayor frecuencia en el grupo de TAPD de < 6 meses que en los demás grupos de TAPD (valor mínimo para el grupo de TAPD de ≥ 24 meses [1,6%] y valor máximo para el grupo de TAPD de < 6 meses [5,1%]). Hubo una ausencia de diferencias en la incidencia acumulada de hemorragia mayor (mínima para el grupo de TAPD de < 6 meses [1,1%] y máxima para el grupo de TAPD de ≥ 24 meses [3,6%]).

El equilibrio de distribución de las puntuaciones de propensión según la duración del TAPD antes y después de aplicar la ponderación se muestra en el figura 4 del material adicional. En la figura 4 se muestran los riesgos ajustados de eventos clínicos adversos según las diferentes categorías de duración del TAPD tras la aplicación de una ponderación por puntuación de propensión de tratamiento múltiples. Tomando el grupo de TAPD de 12 a 24 meses como grupo de referencia, los valores de *hazard ratio* ajustada para los MACE fueron significativamente mayores en el grupo de TAPD de < 6 meses y el grupo de TAPD de 6 a 12 meses en comparación con el grupo de TAPD de 12 a 24 meses (HR, 4,51; IC95%, 2,96-6,88 y HR 1,92; IC95%, 1,23-3,00). Los eventos de hemorragia mayor tendieron a ser más probables en el grupo de ≥ 24 meses en comparación con los grupos de menor duración del TAPD. El análisis multivariante reveló que la diabetes mellitus y la enfermedad renal crónica eran factores predictivos independientes para los MACE (tabla 1 del material adicional).

DISCUSIÓN

En este análisis agrupado a nivel de pacientes individuales basado en 2 registros de la práctica clínica real contemporáneos y de gran tamaño, la duración del TAPD fue sumamente variable.

Comparación de los resultados con diferentes duraciones del TAPD (después de la ponderación mediante la PP)

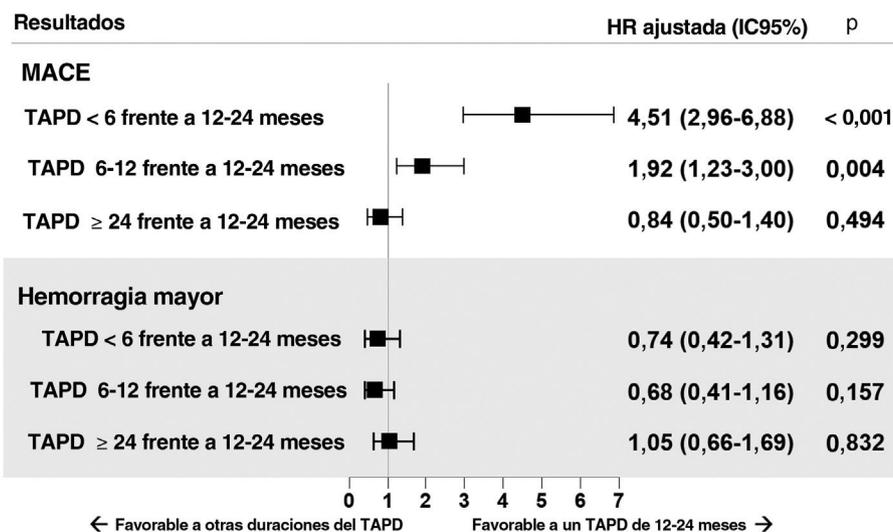


Figura 4. Figura central. Comparación de los resultados con diferentes duraciones del TAPD en los análisis con puntuación de propensión. HR ajustada. HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores; PP: puntuación de propensión.

Aunque la duración del TAPD debe interpretarse en el contexto de la situación clínica de cada paciente, el empleo de < 12 meses de TAPD se asoció a una mayor incidencia de MACE.

Las lesiones del TCI constituyen uno de los subgrupos anatómicos más complejos en las situaciones clínicas que se dan en la práctica clínica real. Estudios clínicos recientes han sugerido que la ICP con SFA de segunda generación para la afectación del TCI proporciona resultados de la intervención y resultados clínicos a largo plazo favorables^{2,3}. Sin embargo, ha habido pocos estudios sobre la duración prolongada del TAPD y sobre el efecto del TAPD en la práctica clínica actual de la ICP con SFA de segunda generación para el tratamiento de la afectación del TCI. En un estudio reciente, el uso del TAPD durante > 12 meses tras una intervención índice se asoció a una reducción del riesgo de eventos isquémicos en los pacientes en los que se implantaron *stents* en la bifurcación del TCI, en comparación con lo observado con un TAPD de ≤ 12 meses¹². Sin embargo, este estudio podría haberse visto afectado negativamente por el uso de SFA de primera generación, la exclusión de las lesiones del *ostium* y del eje del TCI, y la falta de evaluación de los eventos hemorrágicos. Además, dado que se excluyeron los eventos que se produjeron en un plazo de 12 meses, no fue posible evaluar la relación exacta entre la duración menor o mayor del TAPD y los eventos clínicos. En cambio, en el informe del reciente ensayo EXCEL, no se observó que la continuación del TAPD más allá de 12 meses se asociara a una reducción del riesgo de eventos isquémicos (muerte, infarto de miocardio o ictus) después de una ICP con *stents* liberadores de everolimus en pacientes con afectación del TCI¹³. Sin embargo, ese estudio fue un análisis de subgrupos, que incluyó un número relativamente limitado de pacientes y nuevamente, no hubo una evaluación de los eventos hemorrágicos. En el presente estudio, investigamos los resultados clínicos, incluidos los eventos isquémicos y hemorrágicos, según las diferentes duraciones del TAPD en los pacientes tratados con una ICP con un SFA de segunda generación contemporáneo para una afectación del TCI, utilizando los datos de grandes registros de la práctica clínica real. Después de la ICP, el TAPD se mantuvo en la mayor parte de los pacientes (84,8%) durante un mínimo de 6 meses, según lo indicado por las guías actuales. Después de la ponderación mediante puntuación de propensión para múltiples tratamientos, y tomando el grupo de TAPD de 12 a 24 meses como grupo de referencia, el empleo de TAPD durante < 12 meses mostró una asociación significativa con un mayor riesgo de MACE, sin que se apreciara un beneficio clínico ni una reducción de los eventos de hemorragia mayor.

Recientemente, varios ensayos clínicos aleatorizados han descrito el posible beneficio de una reducción de la duración del TAPD en pacientes tratados con SFA de segunda generación contemporáneos^{14,15}. La mayor parte de los estudios han mostrado que el tratamiento antiagregante plaquetario en monoterapia se asoció a una menor incidencia de hemorragias clínicamente trascendentes, en comparación con el TAPD, pero con un mayor riesgo de eventos isquémicos. Sin embargo, los resultados observados en varios estudios respecto a la reducción de la duración del TAPD en grupo de ICP complejas, fueron contradictorios y el número de pacientes con afectación del TCI fue demasiado bajo para poder aportar una perspectiva interpretable clínicamente. En el análisis de subgrupos del registro RAIN, la incidencia de MACE fue significativamente mayor en el grupo de TAPD de ≤ 3 meses en comparación con los grupos de TAPD de 3 a 12 y de > 12 meses, y ello se debió principalmente a las diferencias en los infartos de miocardio y la trombosis de *stent*¹⁶. Teóricamente, a pesar del uso de SFA de segunda generación, la ICP para una afectación del TCI es más probable que presente una mala aposición del *stent* debido a su mayor diámetro y a la bifurcación, en comparación con lo que se observa en lesiones que no afectan al TCI, lo cual podría comportar una cobertura de pilares insuficiente y un posible riesgo de formación de un trombo. En estudios previos, en especial en pacientes con una estrategia de uso de 2 *stents*, que implica una alta probabilidad de mala aposición e

infraexpansión del *stent*, los eventos isquémicos mortales aumentaron sustancialmente al suspender el TAPD¹⁷. En nuestro estudio se observó una asociación similar entre un TAPD de menor duración y una mayor frecuencia de eventos isquémicos, lo cual podría tener una importancia clínica capital por lo que respecta a la duración óptima del TAPD en los pacientes con una ICP compleja para una afectación del TCI. En el ensayo IDEAL-LM, la ICP con el SFA de platino-cromo con recubrimiento de polímero biodegradable seguido de 4 meses de TAPD fue no inferior al uso del SFA de cobalto-cromo de polímero persistente seguido de 12 meses de TAPD por lo que respecta a los MACE a los 2 años. Sin embargo, dado que las tasas de eventos fueron inferiores a las predichas, el ensayo tiene un poder estadístico insuficiente, y cada uno de los diversos componentes de los MACE tendió a ser numéricamente superior con el SFA de polímero biodegradable con 4 meses de TAPD¹⁸.

Se han presentado varios sistemas de puntuación (por ejemplo, puntuación DAPT, puntuación PRECISE-DAPT) y se han diseñado estudios de valoración para determinar la duración óptima del TAPD^{19,20}. En un estudio previo, el TAPD de > 12 meses se asoció a una tasa de MACE inferior a la del TAPD de ≤ 12 meses en una población con una puntuación DAPT ≥ 2 , pero no así en una población con una puntuación DAPT < 2¹². La eficacia y la seguridad de una duración corta del TAPD tras una ICP por una afectación del TCI requieren mayor investigación y los estudios futuros deberán centrarse en el riesgo de eventos isquémicos y hemorrágicos de cada paciente individual.

Limitaciones

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, aunque se llevó a cabo un análisis del tratamiento mediante puntuación de propensión múltiple, este estudio fue de tipo observacional y no aleatorizado; por consiguiente, podría verse afectado por las limitaciones inherentes a ello, incluido el sesgo de selección y los factores de confusión no medidos. Así pues, los resultados globales observados deben interpretarse tan solo como provisionales y generadores de hipótesis. Estos resultados deberán confirmarse o refutarse mediante ensayos clínicos aleatorizados grandes. En segundo lugar, dado el número limitado de eventos clínicos, nuestro estudio tuvo un poder estadístico insuficiente para detectar diferencias de trascendencia clínica respecto a los objetivos «duros» como la muerte, la trombosis del *stent* o la hemorragia mayor. En tercer lugar, no pudimos clasificar los objetivos hemorrágicos aplicando otras clasificaciones como la de la *International Society on Thrombosis and Hemostasis* (ISTH) o la *Bleeding Risk Estimation* y la nueva clasificación del *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC) debido a la información limitada disponible en nuestros datos observacionales multicéntricos. En cuarto lugar, no pudimos medir de forma sistemática la información detallada sobre la carga aterosclerótica y la complejidad, con una puntuación como SYNTAX. En quinto lugar, la población de estudio se incluyó en el estudio a lo largo de un periodo de tiempo amplio (2006-2017). Esto puede haber introducido una cierta heterogeneidad en la población del estudio debido a los cambios en la práctica clínica y las mejoras en la tecnología de la ICP. En sexto lugar, no incluimos datos sobre los fármacos anticoagulantes orales utilizados. Por último, en el presente estudio, los inhibidores de P2Y₁₂ potentes, como prasugrel y ticagrelor, se usaron de manera menos frecuente. En un reciente estudio se ha observado que la monoterapia con los nuevos inhibidores de P2Y₁₂ redujo los eventos hemorrágicos mayores sin aumentar los eventos isquémicos en pacientes con una ICP compleja²¹. Este concepto deberá evaluarse con mayor detalle en los pacientes con una ICP compleja, incluida la afectación del TCI.

CONCLUSIONES

En este análisis combinado de datos a nivel de pacientes individuales de 2 grandes registros de la práctica clínica real, aunque la duración del TAPD debía considerarse en el contexto de la situación clínica de cada paciente, un TAPD durante < 12 meses mostró una asociación significativa con un mayor riesgo de MACE en los pacientes a los que se practicó una ICP con un SFA de segunda generación por una afectación del TCI. Serán necesarios futuros ensayos clínicos aleatorizados para determinar la duración óptima del TAPD en los pacientes tratados con una ICP compleja, incluida la afectación del TCI.

FINANCIACIÓN

Este trabajo contó con el apoyo de la *CardioVascular Research Foundation*, Seúl, República de Corea (2015-09) y del *Korea Health Technology R&D Project* a través del *Korea Health Industry Development Institute* (KHIDI), financiado por el Ministerio de Salud y Bienestar (HI20C1566), el Ministerio de Ciencia y TIC (2017M3A9E9073585) y el *Cardiovascular Research Center* (Seúl, República de Corea).

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

S. Cho, D.Y. Kang, J.S. Kim y D.W. Park diseñaron el estudio; T.S. Kang, J.M. Ahn, P.H. Lee, S.J. Kim, S.W. Lee, Y.H. Kim, C.W. Lee, S.W. Park, S.J. Lee, S.J. Hong, C.M. Ahn, B.K. Kim, Y.G. Ko, D. Choi, Y. Jang, M.K. Hong y S.J. Park participaron en la obtención e interpretación de los datos; S. Cho e I.S. Kim realizaron los análisis estadísticos; S. Cho, D.Y. Kang, J.S. Kim, D.W. Park y C.M. Ahn participaron en la elaboración de la discusión; S. Cho y J.S. Kim elaboraron la versión inicial del manuscrito; S. Cho, J.S. Kim y D.W. Park revisaron el manuscrito. Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Aunque algunos estudios previos han sugerido que una duración prolongada del TAPD podría asociarse a un mejor resultado clínico en los pacientes a los que se practica una ICP compleja, la proporción de casos ICP-TCI fue limitada y la mayor parte de los estudios han utilizado SFA de primera generación.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- En este análisis agrupado de los datos a nivel de pacientes individuales de 2 grandes registros contemporáneos de la práctica clínica real, observamos que la duración del TAPD fue sumamente variable. Aunque la duración del TAPD debe interpretarse en el contexto de la situación clínica de cada paciente, el empleo de < 12 meses de TAPD se asoció a una mayor incidencia de MACE.
- Serán necesarios nuevos ensayos clínicos aleatorizados para determinar la duración óptima del TAPD en pacientes a los que se practica una ICP por una afectación del TCI.

BIBLIOGRAFÍA

- Park DW, Ahn JM, Park H, et al. Ten-Year Outcomes After Drug-Eluting Stents Versus Coronary Artery Bypass Grafting for Left Main Coronary Disease: Extended Follow-Up of the PRECOMBAT Trial. *Circulation*. 2020;141:1437–1446.
- Stone GW, Kappetein AP, Sabik JF, et al. Five-Year Outcomes after PCI or CABG for Left Main Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2019;381:1820–1830.
- Holm NR, Mäkkilä T, Lindsay MM, et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in the treatment of unprotected left main stenosis: updated 5-year outcomes from the randomised, non-inferiority NOBLE trial. *Lancet*. 2020;395:191–199.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, 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;39:213–260.
- Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, et al. Lesion Complexity and Outcomes of Extended Dual Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2213–2223.
- Jang WJ, Ahn SG, Song YB, et al. Benefit of Prolonged Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Drug-Eluting Stent for Coronary Bifurcation Lesions: Results From the Coronary Bifurcation Stenting Registry II. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11:e005849.
- Lee PH, Ahn JM, Chang M, et al. Left Main Coronary Artery Disease: Secular Trends in Patient Characteristics, Treatments, and Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1233–1246.
- Cho S, Kang TS, Kim JS, et al. Long-Term Clinical Outcomes and Optimal Stent Strategy in Left Main Coronary Bifurcation Stenting. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11:1247–1258.
- Hicks KA, Mahaffey KW, Mehran R, et al. 2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1021–1034.
- Kikkert WJ, van Geloven N, van der Laan MH, et al. The prognostic value of bleeding academic research consortium (BARC)-defined bleeding complications in ST-segment elevation myocardial infarction: a comparison with the TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries), and ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) bleeding classifications. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1866–1875.
- McCaffrey DF, Griffin BA, Almirall D, Slaughter ME, Ramchand R, Burgette LF. A tutorial on propensity score estimation for multiple treatments using generalized boosted models. *Stat Med*. 2013;32:3388–3414.
- Cho S, Kim JS, Kang TS, et al. Long-Term Efficacy of Extended Dual Antiplatelet Therapy After Left Main Coronary Artery Bifurcation Stenting. *Am J Cardiol*. 2020;125:320–327.
- Brener SJ, Serruys PW, Morice MC, et al. Optimal Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Left Main Coronary Stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2086–2087.
- Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al. Effect of P2Y12 Inhibitor Monotherapy vs Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The SMART-CHOICE Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2019;321:2428–2437.
- Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al. Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI: The STOPDAPT-2 Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2019;321:2414–2427.
- D'Ascenzo F, Barbero U, Abdirashid M, et al. Incidence of Adverse Events at 3 Months Versus at 12 Months After Dual Antiplatelet Therapy Cessation in Patients Treated With Thin Stents With Unprotected Left Main or Coronary Bifurcations. *Am J Cardiol*. 2020;125:491–499.
- Rhee TM, Park KW, Kim CH, et al. Dual Antiplatelet Therapy Duration Determines Outcome After 2- But Not 1-Stent Strategy in Left Main Bifurcation Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11:2453–2463.
- van Geuns RJ, Chun-Chin C, McEntegart MB, et al. Bioabsorbable polymer drug-eluting stents with 4-month dual antiplatelet therapy versus durable polymer drug-eluting stents with 12-month dual antiplatelet therapy in patients with left main coronary artery disease: the IDEAL-LM randomised trial. *EuroIntervention*. 2022;17:1467–1476.
- 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.
- 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.
- Dangas G, Baber U, Sharma S, et al. Ticagrelor With or Without Aspirin After Complex PCI. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2414–2424.