Uso de terapia antiagregante dual luego de angioplastia coronaria. Duración, frecuencia de sangramientos y validación de scores de riesgo de hemorragia en una cohorte chilena.

Gonzalo Martínez, Marcela Adasme, Alberto Fuensalida, Jorge Mandiola, Maurice Cortés, Marcelo Potthoff,
Manuel Méndez, Alejandro Martínez.

División de Enfermedades Cardiovasculares, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido el 14 de diciembre 2017 / Aceptado el 27 de diciembre 2017

Rev Chil Cardiol 2017; 36: 200 - 208

Introducción: La terapia antiagregante dual (TAD) con aspirina más clopidogrel o ticagrelor es fundamental para prevenir trombosis de stent y nuevos eventos cardiovasculares (CV) en pacientes sometidos a angioplastia coronaria (AC). Sin embargo, TAD se asocia a un riesgo aumentado de hemorragias, en particular cuando su uso se prolonga. Recientemente se han creado puntajes (DAPT, PRECISE-DAPT) que buscan estimar el riesgo de sangrado en pacientes con TAD por tiempo prolongado, los que quisimos evaluar en nuestra población.

Métodos: Se utilizó la base de datos prospectiva de Prevención Cardiovascular del Hospital Clínico U. Católica, seleccionando pacientes sometidos a AC el año 2015. Se realizó una encuesta telefónica estandarizada para identificar episodios de sangrado definidos según clasificación ISTH, tiempo de uso de TAD y nuevos eventos CV. Se calcularon los puntajes DAPT y PRECISE-DAPT. Se usó pruebas de t de Student, test exacto de Fisher y curva ROC, según correspondiese, considerando significativa una $p < 0,05$.

Resultados: Se incluyeron 227 pacientes (edad $64,2 \pm 12,3$ años, 22,5% mujeres), de los cuales el 69,6% eran hipertensos, 28,6% diabéticos, 26,9% fumadores y 5,3% insuficientes renales crónicos. En el 63% de los pacientes la AC fue por síndrome coronario agudo, se implantaron $1,4 \pm 0,7$ stents/paciente y el 37% de los pacientes recibió sólo stents metálicos. Al momento de la encuesta, el seguimiento fue de 26 ± 3 meses. Se registró

un tiempo promedio de duración de TAD de $12,6 \pm 7,4$ meses, con 99,1% de los pacientes recibiendo aspirina, 93,4% clopidogrel, 6,6% ticagrelor y 9,3% anticoagulantes orales. Hubo 35 (15,4%) nuevos eventos CV (revascularización 14, infarto 12, accidente cerebrovascular 2 y muerte 7) y 31 (13,6%) episodios de sangrados (criterio ISTH). De acuerdo con el criterio TIMI de sangrado se registraron 5 (2,2%) episodios graves, 9 (3,9%) leves y 17 (7,4%) menores. En 10 (4,4%) pacientes se modificó la TAD debido al sangrado. PRECISE-DAPT se asoció de manera significativa a los episodios de sangrado ($p < 0,01$); tener un puntaje de alto riesgo (> 25) aumentó más de 3 veces el riesgo de sangrado (OR 3,1 IC 1,4-7,1, $p < 0,01$) y una curva ROC estableció que en la población estudiada el mejor punto de corte fue de 18 puntos (C-statistic 0,69) (Figuras 1A y B). El uso de TACO aumentó el riesgo (OR 3,4 IC 1,2-9,5, $p = 0,02$). Si bien miden distintos parámetros, los puntajes de riesgo DAPT y PRECISE-DAPT se correlacionaron significativamente en nuestra cohorte ($p < 0,01$).

Conclusiones: En esta cohorte de la vida real se demuestra que la ocurrencia de sangramientos es un evento frecuente en pacientes con TAD, similar a la tasa de nuevos eventos CV, y por tanto debe ser un factor relevante a considerar al momento de la AC y la selección de la TAD. El puntaje PRECISE-DAPT es una herramienta útil para predecir sangrados, aunque nuestros resultados sugieren que en población chilena los valores de corte pueden ser algo menores que lo previamente publicado.

Correspondencia:

Dr. Gonzalo Martínez, MPhil.
División de Enfermedades Cardiovasculares, Pontificia
Universidad Católica de Chile.
gjmartin@uc.cl, gmartinezr@med.puc.cl

Dual anti platelet therapy post PTCA: Duration, Bleeding risk and validation of Scores for predicting risk of bleeding in a Chilean population

Background: Dual antiplatelet therapy (DAT) with aspirin plus clopidogrel or ticagrelor is essential for the prevention of stent thrombosis and new cardiovascular events in patients undergoing PCI. However, DAT is associated with an increased risk of bleeding, more so when it is used for prolonged time periods. Scores (DAPT, PRECISE-DAPT) developed to predict bleeding risk were evaluated in this study.

Method: The prospective Cardiovascular Prevention database at Catholic University Hospital was used to select patients who underwent PCI followed by DAT during 2015. By phone contact information on bleeding episodes - according to the ISTH classification -, new cardiovascular events and DAT duration were collected. DAPT and PRECISE-DAPT scores were calculated. Student's t test, Fisher exact test and ROC analysis were used. Significance was established at $p < 0.05$.

Results: 277 patients were included (age 64.2 ± 12.3 y-o, 22.5% women). Hypertension was present in 66.9%, diabetes in 28.6%, smoking habit in 26.9% and renal failure in 5.3%. The indication for PCI was acute coronary syndrome in 63%, 1.4 ± 0.7 stents per patient were implanted and 37% of patients received bare metal stents exclusively. Follow-up extended

for 26 ± 3 months. DAT was active for 12.6 ± 7.4 months and 9.3% of patients received oral anticoagulant therapy. There were 35 (15.4%) new cardiovascular events (14 revascularizations, 12 myocardial infarctions, 2 CVA and 7 deaths). Conversely, there were 31 (13.6%) bleeding episodes. According to the TIMI classification, bleeding episodes were severe in 2.2%, mild in 3.9% and minor in 7.4%. In 4% of patients DAT was modified due to bleeding. PRECISE-DAPT score was significantly associated to bleeding episodes ($p < 0.01$). A high score (> 25) was associated with a 3-fold risk of bleeding (OR 3.1, CI 1.4-7.1 ($p < 0.01$)). Through ROC analysis the best PRECISE-DAPT cutting point in this cohort was 18 ($C = 0.69$). The use of oral anticoagulation increased bleeding risk (OR 3.4 CI 1.2 - 9.5, $p = 0.02$). DAPT and PRECISE-DAPT were significantly correlated ($p < 0.01$).

Conclusion: Bleeding is a frequent complication of DAT, similar to the risk of new cardiovascular events. PRECISE-DAPT score is useful to estimate the risk of bleeding, although this study suggests that in the studied population the cutting point may be somewhat lower than previously published.

Keywords: Anti platelet therapy, clopidogrel, bleeding, DAPT, PRECISE-DAPT.

Introducción:

La terapia antiagregante dual (TAD) con aspirina y un inhibidor de P2Y₁₂ reduce las recurrencias isquémicas en pacientes con enfermedad coronaria tratados con stents¹. Sin embargo, este beneficio es limitado por un mayor riesgo de sangrado producido por estas drogas, el cual está directamente relacionado con el tiempo de duración de la TAD. Esto es importante, dado que tanto los eventos isquémicos como los sangrados pueden afectar negativamente el pronóstico de los pacientes². Los resultados de estudios recientes aportan datos conflictivos. Por un lado, acortar la duración de TAD a 3 o 6 meses reduce de manera significativa el riesgo de sangrado³. Por el otro lado, un tratamiento prolongado por más de 12 meses reduce los eventos isquémicos, incluyendo los relacionados como los no relacionados al stent⁴.

Por esto, las guías internacionales sugieren evaluar el riesgo de sangrado de cada paciente individual para definir el tiempo óptimo de duración de la TAD en el cual se combinen la protección de eventos isquémicos y la disminución del riesgo de sangrado⁵. Actualmente existen 2 puntajes de riesgo validados que han demostrado predecir el riesgo de sangrado y/o eventos isquémicos en pacientes con TAD. El DAPT (dual-antiplatelet therapy score) provee una escala entre -2 a 10 que incluye una serie de variables relacionadas con el riesgo de eventos (Tabla 1)⁶. Menores puntajes se asocian con mayor riesgo de sangrado y menos beneficio en reducir eventos isquémicos con el tratamiento, mientras que puntajes altos se asocian a menor riesgo de sangrado y un mayor beneficio absoluto en prevención de eventos isquémicos. Cabe destacar, sin embargo, que el DAPT score fue diseñado para evaluar el riesgo de sangrado en pacientes que ya han recibido TAD por 1 año sin inconvenientes. Más recientemente, un nuevo puntaje llamado PRECISE-DAPT ha sido propuesto y validado⁷. Este puntaje incluye 5 variables (Tabla 1) cuya integración en un normograma permite discriminar entre pacientes con riesgo bajo (puntaje <25), riesgo moderado (21-25) y riesgo alto (>25) de sangrado con el uso de TAD. A diferencia de DAPT score, este nuevo sistema de puntaje permite discriminar el riesgo de sangrado de cada paciente al momento de iniciar la TAD, de modo que puede ser considerado desde un inicio en la evaluación clínica de los pacientes.

Estos puntajes de riesgo han sido validados en poblaciones incluidas en grandes ensayos clínicos aleatorizados de TAD, los cuales en general tienen escasa representación de pacientes latinoamericanos y de Chile en particular⁸. Adicionalmente, en nuestro conocimiento no con-

Tabla 1. Variables incluidas en los puntajes de riesgo de sangrado en pacientes con terapia antiagregante dual

DAPT Score	PRECISE-DAPT
Edad	Edad
Tabaquismo	Sangrado previo
Diabetes mellitus	Recuento de glóbulos blancos
Hipertensión arterial	Hemoglobina
Enfermedad vascular periférica	Clearance de creatinina
Infarto miocárdico como presentación clínica	
Angioplastia o infarto previo	
Stent liberador de paclitaxel	
Diámetro de stent < 3 mm	
Insuficiencia cardíaca o FEVI < 30%	
Angioplastia a puente venoso	

tamos con datos locales sobre la duración de TAD y la incidencia de eventos hemorrágicos en nuestra población de pacientes sometidos a angioplastia coronaria.

Con esto en consideración, los objetivos de este estudio fueron i) evaluar la duración de TAD en una cohorte de pacientes sometidos a angioplastia coronaria en un hospital universitario; ii) conocer la tasa de eventos hemorrágicos en estos pacientes; iii) evaluar el comportamiento de los puntajes de riesgo DAPT score y PRECISE-DAPT en esta cohorte.

Métodos:

Población estudiada

El programa de Prevención Cardiovascular del Hospital Clínico de la Universidad Católica recluta a todos los pacientes que han sido sometidos a una angioplastia coronaria en nuestro centro y que están dispuestos a participar en un seguimiento telefónico enfocado principalmente en hábitos de vida saludable y control de factores de riesgo, junto con recibir educación sobre su enfermedad. De este modo, contamos con una base de datos prospectiva de la mayoría de los pacientes intervenidos en nuestra institución que incluye sus características biodemográficas, diagnósticos de ingreso, factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades, resultados de exámenes al momento de su evento y el tratamiento recibido (incluyendo terapia farmacológica y las intervenciones realizadas).

Diseño del estudio

Para este estudio seleccionamos a los pacientes someti-

dos a angioplastia coronaria durante el año 2015 y que se encontraban incluidos en el programa de Prevención Cardiovascular, con el objetivo de evaluar los eventos isquémicos y hemorrágicos de estos pacientes durante un período de 2 años. Para obtener la información sobre eventos cardiovasculares y episodios hemorrágicos y el tipo y tiempo de duración de TAD se realizó una encuesta telefónica estandarizada a todos los pacientes. A la información obtenida se agregó la revisión de los datos de la ficha clínica electrónica de nuestra institución. En caso de discordancia en la información, se contactó nuevamente al paciente para solicitar clarificación sobre el punto en particular.

Definición de eventos

Los eventos de sangrado fueron definidos según la clasificación de la ISTH (International Society of Thrombosis and Haemostasis)⁹ y del grupo de estudios TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction)¹⁰, considerando aquellos que ocurrieron al menos 7 días posterior a la intervención. Los eventos cardiovasculares fueron definidos como nueva revascularización (angioplastia o cirugía coronaria) no programada al momento de la angioplastia índice, síndrome coronario agudo (incluyendo angina inestable e infarto con o sin supradesnivel del ST), accidente cerebrovascular y muerte. Se calcularon los puntajes DAPT y PRECISE-DAPT para cada paciente y se correlacionaron con los eventos hemorrágicos.

Análisis estadístico

Las variables continuas se muestran como promedio $\pm$ desviación estándar o medianas y variables categóricas como porcentaje. Diferencias en variables continuas fueron evaluadas mediante T de Student y ANOVA. Diferencias en proporciones fueron analizadas mediante test exacto de Fisher y se calculó odds ratio (OR) para establecer el riesgo de un evento en el tiempo estudiado. Se construyó una curva ROC para evaluar el mejor punto de corte para predicción de sangrados del puntaje PRECISE-DAPT en nuestra cohorte. Se consideró una $p < 0,05$ como significativa. Los análisis fueron realizados con el software SPSS versión 21.0 (IBM SPSS Statistics, IBM Corporation, Armonk, New York).

Resultados:

Características basales

Se incluyeron 227 pacientes que recibieron una angioplastia coronaria durante el año 2015. El promedio de

Tabla 2. Características basales (n=227)

Edad n (DE)	64,2 (12,3)
Mujeres %	22,5
Hipertensión arterial %	69,6
Diabetes mellitus %	28,6
Tabaquismo activo %	26,9
Dislipidemia %	42,3
Enfermedad vascular periférica %	6,2
Insuficiencia renal %	5,3
Insuficiencia cardíaca o FEVI $< 30\%$ %	9,7
Infarto previo %	15,4
Síndrome coronario agudo %	63
Enfermedad coronaria estable %	37
DA como vaso culpable %	51,1
Número total de stents n (DE)	1,4 (0,7)
1 stent %	61,5
2 stents %	31,2
3 o más stents %	7,3
Sólo stents metálicos %	37
Al menos un stent liberador de drogas %	63
Medicamentos al alta	
Aspirina %	99,1
Clopidogrel %	93,4
Ticagrelor %	6,6
Anticoagulantes orales %	9,3
Tiempo de uso de TAD n (DE)	12,6 (7,4)

edad fue de 64,2 años, 22,5% correspondieron a mujeres, 69,6% eran hipertensos, 28,6% diabéticos, 26,9% fumadores y 5,3% insuficientes renales crónicos. El 63% de los pacientes presentó un síndrome coronario agudo, se implantaron $1,4 \pm 0,7$ stents/paciente y en el 37% de los casos se implantaron sólo stents metálicos. Las características basales de la población estudiada se presentan en la Tabla 2.

Duración de DAP y eventos

El seguimiento promedio fue de 26 ± 3 meses. Al momento del alta, el 99,1% de los pacientes se encontraba recibiendo aspirina, 93,4% clopidogrel, 6,6% ticagrelor y 9,3% anticoagulantes orales. Se registró un tiempo promedio de duración de TAD de $12,6 \pm 7,4$ meses. No se encontraron diferencias en el tiempo de duración de TAD y múltiples factores que son considerados habitualmente predictores de eventos cardiovasculares o sangrados durante el seguimiento, tales como edad, infarto previo y uso de más de 1 stent (Tabla 3). Sin embargo, hubo una tendencia no significativa a un uso de TAD más prolongado en pacientes diabéticos y por tiempo más corto

Tabla 3. Tiempo de duración (en meses) de antiagregación dual de acuerdo con factores reconocidos que pueden modificar el riesgo de eventos

Característica	Presente	Ausente	p
Mujer	12,7 (7,5)	12,7 (7,4)	0,99
Edad > 70 años	12,9 (7,9)	12,5 (7,1)	0,72
Enfermedad coronaria estable	13,9 (8,5)	12 (6,7)	0,11
Diabetes	14,3 (8,1)	12,2 (7,0)	0,08
Insuficiencia renal	14,3 (9,8)	12,6 (7,2)	0,55
DA como vaso culpable	13,0 (7,0)	12,1 (7,6)	0,41
Infarto previo	13,2 (8,6)	12,7 (7,2)	0,74
Diámetro stent < 3mm	14,0 (8,4)	12,2 (6,9)	0,15
Sólo stents metálicos	11,2 (7,7)	13,3 (6,8)	0,06
Más de 1 stent	12,6 (6,8)	12,4 (7,5)	0,88

DA= arteria descendente anterior

en aquellos pacientes que sólo recibieron stents metálicos. Cabe destacar que la duración de la TAD no se vio modificada en relación con los puntajes DAPT score o PRECISE-DAPT (Figuras 1a y 1b).

Se registraron 35 (15,4%) nuevos eventos cardiovasculares (nueva revascularización 14, síndrome coronario agudo 12, accidente cerebrovascular 2 y muerte 7) y 31 (13,6%) episodios de sangrados de acuerdo con el criterio ISTH. Al utilizar el criterio TIMI de sangrado se registraron 5 (2,2%) episodios graves, 9 (3,9%) leves y 17 (7,4%) menores.

La duración de TAD fue mayor en aquellos pacientes

con un nuevo evento cardiovascular, aunque no alcanzó significancia estadística (16,3 [7,2] vs. 11,9 [7,2] meses, $p=0,09$). Por el contrario, los pacientes que presentaron sangrados utilizaron TAD por un tiempo similar a aquellos que no tuvieron hemorragias (12,8 [7,4] vs. 11,0 [7,2] meses, $p=0,24$). Diez (4,4%) pacientes refirieron que se les modificó la TAD debido al sangrado.

Predicción de hemorragias con puntajes de riesgo

En nuestra cohorte, la mediana del puntaje PRECISE-DAPT fue 16 y de DAPT score fue 1. El 21% de los pacientes tuvieron puntaje PRECISE-DAPT de alto riesgo (>25) y el 58,4% DAPT score menor o igual a 1. PRECISE-DAPT se asoció de manera significativa a los episodios de sangrado, con tasas de 10,5% en pacientes de bajo riesgo (puntaje <20), 18,5% en pacientes de riesgo moderado (puntaje 21-25) y 31,7% en aquellos de riesgo alto (>25) (Figura 2, $p<0,01$). De hecho, tener un puntaje de alto riesgo (>25) aumentó más de 3 veces el riesgo de sangrado (OR 3,1 IC 1,4-7,1, $p<0,01$). En los 5 pacientes que presentaron un episodio grave de sangrado de acuerdo con el criterio TIMI, el promedio del puntaje PRECISE-DAPT fue de 27. Como era esperable, el uso de TACO además de la TAD también aumentó el riesgo de sangrado (OR 3,4 IC 1,2-9,5, $p=0,02$).

Para evaluar el comportamiento de PRECISE-DAPT en nuestra cohorte elaboramos una curva ROC, la cual estableció que en la población estudiada el mejor punto de corte para predecir hemorragias fue de 18 puntos (C-statistic 0,69) (Figura 3). De esta forma, la tasa de sangrado

Figura 1.

Tiempo de duración de terapia antiagregante dual de acuerdo a puntajes de riesgo PRECISE-DAPT y DAPT score.

Se observa que la duración de TAD no se modifica según el puntaje de riesgo de sangrado según PRECISE-DAPT (A) o DAPT score (B).

TAD= Terapia antiagregante dual

Figura 2.

Sangramientos según criterio ISTH de acuerdo al puntaje de riesgo de PRECISE-DAPT.

El puntaje PRECISE-DAPT predijo de manera significativa la presencia de sangrado en nuestra cohorte; 10,5% en pacientes de bajo riesgo (puntaje <20), 18,5% en pacientes de riesgo moderado (puntaje 21-25) y 31,7% en aquellos de riesgo alto (>25).

Figura 3.

$AUC = \text{área bajo la curva}$

Análisis de curva ROC para puntaje PRECISE-DAPT y sangrado según criterio ISTH.

El análisis mostró que el mejor punto de corte para predecir sangrado fue de 18 puntos en PRECISE-DAPT.

en los pacientes con PRECISE-DAPT de 18 o más puntos fue de 24,1%, comparado con 9,5% en aquellos con puntaje menor a 18 ($p < 0,01$).

Si bien miden distintos parámetros, los puntajes de riesgo DAPT y PRECISE-DAPT se correlacionaron significativamente en nuestra cohorte (correlación kappa $p < 0,01$). Luego, analizamos la capacidad de predecir hemorragias de ambos scores en conjunto. Utilizando los puntos de corte recomendados de 25 para PRECISE DAPT y de menor o igual a 1 para DAPT score encontramos que la tasa de sangrado fue de 32% para los pacientes que cumplían ambos criterios, en cambio fue de sólo 6% para aquellos que no cumplían ninguno de los dos (Figura 4a, $p < 0,01$, índice de correlación kappa 0,089). El repetir el mismo análisis, pero considerando el punto de corte de 18 que obtuvimos en nuestra cohorte para PRECISE-DAPT, encontramos que la tasa de sangrado para los pacientes que cumplían ambos criterios fue de 24,6%, mientras que para los que no cumplían ninguno de los dos fue de 3,6% (Figura 4b, $p < 0,01$). Esto se traduce en que pertenecer al grupo de bajo riesgo combinado (DAPT score > 2 y PRECISE-DAPT < 20) es un factor protector de sangrado con un OR de 0,13 (IC 0,03-0,58, $p < 0,01$). De forma interesante, utilizando el punto de corte de 18 el índice de correlación kappa fue $p = 0,04$, implicando una mejor concordancia entre ambos puntajes.

Discusión:

Los hallazgos más importantes del presente estudio son: i) en la población estudiada, el tiempo de duración de TAD no parece estar determinada por factores que habitualmente se considera que pueden afectar esta decisión, tales como infarto miocárdico como forma de presentación clínica, uso de más de 1 stents o stents de diámetro pequeño, insuficiencia renal, infarto previo, etc; ii) los puntajes DAPT score y PRECISE-DAPT tampoco se correlacionaron con la duración de la TAD, de modo que la decisión pareciera estar determinada por factores distintos; iii) las hemorragias son un evento frecuente con el uso de TAD, con tasas similares a la de nuevos eventos isquémicos; iv) PRECISE-DAPT parece predecir de forma adecuada la aparición de eventos hemorrágicos, aunque el punto de corte podría ser algo menor en nuestra población comparado con la cohorte internacional donde fue validado.

Durante los últimos años la TAD se ha hecho más compleja, en cuanto existen nuevas drogas disponibles, la duración de la terapia podría verse modificada por una serie de factores (entre los cuales está la presentación clí-

Figura 4.

Gráfico de dispersión de puntajes PRECISE-DAPT y DAPT score de acuerdo con la presencia o no de sangrado.

En A se utiliza 25 como punto de corte para PRECISE-DAPT y en B se utiliza el punto de corte de 18 propuesto en nuestra cohorte. El riesgo de presentar un sangrado es muy bajo en aquellos con PRECISE-DAPT menor a 18 y DAPT score de 2 o más. Con el punto de corte de 18, ambos scores muestran una correlación significativa.

nica, tipo de stent y comorbilidades) y estudios recientes muestran que puede ser útil extender la terapia mucho más allá de lo habitualmente recomendado¹¹. Esto ha determinado que las guías clínicas recomienden la evaluación del riesgo individual de cada paciente al momento de decidir sobre el tipo y duración de DAP luego de una angioplastia coronaria⁵. En nuestra cohorte observamos que las decisiones sobre la duración de la TAD realizada por los cardiólogos de nuestro centro no se corresponden con factores reconocidos que pueden aumentar el riesgo de eventos isquémicos o hemorrágicos en el seguimiento. Tampoco pareciera que se utilizan los puntajes disponibles para decidir si se prolongará la terapia luego de 1 año. Esto está en línea con una encuesta que hemos realizado y, en la cual cardiólogos y médicos internistas a lo largo de todo el país mostraron una gran divergencia en sus conductas respecto al uso de TAD. Los hallazgos aquí presentados enfatizan la necesidad actual que tenemos de establecer protocolos de actuación locales, que sean compartidos con el gran volumen de médicos que están a cargo de controlar a estos pacientes tanto en el sistema público como privado de salud.

Los eventos hemorrágicos en pacientes con TAD son frecuentes y deben ser considerados al momento de planificar el tratamiento. En el estudio PEGASUS la tasa de sangrado mayor de acuerdo con criterio TIMI fue de

hasta 2,6%, con sangrados que llevaron a suspensión de la droga en hasta 7,8% de los pacientes¹¹. La incidencia de sangrados según ISTH que observamos (13,6%) es similar a la descrita en la rama de dabigatrán más clopidogrel en el estudio REDUAL¹². Del mismo modo, la tasa de 2,2% de sangrados mayores (TIMI) de nuestra cohorte es comparable a las obtenidas en las ramas de uso prolongado en estudios que evalúan la duración de TAD^{4, 13, 14}. Es importante considerar que esta es una cohorte de la vida real, donde se incluyeron pacientes con perfiles de riesgo que potencialmente hubieran sido descartados de estudios clínicos (insuficiencia renal, edad muy avanzada, sangramientos previos, entre otros) y en donde un 9,3% de los pacientes recibió además anticoagulantes orales, de tal manera que son esperables cifras altas o en el límite superior de lo reportado en ensayos clínicos. Nuestros resultados demuestran que usar los scores de riesgo para sangrado, en particular PRECISE-DAPT, parece ser una alternativa válida y útil en nuestra población. Si bien DAPT-score predijo sangrados en su estudio original⁴, posteriormente falló en predecirlos en su cohorte de validación⁶, de modo que decidimos centrar nuestro análisis principalmente en el recientemente desarrollado puntaje PRECISE-DAPT. Sin embargo, la integración de ambos puntajes puede ser una ayuda aún mayor al momento de decidir sobre esta terapia. Así, de nuestra

cohorte se obtiene que si un paciente tiene un puntaje bajo en PRECISE-DAPT y menor o igual a 1 en DAPT score su posibilidad de tener un sangramiento es muy baja (3,6%), de modo que, si su riesgo de eventos isquémicos lo amerita, pareciera razonable prolongar la terapia. De modo contrario, si tanto los puntajes DAPT score como PRECISE-DAPT sugieren un riesgo alto de sangramiento, nuestros resultados sugieren una posibilidad aproximada de 1 en 4 pacientes de tener algún sangrado, haciendo recomendable usar TAD el mínimo tiempo posible. Es importante destacar, sin embargo, que no todos los episodios hemorrágicos ponen en riesgo la vida de los pacientes, pero sí son molestos y pueden determinar cambios en la TAD, que, a su vez, podría potencialmente llevar a eventos adversos. Un caso habitual de esto es aquellos pacientes que presentan, por ejemplo, hematuria mientras están con TAD, en los cuales muchas veces se le suspenden los antiagregantes plaquetarios, poniéndolos en riesgo de presentar un evento isquémico o trombosis del stent. De hecho, en el estudio ADAPT-DES el sangramiento luego de una angioplastia coronaria se asoció de manera significativa con mortalidad a 2 años (aumentándola en 5 veces), con un efecto mayor que el de presentar un infarto miocárdico¹⁵. En nuestro estudio el 4,4% de los pacientes refirió que se les cambió su TAD debido a sangrados.

El presente estudio presenta una serie de limitaciones, dentro de las cuales cabe destacar la naturaleza retrospectiva de la identificación de las hemorragias y los eventos cardiovasculares por medio de una encuesta, lo cual puede ser una fuente de sesgo. También, el número de pacientes presentados nos permite acercarnos a algunas conclusiones, pero sería ideal confirmar estos resultados en una cohorte mayor de pacientes. Finalmente, este estudio buscó validar un puntaje internacional (PRECISE-DAPT) en una cohorte chilena y no crear un puntaje propio de sangrado. Por esto, no se realizaron regresiones multivariadas para identificar predictores. Para un estudio de esta naturaleza el tamaño muestral es insuficiente. En conclusión, nuestros resultados sugieren que en esta cohorte de la vida real de pacientes con TAD la ocurrencia de sangramientos es un evento frecuente. Por lo tanto, el riesgo de presentar hemorragia debe ser un factor relevante que considerar al momento de la angioplastia coronaria y la selección de la duración de la TAD. El puntaje PRECISE-DAPT es una herramienta útil para predecir sangrados en nuestra población, aunque nuestros resultados sugieren que valores de corte algo menores que lo previamente publicado pueden ser más apropiados para la realidad local. Finalmente, la combinación de ambos puntajes permite identificar un grupo con muy bajo riesgo de tener sangrado con TAD.

Referencias

1. YUSUF S, ZHAO F, MEHTA SR, CHROLAVICIUS S, TONON G, FOX KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *The New England journal of medicine*. 2001;345(7):494-502.
2. NAVARESE EP, ANDREOTTI F, SCHULZE V, KOLODZIEJCZAK M, BUFFON A, BROUWER M, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*. 2015;350:h1618.
3. GARGIULO G, WINDECKER S, DA COSTA BR, FERES F, HONG MK, GILARD M, et al. Short term versus long term dual antiplatelet therapy after implantation of drug eluting stent in patients with or without diabetes: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Bmj*. 2016;355:i5483.
4. 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. *The New England journal of medicine*. 2014;371(23):2155-66.
5. LEVINE GN, BATES ER, BITTL JA, BRINDIS RG, FIHN SD, FLEISHER LA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(10):1082-115.
6. YEH RW, SECEMSKY EA, KEREIAKES DJ, NORMAND SL, GERSHLICK AH, COHEN 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(16):1735-49.
7. 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.
8. JEONG S, SOHN M, KIM JH, KO M, SEO HW, SONG YK, et al. Current globalization of drug interventional clinical trials: characteristics and associated factors, 2011-2013. *Trials*. 2017;18(1):288.
9. RODEGHIERO F, TOSETTO A, ABSHIRE T, ARNOLD DM, COLLIER B, JAMES P, et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010;8(9):2063-5.
10. MEHRAN R, RAO SV, BHATT DL, GIBSON CM, CAIXETA A, EIKELBOOM J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-47.
11. 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. *The New England journal of medicine*. 2015;372(19):1791-800.
12. CANNON CP, BHATT DL, OLDGREN J, LIP GYH, ELLIS SG, KIMURA T, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2017;377(16):1513-24.
13. BAVISHI C, TRIVEDI V, SINGH M, KATZ E, MESSERLI FH, BANGALORE S. Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients with an Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *The American journal of medicine*. 2017;130(11):1325 e1- e12.
14. COLLET JP, CUISSET T, RANGE G, CAYLA G, ELHADAD S, POUILLOT C, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *The New England journal of medicine*. 2012;367(22):2100-9.
15. GENEREUX P, GIUSTINO G, WITZENBICHLER B, WEISZ G, STUCKEY TD, RINALDI MJ, et al. Incidence, Predictors, and Impact of Post-Discharge Bleeding After Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(9):1036-45.